



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 202 202

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 07 12 77
(21) PV 8179 - 77

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³ A 61 K 43/00

(40) Zveřejněno 30 04 80
(45) Vydáno 31 01 83

(75)

Autor vynálezu HRADILEK PAVEL ing., ZBUZANY
KRONRÁD LEO ing. CSc., PRAHA a
KOPIČKA KAREL ing., KLECANY

(54)

Způsob výroby injekčního roztoku kyseliny o-jodhippurové značené radioaktivním izotopem jódu

1

Vynález řeší způsob výroby injekčního roztoku kyseliny o-jodhippurové, značené radioaktivním izotopem jódu, používaný v nukleární medicíně k funkčnímu vyšetření ledvin. Spotřeba značené kyseliny o-jodhippurové má vzhledem k rozvoji zdravotnictví stále stoupající tendenci.

Kyselina o-jodhippurová je běžně připravována ve formě značené radioaktivními isotopy jódu ^{131}J ($T_{1/2} = 6,95 \cdot 10^5 \text{s}$) a ^{125}J ($T_{1/2} = 4,95 \cdot 10^6 \text{s}$) a je komerčně dodávána na pracoviště nukleární medicíny. Nejnověji je tento preparát připravován i ve formě značené ^{123}J ($T_{1/2} = 4,68 \cdot 10^4 \text{s}$), který je z hlediska radiační zátěže pacientů daleko vhodnější pro humánní aplikaci. Krátký poločas ^{123}J však vyžaduje rychlý a jednoduchý způsob přípravy značené kyseliny o-jodhippurové přímo na pracovišti nukleární medicíny.

Metody, které se v současné době používají pro značení kyseliny o-jodhippurové radioaktivními isotopy ^{131}J a ^{125}J , jsou poměrně složité a zdlouhavé a v důsledku nízkých výtěžků vyžadují provádět řadu operací, spojených s čištěním a adjustací preparátu v radiochemických laboratořích. Dosud popisované práce uvádějí předpisy pro značení vhodné pro hromadnou výrobu v laboratořích producentů radionuklidických preparátů. Příkladem těchto postupů mohou být práce G. Salas, A. Mitta: Radiochem. Acta 15, 92 (1971); E. Hallaba, M. Raieh: Atompraxis 15, 1 (1969); L. Anghileri: J. Appl. Rad. Isotopes 15, 95 (1964); Ch. Marcopoulos: Radiochem. yActa 8 170 (1967); V. Spěváček: Autorské osvědčení 171878/76; R. Gillet, M. Cogneau, G. Matby: Int. J. Appl. Radiat. Isotopes 27, 61 (1976). Proto se v pracích z poslední doby uvažuje možnost použít souprav sestávajících z neradioaktivních roztoků, u nichž se kyselina o-jodhippurová označí radioaktivním jódem až v místě aplikace. Např. L. Lindner: J. Radioanal. Chem. 35 (1) 55-62. Přitom

se využívá reakce kyseliny o-jodhippurové s radioaktivním roztokem $\text{Na } ^{123}\text{J}$ v tavenině při teplotách kolem $200\text{ }^\circ\text{C}$ (viz USA patent 3859429). Po ní následuje úprava do lékové formy. Tato metoda, i když v podstatě problém řeší, má řadu nevýhod. Je to zejména nutnost používat vysokých reakčních teplot, při kterých dochází k poškození a rozkladu kyseliny o-jodhippurové (snadno pozorovatelné zhnědnutí reakční směsi). Takto připravené preparáty nejsou pro humánní aplikaci vhodné. Jejich preparace tavením radioaktivního materiálu je z hlediska hygieny a bezpečnosti práce závadná.

Nevýhody dosavadních způsobů přípravy kyseliny o-jodhippurové značené radioaktivním jódem se odstraňují způsobem výroby podle vynálezu, při kterém se pro její výrobu použije předem připravená souprava alespoň dvou nádobek, z nichž první obsahuje neradioaktivní reakční směs (vodný roztok kyseliny o-jodhippurové o hodnotě pH 3,5 až 6,0 a anorganické mědné soli) a druhá další neradioaktivní roztok (obsahující regulátor pH a chelatotvorné činidlo), sloužící k úpravě do konečné injekční formy. Jednoduchým smíšením prvního neradioaktivního roztoku s radioaktivním roztokem jodidu sodného (běžně dodávaného výrobcí radionuklidických preparátů), zahřátím a přidáním druhého neradioaktivního roztoku se získá hotový produkt. Operace tohoto druhu mohou být snadno provedeny i na pracovištích nukleární medicíny a navíc vzhledem k rychlosti přípravy i bezprostředně před aplikací.

Vynález využívá poznatku, že nukleofilní substituce na benzenové jádro je katalyzována přítomností stop mědných solí (viz patent USA 3814769). Z toho plyne, že výměnná reakce probíhá vysokou rychlostí a dosáhne se při ní až 99 % výtěžnosti. Mědné soli jsou v produktu přítomny v koncentraci $1,4\ \mu\text{g/ml}$, která je pod hranicí udávanou ČSN 40 4213 (0,002 % těžkých kovů v produktu). Přídavek chelatotvorného činidla odstraňuje z roztoku volné mědné ionty a tím preparát zároveň stabilisuje. Vzhledem k vysokému výtěžku reakce není nutno odstraňovat nezreagovaný radioaktivní jodid a preparát lze přímo aplikovat pacientovi. Oba neradioaktivní roztoky mohou být předem připraveny a uchovávány ve sterilním stavu v uzavřených penicilinkách při teplotách $0\text{ }^\circ\text{C}$ až $4\text{ }^\circ\text{C}$ i po dobu tří až čtyř měsíců.

Mezi výhody dokumentující nový a vyšší účinek postupu podle vynálezu patří kromě jednoduchosti přípravy kyseliny o-jodhippurové značené radioaktivním isotopem jodu možnost použít uvedenou soupravu roztoků pro značení různými radionuklidy jodu, jmenovitě ^{123}J , ^{125}J , ^{131}J a ^{132}J . Dále je uživatel na rozdíl od současného stavu nezávislý na hromadném výrobcí a může si připravit preparát podle potřeby. Výsledná cena preparátu připraveného ze soupravy bude nižší oproti preparátu připravenému hromadně, vzhledem k tomu, že při výrobě souprav není nutné používat nákladná zařízení a postupy užívané při práci s vysoce radioaktivním materiálem.

Na preparáty připravené použitím soupravy se vztahují podmínky Československého lékopisu 3. Parametry preparátu připravené uvedeným způsobem těmto podmínkám plně vyhovují (obsah volného anorganického jodidu max. 3 %, obsah volné kyseliny o-jodbenzoové max. 0,5 %).

Příklad 1

Připraví se vodný roztok 1 obsahující chromatograficky čistou kyselinu o-jodhippurovou o koncentraci $2 \cdot 10^{-1}$ mol/l a hodnotě pH 4,5 až 5,0 a chlorid mědný o koncentraci 10^{-4} mol/l. Roztok se filtruje miliporovou filtrací (např. filtr Synpor o velikosti pórů $0,22\ \mu\text{m}$) a plní se do 2 ml do penicilinek o objemu 10 ml.

Roztok 2 obsahuje hydroxid sodný o koncentraci 10^{-2} mol/l, dihydrogenfosforečnan sodný o koncentraci $6 \cdot 10^{-4}$ mol/l a komplexon III o koncentraci $1,5 \cdot 10^{-5}$ mol/l ve vodě. Roztok se filtruje miliporovou filtrací (např. filtr Synpor o velikosti pórů $0,2\ \mu\text{m}$) a plní se do 7 ml do penicilinek o objemu 10 ml.

K lahvičce obsahující roztok 1 se injekční stříkačkou skrze zátku přidá potřebné množství radioaktivního roztoku jodidu sodného - Na ^{123}J . Po zatřepání se lahvička ponoří na 30 minut do vroucí vodní lázně. Potom se injekční stříkačkou přidá celý objem lahvičky obsahující roztok 2. Po zatřepání a ochlazení na teplotu místnosti je preparát připraven k použití.

Příklad 2

Postupujeme stejně jako u příkladu 1, s tím rozdílem, že místo chloridu měďného se použije stejné množství bromidu měďného a místo radioaktivního roztoku jodidu sodného - ^{123}J se použije radioaktivního roztoku jodidu sodného - ^{125}J .

Příklad 3

Postupuje se stejně jako u příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo radioaktivního roztoku jodidu sodného - ^{123}J použije radioaktivního roztoku jodidu sodného - ^{131}J .

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby injekčního roztoku kyseliny o-jodhippurové značené radioaktivním isotopem jodu ^{123}J nebo ^{125}J nebo ^{131}J , používaný v nukleární medicíně k funkčnímu vyšetření ledvin, vyznačený tím, že se do neradioaktivního roztoku, připraveného tak, aby obsahoval kyselinu o-jodhippurovou o koncentraci 10^{-1} až 10^{-4} mol/l o hodnotě pH 3,5 až 6,0 a chlorid měďný nebo bromid měďný o koncentraci 10^{-2} až 10^{-7} mol/l, přidá radioaktivní roztok jodidu sodného Na ^{123}J nebo jodidu sodného Na ^{125}J nebo jodidu sodného Na ^{131}J a potom se vzniklý roztok, po případném zahřátí, smíchá s druhým neradioaktivním roztokem, připraveným tak, aby obsahoval dihydrogenfosforečnan sodný o koncentraci 10^{-2} až 10^{-6} mol/l a komplexon III o koncentraci 10^{-2} až 10^{-6} mol/l.