



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

201 411

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 11 09 78
(21) PV 5850-78

(51) Int. Cl.³ C 07 C 143/40

(40) Zveřejněno 29 02 80
(45) Vydáno 01 03 83

(75)
Autor vynálezu HRADILEK PAVEL, Ing., ZBUZANY
KRONRÁD LEO Ing., CSc. a
HORKÁ IRENA, PRAHA

(54) Způsob výroby injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jodu

1

Vynález řeší způsob výroby injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jodu používaného v nukleární medicíně k funkčnímu vyšetření jater.

Bromsulfalein (dvojsodná sůl 4,5,6,7 - tetrabromftalein - 3,3'-disulfonové kyseliny) značený radioaktivním izotopem jodu je v současné době nejčastěji připravován jodací ne-radioaktivní substance pomocí chloridu jedného značeného radioaktivním izotopem jodu v kyselém prostředí. První popsal tuto metodu M. Tubis se spolupracovníky v J. Nucl. Med. 2 str. 282-8 v roce 1961. Obdobně postupují De Suarez, Gomez, Mitta v Radiochim. Acta 12 (3) 172 v roce 1969, Suwaik v Int. J. Appl. Radiat. Isotopes 19 (12) 883 v roce 1968, Potocki a Rudkowski v Nukleonice 21 1074-78 v roce 1976 a řada dalších.

Podle čs. patentu č. 133 465 se jodují v prostředí vroucího methyalkoholu, na rozdíl od předchozích metod, kde se pracovalo ve vodě. Mani ve své souborné práci otištěné v Isotopenpraxis 5 (8) 277-82 v roce 1969 zkoušel jodaci bromsulfaleinu radioaktivním jodem v prostředí peroxidu vodíku, chloraminu-T a dále elektrolytickou jodaci. Výtěžky reakcí však nedosahovaly tak vysokého stupně jako v případě jodace chloridem jedným.

Problémem jodačních reakcí je, že neposkytují jednotný produkt. Může to být způsobeno tím, že výchozí substance bromsulfaleinu není zcela čistá. Může obsahovat v malé míře meziprodukty vzniklé při její přípravě a ty se pak jodují radioaktivním jodem. Proto někteří autoři např. Hykeš, Jirsa a Hoenig v Čas. Lék. Čes. obchodní preparáty před použitím čistí. Hlavním důvodem nejednotného produktu však patrně je, že jodace může probíhat do dvou stupňů, totiž na monojodobromsulfalein a dijodobromsulfalein. Je možné sice volbou reakčních podmínek ovlivňovat jejich vzájemný poměr, ale vždy budou přítomny v reakční směsi v určitém poměru oba. Pouze při velkém nadbytku jodačního činidla vzniká takřka výhradně dijododerivát. Příprava jednotlivých radioaktivních derivátů je popsána Katem a Sadakatem v US

patentu č. 3743713.

Produkt jodace bromsulfaleinu radioaktivním izotopem jodu obsahuje tedy neradioaktivní nezreagovaný bromsulfalein jako převládající složku, často radioaktivní monojodobromsulfalein a téměř vždy radioaktivní dijobromsulfalein. Přitom biologické chování jednotlivých složek je různé jak na to ukazuje např. Elinger a spoluautoři v Biomedicině 25 255 (1976) a potvrzuje práce Cífký a spol.

Vzhledem k uvedeným skutečnostem je biologické chování bromsulfaleinu značeného radioaktivním jodem různých značek různé a není možné je navzájem srovnávat.

Většinu uvedených nevýhod odstraňuje způsob výroby injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním jodem podle vynálezu. Při tomto postupu se na předem připravenou neradioaktivní reakční směs sestávající z vodného roztoku o koncentraci 10^{-1} až 10^{-4} mol/l chromatograficky čistého dijobromsulfaleinu působí roztokem o aktivitě $10 - 500 \cdot 10^{12} \text{ s}^{-1}$ radioaktivního jodidu sodného ^{131}J , ^{123}J , ^{125}J nebo ^{132}J a takto vzniklý roztok se po případném zahřátí na teplotu 50 až 100 °C upraví do injekční formy smíšením v poměru 1:5 až 1:20 s druhým předem připraveným neradioaktivním roztokem obsahujícím dihydrogenfosforečnan sodný a dvojsodnou sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové. Při tomto postupu se získá produkt obsahující pouze jednu radioaktivní látku. Navíc je příprava mnohem jednodušší a rychlejší než při používání dosavadních postupů. Je redukována pouze na jednu fázi, vlastní výměnnou reakci, která probíhá s vysokým výtěžkem. Při dosavadním postupu je třeba připravit jodační činidlo, provést jodaci a odstranit nezreagovaný jod.

Postup podle vynálezu umožňuje použít předem připravenou směs v lahvičce, uchovávat ji v temnu při teplotě 0 až 4 °C i několik měsíců a preparát připravovat přímo na pracovišti nukleární medicíny. To umožňuje pro značení používat i krátkodobé radionuklidy jodu.

Postup podle vynálezu je vhodnější i z hlediska radiační bezpečnosti, neboť se na rozdíl od dosavadních postupů nepracuje s radioaktivním elementárním jodem, který snadno tvoří aerosoly.

Příklad 1

K 1 ml $2,5 \cdot 10^{-2}$ M roztoku chromatograficky čistého dijobromsulfaleinu ve vodě pro injekce o hodnotě pH = 5 se přidá 0,3 ml radioaktivního roztoku jodidu sodného ^{131}J . Takto vzniklá reakční směs se zahřívá 30 minut na vroucí vodní lázni. Úprava do lékové formy se provádí přidávkou 5 ml roztoku obsahujícího 10^{-4} M dihydrogenfosforečnan sodný a 10^{-4} M chelatonu 3.

Příklad 2

Postupuje se stejně jako u příkladu 1 s tím rozdílem, že reakční směs je předem připravená a uchovaná v penicilince, a že místo jodidu sodného ^{131}J se použije jodid sodný ^{123}J , který se přidá injekční stříkačkou skrze zátku a takto vzniklá reakční směs se zahřívá přímo v penicilince. Úprava do injekční formy se provede přidáním 9 ml $2 \cdot 10^{-4}$ M fosfátového pufru o hodnotě pH 7,0, který je připraven ve druhé penicilince.

U hromadného výrobce tohoto preparátu může vést zavedení postupu podle vynálezu k podstatnému zlepšení technologie výroby zejména zvýšením kvality preparátu a zkrácením doby potřebné pro výrobu.

Postup podle vynálezu umožňuje vyrábět uvedený preparát i bezprostředně na pracovišti uživatele; je proto možné jej připravovat dle aktuální potřeby a není nutno jej mít neustále na skladě. Jeho pohotovostní příprava podle vynálezu umožňuje značení i krátkodobými radionuklidy ^{123}J ($T_{0,5} = 12$ hod) a ^{132}J ($T_{0,5} = 2,3$ dne), kde je účast hromadného výrobce a použití dosud popsanych metod příprav takřka nereálné.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jodu, vyznačený tím, že se na předem připravenou neradioaktivní reakční směs sestávající z chromatograficky čistého dijobromsulfaleinu ve vodném roztoku o koncentraci 10^{-1} až 10^{-4} mol/l a hodnotě pH 3,0 až 8,0 působí roztokem o aktivitě 10 až $500 \cdot 10^{12} \text{ s}^{-1}$ radioaktivního jodidu sodného Na^{123}J nebo jodidu sodného Na^{125}J nebo jodidu sodného ^{131}J nebo jodidu sodného ^{132}J a takto vzniklý roztok se po případném zahřátí na teplotu 50 až 100°C smísí v poměru 1:5 až 1:20 s druhým připraveným neradioaktivním roztokem obsahujícím dihydrogenfosforečnan sodný o koncentraci 10^{-2} až 10^{-6} mol/l a dvojsodnou sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové o koncentraci 10^{-2} až 10^{-6} mol/l.