B 5127

RADIOAKTIV INDIUM VEGYÜLETEK PREKLINIKAI ÉS KLINIKAI RADIOFARMAKOLÓGIÁJA

Doktori disszertáció

Pál Imre

Budapest

1985.

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 14

B 51
SZTE Egyetemi Könyvtár
SZEGED
14

SZEGEDI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM KÖZPONTI KÖNYVTÁRA
SZEGED

E 2.475

TARTALOMJEGYZÉK

	Oldal
1. BEVEZETÉS	1
2. A TÉMA INDOKLÁSA ÉS CÉLKITÜZÉSEI	3
3. SAJÁT MUNKA	8
3.1. Az indium, és az indium vegyületekre vonatkozó fizikai, kémiai és biológiai adatok	11
3.1.1. Az indium fizikai tulajdonságai	11
3.1.2. Az indium és indium vegyületek kémiai tulajdonságai	18
3.1.3. Az indium és indium vegyületek biológiai tulajdonságai	23
3.2. Inaktiv indium vegyületek készitése	25
3.3. Preklinikai vizsgálatok inaktiv indium vegyületekkel	3o
3.3.1. Az indium vegyületek akut toxicitási vizsgálata	34
3.3.2. Patológiai vizsgálatok	39
3.3.3. Ártalmatlansági vizsgálat dózisának kiszámitása	41
3.3.4. Az inaktiv indium vegyületekkel végzett preklinikai vizsgálatok összefoglalása	42
3.4. Radicaktiv indium nuklidok előállitása	43
3.4.1. Cd-115-In-115m radionuklid generátor, In-115m előállitása	46
3.4.2. Radioaktiv In-113m előállitása	51
3.4.3. In-114m radionuklid előállitása	53
3.4.4. Radionuklid tisztaság meghatározása	56
3.4.4.1. In-115m radionuklid tisztaság meghatározása fizikai felezési idő alapján /"kihüléses"módszer"/	57

3.4.4.2. Radioaktiv tisztaság meghatározás fizikai felezési idő meghatározással /In-115m/ 58
3.4.4.3. In-115m radionuklid tisztaság meghatározása gamma spektrum alapján 62
3.4.5. Felezési rétegvastagság megállapitása 63
3.4.6. Radioaktiv In-nuklidokkal történő vizsgálatok összefoglalása 64
3.5. Radioindiummal jelzett vegyületek előállitása és vizsgálata 67
3.5.1. Radioaktiv indiummal jelzett kolloidok előállitása 71
3.5.2. Radioaktiv indiummal jelzett komplexek előállitása 79
3.5.3. A radioaktiv indiummal jelzett vegyületek radiokémiai tisztaságának vizsgálata 86
3.5.4. Összefoglalás 9o
3.6. Farmakokinetikai vizsgálatok kisérleti állatokon radioaktiv indium vegyületekkel 91
3.6.1. Eloszlási vizsgálatok 92
3.6.2. Radioaktiv indium vegyületek egésztest retenciójának mérése patkányokban 1o5
3.6.3. Összefoglalás 111
3.7. In-115m radioaktiv vegyületek összehasonlitása referencia radioaktiv gyógyszerekkel 113
3.7.1. In-115m indium-hidroxid és Au-198 kolloid összehasonlitó vizsgálata patkányban 114

3.7.2. In-114m-EDTA és Cr-51-EDTA összehasonlító vizsgálata kutyában 115
3.7.3. Összefoglalás 12o
3.8. In-115m-EDTA "tumor-affinitás" vizsgálata 12o
3.9. Radioaktiv indium vegyületek, indium ionok kötődése a vér alkotó elemeihez 121
3.9.1. Összefoglalás 127
3.1o. Az emberi szervezet /egésztest/ és a szervek sugárterhelésének becslése az állatkisérletes adatok alapján 128
3.11. A preklinikai vizsgálatok összefoglaló értékelése 135
3.12. In-115m, In-113m jelzett indium-hidroxid, indium-foszfát kolloidok humán farmakokinetikai vizsgálata, és klinikai alkalmazása 138
3.12.1. Összefoglalás 145
3.13. Az In-115m, In-EDTA,-DTPA és In-113m, In-EDTA, -DTPA humán farmakokinetikai vizsgálata és klinikai alkalmazása 146
3.13.1. Összefoglalás 152
3.14. Különböző fajlagos aktivitásu In-114m jelzett In-citrátok és In-EDTA humán egésztest retenció és elimináció meghatározása 153
3.14.1. Összefoglalás 168

4. ÁLTALÁNOS ÖSSZEFOGLALÁS
5. IRODALOMJEGYZÉK

KÖSZÖNETNYILVÁNITÁS

A disszertáció befejezésekor hálával gondolok mindenkire, aki a munka elvégzését lehetővé tette, ill. éveken át segitette.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Lépes Péter főigazgató főorvosnak, hogy a dieszertáció megirására a lehetőséget biztositotta.

Dr. Sas Vilmos osztályvezető főorvost azért illeti köszönet, mert nemcsak lehetőséget adott a munka befejezésére, de annak megirását szorgalmazta, s biztatásával is segitett.

Dr. Tétényi Pál, az MTA Izotop Intézet igazgatója tette lehetővé, hogy az intézetben a radioaktiv vegyületeket előállitsam, és azokat vizsgálataimban felhasználhassam. Mindezekért fogadja hálás köszönetemet.

Több mint 2o éves kisérleti és klinikai munkában való együttmüködésükért, külön köszönet illeti Dr. Törkő Jánost, Dr. Gács Jánost, Dr. Földes Jánost, Dr. Molnár Gyulát, Dr. Krasznai Istvánt, Dr. Andrási Andort, Dr. György Lajost és Farkas Györgyöt.

1. BEVEZETÉS

A nukleáris medicina a modern orvostudomány egyik dinamikusan fejlődő ága. Az elmult húsz év folyamán tapasztalt fejlődés többek között annak is köszönhető, hogy a radioizotópos in vivo vizsgálatok az un. "non invasiv" beavatkozások közé tartoznak. A segitségükkel nyerhető információk megegyeznek bizonyos hagyományos eljárások segitségével kapott értékes eredményekkel, sőt, bizonyos esetekben felül is mulják azokat.

Mivel a nukleáris medicia müveléséhez radioaktiv gyógyszerekre van szükség, szükséges, hogy hazánkban is foglalkozzunk az izotop diagnosztikai laboratóriumok jobb gyógyszerellátását elősegitő radiofarmakonok kutatásával.

Radiofarmakonnak nevezem azokat a gyógyszerészeti előirások szerint készült diagnosztikai, vagy terápiás célra használt gyógyászati készitményeket, amelyek nyilt formában, spontán bomló radionuklidot tartalmaznak szervetlen, vagy szerves vegyületek formájában /Pál, 1964a/. Nem tekintem radiofarmakonnak a zárt terápiás sugárforrásokat /Co-60, Ir-192, Ta-182, stb./, valamint a H-3, C-14 jelzett

gyógyszereket és metabolitjaikat, amelyeket pl. farmakokinetikai vizsgálatok céljára állitanak elő, és állatkisérletekben, vagy humán vizsgálatokra használnak, még abban az esetben sem, ha bizonyos gyógyszerészeti előirásoknak /sterilitás, apyrogenitás/ eleget tesznek.

2. A TÉMA INDOKLÁSA ÉS CÉLKITŰZÉSEI

Munkám a radioaktiv indium vegyületek preklinikai és radiofarmakologiai vizsgálatával foglalkozik. Ez a kutató.munka jellegét illetően alkalmazott kutatás, mivel az elért eredményeket minden egyes alkalommal igyekeztem a nukleáris medicina gyakorlatába átültetni, amit az mindig igazolt.

A nukleáris diagnosztikában használatos radiofarmakonok bővitése céljából felmerült az a lehetőség, hogy az általam és Törkő által /1966b/ kidolgozott Cd-115-In-115m orvosi radionuklid generátorból nyerhető In-115m radionuklid segitségével ujabb diagnosztikai célokra alkalmas radiofarmakonok nyerhetők.

Célom az is volt, hogy összefoglaljam az indium, mint radiofarmakon törzskönyvezéséhez /hivatalos engedélyezéséhez/ szükséges elővizsgálatokat, és azok minőségének, veszélytelenségének és hatásosságának fejlesztésére irányuló tevékenységem tapasztalatait.

Az ember számára saját felfedezései állandó veszélyt jelentenek. A radiofarmakonok sem kivételek ezen megállapitás alól. Az elmult évtizedekben

1945-től bevezetett kb. 5oo radiofarmakon alkalmazása következtében a radiofarmakonok veszélytelensége /ártalmatlansága/ és hatásossága foglalkoztatja a radiofarmakológusokat, de csak az 197o-es évek elején bekövetkezett tragikus események /In-113m és Tc-99m jelzett vas III-hidroxid makroaggregátumok tüdőszcintigráfiás alkalmazása letális szövődménynyel/ után derült ki, hogy elégtelenek azok a módszerek, amelyekkel mind a radiofarmakonokat előállító kutatók, mind a klinikusok a radiofarmakonok ártalmatlanságát és hatásosságát értékelték. Azóta már számos országban a régi és az uj radiofarmakonok alkalmazását törvények és rendeletek szabályozzák.

Hazánkban jelenleg kb 7o hazai törzskönyvezett radiofarmakont, radioaktiv vegyületet használunk. Az 1967-ben megjelent VI. Magyar Gyógyszerkönyv /Ph Hg VI/ még csak 4 radiofarmakon monográfiáját tartalmazta /Pál. 1967b/. A radiofarmakonok törzskönyvezésével a 19/197o. sz. Eü. Min. utasitás foglalkozik. Ez az utasitás azonban a jelenlegi követelményeknek megfelelően nyilvánvalóan bővitésre szorul.

Az utóbbi lo évben a radiofarmakonok ártalmatlanságát és hatásosságát értékelő módszerek terén

igen nagy fejlődés tapasztalható, pl. referencia radioaktiv gyógyszerek alkalmazása, jelzett metabolitok vizsgálata, stb. Ennek ellenére jelenleg még bármely módszert is alkalmazzuk, teljes bizonyossággal nem lehet megállapitani a teljes ártalmatlanságot. Ezért különösen indokolt minden lehető eszköz igénybevétele a preklinikai vizsgálatok során. Emellett a biológiailag aktiv radioaktiv vegyületek alkalmazása emberen bizonyos veszéllyel járhat, ami a készitmény klinikai alkalmazása előtt végzett leggondosabb és legalaposabb tudományos vizsgálatokkal sem kerülhető el. Azokat a körülményeket, melyek az egyén, vagy a közösség szempontjából bizonyos veszélyt jelenthetnek, ideértve az uj radiofarmakonok bevezetését is, a hasznosság és a káros hatások arányának mérlegelésével kell elbirálni. Ez az elbirálás azt jelenti, hogy a radiofarmakon várható hasznos /diagnosztikai, vagy terápiás/ hatását a korai vizsgálatokkal kimutatott esetleges veszély tudatában kell mérlegelni.

A radiofarmakon kivánt hatásait két szempontból vizsgáljuk. Az első, és legfontosabb, hogy a radiofarmakon hatásosságára vonatkozó laboratóriumi vizsgálatok eredményei elegendő bizonyitékot szolgáltassanak a radiofarmakon valódi diagnosztikai,

vagy terápiás jelentőségéről, mielőtt a vegyületet emberen kipróbálják. Másodszor, a radiofarmakon alkalmazásának a célja is fontos. Igy a nagyobb sugárterhelés /radiotoxicitás/ lehetősége is megengedhető olyan radiofarmakon esetében, amelyet sulyos betegség /pl. malignus tumor/ diagnosztizálására akarnak használni, ugyanakkor nem javasolt, ha nagyobb biztonsággal és kevésbé veszélyes radiofarmakon, vagy más diagnosztikai módszer áll rendelkezésre.

Egy uj radiofarmakon állatokon végzett farmakológiai és farmakokinetikai vizsgálatának az eredményei bizonyos támpontot szolgáltatnak a radiofarmakon viszonylagos ártalmatlansága, hatásossága és hatásmechanizmusa szempontjából az emberen való alkalmazás esetén. Az ilyen vizsgálatok azonban néha elkerülhetetlenül téves előrejelzések alapjai is lehetnek, amelyeket okvetlenül fel kell ismerni.

Számtalan, az állatkisérletekben megállapitott farmakológiai hatás érvényes emberre vonatkozóan is. Az ilyen hatások előrejelzésében az állatkisérleteknek igen nagy jelentősége van. Számos toxikus hatás is előre megjósolható az állatokon végzett megfigyelések alapján /Pál 1963a/. Jelenlegi tudásunk szerint azonban néhány jelentős toxikus

hatásra az állatkisérletek alapján nem lehet következtetni, ez pedig az állatkisérletek korlátozott értékére utal. Ezért mindent el kell követnünk annak érdekében, hogy minél alaposabb ismereteket szerezzünk a különböző fajok farmakologiai viselkedése terén tapasztalható különbségek és hasonlóságok tisztázása érdekében.

A radiofarmakonoknál a felhasználás célja,az alkalmazás módja szintén szerepet játszanak az állatkisérletek eredményeiben. Figyelembevéve ezeket a tényezőket, helytelen lenne a radiofarmakon preklinikai értékelésének követelményeit merev szabályokhoz kötni. Ez vonatkozik a radiofarmakon klinikai értékelésére is.

3. SAJÁT MUNKA

Az általam vizsgált témát 1964-ben kezdtem meg, és kisebb-nagyobb megszakitásokkal 1982-ben fejeztem be. Az volt a célom, hogy egy uj radiofarmakont, ill. csoportot az előállitástól a felhasználásig követve dolgozzak ki. Miután ez a munka igen sokrétü, különböző tipusu vizsgálatokat és különböző, speciális felszerelésü laboratóriumokat igényel, ezért a vizsgálatokat különböző helyeken végeztem. Néhány vizsgálatot, részfeladatot ezen belül - természeténél fogva - munkatársak bevonásával lehetett kivitelezni /pl. klinikai vizsgálatok/, jelen munka azonban saját önálló kutatásaim eredményéről ad számot.

A radioaktiv indium vegyületek előállitása az Országos Atomenergia Bizottság, ill. később a Magyar Tudományos Akadémia Izotop Intézetében történt. A toxikológiai vizsgálatokat a Magyar Tudományos Akadémia Központi Orvostudományi Kutató Intézetének Gyógyszertani Osztályán végeztem. A Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinikájának és III. Belgyógyászati Klinikájának Izotop Laboratóriumában került sor a radioaktiv indium vegyületek

farmakokinetikai és humán klinikai farmakologiai vizsgálatának elvégzésére. Utóbbiak egy részét az Országos Onkológiai Intézet és a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Radiologiai Klinika Izotop Laboratoriumában végeztem. A F.J. Curie Országos Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézetben az In-114m jelzett vegyületek egésztest-retenciós vizsgálatát patkányokon, mig a humán vizsgálatokat a Magyar Tudományos Akadémia Központi Fizikai Kutató Intézetének Sugárvédelmi Osztályán volt lehetőségem elvégezni. A Szegedi Orvostudományi Egyetem Központi Izotop Laboratoriumában realizáltuk a Sn-113-In-113m generátor és az In-113m In-foszfát kolloid klinikai alkalmazásával kapcsolatos munkákat. A gammakamerás vizsgálatokat 1966-67-ben Prágában a Thomayerova Kórház Központi Izotop-diagnosztikai Osztályán végeztem.

Az indium radionuklidok, különösen az In-115m értékes sugárfizikai és radiokémiai tulajdonságai alapján /rövid fizikai félidő, közepes gamma energia, radionuklid generátor segitségével "hordozószegény" állapotban történő előállitás, stb./ felmerült a lehetőség, hogy uj radiofarmakont /farmakonokat/ lehet vizsgálatok céljára előállitani. Ezért az alábbi munkamenet szerint végeztem kisérle-

teimet:

1./ az indium és az indium vegyületekre vonatkozó fizikai, kémiai, és biológiai adatok összegyüjtése.

2./ inaktiv indium vegyületek készitése

3./ preklinikai vizsgálatok inaktiv indium vegyületekkel /akut toxicitási vizsgálatok, patológiai vizsgálatok, ártalmatlansági vizsgálat dózisa/

4./ radioaktiv indium nuklidok: In-115m, In-113m, In-114m előállitása és vizsgálata /radionuklid tisztaság, felezési rétegvastagság meghatározása/

5./radioindiummal jelzett vegyületek előállitása és vizsgálata /kolloidok, komplexek előállitása, a komplexek radiokémiai tisztaságának meghatározása/

6./ farmakokinetikai vizsgálatok kisérleti állatokon radioaktiv indium vegyületekkel

7./ In-115m radioaktiv vegyületek összehasonlitó vizsgálata referencia radioaktiv gyógyszerekkel

8./ In-115m EDTA "tumor affinitás" vizsgálata

9./ radioaktiv indium vegyületek, indium ionok

kötődése a vér alkotó elemeihez

10./ Az emberi szervezet /egésztest/ és a szervek sugárterhelésének becslése az állatkisérletes adatok alapján

11./ Végleges gyógyszerformák kidolgozása

12./ humán farmakokinetikai vizsgálatok

13./ klinikai alkalmazás /In-kolloidok, In-EDTA, In-DTPA/.

3.1. Az indium, és az indium vegyületekre vonatkozó fizikai, kémiai, és biológiai adatok

3.1.1. Az indium fizikai tulajdonságai

Ahhoz, hogy a radioaktiv indium nukleáris medicinában a diagnosztikai felhasználásával kapcsolatos problémákat megközelithessük, szükséges, hogy rövid áttekintést szerezzünk azok fizikai, kémiai és biológiai adatairól. 1965-ig a radioaktiv indium humán alkalmazásáról sem a hazai, sem a külföldi szakirodalomban adatot nem találtam, ezért szükséges

volt az indiumra vonatkozó adatok összegyüjtése.

A természetben az indiumnak az In-113 tömegszámu izotopja fordul elő stabil formában 4,23 %-ban az In-115 $6.1o^{14}$ év /továbbiakban a hatványok jelzésére a következő formulát használom: 6.1o/+14/ év/ fizikai felezési idővel 95,77 %-ban található, a 49. rendszámu indium atomsúlya :114,82.

Az indiumnak mesterségesen 32 radionuklidját állitották elő, amelyek közül a 1o percnél hosszabb fizikai felezési idejüek az 1.sz. táblázatban szerepelnek.

Az indium ezüstfehér, igen puha fém. Jó elektromos vezető. Fajsulya: 7,28 g/cm^3. Olvadáspont: 155°C, forráspont: 2o7o°C. Normál potenciál In/In /III/:-o,34 Volt. Valódi fém. Elektron negativitás: 1,5.In/III/ ion rádiusz: o,o81 nm. Termikus neutronokra /E:25 eV/ hatáskeresztmetszet:

In-113:194 barn,

In-115:63 barn /Sunderman és munkatársai, 196o/.

Az elméletileg létező un. "hordozómentes" /a rendszerben csak radioaktiv indium atomok találhatók/ indium radionuklidok tömege:

In-111:2,39.1o/-9/ g In/37 MBq

In-113m:6,o.1o/-11/

In-114m:4,37.1o/-8/

Indium radionuklidok /$T_{1/2}$ fiz. > 1om/

1.sz.táblázat

Nuklid	$T_{1/2}$ fiz.	Bomlás tipusa	Előállitás
In-1o7	33 m	béta+,EC	Cd-1o6/d,n/In-1o7
In-1o8m	57m	béta+,EC	Ag-1o7/alfa,3n/In-1o8
In-1o8m	39m	béta+,EC	Ag-1o7/alfa,3n/In-1o8m
In-1o9	4,3 h	béta+,EC	Ag-1o7/alfa,2n/In-1o9
In-11om	4,9 h	EC	Ag-1o9/alfa,3n/In-11om
In-11o	66 m	béta+,EC	Ag-1o7/alfa,n/In-11o
In-111	2,81 d	EC	Cd-11o/d,n/In-111
In-112	14,4 m	béta+,EC	Ag-1o9/alfa,n/In-112
In-112m	2o,7 m	IT	Ag-1o9/alfa,n/In-112m
In-113m	1,7 h	IT	Sn-113 leányeleme
In-114m	5o d	IT,EC	In-113/n,gamma/In-114m
In-115m	4,5 h	béta-,IT	Cd-115 leányeleme
In-116	54 m	béta-	In-115/n,gamma/In-116
In-117	45 m	béta-	Cd-116/n,gamma/In-117
In-117m	1,93 h	béta-,IT	Cd-116/n,gamma/In-117m
In-119m	17,5 m	béta-,IT	Sn-12o/gamma,p/In-119m
In-121	32 m	béta-	Sn-12o/d,n/In-121
In-121m	11,5 m	béta-	Sn-12o/d,n/In-121m

Béta+=pozitron, béta-=negatron, n=neutron, alfa=He-4 atommag, EC=elektron konverzió, IT= izomer átmenet,

In-115m = metastabil, In-115 radionuklid

$T_{1/2}^{fiz.}$ = m minutum : perc

h hora : óra

d die : nap

In-115m :1,65.1o/-1o/

In-115 :1,68.1o/+6/ g In/37MBq

Ez utóbbihoz kiegészités: 1 g fém indiumban /5,3.1o/+21/ atom/ másodpercenként 21 darab In-115 bomlik el.

37 MBq In-115m teljes lebomlásakor 3,43.1o/-9/ Bq In-115 keletkezik, ami évente o,11 bomlást jelent. A diagnosztikai jelentőségü radioaktiv indium nuklidok bomlási adatait a 2. sz. táblázat mutatja be.

A diagnosztikai jelentőségü radioaktiv indium nuklidok bomlási adatai, Dillman és Von der Lage/1976/ és Lederer és mtsai /1978/

2.sz. táblázat

In-111

$T_{1/2}$:2,81 d

bomlás:EC

Sugárzás	átlag/bomlás	átlagenergia/bomlás
gamma-1	o,8559	o,172o
KLM IC e^-	o,oo36-o,o896	o,1452-o,1713
gamma-2	o,9395	o,247o
KLM-IC e^-	o,oo24-o,o5o7	o,22o2-o,2463
K X	o,o237-o,4663	o,o231-o,o267
Auger e^-	o,oo67-2,2886	o,ooo6-o,o255

In-113m

$T_{1/2}$:1,7 h

bomlás:IT

gamma-1	o,62o6	o,3916
KLM IC e^-	o,o5o3-o,2668	o,3637-o,391o
K X	o,oo65-o,1243	o,o242-o,o279
Auger e^-	o,o11o-o,6846	o,ooo6-o,o233

In-114m /kisérleti célra !!/

$T_{1/2}$:5o,o d

bomlás:IT,EC

gamma-1	o,17oo	o,192o
gamma-2	o,o35o	o,558o
gamma-3	o,o35o	o,724o
KLM IC e^-		o,164o-o,188o

In-115m

$T_{1/2}$:4,5 h

bomlás:IT, béta

gamma-1	o,3925	o,3356
KLM IC e^-	o,o29o-o,4356	o,3o77-o,3349
K X	o,olo6-o,2o3o	o,o242-o,o279
Auger e^-	o,oo28-1,o546	o,ooo6-o,o266
béta-1	o,o55o	o,2772

3.1.2. Az indium és indium vegyületek kémiai tulajdonságai

Az indium relative ritka fém. A földkéregben 1.1o/-5/ %-ban fordul elő, és igy az elemek gyakorisági sorrendjében az indium a 68. helyen áll. Az indiumnak saját ásványa nincs, 1863-ban Reich és Richter szinképelemzéssel fedezték fel: a szfalerit /ZnS/ vizsgálata során igen intenziv indigókék szinü szinképvonalat találtak /3o79 Å/, amely addig ismeretlen volt. Az elnevezés az indigó szóból ered. A fém indium előállitása indium tartalmu cink és kadmium ércek kohászati maradékából történik. Elektrolitos tisztitás után 99,95%-os tisztaságu fém indium választódik le, amelyet még tovább tisztitanak. Az indium-fém termelése az 196o-as évek elején nem haladta meg az évi 1o tonnát világviszonylatban. A fém indium felhasználási területe: korrózióvédelem, optikai tükrök bevonása, tranzisztor gyártás, infravörös detektorok készitése. E két utóbbi felhasználási terület az indium fémben 1-1o ppm szennyezést /Zn, Cd/ enged meg. Az indium vegyületek közül az In/III/-oxid és az In/III/-szulfid nyer ipari felhasználást fotoellenállásokként és üveg szinezőként.

A fém indium a periodusos rendszer III A csoportjához tartozó elem, igy kémiai tulajdonságait tekintve az aluminiumhoz, a galliumhoz, a thalliumhoz hasonlit. Vegyérték elektronháj szerkezete: $5\ s^2 5p^1$. A fém indiumot a sósav hidegen lassan, melegitve gyorsabban oldja hidrogén felszabadulás és In/III/ ionok képződése közben. Az indium vegyületei közül vizes oldatban az In^{3+} ionok a legállandóbbak.

A vizben oldható indium/III/ sók a következők: -klorid, -nitrát, - szulfát, -bromid, -jodid, és a -perklorát.

A fém indium ecetsavban, oxálsavban oldódik.

A vizben oldható indium/III/ sók hig vizes oldatban hidrolizálnak. Indium/III/-klorid oldatból pH: 3,41-3,43 értéknél kezd az In/III/-hidroxid csapadék leválni. pH: 6-13 érték között az In/III/--hidroxid leválása teljes. Erős alkáli lugokban kis mértékben oldódik-amfoter jelleg.

Az In^{3+}-ion vizben 6 viz molekulát köt meg /koordinációs szám: 6/. Az $In(OH)_3$ csapadék In^{3+}-ionokat köt meg, és sokmagvú $In(OH)_2$, $In_3^{/3+/n}$ kation keletkezik, ami globularis kolloid formát vesz fel. Az $In(OH)_3$ oldékonysága /In^{3+}/:10^{-12}/ mol/liter, azaz $1{,}15.10^{-13}$/ g In/ml, o,115 pikogram In/ml.

Ezen igen kis érték alapján azt mondhatjuk, hogy az indium/III/-hidroxid gyakorlatilag oldhatatlan.

Oldhatatlan csapadék formájában választhatók le ezen kivül az indium/III/-szulfid, az indium/III/--foszfát hig sósavas közegből /o,ol-o,ool n/ /Gmelin 1936/.

Az indium/III/-hidroxid meleg borkősav oldatban oldódik. Az oldódás abban az esetben teljes, ha az indium/III/-hidroxid és a borkősav mólaránya 1:3.

Az indium hidroxid csapadék 1:3 mólarányban a nátrium citrát oldatában is feloldódik.

Az indium -ion/In^{3+}/ széles pH tartományban /pH 2-1o/ stabil komplexet képez etilén - diamin--tetraacetáttal /EDTA/, poliaminokarbonsav komplexképzővel. Az In^{3+}, mint a többértékü kationok /kis ionrádiusz, nagy töltés/, elektrodonor atomokat tartalmazó funkcionális gyökökkel rendelkező vegyületekkel komplexeket-kelátokat képez. Ebben a vonatkozásban az alábbi funkcionális gyökök szerepelnek:

N:R-NH_2, R-NH-, R_3N,

O:R-OH, R-COOH, R_2=C=O

R-/OH/-COOH

S:R-SO_3H, R-SH, R=C=S

P:R-PO_4H

A komplexképző molekulán belül több funkcionális gyök is lehet. In-EDTA esetében a komplex képződés sematikusan az

$$In^{3+} + EDTA^{4-} \rightleftarrows In\text{-}EDTA$$

egyenlettel irható le. A reakció termodinamikai stabilitási állandója:

$$K = \frac{[In\ EDTA]}{[In^{3+}][EDTA^{4-}]}$$

arányos a képződött komplex stabilitásával, ezért a K egyensulyi állandót képződési, vagy stabilitási állandónak is nevezzük. A gyakorlatban a stabilitási állandók logaritmusaival számolunk. A fém-komplexek képződése az oldat pH-jától függ. A hidrogén-ion koncentráció növelésével a fém-ion komplex képződése visszaszorul.

Pl:

log K In-EDTA: 25,3,

pH:3 : 14,7,

pH: 7,4 : 22,o.

Az indium/III/-kation dietiléntriamin-pentaa-

In-komplexek termodinamikai stabilitási állandója /Sillen 1971/

3. sz. táblázat

Komplex	Stabilitási állandó /log K/
$InCl_3$	2,44
InF_3	3,67
$In/SCN/_3$	2,34
In-formiát	2,74
In-acetát	3,5o
In-laktát	9,6o
In-oxalát	5,3o
In-maleát	5,o
In-citrát	1o,6
In-tartarát	9,2
In-glicinát	9,3
In-merkaptopropionilglicinát MPG	15,3
In-acetonilacetát	8,o
In-aszkorbinát	13,8
In-szalicilát	2,65
In-hidroxikinolinát oxin	12,o
In-nitroiltriacetát NTA	18,5
In-hidroxietiléndiamintetraacetát HEDTA	21,3
In-etiléndiamintetraacetát EDTA	25,3
In-ciklohexandiamintetraacetát CHDTA	27,4
In-dietiléntriaminpentaacetát DTPA	28,4

cetáttal stabil komplexet képez /In-DTPA/, belső komplex képződés közben. Ez esetben oktodentát képződik, 8-as koordinációs számmal.

Az indium-komplexek termodinamikai stabilitási állandója Sillen /1971/ szerint az alábbi összeállításban szerepel /3.sz. táblázat/.

3.1.3. Az indium és indium vegyületek biológiai tulajdonságai

Az indium és indium vegyületek kismértékü gyakorlati alkalmazása miatt a biológiai tulajdonságokról kevés adat áll rendelkezésre. Az ICRP II /1960/ az átlag ember kémiai összetételében az indium nem szerepel, a felsorolt 46 elem között. A szintén a III A csoportba tartozó galliumból a 70 kg-os "standard man"-ben is csak 2 mikrogrammnál kevesebbet mutattak ki. A legérzékenyebb analitikai módszerrel galliumból 10/-11/g Ga /g minta mennyiséget, mig az indiumból 3.10/-13/g In/g minta mennyiséget lehet kimutatni reaktorban neutron aktivációs analizissel. Ezzel a módszerrel humán szövetekben nem találtak indiumot. Oettingen /1931/ szerint az indium/III/-klorid minimális halálos dózisa /MLD/

egereken: 6o mgIn/kg testsuly. Az indium-klorid toxikus hatására különböző formában jelentkező bénulások, rángógörcs, gyors, és görcsös belégzés, majd fulladásos halál áll be. A subletális dózisok hatása vérszegénységben és testsuly csökkenésben nyilvánul meg.

McCord és mtsai /1942/, Harrold és mtsai /1943/ indium-klorid, indium-szulfát és fém indium toxikológiai vizsgálatát végezték el. i.v. adással, ill. subcután beültetés formájában nyulakon, patkányokon, és tengerimalacokon. Az i.v. adott indium mennyisége o,5-16 mg In/kg testsuly között változott. Kis dózisok esetén a toxikus hatás sulycsökkenésben, bénulásokban, strichnin-okozta görcsökhöz hasonló görcsökben nyilvánult meg az izmokban, majd az állatok elhullása következett be. A szövettani vizsgálatok i.v. adás után a tüdőkben, májban, vesetubulusokban bevérzéseket mutattak ki. A máj parenchyma sulyos nekrózisát is megfigyelték, valamint sulyos vérképzési zavarokat is. Nyulakban indium-kloridból o,64 kg In/testsuly kg. dózis lo nap alatt teljes elhullást eredményezett. A subcután és az i.v. adott halálos dózisok aránya: 4:1. McCord és mtsai /1942/ az indium/III/-ionok toxicitását a -merkuri/Hg II/,-uranil-ionok toxicitásával egyenértékünek minősitik. Letalitás: DL_{50}/egy napos/: 8,4-9,6 mg. In/kg /In Cl_3formában/.

Durbin és mtsai /1956/ In-114m indium-kloridot adtak patkányoknak subcután. A szervek indium halmozására és az indium kiürülésére a következő értékeket mutatták ki:

halmozás %	kiürülés /$T_{1/2}$bio/
vese: 4	6o d
lép: 2	48 d
máj: 17	58 d
csont: 18	57 d
bőr: 21/?/	67 d

Selye és mtsai /1965/ az indiumot más nehéz fémekkel /Pb/ és ritka földfémekkel /La, Ce/ együtt "calcergén" anyagoknak minősitették, amelynek parenteralis adása után direkt kalcifikációt okoz a kisérleti állatokban /kalcium szelektiv lerakódás különféle szövetekben/.

3.2. Inaktiv indium vegyületek készitése

Az inaktiv indium vegyületek készitésének célja az volt, hogy az akut toxicitási vizsgálatokhoz

pontosan definiált, általam technológiai szempontból is ismert vegyületet használjak. Az indium vegyületek készitésénél gyógyszertechnológiai szempontok is felmerültek, amelyek tisztázását jobb inaktiv vegyületekkel elvégezni, feltárni. Az általam készitett inaktiv indium vegyületek közül az In-EDTA, In-DTPA, az In-citrát, és az In-tartarát az irodalmi adatokból ismert volt /In-komplexometriás meghatározása/, mig az In-merkaptopropionilglicinát és az In-Desferal előállitásáról irodalmi adat nem állott rendelkezésemre.

Indium/III/-klorid előállitása.

Törzsoldatként a különböző indium vegyületek előállitására 1M In oldatot készitettem $InCl_3$ formában. Alapanyagként $InCl_3.2H_2O$ /Fluka, Switzerland/ használtam, amelyhez oldószerként o,olM sósavat /Hoechst pa/ adtam. Igy az indium-klorid nem hidrolizált. A koncentrált sósav higitásához steril desztillált vizet alkalmaztam. Az elkészült törzsoldatot 5,1o,18 ml.-es gumidugós, aluminium fóliával zárt üvegekbe osztottam, majd a Gyógyszerkönyv előirásainak megfelelően autoklávban sterilizáltam. E törzsoldatból különböző higitásu indium klorid oldatokat készitettem több lépésben, 1; o,1; o,oo1;

o,ooo1 M-os koncentrációkban. A készült higitásokat G-4-es üvegszürőn történt szürés után, üvegekbe leosztva szintén sterilizáltam autoklávban. A tiszta, szálmentes oldatok hat hónapon át nem változtak, pH-juk változatlanul 2-es értéken maradt.

Indium/III/-citrát előállitása.

Funkcionális csoportok: HO^-, COO^-, hidroxitrikarbonsav. Alapanyag: 1M In Cl_3 oldat

3,3 %-os Natr. citr. inj. Ph.Hg. VI.

Az $InCl_3$ oldatból steril 8,4 %-os nátrium-hidrogénkarbonát oldattal az $In/OH/_3$ csapadékot leválasztottam, majd steril desztillált vizzel a kocsonyás csapadékot az üvegszürőn 3 izben mostam. 3 mólnyi feleslegben adott meleg Natr. citr. inj. oldatban az $In/OH/_3$ csapadék maradék nélkül oldódik. Higitásához steril o,9%-os nátrium klorid oldatot használtam. Az oldat jellemzői: ionkoncentráció: 5 mg In/ml, 13,22 mg In citrát /ml, Ms: 3o4.

Szürés, sterilizálást követően az anyag hat hónap után is tiszta, csapadékmentes.

Indium-EDTA készitése.

Funkcionális csoportok: $=N-CH_2-CH_2-N=$, COO^-,

poliaminopolikarbonsav. Alapanyag: 1M $InCl_3$oldat o,53M Na_2Ca EDTA /EDTA -Cal,Spofa, GSSR/

Az Indium-EDTA kelát készitésénél 1 térfogat-egységnyi ml $InCl_3$ oldathoz 2 térfogategységnyi o,53M $Na_2CaEDTA$ oldatot adtam. Az oldatot felforraltam, bár az In-EDTA komplex képződését nem kell melegitéssel segiteni, mint a Cr-EDTA esetében. Az oldat pH-ját 8,4%-os steril nátrium-hidrogén-karbonáttal pH: 7,1 értékre állitottam be. Szürés után autoklávban sterilizáltam. Az oldat jellemzői:
In-EDTA ms: 453,
37,8 mg In/ml-t, 149 mg In-EDTA/ml-t tartalmazott. A o,33 M-os In-EDTA törzsoldatból steril o,9%-os nátriumkloriddal történt higitás után 3,3.1o/-2/, 3,3.1o/-3/, 3,3.1o/-4/, 3,3.1o/-5/-ös higitásokat készitettem. Az In-EDTA oldatok hat hónapi megfigyelési idő alatt nem változtak, csapadék leválás, elszineződés nem történt. Az oldatokat fénytől védve, szobahőmérsékleten tároltam.

Indium-DTPA készitése.

Funkcionális csoportok: =N-R, COO^-,$=N-C_2H_4-N/-N/C_2H_4/-C_2H_4-N=$. Ms: 65o.
Alapanyag: 1M $InCl_3$ oldat,

Na_3Ca-DTPA/K and K Lab. Calif.USA/

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 14

A Na_3Ca-DTPA porból 247 mg-t 9,5 ml steril desztillált vizben feloldottam, majd 57,4 mg In-t tartalmazó $InCl_3$-t adtam hozzá. A pH beállitást steril nátrium bikarbonat oldattal végeztem pH:6,5-ra. Szürés, sterilizálás következett. Az anyag jellemzői: In koncentráció: 5,75 mg In/ml, 32,5 mg In-DTPA /ml. Az oldatból 5.1o/-3/ higitást készitettem. A kristálytiszta, szálmentes oldaton fénymentesen tárolva hat hónapon át sem lehetett szemmel látható változást látni.

Indium-merkaptopropionil-glicinát oldat készitése. /In-MPG/.

Funkcionális csoportok: HS^-, CO^{2-}, NH^{2-}, COO^-.

Alapanyag: 1o/-1/M $InCl_3$ oldat
MEPRIN Na-MPG /CIBA/

A merkaptopropionilglicinát-Na sójából 7oo mg-t 1o ml steril desztillált vizben oldottam, majd 9o°C-ra felmelegitettem, és 1 ml o.1M $InCl_3$ oldatot adtam hozzá cseppenként, keverés közben. Az oldat pH-ját steril nátrium-hidrogén karbonát oldattal pH:7-re állitottam be. Szürés, sterilizálás következett. Az anyag jellemzői: InMPG, Ms: 236,1,o mg In/ml, 2,o5 mg In-MPG/ml, 63,58 mg MPG/ml. Fénymentesen tárolva az anyag 1 hónapig nem változott.

Indium-Desferioxamin B/Indium-Desferal, In-DFOA/ készitése.

Funkcionalis csoportok: -CO-N/OH/-, NH_2, HO^-.

Alapanyag: o,1M $InCl_3$

Desferal/1-amino-6,17 dihidroxi 7,1o,18, 21 tetraoxo-27-/N-acetil-hidroxilamino--6,11,17,22 tetraazaheptaeikozán-metán-szulfonát/.

A liofilizált Desferalból 1oo mg/ml /o,152M/ oldatot készitettem, amely anyhén opaleszkált. 5 ml o,152 M Desferal oldathoz 1,7 ml o,1M $InCl_3$ oldatot csepegtettem vizfürdőn keverés közben. Az oldatot kétszeresére higitottam, majd nátrium-hidrogen karbonát steril oldatával pH:9 értékre állitottam be. Szürés G-5-ös szürőn. Az oldat jellemzői: Ms: 772,1,3 mg In/ml,8,7 mg In-DFOA/ml,26 mg DFOA/ml. A fénymentes, 4°C hütőszekrényben az In-DFOA 2 hét után kezdett opaleszkálni, majd az oldatból Desferal csapadék vált ki.

3.3. Preklinikai vizsgálatok inaktiv indium vegyületekkel

Általános megjegyzések.

A preklinikai vizsgálatokat toxikológiai és farmakológiai vizsgálatokra lehet felosztani. Ez a felosztás azonban inkább az áttekinthetőség kedvéért, semmint tudományos meggondolások alapján jött létre, hiszen a farmakológiai és toxikológiai vizsgálatok egymástól függenek, és azonos tudományos elveken alapulnak. A vizsgálatok eredményét egyeztetni szükséges. Igy pl. az akut toxicitási vizsgálatok a farmakologus vizsgálatához, a farmakológus vizsgálatai viszont a toxikológusnak nyujtanak támpontot az eredmények értékeléséhez.

Az állatokon végzett farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok eredményei alapján az emberek és az állatok közötti különbségek ellenére is gyakran előre meg lehet állapitani egy uj radiofarmakon veszélytelenségét /ártalmatlanságát/, várható farmakokinetikáját, és hatásmechanizmusát, a klinikai radiofarmakológus számára a radiofarmakon jellemzőinek ismerete elengedhetetlen feltétele annak, hogy számitani tudjon a nehézségekre és az első klinikai vizsgálatokat az ésszerüség határain belül meg tudja tervezni. Ezeknek a vizsgálatoknak a célkitüzései, terjedelme és részletessége a gyógyszer és a vizsgálatok előrehaladása folyamán nyert eredmények alapján változik. A vizsgálat megtervezésénél arra kell töre-

kedni, hogy minél több olyan adatot nyerjünk, melyek felvilágositást nyujtanak a különböző fajok farmakológiai és toxikológiai hatásokkal szembeni viselkedése terén tapasztalható hasonlóságok, vagy különbözőségek szempontjából. Az előzőekben már tárgyaltam, hogy uj radiofarmakon alkalmazása emberen először mindig bizonyos veszélyt jelent, függetlenül attól, hogy milyen alapos állatkisérleti és in vitro vizsgálatok előzték is meg azt. A legnagyobb biztonságot az jelenti, ha az uj radiofarmakon /uj vegyület/ vizsgálatát farmakológiailag és toxikológiailag képzett kutató csoportra bizzák.

Nem valószinü, hogy olyan próbálkozásokkal melyek merev vizsgálati tervek elfogadtatására törekszenek, ezt a biztonságot elő lehet segiteni. Az uj radiofarmakon toxikológiai problémáinak szabad és ésszerü megközelitése, mint önálló tudományos kutatási módszer elengedhetetlen, és semmiféle előirással nem korlátozható. A preklinikai vizsgálatokat olyan állatokon kellene elvégezni, melyekben a vizsgált radiofarmakon anyagcseréje az emberéhez hasonló. Ennek a követelménynek azonban legtöbbször élettani és gazdasági szempontok miatt nem tudunk eleget tenni.

A preklinika vizsgálatok gondos tervezést igényelnek figyelembe véve az egyes állatfajok közötti

jelentős anyagcsere különbségeket és azok emberre történő adaptálhatóságát.

Preklinikai toxikológia

A toxikológiai vizsgálatok célja: meghatározni egy radiofarmakon /uj vegyület/ toxicitását a kisérleti állatokban különböző alkalmazási módok mellett. A radiofarmakonok esetében a toxicitásnak három forrása lehet:

1./ radiotoxicitás
2./ a radioaktiv vegyület és annak inaktiv vegyületének /hordozó/ toxicitása
3./ adalékanyagok toxicitása.

A legtöbb radiofarmakon esetében, amelyet diagnosztikai célra használnak, a sugárterhelés jóval a toxikus /sugárkárosodási/ szint alatt van. A radiotoxicitási tesztet nem használják, hanem a sugárterhelést a radiofarmakokinetikai adatok alapján megbecsülik, kiszámitják, amelyet egy elfogadott un. évi megengedhető sugárterhelési szinthez viszonyitanak. A radiotoxicitási tesztnél egy számitott aktivitási szinthez tartozó vérképi, szervfunkció változásokat regisztrálnak.

3.3.1. Az indium vegyületek akut toxicitási vizsgálata

Radiofarmakonokat az esetek nagy többségében csak egy alkalommal adunk a betegnek, ezért az extenziv szubakut és krónikus toxicitási vizsgálatokra a radiofarmakonok esetében nincsen szükség. Igy az ártalmatlansági vizsgálat csak az akut toxicitási vizsgálatokra vonatkozik.

Az inaktiv indium vegyületek toxicitását azonos nemü fehér egereken vizsgáltam intravénás adagolással. Az oldatokat ugy készitettem el, hogy egyszer minden esetben o,2 ml/2o g testsuly mennyiséget adtam be intravénásan, 2 sec alatt. Az egerek sulya 17-21 g. volt. Az állatokat négyes csoportban, üveg edényben helyeztem el. Egy-egy adagot 8-12 állatnak adtam be. Azt tapasztaltam, hogy az indium vegyületek alkalmazása után az állatok pusztulása elhuzódó, tehát nem elegendő a 2-3 napos megfigyelési időszak. Ezért legalább öt napig észleltem az állatok pusztulását, de követelménynek tekintettem, hogy három egymás után következő napon egyetlen adagtól sem pusztulhatott el egyetlen állat sem, s csak ekkor fejeztem be a megfigyelést.

Első kisérletsorozatban tájékozódó jelleggel

mindig ötös állat csoportban négy, egymástól viszonylag messze eső adag toxicitását vizsgáltam, és ennek leolvasása után következett a tulajdonképpeni kisérlet. Az eredményeket Litchfield-Wilcoxon módszerével értékeltem, és minden esetben megadtam a közepes halálos adag /DL_{50}/ értékét, és a szórást /95%-os valószinüségi hibahatár/. A DL_{50} értéket elfogadják, mint relativ toxicitási értéket a különböző potenciális radiofarmakonoknál.

Az akut toxicitási teszt a toxicitási mechanizmusról ad felvilágositást, Ezek az adatok felhasználhatók az eltérő gyógyszerformulázásra és a további vizsgálatok terén is /farmakokinetika/ irányadóak. Az erős toxicitás jelei: az anyag i.v.beadása után ataxia, collapsus, 5 percen belül valamennyi állat elhullása. Tulélés: 14 napos megfigyelési idő után is életben maradnak az állatok.

Az akut vérkeringési és légzési hatásokat chloralose + urethannal/ 5omg + 4oo mg /kg/ anesthetizált macskán vizsgáltam. Az In vegyületeket a vena femoralisba adtam, a vérnyomást az arteria carotis communisban higany-manometerrel, vagy Hellige elektromanometer segitségével mértem. A trachea kanülhöz kötött Hellige elektromanometerrel regisztráltam a légzés változásait. A kisérletekben Piesker féle

pulzus frekvencia integrátorral regisztráltam a légzés, ill. a pulzusszám változást.

Abban az esetben, ha szövettoxikus hatásra utaló jelet észleltem, nyul fülébe, vagy tengerimalac bőrébe intracután fecskendeztem az indium vegyület különböző koncentrációit és 8-lo napon át figyeltem az elváltozásokat, vagy azok hiányát.

Indium/III/-klorid toxicitási vizsgálata

Toxicitási vizsgálathoz 1 M-o,1 M/115 mg In, ill. 11,5 mg In/ml, In Cl_3 oldatot használtam /pH:2/. Az oldatból o,5-25 mg/kg testsuly mennyiséget adtam be egereknek, intravénásan. A 4 mg In/kg-ig terjedő adagok a 14 napos megfigyelési idő alatt semmiféle mérgezési tünetet nem okoztak. 5-és 7 mg In/kg adása után akut tünet nem volt észlelhető. lo mg In/kg beadását erős rosszullét követi /oldalra fekvés/, amely 2 perc alatt megszünik, az állatok csak 12 óra után pusztulnak el. 25 mg In/kg adag minden egeret elpusztitott. A közepes halálos adagok a következők:

DL_{50}/3 napos/: 6,5/5,6-7,6/mg In/kg

DL_{50}/8-lo napos/: 5,8/4,5-7,4/mg In/kg.

Az állatokon pusztulásukat megelőző 1-2 napon étvágytalanság, nehézkes mozgás, szemhéjzár figyel-

hető meg.

Altatott macskákon 2,5 mg In/kg $InCl_3$ gyorsan intravénásan beadva 1-2 perc alatt lezajló vérnyomáscsökkenést okoz. 5 mg In/kg $InCl_3$-szintén gyorsan adva - szivmegállást okoz. Ebből az állapotból az állat visszatérhet. Egy macska több részletben beadott 8-1o mg In/kg, majd 5+1o mg In/kg dózisokat jól tolerálta, és csak további 1o mg In/kg $InCl_3$/35mg In/kg összmennyiség/ pusztult el. Megfigyelhető volt az állat haematuriája is. A sectio során a tüdő bővérűségét, a máj és a vesék állományában számos pontszerű vérzést láttam.

A többi kisérletben, annak ellenére, hogy az $InCl_3$ oldatot mindig 2,5 min. alatt lassan adtam be, a fenti magas értéket nem tudtam elérni.

Egy izben 3+4 mg In/kg, egy izben 2,5+5 mg In/kg, ill. 5 mg után pusztul el a kisérleti macska. Az állatok szivmüködése károsodott, ill. a sziv müködése már akkor megszünt, amikor a légzés még szabályos volt. Macskákon tehát 2,5-3 mg In/kg tehát sohasem, 4-5 mg In/kg 3 izben már halálos volt.

Indium-EDTA toxicitási vizsgálata.

Az In-EDTA oldat 37,8 mg In/ml o,33 M koncentrációju oldatából egereknek 1o-5o mg In/kg testsuly közötti adagokat adtam intravénásan. Akut pusztulás

a 25 mg In/kg csoportban és az ennél kisebb adagok esetében nem volt. 3o mg In/kg dózis adása után 7/15 állat az injekció beadását követően 5 percen belül elpusztult, majd a lo. napig nem észleltem elhullást. Az 5o mg In/kg adag loo%-os elhullást okozott, tehát a DL_{loo}-5o mg In/kg. Az $InCl_3$ kapcsán leirt tüneteket itt nem észleltem. A közepes halálos adag, DL_{5o}/6-lo napos/: 31,6/27,7-36,o/mg In/kg.

Az In-EDTA-ból altatott macskán lo+15+2o+lo mg In/kg semmiféle toxikus tünetet nem okozott, sőt a kummulált In-EDTA adag után adott 15 mg In/kg-In-klorid sem volt toxikus hatása /összesen 7o mg In/kg testsuly/.

Indium-citrát toxicitási vizsgálata.

Az indiumnak polioxi-karbonsav komplexei közül az indium-citrát toxicitását vizsgáltam. Az 5 mg In/ml koncentrációju oldat pH-ját pH: 6-ra állitottam be.

A 16-24 g sulyú fehér egereknek megfelelő higitás után o,1 ml /lo g testsuly volumenben adtam az oldatot a farokvénába. Subcután toxicitási vizsgálat esetében a hát bőre alá történt a befecskendezés. Vizsgálataim alapján az alábbi eredmények adódtak DL_{5o}/5 nap/ In-citrát i.v.: 14,5 mg In/kg, s.c.:85,o mg In/kg DL_{loo} In-citrát i.v. 2o mg In/kg. Az állatok a vegyület i.v. beadása után hirtelen átmeneti izomgörcsök után légzésbénulásban pusztultak el.

1-4 mg In/kg-os dózisban az indium-citrát macskák vena femorisába fecskendezve a vérnyomást 10-30 Hgmm.-el csökkenti, mely hatás reverzibilis. A légzést a szer nem befolyásolja. 10 mg In/kg dózistól macskákban azonnal szivmegállás és légzésbénulás lép fel. Az indium-citrát a szivre és a légzésre kifejtett ezen drasztikus hatását a citrátnak a Ca-ionnal történő komplex képző hatásának tulajdonitottam.

3.3.2. Patológiai vizsgálatok

Az indium vegyületek akut toxicitási vizsgálata kapcsán egerek patológiai vizsgálata az alábbiakat mutatta:

Az ionos indium pH: 2-n, toxikus adagban a vese kiterjedt károsodását okozta, más szervek érintettsége kisebb volt. A DL_{50} hatására a második napon a proximális tubulusok hámsejtjeinek duzzadása, a sejtplasma kifejezett eosinophiliája mutatkozott. A DL_{100} hatására kiterjedt tubularis nekrozis jött létre.

A májban az indium-kloridból a DL_{50}, DL_{100} dózis hatására kisebb területeken májsejt nekrozisok jöttek létre. A Kupffer sejtek károsodást nem mutattak, sem az epeut hámsejtek.

Magasabb pH értékek esetében az indium-klorid indium-hidroxiddá hidrolizál, mely elsősorban a májban okoz jelentős károsodást. Az indium-hidroxid /pH:5,5/ toxicitását egereken nagyságrenddel nagyobbnak találtam, mint az ionos indium-kloridét /pH:2/:

DL_{5o} In-hidroxid i.v.:o,41/o,28-o,52/mg In/kg /3-4 nap alatt/

DL_{1oo} In-hidroxid i.v.: 2 mg In/kg.

A DL_{5o} az egerek májában enyhe gyulladásos elváltozásokat okozott, a belekben bevérzések voltak megfigyelhetők. A DL_{1oo} adag hatására a májban a hepatocyták plazmájában a glikogen tartalom csökkenését, és elzsirosodás jeleit lehetett megfigyelni, valamint kifejezett gyulladásos beszürődés jelent meg a máj szövetében. Az epeut rendszer károsodást nem mutatott.

Az In-EDTA által okozott elváltozások elsősorban a vesékben jelentkeztek, a tubulus hámsejtek duzzadása és változó mértékü károsodása volt megfigyelhető a kisérleti egerekben. In-EDTA esetében a kelát két komponense /In fém és az EDTA komplex-képző/ külön-külön is felelős lehet a vesében létrejött elváltozásokért. Az indium, mint nehéz fém-ion blokkolja a tubulusokban található enzimek -SH csoportja-

it, mig az EDTA, mint komplex-képző az enzimek fém kofaktoraival helátot képezve az enzimeket dezaktiválja.

3.3.3. Ártalmatlansági vizsgálat dózisának kiszámitása.

Az akut toxicitási vizsgálatok alkalmával megfigyelt kezdő halálos dózis /DLK/ az az anyagmennyiség, amelytől i.v. alkalmazás esetén 4-6 napos megfigyelési idő alatt az egerek elhullását tapasztaljuk. A DLK 75-8o%-át vettem az ártalmatlansági vizsgálat dózisának /AVD/ AVD:o,8oDLK.

Az általam vizsgált indium vegyületek ártalmatlansági dózisai:

In-klorid: 3,4 mg In/kg

In-hidroxid: o,13 mg In/kg

In-EDTA: 18,8 mg In/kg

In-citrát: 9 mg In/kg

Az AVD értékek segitségével számitottam ki a beadott radiofarmakonok rizikó faktorát.

3.3.4. Az inaktiv indium vegyületekkel végzett preklinikai vizsgálatok összefoglalása.

A preklinikai vizsgálatok során meghatároztam:

a./ az indium vegyületek akut toxicitási értékeit, a kisérleti állatokon észlelhető tüneteket és pathologiai elváltozásokat.

In-klorid: DL_{50}/8-1o d/: 5,8/4,5-7,4/mg In/kg ts.
toxicitási tünetek: étvágytalanság, szemhéjzár, nehézkes mozgás, keringési zavarok
pathologia: tüdő, máj, vese vérzések.

In-EDTA: DL_{50}/6-1o d/: 31,6/27,7-36,o/ mg In/kg ts.
pathologia: vese tubulusokban enyhe károsodások.

In-citrát: DL_{50}/5 d/: 14,5 mg In/kg ts
toxicitási tünetek: vérnyomáscsökkenés, szivmegállás, légzésbénulás. Ezekért részben a feleslegben levő nátrium citrát okolható.

In-hidroxid: DL_{50}/5 d/: o,41/o,28-o,52/mg In/kg ts
pathologia: májban belekben, lépben bevérzések.

b./ Indium vegyületek kezdő halálos dózisából számoltam ki az ártalmatlansági vizsgálat dózisa /AVD/ értékeit.

In-klorid: 3,4 mg In/kg ts
In-EDTA: 18,7 mg In/kg ts
In-citrát: 8,o mg In/kg ts
In-hidroxid: o,13 mg In/kg ts.

3.4. Radioaktiv indium nuklidok előállitása.

A nyomjelzőként használt radioindium /In-113m, In-114m, In-115m/ előállitására különböző radiokémiai módszereket alkalmaztam.

Elsőként az In-115m radionuklidot állitottam elő, amelyre két lehetőség kinálkozott:

a./ kinyerés az U-235 hasadási termékei közül,
b./ fém kadmiumból történő előállitás az alábbi magreakciók utján:
ba: Cd-114/neutron, gamma/Cd-115/béta, gamma/

bb: In-115m/béta,5,5%-ban/ Sn-115/ stabil/

bc: In-115m/izomér átmenet 94,5%-ban/ In-115 /"stabil"/.

A radioaktiv gyógyszereknél megkövetelt előirások, valamint a módszer egyszerübb volta miatt a b. eljárást választottam az In-115m radionuklid előállitására. A Cd-115-In-115m radionuklid generátor kisérletekhez felhasznált Cd-115 radionuklidot 99,99 százalékos tisztaságu inaktiv kadmium fémből állitottam elő a fenti ba magreakció segitségével.

A természetes kadmium a Cd-1o6, Cd-1o8, Cd-11o, Cd-112, Cd-113, Cd-114, Cd-116 tömegszámu nuklidok keverékéből áll. A termikus neutronokkal történő aktiválásnál az indukált fajlagos aktivitás /mCi/g/ függ:

- a termikus neutronok fluxusától: n cm/-2/sec/-1/
- a magreakciókra vonatkozó hatáskeresztmetszettől barn-ban /1o/-24/ cm/+2//
- a célnuklid százalékos előfordulásától a célelemben
- a besugárzott célelem atomsulyától
- a besugárzási időtől /h/
- a keletkező radionuklid fizikai felezési idejétől /h/.

A Cd-114 nuklid előfordulási százaléka 28,26%. A Cd-115-re vonatkoztatott termikus neutron befogási keresztmetszete: o,14 barn.Cd fémnek a termikus neutronokra /E_m: 25 eV/ vonatkoztatott önabszorpciós felezési rétegvastagsága számitásaim szerint $X_{1/2}$: 5,9.1o/-3/ cm. Ennek megfelelően 5,9.1o/-3/ cm vastag kadmium felére csökkenti a termikus neutron fluxust. A nagyobb fajlagos aktivitás elérése céljából a fém kadmiumból 1o mikron vastagságu lemezt hengereltem, amelynél a neutronfluxus csökkenés csak 11,1%-os volt.

Az aktiválás során keletkező radioaktiv nuklidok felezési ideje közti különbség lehetővé tette, hogy a 115 órás termikus neutronokkal történő besugárzás /fluxus 2-4,1o/13/ n cm/-2/sec/-1/ és 48 órás hütési idő eltelte után a Cd-115 gyakorlatilag az alábbi radionuklid szennyezést tartalmazta:

Cd-1o7:o,oo6 %

Cd-113m: o,o1 %

Cd-115m:23,25 %.

Ebben az esetben a Cd-115 fajlagos aktivitása 3oo-6oo mCi/g Cd között változott./1.sz. ábra/

3.4.1. Cd-115-In-115m radionuklid generátor. In-115m előállitása.

A radioaktiv kadmium fóliát tömény sósavban hidrogen-peroxid jelenlétében oldottam fel. Az oldódást melegitéssel segitettem elő. A tömény sósavas, kadmium-klorid oldatot szárazra pároltam, majd a száraz maradékot 2n sósavban vettem fel. Az oldat radioaktiv koncentrációját Vakutronik U-JA-5 tipusu ionizációs kamrában határoztam meg. Az In-115m elválasztására a Pál és Törkő/1966 b/által leirt, majd általam az alábbiak szerint módositott ioncserés kromatográfiás módszert használtam. Az elválasztás alapjául az szolgált, hogy az erősen bázikus anioncserélő gyanták a 2n sósavas oldatban található /$CdCl_4$/$^{2-}$ és /$InCl_6$/$^{3-}$ anionkomplexeket adszorbeálják. Az alkalmazott Dowex-1 gyanta a sósav koncentrációtól függően az elválasztandó anion komplexekkel szemben erős szelektivitást mutat. A Cd-115-In-115m anyaelem-leányelem radionuklid-párt /2. ábra/ 12x5o mm méretü 2oo-4oo mesh szemcsézetü Dowex-1 gyantán kötöttem meg, amikor a Cd-115-In-115m kloro-komplexet tartalmazó 2n sósavas oldatot o,1 ml/min átfolyási sebességgel engedtem át az ioncserélő oszlopon. Az oszlophoz nem kötődött Cd-115-t 3o ml o,o5 n sósavval való

átmosással távolitottam el. A humán diagnosztikára használt Cd-115-In-115m radionuklid generátorok esetében az alkalmazott Dowex-1 gyantát 1:1 higitásu sósavban - a higitáshoz friss, pyrogen mentes desztillált vizet használva - 1:1 térfogat arányban áztattam a gyantát 2o-3o napon át. Az áztató sósavas oldatot 3 naponta cseréltem. Erre azért volt szükség, hogy a gyantából kioldódó aromás aminok mennyiségét a minimálisra csökkentsem. A klorid formáju Dowex-1 gyanta sósavas mosófolyadékának szárazanyag tartalma 1,5 mg-ról o,1 mg/ml-re csökkent. Az ioncserélő oszlop Cd-ion terhelése a gyakorlati adatoknak megfelelően 2o-3o% volt. A Dowex-1/Cl^-/ gyantán adszorbeált Cd-115-In-115m anya-leányelem párból az In-115m radionuklidot o,o5 n sósavval eluáltam. Az átfolyási sebesség 6 ml/min volt. Az eluáló oldatként alkalmazott o,o5h sósav készitéséhez friss, pyrogenmentes desstillált vizet használtam. Az eluáláshoz a 12x5o mm méretü oszlop esetén lo ml. o,o5n sósavat használtam. Az eluátum frakcionált gyüjtésével meghatároztam az In-115m eluciós görbéjét. /3. ábra/.

Az eluciós görbék alapján megállapitottam, hogy az I.eluáláskor az első 5 ml-ben 8o%, mig a további eluálások alkalmával az első 5 ml-ben több, mint 9o%-a található az eluált összaktivitásnak. Az oszlopon

4/a. sz. táblázat

In összes/In-115m arány, In-115m fajlagos aktivitása, egységnyi aktivitás sulya az előző eluálástől számitott különböző időpontokban.

t/h/	$\frac{In_{összes}}{In\text{-}115m}$	In-115m /Ci/g In/.1o/+4/	In-115m+In-115 /g In/mCi/.1o/-1o/	
0	--	6o6,24	1,6495	
1	1,2o89	5o1,48	1,9941	
2	1,3457	45o,5o	2,219o	
3	1,43o4	4o6,76	2,4584	
4	1,6461	368,28	2,7152	
4,5	1,7272	35o,99	2,849o	
9	2,5768	235,26	4,25o4	
12	3,2539	186,31	5,3673	
13,5	3,6245	167,26	5,9786	
17,5	4,7o92	128,76	7,7662	t_{max}
18	4,8541	124,89	8,oo68	
22,5	6,2487	97,o2	1o,3o7	
24	6,7495	89,82	11,133	
48	17,236	35,17	28,432	
72	33,823	17,92	55,791	
96	59.962	1o,11	98,9o7	
12o	1o1,o7	5,99	166,72	
144	165,67	3,66	273,27	
168	267,49	2,27	441,22	

4/b. sz. táblázat

In összes/In-115m arány, In-115m fajlagos aktivitása, egységnyi aktivitás sulya az előző eluálástól számitott különböző időpontokban.

t/h/	$\frac{\text{In-115m+In-115}}{\text{In-115m}}$	In-115m /Bq/g In/.1o/+14/	In-115m+In-115 /g In/MBq/.1o/-12/	
o	--	2243,1	4,4581	
1	1,2o89	1855,5	5,3893	
2	1,3457	1666,9	5,9992	
3	1,49o4	15o5,o	6,6444	
4	1,6461	1362,7	7,3385	
4,5	1,7272	1298,7	7,7ooo	
9	2,5768	87o,5	11,4o8	
12	3,2539	689,4	14,5o6	
13,5	3,6245	618,9	16,158	
17,5	4,7o92	476,4	2o,99o	t_{max}
18	4,8541	462,1	21,64o	
22,5	6,2487	358,9	27,857	
24	6,7495	332,3	3o,o9o	
48	17,236	13o,1	76,843	
72	33,823	66,3	15o,79	
96	59,962	37,4	267,32	
12o	1o1,o7	22,2	45o,59	
144	161,67	13,5	738,58	
168	267,49	8,4	1192,5	

rögzitett Cd-115-In-115m aktivitás és az eluátumban mért In-115m aktivitásának összehasonlitása alapján az általam használt Cd-115-In-115m radionuklid generátorok eluálási hatásfoka 8o-92% között változott.

A Cd-115 anyaelem és az In-115m leány-elem fizikai felezési ideje alapján /$T_{1/2}^{I}$:53 h, $T_{1/2}^{II}$:4,5 h/ kiszámitottam az t_{max} értéket, mely 17,5 h-nak felelt meg az előző eluálástól számitva. A két eluálás között 24 óra elteltével anyaelem-leányelem aktivitásarány A_2:1,o557, A_1/4. ábra/. Két eluálás közötti hosszabb időköz esetén pl. t: 72 h, A_2:1,o928· A_1 érték az eredmény /5.sz. ábra/.

Az eluátumban található In mennyiségét az elméletileg kiszámitott un. hordozómentes In-115m mennyiségéhez viszonyitottam az előző eluálástól számitott különböző időpontokban /4,a,b, tábla/. A táblázat adataiból fizikai-kémiai és toxikológiai szempontból legfontosabb az az adat, hogy 1mCi/37MBq/ aktivitásu In-115m tömege /két eluálás közt eltelt idő t:24 óra/: 1,11.1o/-9/ g In. Az általam készitett Cd-115-In-115m generátor által szolgáltatott In-115m radioaktiv koncentrációja o,7-3 mCi/ml/ 26-111 MBq/ml/ volt, ami a fenti adatok szerint o,78-3,34.1o/-9/ g In/ml indium koncentrációnak felel meg.

$+t_{max}$: előző eluálástól számitott idő, amikor a leányelem a maximális aktivitását eléri.

Az eluálással nyert In-115m radionuklid tisztaságát az In-115m radionuklid felezési idő mérésével, valamint a gamma spektrum felvételével ellenőriztem. /1. alább/.

3.4.2. Radioaktiv In-113m előállitása.

Az In-113m radionuklid előállitására a kereskedelemben kapható Sn-113-In-113m radionuklid generátort /Byk-Mallinckrodt, RCC, Amersham/ használtam, amelyet Subramanian /1967/ dolgozott ki. A Sn-113 anyaelemet ón-/II/-kloro komplex formában cirkonium-oxihidrát ioncserélő oszlopon megkötik, és a 115 napos felezési idejü Sn-113-tól a 99,4 perces felezési idejü In-113m radionuklidot o,o5n sósavval eluáltam. A 2o mCi aktivitásu generátorok esetében az eluálási hatásfokot 85-9o%-nak mértem. Az elméletileg létező hordozómentes In-113m egységnyi aktivitás tömege: 6,o.1o/-11/ g/mCi.

A radioaktiv bomlássorokra vonatkozó összefüggések és a 2 mCi/ml mért radioaktiv koncentráció ismeretében kiszámoltam a 24, ill. 72 órás időközön-

ként elválasztott In-113m oldat /In-klorid/ indium koncentrációját, mely az alábbi eredményt adta:

24 h: 1,744.1o/-9/ g In/ml.

72 h: 5,262.1o/-9/ g In/ml.

Egy heti /168 h/ állás alatt az indium koncentráció:

168 h: 1,251.1o/-8/ gIn/ml.

értékre emelkedik. Ez az indium mennyiség toxikológiailag a fenti értékek ismeretében kisebb a VI. Gyógyszerkönyv által megengedett 5 µg/ml nehézfém szennyezés értékénél. Problémát jelent a hosszu állásidő alatt az ioncserélő oszlopból kioldott cirkonium mennyisége, mely megközeliti a o,1 µg/ml értéket 168 órás eluálási időköz esetén. Mindkét tipusu generátor esetén ügyeltem arra, hogy két eluálás között 72 óránál nagyobb időköz ne legyen. Az In-113m 1,66 h fizikai felezési ideje lehetővé teszi azt, hogy hosszabb állás után a humán célra történő felhasználás előtt 5-6 órával elválasztott In és Zr dus eluatumot eldobjuk, és a "friss" eluátumot használjuk a radiofarmakon jelzésre.

Az eluált In-113m radionuklid tisztaságát gamma spektrumának felvételével ellenőriztem /6. ábra/. A gyártó cégek által garantált 99,9999 %-os radio-

nuklid tisztaságot mértem. Radionuklid szennyezőként Sn-113m anyaelemet, valamint az Sn célanyagban található antimonból keletkező Sb-125-t lehetett azonositani.

3.4.3. In-114m radionuklid előállitása.

Az In-114m nyomjelző radionuklid előállitására az:

In-113/neutron, gamma/In-114m

magreakciót használtam. A természetes indium 4,33%-ban stabil In-113 stabil nuklidból áll, amelynek neutron befogási keresztmetszete neutron, gamma magreakcióra 194 barn /lo/-24/ cm//+2//. A célanyag önárnyékoló hatását a neutron besugárzásánál figyelembe vettem. Az önárnyékoló hatás abban áll, hogy a célanyag felületi rétegei a neutron fluxus egy részét elnyelik, és igy a mélyebben fekvő rétegek kisebb neutron fluxussal aktiválódnak, és emiatt a kapott fajlagos aktivitás /mCi/mg/, MBq/mg/ a céltárgy belseje felé egyre csökken. A célanyag fajsulya, atomsulya és a célelem hatáskeresztmetszetének ismeretében fém indiumra kiszámitottam az önabszorpciós

felezési rétegvastagságot:

$X_{1/2}$/n.absz./=9,35.1o/-2/cm,

amely rétegvastagságu fém indium a 25 eV energiáju un. termikus neutronfluxust a felére csökkenti.

A Johnson-Matthey gyártmányu 99,9999%-os tisztaságu /spektrál tisztánál nagyobb tisztaságu, un. reaktor célanyag minőség/ fém indiumot tiszta/!/ körülmények között - fémszennyeződéstől mentesen - 1o mikron vastagságu fóliává hengereltem. A 1o mikronos rétegvastagság esetén a neutron fluxus csökkenés számitásaim szerint csak o,74%. A hazai VVRSzM-2 kisérleti atomreaktorban a nagy tisztaságu kvarc ampullába helyezett indium fóliát 3x31o órás szakaszos neutron/fluxus 2-4.1o/+13/n cm/-2/sec/-1/ /besugárzással aktiváltam. A szakaszos aktiválásnak megfelelően 2x41o órás reaktor leállással számoltam, amikor a radioaktiv In-114m-nak 5o napos fizikai felezési idővel csökkent az aktivitása.

Az In-113 célelem mellett az indium másik stabil nuklidjából /$T_{1/2}$:6.1o/+14/ a / nuklidjából

In-115/neutron, gamma/In-116 és In-116m

magreakcióval In-116m/$T_{1/2}$:54 min/ és In-116/$T_{1/2}$:13 sec/ keletkezik. A szakaszos aktiválás végén a ka-

pott radioaktiv indium a következő radionuklid komponensekből áll:

In-114m: 1,35 mCi/mgIn,

In-116m: 2lo,o mCi/mgIn,

In-116: 67,9 mCi/mgIn,

azaz a rövid fizikai felezési idejü radionuklid szennyezők mennyisége 99,52%. A 48 órás "hütés" után a 75,2%-ot kitevő In-116m radionuklid szennyezőből 1,85.lo/-14/ mCi/mgIn aktivitás marad, amely a rendelkezésemre álló nukleáris müszerekkel már nem volt kimutatható. A radioaktiv indium lemezt tömény sósavban oldottam, majd szárazra párlás után o,oln sósavban oldottam fel a keletkezett In-114m-kloridot.

Az előállitott In-114m gamma spektrumát 256 csatornás gamma amplitudóanalizátorral vettem fel /7. ábra/.

A célanyagban ppm nagyságrendben előforduló cinkből /Zn-65/, kadmiumból /Cd-115m/ radionuklid szennyezőket találtam lo/-4/ %-nál kisebb mennyiségben; a kimutathatóság határán.

A o,oln sósavas In-114m indium-klorid radioaktiv koncentrációját loo μCi/ml, /3,7MBq/Ml/ értékre állitottam be o,oln sósavval történő higitással. A sósavoldat elkészitéséhez pyrogénmentes friss

desztillált vizet használtam. Az oldatokat autoklávban 121°C-n sterilizáltam.

3.4.4. Radionuklid tisztaság meghatározása.

Egy meghatározott radiunuklidot tartalmazó készitmény radionuklid tisztaságán a szóbanforgó radionuklid aktivitásának az összes aktivitásra vonatkoztatott hányadát értjük, amit általában %-ban szokás megadni. A radionuklid szennyezést ugyanazon, vagy más kémiai elemeknek a készitményben jelenlevő radionuklidjai alkotják. Általában a radiofarmakonoknál a radionuklid szennyezőket tüntetjük fel. A radionuklid szennyezés különösen akkor kritikus, ha a szennyező radionuklid fizikai, vagy biológiai felezési ideje jóval nagyobb, sugárzási jellege/ részecske sugárzás/ más, mint az alap radionuklidé, vagy kötődési helye a szervezetben eltérő. A radionuklid szennyezők a beteg sugárterhelését feleslegesen és károsan növelik. Eltérő biológiai tulajdonságokból eredően fals diagnosztikai eredményeket is produkálhatnak.

A radionuklid szennyezők származhatnak:

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 14

a./ a célizotópnak az előállitási magreakcióval párhuzamosan lejátszódó egyéb aktiválási reakciójából, pl.

Cd-114/neutron,gamma/Cd-115m.

b./ a célanyagban a célelem mellett jelenlévő egyéb inaktiv szennyező elemek aktiválódásából, pl. a Cd fémben 1o/-5/% nagyságrendben Zn található, ezért:

Zn-64/neutron,gamma/Zn-65, ill.

Zn-68/neutron,gamma/Zn-69m keletkezik.

c./ a tökéletlen radiokémiai elválasztásokból, pl. a Cd-115-In-115m radionuklid pár elválasztásakor a leányelem In-115m tartalmaz Cd-115 radionuklid szennyezést.

Radiofarmakonokban a radionuklid szennyezők tételenkénti mennyiségét az egészségügyi előirások korlátozzák.

3.4.4.1. <u>In-115m radionuklid tisztaság meghatározása fizikai felezési idő alapján /"kihütéses módszer"/.</u>

A Cd-115m-In-115m generátor eluátum 1,o-1,o

milliliteréből 1o/+3/ és 1o/+6/-szoros higitásokat készitettem. A 1o/+6/ higitás 1,o milliliterének aktivitását energia szelektiv számlálón 3oo-37o keV energia tartományban meghatároztam//A aktivitás t=o időpontban/. 48 óra mulva a 1o/+3/ higitás 1,o milliliterének aktivitását hasonló módszerrel mértem/D aktivitás t; 48 h után/.

Az A-D értékkülönbség adja a szennyezőként jelenlévő Cd-115-ből származó radioaktiv egyensulyban lévő In-115m aktivitást, amely 1,o928x több, mint a Cd-115 mennyisége, melyet a t=o időpontra visszaszámoltam /5.sz. táblázat/./Az In-115m fizikai felezési idejét 27o percnek vettem/. Az In-115m radionuklid tisztasága: 99,999%. Szennyezők: 1o/-3/%-ban Cd-115, és Cd-115m.

3.4.4.2. Radioaktiv tisztaság meghatározás fizikai felezési idő meghatározással /In-115m/

Az eluátumból készült milliószoros, ill. ezerszeres higitásu mintákat készitettem az I, II, III, IV. eluálásból. A mintákat energia szelektiv számlálón mértem integrál állásban, háttér korrekcióval o;48 h között különböző időpontokban.

5.sz. táblázat

In-115m bomlási korrekciós táblázata $T_{1/2}$fiz.: 4,5h

t/h/	f	t/h/	f
o,5	o,9259	19,5	o,o496
1,o	o,8572	2o,o	o,o459
1,5	o,7937	2o,5	o,o425
2,o	o,7349	21,o	o,o394
2,5	o,68o4	21,5	o,o365
3,o	o,63oo	22,o	o,o338
3,5	o,5833	22,5	o,o313
4,o	o,54oo	23,o	o,o289
4,5	o,5ooo	23,5	o,o268
5,o	o,463o	24,o	o,o248
5,5	o,4286	24,5	o,o23o
6,o	o,3969	25,o	o,o213
6,5	o,3675	25,5	o,o197
7,o	o,34o2	26,o	o,o182
7,5	o,315o	26,5	o,o169
8,o	o,2917	27,o	o,o156
8,5	o,27oo	27,5	o,o145
9,o	o,25oo	28,o	o,o134
9,5	o,2315	28,5	o,o124
1o,o	o,2143	29,o	o,o115
1o,5	o,1984	29,5	o,o1o6
11,o	o,1837	3o,o	o,oo98
11,5	o,17o1	3o,5	o,oo91
12,o	o,1575	31,o	o,oo84
12,5	o,1458	31,5	o,oo78
13,o	o,135o	32,o	o,oo72

13,5	o,125o	32,5	o,oo67
14,o	o,1158	33,o	o,oo62
14,5	o,1o72	33,5	o,oo57
15,o	o,o992	34,o	o,oo53
15,5	o,o919	34,5	o,oo49
16,o	o,o851	35,o	o,oo46
16,5	o,o788	35,5	o,oo42
17,o	o,o729	36,o	o,oo39
17,5	o,o675	36,5	o,oo36
18,o	o,o625	37,o	o,oo33
18,5	o,o579	37,5	o,oo31
19,o	o,o536	38,o	o,oo29
		48,o	o,ooo6

Felezési idő: $T_{/2} = \frac{\log 2 \Delta t}{\log A - \log B}$

Δt = a két mérés közötti időintervallum percekben

A = az első időpontban mért In-115m cpm-ben

B = a második időpontban mért In-115m cpm-ben.

Méréseim alapján az I, II, III, IV eluátum radioaktiv tisztasága és a minták felezési ideje /eluátumonként 15-17 mérés alapján/ az alábbi eredményeket adta:/8. ábra./

I. eluátum: $T_{/2}$: 271,o7 ± 2,5o min.-99,9986%-os tisztaság,

II. " : $T_{/2}$: 27o,o9 ± 1,5o min-99,9996%-os tisztaság,

III. " : $T_{/2}$: 269,93 ± 1,52 min-99,9999%-os tisztaság,

IV. " : $T_{/2}$: 269,85 ± 1,61 min-99,9995%-os tisztaság.

Átlag: $T_{/2}$: 27o,22 ± 1,83 min. n=67.

Radionuklid szennyezők: 5.1o/-4/% Cd-115+Cd-115m.

A 3.5.1., és a 3.5.2. módszer retrospektiv, és csak a próbagyártás időszakában használható a radionuklid tisztaság meghatározására.

3.4.4.3. In-115m radionuklid tisztaság meghatározása gamma spektrum alapján.

Az In-115m radionuklid tisztaságát NTA-256 tipusu 256 csatornás gamma amplitudóanalizátorral, 3x5 cm méretü NaI /Tl/ detektorral vizsgáltam. A gamma spektrum felvételénél lo%-os holtidőt, 2x2ooo sec-os élőidőt, valamint háttérkivonást alkalmaztam. Az eluálás utáni un. t=o időpontban vettem fel a gammaspektrumot az In-115m mintákból /9. ábra/. Összehasonlitásként a radioaktiv egyensulyban lévő Cd-115-In-115m gammaspektrumát is felvettem /lo. ábra/.

Gammaspektrum felvételére lehetőség nyilt az EFKI félvezetővel /Ge/Li/; 4 cm^3/ ellátott looo csatornás Nuclear Chicago gyártmányu amplitudó analizátorral is /felbontóképesség 3 keV/csatorna//. /11-12. ábra/.

A fotocsucsok alatti területek összehasonlitásával - a detektor érzékenységét a különböző energiákra korrigálva - az In-115m radionuklid tisztaságára 99,999%-ot kaptam. Ez a módszer kisebb pontosságu, mint a felezési időn alapuló retrospektiv módszerek, viszont a felerősitett spektrum részletből /128x, 256x, 512x/ rögtön látható a Cd-115, vagy

egyéb radionuklid szennyezés, és igy a radiofarmakon felhasználhatóságáról dönthetünk. A különböző módszerekkel o,6-1,1o/-3/% Cd-115 radionuklid szennyezést mutattam ki az In-115m eluátumban.

3.4.5. Felezési rétegvastagság megállapitása.

Az In-115m 335 keV energiáju gammasugárzásának Pb-ban mért felezési rétegvastagságának meghatározására nagy radionuklid tisztaságu In-115m forrást használtam. A mérésnél a kollimált gamma sugárnyaláb utjába különböző o,o5-2,o cm növekvő rétegvastagságu ólom lemezeket helyeztem el, és mértem a sugárnyaláb intenzitásának - beütésszámának - a csökkenését. A mérésnél az egyes rétegvastagságoknál 2xlo sec mérési időt vettem, igy a mérésnél a fizikai bomlásból eredő hiba a mérési hibán belül van.

A felezési rétegvastagságot a felezési idő számitásához használt képlettel számoltam ki:

$$d_{1/2} = \frac{\log 2 . \Delta d}{\log x - \log y/cpm/}$$

ahol a Δd= az x és az y rétegvastagságok különbsége,

log x, és log y = az x és y rétegvastagságnál mért beütésszámok logaritmusa.

Az In-115m 335 keV energiáju gamma sugárzásának 14 mérésből számitott felezési rétegvastagsága:

$d_{1/2}$ = o,5± o,o2cm /2,834g/cm^3/ /13. ábra/.

A fenti adat meghatározását detektálási /kollimátor, NaI/Tl/ kristályban való energia leadás/, valamint sugárvédelmi szempontokból tartottam fontosnak.

3.4.6. Radioaktiv In-nuklidokkal történő vizsgálatok összefoglalása.

a./ A Cd-115 előállitásához szükséges neutronfizikai problémákat tisztáztam az irodalmi adatok alapján.

b./ lo mikron vastagságu Cd fóliát készitettem a neutron önabszorpció csökkentésére.

c./ 22,2 GBq /6oo mCi/ /g fajlagos aktivitásu Cd-115 radionuklidot állitottam elő szakaszos, termikus neutronokkal történő besugárzással.

d./ Egészségügyi előirásoknak megfelelő Cd-115-In-115m radionuklid generátort készitettem.

e./ A Cd-115-In-115m radionuklid generátor frakcionált eluálásával megmértem az eluátum "hasznos" térfogatát /5 ml/, és a radionuklid generátor eluálási hatásfokát /86%/.

f./ Radiokémiai egyensuly egyenletek segitségével kiszámitottam a Cd-115/$T_{1/2}$:53 h/ és In-115m/ /$T_{1/2}$:4,5 h/ esetében a t_{max}: 17,5 időpontját, valamint o-168 h között a különböző időpontokban az /In-115+In-115m/In-115m arányt és ebből az adatból kiszámitható In-115m fajlagos aktivitása, változó idejü eluálási időpontokban.

g./ Az In-115m felezési idejét meghatároztam 67 mérés alapján: $T_{1/2}$:27o,22± 1,83 min.

h./ Meghatároztam a különböző időpontokban eluált In-115m radionuklid tisztaságát:

a./ felezési idő mérése alapján: o,5.1o/-3/%
Cd-115+Cd-115m, Zn-65 < 1o/-4/%

b./ Na I/Tl/ és Ge/Li detektorral ellátott gamma amplitudó analizátorral az In-115m radionuklid tisztaságát 99,999%-nak mértem.

i./ Megmértem az In-115m 335 keV energiáju gamma sugárzásának felezési rétegvastagságát ólomban:

$d_{1/2}$ /Pb/: o,25 ± o,o2 cm.

j./ In-115m radionuklidal való munkához szükséges bomlási korrekciós táblázatot állitottam össze.

k./ In-113m radionuklid előállitása során a Sn-113-In-113m generátorból kiszámitottam az In-113m fajlagos aktivitását a különböző eluálási időpontokban.

l./ Az In-113m radionuklid tisztaságát gamma-spektroszkopiával határoztam meg: ez 99,999%-nak bizonyult. Radionuklid szennyezőként Sn-113, Sb-125 radionuklidot találtam.

m./ In-114m radionuklidot állitottam elő lo mikron vastagságu indium fóliából szakaszos neutron besugárzással,

In-113/n, γ /In-114m magreakcióval.

n./ Az előállitott In-113m, In-114m, In-115m radionuklidokat o,ol-o,o5n sósavas indium-klorid oldatban sterilizáltam a Gyógyszerkönyv előirásainak megfelelően.

3.5. Radioindiummal jelzett vegyületek előállitása, és vizsgálata.

A radionuklidokkal végzett müveletaknél igen fontos az a tényező, amely az un. "hordozó mentes" /carrier free"-CF/ avagy az ujabb meghatározások szerint "hordozószegény" anyagmennyiségekkel való kémiai munka jelent. Gyártásnál a radionuklid elemből a célanyag a reagensek lehető legkisebb mennyiségét tartalmazzák a gazdasági lehetőség határain belül.

Emlékeztetőül: 37MBq/1mCi/aktivitásu

In-113m/$T_{1/2}$: 99,6 min: 1,66h/ m: 6,o.1o/-11/g,
In-115m/$T_{1/2}$: 4,5h / m: 1,65.1o/-1o/g,
In-111 /$T_{1/2}$: 67,44h: 2,81d/ m: 2,4.1o/-9/g,

37 MBq/ml radioaktiv koncentráció esetén 2,6.1o/-8/--5,3.1o/-1o/M koncentrációnak felel meg az elméleti jellegü CF "hordozómentes" készitmény. Vizsgálataim során az általam használt reagensek indium szennyezésére vonatkozóan analitikai adatokat nem találtam, de feltételezhető, hogy az indium, mint ritka előfordulásu elem, más fémek szennyezőjeként feltehetőleg az analitikailag legtisztább reagensekben is

előfordul. Az elméletileg számolt "hordozómentes" indium koncentráció a reagensek feltételezett indium szennyezése miatt gyakorlatilag kb. lo/-8/-lo/-9/ mol koncentrációnak felel meg. Az elemek kémiai tulajdonságai, pl. oldékonyság, redox potenciál, reakció sebesség, mind tömegtől függő tulajdonságok, igy indium esetében makromennyiségekkel meghatározott értékeket /pl. oldékonyság, komplex stabilitás, stb./ az igen kis mennyiségeket képviselő radioaktiv anyagoknál megfelelő fizikai-kémiai, biológiai módszerekkel ellenőrizhetjük. A nagy fajlagos aktivitású radioaktiv indium oldatok esetében az indium ion /In III/ és az oldószer viz molekulák aránya 1:lo/5/-lo/8/ között változik, ami a klaszszikus kémiai fogalmak szerint az igen hig vizes oldatoknak minősülnek /In-114m és In-115m vizes oldatai./

A nagy fajlagos aktivitású radioaktiv fém oldatok esetében fontos fizikai-kémiai folyamat az együtt leválás és radiokolloid képződés. Az együttleválásról /koprecipitáció/ olyan esetben beszélünk, amikor az igen alacsony koncentrációban lévő fémion az oldatból csapadék formájában nem válik le, csak abban az esetben, ha más, nagyobb koncentrációju fémion az adott körülmények között oldhatatlan csa-

padék formájában leválik. Ezt a fiziko-kémiai hatást a radiokémia kezdeti szakaszában radioaktiv elemek elválasztására is falhasználták /Hahn.1935/. A nagy mértékben hidrált ionok vizes oldatokban nagy hajlandóságot mutatnak a hidrolizisre. A fémionok hidrolizise függ az ion fajlagos töltésétől /nagy töltés és kis ionátmérő/, és a keletkező fémhidroxidok oldékonyságától.

Vizes közegben az In/3+/ ion 6 viz molekulával komplex iont képez /$In/H_2O/_6$//3+/. Ez a hidratált indium ion stabil savas oldatban, de pH: 2,7 érték alatt a hidrolizis több lépésben végbe megy, amelynek során az indium különböző akvo-komplexei, a hidrolizis termékei egymással reagálnak, azaz a polimer indium ionok aggregátot képeznek oly módon, hogy hidroxil hidakat képeznek viz kilépése és a töltés csökkenése közben /olosodás/.

A több magvú akvo-hidroxi-indium komplexek közül jellemzésül $/In_8/OH/_{19}/H_2O/_{12}/_n$ összegképlettel irhatjuk le, amit röviden indium /III/-hidroxidnak nevezünk. Az olosodás során a részecskék növekedését befolyásoló faktorok:

a./ az oldat pH-ja,

b./ a hőmérséklet,

c./ a hidrolizáló fém ion koncentrációja az

oldatban,

d./ a komplexképzők jelenléte az oldatban.

A hőmérséklet, pH, fémion koncentráció emelkedése a hidrolizist segiti, mig erősen savas, igen hig oldatokban alacsony hőmérsékleten nincs hidrolizis. A hidrolizis során a részecskék növekedése, mozgékonyság csökkenése miatt mind lassabbá válik, méretük eléri a kolloid dimenziókat: a nanométeres nagyságrendet. A keletkező kolloid oldat kialakulása akkor következik be, ha az oldat elegendő idegen elektrolitot is tartalmaz, amikor rendszerint további vizvesztés történik, és fővegyérték láncok alakulnak ki. A fővegyérték láncok az óriás molekulákat spirálissá, vagy globulárissá csavarják, ami a kolloidnak csöves, vagy gömb szerkezetet ad. A kolloid szerkezetü csapadék az anya oldattal sav-bázis egyensulyban van, ezért a különböző fokban hidrolizált és különböző töltésü fém-hidroxid akvokomplexek a növekvő lánc-molekulába is beépülnek, és ezért a kis pH értékeknél leválasztott kolloid pozitiv, a nagy pH értékeknél leválasztott pedig negativ töltéssel rendelkezik az elektrolit adszorpciótól függően.

Radionuklidok igen hig oldatában /1o/-7//-1o/-9/ M/ olyan méretü részecskék aggregálódnak, amelyek-

nek fiziko-kémiai tulajdonsága a kolloidokéhoz hasonló /radiokolloidok, Paneth, 1912, Schweitzer, 1952/. Ezek a radiokolloidok /pszeudokolloidok/ membranokon át nem diffundálnak, a részecskék az oldatban hosszabb időn át szuszpendáltak és lassan szedimentálódnak. A diszpergáló erő az az elektromos töltéskülönbség, amely a részecske és az oldat között fennáll. A fém hidroxidok kolloidális szuszpenziója liofob jellegü kolloidként jellemezhető. A kolloidális szuszpenzió stabilitása növelhető nagy molekulasulyu lipofil jellegü kolloidok /zselatin, polyvinylpirrolidon, dextran, stb./ hozzáadásával. A többértékü /3+, 4+/ fémek hidroxidjai /6. sz. táblázat/ mellett e fémek foszfát vegyületei is "oldhatatlan" / L:1o/-3o/ /csapadéknak minősülnek, az indium-foszfát kolloidális formában is leválasztható.

3.5.1. Radioaktiv indiummal jelzett kolloidok előállitása.

A kolloid oldatok stabilizálására a VI. Gyógyszerkönyv előirásainak megfelelően szürt, sterilizált, 1o%-os zselatin oldatot használtam. Gyógyszer-

technológiai szempontból 1,o ml lo%-os zselatin oldatot 18 ml térfogatu penicillin tipusu liofilizáló üvegbe mértem, gumidugó és aluminium kupak segitségével légmentesen lezártam, a zselatin oldat térfogatának szétmérése után 121°C-n 1 atm. tulnyomásu gőzben autoklávban sterilizáltam. A Cd-115m-In-115m radionuklid generátorrál nyert, sterilizált, o,o5n sósavas eluátum 8 milliliternyi térfogatát mértem aszeptikus körülmények között a zselatin oldathoz. Egyenletes elkeveredés után o,4ml steril 8,4%-os nátrium hidrogén karbonát oldattal - amely még 6 mg nátrium kloridot is tartalmazott milliliterenként - semlegesitettem az indium klorid /In-115m/ sósavas oldatát. A radioaktiv indium-kloridból az $In(OH)_3$ leválása teljes mértékben pH: 4,o-nél teljes volt /14. ábra/. A keletkező szándioxid gáz elvezetésére steril levegőztető tüt használtam. A semlegesitett oldat pH értéke a Gykv. által kivánt pH: 5-8 érték között volt minden esetben.

Az oldat opalescenciát nem mutatott. A szemcseméret nagyságát tájékozódás céljából Millipore és Nucleopore szürőkön való átszüréssel határoztam meg. A szürősorozat loo-2oo-4oo-6oo-8oo nm porozitásu volt. A 2mCi/8oMBq/ml radioaktiv koncentrációju oldatot lo mg/ml zselatin koncentrációju oldattal

6. sz. táblázat

Táblázat kolloidképzésre és koprecipitációra alkalmas többértékü fémionok fiziko-kémiai tulajdonságaira

Kation	Atomsuly	Ionátmérő /1o./-1o/m	Kolloid leválás kezdete /pH/	Oldékonysági minimum /pH/	Oldékonysági szorzat /L/
Al/III/	26,98	o,5o	4	6-8	1o./-31,7/
Cr/III/	52,o1	o,69	3	6-8	1o./-3o,7/
Fe/III/	55,85	o,64	2	4-14	1o./-36,4/
Ga/III/	69,72	o,62	2,7	3,5-8	1o./-35,4/
In/III/	114,82	o,81	2,7	4-12	1o./-33,2/
Sn/IV /	118,7	o,71	1,8	3-12	1o./-56/
Bi/III/	2o9	1,2o	1,5	4-6	1o./-3o,4/

loo-szorosára higitottam. A higitott In-115m kolloid oldatból o,1 ml térfogatot szürtem át a különböző porozitásu ultra-szürőkön. A szürőt 5 ml desztillált vizzel és 5 ml levegővel mostam át, majd megmértem a szürő és a szürlet aktivitását üreges NaI/Tl/ kristályban. A mérések eredményét a 7. sz. táblázat mutatja be. A mérési adatok alapján a zselatinnal stabilizált közegben leválasztott In-115m indium-hidroxid szemcseméretével kapcsolatosan megállapitottam, hogy a kolloid szemcsék nagy része loo nm-nél kisebb. A 8oo nm-nél nagyobb szemcsék mennyisége 1,5 ± o,7%. 2 mikron méretü szemcsék a szuszpenzióban nem voltak találhatók az elkészitést követő 6 órában.

Az In-115m indium-hidroxid kolloid oldat jellemzői:

Radioaktiv koncentráció: 4o-8o MBq/ml /1-2mCi/ml/

Indium-hidroxid: 1,61-3,22 1o/-9/ g/ml

Nátrium-klorid: 8,6 mg/ml

Zselatin: 1o-11 mg/ml

pH: 5-8

Szemcseméret: 9o% > 2oo nm

Az oldat steril, pyrogénmentes alapanyagokból készült.

SZTE Gyógyszerészeti Könyvtár Szeged 14.

7.sz. táblázat

In-115m, In-hidroxid kolloid szemcseméret eloszlásának meghatározása kolloidszűrőkkel /n: 5/

Szűrő méret /nm/	Csapadék /aktivitás %/	Szürlet /aktivitás %/
1oo	74 ± 11	22 ± 6
2oo	9o ± 8	7 ± 4
8oo	1,5 ± o,7	98 ± 4
2ooo	--	1oo

In-115m indium-foszfát kolloid előállitása

Az indium-foszfát kolloid előállitásához a savas indium-kloridot Sörensen-féle foszfát pufferrel közömbösitettem. A steril foszfát puffer oldat készitésekor Gyógyszerkönyvi minőségü dinátrium-hidrofoszfátból 72,1 g mennyiséget oldottam fel frissen készült desztillált vizben, majd a feloldódás után 6,12 g kálium-dihidrofoszfátot oldottam fel looo ml térfogatra. Az oldat G-5 szürőn való átszürése után lo ml térfogatban injekciós ampullákba mértem szét. A puffer oldat pH értéke a sterilezés előtt pH: 8,o volt. A leforrasztott ampullákat az előirások szerint 121°C-n 2o percig sterilizáltam.

Az indium-foszfát kolloid stabilizálására lo%-os zselatin oldatot használtam.

Az In-115m indium-foszfát készitésének menete:

8 ml steril In-115m indium-klorid o,o5n sósavas oldatban,
1 ml lo%-os zselatin oldat,
4 ml Sörensen foszfát puffer /pH: 8,o/ hozzáadása részletekben az oldat összekeverése közben.

A keletkezett In-115m In-foszfát kolloid tájékoztató

jellegü szemcseméret meghatározását az emlitett Nucleopore, Millipore szürőkkel végeztem. A kolloid szemcsék mérete az adatok alapján zömmel / 8o%/ loo nanométernél kisebb volt. 2 mikronnál nagyobb szemcséket az oldatban szürővel, fénymikroszkóppal nem találtam.

Az In-115m indium-foszfát kolloid oldat jellemzői:

Radioaktiv koncentráció: 22-44 MBq/o,6-1,2mCi/ml
Indium-foszfát: 1,22-2,44.1o/-9/ g/ml
Zselatin: 7-8 mg/ml
Na-K ortofoszfát: 22 mg/ml o,14M/
pH: 5-7
Szemcseméret: 8o%> loo nm

Steril, pyrogenmentes alapanyagból készült.

In-113m indium-foszfát kolloid előállitása.

A steril Sn-113-In-113m generátort /Byk-Mallinkrodt, vagy RCC Amersham/ steril, o,o5n sósavval eluáltam a gyári előirások szerint. A kinyert 4o-2oo MBq/1-5 mCi/ml/ radioaktiv koncentrációju oldatból 5 ml térfogathoz 1 ml 5%-os steril zselatin oldatot, majd az oldatok összekeverése után 2 ml steril Sö-

rensen puffer oldatot adtam állandó keverés mellett. Az oldat pH-ja: 5-6 között volt. Ultraszürőkkel tájékoztató jellegü szemcseméret meghatározást végeztem. Ez 8o%-ban kisebb méretet mutatott, mint loo nm. A radioaktiv indiummal jelzett kolloidok esetében megemlitem az indium-hidroxid oldékonyságát, amelyben az indium koncentráció: 1,15.1o/-13/g In/ml. Az általam használt In-115m indium-klorid oldatban az indium koncentráció o,78-3,3.1o/-9/In/ml, In-113m esetében az indium koncentráció 8,72-43,6.1o/-1o/ g In/ml/ 24 óránkénti eluáláskor/.

A kolloid leválási hányados /KLH/ =

$$= \frac{\text{In koncentráció oldatban}}{\text{In koncentráció oldékonyságból}}$$

$$\text{In-115m KLH} = \frac{\text{o,78-3,34.1o/-9/}}{\text{1,15.1o/-13/}} = \text{6,78-29,o4.1o/+3/}$$

$$\text{In-113m KLH} = \frac{\text{8,72-43,6.1o/-1o/}}{\text{1,15.1o/-13/}} = \text{7,58-37,91.1o/+3/.}$$

A számitott kolloid leválási hányadosok szerint az indium koncentráció 678o-3791o-szerese az indium-hidroxid leválásához szükséges indium koncentrációnak. Az indium-foszfát oldékonysági szorzatából hasonló értékek adódtak: 1o/+3/ felett.

Az In-115m és az In-113m eluáláshoz használt analitikailag legtisztább sósav /Hoechst/ 5.1o/-5/%-

ban ferri-vasat tartalmaz, mely a radioaktiv indium-hidroxiddal, indium foszfáttal, mint kolloidális vas /III/-hidroxid, vas/III/ foszfát koprecipitál, amely a kolloid alkalmazását még nem zavarja.

3.3.2. Radioaktiv indiummal jelzett komplexek előállítása

Az utóbbi 2o évben a klinikai szakemberek figyelme a komplexek felé fordult, mivel a komplexkémia ad csak határozott és pontos választ számos biológiai, biokémiai, élettani és farmakologiai folyamat értelmezésére. A komplexek kémiájának részletes tárgyalása helyett csak az általam vizsgált problémákkal kapcsolatos részletkérdésekre térek ki az eredmények értékelése miatt. Ebből a szempontból különös jelentősége van az un. "képződési állandó"-nak. A komplex képződési reakció:

$$Me/+n/ + L/-m/ \rightleftarrows MeL/n-m/,$$

ahol

Me = az n vegyértékü fémion,

L = az m töltésü komplex képző /ligand/

teljesen disszociált formában.

A reakció egyensulyi állandója, vagy az un. képződési állandó:

$$K = \frac{[Me\ L/n-m/\ ]}{[\ Me/+n/\ ]\cdot[\ L/-m/\ ]}$$

Kis képződési állandó esetében nagy a komplexált fémionok aránya a szabad fémionokhoz viszonyitva.

A képződési állandó a biológiai jellegü vizsgálatokban tájékoztató jellegü adat, mivel az állandó meghatározása szigoruan meghatározott termodinamikai körülmények között történik: egy fémion - egy komplex képző molekula, adott pH érték, adott hőmérséklet, ionerősség, stb. /Sajó, 1962/.

Munkám során vizsgáltam az in vitro stabil radioaktiv fémkomplexek farmakologiai tulajdonságát in vivo rendszerekben, ahol a bonyolult biologiai rendszerben változó és ismeretlen tényezők fejtik ki hatásukat az adott képződési állandóval rendelkező komplexre.

A komplexek stabilitására ható faktorok közül a hidrogénionkoncentráció /pH/ a következők szerint fejti ki hatását a fémkomplexek képződésére:

a./ proton-leadás-felvétel irányitása a fémion és a ligand között,

b./ fémion hidrolizisének szabályozása.

Ad a. Az alacsonyabb hidrogénion-koncentráció lehetővé teszi a ligandumról a protonok leválását, igy a komplexálás nagyobb mértékü lesz, erős sav hozzáadására a fémkomplex /kelát/ jobban disszociál, mert a ligandum protonokat vesz fel. Ezek alapján a pH megváltozása a fém és a komplexképző közti kötés megváltozásával függ össze.

Ad b. Alacsony pH érték mellett a fém hidrolizis szintén fellép, mivel a hidrokomplexek képződése olyan méretü lesz, hogy az oldhatatlan fémhidroxid végül leválik.

A komplexek stabilitását befolyásolhatjuk az oldat hőmérsékletének változtatásával, amikor a komplex-képződés reakciósebességét növeljük.

A komplex stabilitását növelhetjük olymódon is, hogy a komplexképzőt nagy moláris feleslegben alkalmazzuk, ilymódon szoritjuk vissza a fémkomplex disszociálását.

Számos komplex képző közül /3.sz. táblázat/ a biologiai szempontból jelentős etilén-diamin-tetraacetát /EDTA/, és a dietilén-triamin-pentaacetát /DTPA/, a citrát, a merkapto-propionil-glicinát /MPG/ az 1-amino-,6,17 dihidroxi, 7,1o,18,21 tetraoxo-27/N-acetil-hidroxilamino-6,11,17,22 tetraazahepta-

eikozán-metánsulfonát/Desferioxamin B, Desferal, DFOA/ radioaktiv indium /In-115m, In-113m, In-114m/ komplexeit állitottam elő.

In-115m, In-113m, In-114m-EDTA előállitása.

Felhasznált reagensek:

In-113m, In-115m indium-klorid o,o5n sósavas steril oldata /indium-koncentráció lo/-9/M

Na_2Ca-EDTA /o,53M/ 2o%-os steril oldata /EDTACAL, SPOFA/

o,2n natrium-hidroxid steril oldata

In-114m indium-klorid o,oln sósavas oldata 48MBq/1,3mCi/ /mg In,3,7MBq/o,1mCi/ /ml

Indium koncentráció: o,o77 mg In/ml,1,67mM

Az In-113m EDTA, In-115m EDTA előállitás menete:

8ml In-113m, ill. In-115m indium-klorid o,o5n sósavas steril oldatához cseppenként o,5 ml 2o%-os Na_2Ca EDTA steril oldatát adtam keverés közben, majd 2 ml o,2n nátrium-hidroxid oldatot adtam semlegesités céljából.

Az In-113m, In-115m-EDTA oldat jellemzői:

Radioaktiv koncentráció: 2o-8oMBq /o,5-2mCi//ml

In-EDTA: 3-13.1o/-9/g In-EDTA/ml/2,89-1o/-8/mM

Na_2Ca-EDTA: 9,5mg/ml /25,4 mM/

pH: 6-8

L/ML hányad: 8,77.1o/+8/

Steril, pyrogénmentes, tiszta oldatok.

In-114m-EDTA előállitása:

1o ml In-114m indium-klorid o,o1n steril sósavas oldatához o,5 ml 2o%-os Na_2Ca EDTA steril oldatát adtam keverés közben, majd a savas oldat semlegesitésére o,5 ml o,2n nátrium-hidroxidot adagoltam.

Az In-114m-EDTA jellemzői:

In-EDTA: o,27 mg/ml /o,6mM/

Radioaktiv koncentráció: 3,33 MBq/o,o9 mCi/ml

Na_2Ca EDTA: 8,86 mg/ml /23,69 mM/

pH: 6-8

L/ML hányad: 24,31/o,67 = 36,3

Ez esetben a komplexképző felesleg: 36x-os.

Steril, pyrogenmentes, tiszta oldat.

Radioaktiv indiummal jelzett DTPA kelátok.

Az eljárás a fentiekhez hasonló, azonban a felhasznált Na_3Ca DTPA steril oldata 5o mM = 24,65 mg/ml koncentrációju volt.

A keletkezett In-113m, In-115m DTPA jellemzői

hasonló nagyságrendet mutattak, mint az analóg In-EDTA komplexek.

Az In-114m DTPA készitésénél a komplexképző felesleg L/ML csak 6,86-os volt.

In-115m indium-citrát előállitása.

Cd-115-In-115m radionuklid generátorból nyert un. "CF" In-115m indium klorid steril, o,o5n sósavas oldatából 8 ml térfogathoz 4 ml 3,3%-os nátrium citrát inj. oldatát adtam keverés közben. A keletkezett In-115m indium-citrát komplex jellemzői:

Radioaktiv koncentráció: 25-5oMBq/o,6-1,3mCi//ml

In-citrát: 1,65-7,o6.1o/-8/mg/ml /5,43-23,2.1o/-8/mM

Na-citrát: 11 mg/ml /42,64 mM/

pH: 5-8

L/ML: 1,8.1o/+8/-szoros volt a komplex-képző felesleg.

In-114m indium-citrát előállitása.

1o ml In-114m indium-klorid steril o,oln sósavas oldatához /48 MBq/1,3mCi/ /mg In,3,7MBq/o,1mCi/ /ml, Indium: o,o77 mg/ml, o,67mM /5 ml 3,3%-os steril nátrium citrátot adtam /o,1oM/. A keletkezett In-114m indium-citrát komplex jellemzői:

Radioaktiv koncentráció: 2,47MBq/66,7 µCi / /ml

Indium-citrát: o,1357 mg/ml /o,45mM/

Nátrium-citrát: 21,9 mg/ml /84,94mM/

pH: 5-8

L/ML: 188,7-szeres a komplexképző felesleg.

A 3.2. pontban leirt inaktiv In-citrát törzsoldat segitségével /5mg In/ml/ különböző fajlagos aktivitásu In-114m-citrát komplexeket készitettem, un. nagy fajlagos aktivitásu In-114m-citrát segitségével, 3,11 kBq-48 MBq/ mg In fajlagos aktivitás tartományban.

In-114m-merkapto-propionil-glicinát /MPG/ előállitása.

A 3.2. pontban leirtak szerint történt. A keletkezett In-114 MPG jellemzői:

Radioaktiv koncentráció: 48MBq /1,3mCi/ /ml

In-MPG: 2,o5 mg/ml/8,7mM/

Na-MPG: 63,58 mg/ml /o,445M/

pH: 7

L/ML: 51.15

In-114m Desferioxamin B/In-114m-DFOA/ előállitása.

48 MBq/1,3mCi/ /mg In fajlagos aktivitásu o,1M indium-klorid és Desferal, Desferioxiamin B /Ciba/ loifilizált por alapanyagokból a 3.2. pontban leirtak szerint történt az előállitás.

A keletkezett In-114m-DFOA oldat jellemzői:

Radioaktiv koncentráció: 62,5 MBq /1,6 mCi/ml

In-DFOA: 8,73 mg/ml /11,31 mM/

DFOA: 26 mg/ml /39,57 mM/

pH: 9

L/ML: 3,5

A tiszta oldatból +4°C-os hűtőszekrényben 2 hét elmultával pelyhes csapadék vált le, amely melegitésre sem oldódott /Desferal bomlási termék/, ezért csak frissen készült In-114m Desferalt alkalmaztam a továbbiakban.

3.5.3. A radioaktiv indiummal jelzett vegyületek radiokémiai tisztaságának vizsgálata.

Valamely adott kémiai formában lévő radioaktiv vegyület radiokémiai tisztaságán a készitményt jellemző radionuklid ebben a kémiai formában jelenlévő aktivitásának az összes aktivitáshoz viszonyitott hányadát értjük százalékban kifejezve. Gyakorlati szempontból a radiokémiai szennyezők meghatározása fontos. A radiokémiai szennyezők tehát a radiofarmakonban jelenlévő azon járulékos és a készitményt jel-

lemző alapvegyületektől eltérő kémiai formáju termékek, amelyek ugyancsak azon radionuklidal jelzettek, mint maga az alapvegyület. A radioaktiv fémkomplexek esetében ezen kivül a radiokémiai szennyezők közé soroljuk az olyan vegyületeket is, amelyekben egy radioaktiv fémionhoz két, vagy több komplexképző molekula kapcsolódik, vagy a komplexképző molekula optikai izomérjeivel képződött komplexek alakulnak ki, melyek biológiailag eltérő módon viselkednek.

A radiokémiai szennyezők képződhetnek az előállitási folyamat során, vagy tárolás közben, autoradiolitikus hatások következtében. /pl. In-114m-EDTA oldatában/.

Az előbbi lehetőség különösen a hordozószegény /CF/ készitmények esetében még a technológiai utasitások gondos betartása mellett is fennállhat, ami főleg az ultra-mikro mennyiségü /10/-8/M, 10/-9/M anyagok viselkedésének a körülményekben /pl.pH/ alig vagy egyáltalán nem észlelhető eltérések hatására vezethető vissza.

A radiokémiai szennyezések a radiofarmakon használhatósága, mindenekelőtt hatékonysága szempontjából fontosak. A radiokémiai szennyezők, mint más kémiai vegyületek, eltérő szervaffinitást mutatnak az

alapvegyülethez viszonyitva. Ilymódon a sugárterhelés emelése mellett hamis diagnosztikai eredményeket is produkálhatnak. A radiokémiai szennyezők kimutatása, mivel kis anyagmennyiségekről van szó, érzékeny, és szelektiv módszerekkel: kromatográfia, /papir-, vékonyréteg-,/ elektroforezissel, vagy oszlop-ioncserés eljárásokkal történik /Cohen, 1959/.

Az általam előállitott radioaktiv indiummal jelzett vegyületek radiokémiai tisztaságát főleg papirkromatográfiás módszerrel ellenőriztem. Eluáló-futtató oldatként különböző pH értékre beállitott 8o%-os vizes metanol oldatot, kromatográfiás papirként 2oox3o mm méretü Whatman No 1/WhNo1/ papirt használtam. Az előhivási idő 2,5-3 óra volt.
Az eredményeket a 8.sz. táblázat szemlélteti.

A radioaktiv indium vegyületek savas közegben történő, nagy feszültséggel végzett /8oo-12oo V/ papirelektroforezise savas közeget kiván, amely közegben a vegyületek bomlása miatt az eredmény nem a valós helyzetet tükrözi, igy e módszert nem használtam.

Az In-115m In-klorid, az In-114m In-klorid, az In-115m-In-hidroxid kolloid, az In-115m In-EDTA, az In-114m In-DTPA, az In-114m In-MPG, az In-114m In-DFOA papirkromatogramjait a 15,16,17,18,19,2o, és a 21.

8.sz. táblázat

Radioaktív indiumvegyületek papirkromatográfiás vizsgálatának eredményei.

Vegyület	eluáló oldat	pH	alap-vegyület R_f	Rk.Szeny-nyező R_f	Rk.Szeny-nyező %
In-115m"CF" $InCl_3$	8o%metanol +HCl	1,5	o,o	—	<5% /o,1-2%/ n:6
In-114m $InCl_3$	8o%metanol +$NaHCO_3$	7,4	o,o	—	<5% /o,1-3,1%/ n:5
In-115m"CF" In-hidroxid kolloid	8o%metanol +HCl	4,o	o,o	—	<5% /o,1-2,5%/ n:12
In-115m"CF" In-EDTA In-DTPA	8o%metanol +NaOH	9,o	o,8	o,o	<5%In/III/ /o,1-1,1%/ n:1o
In-114m In-DTPA	8o%metanol +$NaHCO_3$	7,4	o,8	o,o	<5%In/III/ /o,2-1,2%/ n:12
In-114m In-MPG	8o%metanol +$NaHCO_3$	7,4	o,8-o,9	o,o	<5% /o,2-3,4%/ n:5
In-114m In-DFOA	8o%metanol +$NaHCO_3$	7,4	o,9-1,o	o,o	<5% /o,5-3,3%/ n:6

sz. ábrák mutatják be. Ezekből kiderül, hogy az előállitott indium vegyületek radiokémiai tisztasága 95%-nál nagyobb.

3.5.4. Összefoglalás

A./ Radioaktiv indiummal /In-115m, In-113m/ jelzett steril indium-hidroxid, indium-foszfát radiokolloidokat állitottam elő a pH csökkentésével.

b./ A radioaktiv indium-kolloidok szemcseméretét ultraszürők segitségével zömmel loo nm-nél kisebb méretünek találtam. A radiokolloidok 2 mikron nagyságu szemcséket nem tartalmaztak.

c./ A hordozószegény /"CF"/ In-115m és In-113m radionuklidok esetében kiszámoltam a két radionuklid radiokolloidjára jellemző "kolloid leválási hányados"-t.

d./ In-113m, In-114m, In-115m EDTA és DTPA komplexeket állitottam elő diagnosztikai célra.

e./ In-115m, In-114m-citrát, In-114m-merkaptopropionil-glicinát, In-114m-Desferioxamin B komplexe-

ket állitottam elő kisérleti célokra.

e./ A radioaktiv indiummal jelzett radiokolloidok és radioaktiv fémkomplexek tisztaságát papirkromatográfiás módszerrel ellenőriztem: a radiokémiai szennyezők mennyisége 5% alatt volt.

3.6. Farmakokinetikai vizsgálatok kisérleti állatokon radioaktiv indium vegyületekkel.

Az élő szervezetbe juttatott radioaktiv vegyület egy időtől függő eloszlást mutat a szervezetben. A kinetikai tulajdonságok /eloszlás, elimináció, és annak rátája, stb./ függ a beadás módjától, a kémiai vegyület természetétől, és metabolizmusától. Radiofarmakonok igen nagy hányadát 90%-át intravénásan juttatjuk a szervezetbe, igy a radiofarmakonok intramuscularis felszivódására vonatkozó felszivódási vizsgálatokat radioindiummal jelzett vegyületek esetében nem végeztem. Az intravénás beadás során, ha ez lehetséges volt, törekedtem az izotonia és izohidria beállitására, de elsősorban a vegyületek fizikai-kémiai, kémiai stabilitását kellett biztositanom. Ismeretes, hogy radioaktiv vegyületek esetében

az esetek 99%-ában humán vizsgálatok kapcsán a beadott térfogat 1 ml, vagy ennél kisebb. Ez a térfogatmennyiség a vérpályában gyorsan felhigul, savassága vagy lugossága gyorsan csökken.
A radioaktiv vegyületek eloszlását befolyásolja:

- a szervek vérellátása,
- a radioaktiv vegyület viz-, és zsiroldékonysága,
- a radioaktiv vegyület szervspecifitása,
- a radioaktiv vegyület, vagy a radionuklid plazmafehérjékhez való kötődésének mértéke,
- a radioaktiv vegyület membránokon való áthaladási képessége.

Az általam előállitott radioaktiv indium vegyületek közül az indium-hidroxid, és az indium-foszfát vizben olajban oldhatatlanok, az In-DTPA, In-EDTA, In-citrát, stb. komplexek hidrofil jellegüek.

3.6.1. Eloszlási vizsgálatok

Az eloszlási vizsgálatokat 2oo-3oo g-os, 7-9 hetes, mindkét nembeli, előzőleg kezeletlen, élelemmel, folyadékkal ad libitum ellátott fehér patkányokon végeztem. Fontosnak tartottam, hogy az álla-

tok azonos koruak, egy alomból származóak, és egészségesek legyenek. A radioaktiv vegyületekből megfelelő higitó oldattal olyan higitásokat képeztem, hogy állatonként o,2-o,3 ml térfogatban 1,1-17,o MBq /o,o3-o,6 mCi/ aktivitást adtam. A beadás éber állapotban, az állatok farokvénájába rörtént, 1 ml-es tuberculin fecskendővel. A beadott mennyiséggel pontosan egyező mennyiséget standard készitése céljából hitelesitett looo ml-es mérőlombikba mértem, és megfelelő térfogatra a vegyület jellegének megfelelő higitó oldattal kiegészitettem.

Egy-egy időértéknél 3-6 darabból álló patkány csoportot vizsgáltam. Az állatokat éter narkozisban dekapitálással öltem le, és vérüket heparinozott kémcsőben fogtam fel. Az állatok szerveit a kivétel után a vértől lehetőleg mentesitve nedves állapotban megmértem. Majd a mintának vett két részlet tömegét is lemértem. A nagyobb szervek, ill. a nagymértékben dusitó szervek esetében 2n nátrium-hidroxidban történő főzés-homogenizálás, pontos térfogatra való kiegészités után az eredeti oldat pontos hányadát pipettával térfogatra mértem be a mérőcsőbe. A minták mennyisége általában o,2-1,o g, ill. 1 ml volt. Az ellenőrző mérések szerint a sulymérésből és az oldatok párolgásából, térfogat mérésből eredő hiba 1,5-

2% között mozgott.

Az oldatokból és a szervekből vett mintákat normál kémcsőbe helyeztem el a mérőberendezésben. A minták aktivitásának mérése 8 cm/+3/ térfogatu NZ-111/ A-5 6o mm átmérőjü üreges NaI/Tl/ kristállyal, NZ-117/B kollimátorral ellátott mérőfejben meghatározott geometriával történt. A mérőfejet NK-1o8 tipusu automatikus energia szelektiv számlálóhoz csatlakoztattam. A mérési értékeket cpm/g, ill. cpm/ml kaptam meg, amelyet a szerv tömegének és a standard aliquot részének cpm aktivitásának ismeretében indikátor dózis %/g szerv, vagy indikátor dózis %/szerv értékre számoltam ki. Minden cpm érték 2 párhuzamos mérés átlagát jelenti, A szervenként igy kapott átlagoknak a 3-6 állatnál a számtani átlagát vettem a standard szórással /± SD/.

Az eloszlási vizsgálat során az ismeretlen farmakologiai tulajdonságu indium vegyület kinetikai jellegét megismerendő, tájékozódó jellegü vizsgálatokat is végeztem /mint a toxikologiai vizsgálatoknál/ az eloszlási vizsgálat idő frekvenciájának beállitása céljából.

Itt kapcsolódik az eloszlási vizsgálatokhoz a patkányoknak beadott radioaktiv indium vegyületek radiokémiai szennyezőinek vizsgálata, mivel a kémia-

ilag más vegyület formájában lévő radiokémiai szennyezés más biológiai utat követ, mint az alapvegyületben található radioaktiv indium.

A radioaktiv indium vegyületeknek a szervezetből történő kiválasztódását, eliminációját patkányokon némely esetben a vastagbél tartalom aktivitásának mérésével követtem, és ennek alapján következtettem a széklettel ürülő aktivitás arányára.

Katéterezett kutyán vér- és vizelet aktivitását mértem. A patkány sulyát a következő adatok szerint számoltam:

vese: o,87 % testsuly
máj: 5,2 "
tüdő: o,6 "
csont: o,6 "
izom: 4o "
teljes vér: 6,5 "
lép: o,3 "

Hordozószegény "CF" In-115m indium-klorid eloszlása.

A mérési adatok eredményét a 9.sz. táblázat tünteti fel. A T fiz 1/2: 4,5 órás felezési idejü In-115m radionukliddal a vizsgálat időtartama a rövid fizikai felezési idő miatt eléggé korlátolt.

9.sz. táblázat

Hordozószegény "CF" In-115m indium-klorid eloszlása patkányokban ; iv adás után indikátor dózis %/szerv /n:6/

Szerv	1 h	3 h	6 h	24 h
Vér	44,32±3,72	21,64±2,7o	1o,56±1,68	3,22±o,33
Máj	25,26±o,91	23,15±o,83	18,41±1,27	14,o6±o,87
Femur	o,92±o,o9	1,13±o,1o	1,2o±o,21	2,1o±o,25
Tüdő	o,43±o,o8	o,55±o,o9	o,72±o,o7	o,91±o,o9
Vese	4,82±o,34	8,65±o,77	11,2o±o,79	12,4o±o,72

Vizsgált időpontok: 1, 3, 6 és 24 óra voltak. Időpontonként 5 állat /n/ szerveinek aktivitását mértem. Az eloszlási adatok szerint az indium-klorid vegyület esetében az In-115m a vérből a mérési időn belül /az extravasalis térben való eloszlási időt mellőzve/ két fázisu exponenciális görbével irható le /a_1: 7o%, $T_{b1/2}$: 5omin, a_2: 3o%, $T_{b1/2}$:1o h /22.sz. ábra/.

A máj, mint vérbő szerv aktivitása csökken, de 24 órás értéknél megállapitható, hogy az ionos In-115m a májban halmozódik. 24 óra alatt a tüdő aktivitása

csak kis mértékben emelkedik. A vese aktivitása 23 óra alatt háromszorosára emelkedik, a csont aktivitása is emelkedik.

Széklettel az első 24 órában kiürült összaktivitás kb 2o%-a távozik, a többi a vizelettel ürül ki.

Hordozószegény "CF" In-115m indium-hidroxid eloszlása.

A mért eredményeket a lo.sz. táblázat mutatja be. A vizsgált időtartam 5', lo', 1h, 3h, 24h volt. A loo nanométernél kisebb szemcseátmérőjü kolloid részecskék i.v. adás után gyorsan eltünnek a keringésből, és főként a májban /9o%/ fagocytálódnak, a többi anyag a RES-ben halmozódik.

Az eloszlásra jellemző, a máj nagy, a lép és a csont mérsékelt extrakciós értéke. A tüdő, az izom halmozása kismértékü /23. sz. ábra/.

24 óra alatt a máj és a lép halmozási szintje igen kis mértékben csökkent.

Az első 24 órában a szervezetből kiválasztott aktivitás zöme a széklettel választódott ki.

Az egyes szervek halmozási aránya /%/g értékek hányadosa/ az injekció után 3o perccel a következő volt:

lo. sz. táblázat

Hordozószegény "CF" In-115m indium-hidroxid kolloid eloszlása patkányban i.v. adás után indikátor dózis %/szerv /n:5/

Szerv	5 min	3o min	1 h	3 h	24 h
Vér	1,29±o,12	o,82±o,15	o,78±o,11	O,68±o,14	O,36±o,o7
Máj	84,72±2,86	87,13±3,23	86,79±2,49	87,62±4,11	83,91±3,89
Lép	1,63±o,41	1,86±1,1o	1,78±o,85	1,91±o,73	1,8o±o,66
Vese	o,61±o,11	o,42±o,o8	o,38±o,17	o,73±o,21	o,58±o,o7
Tüdő	o,29±o,o6	o,32±o,o4	o,23±o,o9	o,3o±o,o5	o,25±o,o7
Csont	o,52±o,o3	o,84±o,11	1,11±o,o7	1,o2±o,15	1,23±o,13
Izom	o,11±o,o3	o,o5±o,o1	o,o2±o,o1	o,o1	o,o1

máj/izom:	7ooo
máj/csont:	4oo
máj/vér:	7o
máj/tüdő:	5o
máj/vese:	2o
máj/lép:	7.

Az In-115m indium hidroxid o,5%-nál kevesebb radiokémiai szennyezést tartalmazott.A kolloid pH értéke 6,7 volt.

In-115m In-EDTA eloszlása.

A mérési adatok eredményét a 11.sz. táblázat illusztrálja.

A tájékozódó vizsgálatok alapján a radioaktiv In-EDTA gyors kinetikáju vegyületnek mutatkozott, igy a vizsgálat időpontjait 5', 15', 3o', 1h, 3h, 6h, 24h-ban állapitottam meg.

Az extravasalis térben való eloszlás után a vér aktivitása $T_{bl/2}$: 35 perces biológiai felezési idővel csökken. Ez a felezési idő jellemzi a máj, a tüdő, az izom, stb. aktivitás csökkenését is, ami azt a következtetést engedi meg, hogy az In-115m-EDTA /DTPA/ ugyanugy az extracellularis térben oszlik el, mint a C-14 jelzett EDTA/Foreman és mtsai, 1953/.

11.sz. táblázat

In-115m-EDTA eloszlása patkányokban iv adás után indikátor dózis %/g szerv /n:4/

Szerv	5 min	15 min	3o min	1h	3h	6h	24h
Vér /B/	2,18±o,19	1,8o±o,16	1,34±o,o5	o,75±o,o8	o,o7±o,o2	o,o4	o,oo2
Máj /Li/	o,37±o,o2	o,31±o,o3	o,23±o,o3	o,13±o,o2	o,o13	o,o1	o,o5
Tüdő /Lu/	1,88±o,16	1,6o±o,o9	1,2o±o,o7	o,65±o,o5	o,o5±o,o2	o,oo2	-
Vese /K/	4,38± o,23	2,64± o,32	1,36±o,32	o,71±o,16	o,61±o,o3	o,52	o,14
Izom /M/	o,44±o,o2	o,37±o,o4	o,27±o,o2	o,15±o,o2	o,o11	o,oo2	-
Csont /F/	o,36±o,o3	o,29±o,o2	o,22±o,o3	o,12±o,o3	o,o14	o,oo3	o,oo2
Lép /S/	o,26±o,o3	o,22±o,o2	o,16±o,o1	o,o9±o,o1	o,oo8	o,oo4	o,oo2
Agy /Br/	o,1o±o,o2	o,o8±o,o2	o,o6±o,o2	o,o4±o,o1	o,oo3	-	-

A 3o', 1h, 3h, 6h időpontban feldolgozott 16 patkány extracelluláris tere /ECT/ a testsuly 28,44± 4,22%-a. A plasma szint csökkenés alapján /A_t:A_o/ -exp/.t/ számolt $T_{bl/2}$:35,84/31,74-4o,9o/min,k: o,o193 min/-1/.

A vese aktivitásának /a_1: ~ 8o%/ csökkenése $T_{bl/2}$: ~ 2o perccel történik. A maradék aktivitás /a_2: ~ 2o%/ $T_{bl/2}$: ~ 9h félidővel ürül a veséből. Szerv-halmozási értékek:

5 min: vese/vér: 2,o
vese/máj: 11,8
vese/izom: 1o

15 min: vese/vér: 1,47
vese/máj: 8,52
vese/izom: 7,1

3o min: vese/vér: 1,o
vese/máj: 5,9
vese/izom: 5,o

Az In-115m-EDTA radiokémiai szennyezése o,3% volt. A máj és a vese 24 óra után is mutatott aktivitást, amelyek értéke o,54% volt. Ez meghaladja a radiokémiai szennyezés értékét, és $t_{biol/2}$ alapján számitott retenció értékét. In-115m-EDTA 98%-a vizelettel ürül ki.

In-114m-citrát eloszlása patkányban.

A kis stabilitásu In-hidroxikarbonsav: In-citrát eloszlásánál Hayes és mtsai /1965/ Ga-68-citráttal végzett vizsgálatai nyomán a Ga és In közti analógia alapján tisztázni kivántam, hogy az indium hordozó mennyisége miként befolyásolja a szervek halmozását. E célból 5-5 állatnak "hordozószegény"/"CF"/ o,1,o,25,o,5, ill. 1, omg In/kg testsuly hordozóval In-115m-indium-citrátot adtam iv, és meghatároztam a nagyobb aktivitásu szervek aktivitását /12.sz. táblázat/.

Az adatok szerint a vese és a csont telitéséhez o,25 mg/kg testsuly mennyiség szükséges. /26.sz. ábra/. E mennyiség alkalmazásakor a szervek halmozási aránya a következő:

csont/vér: o,65	vese/vér: 5,4
csont/izom: 174	vese/izom: 145o,o
csont/máj: 3,2	vese/máj: 26,4
csont/vese: o,12	vese/csont: 8,3

Az 1,o mg In/kg ts hordozó alkalmazásakor az In-114m indium-citrát szerv eloszlása patkányokban a következő volt /13. sz.táblázat/:

12. sz. táblázat

Indium hordozóeffektus vizsgálata patkányoknál iv adott különböző fajlagos aktivitásu In-115m indium-citráttal /t:post inj. 1h, n:5/ indikátor d%/szerv

Szerv	"CF"	o,1mg In/kg	o,25mg In/kg	o,5mg In/kg	1mg In/kg
Vér	45,o5±1,91	29,13±1,17	21,47±o,94	17,86±1,1o	12,54±1,38
Máj	4,63±o,55	4,91±o,63	4,38±o,6o	4,15±o,42	3,28±o,57
Vese	2,21±o,37	15,35±o,85	29,23±1,29	28,19±1,3o	27,47±o,73
Csont	8,16±1,32	2o,54±1,91	34,76±2,14	36,82±2,o8	35,95±2,21
Izom	o,11±o,o3	o,87±o,o7	o,91±o,o9	o,84±o,15	1,o5±o,14

13.sz. táblázat

In-114m indium-citrát /1 mg In/kg ts/ eloszlása patkányokban iv adás után indikátor dózis %/szerv /n:5/

Szerv	1 h	24 h	96 h	192 h
Vér	1o,2o±1,o2	3,44±o,54	2,26±o,41	o,11±o,o2
Máj	3,55±o,83	5,18±o,8o	4,o6±o,84	4,45±o,46
Vese	26,52±1,3o	31,26±1,2o	24,75±o,53	18,32±1,19
Csont	39,51±2,27	43,74±2,66	42,4o±2,11	41,36±1,54

- a vér a_1: ~7o%-a $T_{b1/2}$: 15h-ig csökken, majd a maradék a_2: ~3o% $T_{b1/2}$: 4oh-val szintén tovább csökken;

- a máj aktivitás a vizsgálat 8 napos időtartama alatt kismértékü csökkenést mutatott,

- a vese aktivitásának a_1: ~4o%-a $T_{b1/2}$: 9,1d értékkel csökkent,

- a csont aktivitása T_b: 87d biológiai felezési idővel csökkent.

A szervezetből kiválasztott aktivitás 7o%-a a vizelettel távozott az első 96 órában.

3.6.2. Radioaktiv indium vegyületek egésztest retenciójának mérése patkányokon.

A radioaktiv vegyületek eliminációjának meghatározására az egyik legjobban bevált és pontos módszer a radioaktiv vegyület egésztest retenciójának mérése, melyet az exkrétumok mérésével is összekapcsolnak. E mérési sorozatban időpontról-időpontra megmérhetjük, hogy a kezdeti loo%-nak vett radioaktivitásból t időpontban hány % található az élő szervezetben.

A radioaktiv nuklid fizikai felezési idejének pontos ismeretében, és a megmért effektiv felezési idő segitségével a vegyületet jelző radionuklid: radioaktiv elem biológiai felezési idejét kiszámithatjuk. A biológiai felezési idő az az időegység, /min, óra, nap/, amely alatt a szervben, vagy az egész szervezetben az elem, vagy az in vivo stabil vegyület a felére csökken. A gamma sugárzó radionukliddal jelölt vegyületek egésztest retenciójának mérése a radiofarmakonok eliminációjának mérésére rutin feladat, ha az egésztest-mérésére alkalmas mérőberendezés rendelkezésünkre áll. A mérőberendezés a háttér sugárzás csökkentésére szolgáló több cm vastagságu kis aktivitásu nehézfémekből készült

kamrából és nagy érzékenységü /1, vagy több nagy méretü/ gamma-detektorból és a detektorhoz kapcsolt több csatornás /512 , 1o24/ automatikus energia szelektiv számlálóból áll.

A több csatornás számláló lehetővé teszi több radionuklid egyidejü mérését is.

Standardként a mérni kivánt radionuklid aliquot mennyiségét használjuk, amelyet a háttérrel együtt minden mérési időpontban megmérünk. A retenciós értékeket számitógépen értékeljük. Az exkretumokat időszakonként összegyüjtve és megmérve választ adhatunk a vizelettel, széklettel történő ürülés arányára.

<u>In-114m jelzett indium-foszfát, indium DTPA, indium-DFOA, és indium-MPG patkány egésztest retenció mérése.</u>

A mérés a KFKI-OSSKI kisállat egésztest számlálóban történt /Pál és mtsai 1982/. A mérések az alábbi időpontok szerint történtek:

In-114m In-PO_4 kolloid: o-97 nap intervallumban
In-114m In-DTPA " : o-35 nap "
In-114m In-DFOA,-MPG ": o-21 nap "

A mért értékeket a 14. sz. táblázat tartalmazza.

14.sz. táblázat

Az In-114m indium-foszfát, indium-DTPA, indium-DFOA, indium-MPG iv patkány egésztest retenciójának mérése /vegyületenként n:6/

Idő /d/	In-PO_4 R/%/	In-DTPA R/%/	In-DFOA R/%/	In-MPG R/%/
o	loo	loo	loo	loo
1	96,32±1,83	2,77±o,85	65,99±6,78	77,98±1,13
2	91,52±2,o5	1,8o±o,54	61,15±5,58	73,85±o,93
3	86,58±1,89	o,89±o,12	55,89±5,27	67,5o±1,88
7	71,35±2,35	o,37±o,o1	44,38±4,48	56,26±o,75
1o	64,52±2,17	o,31±o,o4	4o,58±3,65	5o,32±o,46
14	57,17±2,57	o,16±o,o6	35,71±3,28	43,31±o,39
21	48,3o±2,55	o,o9±o,o4	3o,oo±3,o5	36,1o±o,52
28	41,oo±2,o4	o,o4±o,o2	—	—
35	35,8o±1,77	o,o2±o,o1	—	—
42	31,62±1,54	—	—	—
49	27,98±1,53	—		
56	25,o3±1,55			
63	21,33±1,17			
7o	18,67±1,11			
9o	14,o7±o,8o			
97	11,48±o,96			

Az exkretumokat az anyagcsere ketrecekből összegyüjtve, a mérési intervallum elején, közepén, és végén, 3-4 nap összegyüjtött termékét mértem ugyancsak egésztest számlálóban a vizelet/széklet aktivitás arány meghatározása céljából.

A retenció mérésből kiszámitható farmakokinetikai adatok a 15. sz. táblázatban találhatók.

Az In-114m In-foszfát kolloid 66,6%-a 18o,6 napos biológiai félidővel eliminálódik. Ez a reticuloendothelialis rendszerben fagocitálódott kolloid szemcsékra jellemző. Az i.v. adott In-PO_4 egyharmada 6,24 napos biológiai félidővel távozik a szervezetből. A kezdeti széklet/vizelet arány :3, amely a vizsgálat végéig egyre jobban eltolódik a székletben üritett aktivitás javára, ami azt jelzi, hogy a májban fagocitálódott kolloid részecskék a széklettel választódnak ki.

Az In-114m-DTPA, mint glomerulárisan filtrálódó in vivo stabil komplex, 98,9%-ban a vizelettel gyorsan kiválasztódik. A maradék 1,1% $T_{bl/2}$: 5,7 nap értékkel eliminálódik. Az egésztest retenció méréshez használt In-114m-DTPA radiokémiai tisztasága 99,9o %-os volt. A maradék 1,1% kiürülése zömmel a széklettel történt.

Az In-114m In-DFOA /indium desferioxiamin B,

15. sz. táblázat

In-114m jelzett indium-foszfát, indium-DTPA, indium-DFOA, indium-MPG iv patkány egésztest számitott retenciós adatai

Vegyület	Kémiai dózis	Frakció	$T_{1/2}^{eff}$/d/	k_{eff}/d/-1//	$T_{1/2}^{bio}$/d/	k_{bio}/d/-1/
In-PO_4	9,32.1o/-5/ g In/kg ts	a_1: o,6651	39,16	7,7.1o/-3/	18o,63	3,8.1o/-3/
		a_2: o,3349	5,55	o,1249	6,24	o,1111
In-DTPA	1,71.1o/-4/ g In/kg ts	a_1: o,9889	o,o5	13,86	o,o5	13,86
	5,o4.1o/-3/ g DTPA/kg ts	a_2: o,o111	5,1o	o,1359	5,68	o,122o
In-DFOA	1,33.1o/-4/ g In/kg ts	a_1: o,534o	24,76	2,8o.1o/-2/	49,o5	1,41.1o/-2/
	3,51.1o/-3/ g DFOA/kg ts	a_2: o,2o28	1,9o	o,3648	1,98	o,35o9
		a_3: o,2632	o,o5	13,86	o,o5	13,86
In-MPG	2,23.1o/-4/ g In/kg ts	a_1:o,6764	23,18	2,99.1o/-2/	43,21	1,6.1o/-2/
		a_2: o,1743	1,92	o,361o	2,o	o,3466
	1,4.1o/-2/ g MPG/kg/ts	a_3: o,1493	o,16	4,3322	o,16o5	4,318

átlag ± szórás

DTPA: dietilén-triamin-pentaacetát

DFOA: desferioxamin B, Desferal

MPG: merkapto-propionil-glicinát

Desferal/ egésztest retenció mérését abból az elgondolásból végeztem, hogy a DFOA a Fe/III/ ionokkal in vivo stabil komplexeket képez, és a vizelettel gyorsan kiürül. Az in vitro elkészitett In-DFOA analitikailag ellenőrzött komplexéből 26% választódott ki a vizelettel gyorsan, az első 3 órában, mig a maradék 74%-ból 2o% $T_{bl/2}$: 1,98d, ill 58% 49 napos biológiai félidővel eliminálódott.

A második fázisban is a vizelettel való ürülés dominált, mig a harmadik fázisban a kiürült aktivitás 6o%-a már a széklettel ürült. Az In-114m In-DFOA radiokémiai tisztasága 98,9% volt.

In-114m-In-MPG-re vonatkozó adatok az alábbiakban következnek. A merkapto-propionil-glicinátot -SH tartalmu vegyületként MEPRIN, THIOLA néven májvédő gyógyszerként használják. Eliminációja a C-14 farmakokinetikai vizsgálatok szerint a hepato-biliaris rendszeren keresztül történik. Az in vitro stabil In-114m-In-MPG patkányokból az In-114m In-DFOA-hoz hasonlóan háromfázisu exponenciális függvénnyel leirható elimináció szerint ürült. Az anyag 15%-a 3,8 órás biológiai félidővel a széklettel ürült az első fázisban, a második fázis zömmel a vizelettel ürült 2 napos biológiai félidővel, és ez az indikátor mennyiség 17%-nak felelt meg. A maradék 68 % /nagy-

ságrendben az In-DFOA-hoz hasonlóan/ $T_{bl/2}$: 43,2 napos biológiai félidővel zömmel a széklettel ürült.

3.6.3. Összefoglalás

a./ Az eloszlási vizsgálatok eredményei alapján megállapitottam, hogy a hordozószegény In-115m indium-klorid a vér plasma frakciójához kötődik. A plasma frakcióról lehasadt indium a vesében, a májban, és a csontban jelenik meg. Az aktivitás zöme a vizelettel választódik ki.

b./ Az In-115m indium-hidroxid kolloid a keringésből igen gyorsan eltünik. Az indikátor dózis kb. 9o%-a a májban, kb. 2%-a a lépben halmozódik. A kolloidális szemcsék a RES-ben fagocitálódnak, a RES szervek aktivitása a vizsgálat időtartama alatt igen kismértékben csökkent. A szervezetből kiválasztódott kis aktivitás főleg a széklettel ürült. A szerv halmozási arányok a máj és lép esetében igen jók.

c./ In-115m In-EDTA esetében a kezdeti eloszlási idő/eloszlási tér az extracelluláris tér/ után a szervek /vese kivételével/ azonos 35 perces bio-

lógiai félidővel jellemezhető eliminációt mutatnak. Az In-EDTA a vesén keresztül filtrálódik, igy e szerv aktivitása a legnagyobb. 24 óra után /kb. 41 $T_{bl/2}$ után/ a patkányok májában és veséjében a radiokémiai szennyezést meghaladó radioaktivitás található, ami azt jelenti, hogy az általam un. in-vivo stabil komplexeknek nevezett radioaktiv fém-komplexek 1-2%-ban in vivo mégis bomlékonyak. Az In-115m In-EDTA 98%-a a vizelettel ürül. Eloszlási tere az extracelluláris tér, a patkány testsulyának 28%-a.

d./ In-114m In-citrát eloszlása függ a hordozó In mennyiségétől: o,25 mg In/kg testsuly patkány esetében a vese és a csont /két fő halmozó szerv/ telitéséhez elegendő. A vese aktivitása 9 napos, mig a csonté 87 napos biológiai félidővel csökken patkányban. A szervezetből kiválasztott aktivitás nagyobb hányada a vizelettel távozik az első 4 napon.

e./ A retenciós vizsgálatokban megállapitottam, hogy az In-114m In-foszfát kolloid 66%-a 18o,6 napos biológiai félidővel ürül a széklettel a patkányok szervezetéből.

f./ A vesén keresztül filtrálódó In-114m In-DTPA 98,9%-ban a vizelettel választódik ki. A maradék 1,1% 5,7 napos biológiai félidővel eliminálódik, főként a széklettel.

g./ Az In-114m In-DFOA és In-114m In-MPG komplexek kiürülése 3 fázisu exponenciális egyenlettel irható le. A kiürülés az In-DFOA esetében zömmel a vizelettel, In-MPG esetében pedig a széklet utján történt, a komplexképző molekulák jellegének megfelelően.

3.7. In-115m radioaktiv vegyületek összehasonlitása referencia radioaktiv gyógyszerekkel.

Az uj radiofarmakonnak szánt vegyületek szöveti eloszlását standard minőségü, azonos farmakologiai és farmakokinetikai jellemzőkkel rendelkező, un. referencia radiofarmakonokkal együtt, kettős jelzés formájában is megvizsgáltam. A vizsgálat célja az volt, hogy a kettős jelzéssel a radiokémiai szennyezésekből adódó különbségeket dokumentálja. A kettős jelzéssel járó méréstechnikai problémákat /egy mintában két radionuklid különböző, vagy egymáshoz

Szeged Könyvtár

közel eső gamma energiáinak mérése /a fizikai felezési időkből adódó nagyságrendi különbségek/ In-115m "kihütése" a már megmért mintából/ felhasználásával oldottam meg.

3.7.1. In-115m indium-hidroxid és Au-198 kolloid összehasonlitó vizsgálata patkányban.

A két anyag jellemzői:

In-115m $T_{fiz\ 1/2}$: 4,5h, gamma energia: 335 keV,
Au-198 $T_{fiz\ 1/2}$: 64,8h, " " : 421 keV.

A kettős jelzés alkalmával o,74-o,74 MBq aktivitásu, általam előállitott In-115m indium-hidroxid és a kereskedelmi forgalomban kapható Au-198 kolloid/Izotop Intézet, Budapest/ kerevékét adtam i.v. 4 patkánynak. A patkányok máj és lép aktivitását az anyag beadása után 3o perccel meghatároztam, a két radioaktiv kolloid keverékével készült standard /1%/-dal való összehasonlitással.

Az első mérés /a beadást követő egy órán belül/ integrál mérési módban /In-115m+Au-198 aktivitás együtt/ adata:

3o perces máj: 86,95±2,83 %

lép: 1,79±1,o5 %.

48 órával a kisérlet megkezdése után /az In-115m maradék aktivitása o,o6%/ az Au-198 kolloid eloszlása ugyanazon szerv mintákban /azonos 1%-os standarddal/:

3o perces máj: 87,32±3,1 %

lép: 1,82±o,91 %.

Az összehasonlitás során az In-115m indium-hidroxid kolloid máj és lép halmozása az Au-198 kolloidéval azonos értékünek mondható.

3.7.2. In-114m-EDTA és Cr-51-EDTA összehasonlitó vizsgálata kutyában.

E vizsgálat során ugyanazon kutyán mértem a plazmaszint csökkenése alapján a glomeruláris filtrációs rátát, az extracellularis teret, és a hólyagban kiválasztott vizelet aktivitását. A két vizsgálat közt 21 nap telt el. A vérmintát vena katéterezéssel, a vizeletet hólyag katéterrel nyertem.

Az állat folyadék fogyasztása és a vizsgálati időközök azonosak voltak. A mérési adatokat a 16. és 17. sz. táblázatokban tüntettem fel.

A két táblázatból levonható következtetések, hogy az In-114m-EDTA a vese glomerulusokon keresztül filtrálódik, hasonlóképpen, mint a Cr-51-EDTA. A számitott értékek összehasonlitása:

	In-114m-EDTA	Cr-51-EDTA
plasma $T_{1/2}$:	57,4 min	59,5 min
k:	o,o121/min/-1/ /	o,o116/min/-1/ /
eloszlási tér/ECT/:	3592 ml	352o ml
ECT test-suly:	23,o3 %	22,86 %
Cl/GFR/:	4o,83 ml/min	43,5 ml/min
o-12o min kiürült vizelet:	78,19 %	76,95 %
o-12o min számitott vizelet aktivitás:	76,52 %	75,29 %

Az összehasonlitó vizsgálat az In-114m-EDTA és a Cr-51-EDTA farmakokinetikai azonosságát bizonyitotta.

16. sz. táblázat

In-114m In-EDTA iv adása után a plazma aktivitás-szint alapján számitott GFR glomeruláris filtrációs ráta, extracelluláris tér, gyüjtött vizelet aktivitása véna és hólyag katéterezett kutyán.

Testsuly: 15,6 kg

Iv adott aktivitás: 5973250 cpm

Idő/min		Plazma cpm/ml	Vizelet ml	Vizelet cpm/ml	Vizelettel kiürült %
5		4520			
15		2195			
30		1200	38	54360	35,49
60	A	805	35	28192	16,45
		dt:120-60:60'			
120	B	390	75	20910	26,25
					78,19 %

Plazma eliminációs félidő $T_{1/2}$: $\frac{\log 2 . dt}{\log A - \log B}$

$$T_{1/2}: \frac{0,3010 . 60}{\log 805 - \log 390} : \frac{18,0618}{0,3147} : 57,4 \text{ min}$$

Eliminációs ráta

$$k = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} : \frac{0,6931}{57,4} : 0,0121 \text{ min/-1/}$$

A plazma elimináció egyensulyi állapotban:

$A_t : A_o$ /-exp k.t/ egyenlettel

irható le, amelyből az A_o kiszámitása $A_o : A_t$/exp k. t/ képlettel történik:

A_o: 8o5./ exp o,ol21.6o/

A_o: 8o5.2,o668:1663 cpm/ml

Az In-114m-EDTA a k eliminációs rátával választódik ki az extracelluláris térből /ECT/ V térfogat, amelyet az iv beadott össz aktivitás St és a t:o min időpontra extrapolált A_o plazmaszint ismeretében kiszámithatunk:

$$V/ECT/: \frac{St\ /beadott\ összaktivitás\ cpm/}{A_o/kezdeti\ extrapol.plazmaszint\ cpm/ml/}$$

$$V: \frac{597325o\ cpm}{1663\ cpm/ml} : 3592\ ml\ eloszlási\ tér\ a\ testsuly\ 23,o3\%$$

GFR: V.k

GFR: 3592 ml . o,ol2l min/-1/: 43,5 ml/min

Vizelettel kiürült /mért/ aktivitás: 78,19%

A plazmaszint csökkenéséből 57,4 min eliminációs félidővel számolt vizelet aktivitás

A_{12o}:1oo-1oo./-exp.o,ol21.12o/ %:1oo-23,48:78,52%

Mért: 78,19%

Számitott: 76,52 az 1,67% különbség valószinüleg a kezdeti magas In-114m-EDTA koncentrációból történő filtrációból ered.

17. sz. táblázat

Cr-51-EDTA-val ismételt vizsgálat a véna és a hólyag katéterezett kutyán /In-114m-EDTA vizsgálat után 21 nappal/: plazma clearance $T_{1/2}$ idő, vizelettel kiürült aktivitás, GFR és extracelluláris tér meghatározása

Testsuly: 15,4 kg

Iv adott aktivitás: 3848550 cpm

Idő /min/	Plazma cpm/ml	Vizelet térfogat /ml/	Vizelet aktivitás cpm/ml	Vizelettel kiürült %
5	2780	-	-	-
15	1327	-	-	-
30	817	20	71680	37,25
60	543	30	18610	14,50
120	270	68	14260	25,20
				76,95 %

$T_{1/2}$bio: 59,5 min k: 0,0116 min/-1/

A_o: 1093 cpm/ml

V: 3520 ml ECT: 22,86 % testsuly

GFR /Cl/: V.k= 3520.0,0116:40,83 ml/min

A $T_{1/2}$bio: 59,5 min értékkel számitott 0-120 min között kiürült aktivitás: 75,29 % /számitott/

76,95 % /mért/

3.7.3. Összefoglalás

a./ A vizsgálatok alapján megállapitottam, hogy az In-115m indium-hidroxid kolloid farmakokinetikai jellemzői azonosak az Au-198 kolloidéval.

b./ Az In-114m-EDTA összehasonlitó vizsgálata Cr-51-EDTA-val véna és hólyag katéterezett kutyában azt mutatta ki, hogy a reprodukálhatóságon belül a plazma $T_{bl/3}$, az extracelluláris tér, a clearance érték, a mért vizelettel kiürült aktivitás értéke megegyezett.

3.8. In-115m-EDTA "tumor-affinitás" vizsgálata.

Az invitro stabil radioaktiv fém kelátok /Me-EDTA, Me-DTPA/ az extracelluláris térben oszlanak el. A tumoros szövetek vaszkularizáltsága és extracelluláris tere a normál szövetekéhez viszonyitva megnövekszik /Pál, 1966, 1968/. Ez a relativ ECT tér megnövekedés a radioaktiv vegyületek halmozási arányának meghatározásával mérhető. A radioaktiv In-115m indium-EDTA un. "tumor-affinitását" transplantált tumoros állatokon /Daels tengerimalac-sar-

coma, egér planocellularis carcinoma/ határoztam meg. Hangsulyozni kell, hogy a mért értékek a kisérleti állattumorokra vonatkoznak, és humán viszonyokra nem extrapolálhatók, de a vizsgálat arra megfelelő, hogy a vegyületek "tumor-affinitását" állatokon összehasonlitsuk "szürővizsgálat" céljából. A fenti kisérlet eredményét a 18.sz. táblázat mutatja be. A táblázatból látható, hogy a vizsgált kisérletes állat tumorokban az In-115m EDTA relativ dusulása tapasztalható, amely a transzplantált kisérleti daganatnak a vérhez, izomhoz, agyszövethez ill. a daganatot körülvevő szövetekhez viszonyitott magasabb halmozási arányában nyilvánul meg.

A vizsgálat során korlátozó tényezőként szerepelt az a körülmény, hogy a daganatos állatok csak korlátozott számban állottak rendelkezésre, és a daganatok "életkora" is különböző volt, stb. Ezért statisztikai értékelésre nem vállalkozhattam.

3.9. Radioaktiv indium vegyületek, indium ionok kötődése a vér alkotó elemeihez.

Az intravénás adás során a radioaktiv vegyüle-

18. sz. táblázat

"Hordozó szegény" In-115m In-EDTA szerv eloszlása, halmozási aránya kisérletes állattumorokban.

Szerv /ID %/ g⁄ml/	I.állat tengeri m.	II. állat tengeri m.	III. állat tengeri m.	1. egér	2. egér
vér	o,34	o,o71	o,o32	o,43	o,33
izom	o,12	o,o25	o,olo	o,13	o,13
agy	o,oll	o,oo6	o,oo5	o,o21	o,o62
tumor	o,51	o,112	o,o49	o,38	o,87
Halmozási arányok					
tumor/vér	1,5	1,58	1,53	o,88	2,64
tumor/izom	4,25	4,48	4,9o	2,92	6,7
tumor/agy	46,4	18,67	9,8o	18,1	14,o
t post inj /h/	1,5	3	3	2	2
tumor "életkora"/d/	5	18	12	8	8
tumor tipusa	Daels sarcoma	D.sarc.	D.sarc.	carcinoma planocell.	cc.planocell
tumor tömege	3,3	15	lo	4,5	1,6

tek a vér alkotó elemeivel /vörösvértest , plasmafehérjék stb./ kémiai, biokémiai tulajdonságuktól függően a vérpályában történő tartózkodás alatt kezdetben, vagy később, kisebb-nagyobb stabilitásu kötődést mutathatnak. Ez a kötődés természete szerint lehet adszorpció, penetráció, vagy komplex-kötés.

Vörösvértestekhez történő kötődés vizsgálata.

A vizsgálat célja az volt, hogy megállapitsam a radioaktiv indiummal jelzett vegyületek i.v. adása után létrejön-e kötődés a vörösvértestekhez?

A vizsgálatokat nyul vörösvértesteken végeztem. A radioaktiv indium vegyület beadása után egy óra mulva levett vérmintákat vizsgáltam. A vért heparinozott kémcsőben fogtam fel. lo ml vért 25oo rpm fordulatszámmal 25 percig centrifugáltam, majd a plasmát pontosan térfogatra kimérve eltávolitottam. Az üledéket fiziológiás konyhasó oldattal az eredeti térfogatra higitottam. Összerázás után ujabb centrifugálás, és az előbbiekhez hasonló mosás történt 3-szor. Ezután 2 ml vörösvértest szuszpenzió aktivitását üreges kristályban mértem.

A mérések alapján megállapitottam, hogy a beadás után egy óra altt a vörösvértestek az In-kol-

loid In-hidroxid, In-foszfát, In-EDTA, In-DTPA, In-klorid, In-citrát, In-DFOA, In-MPG és a jelölő In-nuklidokkal reakcióba nem léptek, kötődést nem tapasztaltam.

Plasmafehérjékhez történő kötődés vizsgálata.

A radioindiummal jelzett vegyületek farmakokinetikai tulajdonságainak magyarázatához szükséges a fehérjékkel való kötődés megvizsgálása.

A következő kérdésekre kerestem választ:

- melyek azok a radioindium vegyületek, amelyek nem kötődnek a plasmafehérjékhez?

- mely radioindium vegyületek mutatnak kötődést a plasma fehérjékhez?

- a jelölő radioindium, vagy a radioindium-vegyület kötődik-e a plasmafehérjékhez?

- a kötődés in vitro létrejön-e?

- az in vitro kötődést a hőmérséklet mennyiben befolyásolja?

A radioindium vegyületek és a plasmafehérjék szétválasztására Sephadex G-25 /Pharmacia/ oszlopot

használtam. A gélfiltrációs oszlop méretei: h= 3cm, d = o,9 cm, V = 19 ml. A vizsgálandó 1 ml plasmát többszörös, o,9%-os nátrium-kloriddal történt átmosás után vittem fel az oszlopra. A folyamatos eluciót a fiziologiás nátrium-klorid oldat állandó utántöltésével biztositottam. A gyanta oszlopról lecsepegő oldatot 14, egyenként 2-2 ml térfogatu frakcióban gyüjtöttem össze. Ilymódon vizsgáltam az alábbi vegyületek in vivo és in vitro kötődését:

- In-115m indium-klorid,
- In-115m indium-hidroxid,
- In-113m, In-114m, In-115m indium-EDTA,-DTPA,
- In-114m indium-citrát,
- In-114m indium DFOA,
- In-114m indium-MPG.

Az elutumok aktivitását 2-2 párhuzamos méréssel üreges kristályban mértem meg NK-15o tipusu energia szelektiv számlálót használva. A kötődési viszonyokat háromféle módon vizsgáltam:

a./ a radioindium vegyület i.v. adása után egy órával levett vérminta plasmájának vizsgálata 3o percen belül /in vivo kötődés/;

b./ a radioindium vizes oldatát normális plas-

mához adtam és in vitro inkubáltam 1-24 órán át szobahőmérsékleten. A fehérje kimutatására szulfoszalicilsavat használtam. Némely indium vegyület esetében poliakrilamid gél-elektroforezis is történt.

c./ a radioindium vegyületek vizes oldatának gél-filtrációja.

Az eredmények a következőkben foglalhatók össze:

a./ In vivo kötődés az indium-hidroxid kolloid, indium-EDTA, -DTPA komplex nem kötődik a plasmafehérjékhez 1%-nál nagyobb mennyiségben. A "hordozószegény" indium-klorid i.v. adás után perceken belül teljes mennyiségben kötődik a plasmafehérjékhez. A poliakrilamid gél-elektroforezis szerint a legnagyobb mennyiségben a transzferrinhez /béta globulin-frakció/. Az indium-citrát, In-DFOA, In-MPG 1 óra alatt 6o-8o%-ban kötődik a plasmafehérjékhez /transferrin/.

b./ In vitro kötődés: az indium-hidroxid kolloid ~1%, az indium-EDTA, -DTPA ~5%, az ionos indiumot tartalmazó indium-klorid ~98%, a kis stabilitásu indium-komplexek /-citrát, -DFOA, -MPG/ kötődése ~9o% 24 óra alatt. A kötődés a komplex kémia termodinamikai elveinek megfelelően idő-, és

hőmérséklet-függő.

Szulfoszalicilsavval kimutatható fehérjét csak a 3.-6. frakcióban találtam.

c./ A gél filtráció során a radioindium vegyületek a 8.-12. frakcióban jelentkeztek, az első hat frakció nem mutatott aktivitást.

3.9.1. Összefoglalás

a./ A plasmafehérjékhez való kötődés szempontjából a megvizsgált radioindium vegyületek nem viselkedtek egységesen.

b./ A plasmafehérjékhez való kötődés in vivo 1 %-nál kisebb indium-hidroxid, indium-EDTA, -DTPA esetében.

c./ Az indium-klorid "hordozószegény" fajlagos aktivitásban teljes mennyiségbe kötődik a plasmafehérjékhez - legnagyobb %-ban a traszferrinhez /In/III/-Fe/III/ mérsékelt analógia/.

d./ A kis stabilitású indium-komplexek a stabilitási állandójuk függvényében kötődnek in vivo /1 óra alatt/, illetve in vitro /24 óra alatt/ a

plasmafehérjékhez. A 24 óra alatti nagyobb kötődés jelzi, hogy idő függvényében történik a kötődés.

3.1o. Az emberi szervezet /egésztest/ és a szervek sugárterhelésének becslése az állatkisérletes adatok alapján.

A radioaktiv indium vegyületek szerv-eloszlásának tanulmányozása során a vegyületek közül az In-115m indium-hidroxid kolloid, az In-113m indium-foszfát kolloid nagy affinitása a reticuloendoteliális rendszerhez, és az In-115m indium-EDTA, -DTPA-nak a glomerulusokon át történő filtrációja mutatkozott értékes farmakologiai tulajdonságnak, amelynek alapján felvetődött a gyógyászati előirásoknak megfelelő előállitás után a humán preklinikai vizsgálatok elkezdése. Az uj radiofarmakon első humán alkalmazása előtt tisztáznom kellett, hogy mekkora belső sugárterhelések érik az un. kritikus szervet egy-egy vizsgálat során. A dózisterhelési viszonyok számitásához az állatkisérletes szerv -eloszlási és egésztest retenciós eredményeimet használtam fel. A szervek retenciós értékének meghatározásánál a

viszonylag kevés adat miatt nem törekedtem a mérési eredmények közelitő függvénnyel való leirására. A dozimetriai számitásokhoz itt a biologiai ürülés eredményeit átszámoltam a radioindium vegyület értékeire, és az igy kapott eredményeket a kumulálódott aktivitás meghatározásához grafikusan integráltam. Az i.v. adás utáni szerveloszlás adataiból a halmozási viszonyokat figyelembe véve - megitélésem szerint - csak a vér, vese, máj, és az egésztest aktivitás értékei szabják meg a kritikus szerveket ért dózist.

Szervek sugárterhelése.

A szervekben elnyelt sugárterhelés számitásának menete a következőkben foglalható össze. Az egyes szervekben elnyelt dózist "standard ember" esetében a Medical Internal Radiation Dose /MIRD/ Comittee által javasolt módszerrel számitottam. /MIRD Pamphlet Nol, revised 1976/. E szerint a közepes elnyelt dózist /$\bar{D}$/ a következő egyenlettel lehet definiálni:

$$\bar{D}/v \leftarrow r/ : \frac{\tilde{A}_r}{m_v} \cdot \sum_i \Delta_i \cdot \varphi_i /v \leftarrow r/ \text{ rad},$$

ahol $\bar{D}/v \leftarrow r/$: egy r sugárforrástól v térfogatban abszorbeált átlagdózis rad-ban. A sugárforrás lehet pontszerű, felületen elhelyezkedő, vagy térfogatban egyenletesen elosztott.

$\tilde{A}_r$: az r sugárforrásban kumulálódott aktivitás μCi.h egységben,

m_v: a v térfogat tömege grammban,

Δ_i: a radionuklid által kibocsátott i-ik tipusu sugárzás frakcionált dóziskonstans egyenértéke,

φ_i: az i-ik tipusu sugárzás v-ben abszorbeálódott része.

A képletben szereplő

$$S = \frac{\Sigma_i \Delta_i \cdot \varphi_i / v \leftarrow r/}{m_v} \quad \text{állandó,}$$

amelyet a MIRD Pamphlet N_o11/Snyder és mtsa, 1975/ táblázata alapján használtam.

Az állatkisérletes adatokból csak az $\tilde{A}$ kumulálódott aktivitást számoltam ki, $o \rightarrow \infty$ időközre, az

$$\tilde{A}_r/o \rightarrow \infty/ = \frac{1}{\ln 2} \cdot \Sigma_j A_{rj} \cdot /T_j/eff = 1{,}443 \cdot \Sigma_j A_{rj} /T_j/eff \cdot$$

képlettel, ahol

A_{rj}: a j frakció kumulált aktivitása $T_j$eff effektiv félidővel számolva. A

$\bar{D}/v \leftarrow r/ = 1,443 \cdot \Sigma_j A_{rj}/T_j/eff \cdot S$ képlettel számoltam ki az abszorbeált átlagdózist. A sugárterhelés , mint a nukleáris diagnosztikával együttjáró, ki nem küszöbölhető, nem kivánatos hatás nagyságát ismernünk kell a humán klinikai vizsgálatok megkezdése előtt.

Dozimetriai számitásoknál a patkány össz-tömege, a szervek sulya, valamint az emberi test tömege, és az emberi szervek sulya közti arányok alapján a kumulált aktivitás kiszámitásához korrekciós faktorokat használunk /Roedler, 198o/. Ezek a következők:

- vese: o,51,
- máj: o,5o,
- lép: o,96.

A különböző radioindium vegyületekkel kapcsolatos dozimetriai számitásokat a 19. és 2o.sz. táblázat tartalmazza.

Az egész testben elnyelt dózis számitásánál feltételeztem, hogy a radioindium vegyületek a testben homogén eloszlásuak. A májban és a vesében elnyelt dózis számitásakor feltételeztem, hogy a

19. sz. táblázat

Dozimetriai becslések radioindium kolloidok /In-113m, In-115m/ sugárterhelésére saját állatkisérletes adatok alapján.

	Kumulált aktivitás μCi·h		D̄/rad/mCi/			
Szerv	In-113m	In-115m	In-113m	In-115m	Au-198+	Tc-99m-SC+
egésztest	24oo,3	6452,o	o,o33o	o,o924		
máj	21o7,2	564o,5	o,4683	1,4795	39	o,34
lép	44,7	119,7	o,o932	o,3433	12	o,21

+ összehasonlitási adat

Kaul A, Roedler HD, Hine GJ: Internal absorbed dose from administered radiopharmaceuticals

In Medical Radionuclide Imaging Vol II.pp.423-453. IAEA, Vienna 1977.

Relativ sugárterhelés /májra vonatkoztatott értékek: Tc-99m SC szulfur kolloid: 1

In-113m indium-foszfát: 1,38 szorosa a Tc-99m SC-nek

In-115m indium-hidroxid: 4,35 X

Au-198 kolloid: 114,71 X

2o. sz. táblázat

Dozimetriai becslések a radioindium /In-113m, In-115m/-EDTA, -DTPA kelátok sugárterhelésére saját patkánykisérletek alapján

Kumulált aktivitás μCi·h			$\bar{D}$/ rad/mCi /		
Szerv	In-113m	In-115m	In-113m	In-115m	Tc-99m+
egésztest	1o22,7	1421,1	o,oo73	o,o1o7	o,oo75
vese	59,3	96,5	o,o652	o,1351	o,oo22
hólyag	874,1	1195,5	o,7954	1,3151	o,14oo

+ Összehasonlitási adat

MIRD Dose Estimate Report No 12. J.Nucl.Med. 25: 5o3-5o5, 1984.

Hólyagra vonatkoztatott relativ sugárterhelés:

Tc-99m-DTPA: 1

In-113m-DTPA: 5,7 X

In-115m-EDTA: 9,4 X-szerese a Tc-99m-DTPA-nak.

bennük lévő radioaktiv anyag homogén eloszlású. A szervet ért sugárterhelés a benne lévő radionuklidból, a kritikus szervekből /egész test, máj, vese/ származó sugárhatásból tevődik össze. A relativ sugárterhelési mutatók összehasonlitásából kiderül, hogy a radioindiummal jelzett vegyületek radiofarmakonként való felhasználásánál az egész test, a máj, a vese, a hólyag mérsékelt sugárterhelésével számolhatunk.

3.11. A preklinikai vizsgálatok összefoglaló értékelése.

a./ Meghatározott paraméterekkel /pH, In, Komplexképző koncentráció/ rendelkező indium vegyületeket állitottam elő.

b./ Az akut toxikologiai vizsgálatokat egereken i.v. alkalmazással végeztem. A DL_{50}, és a számitott ártalmatlansági vizsgálat dózisa /AVD/ a következő értékek voltak:

In-hidroxid	DL_{50}: o,41,	AVD: o,13 mg In/kg ts
In-klorid	: 5,8	" : 3,4 "
In-citrát	: 14,5	" : 8,o "
In-EDTA	: 31,6	" : 8,7 "

c./ Az indium vegyületek jelzésére "hordozószegény" In-115m, In-113m, radionuklidokat állitottam elő Cd115-In-115m és Sn-113-In-113m radionuklid generátorokból. Az In-114m radionuklidot In fém célanyagból nyertem atomreaktorban történő neutron besugárzással.

d./ Az előállitott In-113m, In-115m, In-114m radionuklid tisztasága nagyobb volt 99,999%-nál.

e./ A radioindiummal jelzett vegyületek gyártástechnológiáját standardizáltam, radiokémiai tisztaságuk meghaladta a 95%-ot.

f./ Az ismert radiokémiai tisztaságu radioindium vegyületekkel patkányokon szerveloszlási vizsgálatokat végeztem i.v. adás után különböző időpontokban. A hordozószegény In-113m, In-115m radionukliddal jelölt indium-hidroxid, indium-foszfát, indium-EDTA, -DTPA, indium-klorid esetében a megfelelő vegyületben beadott indium mennyisége maximum 4.1o/-9/g In/kg testsuly volt.

g./ A számitott rizikó /veszélyzetetettségi faktor:

In-115m indium-hidroxid: 3,25.1o/+4/

In-115m indium-klorid: 8,5.1o/+5/

In-115m indium-citrát: 2.1o/+6/

In-115m indium-EDTA: 7,9.1o/+6/

tehát a "hordozószegény" radioindium vegyületek rizikó faktora az állatkisérletekben 325oo-79ooooo között változott, és annek megfelelően az In-113m, In-115m vegyületek esetében a vizsgálat időtartama alatt /o-24 óra/ akut toxikus tünetet nem tapasztaltam.

h./ Az In-114m indium-citrát és az In-114m indium-EDTA, -DTPA eloszlási, retenciós vizsgálatokban a beadott hordozó indium mennyisége:

In-114m indium-citrát: 7,7.1o/-5/- 1o/-3/g In/kg ts,
In-114m indium-EDTA: 7,7.1o/-5/ "
In-114m indium-DTPA: 1,71.1o/-4/ "
volt.

Számitott rizikó faktorok:

In-114m In-citrát: 8-1o4
In-114m In-EDTA: 243,

1o-24o-es nagyságrendben változtak. Látható a számértékekből, hogy az In-114m indiumvegyületek rizikó faktora 3-4 nagyságrenddel nagyobb, mint a hordozószegény In-113m, ill. In-115m vegyületeké. A kémiai toxicitás mellett a sugárfizikai jellemzők /5o napos fizikai felezési idő, korpuszkuláris sugárzásból eredő nagyobb sugárterhelés/ miatt az In-114m használata csak a farmakokinetikai vizsgálatok elvégzésére, és csak megszoritásokkal engedhető meg.

i./ A radioindium vegyületek farmakologiai tulajdonságai közül klinikai jelentőséggel bir az indium-hidroxid,-foszfát gyors, és nagymértékü halmozódása a májban, lépben /RES/, az indium-EDTA,

-DTPA glomeruláris filtrációja, eloszlása az extracelluláris térben.

Az említett farmakologiai tulajdonságok alapján a rövid fizikai felezésü idejü In-113m, In-115m radiokolloidok májszcintigráfiás, mig az In-113m, In-113m-EDTA, -DTPA a vese funkcionális vizsgálatára alkalmasak. Vizsgálataim alapján a toxicitási, farmakokinetikai, dozimetriai mérések ezt támasztják alá.

3.12. In-115m, In-113m jelzett indium hidroxid, indium-foszfát kolloidok humán farmakokinetikai vizsgálata, és klinikai alkalmazása.

A vizsgálatokat önkéntesen jelentkező betegeken végeztük.

A hordozószegény In-115m jelzett radiokolloidok humán vizsgálatakor az i.v. beadásra kerülő indium lo/-9//g In/ml koncentráció mellett a humán dózis kb. lo/-11/ g In/kg testsuly volt. Értéke az oldatban található más és megengedett nehézfém szennyezések /Pb, Fe, Zn,-Ph,Hg VI/ lo/-6/ g/ml mennyiségéhez

viszonyitva akut toxicitási szempontból elhanyagolható. Az első humán alkalmazáskor, és a későbbi vizsgálatok során is sokktalanitó készletet tartottunk a beteg közelében /légzés, keringés, vérnyomásra ható gyógyszerek/, ill. még azután is, amikor már egyértelmüen megbizonyosodtunk a radioindiummal jelzett vegyületek ártalmatlanságáról.

Az első lo betegnél a beadást követően a vérnyomást, pulzusszámot és légzés számot az anyag beadásakor, és ezt követően 4-6 órán át vizsgáltuk, a beteg állapotát folyamatosan figyelemmel kisértük.

Az indiummal jelzett radiokolloidok esetében a humán vizsgálatokban igazoltuk, hogy az i.v. adás után a kolloidok gyorsan eliminálódnak a keringő vérből, nagy százalékban halmozódnak a RES szervekben, melyekből igen lassu az eliminációjuk. E feltevések bizonyitására két csatornás regisztrálóval rögzitettük az In-115m indium-hidroxid kolloid máj, vér idő-aktivitás görbéjét /31. ábra/. Ez azt mutatta, hogy az érték meghatározott $T_{1/2}$bio: 1,2-3,5 min között változott normál RES funkcióju egyéneknél /n:5/.

A humán szervezetben való eloszlást profil scan felvétel segitségével igazoltam /32. ábra/. Intravénás adás után a legnagyobb aktivitási szintet a

máj felett lehetett kimutatni. A máj által felvett aktivitást "máj fantom"-ban elhelyezett, egyenletesen elkevert azonos aktivitások mérését nagylátószögü kollimátorok segitségével határoztam meg. A máj által fagocitált kolloidok részaránya 85-92% között változott /extrakciós faktor/. Az extrakciós faktor, az eliminációs félidő és számitott vértérfogat alapján a máj vér-percvolumenét a keringő vértérfogat közel 3o%-ának találtam. A fenti eredmények az In-115m indium-hidroxid kolloid élettani azonosságát bizonyitották az Au-198 fémkolloiddal, amely ebben az időben rutin radiofarmakonként szerepelt. Az önkéntes betegeken igy a vizsgálatokat Au-198 kolloiddal nem ismételtük meg a betegek sugárterhelésének csökkentése érdekében.

Vizsgáltam továbbá az anyag i.v. beadását követően a vizelet aktivitását a o-24 h időközben. A gyüjtött vizelet térfogatának meghatározása után ismert térfogat radioaktivitását üreges mérőhelyen mérve megállapitottam, hogy 24 óra alatt an indikátor dózis egy százalékánál kevesebb ürül a vizelettel.

A radioindium kolloidok eloszlását a RES szervekben szcintigráfiás készülékkel, valamint a Nuclear Chicago gyártmányu gammakamerával végeztük e-

gészséges és beteg egyéneknél. Az alkalmazott aktivitás 1o-6o MBq /o,25-1,5 mCi/ között változott, figyelembe véve a betegek sulyát, és a tapintható máj hozzávetőleges tömegét. A máj tartós biológiai szintje, valamint az a fizikai követelmény, hogy a vizsgálat ideje alatt az aktivitás effektiv értéke 1o%-kal ne változzon, az In-115m /$T_{1/2}$fiz: 27o min/ esetében 4o perces felvétel készitési időt biztositott a szcintigráfiás berendezésekkel végzett vizsgálatokhoz. A kapott eredményeket a 35., 36., 37. ábra mutatja be.

A radioindiummal jelzett kolloidokkal nyert humán klinikai tapasztalatokról több közleményben és előadásban beszámoltunk /Pál és mtsai, 1966 a,b,c, d,e,f, 1967 a,b,c, 1973 i./. Eredményesen alkalmaztuk ezen jelzett vegyületeket a máj és lép olyan betegségeinek diagnosztikájában, amelyekben a szervek megnagyobbodásáról, vagy azokban szövetpusztitó folyamatok megjelenéséről volt szó /echinococcus tömlő, daganat áttétek, stb./, vagy a máj parenchima átépülésével járó kórképekben /májzsugorodás/.

Az In-115m indium-hidroxid kolloiddal vizsgált 58 beteg kapcsán egyetlen esetben sem tapasztaltunk káros, nem várt mellékhatásokat /anafilaxiás sokk, pirogén effektus, akut toxikus tünetek, gyógyszer-

hatás, stb./

Vizsgálataim első közlése után, ill. a későbbi vizsgálatokkal parallel számos külföldi szerző is foglalkozott jelzett indium vegyületek különböző vizsgálatával és klinikai alkalmazásával. Bizonyos preparatumokat mai napig is alkalmaznak a klinikai diagnosztikai gyakorlatban.

Kramer és Stern /1966/ az In-113m scanning á-gensről számoltak be a Soc.Nucl.Med. /USA/ 1966 juliusi kongresszusán. Goodwin és mtsai /1966/ In-113m kolloid májszcintigráfiás, Stern és mtsai /1966/ In-113m jelzett vas/III/-hidroxid makroaggregátum tüdőszcintigráfiás, az ionos In-113m/III/ indiumklorid placentográfiás és sziv keringési vizsgálatáról Stern és mtsai /1967/ számolt be. Az In-113m-DTPA-t agyszcintigráfiás célra Clements és mtsai /1968/, vesefunkciós vizsgálatokra Reba és mtsai /1968/ használták. A felhasznált Sn-113-In-113m radionuklid generátort Castronovo és mtsai /1967/ valamint Subramanian és mtsai /1967/ ismertették. Az In-113m radiofarmakonok készitéséről részletes gyógyszertechnológiai, farmakokinetikai adatokat Bruno és mtsai /1968/, Adatape és mtsai /1968/ ismertettek. A steril, pirogenmentes In-113m radiofarmakonok gyártási technológiáját Colombetti és

mtsai /1969/, valamint Garnett és mtsai /1969/ dolgozták ki.

A máj és tüdőszcintigráfiára használt ágensek szerveloszlásáról és az abszorbeált dózis számitásáról Brookeman és mtsai /197o/ közöltek adatokat.

Az ionos indium In-113m kötődését a plazma transzferrinhez Hosain és mtsai /1969/ vizsgálták, és megállapitották, hogy az indium ionos formában a transzferrinhez kötődik. Tüdőszcintigráfiás célokra humán szérum albumin mikrogömböket Buchanan és mtsai /1971/, Tubis és mtsai /1973/ indium-szulfid humán szérum albumin makroaggregátum készleteket állitottak elő.

Mishkin és mtsai /1968/ az In-113m indium-citrátot /előzetes szérum vas telités után/ csont, és vese szcintigráfiára használták. Subramanian és mtsai /1975/ In-113m jelzett EDTA analog poli-funkcionális foszfonátokkal EDTMP /etilén-diamin-tetrametil-foszfonát/ és DTPMP /DTPA analog/-al állatokon csont és miokardium szcintigráfiát végeztek. Goodwin és mtsai /1975/ a bifunkcionális kelátok, pl. 1/para-benzen-diazonium/ EDTA segitségével a többértékü radioaktiv kationokat /pl. Ga-67, In-113m, In-111 radionuklidokat/ in vivo és in vitro stabilan protein molekulákhoz humán szérum albuminhoz, fib-

rinogenhez kötötték. Indium-111 /$T_{1/2}$: 2,8 d/ ciklotronban való előállitásával többek között Brown és mtsai /1972/ foglalkoztak, akik dusitott Cd-111 /95%/ célanyagból nagy radionuklid tisztaságú In-111-t nyertek /In-114m o,o1%-nál kevesebb/. In-111 In-DTPA-t ciszternografiás vizsgálatokra Hosain és mtsa /1972/ ajánlotta ideális fizikai és kémiai tulajdonságai miatt. Csontvelő szcintigráfiára az In-111 citrátot Galubitt és mtsa /1974/ használták, hangsulyozván a vas és az indium ionok biokémiai különbözőségét. Thakur /1973/ indium-111 jelzett Bleomycint használt tumorok lokalizálására. Merrick és mtsai /1973/ indium-111 transzferrint, - citrátot használtak a lágyrész tumorok kimutatására. Megállapitották, hogy az In-111 radiofarmakonok nem érik el a Ga-67-citrát tumor-affinitását. A lipofil, közepes stabilitásu In komplexek közül a 8 hidroxikinolin /oxin/, acetilacetonát In-111 radionuklidal jelzett komplex formájában a trombociták /Thakur és mtsai, 1976/, a granulociták /Weiblen és mtsai, 1979/, a leukociták /Thakur és mtsai, 1977/ jelzését, és humán diagnosztikai alkalmazását közölték.

Az In-111 bifunkcionális komplexek segitségével jelzett tumorantitestek révén a tumor szcintigráfia és jelentős fejlődés előtt áll az eddigi állat-

kisérletes és kezdeti humán vizsgálatok alapján /Goodwin és mtsai, 1985/.

Ehrhardt és mtsai /1983/ "új" radionuklid generatorról számoltak be. Az eluált In-115m radionuklid In-oxin komplexével kutyában jelzett trombociták segitségével trombust sikerült kimutatni, ill. lokalizálni.

Munkánk alapján Mirza /197o/ dusitott Cd-114 segitségével állitott elő Cd-115-In-115m radionuklid generátort.

3.12.1. Összefoglalás

a./ Megfelelő előkészületek és klinikai kontroll mellett válogatott beteganyagon kezdtük meg radioaktiv indiummal jelzett vegyületek klinikai vizsgálatokra történő alkalmazását. A hordozószegény In-115m In-hidroxid, In-foszfát kolloidokból lo/-lo/g In/kg testsuly dózis intravénás alkalmazására került sor.

b./ A máj és vér időaktivitás görbéjét rögzitettük. A máj halmozási félideje $T_{1/2}$bio: 1,2-3,5 min között változott normál RES funkcióju egyénekben.

c./ Profil scan és "máj-fantom" segitségével

meghatároztuk a humán máj extrakciós faktorát /85-92%/ normál RES funkció esetében. Hasonló értéket kaptunk az Au-198 kolloid használatakor is.

d./ Az i.v. adott radioindium kolloidokból vizelettel 24 óra alatt egy százaléknál kevesebb ürült ki.

e./ A radioindium kolloidok szerv eloszlását szcintigráfiás és gammakamerás vizsgálatokkal ellenőriztük egészséges és beteg egyénekben. Jó eredménnyel voltak ezen anyagok alkalmazhatók a máj és a lép megnagyobbodásával járó betegségekben, és különböző gócos szövetpusztitó folyamatok diagnosztikájában.

f./ A radioindium kolloidok 58 betegen történő alkalmazása során nem tapasztaltunk nemkivánatos várható/légzési, keringési zavarok/, és nem kivánatos váratlan mellékhatásokat /anafilaxiás sokk/.

3.13. Az In-115m, In-EDTA,-DTPA és In-113m, In-EDTA, -DTPA humán farmakokinetikai vizsgálata és klinikai alkalmazása.

A radioindiummal jelzett kelátok: In-EDTA, In-

DTPA az állatkisérletes vizsgálataink szerint nagy in vivo stabilitással rendelkeznek. Emellett az i.v. adás után az extracelluláris térben történő eloszlással egyidőben a vese glomerulusokon keresztül filtrálódnak. A humán farmakokinetikai vizsgálatainkban tisztázni kivántuk, hogy mennyiben tér el a patkányokban, kutyán meghatározott érték a normál humán értéktől.

Emlékeztetőül patkányokban: /3oo g±2o g/

ECT: 28,44 ± 4,22 %testsuly

$T^{2}_{1/2}$bio: 35,84 min /31,7-4o,9 min/

k: o,ol93 min /-1/

GFR: 1,65 ± o,21 ml/min

kutyákban: /8-15 kg/

ECT: 21,5o ± 1,66 % testsuly

$T^{2}_{1/2}$bio: 59,66 ± 4,o4 min

k_2: o,oll6 min /-1/

GFR: 2o-4o ml/min /testsulytól függően/

Az In-115m In-EDTA humán farmakokinetikai vizsgálatánál tisztáztuk a vér, vese, hólyag idő-aktivitás görbe felvételével, hogy a sziv felett mért idő-aktivitás görbe két komponensből áll /38. ábra/ 3o perces vizsgálati idő alatt. Nevezetesen:

a vese aktivitásának maximuma 3-5 min között van, és a hólyagban az aktivitás a vénás beadást követő 6-7. percben megjelenik. Az In-115m In-EDTA i.v. beadását követő első órában készitett profil scan szerint /39. ábra/ a hólyag jelentős aktivitást mutat, a vesék aktivitása a környező szövetek közül még kiemelkedik. Az intravénás adást követően a plazma aktivitás-szintjének csökkenését In-115m In-DTPA-val vizsgáltuk, mivel állatkisérleti adataink szerint az In-EDTA és In-DTPA farmakokinetikai tulajdonságaiban eltérést nem találtunk.

Az önkéntes betegtől a vena cubitalisba elhelyezett vena kanülön át különböző időpontokban vérmintát vettünk /21.táblázat/. A plazma aktivitás csökkenése három komponensü exponenciális egyenlettel irható le a vizsgálat 4. órájáig. Az első komponens az extravasalis térben való eloszlás /$T^1_{1/2}$bio: 1 min/ a második az extracelluláris - vagy ez esetben a "DTPA-tér", "EDTA-tér" -ben való eloszlás /$T^2_{1/2}$bio: 2o min/, majd a harmadik komponens dinamikus egyensulyban /plazma↔extracellularis tér/levő plazmából a vesén keresztül történő kiválasztást képviseli $T^3_{1/2}$bio: 95 min biologiai felezési idővel.

Az In-DTPA-ról in vivo lehasadt és a vérfehérjékhez kötődött negyedik komponenst nem vizsgáltam.

A felhasznált In-115m In-DTPA radiokémiai tisztasága 99,8% volt. Az egyensuly beállása után /kb. 12o min/ a veséken keresztül történő filtrációt /egy rekeszes rendszer/a glomeruláris filtrációs ráta, az extracellularis tér, mint eloszlási tér kiszámitható. Az In-115m In-EDTA, -DTPA vese funkció vizsgálatára való alkalmazhatóságát inulinnal és más radioaktiv fémkomplexekkel /Cr-51, Cr-EDTA, -DTPA, Yb-169, Yb-EDTA, DTPA, stb./ összehasonlitottuk, és az eredményeket számos előadásban és közleményben közöltük /Pál és mtsai, 1966a, 1966d, 1968b,d, Pál, 1969b. Molnár és mtsai, 1969c, Molnár és mtsai, 197ob,c, Pál és mtsai, 1973g. A vizsgált 98 egyén adatai alapján a következő eredményeket nyertük:

Extracellularis tér:

2o-3o év között /n:56/: 23.61 $\pm$ o,49 % testsuly

5o év felett /n:42/: 26,36 $\pm$ o,9o % testsuly

$p < o,ol$

normális vesefunkció:

1,73 m^2 testfelület /GFR: 127,36$\pm$2,93 ml/min

$T^3_{1/2}$bio: 83,55$\pm$3,o2 min.

Az állatkisérletes és humán adatok összevetéséből láthatjuk, hogy a radioindium EDTA és DTPA eloszlási terével közel azonos extracellularis tér nagy-

21. táblázat

Humán plazmaretenció, glomeruláris filtrációs ráta GFR, extracelluláris tér ECT meghatározása In-115m-DTPA iv adása után.

Katéter a vena cubitalisban

Pl. 3o éves, testsuly: 7o kg, testmagasság: 174 cm-testfelület: 1,84 m/+2/ du Bois képlettel számitva:

Idő/min/	Plazma aktivitás cpm/ml	
1	7744o	I. $T_{1/2}$bio: 1,o min
3	4334o	k: o,6931 min/-1/
5	34o12	f_1: o,72
1o	2884o	II. $T_{1/2}$bio: 2o min
3o	214oo	k: o,o347 min/-1/
6o	15o6o	f_2: o,11
9o	1134o	III. $T_{1/2}$bio: 95 min
18o	5595	k: 7,296.1o/-3/ min/-1/
24o	36oo	f_3: o,17
		A_o: 2o741 cpm/ml
		V: ECT: 17497 ml 25% testsuly

GFR /Cl/: C.k. $\frac{1,73m/+2/}{1,84m/+2/}$:1,7497.1o/+4/.7,296.1o/-3/. .o,94:12o ml/min

$GFR_{1,73m/+2/}$: 12o ml/min

A plazma retenciót leiró exponenciális függvény:

R_t:o,72/-exp.o,6931.t/+o,11/-exp.o,o347.t/ +o,17/-exp.7,296.1o/-3/.t/

sága a három fajnál nem mutat olyan nagy különbséget, mint a vesefiltrációra jellemző biológiai félidő /patkány: 35, kutya: 6o, ember: 9o perc/.

A nagyszámu emberen történt vizsgálat szignifikánsan bizonyitja a fiatalabb és az idősebb korcsoportban megfigyelhető eltérő nagyságu extracellularis tér létét. A vesén keresztül történő kiválasztás lehetőségét ad a vese funkció dinamikus szcintigráfiás vizsgálatára, melyet 1966-ban javasoltunk /Pál, és mtsai 1966a./.

A hazai szcintigráfiás berendezések a vesén keresztül filtrálódó In-115m és főként a rövidebb fizikai felezési idejü In-113m jelzett EDTA és DTPA leképzésére csak részben voltak alkalmazhatók. Ezzel szemben a Picker Magnascannerrel és a Nuclear Chicago I gammakamerával a vizsgálatok jól kivitelezhetők voltak. Előbbi készülékkel készitett funkcionális vese szcintigramm látható a 4o. ábrán. A vesefunkció dinamikus ábrázolása az utóbbi készüléken történt /Pál, 1966a, 1968b./ A sorozatfelvételeket a 41. ábra mutatja be.

A dinamikus funkcionális szcintigráfiával a gócos és diffuz elváltozások elkülönitése is lehetséges, a parenchyma és az üregrendszer elváltozásai között is lehetséges a differenciálás. A hordozó-

szegény In-115m és In-113 jelzett In-EDTA, In-DTPA komplexek extracellularis térben való eloszlása /normál és kóros-tumoros szövetekben/ lehetőséget adott az állatkisérletes mérések alapján intracranialis térszükitő folyamatok scintigráfiás megjelenitésére /Tarján és mtsai, 1973/. Az In-113-EDTA segitségével primer agydaganatok, áttétek, szubdurális hematomák szcintigráfiás megjelenitése is eredményes volt.

3.13.1. Összefoglalás.

a./ A 3o perces vizsgálati időtartam alatt felvett vér, vese, hólyag idő aktivitás alapján a radioindiummal jelzett In-DTPA, In-EDTA a vesén keresztül filtrálódik, T max: 3-5 min, $T_{1/2}$: 9-13 min.

b./ Az i.v. adás után 6o percdel készitett profil scan szerint a vesék aktivitása a környező szövetekét meghaladja. A hólyag jelentős aktivitást mutat.

c./ Hosszabb időtartamu vizsgálatban /24o min/ tisztáztam, hogy a plazma aktivitás szintjének csökkenése három komponensü exponenciális egyenlettel irható le /$T_{1/2}$bio: 1-2o-95 min/. A keringő plazma

az extracelluláris térnek kb. 17%-a.

d./ A plazma aktivitásszint csökkenés alapján kiszámítható az eloszlási tér /kelát-tér/, azaz az extracelluláris tér, továbbá a vese funkcióra jellemző glomeruláris filtrációs ráta /GFR/, melyet az inulin clearancevel is összehasonlítottunk.

e./ A patkány, a kutya, és az ember extracelluláris terét összehasonlítva néhány %-os különbséget tapasztaltam csupán, míg a vese filtrációra jellemző eliminációs félidőkben jelentős különbséget tapasztaltam.

f./ A vesén keresztül történő kiválasztás lehetővé teszi a vesék funkcionális szcintigráfiáját a radioindiummal jelzett In-EDTA, és In-DTPA-val.

3.14. Különböző fajlagos aktivitású In-114m jelzett In-citrátok és In-EDTA humán egésztest retenció és elimináció meghatározása.

A radioindiummal /In-114m/ jelzett vegyületek humán egésztest retenció és elimináció mérésekor a következő kérdésekre kívántam válaszolni:

a./ Az egésztest retenció mérési metodikájának kidolgozása a humán radio-farmakokinetikai vizsgálatok céljára;

b./ az i.v. adott In-114m komplexek kiválasztódási sebességét /biológiai felezési idő/ mennyiben befolyásolja a hordozó indium mennyisége ugyanazon komplexképző esetében?

c./ különböző in vitro stabilitású radioindium komplexek biológiai felezési idejének meghatározása.

ad.a./ Az indium-114m egésztest retenció mérési metodikája.

Az In-114m-komplexek egésztest retenciójának meghatározását a Központi Fizikai Kutató Intézet Sugárvédelmi Osztályának NS-2o6 tipusu egésztest számlálójával 1967, 1969, 1972 években végeztük. Az egésztest számláló olyan berendezés, amellyel mérés utján meg lehet határozni az emberi test egészében, vagy bármely részében lévő radionuklid minőségét és mennyiségét. A feladat természetéből adódik, hogy csak a gamma sugárzás mérését lehet ilyen módon megoldani. A mérendő objektum maga az ember, a farmakokinetikai vizsgálatok esetében sugárvédelmi okok-

ból megkivánt az igen kis aktivitások mérése is. Az egésztest számláló érzékenységére jellemző, hogy az emberi testben megengedhető maximális mennyiségek /MPI/ ezred része is meghatározható.

In-114m egésztest megengedhető maximális mennyisége 51 µCi /1,89 MBq//IAEA, 1963/. Az In-114m o,192 MeV energiáju gamma sugárzása 17%-ban jelentkezik bomlásonként, amelyet a 15x1o cm átmérőjü NaI /Tl/ kristállyal pásztázó /scanning/ geometriában 5o-9oo sec mérési idővel 14o-26o keV közti fotócsucson regisztráltunk NTA 512 tipusu sokcsatornás analizátorral. A mérési adatokat mágnes szalagon rögzitettük a számitógép számára. A háttérsugárzást a 2o cm vas + 4 mm ólomból készült árnyékoló szoba század részére csökkentette. A hosszu mérési idő: 6o-9oo sec, a hosszu vizsgálati időtartam: 57-153 nap igen jó spektrum stabilizálást kiván, amelyet a detektor kristályba beépitett Pu-239 forrás biztositott. A vizsgálat kezdetén meghatároztuk a vizsgált energia tartományban az egésztest hátterét. Mérés után az In-114m jelzett vegyület patkányon mért farmakokinetikai tulajdonságainak megfelelő gyakorisággal végeztünk méréseket. Az első napon 4-5, az első héten további 4-5, majd különböző időközökbem még 4-6 mérést végeztünk. Gyüjtött vizeletből határoztuk

meg a vizelettel kiürült aktivitást.

ad.b./ Az indium hordozó hatása a kiválasztódás sebességére In-114m In-citrát komplexeknél.

Az ICRP /1960/ egésztestre vonatkoztatott biológiai felezési ideje $T_{1/2}$bio: 48 nap. E biológiai felezési időt In-citrát komplexszel patkányokon mértek.

1967-ig indium biológiai felezési idejére vonatkozóan humán adatokat nem találtam. Méréseink során 1967-ben valamint 1969-ben 2-2 µCi /74 kBq/ összaktivitással testsulykilogrammonként első alkalommal 7.3.10/-7/ g In/kg testsuly, második alkalommal 1.11.10/-3/ g In/kg testsuly dózisban alkalmaztam indium hordozót a 153, ill a 148 napig tartó mérés során.

A ligand/fémkomplex arány 30:1, ill. 3 volt. A farmakokinetikai adatokat a mérési adatokból négy különböző program segitségével számoltuk ki, nevezetesen az effektiv felezési időket, és a hozzájuk rendelhető frekciókat /compartment/.

Az indium-citrátra vonatkozó, megállapitások a következők: /22. sz. táblázat/:

22. sz. táblázat

In-114m indium-citrát humán egésztest retenció farmakokinetikai adatai

Mért retenciós adatok:

Idő /d/	Retenció /%/
o,o21	loo
o,o3	99,o8
o,o79	98,28
o,158	97,94
1,o	97,8o
1,17	97,48
2,13	93,55
2,96	92,95
8,o	82,11
13,o	79,28
15,o	7o,27
22,o	63,35
29,o	57,o1
34,o	49,38
52,o	42,89
92,o	21,8o
153,o	7,37

7,3.1o/-7/ g In/kg testsuly
2,38.1o/-6/g In-citrát/kg testsuly
5.1o/-4/g nátrium-citrát/kg testsuly
ligand/fémkomplex: 3o8

A farmakokinetikai adatok számitása négy különböző program alapján történt ;

22.sz. táblázat /folyt./

KFKI: DAS3, SOTE SzK: UCLA MDP3R, OSSKI-1, OSSKI-2

	a_1	$T^1_{1/2eff/d/}$	$T^1_{1/2bio/d/}$	a_2	$T^2_{1/2eff/d/}$	$T^2_{1/2bio/d/}$
KFKI	o,934o	42,75	294,83	o,o66o	3,85	4,17
SOTE	o,9oo4	46,58	681,oo	o,o996	6,o5	6,88
OSSKI-1	o,9o5o	43,22	318,73	o,o95o	5,55	6,24
OSSKI-2	o,9284	45,3o	481,22	o,o716	3,11	3,32
m:	o,9169	44,4625	443,95	o,o831	4,64	5,15
± SD:	o,o167	1,7946	178,42	o,o167	1,39	1,68

R_{teff}: o,9169·[-exp.1,56.1o/-2/.t] + o,o831·[-exp.o,1494.t]

R_{tbio}: o,9169 [-exp.1,56.1o/-3/.t] + o,o831[-exp.o,1346.t]

A o,73 mikrogram In/kg testsuly dózisban adott indium citrátból 92% 444 napos, és csak 8% 5.15 napos biológiai felezési idővel ürül, főként a vizelettel. A transzferrin indiummal történő telitéséhez o,1Ø2 mg In/kg testsuly szükséges!

Az 1,11 mg In/kg testsuly hordozóval adott In-citrát /a transzferrin telitési értékének ¢o,8-szorosa!/ kiürülése három fázisu exponenciális görbével irható le, amelyek közül a leggyorsabb o,o797 napos /115 perc!/ biológiai felezési idővel az összaktivitás 15,4%-a /23.sz.táblázat/ ürül teljes egészében a vizelettel. Változatlan biológiai felezési idővel /5,15 d/ ürül 14,5%, és 7o% biologiai felezési ideje csökkent 254 napra.

Az In-114m citrát egésztest retenciójának a hordozó indium mennyiségének 15oo x-os emelésekor a következő összefüggéseket állapitottam meg:

- az eloszlási frakciók száma növekszik,
- a III. frakció nagysága 15%, és glomerulárisan filtrálódik $Tbio_{1/2}$: 115 min/
- a változatlan biológiai félidővel ürülő frakció nagysága 8%-ról 14,5%-ra nő,
- Az un. lassu frakció nagysága a fentiek miatt

23. sz. táblázat

In-114m indium-citrát humán egésztest retenció farmakokinetikai adatai

Mért retenciós adatok:

Idő/d/	Retenció/%/
o,o18	loo
o,o43	97,15
o,12	92,o9
o,198	87,14
o,958	82,1o
1,191	81,52
2,o28	79,1o
3,o1	77,57
4,o35	74,o5
7,o87	66,95
11,o14	61,68
15,o35	53,98
3o,o	44,71
35,o	4o,49
51,o	29,86
57,o	26,45
85,o	16,19
148,o	6,22

1,1.1o/-3g In/kg testsuly
3,87.1o/-2/g In-citrát/kg testsuly
7,45.1o/-2/g nátrium-citrát/kg testsuly
ligand/fémkomplex: 3

A farmakokinetikai adatok számitása négy különböző program alapján történt.

./.

KFKI: BAS3, SOTESSzK: UCLA MDP3R, OSSKI-1, OSSKI-2

	a_1	$T^1_{1/2}$e/d/	$T^1_{1/2}$b/d/,	a_2	$T^2_{1/2}$e/d/,	$T^2_{1/2}$b/d/,	a_3	$T^3_{1/2}$e/d/,	$T^3_{1/2}$b/d/
KFKI	o,741o	4o,56	214,83	o,1o8o	3,68	3,97	o,151o	o,o417	o,o417
SOTE	o,6296	43,76	35o,64	o,1988	6,42	7,37	o,1716	o,o871	o,o873
OSSKI-1	o,7447	38,53	167,96	o,1o51	3,66	3,95	o,15o2	o,1142	o,1145
OSSKI-2	o,6868	42,52	284,22	o,1688	4,78	5,29	o,1444	o,o75o	o,o751
m:	o,7oo5	41,34	254,41	o,1452	4,64	5115	o,1543	o,o795	o,o797
± SD:	o,o541	2,29	79,98	o,o436	1,3o	1,61	o,o12	o,o3	o,o3

$R_t$eff: o,7oo5[-exp.1,68.1o/-2/.t] +o,1452[-exp.o,1494.t/+o,1543/-exp.8,72.t]

$R_t$bio: o,7oo5[-exp.2,7.1o/-3/.t] +o,1452[-exp.o,1346.t/ +o,1543/-exp.8,7o1.t]

csökken /92%-ról 7o%-ra/, és az ehhez a frakcióhoz tartozó biológiai félidő is jelentősen csökken.

Az ICRP /196o/ által megadott egésztest biológiai felezési idő /$T_{1/2}$bio: 48 d/ értéke patkányról emberre nem extrapolálható, és bizonyitható az, hogy a biológiai felezési idő a fajlagos aktivitástól, a beadás módjától, alkalmazott vegyülettől, és elsősorban a speciestől is függ.

Az ICRP /196o/ adatával számolt egésztest sugárterhelés: $\bar{D}$: 24 millirad/mikrocurie.

A különböző fajlagos aktivitásu In-114m citrátok farmakokinetikai adataival becsült egésztest sugárterhelések számitásaim szerint a következők:

$\bar{D}$: 39,7 millirad/mikrocurie /o,73 ugIn /kg/

$\bar{D}$: 28,9 millirad/mikrocurie /1,11 mg In/kg/

A humán egésztest eliminációs méréseknél arra törekedtem, hogy a mérési időtartam elegendő hosszuságu legyen a számitógépes értékelés számára, s hogy a sugárterhelés minél kisebb legyen, a még mérhető radioaktivitás mellett.

Az egésztest számláló detektoral megfelelő kollimálás mellett profilscan felvétel készitésére is

alkalmasak. A 42. ábrán az In-114m In-citrát /1.1 mg In/kg testsuly/ profilscan felvétele látható. A legnagyobb aktivitást a vesék, a máj, a csontok területén találjuk. A kollimált kristályokkal a szervekben dusult radiofarmakonok biológiai felezési ideje is meghatározható. A profil scan felvétel a vizsgálat 35. napján készült.

ad.c./ Az In-114m In-EDTA biológiai felezési idejének meghatározása.

A radioindiummal/In-115m és In-113m/ jelzett In-EDTA és In-DTPA patkányokon végzett szerveloszlási vizsgálatakor azt tapasztaltam, hogy a o,6-o,7 százaléknyi radiokémiai szennyezést /ionos In-115m, In-113m-In^{3+}/ tartalmazó radioaktiv indium komplexből i.v. adás után 24 órával /kb. 41x-es biológiai félidő!/ mérhető aktivitást találam főként a májban és a vesében, holott a patkányokban 12 óra /kb. 2ox-os felezési idő/ után csak 9.1o/-4/ százalék lenne várható. Radioaktiv fémkomplexek Cu-64, Cu-EDTA, Hg-197, Hg-EDTA vizsgálatakor már bizonyitottam, hogy a nagy in vitro stabilitással rendelkező fémkomplexek a szervezetben található biológiai komplexképzőkkel /fehérjék, enzimek, stb./ in vivo különböző sebességgel komplexeket képeznek, amelyeknek tulajdonságai és igy szervaffinitása is merőben különbö-

zik az EDTA és a DTPA komplexekétől /Pál és mtsai, 1964/,

A radioindiummal jelzett poliaminokarbonsavak közül az In-114m In-EDTA eliminációját hasonlitottam össze az előzőekben ismertetett In-114m In-citráttal /polioxikarbonsav/. Az In-citrát és In-EDTA in vitro mért stabilitási állandói /log K: 1o,6 és 25,3/ között közel 15 nagyságrend /1o /+15/!/ különbség van. Az ionos indium /In^{3+}/ biológiai komplexképzői közül a legnagyobb affinitással a plazmában található transzferrin rendelkezik. Az extracelluláris térben eloszló In-EDTA komplex kiürüléséig állandó kapcsolatban van a transzferrinnel, igy az In-EDTA komplexet részben megbonthatja és a szervezetben deponálhatja /máj, vese, csontvelő/.

Az In-114m In-EDTA gyors biológiai ürülése alapján az önkéntes egyénnek 4o μCi aktivitást adtunk intravénásan. Előzetesen meghatároztuk a vizsgált egyén glomerularis filtrációját, igy a plazma eliminációs félidő ismert volt /$T_{1/2}$bio: 95 min/. A GFR értéke: 12o ml/min/1,73 m/+2/-re normalizált /normális vesefunkciót jelez. A vizeletet o-48 óráig gyüjtöttük. Az i.v. beadott 2,1.1o/-6/g In/kg testsuly, ligand/fémkomplex arány: 2o volt. E vizsgálatnál, mint a többi egésztest vizsgálat során az i.v. bea-

dás után a lehetséges legrövidebb időn belül megkezdtük az egésztest retenció mérését, amelyet megfelelő frekvenciával 57 napig folytattunk. A retenciós adatokból a farmakokinetikai értékeket négy, egymástól független programmal határoztuk meg /24. sz. táblázat/. A farmakokinetikai adatok alapján az In-EDTA 98,42 %-ban a vizsgált egyénnél 11o perces biológiai felezési idővel ürült a vizelettel. A maradék 1,58% 67 napos biológiai félidővel zömmel a vizelettel választódott ki.

Az in vivo stabilitás összehasonlítására az első nap utáni retenciós értékeket viszonyitottam egymáshoz:

In-citrát I/In-EDTA = 55

In-citrát II/In-EDTA = 46 .

Ezek az arányszámok lehetőséget adnak az in vivo stabilitás összevetésére is különböző In-komplexek között: az arányszám minél jobban közelit az egyhez, a viszonyitott komplex in vivo stabilitása közeledik az In-EDTA in vivo stabilitásához. Jól látható ez az In-vegyületek humán egésztest retenciós görbéin is /43. ábra/.

Az In-EDTAnnál domináló 11o perces biológiai felezési idő az In-citrát II. egésztest mérésénél a

24. sz. táblázat

In-114m In-EDTA humán egésztest retenció farmakokinetikai adatai

Mért retenciós adatok:

Idő /d/	Retenció /%/
o,oo8	1oo
o,1o4	42,o3
o,177	23,12
o,258	14,22
1,229	1,77
2,o57	1,65
5,o17	1,59
8,295	1,37
9,o1	1,33
13,o1	1,26
16,o1	1,o5
2o,29	o,94
23,o9	o,85
37,17	o,71
43,o4	o,56
57,o9	o,47

2,1.1o/-6/g In/kg testsuly
8,2.1o/-6/g In-EDTA/kg testsuly
1,3.1o/-4/g Na_2Ca-EDTA/kg testsuly
ligand/fémkomplex: 2o

A farmakokinetikai adatok számitása négy különböző program alapján történt.

./.

24. sz. táblázat /folyt/

KFKI: DAS3, SOTE SzK: UCLA MDP3R, OSSKI-1, OSSKI-2

	a_1	$T^1_{1/2}$eff/d/,	$T^1_{1/2}$bio/d/,	a_2	$T^2_{1/2}$eff/d/,	$T^2_{1/2}$bio/d/
KFKI	o,o17o	29,o5	69,3317	o,983o	o,o746	o,o757
SOTE	o,o158	28,76	67,7o24	o,9842	o,o72o	o,o721
OSSKI1	o,o165	28,18	64,5738	o,9835	o,o795	o,o796
OSSKI2	o,o14o	28,51	66,3324	o,986o	o,o8o6	o,o8o7
m:	o,o158	28,625o	66,9851	o,9842	o,o767	o,o768
± SD:	o,oo13	o,3697	2,o217	o,oo13	o,oo41	o,oo41

$R_t$eff: o,9842·[-exp.2,42.1o/-2/.t]+o,o158·[-exp.9,o371.t]

$R_t$bio: o,9842·[-exp.1,o3.1o/-2/.t]+o,o158·[-exp.9,o254.t]

Gyors fázis: 98,42%: $T^2_{1/2}$eff: o,o767 ± o,oo41 d: 11o,45 ± 5,9o min!

gyors fázisra kapott 115 perces biológiai félidővel jól egyezik, mivel a vizsgált egyén vese statusában az eltelt 3 év alatt jelentős károsodás nem jelentkezett. /Az In-citrát 3o%-ban kötődik a vese parenchymához: 85 mg In/kg vese!/.

Az In-EDTA egésztest retenció mérésnél a felhasznált In-114m In-EDTA a papirkromatográfiás vizsgálatok szerint o,6%-nyi ionos indiumot tartalmazott. A 24 órás retenciós érték 1,58% maradék aktivitást jelzett bár a 13 $T_{1/2}$bio értéknek megfelelően a o,6%-hoz csak 2,o6.1o/-4/ % adódhatna. Az 1,58%-ból o,98% tehető felelőssé az In-EDTA szervezetbeni, transzferrin által okozott megbomlásáért. Az 1,58%-hoz tartozó biológiai felezési idő 67 nap.

Mindezek alapján az In-114m In-EDTA becsült egésztest sugárterhelése: $\bar{D}$ = o,4 millirad/mikrocurie 2,1.1o/-6/g In/kg testsuly .

3.14.1. Összefoglalás.

a./ Az In-114m jelzett indium komplexek humán farmakokinetikai vizsgálatához a kiürülés biológiai felezési idejének meghatározására humán egésztest méréseket végeztem különböző fajlagos aktivitásu

In-114m In-Citráttal, és nagy in vivo stabilitással rendelkező In-114m-EDTA komplexszel.

b./ Az egésztest mérés során az első napon több mérést, az első héten naponkénti méréseket, majd a továbbiakban 6-8 mérési időpontot iktattunk be.

c./ A különböző fajlagos aktivitásu In-114m indium-citrát komplexek kiürülése függ a hordozó indium-citrát mennyiségétől /a transzferrin telitése indiummal/. Változás tapasztalható a frakciók számában, százalékos nagyságában, és a biológiai felezési idő értékének csökkenésében.

d./ A radiokromatográfiás módszerrel ellenőrzött In-114m-EDTA egésztest retenció mérésekor megállapitottam, hogy az ismert vesefunkcióju egyénnél az i.v. adott, in vivo nagy stabilitásu komplex 98,42 százaléka glomerularisan filtrálódott, 115 perces biológiai félidővel. A fémkomplex mintegy 1%-áról in vivo körülmények között az In-114m lehasadt, a szervezetben található komplexképzők hatására. Az In-114m-In-EDTA 1,58%-a 67 napos biológiai félidővel ürült,

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 14

e./ Egésztest profil scan segitségével meghatároztam az In-114m In-citrát "kritikus szerveit", és ez a vese, csont, máj.

4. ÖSSZEFOGLALÁS

A radiofarmakológia az általa nyujtott lehetőségek révén a mai modern orvostudományban főleg a nukleáris medicina diagnosztikai vonalába beépülve egyre nagyobb jelentőségre tesz szert.

Az egészségügyi hálózatba szervesen beépitett kórházi izotóp laboratóriumokban immár mintegy 3o éve intenziv diagnosztikus tevékenység folyik. A radioaktiv gyógyszerekkel végzett diagnosztikai eljárások nem invaziv jellegüknél fogva nagy haszonnal alkalmazhatók a különböző betegségek vizsgálatában.

Ebbe a sokrétü tevékenységet igénylő munkába a gyógyszerész több területen is bekapcsolódhat. Az ujabb radiofarmakonok előállitása, azok gyógyszertechnológiai, radioanalitikai, farmakokinetikai, radiofarmakológiai, sugárdozimetriai, radiotoxikológiai vizsgálatán tul, adott esetben részt vehet az ujabb diagnosztikumok klinikai vizsgálatában, ill. a klinikai diagnosztikus tevékenységben is, mint radiofarmakológus.

A disszertációban összefoglalt munkám során uj radiofarmakonok előállitásán tul az volt a célom,

hogy az előállitástól a klinikai alkalmazásig valamennyi szükséges, fent emlitett vonatkozásban végzett vizsgálatsorozatokkal kisérjek végig uj radiofarmakonokat.

1965-ben elsőként állitottam elő radioaktiv indium vegyületeket diagnosztikai célra.

Jelen munkában különböző radioaktiv indium vegyületek preklinikai és klinikai radiofarmakológiai vizsgálata kapcsán elért eredményeim következőkben foglalhatók össze:

1./ Meghatározott összetételü inaktiv indium-klorid, indium-hidroxid, indium-citrát, indium-EDTA, indium-DTPA, indium-DFOA vegyületeket készitettem. Az adalékanyagok és az inaktiv indium vegyületek akut toxicitási vizsgálatát fehér egereken végeztem el. Az indium vegyületek toxicitási vizsgálatához a félhalálos dózist /DL_{50}/ 6-1o napig terjedő vizsgálati időre határoztam meg:

In-klorid DL_{50} = 5,8 mg/In/kg ts,

In-EDTA DL_{50}: 31,6 mg In/kg ts,

In-hidroxid DL_{50} = o,41 mg In/kg ts.

A pathológiai vizsgálatok különböző szervekben történő vérzéseket mutattak.

A kezdő halálos dózisból kiszámitottam az

ártalmatlansági vizsgálat dózisát /ÁVD/:

ÁVD In-klorid: 3,4 mg In/kg ts,

In-EDTA: 18,7 mg In/kg ts,

In-citrát: 8,o mg In/kg ts,

In-hidroxid: o,13 mg In/kg ts.

2./ Radioaktiv indium vegyületeket állitottam elő:

In-115m/Cd-115-In-115m generátorral,

"hordozószegény"/,

In-113m/Sn-113-In-113m generátorral,

"hordozószegény"/,

In-114m/atomreaktorban, neutron besugárzással/.

A radionuklid tisztaság meghatározásakor megállapitható volt, hogy a radionuklid szennyezők mennyisége a felezési idő, és a gamma spektroszkópiás meghatározások alapján In-113m és In-115m esetében egy ezred százaléknál kevesebb volt, In-114m esetében egy tizezred százaléknak bizonyult.

Az In-115m 335 keV energiáju gamma sugárzásnak ólomban mért felezési rétegvastagsága méréseim szerint $d_{1/2}$: o,25 $\pm$ o,o3 cm-nek felel meg. Az In-115m fizikai felezési idejét 67 mérés alapján 27o,22 $\pm$ 1,83 percnek mértem.

3./ Radioaktiv indiummal jelzett kolloidokat /In-hidroxid, In-foszfát/, és komplexeket /EDTA, DTPA, citrát, MPG, DFOA/ állitottam elő részben kisérleti, részben diagnosztikai célokra. A radioaktiv indiummal jelzett radiokolloidok és radioaktiv fémkomplexekben a radiokémiai szennyezők mennyiségét 5%-alatti értéknek találtam.

4./ Fehérpatkányokon radioaktiv indium vegyületekkel elvégzett farmakokinetikai vizsgálataim révén megállapitható volt, hogy:

- a hordozószegény In-115m indium-klorid a vér plasma frakciójához kötődik. A plasma frakcióról lehasadt indium a vesében, csontban, májban jelenik meg. Az aktivitás zöme a vizelettel választódik ki;
- az In-115m indium-hidroxid kolloid szerv-halmozódási arány a máj és lép preferenciáját mutatja;
- az In-115m In-EDTA i.v. adása után a patkányok extracellularis terében /a testsuly 28 %-a/ oszlik el. Az In-EDTA 98%-a a vesén keresztül 35 perces biológiai félidővel glomerulárisan filtrálódik;

- az In-114m In-citrát eloszlása függ a hordozó In-mennyiségétől. Patkányokban o,25 mg In/kg testsuly mennyiség esetében a vese és a csont a két kritikus szerv;

- az In-114m indium-foszfát kolloid 66%-a 181 napos biológiai félidővel a széklettel eliminálódik a patkányok szervezetéből;

- az egésztest retenciós méréseknél az In-114m In-DTPA 98,9%-ban a vizelettel választódik ki, míg a maradék 1,1% 5,7 napos biológiai félidővel eliminálódik, főként a széklettel;

- az indium-DFOA és indium-MPG komplexek kiürülése 3 fázisu exponenciális egyenlettel irható le. Az In-DFOA zömmel a vizelettel, míg az In-MPG zömmel a széklettel választódik ki a patkányok szervezetéből.

5./ Referencia radioaktiv gyógyszerekkel történő összehasonlitás során megállapitható volt, hogy patkányban, ill. kutyában

- az In-115m indium-hidroxid kolloid farmakokinetikai jellemzői azonosak az Au-198 kolloidéval;

- az In-114m In-EDTA a Cr-51 Cr-EDTA-val összehasonlítva megegyező plasma T_{bio2} értéket mutatott, a clearance-érték, s a vizelettel kiürült aktivitás is azonos volt.

6./ Tengerimalac transzplantálható szarkómában, egér planocelluláris karcinomában az In-115m-EDTA nagyobb halmozási arányt mutatott, mint a környező szövetekben.

7./ A plazma fehérjékhez történő kötődés szempontjából a radioindium vegyületek vizsgálatakor kiderült, hogy míg az In-hidroxid, In-EDTA, In-DTPA-nak a plazmafehérjékhez történő kötődése 1%-nál kisebb, addig a hordozószegény indium-klorid teljes mennyisége a plazmafehérjékhez-legnagyobb százalékban a transzferrinhez - kötődik. Ezt a kötődést a komplex stabilitási állandó is befolyásolja.

8./ Az emberi szervezet és a szervek sugárterhelésének meghatározása az állatkísérletes adatok alapján történő extrapolációval oldható meg. Az egész testben elnyelt dózis vizsgálata arra utalt, hogy a radioindiummal jelzett vegyületek radiofarmakonként való felhasználásakor az egész test, a máj, a vese, és a hólyag mérsékelt sugárterhelésével kell számoljunk.

9./ A preklinikai vizsgálatok alapján tehát a rövid fizikai felezési idejü In-113m, In-115m radiokolloidok májszcintigráfiás, az In-113m-EDTA, és az In-113m DTPA a vese funkcionális vizsgálatára és egyszcintigráfiára alkalmazható.

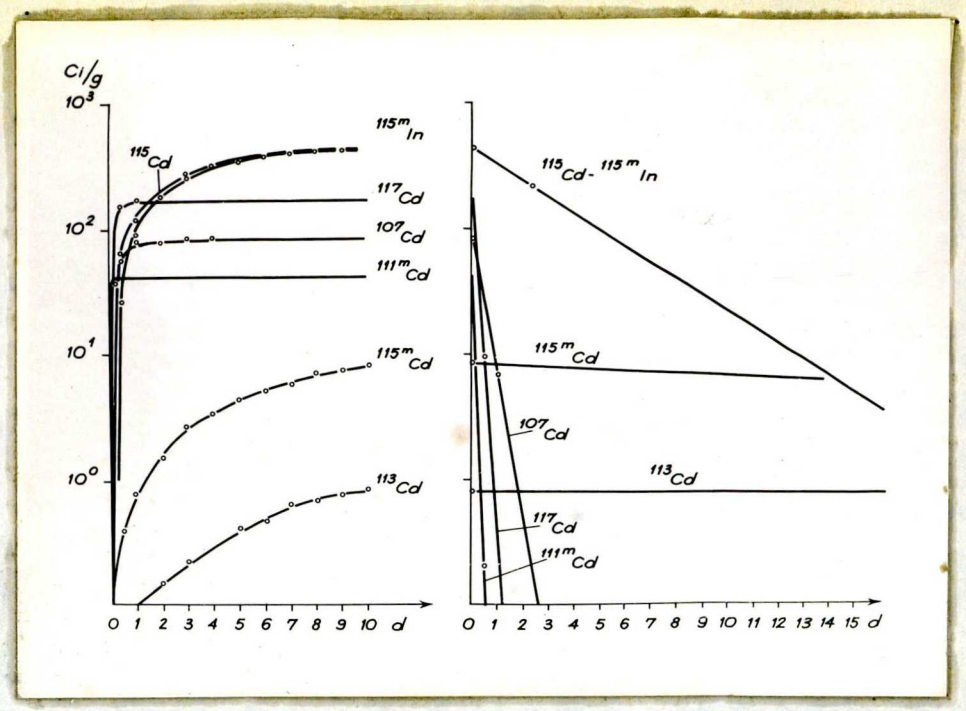
10./ Az In-115m, In-113m jelzett indium-hidroxid, indium-foszfát kolloidok humán farmakokinetikai vizsgálata során megállapitható volt, hogy a máj $T_{1/2}$bio: 1,2-3,5 min között változott egészséges egyénekben, a máj extrakciós faktora 85-92%-nak bizonyult. 24 óra alatt 1%-nál kevesebb kiürüléssel kell számolni i.v. adás után. A radioindium kolloidok szerv-eloszlását szcintigráfiás és gammakamerás vizsgálatokkal ellenőriztük egészséges és beteg egyénekben. Az utóbbi esetben megállapitható volt, hogy ezen anyagok haszonnal alkalmazhatók a máj és a lép megnagyobbodásával járó betegségek, és különböző gócos szövetpusztitó folyamatok diagnosztikájában.

11./ Az In-115m In-EDTA, In-DTPA, és In-113m In-EDTA, In-DTPA humán farmakokinetikai vizsgálata során igazolást nyert az, hogy ezen anyagok a vesén át filtrálódnak T_{max}: 3-5 min, $T_{1/2}$: 9-13 min/.

A plazma aktivitás szintjének csökkenése 3

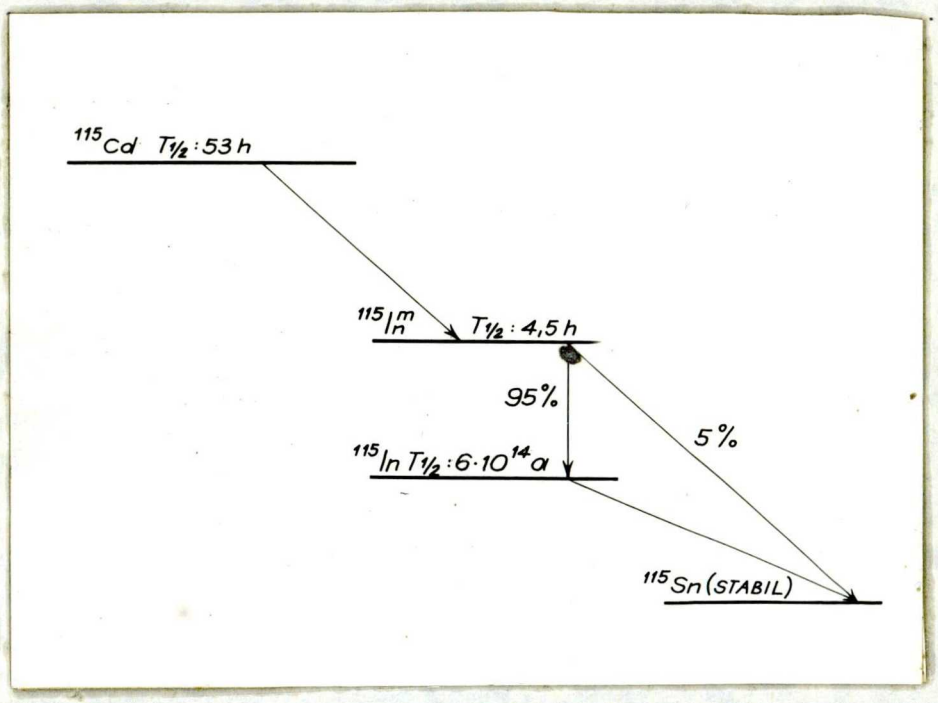
komponensü exponenciális egyenlettel irható le. Ennek alapján kiszámitható az extracellularis tér, a glomerularis filtárciós ráta is. A vesén keresztül történő kiválasztás lehetővé teszi a vesék funkcionális szcintigráfiás vizsgálatát radioindiummal jelzett In-EDTA és In-DTPA-val.

12./ Az In-114m jelzett indium komplexekkel történő egésztest mérések során megállapitható volt, hogy azok kiürülése függ a hordozó indium-citrát mennyiségétől. Egésztest retenció mérésekor látható volt, hogy az In-EDTA komplex 98,42%-a glomerularis filtrációt mutatott, 115 perces biológiai félidővel. Az In-114m In-EDTA 1,58%-a 67 napos biológiai félidővel ürült. Egésztest profil scan méréssel a vese, a csont, és a máj bizonyult az In-114m In-citrát kritikus szervének.



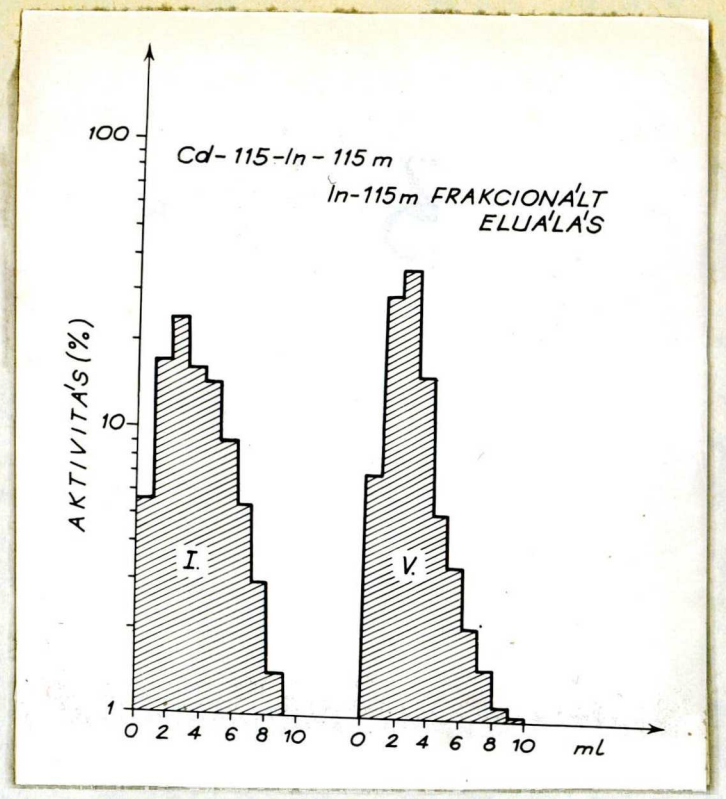
1. ábra.

Atomreaktorban aktivált természetes összetételü kadmiumból keletkező radioaktiv kadmium radionuklidok aktivációs és bomlási görbéi.



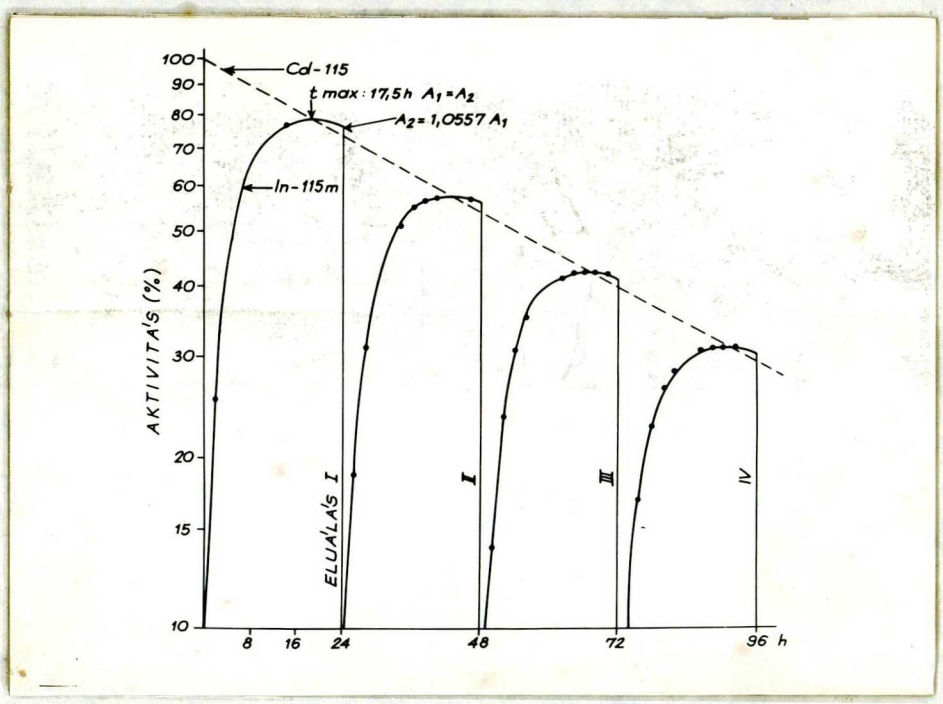
2. ábra

Cd-115, In-115m, In-115 bomlási sémája.



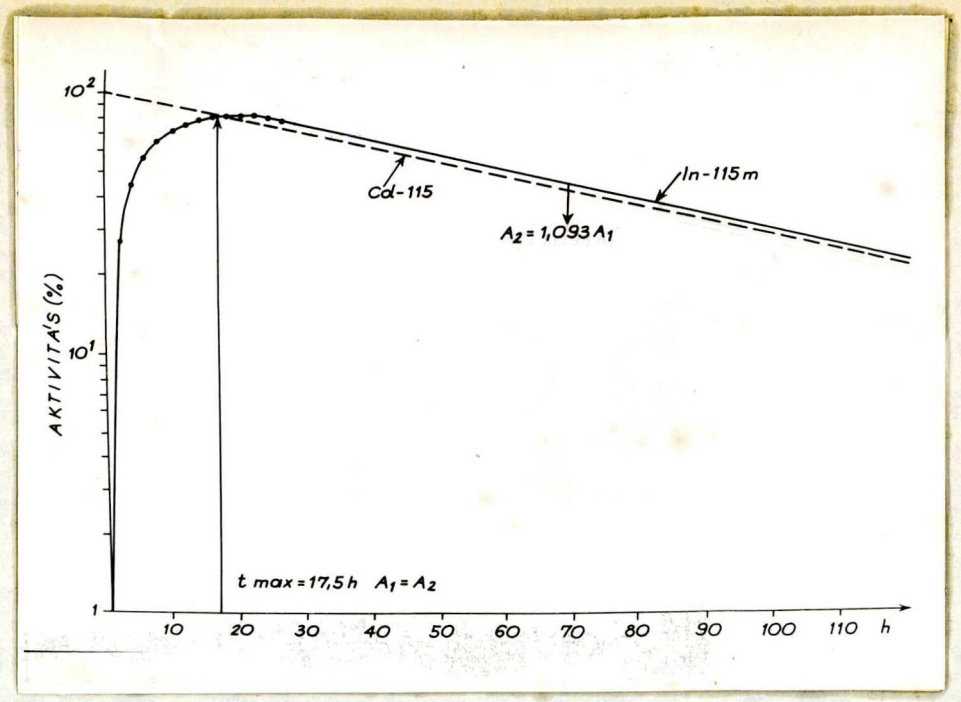
3. ábra.

Cd-115-In-115m radionuklid generator eluciós görbéje /I.=első elválasztás, V.=ötödik elválasztás/

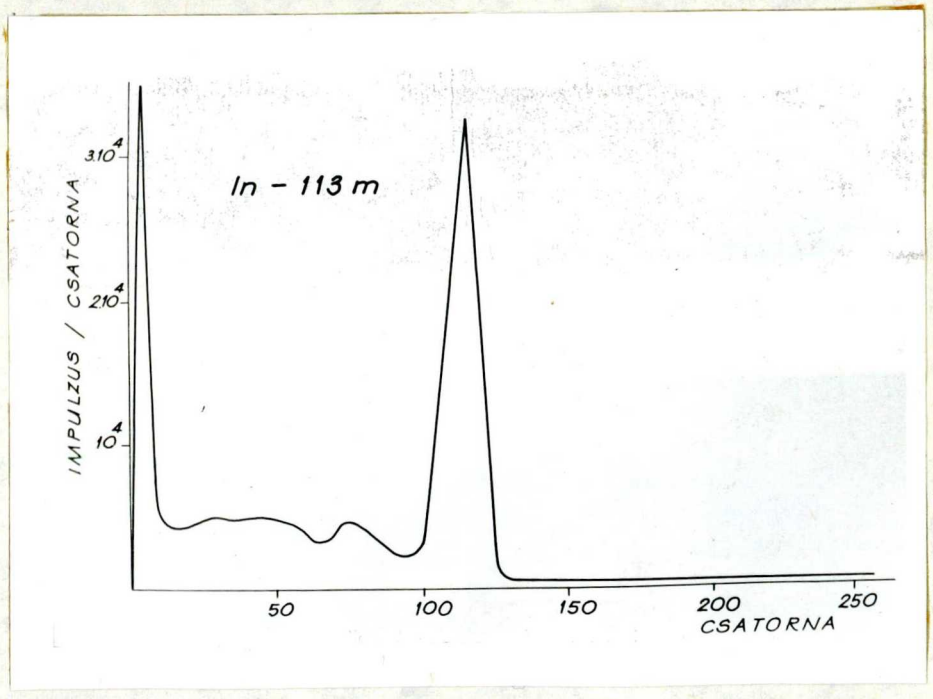


4. ábra.

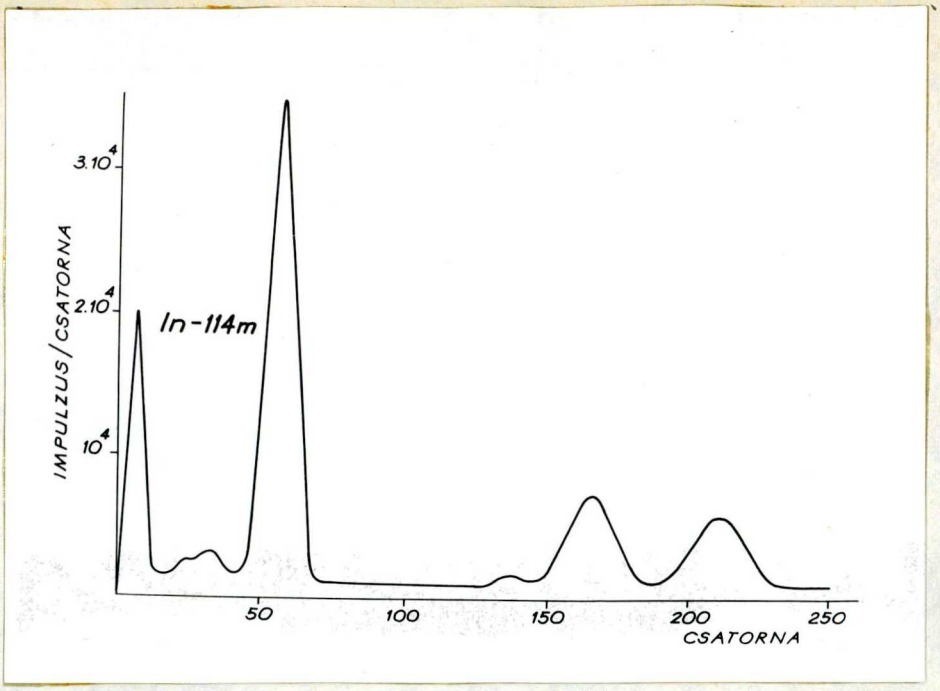
Cd-115 és In-115m radioaktiv egyensúlyi állandók 24 óránkénti eluáláskor.



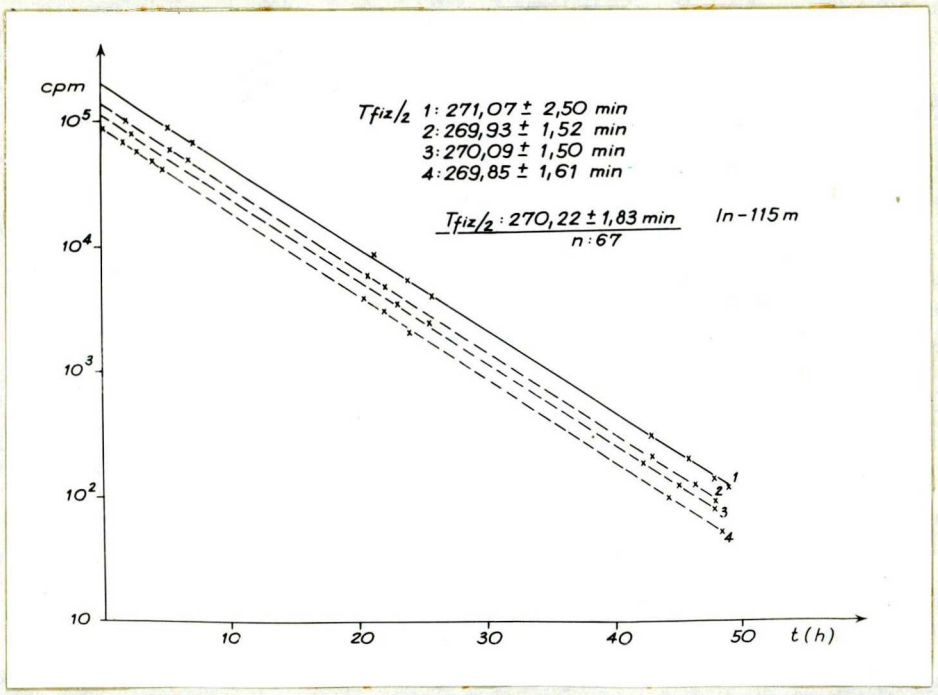
5. ábra.
Cd-115 és In-115m radioaktiv egyensúlyi állandók egyszeri eluálás után.



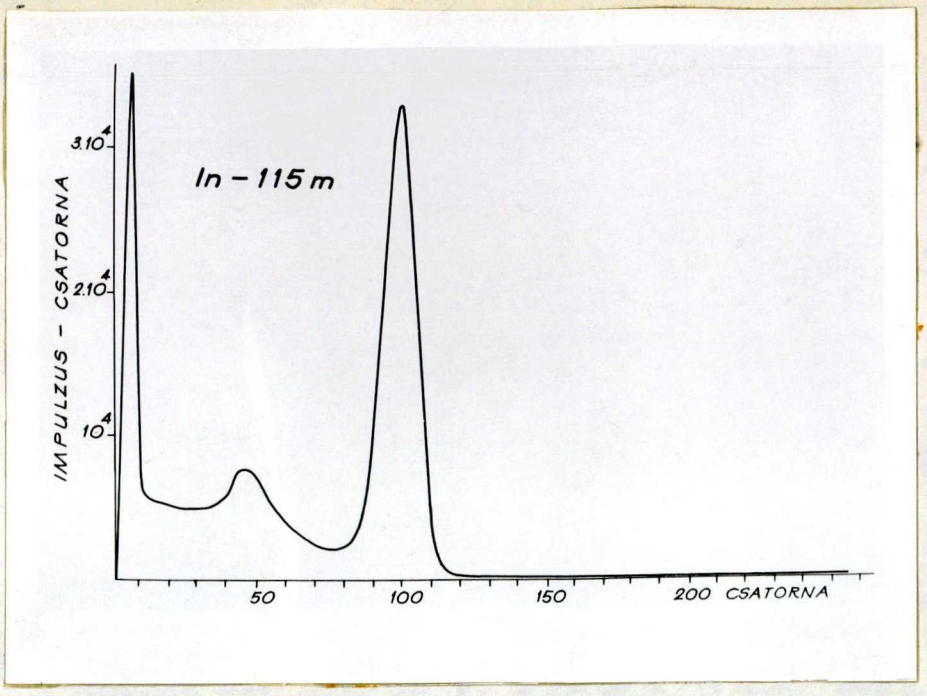
6. ábra.
In-113m radionuklid gamma spektruma 256 csatornás analizátorral. Detektor: Na I/Tl/ kristály, X tengely: csatorna szám, Y tengely: impulzus/csatorna.



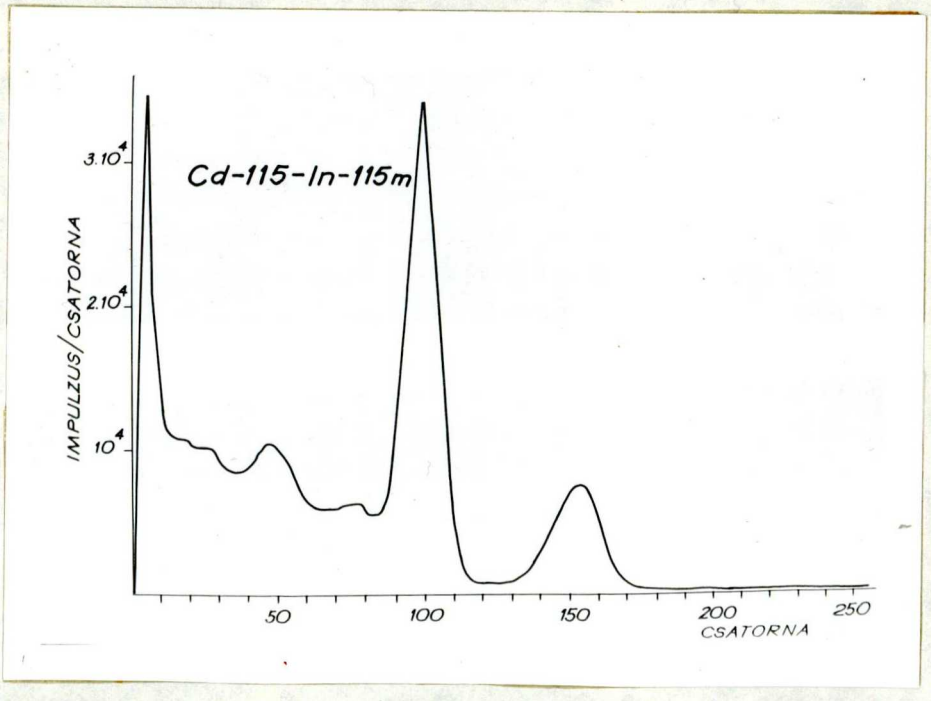
7. ábra.
In-114m radionuklid gamma spektruma 256 csatornás analizátorral /Na I/Tl/ kristály detektor.



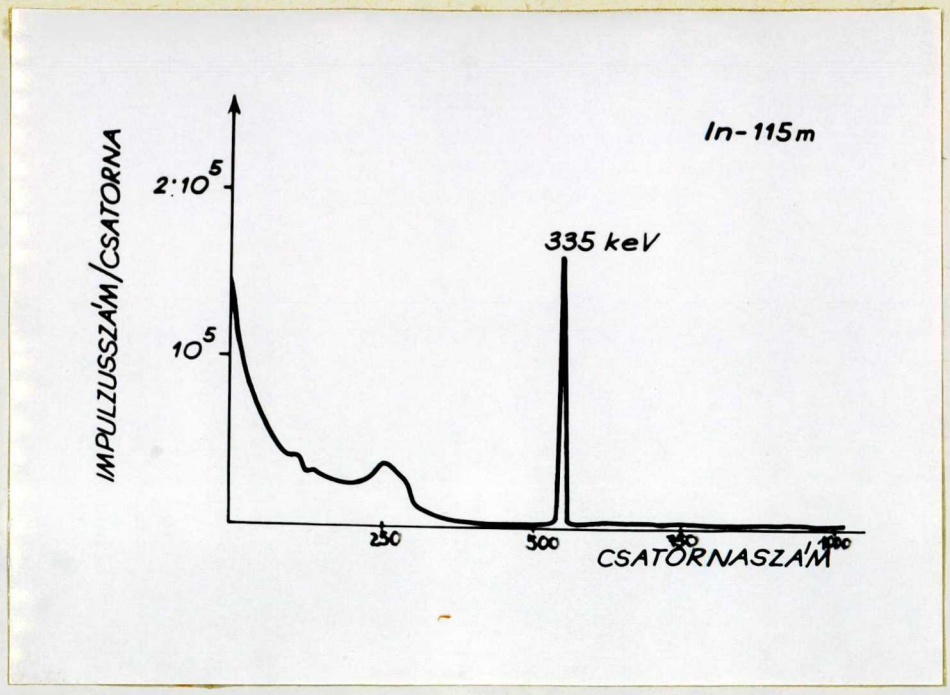
8. ábra.
In-115m fizikai felezési idejének meghatározása 4 különböző eluátumból.



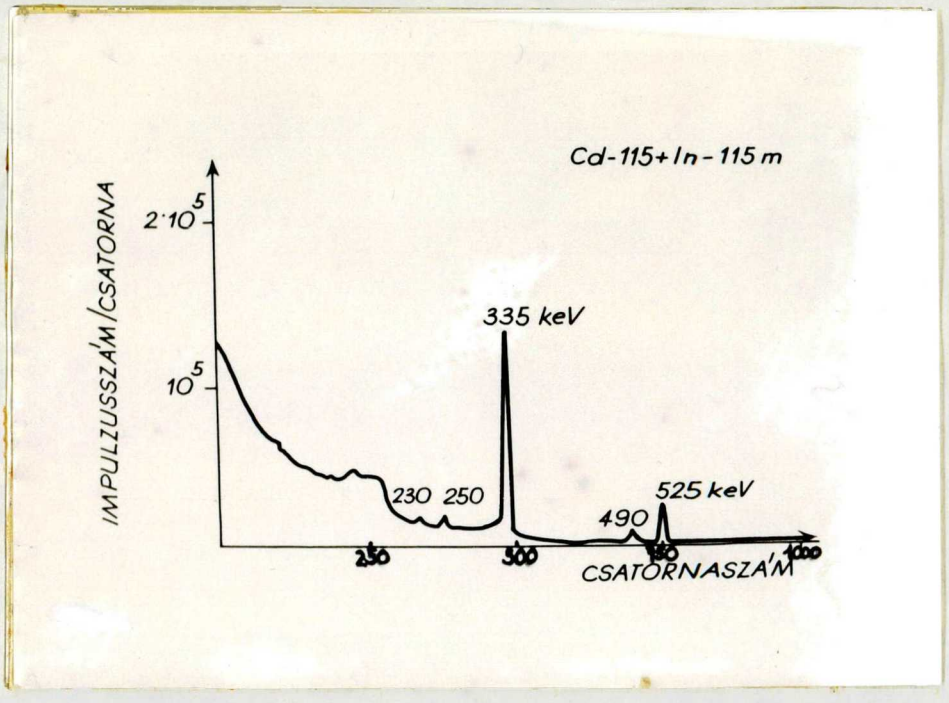
9. ábra.
In-115m gamma spektruma 256 csatornás analizátorral /Na I/Tl/ kristály detektor.



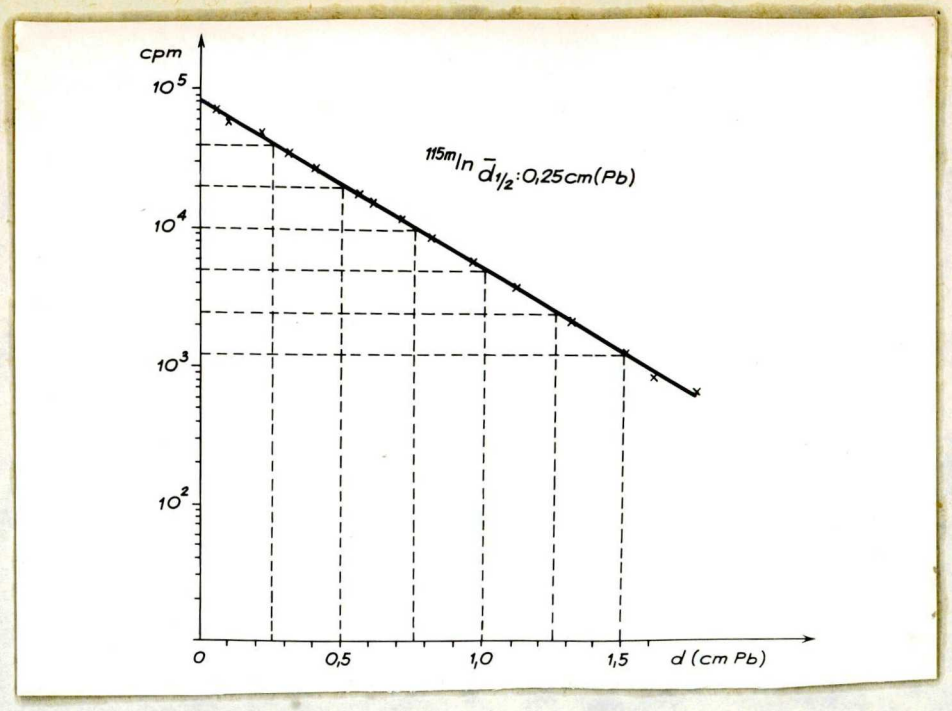
lo. ábra.
Radioaktiv egyensúlyban lévő Cd-115-In-115m anyaelem-leányelem gamma spektruma 256 csatornás analizátorral. /Na I/Tl/ kristály detektor/.



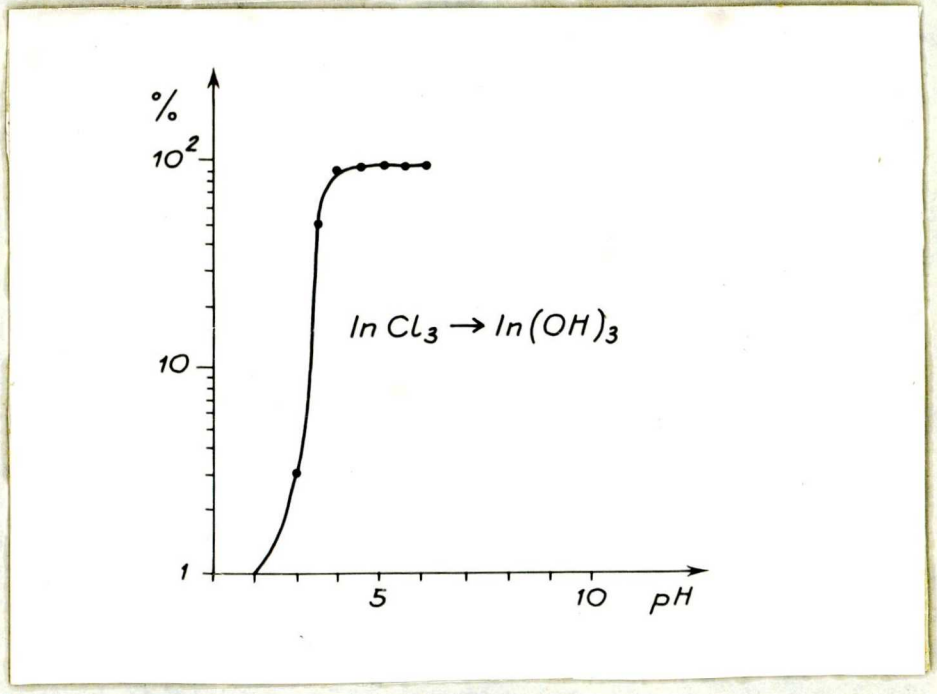
11. ábra.
In-115m gamma spektruma Ge/Li félvezető detektorral és 1o24 csatornás analizátorral.



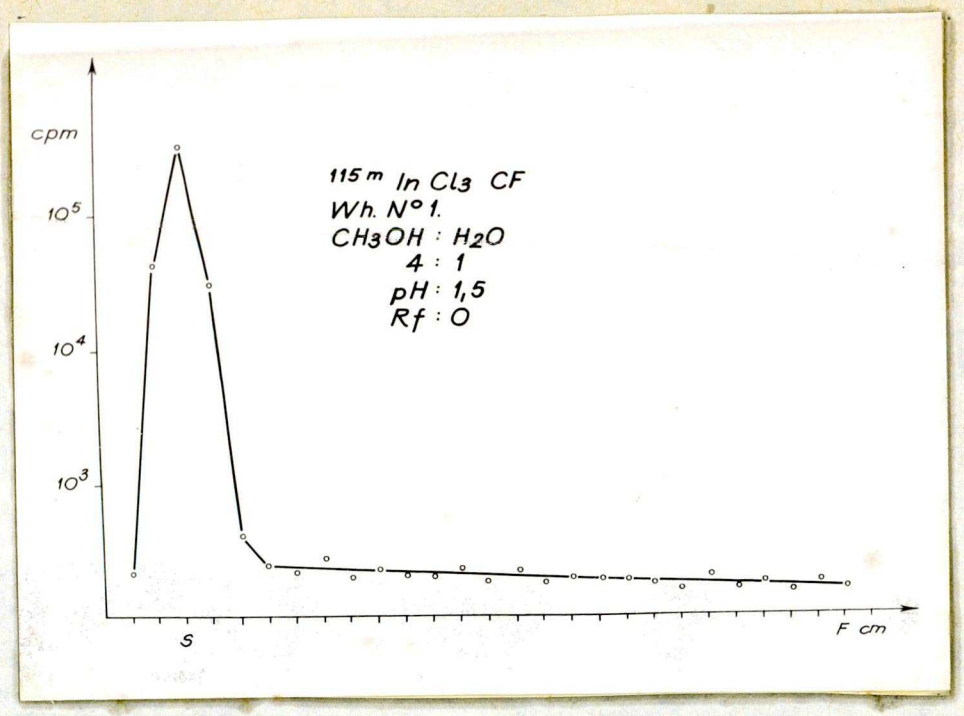
12. ábra.
Radioaktiv egyensúlyban lévő Cd-115-In-115m gamma spektruma Ge/Li félvezető detektorral és 1o24 csatornás analizátorral.



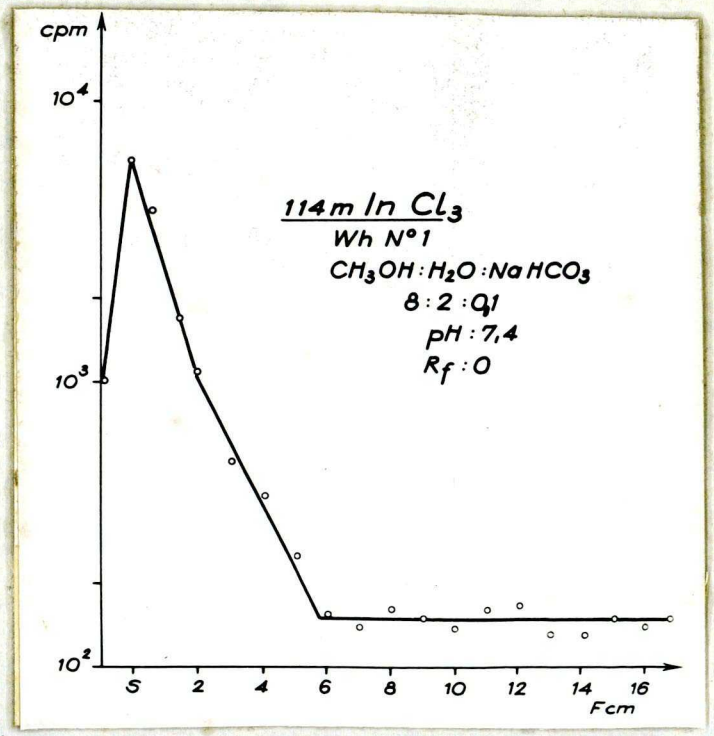
13. ábra.
In-115m 335 keV gamma sugárzásának felezési réteg meghatározása ólomban /Pb/.



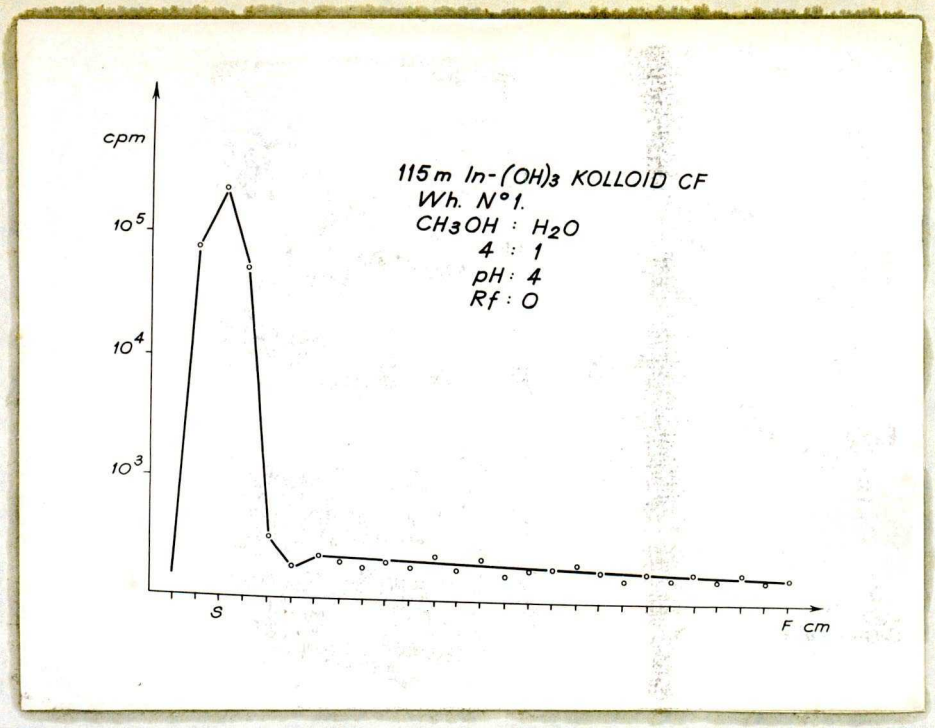
14. ábra.
$In/OH/_3$ kolloid leválása a pH függvényében.



15. ábra.
"Hordozószegény" In-115m indium-klorid papirkromatogramja. X tengelyen: starttól való távolság cm-ben, Y tengelyen: anyagmennyiséggel arányos percenkénti beütésszám cpm-ben.

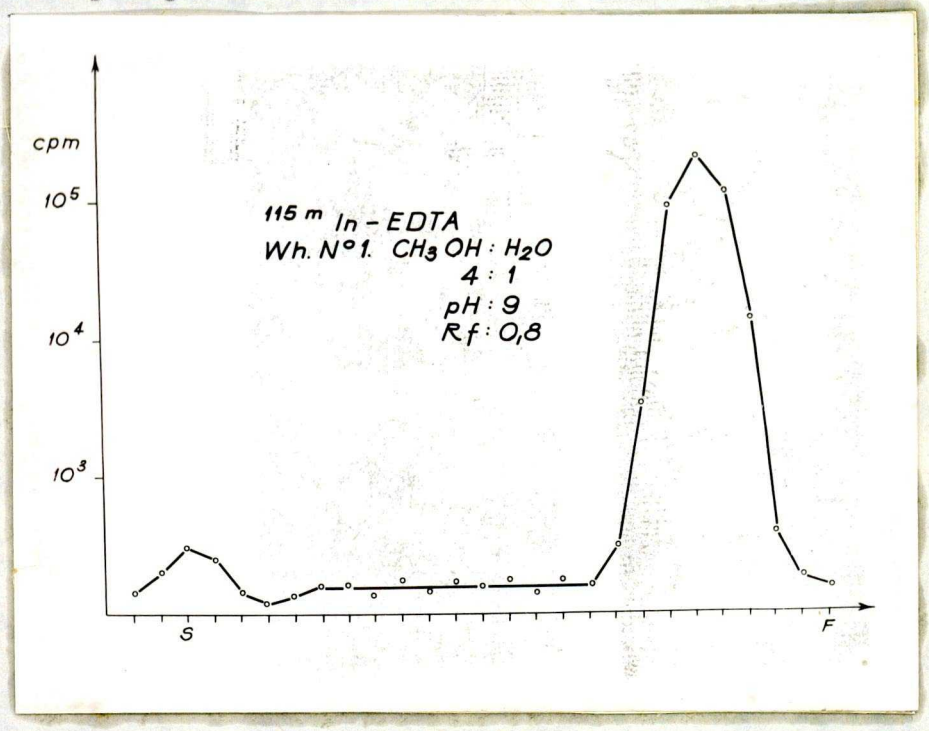


16. ábra.
In-114m indium-klorid papir kromatogramja.



17. ábra.

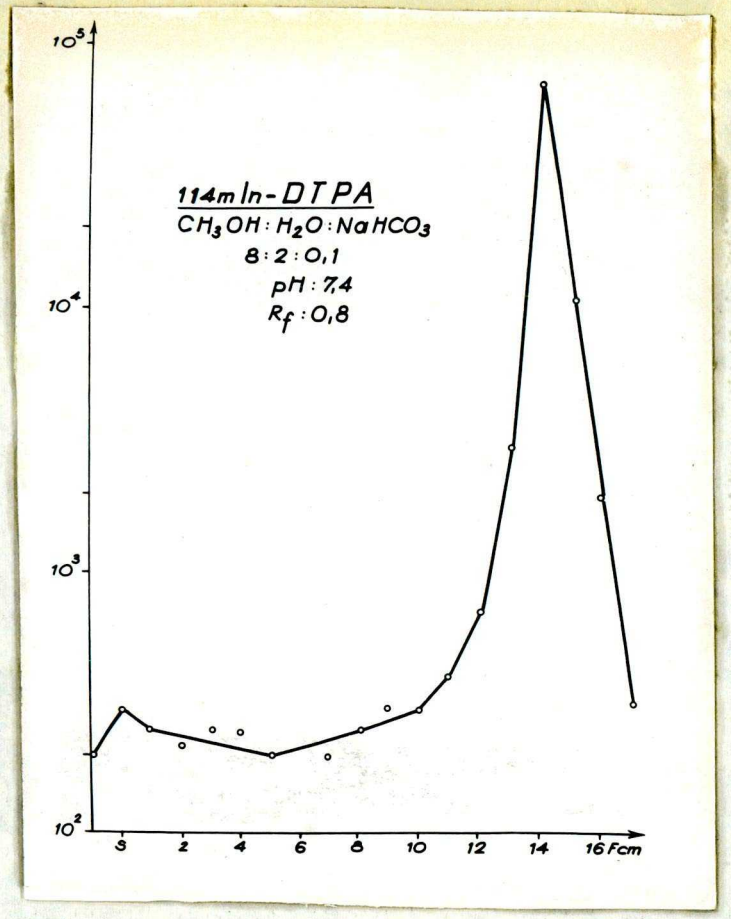
"Hordozószegény" In-115m indium-hidroxid papirkromatogramja.



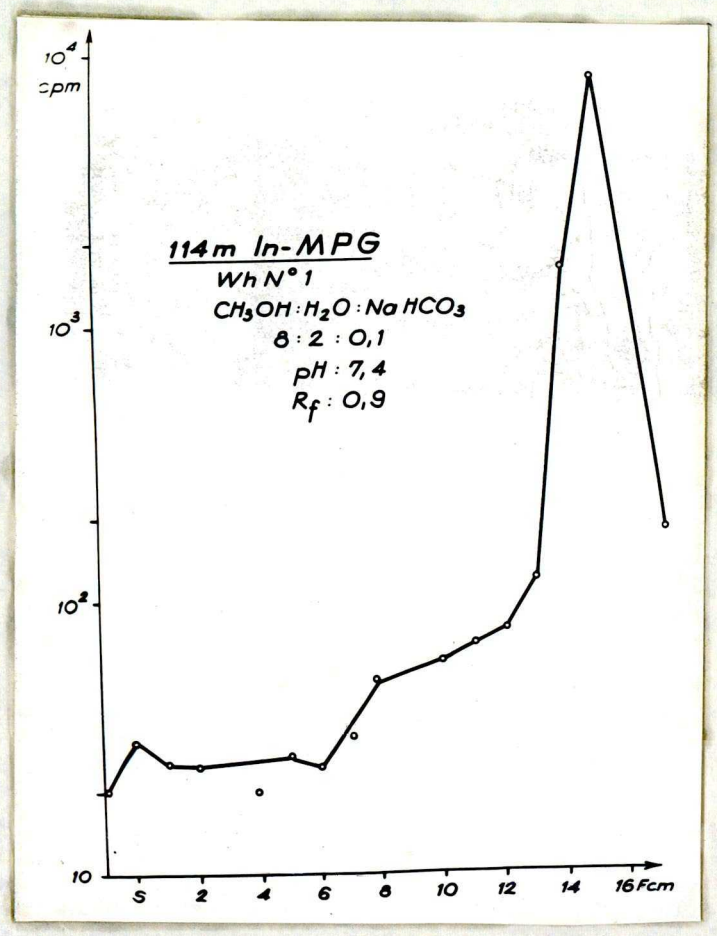
18. ábra.

"Hordozószegény" In-115m In-EDTA papirkromatogramja.

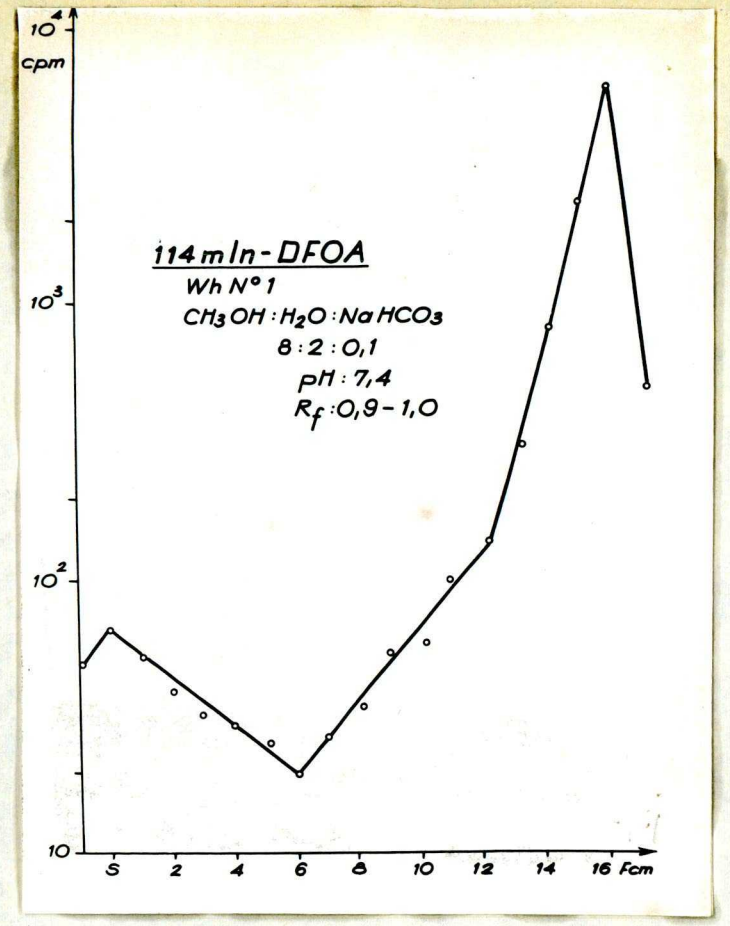
SZTE Gyógyszerészi Könyvtár SZEGED 14.



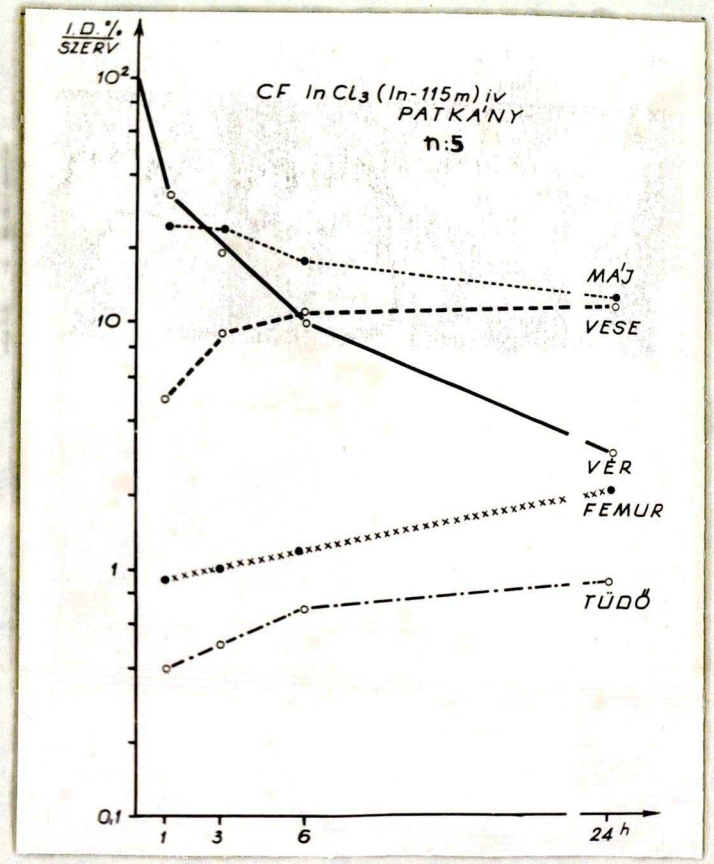
19. ábra
In-114m In-DTPA papirkromatogramja.



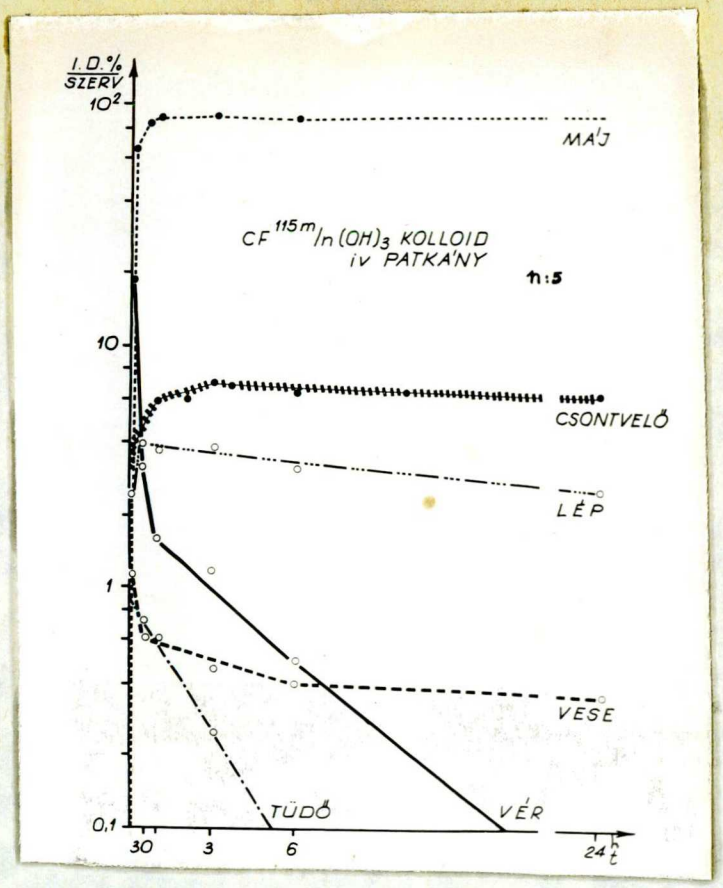
2o. ábra
In-114m In-MPG /indium merkapto-propionil-glicin/ papirkromatogramja.



21. ábra.
In-114m In-DFOA /indium-desferioxamin/ papirkromatogramja.

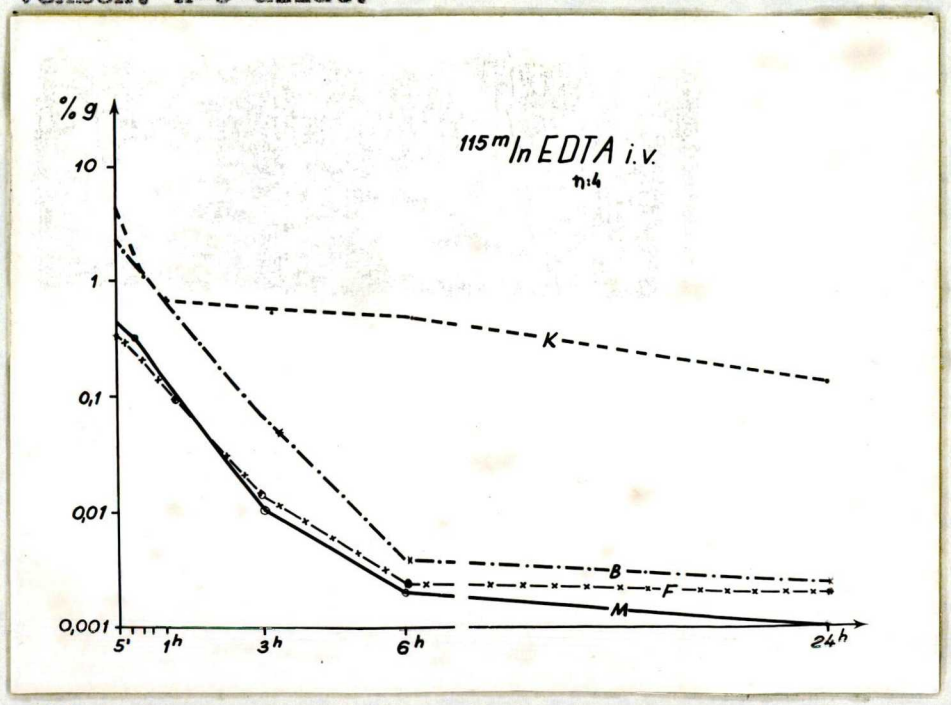


22. ábra.
"Hordozószegény" In-115m indium-klorid i.v. adás utáni időaktivitás görbéi patkány szervekben. X tengely: óra /h/, Y tengely: indikátor dózis %/szerv. Mérési pontonként n=5 állat átlaga.



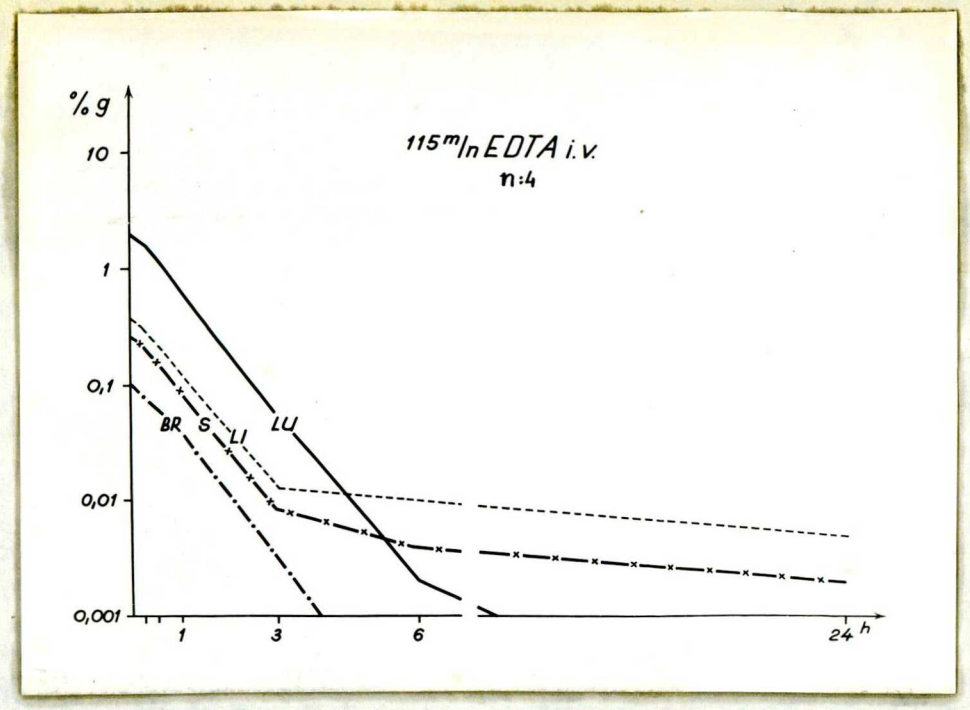
23. ábra.

"Hordozószegény" In-115m indium-hidroxid kolloid i.v. adás utáni idő-aktivitás görbéi patkány szervekben. n=5 állat.



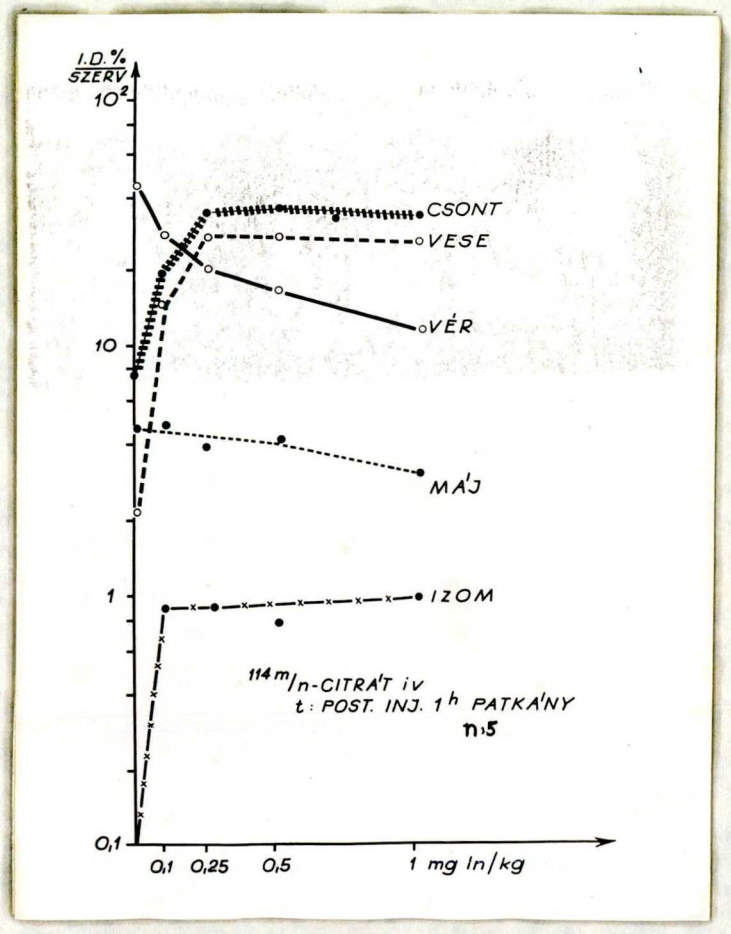
24/a. ábra.

"Hordozószegény" In-115m In-EDTA i.v. adás utáni időaktivitás görbéi. ID %/g szerv. n=4 állat. K=vese, B=vér, F=femur, M=izom.

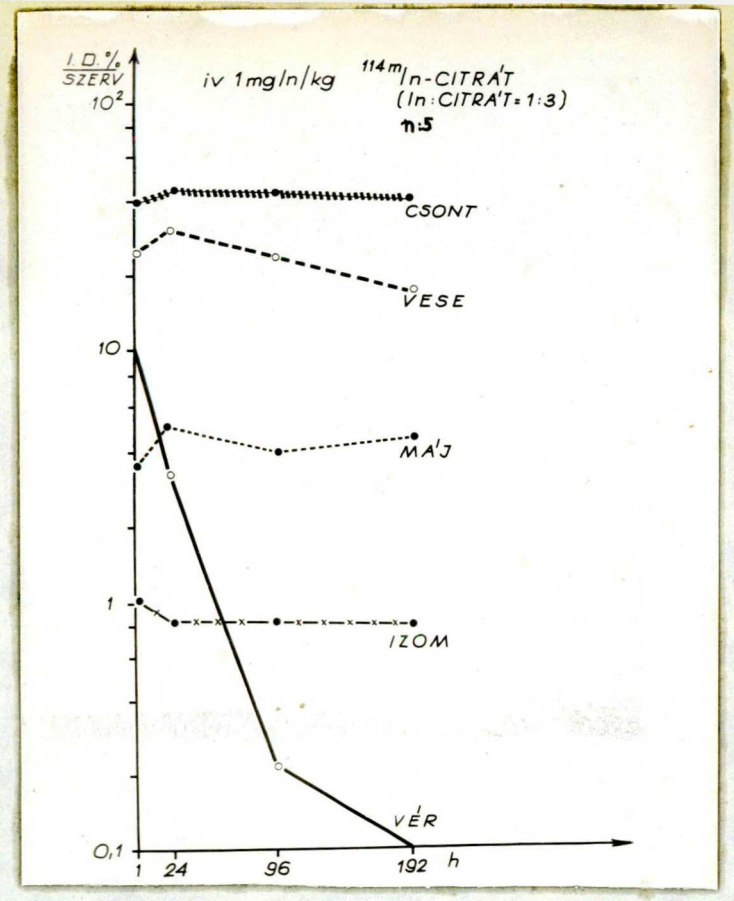


24/b. ábra.

"Hordozószegény" In-115m In-EDTA i.v. adás utáni időaktivitás görbéi /ID %/g szerv./ n=4 állat, LU=tüdő, LI=máj, S=lép, BR=agy.

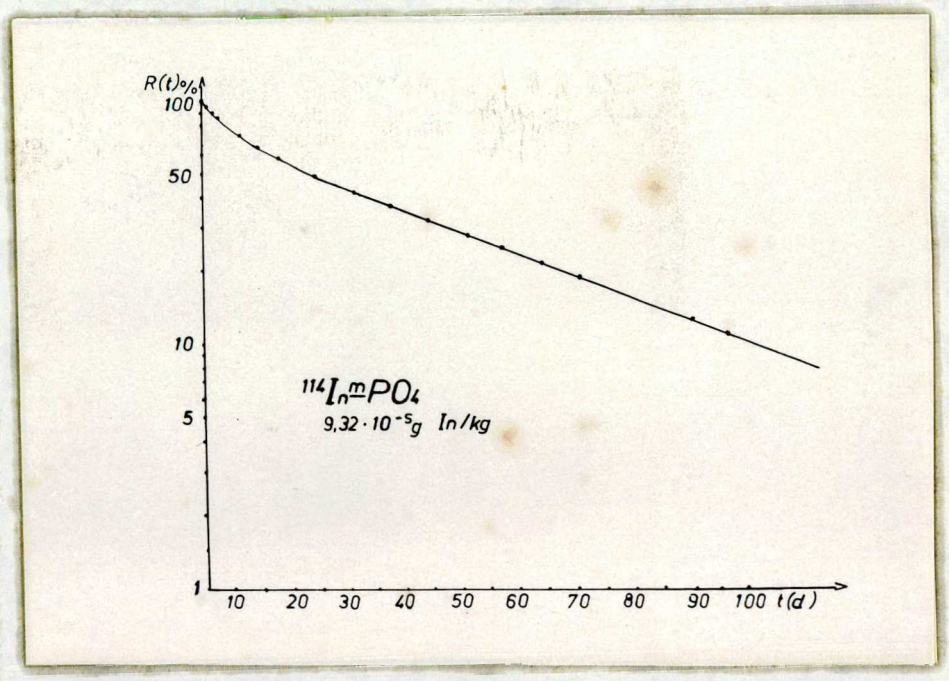


25. ábra.
In-114m indium-citrát fajlagos aktivitástól függő szervaffinitási görbéje i.v. adás után 1 órával. n=5 állat.



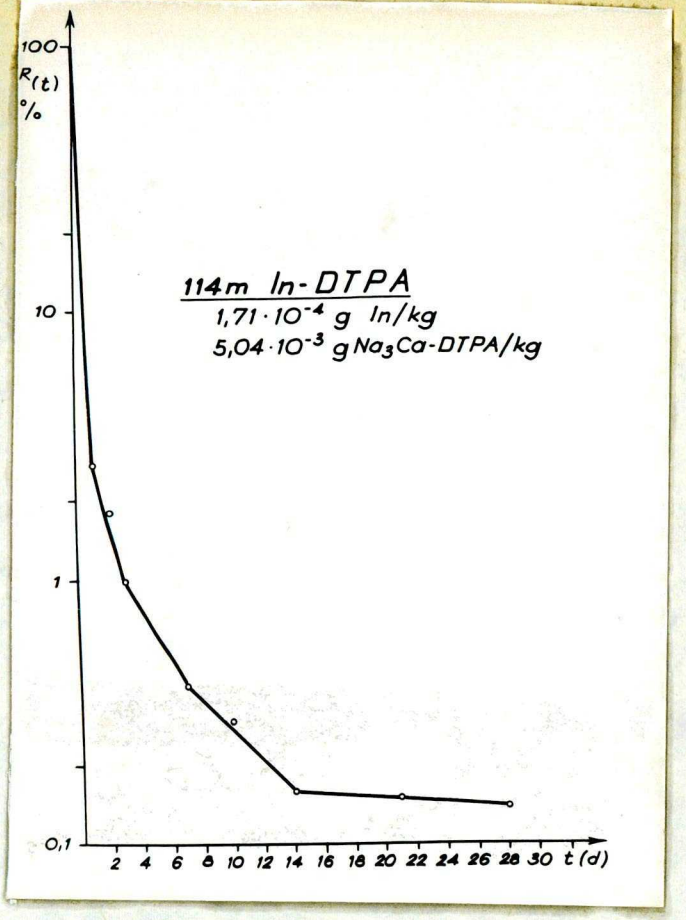
26. ábra.

In-114m indium-citrát /kémiai dózis 1mg In/kg testsuly/ idő-aktivitás görbéje. n=5 állat.



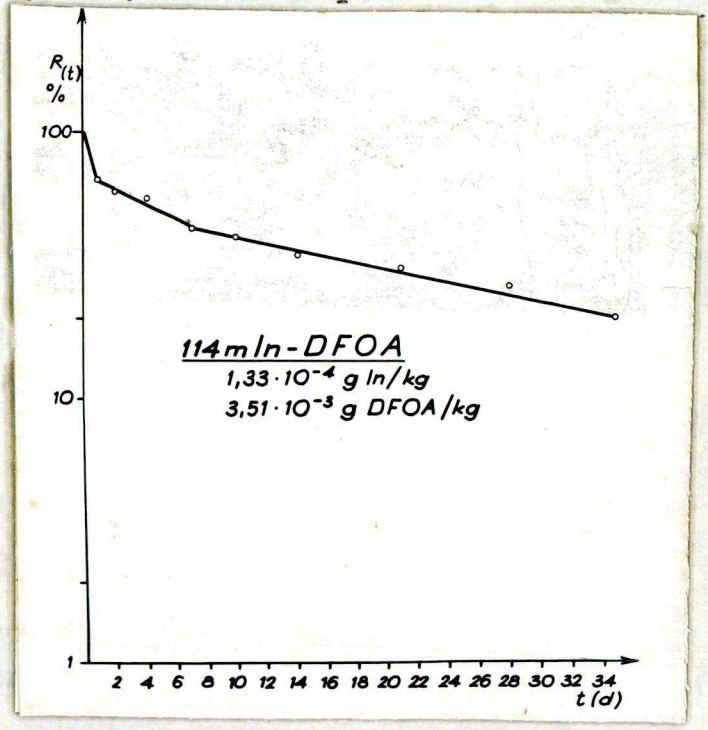
27. ábra.

In-114m indium-foszfát kolloid egésztest retenciós görbéje. n=5 állat, t=0-100 nap.



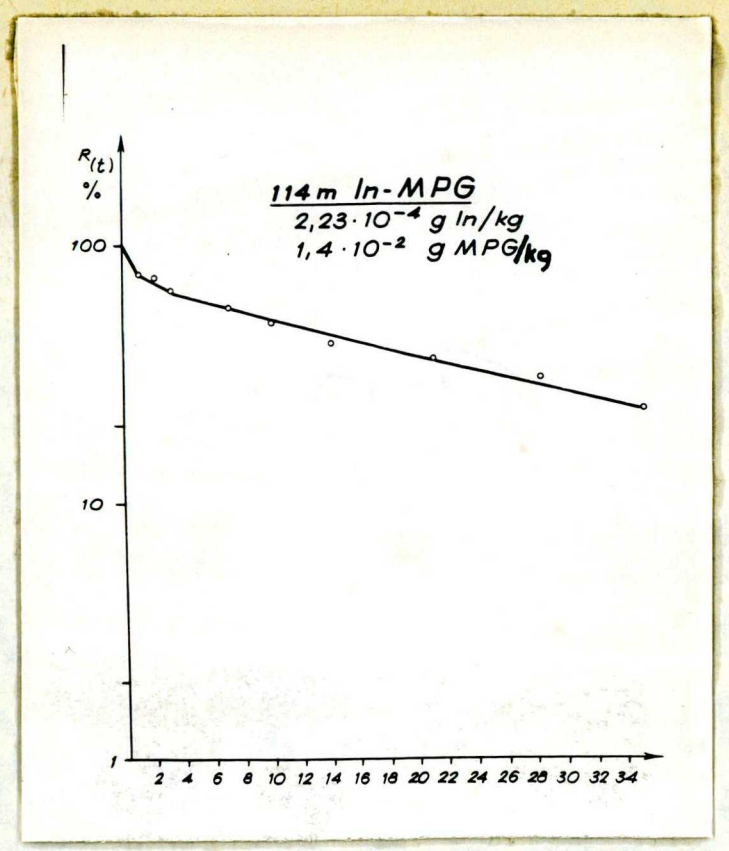
28. ábra.

In-114m In-DTPA egésztest retenciós görbéja. n=5 állat, t=o-28 nap.

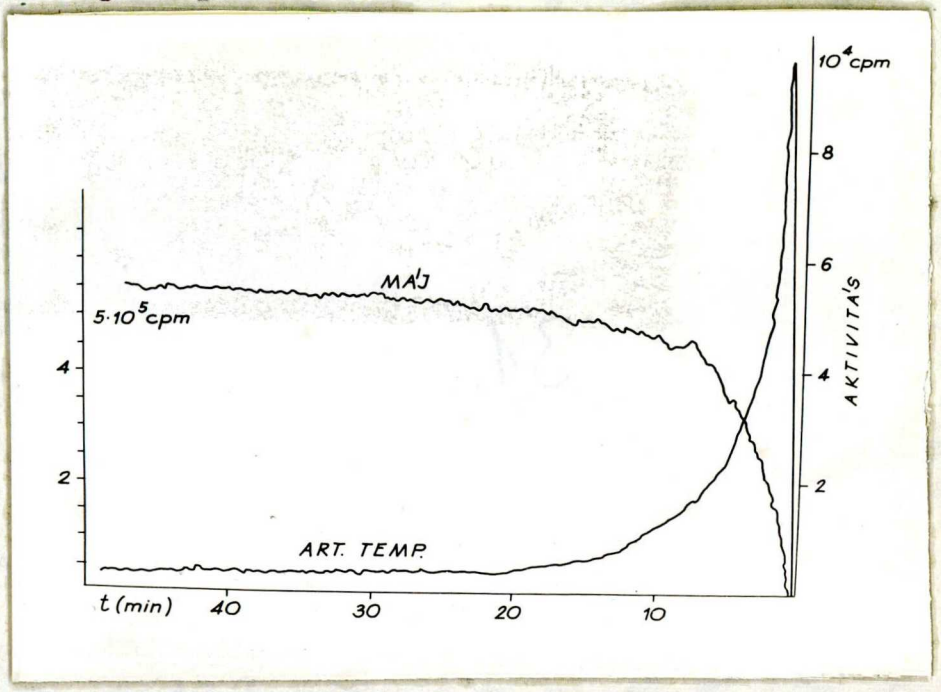


29. ábra.

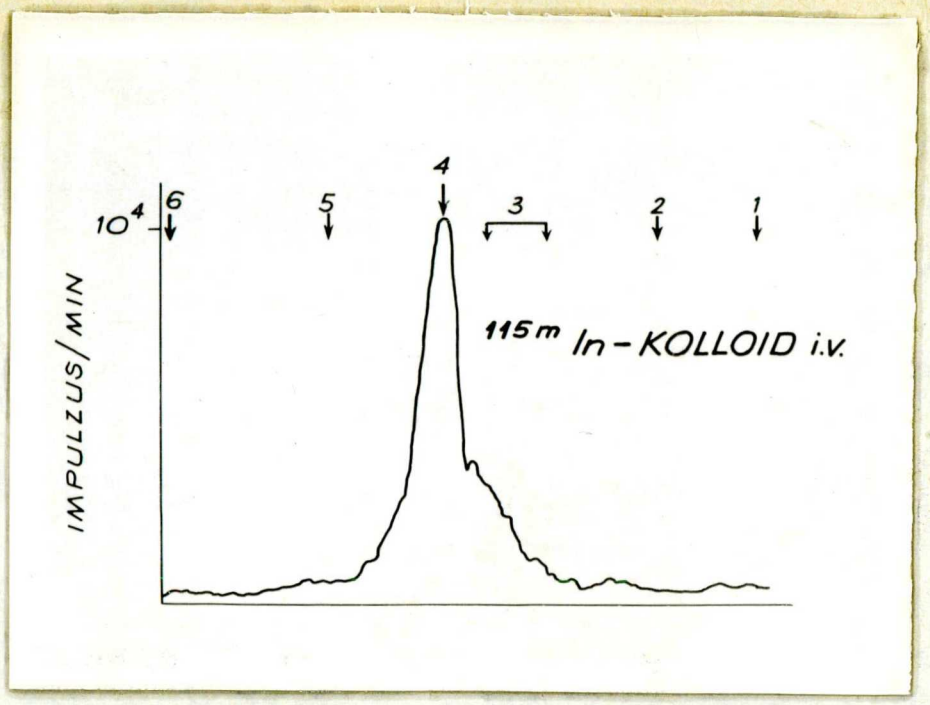
In-114m In-DFOA egésztest retenciós görbéje. n=5 állat, t=o-34 nap.



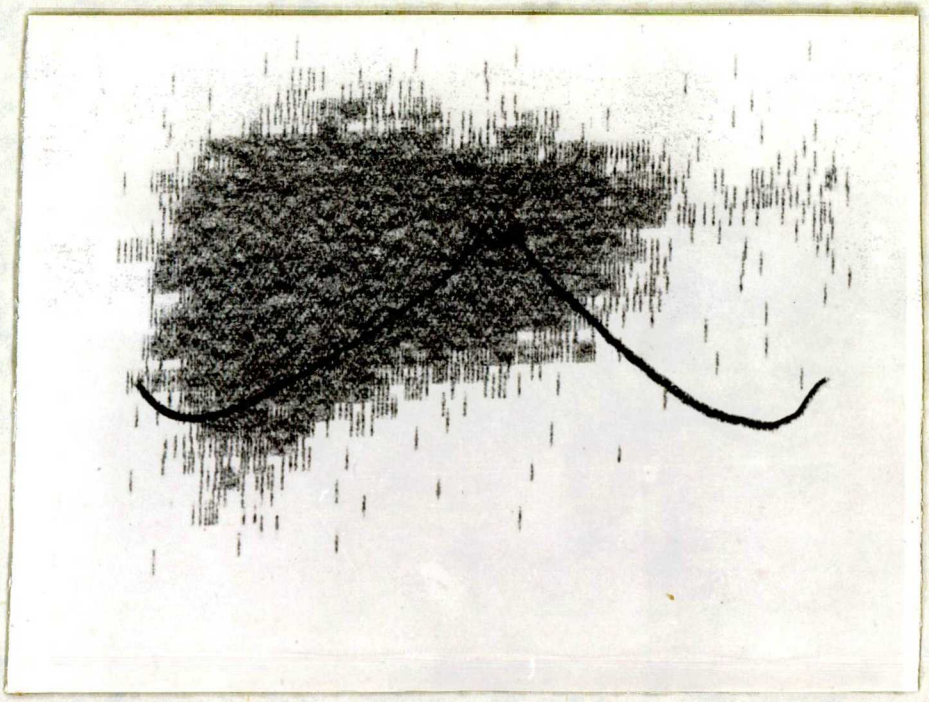
3o. ábra.
In-114m In-MPG egésztest retenciós görbéje. n=5 állat, t=o-34 nap.



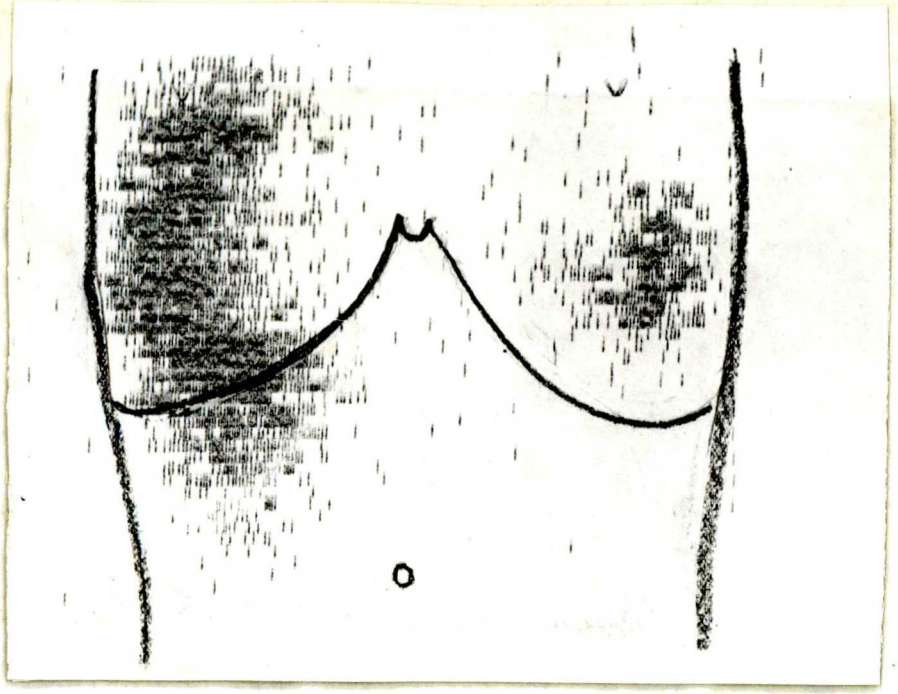
31. ábra.
5oo µCi "hordozószegény" In-115m indium-hidroxid kolloid májbetegségben nem szenvedő egyén máj, vér időaktivitás görbéje.



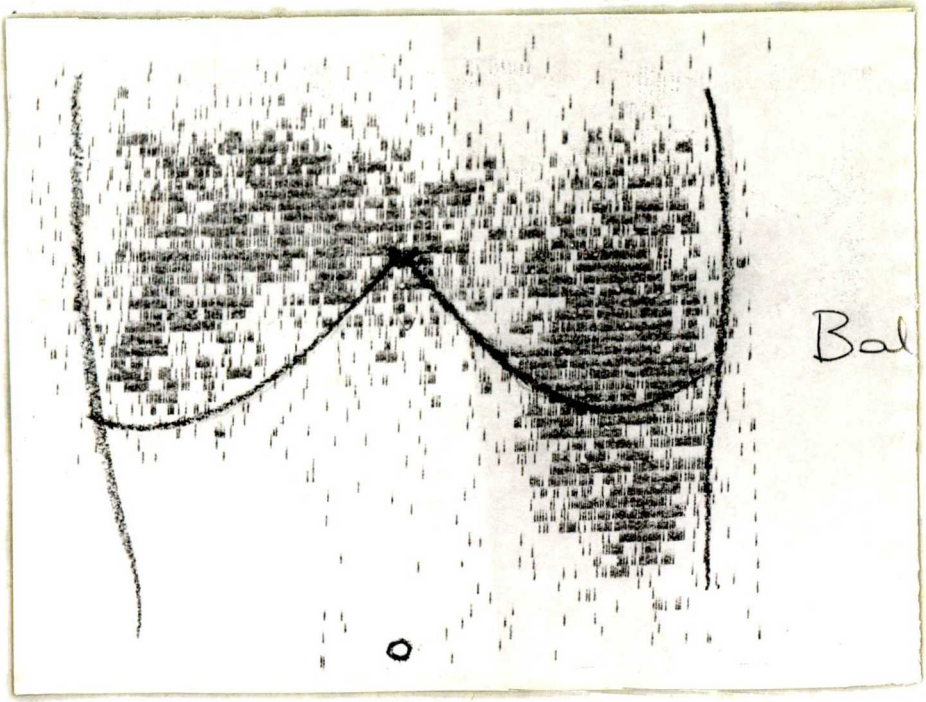
32. ábra.
5oo µCi "hordozószegény" In-115m indium-hidroxid kolloid i.v. adás után 1 órával készitett "profil-scan" görbéje. 1=koponya, 2=tüdő, 3-5= máj, 6=hólyag. A 31. ábrán már szerepelt beteg görbéja.



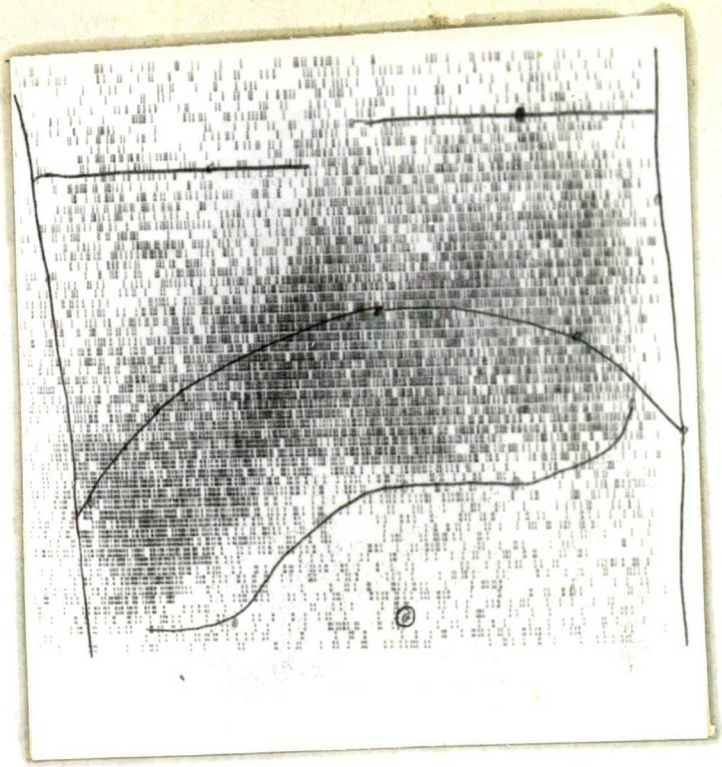
33. ábra.
Normál humán máj szcintigram In-115m indium-hidroxid kolloiddal. /KJ, 48 éves ffi,/ Scintigráf: Gamma, Bp. Háttér levonás 5%, v=2o cm/min.



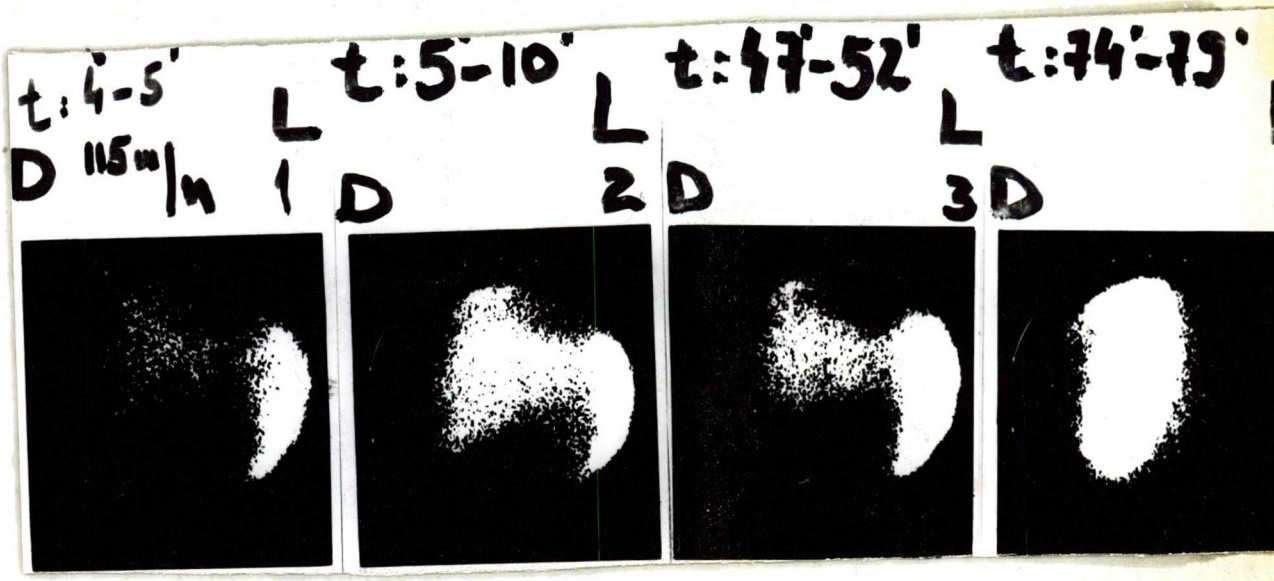
34. ábra.
Echinococcus cysta scintigráfiás képe In-115m kolloiddal /B.F., 28 éves ffi. beteg/.



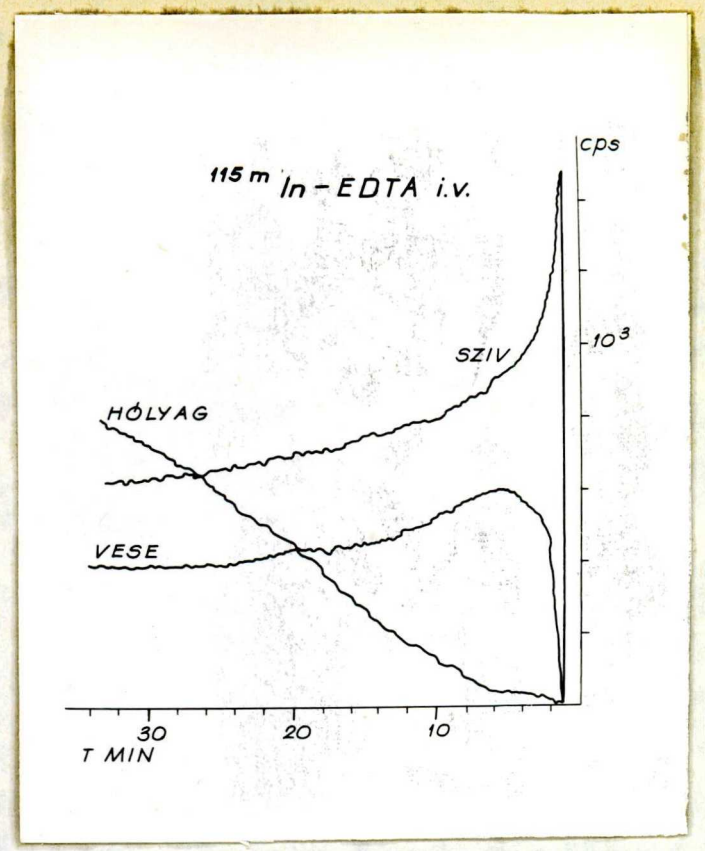
35. ábra.
Extramedullaris /lép/ lokalizációjú plasmocytoma scintigráfiás ábrája /S.A., 62 éves beteg/.



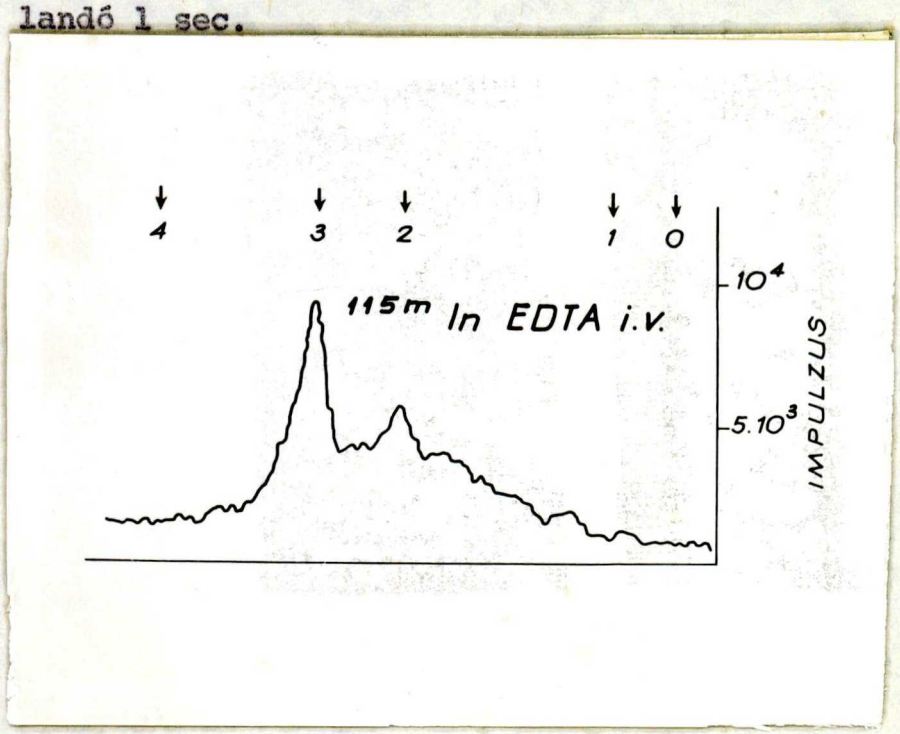
36. ábra.
Áttétes májdaganat scintigráfiás képe. 27 oμCi In-115m kolloid, CEA Scintiscan, v=6o cm/min, d=4mm.



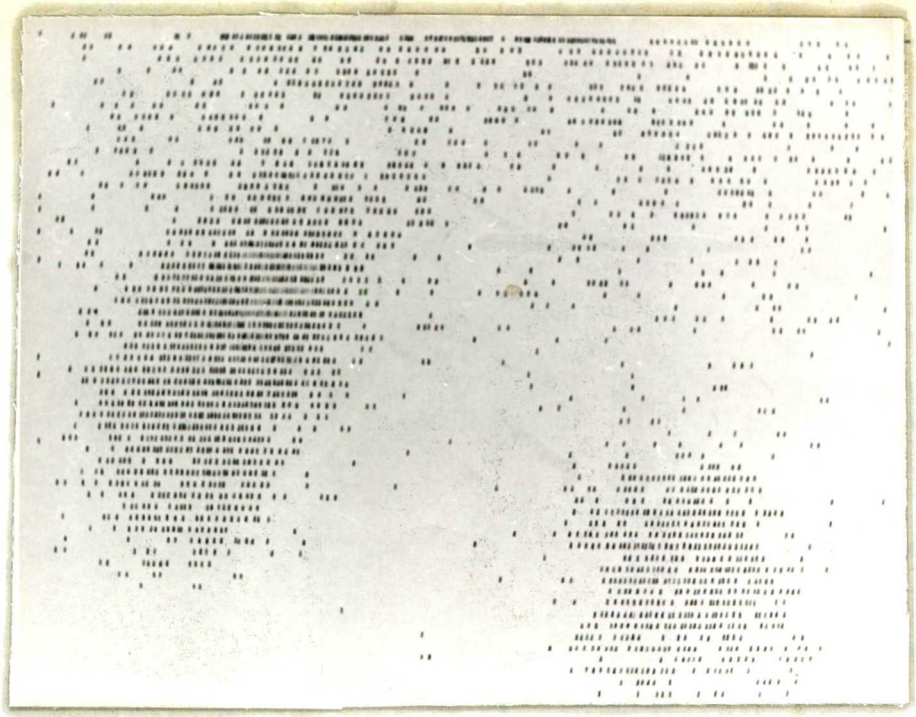
37. ábra.
Splenomegalia gamma-kamerás képe. Nuclear Chicago I. Aktivitás: 9oo μCi In-115m In-hidroxid /B.A. 63 é. ffi. beteg/. 1966. o6. 16.



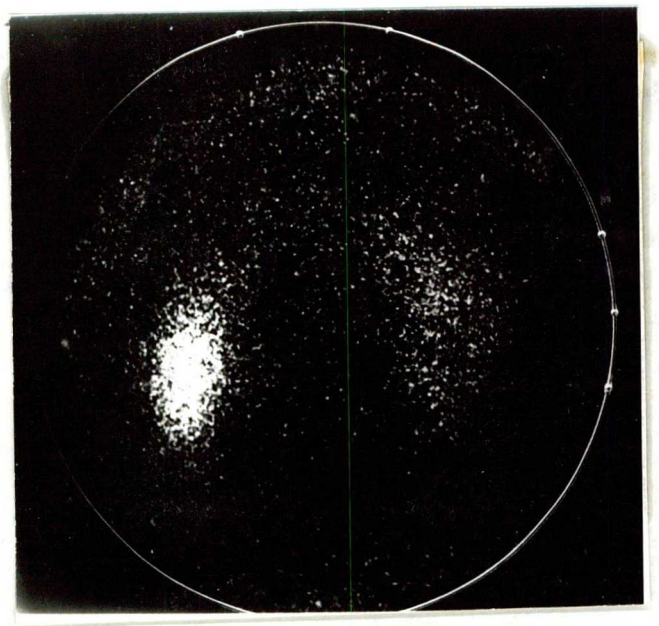
38. ábra.
I.v. adott In-115m In-EDTA vér/sziv felett mért/, vese, hólyag idő-aktivitás görbéja. Rateméter időállandó 1 sec.



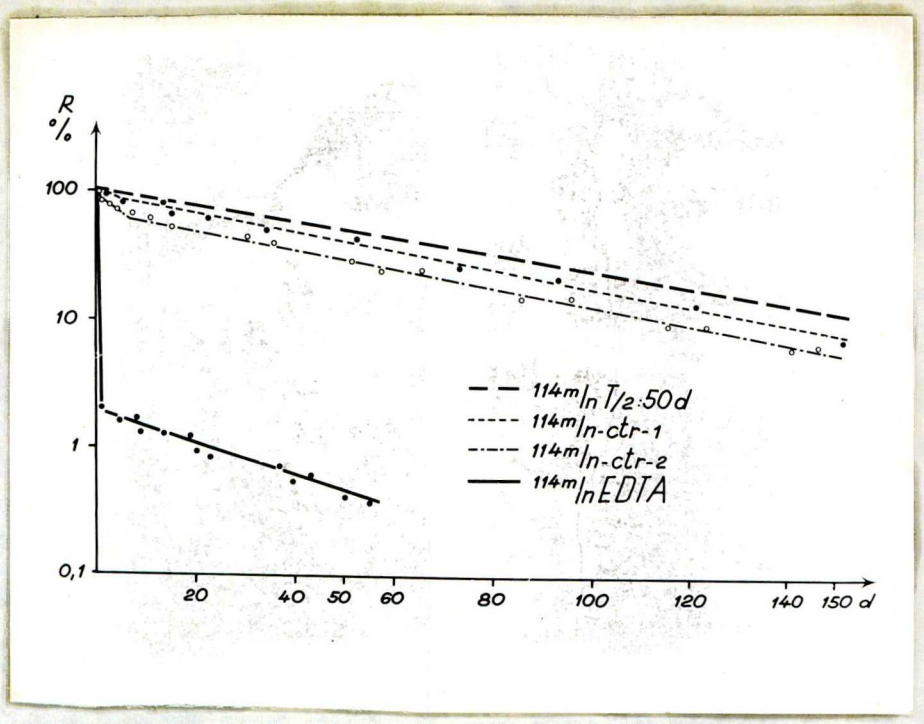
39. ábra.
I.v. adott In-115m In-EDTA profil-scan görbéja az injekció után egy órával. 2=vese, 3=hólyag.



4o. ábra.
1,5 mCi In-115m In-EDTA i.v. adás után 3 perccel megkezdett szcintigramja. Picker Magnascanner, v=1,2 m/min, háttérlevonás: 2o%.

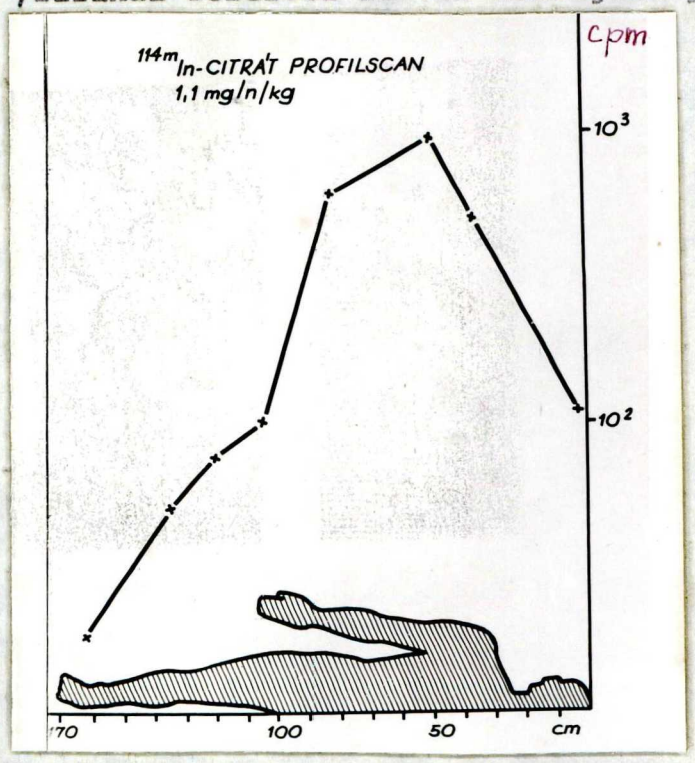


41. ábra.
Nuclear Chicago I gamma kamerával készült felvétel hidronefrózisos veséről, In-115m-In-EDTA-val. I=5-7 min.



42. ábra.

In-114m jelölt indium vegyületek In-114m-citrát, I, In-114m-citrát II, In-114m-EDTA egésztest retenciós görbéi /fizikai felezési idővel korrigált görbék/.



43. ábra.

In-114-citrát /1.1 mg In/kg testsúly/ profil scan görbéje /egésztest mérő detektorral, kollimátorr és d=2,cm, D=4 cm, detektor-testfelszin/.

5. IRODALOM

Dolgozatok:

Pál,I.:

Radioaktiv gyógyszerek I. Előállitás

Gyógyszerészet 8: 166-171.1964a.

Pál.I:

Radioaktiv gyógyszerek II.Analitika

Gyógyszerészet 8: 364-368.1964b.

Pál,I., Mérő,E.:

Biológicka kontrola a zolastni pozdavky na lekarske radioaktivni preparaty

Radioisotopy 6: 1209-1225.1965a.

Pál,I., Krasznai,I., Kocsár,L., Farkas,Gy.:

Diagnosticke pozadovky na metalo komplexy znac radioaktivnimi isotopy

Radioisotopy 6: 1241-1251.1965b.

Pál,I., Gács,J., Törkő,J., Farkas,Gy.:

In-115m in clinical practice

NAEC-HII Report No 24.Apr. 1966a.

Pál,I., Törkő,J., Klityina,R.G., Farkas,Gy.:

Cd-115-In-115m uj orvosi izotópgenerátor

Atomtechnikai Tájékoztató 1: 515-527.1966b.

Pál,I., Gács,J., Klityina,R.G., Farkas,Gy.,Törkő,J.:
In-115m a new radiopharmaceutical in scintillation scan technique
Atompraxis 11: 6.1966c.

Pál,I., Gács.J., Törkő,J., Farkas,Gy.:
Klinische erfahrungen bei verwerdung von In-115m In "Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung" 7.Band Urban und Schwarzenberg, München-Berlin--Wien, p. 63-69, 1967a.

Pál,I.:
Könyvrészletek a VI. Magyar Gyógyszerkönyvben pp. 2o2-2o7, 1141-1142, 1237-1239, 1253-1254, 1317-1319, Medicina, Budapest, 1967b.

Pál,I., Krasznai,I., Földes,J.:
Csontszcintigráfia In-115m In-citráttal
Magyar Onkológia 12: 184-187, 1968a.

Veres,Á., Pál,I., Márton,J.:
Proizvodsztvo novüh ragyioaktyivnüh preparatov v VNR v 1966-1969 g.
Szimpozium SzEV "Novüje metodü polucsenyija ragyioaktyivnüh preparatov". Szbornyik dokladov pp.1-15. Varsava, 1969a.

Molnár,Gy., Pál, I.,Romics,L.,Fejéregyházi,I.:
Vizeletnélküli glomeruláris clearance meghatározás radioaktiv fémkomplexekkel
Orvosi Hetilap 111: 199-2o3, 197oa.

Molnár,Gy.,Pál,I.,Stützel,M., Jáky,L.:
Determination of glomerular filtration rate with Cr-51, Co-58, In-114m, In-115m and Yb-169 labelled EDTA and DTPA complexes
In-"Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine" IAEA,Vienna, pp. 359-368. 1971a.

Bánfalvi,G., Pál,I., Csernay,L.:
Májszcintigráfia céljára alkalmas In-113m kolloid előállitása
Acta Pharmaceutica Hungarica 42: 25-31. 1972a.

Pál,I.:
Radionuklid generátorok orvosi felhasználásának farmakológiai problémái
Izotóptechnika 16: 37-43. 1973a.

Pál,I., Jász,Á., Kovách,A., Kelemen,Gy.:
Diagnosztikai jelentőségü radioaktiv fémkomplexek előállitása és analitikai vizsgálata
Izotóptechnika 16: 412-417. 1973b.

Pál,I., Földes,J., Krasznai,I.:
Radioaktiv fémkomplexek farmakológiai vizsgálata, Izotóptechnika 16: 418-422. 1973c.

Tarján,Gy., Pál,I., Karika,Zs., Füzy,M., Számel,I.:
Összehasonlító agyszcintigráfiás vizsgálatok radioaktiv indiummal /In-113m In-EDTA/ és radioaktiv szamáriummal /Sm-153 Sm-DTPA/
Izotóptechnika 16: 44o-445. 1973d.

Pál.I., Molnár,Gy., Szilvási,I.:
Extracelluláris folyadéktér vizsgálata radioaktiv fémkomplexekkel
Izotóptechnika 15: 456-459. 1973e.

Pál,I.:
Radioindium /In-113m, In-114m, In-115m/ radiotoxikológiai tulajdonságainak vizsgálata
Honvédorvos tudományos pályázata, Budapest 1977a.

Pál,I., Máté,K., Farkas,Gy., Sas,V.:
Comparative examination of retention of In-114m labelled DFOA and MPG complex compounds in rats
Izotóptechnika 25: 172, 1982a.

Előadások:

Pál,I.:

Oszobenosztyi proverki izotopov dlja medicinszkih celej

Szimpozium SzEV, Varsava, 1963a.

Pál,I., Gács,J., Törkő,J., Farkas,Gy.:

Klinische erfahrungen bei verwerdung von In-115m

VII.Int.Symp."Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung"

Bad-Gastein, 1o-13.Jan. 1966d.

Pál,I., Gács,J., Klityina,R.G., Farkas,Gy., Törkő,J.:

In-115m vegyületek diagnosztikai alkalmazása

III.Magyar Radiológus Kongresszus, Budapest, 1966e.

Kassalicky, J., Oppelt,A., Pál,I., Törkő,J.:

Gamagrafie jater a slezny po intravenosnim podani koloidniho hydroxydu In-115m

VI. Czechoslovensky Isotopy Dni, Hradec Kralove, 1966g.

Pál,I., Törkő,J,, Oppelt,A., Kassalicky,J., Sliz,K.:

Gammakamerás májdiagnosztika In-115m kolloiddal

Magyar Klinikai Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság Tudományos Ülése, Szombathely, 1967b.

Gács,J., Pál,I., Törkő,J., Farkas,Gy., Klityina,R.G.:
Klinikai tapasztalatok a májdiagnosztikában In-115m kolloidokkal
Magyar Klinikai Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság Tudományos Ülése, Szombathely, 1967c.

Pál,I., Molnár,Gy., Gács,J., Kolineska,J., Oppelt,A., Kassalicky,J.:
In-115m-EDTA uj radioaktiv gyógyszer a vese vizsgálatára
Congressus Urologicus et Nephrologicus, Budapest 1968b.

Pál,I., Klityina,R.G., Konyár,É., Farkas,Gy.:
Gammasugárzó izotópokkal /Cu-64, Ga-72, In-115m, Hg-197, Hg-2o3/ jelzett tumoraffin vegyületek vizsgálata kisérletes állattumorokon
IV. Magyar Radiológus Kongresszus, Debrecen, 1968c.

Pál,I., Gács,J., Molnár,Gy., Oppelt,A., Kassalicky,J., Krasznai,I., Földes,J., Hernády,T.:
In-115m jelzett radioaktiv gyógyszerek müszeres farmakokinetikai vizsgálata
Szimpózium SzEV "Nukleáris medicinában alkalmazott módszerek és eszközök", Budapest, 1968d.

Pál,I.:

Jelzett EDTA és egyéb készitmények farmakológiai vizsgálata

Szimpozium "Radioaktiv izotópok a tudományos kutatásban" Budapest, 1969b.

Molnár,Gy., Pál,I., Stützel,M., Romics,L., Fejérségyházi,I.:

Radionuklidokkal /Cr-51, Co-58, In-115m, Yb-169/ jelzett fémkomplexek diagnosztikai alkalmazása

Szimpozium "Radioaktiv izotópok a tudományos kutatásban" Budapest, 1969c.

Veres,Á., Pál,I., Márton,J.:

Polucsenyije novüh ragyioaktyivnüh preparatov v VNR v 1966-69 g

Szimpozium SzEV "Novüje metodü polucsenyija ragyioaktyivnüh preparatov", Varsava, 1969d.

Pál,I., Krasznai,I., Földes,J., Andrási,A.;,

Nefrotrop és osteotrop radioaktiv fémkomplexek farmakológiája és dozimetriája

V.Magyar Radiológus Kongresszus, Siófok, 197ob.

Molnár,Gy., Pál,I., Stützel,M.:

Klinikai vizsgálatok nefrotrop radioaktiv fémkomplexekkel

V.Magyar Radiológus Kongresszus, Siófok, 197oc.

Molnár,Gy., Pál,I., Stützel,M., Jáky,L.:
Determination of glomerular filtration rate with Cr-51, Co-58, In-114m, In-115m and Yb-169 labelled EDTA and DTPA complexes
IAEA Symposium "Dynamic Studies with Radioisotopes in Clinical Medicine and Research", Rotterdam, 197od.

Krasznai,I., Földes,J., Pál,I.:
A modern radioizotópos diagnosztikai vizsgálatok sugárvédelmi és sugáregészségügyi kérdései
Magyar Biofizikai Társaság VI.Vándorgyülés, Pécs, 1971b.

Pál,I.:
Radioaktiv gyógyszerek farmakológiai és klinikó-farmakológiai vizsgálata
Magyar Farmakológiai Társaság II.Vándorgyülése, Pécs, 1972b.

Pál,I.:
Izotópgenerátorok orvosi felhasználásának farmakológiai problémái
Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság Tudományos Ülése, Budapest, 1972c.

Tarján,Gy., Pál,I., Karika,Zs., Füzy,M., Varjas,G.:
Radioindiummal /In-113m/ és radioszamáriummal /Sm-153/ végzett összehasonlító agyszcintigráfiás vizsgálatok
VI.Magyar Radiológus Kongresszus, Budapest, 1972d.

Pál,I.: Jász,Á,, Kovách,A., Kelemen,Gy.:
Diagnosztikai jelentőségü radioaktiv fémkomplexek előállitása és analitikai vizsgálata
Szimpozium SzEV "A diagnosztikában és a terápiában alkalmazott radioaktiv gyógyszerek"
Szeged, 1973f.

Pál,I., Földes,J., Krasznai,I.:
Radioaktiv fémkomplexek farmakológiai vizsgálata
Szimpozium SzEV, Szeged, 1973g.

Pál,I., Molnár,Gy., Szilvási,I.:
Extracelluláris folyadéktér vizsgálata radioaktiv fémkomplexekkel
Szimpozium SzEV, Szeged, 1973h.

Pál,I., Gács,J.:
Verwendung von In-115m-kolloiden in der diagnostik der erkrankungen der leber
II.Int.Symp. "Radioisotopes in Gastroenterogy"
Kolozsvár-Cluj, 1973i.

Pál,I.:

Radioaktiv gyógyszerek gyógyszertechnológiai problémái.
VI.Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Szarvas, 1973j.

Pál,I.:

Uj radioaktiv gyógyszerek farmakológiai vizsgálata
Magyar Gyógyszerészeti Társaság Tudományos Ülése, Budapest, 1974a.

Pál,I., Andrási,A., Beleznay,F., Fehér,I., Krasznai,I., Földes,J., Oppelt,A.:

Radioaktiv indium-komplexek egésztest retenciójának vizsgálata
Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság I. Kongresszusa, Budapest, 1974b.

Pál,I., Klityina, R.G., Krasznai,I., Földes,J., György,L., Kelemen,K.:

Indium vegyületek metabolizmusának vizsgálata radiometriás módszerekkel
Magyar Farmakológiai Társaság III;Vándorgyülése, Debrecen, 1977a.

Pál,I., Máté,L., Farkas, Gy., Sas,V.:

In-114m jelzett DFOA és MPG komplex vegyületek egésztest retenciójának összehasonlitó vizsgálata

patkányokon
Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság III. Izotópdiagnosztikai Kongresszusa, Budapest,1982a.

Részletes irodalom

Adatepe, M.H., Welch,M., Archer,E., Studer,R., Potchen,E.J.:
The laboratory preparation of indium labelled compounds J.Nucl.Med. 9: 426-427. 1968.

Brookeman,V.A., Sun.P.C., Bruno.F.P., Bunavent,B.G., Mauderli,W.:
Internal distribution and absorbed dose calculations for radioactive indium liver and lung agents
Amer.J.Roentg. 1o9: 735-741. 197o.

Brown,L.C., Beets,A.L.:
Cyclotron production of carrier free indium-111
Int.J.Appl.Radiat.Isotopes 23: 57-63, 1972.

Bruno,F.P., Sorsdahl,O.A., Williams,C.M.:
An improved procedure for the preparation of indium labelled lung and liver compounds
Amer.J.Roentg. 1o4: 762-765. 1968.

Buchanan,J.W., Rhodes,B.A., Wagner,H.N.:
Labeling iron-free albumin microspheres with In-113m
J-Nucl.Med. 12: 616-619. 1971.

Castronovo,F.P., Stern,H.S., Goodwin,D.A.:
Experiences with the Sn-113-In-113m generator
Nucleonics 25: 64-65. 1967.

Clements,J.P., Wagner,H.N., Stern.H.S., Goodwin,D.A.:
Indium 113m diethyltriaminopentaacetic acid/DTPA/: a new radiopharmaceutical for brain scanning
Amer.J.Roentg. 1o4: 139-144, 1968.

Cohen,Y.:
Le controlle des radioelements artificiels á usage medical en France
Ann.Pharm.Fr. 17: 25o-26o. 1959.

Colombetti,L.G., Goodwin,D.A., Hinkley,R.L.:
A method of preparing sterile radiopharmaceuticals using indicators
J.Nucl.Med. 1o: 633-636. 1969.

Dillman,L.T., Von. der Lage, F.C.:
Radionuclide decay schemes and nuclear parameters for use in radiation dose estimation
NM/MIRD Pamphlet No 1o. New York, 1976.

Durbin,P.W., Scott, K.G., Hamilton,J.G.:
The distribution of radioisotopes of some heavy metals in the rat
UCRL-3607: 3-11. 1956.

Ehrhardt,G.J., Volkert,W., Goeckeler,W.F., Kapsch,D.N.:
A new Cd-115-In-115m radionuclide generator
J.Nucl.Med. 24: 349-352. 1983.

Foreman,H., Vier,M., Mages, M.:
The metabolism of C-14 labelled ethilene diamine tetra acetic acid in the rat
J.Biol.Chem. 203: 1045-1053. 1953.

Foreman,H., Trujillo,T.T.:
The metabolism of C-14 labelled ethilene diamine tetra acetic acid in human beings
J.Lab.Clin.Med. 43: 566-571. 1954.

Garnett,E.S., Bayly,R.L., Marlow,C.G.:
Pyrogen-free In-113m scanning agents
Brit.J.Radiol.42: 709-710. 1969.

Glaubitt,D., Haberland,K.:
Kinetics of In-111 as shown by bone marrow scans using In-111-citrate
J.Nucl.Med. 15: 494, 1974. Abstr.

Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie. Ho 37.Indium. Verlag Chemie, Berlin, 1936.

Goodwin,D.A., Stern,H.S., Wagner,H.N., Kramer,H.H.: A new radiopharmaceutical for liver scanning Nucleonics 24: 65-66 /no 11./ 1966.

Goodwin,D.A., Meares,D.F., Diamanti,C.I., Sundberg,M.W;: Bifunctional chelates for radiopharmaceutical labeling Nucl.Med.14: 365-373. 1975.

Goodwin,D.A., Meares,C.F., McCall,M.J., Haseman,M.K., McTigue,M., Diamanti,C.I., Chaovapong,W.: Chelate conjugates of monoclonal antibodies for imaging lymphoid structures in the mouse J.Nucl.Med. 26: 493-5o2, 1985.

Hahn,O.: Applied Radiochemistry Cornell University Press, New York, 1936.

Harold,G.C., Meek.S.F., Whitman,H., McCord,C.P.: The physiologic properties of indium and its compouds, II. J.Ind.Hyg.Toxicol. 25: 233-237. 1943.

Hayes,R.L., Carlton,J.E., Byrd,B.L.:
Prekiminary note: Bone scanning with gallium-68: a carrier effect
J.Nucl.Med. 6: 6o5-6o8. 1965.

Hosain,F., McIntyer,P.A., Poulose,K., Stern,,H.S., Wagner,H.N.:
Binding of trace amounts of innic indium-113m to plasma transferrin
Clin.Chim.Acta 24: 69-75. 1969.

Hosain,F., Som.P.:
Chelated In-111: An ideal radippharmaceutical for cisternography
Brit,J.Radiol. 45: 677-679. 1972.

Kramer,H.H., Stern,H.S.:
Indium 113m as a scanning agent
J.Nucl.Med. 7: 365. 1966. Abstr.

Lederer,C.M., Shirley,V.S./Eds/:
Table of Isotopes
John Wiley Publ., New York, 1978.

Loevinger,R., Berman,M.:
A revised schema for calculating the absorbed dose from biologically distributed radionuclides
NM/MIRD Pamphlet No 1.rev.,Soc. of Nucl.Med.
New York, 1976.

McCord,C.P., Meek,S.F., Harrold,G.C., Heussner,C.E.:
The physiologic properties of indium and its compounds
J.Ind.Hyg.Toxicol. 24: 243-254. 1942.

Merrick,M.V., Bunasekera,S.W., Lavender,J.P ,
Nunn,A.D., Thakur,M.L., Williams,E.D.:
The use of indium-111 for tumor localisation
In "Medical Radioisotope Scintigraphy" IAEA,
Vienna, Vol.II.pp: 721-729. 1973.

Mishkin,F.S., Reese,I.C.:
In-113m for scanning bone and kidney
J.Nucl.Med. 9: 462-463. 1968.

Mirza,M.Y.:
An indium generator
Radiochimica Acta 14: 63-65. 197o.

von Oettingen,W.F.:
Notes on toxicity and pharmacology of indium
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 29: 1188-119o. 1931.

Paneth,F.A.:
A new method for the concentration of polonium
Akad.Wien. 121: 2193-2194. 1912.

Reba,R.C., Hosain,F., Wagner,H.N.:

Indium 113m diethylenetriamine-pentaacetic acid /DTPA/: a new radiopharmaceutical for study of the kidneys

Radiology 9o: 147-149. 1968.

Report of ICRP Committee II on permissible dose for internal radiation with bibliography for biological, mathematical and physical data

Hlth. Phys. 3: No.6. 196o.

Roedler,H.D.:

Accuracy of internal dose calculations with special consideration of radiopharmaceutical biokinetics

In "III.International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium" HHS Publ.FDA 81-866, Rockwille, pp: 1-2o. 1981.

Sajó,I.:

Komplexometria

Müszaki Könyvkiadó,Budapest, 1962.

Schweitzer,G.K., Jackson,M.:

Radiocolloids

J.Chem.Educ. 29: 513-522. 1952.

Selye,H., Caruso,P.L., Tuchweber,B.:

Various forms of anaphylactoid reaction demonstrable by mastocalcergy

Brit.J. of exp. Path. 46: 86-93. 1965.

Sillen,L.G., Martell,A.E.:

Stability constants of metal-ion complexes

Spec.Publ.No 25.Suppl.No 1-17, Chemical Society London, 1971.

Snyder,W.S., Ford,M.R., Warner,G.G., Watson,S.B.:

"S" absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs

NM/MIRD Pamphlet No 11, Soc of Nucl.Med New York, 1975.

Stern,H.S., Goodwin,D.A., Wagner,H.N., Kramer,H.H.:

Iron/In-113m/ hydroxide: a new radiopharmaceutical for lung scanning

Nucleonics 24: 57-58 /No 10/. 1966.

Stern,H.S,, Goodwin,D.A., Scheffel,U., Wagner,H.N., Kramer,H.H.:

Indium-113m for blood pool and brain scanning

Nucleonics 25: 62-65, 1967.

Subramanian,G., McAfee,J.G.:

A radioisotope generator of indium-113m

Int.J.Appl.Rad.Isotopes 18: 215-221. 1967.

Subramanian,G., McAfee,J.G., Rosentreich,M.,Coco,M.:
Indium-113m-labeled polyfuncitonal phosphonates as bone imaging agents
J.Nucl.Med. 16: 1o8o-1o84. 1975.

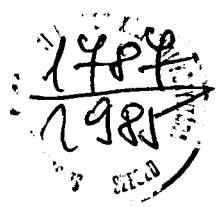
Sunderman,D.M., Townley,C.W.:
The radiochemistry of indium
NAS-NS 3o14, Washington, 196o.

Technical Reports Series No 5.:
A basic toxicity classification of radionuclides
IAEA, Vienna, pp 15-16. 1963.

Thakur,M.L.:
The preparation of indium-111 labelled Bleomycin for tumour localisation
Int.J.Appl.Rad.Isotopes 24: 357-359. 1973.

Thakur,M.L., Welch,M.J., Joiese, J.H.:
In-111 labeled platelets: Studies on preparation and evoluation of in vitro and in vivo funcitons
Thrombosis Res. 9: 345-357. 1976.

Törkő,J.:
Investigations on a new isotope generator for production of In-115m
Atompraxis 12: 97-99. 1966.

Tubis,M., Cohen,M.B., Wagner,M.S.:
Indium-113m Sulfide Macroaggregate /InSMA/:
a new lung scanning agent
In "Medical Radioisotope Scintigraphy",IAEA,
Vienna, pp 395-4o2, 1973.

Weiblen,B.J., Forstrom,L., McCullough,J.:
Studies of the kinetics of indium-111-labeled
granulocytes
J.Lab.Clin.Med. 94: 246-255. 1979.