



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

## 249288

(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 43/00

(22) Přihlášeno 06 11 84

(21) PV 8428-84

(40) Zveřejněno 14 08 86

(45) Vydáno 15 02 88

(75)

Autor vynálezu

KOPIČKA KAREL ing., KLECANY, HRADILEK PAVEL ing., ČERNOŠICE,  
KRONRÁD LEO ing. CSC., PRAHA

### (54) Způsob výroby injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jodu

Řešení se týká způsobu výroby injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jodu. Podstatou řešení je to, že na předem připravenou reakční směs sestávající z chromatograficky čistého monojód-bromsulfaleinu ve vodném roztoku o koncentraci  $10^{-1}$  až  $10^{-4}$  mol/l o hodnotě pH 2,0 až 8,0 a chloridu měďného o koncentraci  $10^{-2}$  až  $10^{-5}$  mol/l se působí roztokem 50 až 2 000 MBq radioaktivního jodidu sodného Na  $^{123}\text{I}$  nebo jodidu sodného Na  $^{125}\text{I}$  nebo jodidu sodného Na  $^{131}\text{I}$  a takto vzniklý roztok se po zahřátí na teplotu 80 až 120 °C smísí v poměru 1:5 až 1:20 s druhým připraveným neradioaktivním roztokem obsahujícím dihydrogenfosforečnan sodný o koncentraci  $10^{-2}$  až  $10^{-6}$  mol/l a komplexon 3 o koncentraci  $10^{-3}$  až  $10^{-6}$  mol/l. Podstata řešení může být uplatněna u výrobců radiofarmak, případně na odděleních nukleární medicíny.

Vynález řeší způsob přípravy injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jódu používaného v nukleární medicíně k funkčnímu vyšetření jater.

Bromsulfalein (dvojsodná sůl 4, 5, 6, 7-tetrabromftalein-3,3-disulfonové kyseliny) značený radioaktivním izotopem jódu je nejčastěji připravován jodací neradioaktivní substance pomocí chloridu jodného značeného radioaktivním izotopem jódu v kyselém prostředí.

Je známa reakce, kdy se joduje v prostředí vroucího metanolu na rozdíl od jodace ve vodě. Zkoušena byla též jodace bromsulfaleinu radioaktivním jodem za pomoci peroxidu vodíku nebo chloraminu T a elektrolytická jodace, ale výtěžky nedosahovaly takového stupně jako v případě jodace chloridem jodným, v případě značení pomocí peroxidu vodíku dosáhly maximálně 89 %.

Společná nevýhoda všech výše uvedených metod je ta, že nevzniká jednotný a definovaný produkt. Názory na složení značeného bromsulfaleinu se různí. Uvádí se např., že dochází zřejmě k výměně bromového atomu v molekule bromsulfaleinu za jód, někdy se uvádějí složení preparátu jako směs monojodbromsulfaleinu a dijodbromsulfaleinu, jejichž poměr je sice možno regulovat volbou reakčních podmínek, ale které jsou vždy v preparátu přítomny, pouze při velkém nadbytku jodačního činidla vzniká takřka výhradně dijódderivát.

Dosud komerčně vyráběné preparáty tedy obsahují jako převládající složku nezreagovaný nejódovaný bromsulfalein a dále v určitém poměru zastoupené mono- a dijodbromsulfalein. Přítom biologické chování jednotlivých složek je různé, a proto je třeba připravit značený dijodbromsulfalein pomocí izotopové výměnné reakce ve vysoké radiochemické čistotě. Pro některé účely, zejména funkční testy, je výhodnější používat monojodbromsulfalein, který má rychlejší průběh vylučování z organismu.

Uvedené metody jsou tedy ztíženy určitými nevýhodami, které odstraňuje postup přípravy injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jódu podle vynálezu, při kterém se na předem připravenou reakční směs sestávající z chromatograficky čistého monojodbromsulfaleinu ve vodném roztoku o koncentraci  $10^{-4}$  až  $10^{-1}$  mol/l a hodnotě pH 2,0 až 8,0 a chloridu měďného o koncentraci  $10^{-5}$  až  $10^{-2}$  mol/l působí roztokem 50-2000 MBq radioaktivního jodidu sodného  $\text{Na}^{123}\text{I}$  nebo jodidu sodného  $\text{Na}^{125}\text{I}$  nebo jodidu sodného  $\text{Na}^{131}\text{I}$  a takto vzniklý roztok se po zahřátí na teplotu 80 až 120 °C smísí v poměru 1:5 až 1:20 s druhým připraveným radioaktivním roztokem obsahujícím dihydrogenfosforečnan sodný o koncentraci  $10^{-2}$  až  $10^{-6}$  mol/litr a komplexon 3 o koncentraci  $10^{-2}$  až  $10^{-6}$  mol/l.

Postup podle řešení je vhodnější i z hlediska radiační bezpečnosti, neboť se na rozdíl od dosavadních postupů nepracuje s radioaktivním elementárním jodem, který snadno tvoří aerosoly.

Postup je vhodný pro hromadného výrobce radiofarmaceutických preparátů nebo pro oddělení nukleární medicíny.

#### P ř í k l a d

K 0,1 ml  $5 \times 10^{-2}$  M roztoku chromatograficky čistého monojodbromsulfaleinu v acetátovém pufru o pH 3 se přidá 0,5 mg jemně třešného chloridu měďného a zahřeje na glykolové lázni po dobu 5 minut tak, aby se směs neodpařovala. Poté se přidá 0,1 ml radioaktivního jodidu sodného a směs se zahřívá na vodní lázni v zapertlované lahvičce. Po skončení reakce se produkt zfiltruje přes kolonku se směsí chloridu stříbrného a písku v poměru 1:3 nebo přes filtrační papír nasycený chloridem stříbrným a naředěním, úpravou pH a sterilizací se adjustuje do výsledné lékové formy. Výtěžek značení je 98 %.

## P Ř E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

Způsob výroby injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jódu, vyznačený tím, že se na předem připravenou reakční směs sestávající z chromatograficky čistého monojodbromsulfaleinu ve vodném roztoku o koncentraci  $10^{-4}$  až  $10^{-1}$  mol/l a hodnotě pH 2,0 až 8,0 a chloridu měďného o koncentraci  $10^{-5}$  až  $10^{-2}$  mol/l působí roztokem 50-2 000 MBq radioaktivního jodidu sodného Na  $^{123}\text{I}$  nebo jodidu sodného Na  $^{125}\text{I}$  nebo jodidu sodného Na  $^{131}\text{I}$  a takto vzniklý roztok se po zahřátí na teplotu 80 až 120 °C smísí v poměru 1:5 až 1:20 s druhým připraveným neradioaktivním roztokem obsahujícím dihydrogenfosforečnan sodný o koncentraci  $10^{-2}$  až  $10^{-6}$  mol/l a komplexon 3 o koncentraci  $10^{-2}$  až  $10^{-6}$  mol/l.