



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

201 754

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 26 01 78
(21) PV 550-78

(51) Int. Cl.³ A 61 B 6/ 00

(40) Zveřejněno 31 03 80
(45) Vydáno 30 04 83

(75)

Autor vynálezu HRADILEK PAVEL ing., ZBUZANY
KRONRÁD LEO ing., CSc., PRAHA a
KASÍKOVÁ MARIE, KRALUPY nad VLTAVOU

(54) Způsob výroby injekčního roztoku bengálské červeně značené radioaktivním izotopem jódu

1

Vynález řeší způsob výroby injekčního roztoku bengálské červeně značené radioaktivním izotopem jódu používaný v nukleární medicíně k funkčnímu vyšetření a zobrazování jater.

Bengálská červeně je organické barvivo obsahující směs halogenovaných fluoresceinů v níž převládá tetrachlorotetraiodofluorescein, tetrachlorotriiodofluorescein, tetrachlorodijodofluorescein, případně dichlorodijodofluorescein. Složení bengálské červeně různých značek není jednotné. Z hlediska nukleární medicíny, kde se využívá prakticky kvantitativního zachytu barviva z krve do jater, je nejvhodnější složkou směsi tetrachlorotetraiodofluorescein. Proto Československý lékopis 3 požaduje, aby injekční roztok bengálské červeně, značené radioaktivním izotopem jódu, obsahoval minimálně 70 % radioaktivity ve formě tetrachlorotetraiodofluoresceinu.

Skutečnost, že bengálská červeně je směsí řady halogenovaných fluoresceinů, jejíž složení se navíc od výrobce k výrobcí různí, přináší řadu potíží při přípravě značené bengálské červeně radioaktivním jódem pro nukleární medicínské použití. Značení bengálské červeně radioaktivním jódem je komplikovaný děj, v němž se patrně uplatňují dva základní typy reakcí: jednak jsou to jodační reakce, při kterých níže jodované fluoresceiny přecházejí na výše jodované účinkem jodačních činidel, ve kterých je obsažen určitý podíl radioaktivních atomů jódu. Druhým typem reakcí jsou výměnné reakce, při kterých neradioaktivní atom jódu v molekule jodovaného fluoresceinu je nahrazován radioaktivním atomem jódu.

Složení výchozí substance bengálské červeně rozhoduje podstatnou měrou o kvalitě značené bengálské červeně radioaktivním jódem i o výtěžku značení.

Jednou z prvních zpráv o značení bengálské červeně radioaktivním jódem ^{131}I je práce Liebstra a Andryška v *Nature* **184**, 913 (1959). Autoři pracovali při pH 5 za přítomnosti peroxidu vodíku. Raban a Gregora popsali v *International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **19**, 361 až 367 (1968) značení elementárním jódem v ethanol-steró-vém prostředí. Ve své další práci uveřejněné v *Nuclear Medicine* **7**, 257 až 265 (1968) se zmiňují o velmi rozdílném složení bengálských červení a z toho vyplývajícím různém chování v organismu. Proto někteří autoři, např. Desai a Hegesippe bengálskou červeně před použitím čistí, jak uvádějí v *International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **19**, 153 až 155 (1968). Vysokého výtěžku 99 % dosáhli Suner a Mitta, kteří pracovali v ethanolickém roztoku při pH 4 a tuto práci publikovali v *CNEA* - 234 (1969). Reakce probíhala při 55 °C po dobu 1 hod. O elektrolytickém značení se zmiňuje Mani v *Current Science* **35**, 590 až 591 (1966). Podrobnější studium průběhu značení Stanko a Irošnikova v článku publikovaném v *Isotopenpraxis* **8**, 592 až 258, (1972). Používají značení pomocí chloridu jedného. Nejprve otestovali složení bengálských červení různých značek. Z nich některé vybrali pro další experimenty, ve kterých proměřovali závislosti výtěžku na koncentraci jednotlivých reakčních složek a pH. Jinou souhrnnější prací je práce Hallaby a Raieh v *Isotopenpraxis* **2**, 4 (1966). Studují vliv řady reakčních podmínek - pH, teploty, doby reakce, koncentrací reakčních složek, specifické aktivity - na průběh reakce.

Při zhodnocení dosavadních metod se zjistí, že:

- ve všech případech je užito jako výchozí látky směsi jodovaných chlorofluoresceinů. To vede k nejednotnému produktu, což způsobuje nepříjemnosti při přípravě, kontrole a použití preparátu.
- způsoby přípravy jsou poměrně složité a zdoluhavé; většinou není všechen radioaktivní jód spotřebován pro označení bengálské červeně a je ho nutno z reakční směsi odstraňovat - obvykle pracovním přesražováním. Reakční doba bývá obvykle řádu hodin a proto celková doba přípravy injekčního preparátu trvá až několik dní.
- vzhledem k dlouhé době přípravy značené bengálské červeně je dosud převážně používán nuklid ^{131}I , který již dnes není perspektivní z hlediska radiační zátěže pacienta.
- metody, při kterých se pracuje s elementárním radioaktivním jódem jsou závažné z hlediska bezpečnosti práce.

Tyto nevýhody odstraňuje způsob výroby injekčního roztoku bengálské červeně značené radioaktivním izotopem jódu podle vynálezu, při kterém se pro její přípravu použije předem připravená neradioaktivní reakční směs sestávající z roztoku tetrachlorotetrajodo fluoresceinu o koncentraci 10^{-1} až 10^{-4} mol/l acetátovém pufru o hodnotě pH 4 až 6 a peroxidu vodíku o koncentraci 10^{-3} až 1 mol/l ke které se přidá 10 až 500 MBq radioaktivního roztoku jodidu sodného a takto vzniklý roztok se po případném zahřátí na teplotu 50 až 100 °C smísí v poměru 1:5 až 1:20 s druhým, předem připraveným neradioaktivním roztokem obsahujícím dihydrogenfosforečnan sodný o koncentraci 10^{-2} až 10^{-6} mol/l a popřípadě komplexon 3 o koncentraci 10^{-2} až 10^{-6} mol/l.

Při způsobu výroby injekčního roztoku podle vynálezu se používá na rozdíl od dosavadních metod chromatograficky čistý tetrachlorotetrajodofluorescein, což vede k jednotnému produktu. Vysoký radiochemický výtěžek umožňuje převést přípravu do předem připravené soupravy, kde není nutno odstraňovat nezreagovaný jodid. Značení bengálské červeně způsobem podle vynálezu je velmi jednoduché, přináší úsporu času a je možno je provádět přímo na pracovišti nukleární medicíny. Neradioaktivní soupravy mohou být několik týdnů pohotově v zásobě za předpokladu, že jsou uchovány při teplotě 0 až 4 °C.

Souprava připravená způsobem podle vynálezu je zvláště vhodná pro značení izotopem ^{123}I , který má výhodné vlastnosti při užití v nukleární medicíně a který se za-

činá v poslední době používat. Tyto vlastnosti jsou krátký poločas, nízká radiační zátěž pacienta a vhodná energie záření pro detekci. Zavedení souprav zvyšuje bezpečnost práce, neboť se pracuje vždy pouze s nízkou aktivitou a příprava je navíc prováděna jen tehdy, je-li to nutné.

Příklad

Připraví se první roztok tak, že jeden gram chromatograficky čistý dvojsodný soli tetrachlorotetraiodofluoresceinu se rozpustí v 70 ml vodného roztoku octanu sodného o koncentraci $4 \cdot 10^{-1}$ mol/l. Po rozpuštění, které je možno urychlit zahřátím, se přidá 20 ml kyseliny octové o koncentraci $4 \cdot 10^{-1}$ mol/l. Dále se přidá 1 ml 30 % peroxidu vodíku. pH tohoto roztoku se upraví na hodnotu 5,0 octanem sodným nebo kyselinou octovou a roztok se doředí na objem 100 ml. Takto připravený první roztok se filtruje miliporovou filtrací a plní po jednom ml do nádobek o objemu 10 ml. Druhý roztok se připraví tak, že do 500 ml vody pro injekce se přidá 0,65 g hydroxidu sodného, 50 mg bezvodého dihydrogenfosforečnanu sodného a 3,3 mg chelatonu III. Po rozpuštění a doředění na objem 800 ml se roztok filtruje miliporovou filtrací. Takto připravený druhý roztok se plní po 8 ml do nádobek o objemu 10 ml. K nádobce obsahující první roztok se injekční stříkačkou skrze zátku přidá 40 MBq radioaktivního roztoku jodidu sodného - $\text{Na } ^{123}\text{I}$. Po zatřepání se nádobka ponoří na 30 min. do vroucí vodní lázně. Potom se injekční stříkačkou přidá celý objem nádobky obsahující druhý roztok. Po zatřepání je preparát připraven k použití.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby injekčního roztoku bengálské červeně značené radioaktivním izotopem jódu, používaný v nukleární medicíně k funkčnímu vyšetření a zobrazování jater, vyznačující se tím, že do předem připravené neradioaktivní reakční směsi sestávající z roztoku tetrachlorotetraiodofluoresceinu o koncentraci 10^{-1} až 10^{-4} mol/l v acetátovém pufru o hodnotě pH 4 až 5 a peroxidu vodíku o koncentraci 10^{-3} až 1 mol/l se přidá 10 až 500 MBq radioaktivního roztoku jodidu sodného a takto vzniklý roztok se po případném zahřátí na teplotu 50 až 100 °C smísí v poměru 1:5 až 1:20 s druhým, předem připraveným neradioaktivním roztokem obsahujícím dihydrogenfosforečnan sodný o koncentraci 10^{-2} až 10^{-6} mol/l a popřípadě komplexon 3 o koncentraci 10^{-2} až 10^{-6} mol/l.