



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

221884

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 B 23/00
C 07 C 101/30
C 07 G 15/00//
A 61 G 49/02

(22) Přihlášeno 22 10 81
(21) (PV 7722-81)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 06 85

(75)
Autor vynálezu

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

(54) Způsob výroby thyroxinu značeného radioaktivním izotopem jodu

Vynález se týká způsobu přípravy thyroxinu, značeného radioaktivním izotopem jodu. Podstatou vynálezu je to, že se nejprve k vodně alkoholickému roztoku thyroxinu přidá roztok elementárního jodu a bezprostředně nato roztok radioaktivního jodidu sodného.

Vynález řeší způsob výroby thyroxinu značeného radioaktivním izotopem jodu, používané-
ho v medicíně k vyšetření in vitro, která umožňují sledování funkce štítné žlázy.

Thyroxin (3,3',5,5'-tetrajodo-L-thyronin) je jedním z hormonů, produkovaných štítnou
žlázou. Thyroxin značený radioaktivním jodem ^{131}I nebo častěji ^{125}I je dnes komerčně dodá-
ván do lékařských laboratoří a jeho spotřeba má vzhledem k rozvoji zdravotnictví silně
stoupající tendenci. Je dodáván buď spolu s protilátkou, standardy, pufrů apod. ve formě
kitu pro RIA (radioimmunoassayová) vyšetření nebo samostatně pro jiná (např. ETR - effective
thyroid ratio) vyšetření.

Pro přípravu tohoto preparátu je popsána celá řada metod. Společným znakem velké sku-
piny jodačních metod je přidavek oxidačního činidla do reakční směsi. Oxidační činidlo pře-
vádí radioaktivní jodid na jod, který se pak zúčastní vlastní výměnné reakce s molekulou
thyroxinu. Stanko a Volkov v patentu SSSR 471 892 a mnozí jiní používají jako oxidační či-
nidlo chlorid jodný. Značení pomocí chloraminu T popisují v poslední době v přehledném
článku např. Hanafiah a Hubeis v *Majalah BATAN 2*, 19 až 27 /1976/. V menší míře jsou jako
oxidační činidla používána jodičnan draselný, peroxid vodíku, laktoperoxidasa, chlorperoxi-
dasa nebo je radioaktivní jodid oxidován elektrochemicky.

Nevýhodou těchto metod je nutnost separace produktu od přidaného oxidačního činidla,
od redukčního činidla, přidávaného ve velkém množství k zastavení reakce, případně od jo-
dovaných nečistot. Separace je zdlouhavá operace, která se provádí srážením, pomocí ionexů
a nejčastěji gelovou chromatografií. Přesto jsou nejčastěji tyto metody používány pro ru-
tinní přípravu značeného thyroxinu.

Jinou cestou přípravy je izotopová výměnná reakce za přítomnosti elementárního jodu.
Popsal ji např. A. Hoyer v *Acta Chem. Scand.* 22, 695 až 696 /1968/ nebo L. Anghilleri
v *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 14, 328 až 330 /1963/. Metoda poskytuje čistší a stabilnější
preparát než preparáty získané jodačními metodami. Podle uvedených prací byl při této me-
todě k roztoku radioaktivního jodidu přidáván roztok elementárního jodu a potom roztok
thyroxinu, nebo podle jiné verze k roztoku radioaktivního jodidu přidáván roztok thyroxinu
a potom roztok elementárního jodu. Pokud jsou reakční komponenty přidávány v tomto pořadí,
reakce má nízký výtěžek. To vede i k nízké specifické aktivitě získaného preparátu a je
důvodem proč metoda nebyla prakticky využívána.

Tuto nevýhodu odstraňuje způsob přípravy podle vynálezu, kdy k vodně alkoholickému roz-
toku thyroxinu přidáme nejprve roztok elementárního jodu a bezprostředně nato roztok radio-
aktivního jodidu sodného. Po několika minutách provedeme separaci od nezreagovaného jodidu
(separace oxidačního činidla, pomocných látek apod. odpadá) a preparát naředíme na požado-
vanou objemovou aktivitu. Díky optimalizaci reakčních podmínek podle vynálezu reakce pro-
bíhá s vysokým výtěžkem a specifická aktivita získaného preparátu je oproti dříve popsaným
způsobům dostatečná pro některá vyšetření (např. ETR). Preparát vykazuje dobrou stabilitu
po dobu delší než dva měsíce (obvyklá doba použití).

P ř í k l a d

0,2 mg thyroxinu se rozpustí v 0,6 ml čistého etanolu. Po rozpuštění se přidá 0,5 ml
vody. K tomuto roztoku se přidá 50 μl roztoku 10^{-3} M jodu v etanolu. Po 15 sekundách reakce
se přidá 100 μl roztoku radioaktivního jodidu sodného Na^{125}I (PLR kód RJ-55-300) spolu
s 5 μl 10^{-3} M vodného roztoku neradioaktivního jodidu sodného. Po 10 minutách se provede
separace od nezreagovaného jodidu a naředění roztokem etanol:voda (1:1) na požadovanou
objemovou aktivitu.

Reakce proběhne s výtěžkem asi 80 %. Získaný preparát má specifickou aktivitu kolem
4 GBq/mg.

Oproti dosavadním výsledkům dosahovaným touto metodou (ovšem prakticky neuplatněným) je tato hodnota 5 až 10x vyšší, což umožňuje preparát prakticky využít pro některá lékařská vyšetření. Oproti současně používaným metodám jodace za přítomnosti oxidačních činidel (chloraminu apod.) je dosažená specifická aktivita až 12x nižší a získaný preparát tedy pro všechny požadované účely nevyhovuje. Výhodou ovšem je možnost podstatně jednodušší separace od nezreagovaných složek, takže celková doba přípravy v příkladu uvedená je asi 20 minut, zatímco příprava pomocí jodační metody včetně separace trvá několik hodin.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby thyroxinu značeného radioaktivním izotopem jodu, při kterém se na 10^{-2} až 10^{-5} M vodně alkoholický roztok thyroxinu působí roztokem elementárního jodu a roztokem radioaktivního jodidu sodného vyznačený tím, že se nejprve k vodně alkoholickému roztoku thyroxinu přidá roztok elementárního jodu a bezprostředně nato roztok radioaktivního jodidu sodného.