



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.<sup>3</sup> 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 isotopem jódu

1

Vynález řeší způsob výroby injekčního roztoku kyseliny o-jodhippurové, značené radioaktivním isotopem 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  $^{131}\text{J}$  ( $T_{1/2} = 6,95 \cdot 10^5 \text{s}$ ) a  $^{125}\text{J}$  ( $T_{1/2} = 4,95 \cdot 10^6 \text{s}$ ) a je komerčně dodávána na pracoviště nukleární medicíny. Nejnověji je tento preparát připravován i ve formě značené  $^{123}\text{J}$  ( $T_{1/2} = 4,68 \cdot 10^4 \text{s}$ ), který je z hlediska radiační zátěže pacientů daleko vhodnější pro humánní aplikaci. Krátký poločas  $^{123}\text{J}$  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  $^{131}\text{J}$  a  $^{125}\text{J}$ , 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. Acta 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 léčkové 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 závažná.

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  $1,4\text{ }\mu\text{g/ml}$ , 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  $^{123}\text{J}$ ,  $^{125}\text{J}$ ,  $^{131}\text{J}$  a  $^{132}\text{J}$ . 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  $2 \cdot 10^{-1}\text{ mol/l}$  a hodnotě pH 4,5 až 5,0 a chlorid mědný o koncentraci  $10^{-4}\text{ mol/l}$ . Roztok se filtruje miliporovou filtrací (např. filtr Synpor o velikosti pórů  $0,22\text{ }\mu\text{m}$ ) a plní se do penicilinek o objemu 10 ml.

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

K lahvičce obsahující roztok 1 se injekční stříkačkou skrze zátku přidá potřebné množství radioaktivního roztoku jodidu sodného -  $\text{Na } ^{123}\text{J}$ . 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 -  $^{123}\text{J}$  se použije radioaktivního roztoku jodidu sodného -  $^{125}\text{J}$ .

#### Příklad 3

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

### 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  $^{123}\text{J}$  nebo  $^{125}\text{J}$  nebo  $^{131}\text{J}$ , 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  $\text{Na } ^{123}\text{J}$  nebo jodidu sodného  $\text{Na } ^{125}\text{J}$  nebo jodidu sodného  $\text{Na } ^{131}\text{J}$  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.