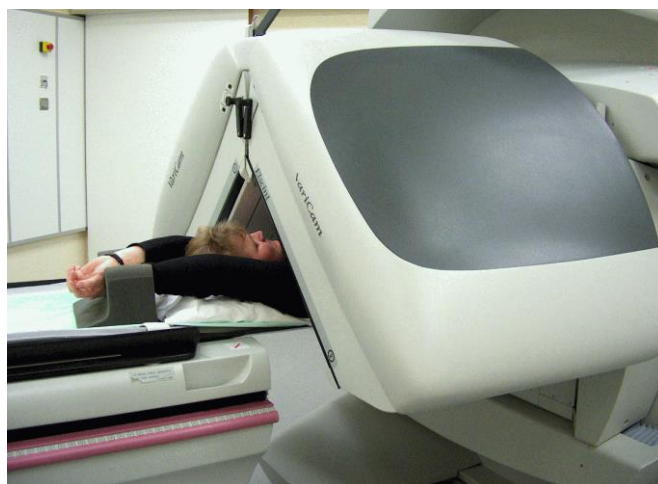


Generator $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Określenie znaku i wielkości ładunku jonów technetu-99m wykorzystywanych do otrzymywania radiofarmaceutyków

1. Wstęp

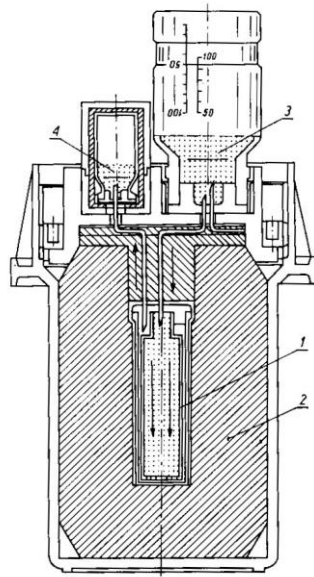
Technet-99m jest radionuklidem najpowszechniej stosowanym w medycynie nuklearnej do celów diagnostycznych. Jego właściwości jądrowe: energia promieniowania gamma, $E_\gamma = 140 \text{ keV}$, mieszcząca się w optymalnym zakresie detekcji detektorów scyntylicyjnych NaI(Tl), i stosunkowo krótki okres połowicznego zaniku, $T_{1/2} = 6,0 \text{ h}$; czynią go niemal idealnym znacznikiem promieniotwórczym dla techniki SPECT (*single photon emission computerized tomography*) – komputerowej tomografii pojedynczego fotonu (rys. 1), a bogata chemia koordynacyjna technetu pozwala na otrzymywanie licznych kompleksów $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – radiofarmaceutyków stosowanych do diagnostyki medycznej i prekursorów takich radiofarmaceutyków [1,2].



Rys.1. Gamma kamera rotacyjna, dwugłowicowa.

Zakład Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Łatwa dostępność i stosunkowo niski koszt radioznacznika $^{99\text{m}}\text{Tc}$ stały się możliwe dzięki opracowaniu już w latach 50. XX wieku t.zw. generatora $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (rys. 2), który obecnie stanowi praktycznie jedyne źródło technetu-99m dla klinik medycyny nuklearnej. Zasada działania generatora radionuklidów została omówiona w poprzednim ćwiczeniu. Technet-99m powstaje w wyniku rozpadu β^- radionuklidu macierzystego – molibdenu-99 ($T_{1/2} = 66 \text{ h}$). Generatory najbardziej rozpowszechnionych typów mają złożę uwodnionego tlenku glinu w postaci drobnych granulek wypełniających szklaną kolumnę o średnicy ok. 1 cm i wysokości kilku do kilkunastu cm. Na kolumnę, osłoniętą dla bezpieczeństwa obsługi warstwą ołowiu, nanosi się małą ilość roztworu zawierającego do kilkudziesięciu GBq ^{99}Mo w formie anionu molibdenianowego, który w bardzo małych stężeniach trwale wiąże się chemicznie ze złożem. W wyniku rozpadu β^- radionuklidu ^{99}Mo w warstwie złoża tlenku glinu nagromadza się radionuklid pochodny w formie anionu nadtechnecjanowego, $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Już po kilku godzinach jon ten może być wymyty z kolumny kilkoma ml obojętnego wodnego roztworu soli fizjologicznej (0,9% NaCl). Wydajność wymywania wynosi $70 \div 80 \%$. Macierzysty radionuklid ^{99}Mo pozostaje na złożu kolumny i proces nagromadzania się radionuklidu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ rozpoczyna się od nowa. W celu przygotowania radiofarmaceutyku określoną ilość eluatu z generatora wstrzykuje się do ampułki zawierającej zestaw stałych związków chemicznych (ang. „kit”). Jedne z tych związków po rozpuszczeniu się w roztworze powodują redukcję $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ do technetu na niższym stopniu utlenienia, np. Tc(V), a inne składniki zestawu tworzą z powstałą formą technetu radiofarmaceutyk diagnostyczny, gotowy do wstrzyknięcia pacjentowi.



Rys. 2. Budowa generatora radionuklidów: 1 – kolumna generatora, 2 – ołowiany pojemnik osłony, 3 – eluent, 4 – eluat. (Wg [3]; za pozwoleniem)

Współczesne generatory komercyjne pozwalają uzyskać ^{99m}Tc o bardzo dużych aktywnościach, przekraczających 20 GBq na szarżę, a aktywność właściwa ^{99}Mo w generatorze powinna sięgać 50 GBq mg^{-1} [4]. Możliwość otrzymywania radionuklidów w stężeniach znacznikowych (bezzośnikowych lub n.c.a.), szczególnie ważna dla medycyny nuklearnej, jest dodatkową zaletą stosowania generatorów.

W wyniku rozpadu promieniotwórczego macierzystego radionuklidu ^{99}Mo aktywność generatora stopniowo spada. Generatory $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ używane są w klinikach medycyny nuklearnej zazwyczaj do dwóch tygodni od daty dostawy. Generator używany w niniejszym ćwiczeniu jest starszy – już w znacznym stopniu wyczerpany i nieużyteczny dla kliniki, ale ma jeszcze wystarczająco dużą aktywność, by wykorzystywać go do celów badawczych.

W praktyce, kiedy radionuklid wycinamy z generatora wielokrotnie, nie wyczekujemy do chwili osiągnięcia stanu równowagi, lecz wycinamy go wcześniej lub znacznie wcześniej. Kierujemy się tu aktualnym zapotrzebowaniem na ten radionuklid i musimy pamiętać, że intensywność przyrostu jego aktywności wykładniczo zmniejsza się w czasie. Wycinanie ^{99m}Tc z generatora powtarza się zwykle co 24 h, tj. co cztery okresy połowicznego zaniku ^{99m}Tc , kiedy to ilość nagromadzonego ^{99m}Tc przekracza 93% wartości maksymalnej, ale już po 6 h ilość ta wynosi 50%.

2. Cel ćwiczenia

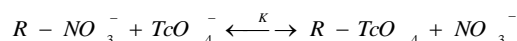
a) Wymycie z generatora $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ krótkożyłowego radionuklidu technetu-99m i określenie jego formy chemicznej, tj. znaku i wielkości ładunku jonu w roztworze;

b) Wykonanie prostych doświadczeń fizykochemicznych z preparatami promieniotwórczymi.

W wyniku samodzielnie wykonanego ćwiczenia student oswaja się z pracą laboratoryjną z otwartymi źródłami promieniotwórczymi i pomiarem aktywności promieniotwórczej, poznaje praktyczne zagadnienia dotyczące generatorów radionuklidów (w tym najważniejszego dla medycyny nuklearnej generatora $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) i zapoznaje się z problematyką wymiany jonowej – jednej z podstawowych radiochemicznych metod rozdzielania radionuklidów w formie jonów metali. Bardzo mała ilość wykorzystywanego w ćwiczeniu radionuklidu ^{99m}Tc oraz krótki okres połowicznego rozpadu i niska energia promieniowania gamma tego radionuklidu powodują, że zagrożenie wynikające z ewentualnego skażenia promieniotwórczego jest niewielkie.

3. Zasada ćwiczenia

Jony zawierające ^{99m}Tc (jak się oczekuje, aniony $^{99m}\text{TcO}_4^-$) w rozcieńczonym wodnym roztworze HNO_3 w kontakcie z drobnymi ziarnami żywicy anionowymiennej (anionitu) w formie NO_3^- (R- NO_3) ulegają procesowi wymiany jonowej:



w wyniku którego część jonów $^{99m}TcO_4^-$ sorbuje się na żywicy i początkowa aktywność właściwa roztworu zmniejsza się. Stan równowagi procesu zależy od stężenia jonów NO_3^- w roztworze, a stała równowagi procesu, K , jest równa (symbole a oznaczają aktywności termodynamiczne formy chemicznej podanej w indeksie dolnym):

$$K = \frac{a_{R-TcO_4} a_{NO_3^-}}{a_{R-NO_3} a_{TcO_4^-}}$$

Zastąpmy aktywności termodynamiczne formy X iloczynami stężeń i współczynników aktywności: $a_X = f_X [X]$ i założmy, że współczynniki aktywności wszystkich form ^{99m}Tc (występujących w mikroilościach) są równe jedności, a aktywność żywicy $R-NO_3$ nie zmienia się w wyniku sorpcji mikroilości jonu $^{99m}TcO_4^-$ i może być włączona do wartości stałej, która przybiera wartość K' . Wówczas:

$$K' = \frac{[R - TcO_4] f_{NO_3^-} [NO_3^-]}{[TcO_4^-]}$$

Oznaczmy wartość stosunku stężeń jonu $^{99m}TcO_4^-$ w żywicy $[R-TcO_4]$ i w roztworze $[TcO_4^-]$ jako współczynnik podziału K_d . Wartość K_d jest funkcją stężenia i współczynnika aktywności jonu NO_3^- w roztworze:

$$K_d = K' (f_{NO_3^-} [NO_3^-])^{-1}$$

Ponieważ sorpcja mikroilości anionu TcO_4^- praktycznie nie zmienia stężenia jonów NO_3^- ani w jonicie, ani w roztworze, przyjmujemy, że te stężenia w stanie równowagi są równe stężeniom początkowym. Zakładamy, że w rozcieńczonych roztworach HNO_3 , które stosujemy do naszych badań, wartość $f_{NO_3^-}$ praktycznie się nie zmienia, możemy więc włączyć ją do stałej K' . Wówczas po zlogarytmowaniu

$$\log K_d = \text{const} - \log [NO_3^-]$$

Jeżeli jonowa forma ^{99m}Tc w roztworze sorbuje się na anionicie zgodnie z zasadami wymiany jonowej, to możemy przyjąć, że jest to anion zawierający ^{99m}Tc . Zależność współczynnika podziału anionu zawierającego ^{99m}Tc od stężenia jonów NO_3^- , a w rozcieńczonych roztworach wodnych mocnego kwasu HNO_3 - również i od stężenia HNO_3 , pozwala na wyznaczenie ładunku anionu. Gdyby ładunek anionu zawierającego ^{99m}Tc był różny od -1 i wynosił $-n$, to powyższe równanie miałoby postać:

$$\log K_d = \text{const} - n \log [NO_3^-] \quad (1)$$

Wartości K_d wyznaczamy eksperymentalnie jako stosunek właściwych aktywności promieniotwórczych ^{99m}Tc w żywicy i w roztworze. Ponieważ jednak ziarna żywicy są zwilżone roztworem i pomiar ich aktywności właściwych jest bardzo trudny, wartości K_d wyznaczamy mierząc dla każdego stężenia HNO_3 różnicę aktywności właściwych roztworu: początkowej, A_0 , i w stanie równowagi wymiany jonowej, A_r , a właściwie $A_r(0)$ - po uwzględnieniu poprawki na rozpad krótkożyłowego radionuklidu ^{99m}Tc :

$$K_d = \frac{(A_0 - A_r(0)) \times V}{A_r(0) \times m} \quad (2)$$

gdzie V oznacza objętość roztworu HNO_3 (ml), a m - masę jonitu (g). Odkładając tak wyznaczone wartości $\log K_d$ w funkcji $\log [HNO_3]$ powinniśmy otrzymać linię prostą, której nachylenie jest równe wartości ładunku zawierającego ^{99m}Tc . Niewielkie odchylenia tej wartości od liczby całkowitej mogą świadczyć o niespełnieniu naszych założeń o stałości współczynników aktywności jonu NO_3^- w serii badanych roztworów HNO_3 .

4. Opis ćwiczenia – instrukcja dla studentów

Przed przystąpieniem do ćwiczenia student musi wykazać się przed opiekunem prowadzącym ćwiczenie znajomością podstawowych zasad bezpieczeństwa pracy laboratoryjnej z otwartymi źródłami promieniotwórczymi. Po dopuszczeniu przez prowadzącego ćwiczenie student otrzymuje dostęp do generatora $^{99}Mo/^{99m}Tc$ o niskiej aktywności promieniotwórczej, po czym może przystąpić do wykonania prac opisanych poniżej. Wszystkie prace z preparatami promieniotwórczymi ćwiczący wykonuje w specjalnym stanowisku (wyciągu radiochemicznym) za osłoną z cegieł ołowianych, ubrany w ochronny fartuch laboratoryjny i jednorazowe gumowe rękawiczki ochronne.

Wykonanie ćwiczenia:

1. Każdy z ćwiczących wybiera anionit oznaczony w zależności od tego, czy został wysycony kwasem HNO₃ 0.5; 1.0; 1.5; 2.0 M, a następnie odważa na wadze analitycznej odważkę wybranego przez siebie anionitu - około 10 mg; zapisuje dokładną wagę anionitu!
2. Do próbówki z korkiem wlewa 5 ml roztworu HNO₃ o określonym stężeniu odpowiednio do wybranego jonitu 0.5; 1.0; 1.5; 2.0 M. Prowadzący ćwiczenie pobiera w obecności ćwiczących eluat z generatora ⁹⁹Mo/^{99m}Tc i dodaje do próbówek z roztworem HNO₃ określoną porcję (kilkadziesiąt µl) eluatu.
3. Po dokładnym wymieszaniu roztworów ćwiczący pobierają 2 próbki po 100 µl każda i mierzą w liczniku scyntylacyjnym NaI(Tl) 2 razy po 0,5 min. początkową aktywność każdego roztworu, A₀, notując dokładnie godzinę pomiaru, czyli czas t₀, w jakim zakończono pomiar.
4. Ćwiczący dosypują do swoich próbówek odważki anionitu i wkładają próbówki do mieszadła kołowego.
5. Co 20 min (czyli po 20, 40, 60 min mieszania) ćwiczący pobierają pipetą automatyczną po dwie 100 µl porcje roztworu, zwracając uwagę, żeby do pipety nie dostało się nawet najmniejsze ziarno jonitu. Aby do tego nie dopuścić roztwory należy wcześniej odwirować. Wykonujący ćwiczenie mierzą dwukrotnie ich aktywności właściwe w liczniku scyntylacyjnym NaI(Tl) i notują dokładny czas zakończenia pomiaru, a zmierzoną średnią wartość A_r przeliczają według wzoru

$$A_r = A_r(0) \times e^{-\lambda t} \quad (1)$$

opisującego spadek aktywności w wyniku rozpadu promieniotwórczego ($\lambda = \ln 2/T_{1/2}$) na wartość A_r(0) odpowiadającą czasowi t₀, t = upływ czasu od pomiaru A₀ do pomiaru A_r, [s].

6. Następnie korzystając ze wzoru każdy ćwiczący oblicza wartość K_d odpowiadającą określonemu stężeniu HNO₃ w badanym przez siebie roztworze.

$$K_d = \frac{(A_0 - A_r(0)) \times V}{A_r(0) \times m} \quad (2)$$

gdzie V oznacza objętość roztworu HNO₃ (ml), a m – masę jonitu (g). Odkładając tak wyznaczone wartości logK_d w funkcji log [HNO₃] powinniśmy otrzymać linię prostą, której nachylenie jest równe wartości ładunku zawierającego ^{99m}Tc.

7. Po ustaleniu się stanu równowagi, czyli po odpowiednim czasie, kiedy wartość K_d ustala się dla każdego roztworu, można wyznaczyć wspólny wykres określony wzorem

$$\log K_d = \text{const} - n \log [\text{NO}_3^-],$$

prowadząc przez punkty eksperymentalne linię prostą i określając wartość nachylenia prostej n. Ćwiczący omawiają uzyskany wynik, podając znak i wielkość ładunku jonu technetu i wyciągając wnioski dotyczące poczynionych wcześniej założeń.

Wymagania do kolokwium:

1. Technet jako radionuklid diagnostyczny oraz metoda SPECT
2. Radiofarmaceutyki diagnostyczne i terapeutyczne – podstawowe wiadomości
3. Wymiana jonowa – podstawowe wiadomości

Literatura:

- [1] A. G. Jones, Radiochim. Acta, 70/71 (1995) 289-297.
- [2] R. Alberto, U. Abram, in: Handbook of Nuclear Chemistry, A. Vértes, S. Nagy, Z. Klencsár (eds.), Kluwer Academic Publishers, Dodrecht, 2003, Vol. 4, pp. 211-256.
- [3] E. Iller, J. Thyn, Metody radioznacznikowe w praktyce przemysłowej, WNT, Warszawa, 1994.
- [4] S. Mirzadeh, L.F. Mausner, M.A. Garland, in: Handbook of Nuclear Chemistry, A. Vértes, S. Nagy, Z. Klencsár (eds.), Kluwer Academic Publishers, Dodrecht, 2003, Vol. 4, pp. 1-46.
- [5] W. Szymański, Chemia jądrowa, Wyd. 2, PWN, Warszawa, 1996.

Zaliczenie ćwiczenia odbywa się na podstawie sprawozdania oraz krótkiego kolokwium na początku zajęć. Sprawozdanie powinno zawierać:

1. Krótko opisany cel ćwiczenia
2. Tabele z wszystkimi wynikami, na podstawie których wykonane były obliczenia
3. Odpowiedni wykres
4. Podsumowanie rezultatów i wnioski