



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 80-09-02 (P. 226536)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 82-03-15

Opis patentowy opublikowano: 1985 12 31

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Pat. 81. 1981.

Int. Cl.⁸ A61K 43/00

Twórcy wynalazku: Krystyna Samochocka, Stanisław Tustanowski,
Aleksandra Tustanowska, Stefania Szostak

Uprawniony z patentu: Uniwersytet Warszawski, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania radiofarmaceutyku

1

Dziedzina techniki. Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania radiofarmaceutyku, przeznaczonego dla celów diagnostyki medycznej, zwłaszcza diagnostyki wątroby, dróg żółciowych oraz nowotworów.

Stan techniki. Znany jest sposób wytwarzania środka scyntygraficznego dla diagnostyki wątroby, dróg żółciowych oraz nowotworów, polegający na rozpuszczaniu podczas intensywnego mieszania alkiłowanej aniliny w kwasie octowym, dodawaniu do tego roztworu chlorku chloroacetylłu i pozostawianiu roztworu przez kilka godzin w spokoju w temperaturze 4°C, a następnie na wlewaniu odstałego roztworu do wody z lodem.

Otrzymany osad krystalizuje się z alkoholu, potem rozpuszcza się w alkoholu rozcieńczonym w wodzie z solą kwasu iminodwuoctowego, mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, a po odparowaniu rozpuszczalnika suchą pozostałość rozpuszcza się w wodzie, reguluje się pH do wartości około 2,5, a wytrącony osad rozpuszcza się w absolutnym etanolu, odparowuje się rozpuszczalnik i wytrącając z wody lub z 25%-go roztworu octanu sodu, otrzymuje się kwas N-(2,4-dwumetyloacetanilido)-iminodwuoctowy, lub jego sól sodową.

Do wodnego roztworu kwasu N-(2,4-dwumetyloacetanilido)-iminodwuoctowego lub wodnego roztworu jego soli sodowej dodaje się chlorku cynawego w kwasie solnym, reguluje się pH do wartości 4 do 6, przepuszcza się przez filtr sterylny, liofilizuje się i przechowuje się w sterylnych ampulkach w atmosferze azotu lub pod obniżonym ciśnieniem. Do tak przygotowanej pochodnej kwasu iminodwuoctowego dodaje się roztwór promie-

2

niotwórczego nadtechnecjanu i otrzymuje się radiofarmaceutyk do diagnostyki wątroby dróg żółciowych oraz nowotworów.

Istota wynalazku. Istota wynalazku polega na tym, że — jak nieoczekiwanie wykazały badania i próby — działanie umożliwiające diagnostykę wątroby, dróg żółciowych oraz nowotworów posiada radiofarmaceutyk wytworzony w oparciu o pochodną N-acetyloaniliny z podstawnikami alkiłowymi lub oksyalkilowymi, na przykład CH_3 , C_2H_5 lub $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, przy 4-ym i ewentualnie przy 2-im atomie węgla pierścienia aromatycznego, wodorotlenek sodu i roztwór chlorku cyny oraz roztwór soli technetu 99m lub iterbu 169, zwłaszcza nadtechnecjanu sodu $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ lub chlorek iterbu Yb-169 .

Sposób według wynalazku wytwarzania radiofarmaceutyku, zwłaszcza dla diagnostyki wątroby, dróg żółciowych oraz nowotworów polega na tym, że do roztworu w kwasie octowym N-acetyloaniliny, podstawionej przy czwartym i ewentualnie przy drugim atomie węgla pierścienia aromatycznego podstawnikami alkiłowymi lub oksyalkilowymi, na przykład CH_3 , C_2H_5 lub $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, dodaje się roztwór wodorotlenku sodu, zwłaszcza 0,2 N wodorotlenek sodu, regulując pH roztworu do wartości około 6, po czym dodaje się roztwór chlorku cynawego oraz roztwór soli technetu-99m lub iterbu-169, zwłaszcza nadtechnecjanu sodu lub chlorku iterbu i doprowadza się pH roztworu dodatkiem wodorotlenku sodu do wartości około 6, a następnie przesącza się przez filtr sterylny.

Korzystne wyniki uzyskuje się kiedy N-acetylo-2,4-dwumetyloanilinę rozpuszcza się w kwasie octowym, dodaje się 0,2 N wodorotlenku sodu, regulując pH roztworu do wartości około 6, a następnie dodaje się roztwór chlorku cynawego oraz roztwór nadtechnecjanu sodu $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ lub chlorku iterbu, zawierającego izotop Yb-169 i pH reguluje się wodorotlenkiem sodu do wartości około 6.

Zaletą sposobu według wynalazku wytwarzania radiofarmaceutyku jest prostota technologii, a w przypadku użycia iterbu dodatkowo możliwość wielokrotnego odtwarzania badania. Ponadto zaletą sposobu według wynalazku jest to, że roztwór N-acetylo-alkilo- lub aksyalkiloaniliny z chlorkiem iterbu zawierającym Yb-169 można przechowywać w 4°C około 6 tygodni i stosować do badań scyntygraficznych, dodając jedynie na 10 minut przed podaniem dożylnym roztwór chlorku cynawego.

Przykład I. Do 2 mg N-acetylo-2,4-dwumetyloaniliny rozpuszczonej w kwasie octowym dodano wodnego roztworu 0,2 N wodorotlenku sodu, doprowadzając pH roztworu do wartości około 6, a następnie dodano 12 μl 3%-ego roztworu chlorku cynawego w 1 N kwasie solnym i pH roztworu doprowadzono do wartości około 6. Po dokładnym wymieszaniu i odczekaniu 10 minut, roztwór przesączało przez filtr sterylny i dodano promieniotwórczego nadtechnecjanu sodu $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ o aktywności około 74 MBq. Po okresie 0,5 godziny radiofarmaceutyk podano dożylnie. Badania scyntygraficzne wątroby i dróg żółciowych prowadzone bezpośrednio po podaniu radiofarmaceutyku. Tak przygotowana porcja radiofarmaceutyku wystarcza na badania scyntygraficzne 10 zwierząt.

Przykład II. Do 2 mg N-acetylo-2,4-dwumetyloaniliny rozpuszczonej w kwasie octowym dodano wodnego roztworu 0,2 N wodorotlenku sodu, wymieszano dokładnie i pH roztworu doprowadzono do wartości około 6. Następnie dodano 12 μl 3%-ego roztworu chlorku cynawego w 1 N kwasie solnym i po dokładnym wymieszaniu i odczekaniu 10 minut dodano chlorek iterbu, zawierający izotop Yb-169 o aktywności 18,5 MBq, pH roztworu doprowadzono do wartości około 6, a następnie roztwór przesączało przez filtr sterylny. Po podaniu dożylnym wykonano badania scyntygraficzne wątroby i dróg żółciowych po 0,5, 1,4 i 24 godzinach. Tak przygotowana porcja radiofarmaceutyku wystarcza na badania scyntygraficzne 10 zwierząt.

Przykład III. Do 2 mg N-acetylo-4-metylo-

aniliny rozpuszczonej w kwasie octowym dodano roztworu 0,2 N wodorotlenku sodu, doprowadzając pH roztworu do wartości około 6, następnie dodano chlorku iterbu, zawierającego izotop Yb-169 o aktywności 37 MBq oraz 12 μl roztworu 2% chlorku cynawego w 1 N kwasie solnym. Po doprowadzeniu pH roztworu do wartości około 6 i odczekaniu 10 minut roztwór przesączało przez sterylny filtr. Po podaniu dożylnym wykonano badania scyntygraficzne wątroby i dróg żółciowych po 0,5, 1, 4 i 24 godzinach. Tak przygotowana porcja radiofarmaceutyku wystarcza na badania scyntygraficzne 10 zwierząt.

Przykład IV. Do 1 mg N-acetylo-4-oksyetyloaniliny rozpuszczonej w kwasie octowym dodano wodnego roztworu 0,1 N wodorotlenku sodu doprowadzając pH roztworu do wartości około 6. Następnie dodano chlorku iterbu, zawierającego izotop Yb-169, o aktywności 37 MBq oraz 6 μl 3% chlorku cynawego w 1 N kwasie solnym. Po doprowadzeniu pH roztworu do wartości około 6 i odczekaniu 10 minut roztwór przesączało przez sterylny filtr. Po podaniu dożylnym wykonano badania scyntygraficzne wątroby i dróg żółciowych po 0,5, 1, 4 i 24 godz. Tak przygotowana porcja radiofarmaceutyku wystarcza na badania scyntygraficzne 10 zwierząt.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania radiofarmaceutyku, zwłaszcza dla diagnostyki wątroby, dróg żółciowych oraz nowotworów, w oparciu o pochodną N-acetyloaniliny i roztwór metalu promieniotwórczego, **znamienny tym**, że do roztworu w kwasie octowym acetyloaniliny, podstawionej przy czwartym i ewentualnie drugim atomie węgla pierścienia aromatycznego podstawnikami alkilowymi lub oksyalkilowymi, dodaje się roztwór wodorotlenku sodu, regulując pH roztworu do wartości około 6, po czym dodaje się roztwór chlorku cynawego oraz roztwór soli technetu-99 m lub iterbu-169 i reguluje się pH ponownie do wartości około 6.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że N-acetylo-4-metyloanilinę, N-acetylo-2,4-dwumetyloanilinę lub N-acetylo-4-oksyetyloanilinę rozpuszcza się w kwasie octowym, dodaje się 0,2 N wodorotlenku sodu, regulując pH roztworu do wartości około 6, a następnie dodaje się roztwór chlorku cynawego oraz roztwór nadtechnecjanu sodu $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ lub chlorku iterbu i pH reguluje się do wartości około 6 dodatkiem wodorotlenku sodu.