



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 103/84

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

**627 736**

②① Gesuchsnummer: 2131/77

②② Anmeldungsdatum: 21.02.1977

③③ Priorität(en): 24.02.1976 DE 2607861

②④ Patent erteilt: 29.01.1982

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 29.01.1982

⑦③ Inhaber:  
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,  
Berlin 65 (West)

⑦② Erfinder:  
Dr. Paul-Eberhard Schulze, Berlin (West)

⑦④ Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Radio-Jod-markierter ortho-Jodhippursäure.**

⑤⑦ Man stellt Radio-Jod-markierte ortho-Jodhippursäure oder deren Alkalisalz aus inaktiver ortho-Jodhippursäure durch Jodtausch her. Bei diesem Herstellungsverfahren erhitzt man die zu markierende ortho-Jodhippursäure in Gegenwart einer Säure mit einem Alkali-123-, 131- oder 132-Jodid.

Die erhaltene Radio-Jod-markierte ortho-Jodhippursäure oder deren Alkalisalz aus inaktiver ortho-Jodhippursäure kann für Diagnosezwecke verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Radio-Jod-markierter ortho-Hippursäure oder deren Alkalisalz aus inaktiver ortho-Jodhippursäure durch Jodtausch, dadurch gekennzeichnet, dass man die zu markierende Jodhippursäure in Gegenwart einer Säure mit einem Alkali-123-, -131- oder -132-Jodid erhitzt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die zu markierende ortho-Jodhippursäure bei 120°-180°C erhitzt.

3. Garnitur zur Ausführung des Verfahrens gemäss Anspruch 1, enthaltend als Einzelbestandteile

a) ein Gefäss mit radio-markiertem Alkalijodid-123, -131 oder -132 und

b) ein Gefäss mit dem gereinigten Alkalisalz der o-Jodhippursäure, Natriumjodid, Säure und Lösungsmittel.

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Radio-Jod-markierter ortho-Jodhippursäure oder deren Alkalisalz aus inaktiver ortho-Jod-Hippursäure durch Jodaustausch, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die zu markierende ortho-Jodhippursäure in Gegenwart einer Säure mit einem Alkali-123-, -131- oder -132-Jodid erhitzt.

Die bisher bekannten Verfahren zur Herstellung von Radio-markierter o-Jodhippursäure sind nicht befriedigend, da sie in ihrer praktischen Durchführbarkeit noch zu aufwendig und störanfällig sind. So beschreiben M. L. Thakur et al. im Int. J. appl. Radiat. Isotopes 26, 319 (1975) ein Verfahren, das sich im wesentlichen auf die von H. Elias et al. im Int. J. appl. Radiat. Isotopes 24, 26 (1973) beschriebene Schmelzmethode stützt. Zur Markierung wird bei diesem Verfahren die o-Jodhippursäure in Äthanol gelöst und mit Jod-123 in 0,1-molarer NaOH versetzt. Diese Lösung wird auf 180°C erhitzt und eine Weile bei dieser Temperatur gehalten. Nachdem das Lösungsmittel verdampft ist, wird der Rückstand geschmolzen und anschliessend aufgearbeitet.

Es stellte sich daher die Aufgabe, ein neues Verfahren zu entwickeln, das gut reproduzierbar ist und innerhalb kürzester Zeit eine sehr gute Austauschrate an markiertem Jod ermöglicht.

Es wurde nun gefunden, dass man dem erfindungsgemässen Verfahren in reproduzierbaren Austauschraten von über 99% Radio-Jod-markierte ortho-Jodhippursäure erhält. Die Zeit, die zwischen der Herstellung des markierten Jodids und der Verwendung der markierten Verbindung zur Diagnose liegt, beträgt je nach den gegebenenfalls durchgeführten Reinigungsschritten ca. 1/2 bis 1 Stunde. Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltene markierte o-Jodhippursäurelösung kann auch direkt ohne zusätzliche Reinigungsschritte in der Diagnostik verwendet werden.

Die Erfindung betrifft ferner eine Garnitur zur Ausführung des erfindungsgemässen Verfahrens enthaltend als Einzelbestandteile:

a) ein Gefäss mit radio-markiertem Alkalijodid-123, -131 oder -132 und

b) ein Gefäss mit dem gereinigten Alkalisalz der o-Jodhippursäure, Natriumjodid, Säure und Lösungsmittel.

Um zu hohen, reproduzierbaren Austauschraten zu kommen, ist es vorteilhaft, die eingesetzte ortho-Jodhippursäure hoch zu reinigen, um insbesondere Nebenprodukte zu eliminieren, die eine erheblich höhere Austauschgeschwindigkeit haben und sich daher als spezifisch hoch markierte Verunreinigungen bemerkbar machen können.

Zur Austauschmarkierung wird vorzugsweise die gereinigte ortho-Jodhippursäure in ihr Alkalisalz überführt oder direkt deren Alkalisalz mit einem möglichst trägerfreien

markierten Alkalijodid in Gegenwart einer Säure in Lösung erhitzt.

Als markierte Jodide kommen insbesondere Na-<sup>123</sup>Jodid, Na-<sup>131</sup>Jodid, K-<sup>123</sup>Jodid, K-<sup>131</sup>Jodid und andere markierte Alkalijodide sowie markiertes Ammoniumjodid in Betracht.

Für die Reaktion geeignete Säuren sind vornehmlich alle leicht oxidierenden Säuren, wie beispielsweise Schwefelsäure und Sulfonsäuren, davon insbesondere die Methansulfonsäure.

Als Lösungsmittel sind protische Lösungsmittel geeignet, wie beispielsweise Wasser, wässrige Alkohole wie Methanol, Ethanol u.a., und mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel, wie zum Beispiel Aceton. Vorzugsweise ist Wasser als das geeignetste Lösungsmittel anzusehen, wenn zur Austauschmarkierung das Alkalisalz der o-Jodhippursäure eingesetzt wird.

Um einen raschen Jodaustausch durchzuführen, wird die Reaktionslösung bevorzugt auf 120-180°C erhitzt. Besonders bevorzugt ist die Temperatur von 130-150°C, die in einem handelsüblichen Dampfsterilisator erhalten werden kann. Die > 99%ige Austauschrate wird in der Regel nach einer Reaktionszeit von 10-20 Minuten, vorzugsweise ca. 15 Minuten, erreicht.

Für die Austauschmarkierung ist es erforderlich, dass im sauren Milieu gearbeitet wird, bevorzugt ist ein pH-Wert von 5-6. Verwendet man daher beispielsweise eine wässrige Lösung des Natriumsalzes der o-Jodhippursäure und Radio-Jod-markiertes Natriumjodid, so muss mit der zugesetzten Säure ein pH-Wert von ca. 5 eingestellt werden.

Nach Beendigung der Reaktion kann die markierte o-Jodhippursäure aus ihrer Salzlösung mit konzentrierter HCl ausgefällt werden oder ohne Umfällung direkt diagnostische Verwendung finden.

Das markierte o-Jodhippursäurekristallat wird gewöhnlich anschliessend bei pH 7 als physiologisch verträgliches Salz, wie zum Beispiel als Alkali-, Äthanolamin-, L-Serin-Salz u.a., gelöst und ebenso wie die ohne Umfällung erhaltene markierte Salzlösung handelsüblich sterilisiert. Sie kann ohne Zusätze von Bakteriostatika sofort zur Diagnose verwendet werden.

Die Konzentration der markierten Salzlösung richtet sich nach der gewünschten spezifischen Aktivität und liegt vorzugsweise zwischen 1-100 mg/ml. Nach dem beschriebenen Verfahren ist der Gehalt an freiem Jodid kleiner als 0,1%. Damit ist das erfindungsgemässe Verfahren besonders geeignet, Radio-markierte o-Jodhippursäure darzustellen, die zur Nierenzintigraphie verwendet wird.

*Reinigung der o-Jodhippursäure*

Hoch gereinigte o-Jodhippursäure erhält man, indem man handelsübliche Ware mindestens zweimal aus Wasser umkristallisiert, aus dem Kristallat eine ca. 20%ige wässrige Natrium Salz-Lösung herstellt und diese in Aceton p.a. einfließen lässt. Das sich bildende Kristallat wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Das so erhaltene Natrium Salz ist in den Dünnschichtsystemen

1. Butanol/Äthanol/Ammoniak konz./Wasser, 11:1:2:1

2. Benzol/Eisessig/Essigester/Methanol, 6:4:4:3 einheitlich. Der Schmelzpunkt der freien Säure beträgt 177-178°C.

Bei der Umwandlung der freien Säuren in ihren Äthylester findet man bei der Prüfung im Gaschromatographen nur einen Peak.

*Beispiel 1**Herstellung von <sup>123</sup>J-o-Jodhippursäure*

Zur Austauschmarkierung wurden 50 mg des gereinigten o-Jodhippursäure-Natriumsalzes in ein 5 ml Rollrandfläschchen eingewogen und 1 µg NaJ, gelöst in 0,1 ml Wasser, zuge-

fügt. Das  $^{123}\text{J}$  wird als  $\text{Na}^{123}\text{J}$  gelöst, in n/100-Natronlauge hinzugefügt und mit Schwefelsäure ein pH ca. 5 eingestellt. Das Gesamtaustauschvolumen lag bei ca. 0,5 ml. Das Rollrandfläschchen wurde mit einer Siloprenkappe verschlossen und zugebördelt.

Bei geeigneter Grösse der das  $\text{Na}^{123}\text{J}$  enthaltenden Originalglasampulle kann man diese unmittelbar als Reaktionsgefäss verwenden, indem alle für den Austausch benötigten Substanzen direkt in die Glasampulle gegeben werden, und diese offen in das Rollrandfläschchen gestellt und dann zugebördelt wird. So entfallen etwaige Aktivitätsverluste der Überführung.

Das Rollrandfläschchen wurde anschliessend in einen handelsüblichen Dampfsterilisator gestellt, der auf  $100^\circ\text{C}$  vorgeheizt war. Anschliessend wurde der Dampfsterilisator 15 Minuten auf  $143^\circ\text{C}$  gehalten. Nach Abkühlen wurde das Rollrandflächchen geöffnet und anschliessend die  $^{123}\text{J}$ -o-Jodhippursäure mit HCl konz. gefällt, zentrifugiert bzw. abgesaugt. Zum Waschen des Zentrifuguats bzw. der Fällung wurde bei  $0^\circ\text{C}$  gesättigte o-Jodhippursäurelösung benutzt. Die Austauschrate lag über 99%. Das erhaltene  $^{123}\text{J}$ -o-Jodhippursäurekristalliat wurde in 5 ml Wasser bei pH 7 als Natriumsalz gelöst und handelsüblich sterilisiert.

### Beispiel 2

#### Herstellung von $^{131}\text{J}$ -o-Jodhippursäure

Das gereinigte o-Jodhippursäure-Natrium-Salz wurde analog Beispiel 1 mit NaJ, Wasser, Methansulfonsäure und  $\text{Na}^{131}\text{J}$  versetzt. Diese Lösung wurde ca. 10 Minuten auf  $150^\circ\text{C}$  gehalten und anschliessend analog wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Die Austauschrate lag über 99%, der Gehalt an freiem Jodid war kleiner als 0,1%.

### Beispiel 3

#### Herstellung von $^{123}\text{J}$ -o-Jodhippursäure

Das gereinigte o-Jodhippursäure-Natrium-Salz wurde analog Beispiel 1 mit NaJ, Wasser, Schwefelsäure und  $\text{Na}^{123}\text{J}$  versetzt. Diese Lösung wurde in einen Dampfsterilisator gestellt, der auf  $100^\circ\text{C}$  vorgeheizt war. Anschliessend wurde der Dampfsterilisator ca. 15 Minuten auf  $143^\circ\text{C}$  gehalten. Nach dieser Zeit ist der Austausch beendet und die Lösung gleichzeitig sterilisiert. Nach dem Abkühlen kann die Lösung unmittelbar zur Diagnose verwendet werden.