



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

058219433
188692
(11) (B1)

(51) Int. Cl.²
C 07 C 101/42

[22] Přihlášeno 15 04 77

[21] (PV 2489-77)

[40] Zveřejněno 30 06 78

[45] Vydáno 15 07 81

[75]

Autor vynálezu

Ing. PAVEL HRADILEK, ZBUZANY, ing. LEO KRONRÁD, CSc.,
a ing. KAREL KOPIČKA, PRAHA

(54) Způsob výroby radioaktivních jodovaných derivátů kyseliny hippurové

1

Vynález se týká způsobu výroby radioaktivních derivátů kyseliny hippurové.

Radioaktivní jodované deriváty organických sloučenin jsou v současné době významnou měrou používány v nukleární medicíně. Nejvýznamnější látkou této skupiny je kyselina o-jodhippurová-¹³¹I, používaná rutinně k vyšetřování funkce ledvin. Možnosti použití m- a p-derivátů této látky jsou, vzhledem k jejich větší stabilitě, v současné době předmětem experimentálních studií.

Kyselina o-jodhippurová je běžně připravována ve formě značené radioaktivními izotopy jodu ¹³¹I (T/2 = 8,05 dne) a ¹²⁵I (T/2 = 57,4 dne) a komerčním způsobem dodávána ve formě injekčního roztoku na pracoviště nukleární medicíny. Výhledově se uvažuje o jejím používání ve formě značené radioaktivním izotopem jodu ¹²³I (T/2 = 13 h.), který je z hlediska radiační zátěže pacientů daleko vhodnější pro humánní aplikaci.

Ve všech uvedených případech musí výsledný preparát odpovídat lékopisným požadavkům. Ideální způsob přípravy z hlediska časové úspory je takový, který dovoluje, aby výsledný produkt mohl být po drobných úpravách bezprostředně používán. Tento požadavek nabývá zvláště na

2

významu v případě preparátů značených jodem ¹²³I, kde vzhledem k podstatně kratšímu poločasu radionuklidu vyvstává nutnost častějších dodávek.

- Požadavky na odběr již v současné době vyráběného preparátu kyseliny o-jodhippurové-¹³¹I stále vzrůstají, takže je nutno zpracovávat množství aktivity řádu desítek GBq při jednom produkčním cyklu. V takovém případě vzrůstá závažnost rychlého, bezpečného a co nejjednoduššího provedení výměnné reakce při dosažení co nejvyššího výtěžku reakce.

„ Příprava radioaktivních jodovaných derivátů kyseliny hippurové se provádí v současné době téměř výhradně pomocí výměnné reakce mezi neaktivním atomem jodu vázaným v organické molekule a radioaktivním atomem jodu v anorganické formě.

„ V odborné literatuře je pro uskutečnění výměnné reakce v řadě případů popsáno použití radioaktivního jodu v elementární formě [1,2,3,4,5]. Společnou nevýhodou různých variant této metody je možnost úniku těkavého radiojodu do ovzduší vedoucí ke zvyšování rizikovosti práce a relativně nízké výtěžky značeného produktu.

„ Pro přípravu kyseliny o-jodhippurové-¹³¹I výměnnou reakcí bývá také používán jodmonochlorid (6); hlavní nevýhodou této

metody je složitý způsob odstraňování nezreagovaného monojodchloridu.

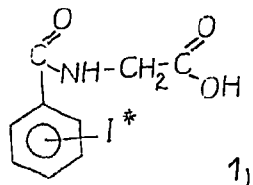
Rovněž způsob provedení výměnné reakce mezi radioaktivním jodem a neaktivní molekulou organické látky v prostředí ethylalkoholu [7,8] předpokládá zdlouhavé převedení výsledného produktu do vodného roztoku.

Obecnou nevýhodou všech dosud uvedených metod je poměrně dlouhá doba průběhu vlastní výměnné reakce (řádově hodiny) a malá reprodukovatelnost výtěžků dostačujících pro rutinní výrobu.

Podstatného zkrácení doby průběhu výměnné reakce lze dosáhnout při použití skelného prachu v reakční směsi jako katalysátoru [9]. Nevýhodou tohoto způsobu je komplikovaná výrobní aparatura vzhledem k nutnosti míchat reakční směs za varu a možnost výluhu ze skelného prachu. V provozním měřítku lze touto metodou dosáhnout zhruba 60 — 65% výtěžku; přičemž výtěžek je velmi silně závislý na pH reakční směsi; kde změna o 0,2 jednotky vede ke snížení výtěžku až o 10 %.

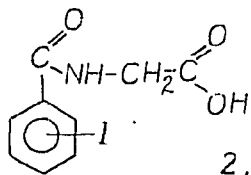
Rychlého průběhu výměnné reakce u jiných org. jodovaných sloučenin lze také dosáhnout přidávkem síranu měďnatého do reakční směsi [10], udávané výtěžky však v průměru nepřevyšují 85 %.

Většinu uvedených nevýhod odstraňuje způsob výroby chemických látek obecného vzorce [1],



1,

kde I* představuje radioaktivní atom jodu v poloze o-, m-, nebo p- podle vynálezu, jehož podstatou je způsob výroby, při kterém se vodný roztok látky obecného vzorce (2)



2,

kde atom jodu je v poloze o-, m-, nebo p- uvede ve styk se sloučeninou obsahující radioaktivní jodidový anion za přítomnosti iontů platiny nebo paládia, načež se anorganické nečistoty z reakční směsi odstraní, například filtrací a prolitím přes sloupec chloridu stříbrného.

Vynález využívá poznatku, že nukleofilní substituce na benzenové jádro je katalyzována stopami platinových kovů, v důsledku čehož probíhá výměnná reakce značně vyšší rychlostí než za běžných podmínek. Další výhodou vynálezu je dosažení až 99% výtěžnosti, čímž se současně usnadňuje při-

padně odstraňování nezreagovaného radioaktivního jodu.

Příklad 1

Do reakční směsi obsahující 10^{-1} M roztok kyseliny o-jodhippurové a 10^{-4} M roztok jodidu sodného o pH 5,0 se přidá roztok kyseliny chloroplatické tak, aby výsledná koncentrace iontů platiny byla 10^{-4} M. Po přidání 1 GBq roztoku jodidu sodného- ^{131}J (bez nosiče) se reakční směs zahřeje na dobu 1 až 3 minut na teplotu 90°C . Po ochlazení se upraví pH roztoku na hodnotu 7,0 a nezreagované nečistoty se odstraní filtrací a prolitím přes kolonku plněnou chloridem stříbrným. Výtěžek značení je 99 %.

Příklad 2

Postupuje se stejně jako u příkladu 1 s tím rozdílem, že místo kyseliny chloroplatické se použije roztok chloridu paládnatého a reakční směs se zahřívá po dobu 3 až 10 min. Výtěžek značení je 99 %.

Příklad 3

Postupuje se stejně jako u příkladu 1 s tím rozdílem, že místo roztoku kyseliny o-jodhippurové se použije roztok kyseliny m-jodhippurové a reakční směs se zahřívá na teplotu 100°C . Výtěžek značení je 82 %.

Příklad 4

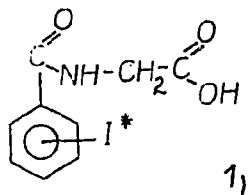
Postupuje se stejně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že místo roztoku jodidu sodného- ^{131}J se použije roztok jodidu sodného- ^{125}J . Výtěžek značení je 99 %.

Literatura:

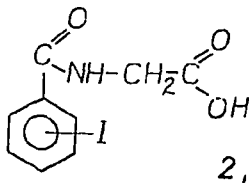
- Joshi, G. C.; Sing. B.; Zutshi, N. D.; Chakrahasty, K. P.: Proc. Nucl. and Rad. Chem. Symp., 1966, Bombay, p. 303, CA 65, 20421 f (1966).
- Hozinchi, K.; Behmens, K.: Conf. Internam. Radiois. 1° Montevideo 1963, 273 CA 65, 259 g (1966).
- de Salas, G. N. B.; Mitta, A. E. A.: Radiochem, Acta 15, 92 (1971).
- Mani, R. S.: Curr. Sci 35, 401 (1966).
- Hallaba, E.; Raieb, M.: Atompraxix 15, 1 (1969).
- Anglilei, L. J.: Internat. J. Appl. Rad. Isotopes 15, 95 (1964).
- Marcopoulos, CH. A.: Radiochem. Acta 8, 170 (1967).
- Elekes, I.; Koritsanszky, D.: Gyogyszereszet 10, 65 (1966).
- Spěváček, V.: Zpráva P-09-335-053-07-04 ÚJV Řež 1973.
- Hoey, G. B.; Peckels, F. R.; Peckels, D. R.; Wiegert, P. E.: US Patent 3 814 764 4 June 1974.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby radioaktivních jodovaných derivátů kyseliny hippurové obecného vzorce (1)



kde I* představuje radioaktivní atom jodu ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I nebo ^{132}I v poloze o-, m- nebo p-, používaných v nukleární medicíně k funkčnímu vyšetření ledvin, využívající výměnné reakce mezi jodovaným derivátem kyseliny hippurové vzorce (2)



kde atom jodu je v poloze o-, m- nebo p- a sloučeninou obsahující radioaktivní jodidový anion $^{123}\text{I}^-$, $^{125}\text{I}^-$, $^{131}\text{I}^-$ nebo $^{132}\text{I}^-$, vyznačený tím, že k roztoku nebo reakční směsi obsahující kyselinu monojodhippurovou ve vodném roztoku o koncentraci 10^{-1} až 10^{-4} mol/l a hodnotě pH 3,5 až 6,0 se nejprve přidá vodný roztok obsahující platinové nebo paládiové ionty na hodnotu koncentrace kovu v reakční směsi 10 až 10^{-6} g/l a potom se přidá roztok jodidu obsahující radioaktivní jod, na hodnotu koncentrace jodidu v reakční směsi 10^{-2} až 10^{-6} mol/l a takto vzniklá reakční směs po případném zahřátí reaguje po dobu 1 až 10 min.