

# <sup>188</sup>Re HEDP-terápiával szerzett tapasztalatok a metasztatikus csontfájdalom kezelésében

## Betegek és módszerek

1998. február és március hónapjában 5 prostata- és 2 emlőcarcinomás beteget kezeltünk <sup>188</sup>Re HEDP-vel. A betegeknek legalább egy <sup>99m</sup>Tc MDP csontszcintigráfiával igazolt csontmetasztázisuk volt, a csontfájdalmak mérséklésére analgetikumot vagy opiátszármazékot szedtek, csontvelő- (a trombocytaszám meghaladta a 100 000/μl értéket), máj- és vesefunkcióik normálisak voltak. A <sup>188</sup>Re HEDP-kezelést megelőző héten és a kezelést követően a beteg naplót vezetett. feljegyezte az adott napra vonatkozóan a fájdalom erősségét és az alkalmazott fájdalomcsillapítók mennyiségét, A fájdalomintenzitás változásának megítélésére standard skálákat – vizuális analóg skála (VAS), verbal rating scale (VRS) – használtunk, az életminőség megítélésére a Spitzer-indexet és a Karnofsky skálát alkalmaztuk.

A terápiát a megfelelő etikai és izotópfelhasználási engedély birtokában végeztük. A beteget a kezelés várható eredményéről, a mellékhatásokról és a betartandó sugárvédelmi szabályokról szóban és írásban tájékoztattuk. A beteg a terápiába való beleegyezéséről és a sugárvédelmi normák betartásáról írásban nyilatkozott. A radionuklid előállítását <sup>188</sup>W<sup>188</sup>Re generátorból (Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, USA), illetve HEDP-vel történő jelzése intézetünkben történt. A kezelés során 3000 MBq <sup>188</sup>Re HEDP-t alkalmaztunk ambulánsan, frakcionáltan, két alkalomra elosztva. Mindkét alkalommal 1500 MBq radioaktivitást adtunk be intravénásan, folyamatos fiziológiás sóoldat-infúzió keresztül. Sugárvédelmi célból a <sup>188</sup>Re gamma- és béta-sugárzásából származó elnyelt dózisteljesítmény-értéket és a beadást követő 3 óra alatt vizelettel ürülő radioaktivitást mértük. A dózisteljesítmény méréséhez FH 40F2 Eberline típusú Geiger-Müller-számlálócsövet használtunk, melyhez abéta-sugárzás mérésére alkalmas külső szondát csatlakoztattunk. A készülék gamma-mérési tartománya 500 nSv/h-9,9 mSv/h, a béta-sugárzás pedig 0-10 000 s<sup>-1</sup> tartományban mérhető. A 3 órás gyűjtött vizeletből vett minta aktivitását üreges mérőhelyen mértük. A beteg mellkasától egy méter távolságban a gamma-sugárzásból származó dózisértéket a <sup>188</sup>Re HEDP beadása után 3 óra elteltével vizsgáltuk. A béta-sugárzás nagyságát a beteg mellkasa felett közvetlenül a bőr felületén határoztuk meg. Minden betegben 3-4 órával a radiofarmakon infúzióját követően <sup>188</sup>Re HEDP egésztest csontszcintigráfiás vizsgálatot végeztünk, majd a beteget otthonába bocsátottuk.

A kezelés eredményességének megítélésére a terápiát követően 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 héttel és 6 hónappal kontroll-vizsgálatokat végeztünk. Az ellenőrző vizsgálatok során áttekintettük a fájdalomintenzitás és a fájdalomcsillapító igény változását és vérvétellel ellenőriztük a beteg hematológiai paramétereit (vörösvérsejt-, fehérvérsejt- és trombocytaszám, hemoglobin, hematokrit, kvalitatív vérkép), máj- és vesefunkcióját (bilirubin, GOT, GPT, húgysav, kreatinin) és alkalikus foszfatáz vérszintjét. A kuratív hatás megítélésére a terápiát követő 4. héten <sup>99m</sup>Tc MDP csontszcintigráfiás vizsgálatot végeztünk.

## Eredmények

### *A fájdalomintenzitás változása*

A <sup>188</sup>Re HEDP-kezelést követően 3 betegben (1., 2., 3. beteg) átmeneti fájdalomerosödést tapasztaltunk („flare”-reakció), mely a kezelést követő néhány nap alatt a fájdalomcsillapító gyógyszerek dózisének emelése nélkül megszűnt.

A <sup>188</sup>Re HEDP-kezelés hatására 3 beteg (3., 6., 7. beteg) átmenetileg fájdalommentessé vált. A fájdalommentesség időtartama 3 hét és 6 hónap között változott. Fájdalomcsökkenést még

további 2 betegben (1., 4. beteg) figyeltünk meg, melynek mértéke a vizuális analóg skála alapján 25, illetve 33%, időtartama 3 hét, illetve 6 hónap volt. Egy betegben (5. beteg) a kezelés hatására a fájdalomintenzitás nem változott. Egyik emlőcarcinomás betegben (2. beteg) a kezelést követő 4.héten neurológiai tünetek alakultak ki, melynek hátterében meningitis carcinomatosa igazolódott. Ez esetben a csontfájdalmak változásait nem tudtuk objektíven megítélni.

#### *Hematológiai toxicitás*

A kezelést követően minden betegben átmeneti trombocytá- és fehérvérsejtszám-csökkenést figyeltünk meg. A csökkenés átlagos mértéke a fehérvérsejtszám esetén a kiindulási érték 15%-a, a trombocytaszám esetén a kiindulási érték 30%-a volt. A legalacsonyabb megfigyelt trombocytaszám 50 900/ $\mu$ l, a legalacsonyabb fehérvérsejtszám 2970/ $\mu$ l volt. A csökkenés mélypontját a vérlemezkék esetén a 4., a fehérvérsejtek esetén a 6. héten érte el. A vérkép az átmeneti csökkenést követően a 12. hétre kezelés nélkül rendeződött.

#### *Vérkémiiai paraméterek*

A máj- és vesefunkciós paraméterekben a kezelés hatására szignifikáns eltérést nem észleltünk. A szérum alkalikus foszfatáz-szintje a terápiát követően 1 betegben emelkedett, míg 6 betegben átmeneti csökkenést figyeltünk meg. Az alkalikus foszfatáz-szérumszint-csökkenésének mélypontját a 4. és a 12. hét között figyeltük meg. A csökkenés átlagos mértéke a kiindulási érték 5%-a, a legjelentősebb megfigyelt alkalikus foszfatáz-szint-csökkenés 40%-os volt.

#### *Sugárvédelmi mérések*

A terápiát követő 3 órával a betegek törzsétől 1 méter távolságban  $6,3 \pm 1,0$   $\mu$ Sv/h gamma-, a testfelszínen  $183 \pm 40$  s<sup>-1</sup> béta-sugárdózist mértünk. A vizeletanalízis alapján a betegbe beadott radioaktivitás 25-30%-a az első 3 óra alatt a szervezetből a veséken keresztül kiürült.

#### *Csontszcintigráfia*

A kezelést megelőzően elvégzett <sup>99m</sup>Tc MDP csontszcintigráfias felvételeken, illetve a terápiát követően a <sup>188</sup>Re HEDP-vel történt leképezés alapján 6 betegben csontok <sup>99m</sup>Tc MDP és <sup>188</sup>Re HEDP felvétele megegyezett, míg egy betegben (1. beteg) a réniummal végzett leképezés során kismértékű eltérést tapasztaltunk a diagnosztikus csontszcintigramhoz képest. A radiofarmakont dúsító csontlaesiók a <sup>188</sup>Re HEDP-vel végzett vizsgálat során a <sup>99m</sup>Tc MDP-vel történt leképezéshez képest kevésbé kifejezetten ábrázolódtak. A terápiát megelőzően készült <sup>99m</sup>Tc MDP csontszcintigramok, illetve a terápiát követő 4. héten történt kontroll <sup>99m</sup>Tc MDP-vel végzett csontszcintigráfias vizsgálatok eredményei között érdemi eltérést nem tapasztaltunk.

# Gélalapú $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ izotópgenerátor készítés

## Előzmények:

A  $^{188}\text{Re}$  izotóp fizikai tulajdonságainak köszönhetően jó izotópterápiás tulajdonságokkal rendelkezik ( $\beta^-_{\text{max}}$ : 1,96 - 2,12 MeV 100%;  $\gamma$ : 0,16 MeV – 14%;  $T_{1/2}$ : 17 h).

A 65 napos felezési idejű,  $^{188}\text{W}$  leányeleme, ezért izotópgenerátorból 6 – 12 hónapon keresztül kinyerhető. A generátor, az anyaelem felezési ideje szerint csökkenő mértékben, naponta újratermeli a  $^{188}\text{Re}$  egyensúlyi aktivitásának – ami megközelítően azonos a  $^{188}\text{W}$  névleges aktivitásával is - kb. 60%-át.

A rénius kémiai tulajdonságait tekintve hasonló a technécium eleméhez, aminek  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  izotópjá a nukleáris diagnosztikai területen közkedvelt, ezért minden bizonnyal a  $^{188}\text{Re}$  hasonló indikációkban, de terápiás vonatkozásban hasznos lehet.

Jelen pillanatban egy  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  izotópgenerátor létezéséről van információnk a szakirodalom alapján. Ez nagy fajlagos aktivitású  $^{188}\text{W}$ -ot tartalmaz alumínium-oxid hordozóhoz kötve (adszorpciós generátor). A szakirodalomban ismeretes a molibdén/technécium gél alapú generátor, amely alapján próbálkoztunk jóval alacsonyabb fajlagos aktivitású  $^{188}\text{W}$ -ból kiindulva generátort készíteni, amely kovalens kötésben tartalmazza a wolframot gél szerkezetű mátrixban (gélgenerátor).

## **W-188 anyaelem előállítása reaktorban neutron besugárással**

A célsanyagként fém wolframot, illetve wolfram-oxidot használunk. A szükséges besugárzásokat az Izotóp Intézet Kft-vel való együttműködés keretében a KFKI reaktorában végeztük. A besugárzó csatornájának befogadó mérete miatt az alumínium tok külső mérete nem lehetett nagyobb, mint 26 mm átmérő, és 100 mm teljes hossz. A tokok lezárását alumínium csavaros kupakkal oldottuk meg. A forró fülkében történő nyitás érdekében a tokok alsó, és kupak részében a nyitó csapoknak megfelelő méretű zsákfuratok vannak kialakítva. Az Al-Mg-Si ötvözet csak jelentéktelen mértékben aktiválódik fel hosszú felezési idejű izotópokkal, így az elfogadott szerkezeti anyag neutron besugárzásokhoz. A besugárzások teljes ciklust lefedve történtek (7 és 10 nap) a konszekutív magreakciók -  $^{186}\text{W}(n,\gamma)^{187}\text{W}$ , majd a  $^{187}\text{W}(n,\gamma)^{188}\text{W}$  – megfelelő hozama miatt. A  $^{188}\text{W}$  hozama 300 mCi alatt maradt egy besugárzási ciklusban. 1 -5 mCi/g  $^{188}\text{W}$  (natural tungsten irradiation by  $<1 \times 10^{14}$  n/cm<sup>2</sup>/sec thermal neutron flux)

## **Beszerezett W-188 izotóp**

Egy közepes fajlagos aktivitású 50 – 70 mCi/g  $^{188}\text{W}$  (natural tungsten irradiation  $<4 \times 10^{14}$  n/cm<sup>2</sup>/sec thermal neutron flux) besugárzott célsanyagot Pettenből szereztünk be, majd nagyobb fajlagos aktivitású nátrium-wolframát oldatot (3 – 4 Ci/g) Oak Ridge-ből.

## **Kémiai feldolgozás**

Méréseink, és az irodalomból ismert molibdén/technécium analógia szerint feltételezhetően a cirkónium-oxi-wolframát összetételű, szervesen gél megfelelő W-188-hordozó. A Re-188 anyaelemét, a W-188-at a gél nem a felületén adszorbeálva, hanem a vázban kovalensen kötve tartalmazza nagy mennyiségű wolfram-hordozó mellett. A lebomlott W-188 a vázból kiszakadva  $^{188}\text{ReO}_4$ -anion formában kikerül a szilárd váz alkotta üregekbe. A keletkezett anion az üreges szerkezet következtében nagy valószínűséggel külső folyadék számára átjárható térrészbe kerül, azaz a kötött molibdéntől szelektíven elválasztható lesz.

Mindhárom célanyag kémiai átalakítása az anya- és leányelem elválasztását lehetővé tevő gél formába az alábbiak szerint történt.

### **Célanyagoldás**

A besugárzott célanyag lúgos oldása mágneses keveréssel történt. Az oldatot perisztaltikus pumpa adagolja egy cserélhető, "in line" szűrőn keresztül a géleválasztó edénybe. A leváló csapadék kevertetését egy kényszer keverő végzi. A keletkezett zagyot egy speciális membrán pumpa juttatja a szűrőbe a géleválasztó edényből.

### **Szűrés**

A keletkező nagymennyiségű zagy szűrése egy nehézkes időigényes művelet a klasszikus vákuumszűrési módszer alkalmazásával, ezért nyomás alatti szűrés használata vált szükségessé. A technológia szerint számunkra a zagyban lévő 30 - 40%-nyi oldhatatlan csapadék a hasznos anyag. A kereskedelemben kapható nyomásos szűrőberendezéseket általában a szűrlet kinyerésére tervezték, illetve kivétel nélkül kézi kezeléssel működtethetők. Szükséges volt tehát egy 10 liter kapacitású nyomásos szűrőberendezést használni, k amit forrófűlkében távvezérelve lehet üzemeltetni. Ez az Izotóp Intézet Kft-ben rendelkezésre állt. A szűrési tapasztalatok alapján 4-7 bar üzemi nyomás, 500-700 cm<sup>2</sup> szűrési felület látszott szükségesnek ahhoz, hogy egy tok feldolgozása során keletkező zagy szűrési időigényét 1-2 órára leszoríthassuk.

### **Szárítás**

A szűrt nedves gél-pogácsát mikrohullámmal szárítjuk, mivel ez a módszer biztosította a legegyszerűsebb és legyorsabb száradást (2-3 óra).

### **Gélszemcsék fizikai formázása**

A félig szárított gél az egyenletes szemcse eloszlás kialakítása érdekében aprítani kell. Erre a feladatra egy elektronikusan működtethető passzírozó egységet terveztünk és építettünk meg rozsdamentes szerkezeti anyagból. A futóművel és meghajtó motorral ellátott berendezés a fülke munkaterébe távvezérléssel behozható, illetve onnan eltávolítható. A rögzített gél manipulátorral töltjük a passzírozó felső "tető" részébe. A kétirányú forgómozgást végző spirális lapátok a nagyméretű gél-rögöket a vízszintes síkban elhelyezkedő szitaszövetnek préselik. A gélszemcsék aprózódás után áthullanak a szitaszövet résein, majd összegyűlnek az alsó részben elhelyezett gyűjtő tálcán, ahonnan manipulátorral eltávolíthatók. A szitaszövet 0,8 mm egyenletes résmérete biztosítja a homogén aprózódást.

### **Sugárvédelemmel elátott géltartó**

Az egység tervezésekor a legfontosabb szempontok az alábbiak voltak:

- *optimális oszlopgeometria,*
- *megfelelő sugárárnyékolás,*
- *könnyű csatlakoztathatóság.*

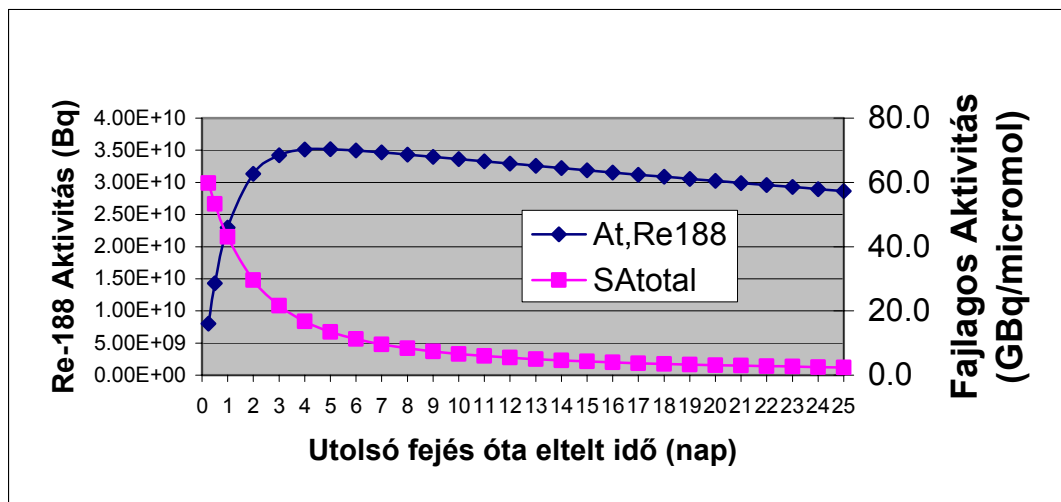
A gélmátrix enyhén anioncserélő tulajdonsága a <sup>188</sup>Re-perrenát anion kis mértékű visszatartását eredményezi. A képződött és mátrixból kijutott anion ugyanis, egyenletesen

oszlik el az oszlop térfogatában, ezért míg az oszlop elején képződött anionok a géloszlop szemcséi közötti átjutás során számos laza kölesönhatásba kerülnek a felületi anioncserélő helyekkel, addig az oszlop végén keletkezettek jóval kevesebbe. Ez a retencióban jelentkező különbség az elúciós csúcs jelentős szélesedését eredményezi, ami egy adott tömegű gél elúciója esetén annál kifejezettebb minél hosszabb az oszlop. A túlságosan rövid, de széles oszlop esetén viszont az eluátum áramlási sebessége nem homogén a keresztmetszet mentén (holtterek a széleken), ami szintén csúcshélesedést eredményez. Méréseink szerint a legkisebb mértékű szélesedés akkor érhető el, ha az oszlop hossza közelít az átmérőjéhez. Az általunk töltésre kerülő gélmennyiség (150-180g) esetén az optimális oszlopméret  $\Phi 50 \times 70$  mm-nek adódott.

Ahhoz, hogy az oszlopok töltését a termelő fülkében végezhessük, szükséges volt egy a manipulátorokkal könnyen mozgatható belső töltettartót készíteni, amely a későbbi könnyű csöcsatlakozást is lehetővé teszi, és egyben biztosítja az oszlopok egyszerű, de hermetikus zárását is. A tömített zárást az üveg gél tartó palástján dupla gumi O-gyűrű biztosítja. A belső tartó alsó és felső része rozsdamentes acélból készült, ami Luer-típusú csöcsatlakozókkal van ellátva. Így az oszlop lezárása után a csöcsatlakozások könnyen kialakíthatók. A generátor összeszerelés után zárt rendszert alkot, amely aszeptikus körülmények között eluálható.

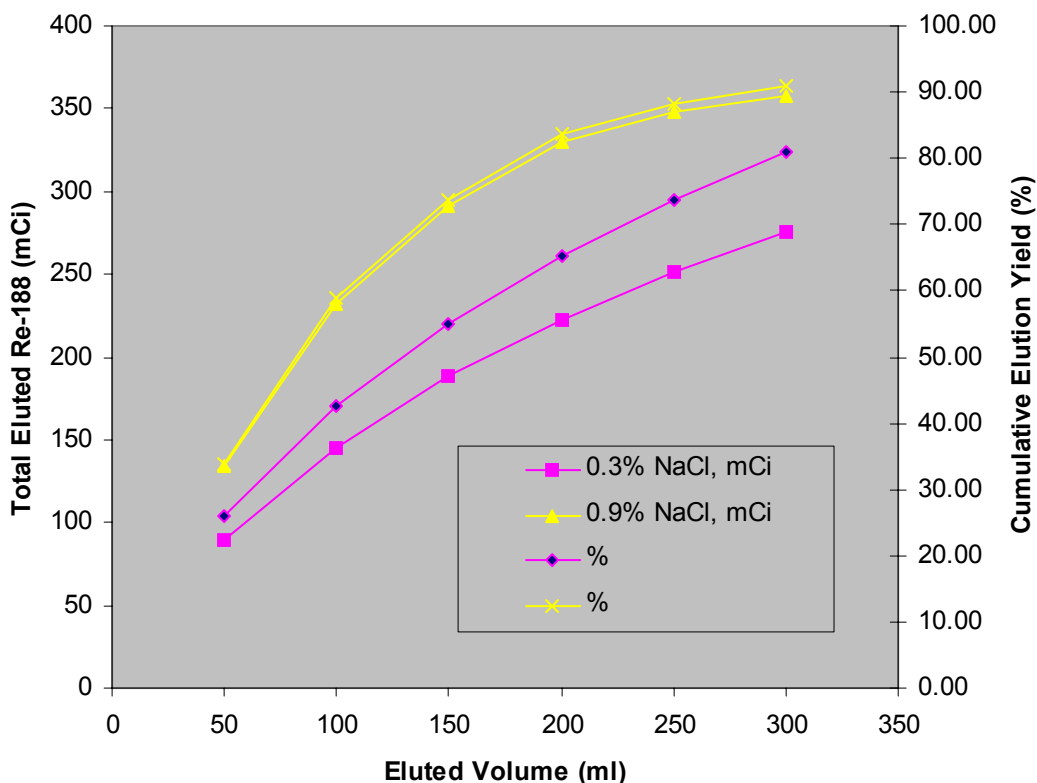
## Eluálás

A elkészült generátorról 6 – 10 hónapig a W-188 65 napos felezési idejének függvényében, valamint a két izotóp közötti új egyensúly beállításának függvényében lehet eluálni a leányelem Re-188 izotópot:



Az elméletileg számítható leányelem aktivitás azonban a gyakorlatban nem mosható le véges térfogatban az izotópgenerátorról. A gyakorlatban lemosott, és az elméletileg elérhető Re-188 aránya adja az adott paraméterek melletti elúciós hatásfokot, ami 75 % fölött tekinthető elfogadhatónak.

## Cumulative Elution Profile of W188-010423-011P generator

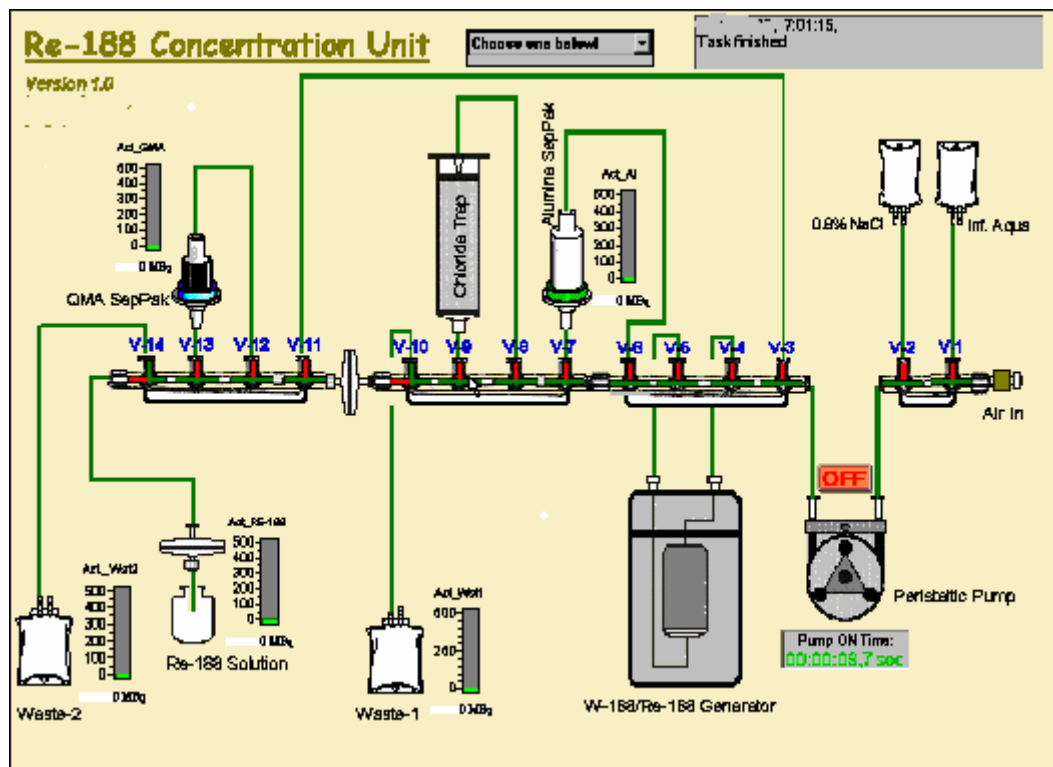


A tervezés fázisában nehezen volt megbecsülhető az extraméretű gél-töltet elúciós térfogata - amely mellett a  $^{188}\text{Re}$  aktivitás legalább 80 %-a eluálható. Mivel az említett térfogat túlságosan nagy (200 - 300 ml), az eluátum radioaktív koncentrációja túlságosan alacsonynak (0.5 - 5 mCi/ml, első fejszi napon) bizonyult, ezért a technológia utolsó fázisát módosítanunk kellett oly módon, hogy ezt a híg eluátumot töményíteni tudjuk a minőségi paraméterek megtartása mellett. Ennek megvalósítása érdekében egy töményítő egységet fejlesztettünk ki, amely nem csupán egyetlen géltöltetből áll, hanem egy, a primer eluátum koncentrálására alkalmas egységet jelent.

### **Töményítő egység:**

A szakirodalom a többféle módszert közöl elúciós generátorok oldatának töményítésére, amelyek azonban elvüket tekintve azonosak. A töményítendő oldat  $\text{MO}_x^{n-}$  és  $\text{Y}^{m-}$  típusú anionokat tartalmaz, ahol M az anyaelemet és a leányelemet jelenti, míg az  $\text{Y}^{m-}$  az összes jelenlévő egyéb aniont szimbolizálja. Amennyiben adszorpciós-, és gélgenerátorokat izotóniás, vagy hígabb nátrium-klorid oldattal fejjük, az anionos komponensek azonosak lesznek:  $\text{WO}_4^{2-}$ ,  $\text{ReO}_4^-$ , illetve  $\text{Cl}^-$  ionok. A feladat tehát kémiaiilag úgy fogalmazható meg, hogy hogyan lehet a perrenát aniont ( $\text{ReO}_4^-$ ) szelektíven kinyerni a fenti rendszerből, majd tetszőleges töménységben farmakológiailag alkalmas oldatba újra felvenni. Gyógyszerészeti szempontból pedig a feladat az, hogy ezeket a kémiai műveleteket - a generátor eluálását is beleértve - aseptikus körülmények között, a mikrobiológiai szennyeződés valószínűségét kizárva oldjuk meg.

Az igényelt aktivitást tartalmazó primer generátor-eluátumot sorrendben alumínium-oxid-, klorid-megkötő-, majd gyenge anioncserélő oszlopon hajtottuk át kontrolált áramlási sebesség mellett. Majd az így megkötött és tisztított  $^{188}\text{ReO}_4^-$  ionokat az anioncserélő oszlopról, a kívánt radioaktív koncentrációnak megfelelő mennyiségű izotóniás sóoldattal eluáltuk. A műveleteket sterilizett, egyszer-használatos eszközökkel, valósítottuk meg. A folyamat automatizálása jelenleg folyamatban van, a rendszer a farmakológiai követelményeket a legmegbízhatóbban tudja majd kielégíteni. A rendszer grafikusan vezérelhető, illetve a működés nyomonkövethető.



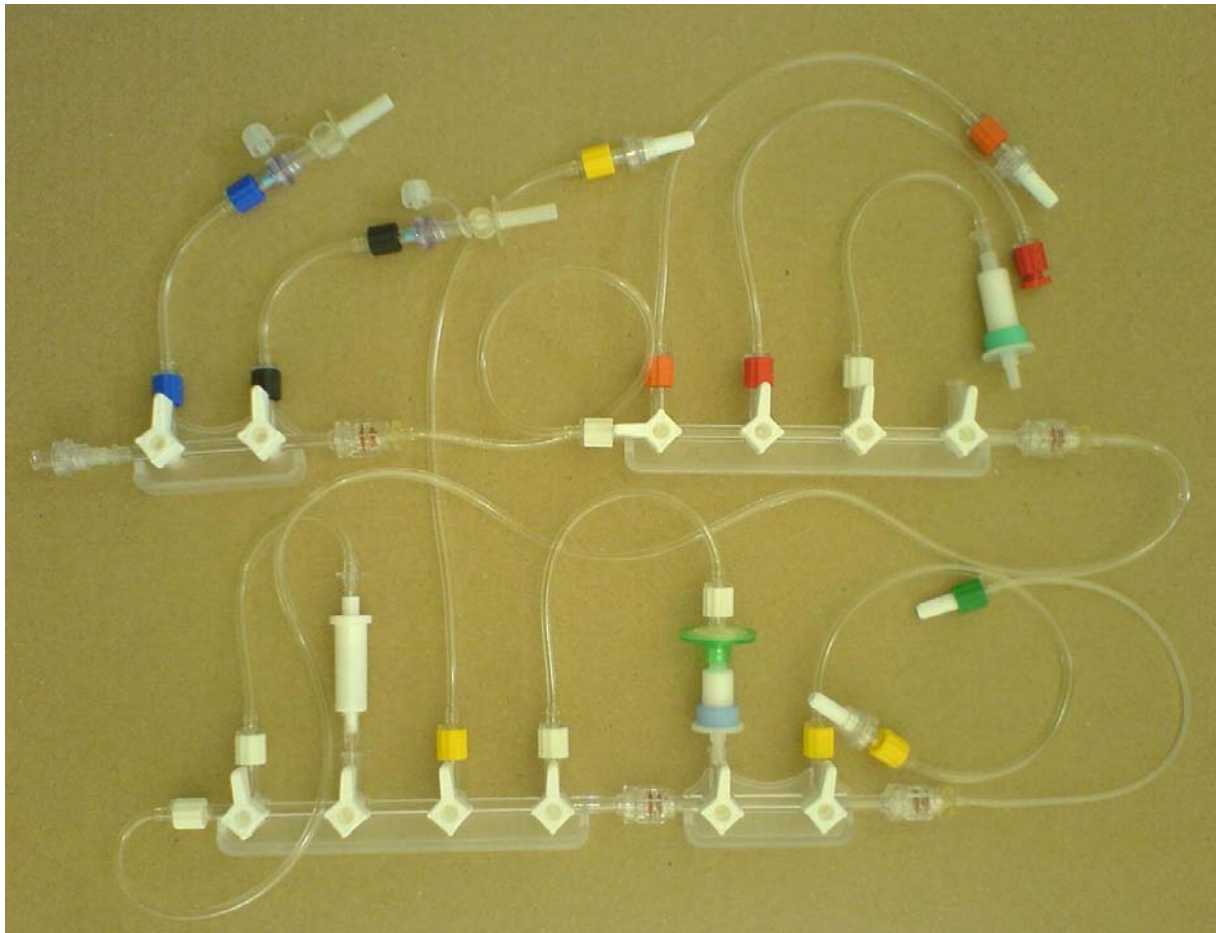
A berendezés négy fő egységből áll: a szállítási követelményeknek megfelelő sugárvédelemmel ellátott generátortest; a sterilizett betét; az ezeket befogadó és a beavatkozó elemeket tartalmazó kompakt panel; és a vezérlést végző számítógép.

- I. A rendszerbe illő generátortest lehet adszorpciós-, illetve gélgenerátor (pl. az OakRidge-i adszorpciós generátor. Ez az egység igény szerint, bármikor cserélhető frissen töltött generátorral.
- I. A műveletek során az oldatok csak a sterilizett betéttel érintkeznek közvetlenül. A kémiai elválasztásokhoz szükséges oszlopokat és oldatokat tartalmazó betét egyszerűen behelyezhető, illetve bepattintható a panel megfelelően kialakított részére. Minimális számú egymással fel nem cserélhető csatlakozókkal állítható össze, illetve kapcsolható a generátortesthez. A betét használat után eldobandó, új fejéshez új steril-egység használható.
- I. A panel feladata az egységek fizikai befogadásán túl a sterilizett betétben elhelyezett csapok elforgatása, a folyadék átáramoltatása, a folyamat bizonyos paramétereinek érzékelése.

II. A számítógép a beépített, alkalmas interface-modulon és grafikus szoftverfelületen keresztül, előre programozott szekvenciáknak megfelelően végzi a beavatkozó elemek összehangolt működését. Ezáltal a rendszer steril körülmények között, automatikusan, akár adott időpontra programozva végzi el az alábbi műveleteket:

- A. Generátor kondicionálás
- B. Tisztítási lépések
  1. Sómentesítés
  2. SepPak-alumina kondicionálás
  3. Ag-Dowex gyanta kondicionálás
  4. SepPak-QMA kondicionálás
  5. Szűrő nedvesítés
- C. Generátor elúció
  1. A  $^{188}\text{Re}$  gyűjtése QMA-n
  2. QMA mosása
  3. Elúció QMA-ról
  4. Maradék aktivitás lemosása

A rendszer zömmel kereskedelmi forgalomban kapható elemekből épül fel. Ide tartozik a primer eluátum mozgatására szolgáló változtatható sebességű perisztaltikus pumpa a 0.9%-os NaCl tartály, a hulladék tartályok, valamint a szekunder eluátum fogadására alkalmas steril vákuum ampulla, steril fiziológiás sóoldat, infúziós víz, fittingek, és csövezet. Ezek kereskedelmi forgalomból beszerezhető eszközök voltak.



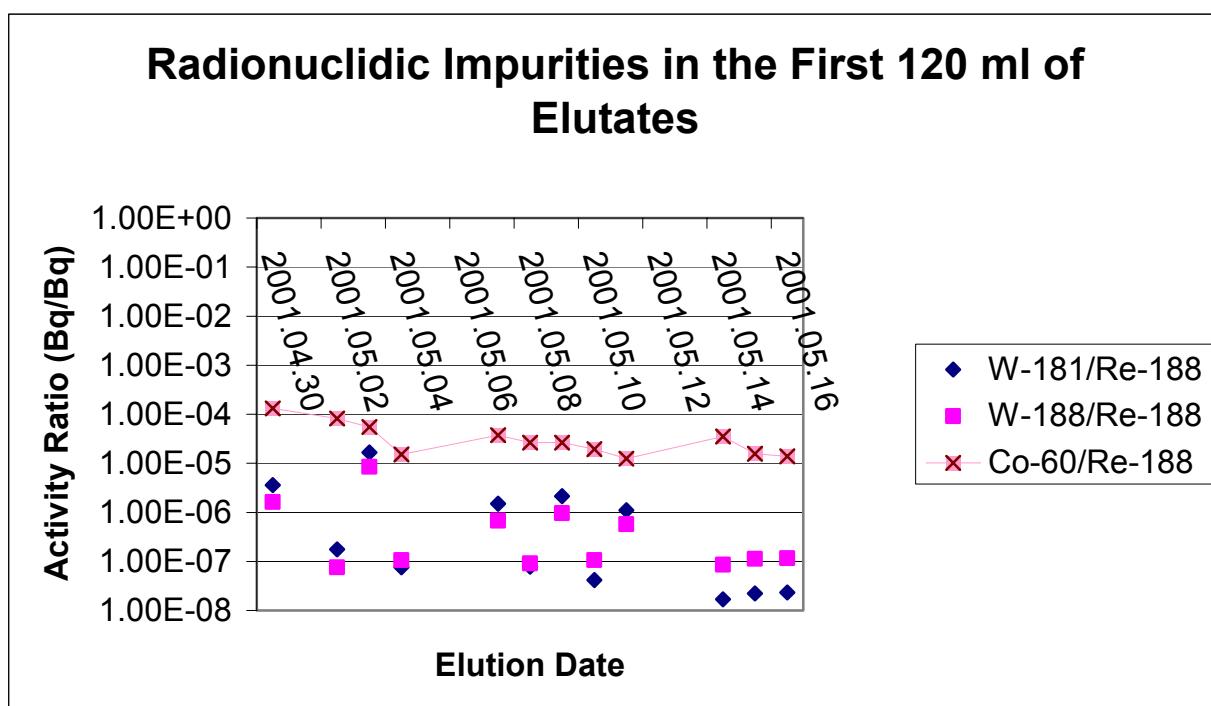
Sterilizált  $^{188}\text{Re}$  konzerváló betét



## Minőségellenőrzés

### $\gamma$ -spektroszkópia

A gél-mintában hasonló mennyiségi arányban jelentek meg a céanyagban is jelenlévő szennyezők, míg az eluátumminták már csak elenyésző mennyiségben, azaz  $<10^{-2}\%$ -ban tartalmazták a gélben, illetve a céanyagban jelenlévő szennyező nuklidokat (W-181, W-185, W-187, W-188, Co-60). A W-188, az anyaizotóp az eluátumban már nemkívánatos szennyező, ennek mennyisége  $10^{-3}\%$  nagyságrendbe esett a Re-188 mennyiségéhez viszonyítva a fejsz idejére vonatkoztatva. A magyar gyógyszerkönyv általános minőségi ajánlása szerint a szennyező nuklidok össz mennyisége  $0,01\%$  alatt kell legyen. Ezen értékkel összevetve a vizsgált  $^{188}\text{Re}$ -eluátumot megállapítható, hogy a szennyező nuklidok jóval a megengedett érték alatt vannak az általunk készített mintákban.



### **Kémiai és radiokémiai tisztaság vizsgálat**

A magyar gyógyszerkönyv minőségi előírása szerint a  $^{188}\text{Re}$  generátor eluátumnak  $>95\%$ -ban perrenát formában kell jelen lennie. Ennek vizsgálatát vékonyrétegekromatográfiás eljárással lehet elvégezni Whatman-ET-31/aceton rendszerben. Ilyen rendszerekben a perrenát az oldószerfronttal együtt mozog. A mérésekből megállapítható, hogy a készítmény  $^{188}\text{Re}$  tartalma  $>97\%$ -ban perrenát formában van jelen.

Az eluátum potenciális kémiai szennyezői a peroxid, cirkónium, és wolfram lehetnek, ezek mennyiségét kereskedelemben kapható vizsgáló készletekkel határoztuk meg. A peroxid tartalmat peroxid-teszt készlet (Merck, Merckoquant- félquantitatív tesztcsík, 0.5-25mg/l, 1.10011.), a cirkónium tartalmat Zirkonium-tesztpapír (Marcherey-Nagel, Art. Nr. 907 21), míg a wolfram spektrofotometriás méréssel.

A készítmény peroxidtartalma nem haladta meg a  $0.5\mu\text{g/ml}$  mennyiséget (kimutathatósági határ alatt). A készítmény cirkóniumtartalma nem haladta meg a  $20\mu\text{g/ml}$  mennyiséget

(kimutathatósági határ alatt). A készítmény molibdéntartalma nem haladta meg a 2 µg/ml mennyiséget (a mért értékek 0.1 - 1 µg/ml tartományon belül voltak).

## KIT – FORMULÁZÁS TERÁPIÁS RADIOFARMAKONOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Terápiás radiofarmakonok előállításánál csak akkor cél a felhasználás helyszínén történő jelzés, ha viszonylag rövid felezési idejű nuklidokról van szó, vagy ha a jelzett anyag fajlagos aktivitása ill. stabilitása korlátozott. Mind a Re-HEDP, mind a Re-EDTMP jelzését vizsgáltuk, melynek során a ligandum / Re molarányt 10:1 és 120 000:1 között változtattuk, állandóan tartott Sn(II) / Re molarány (11:1) ill. állandó foszfonát koncentráció esetén (HEDP: 24 micromol/ml, EDTMP: 19 micromol/ml). Megállapítottuk, hogy a radiokémiai tisztaság akkor haladja meg a 95 %-ot, ha a ligandum koncentrációja 100 – 1000-szerese a réniumnak. Re-186 jelzésnél tehát legalább 7 GBq/mg fajlagos aktivitású radionuklidra van szükség, viszont a hordozómentes Re-188 esetén 20-120 mikro-gramm perréniumsav hordozót kell a kitnek tartalmaznia. Emiatt a szóbanforgó kitek 2-3 ampullás kiszerezésűek.