



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

249289

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 43/00

(22) Přihlášeno 06 11 84
(21) PV 8429-84

(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 vynálezu je to, že na předem připravenou reakční směs sestávající z chromatograficky čistého bromsulfaleinu ve vodném roztoku o koncentraci 10^{-1} až 10^{-4} mol/l a hodnotě pH 2,0 až 8,0 a peroxidu vodíku o koncentraci 10^{-1} až 10^{-3} mol/l se působí roztokem 50-2 000 MBq radioaktivního jodidu sodného Na^{123}I nebo jodidu sodného Na^{125}I nebo jodidu sodného Na^{131}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. Řešení může být uplatněno u výrobců radiofarmak a 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. Někdy se joduje v prostředí vroucího metanolu, oproti jodaci ve vodě. Zkoušena byla též jodace bromsulfaleinu radioaktivním jódem 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 dosahovaly maximálně 89 %.

Společným nedostatkem všech výše uvedených metod je fakt, že nevzniká jednotný a definovaný produkt. Názory na složení značeného bromsulfaleinu se různí, uvádí se, že zřejmě dochází k výměně bromového atomu za jód. Některé prameny uvádějí složení preparátu jako směs monojódbromsulfaleinu a dijódbromsulfaleinu, jejichž poměr je sice možno volbou reakčních podmínek regulovat, ale které jsou vždy přítomny v preparátu, pouze při velkém nadbytku jodačního činidla vzniká takřka výhradně dijódderivat.

Dosud komerčně vyráběné preparáty tedy obsahují jako převládající složku nezreagovaný bromsulfalein a dále v určitém poměru zastoupené mono- a dijódbromsulfalein. Přitom biologické chování jednotlivých složek je různé a proto je třeba připravit značený dijódbromsulfalein pomocí izotopové výměnné reakce ve vysoké radiochemické čistotě.

Pro některé účely, zejména funkční testy, je výhodnější používat monojódbromsulfalein, který má rychlejší průběh vylučování z organismu. Uvedené nevýhody odstraňuje postup podle vynálezu. Příprava injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jódu je zde prováděna tak, že se na předem připravenou neradioaktivní reakční směs, sestávající z chromatograficky čistého bromsulfaleinu ve vodném roztoku o koncentraci 10^{-1} až 10^{-4} mol/l a hodnotě pH 2,0 až 8,0 a peroxidu vodíku o koncentraci 10^{-1} až 10^{-3} mol/l působí roztokem 50-2 000 MBq radioaktivního jodidu sodného Na ^{123}I nebo jodidu sodného Na ^{125}I nebo jodidu sodného Na ^{131}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.

Popsaný postup poskytuje jednotný produkt za krátkou dobu ve vysokém výtěžku. To umožňuje připravovat produkt jednoduchým způsobem z předem připravené reakční směsi, kterou je možno několik měsíců skladovat. To je výhodné zvláště při přípravě preparátu značeného izotopem ^{123}I , který má krátký poločas (13 hodin) a kde je nutné provádět značení rychle a s vysokým výtěžkem. Postup podle vynálezu je vhodnější i z hlediska radiační bezpečnosti, neboť se na rozdíl od dosavadních postupů nepracuje s radioaktivním elementárním jódem, který snadno tvoří aerosoly.

P ř í k l a d 1

K 1 ml 10^{-2} M roztoku chromatograficky čistého bromsulfaleinu v 0,2 M acetátovém pufru o pH 5,0 se přidá 0,2 ml jodidu sodného Na ^{131}I , zahřívá se 4 minuty na vroucí vodní lázni, přidá se 0,1 ml 3% peroxidu vodíku a zahřívá se dále na vodní lázni dalších 10 minut. Takto vzniklá směs se upraví do konečné lékové formy přidáním 9 ml roztoku obsahujícího 10^{-4} M dihydrogenfosforečnan sodný a 10^{-4} M komplexon 3.

P ř í k l a d 2

Postupuje se stejně jako v případě 1 s tím rozdílem, že reakční směs bromsulfaleinu a peroxidu vodíku je předem připravena a uchována v zapertlované lahvičce (penicilince) a že místo jodidu sodného Na ^{131}I se použije jodid sodný Na ^{123}I , který se přidá injekční stříkačkou skrz zátku. Takto vzniklá reakční směs se zahřívá přímo v penicilince na vodní lázni.

Úprava do konečné lékové formy se provede stejně jako v příkladu 1.

Postup podle vynálezu umožňuje vyrábět uvedený preparát i bezprostředně na pracovišti uživatele. Je proto možné připravovat jej podle skutečné potřeby a není nutno jej mít neustále na skladě. Jeho pohotová příprava podle vynálezu umožňuje značení i krátkodobými radionuklidy jódu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby injekčního roztoku bromsulfaleinu značeného radioaktivním izotopem jódu, vyznačený tím, že se na předem připravenou neradioaktivní reakční směs, sestávající z chromatograficky čistého bromsulfaleinu ve vodném roztoku o koncentraci 10^{-1} až 10^{-4} mol/l a hodnotě pH 2,0 až 8,0 a peroxidu vodíku o koncentraci 10^{-1} až 10^{-3} mol/l působí roztokem 50-2 000 MBq radioaktivního jodidu sodného Na ^{123}I nebo roztokem jodidu sodného Na ^{125}I nebo roztokem jodidu sodného Na ^{131}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.