



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

253845

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 53/19

(22) Přihlášeno 02 06 86

(21) PV 4001-86

(40) Zveřejněno 16 04 87

(45) Vydáno 15 08 88

(75)

Autor vynálezu

HRADILEK PAVEL ing., ČERNOŠICE, PERESZLÉNYIOVÁ EVA Pharm. dr., BRATISLAVA,
KRONRÁD LEO ing. CSc., KASALICKÝ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy injekčního roztoku 18 - I - oktadekanové kyseliny značené radioaktivním izotopem jodu

Řešení se týká způsobu přípravy injekčního roztoku 18-I-oktadekanové kyseliny značené radioaktivním izotopem jodu. Podstatou řešení je to, že k etanolickému roztoku 18-I-oktadekanové kyseliny se přidá etanolický roztok jodu ^{123}I a tato reakční směs je zahřívána pod zpětným chladičem na vodní lázni. Vzniklý meziprodukt je čištěn filtrací přes papír sycený chloridem stříbrným a po redukci jeho objemu je rozpuštěn ve vodním roztoku lidského séra - albuminu. Podstata řešení může být uplatněna u výrobců radiofarmak.

Vynález řeší způsob přípravy injekčního roztoku 18-I-oktadekanové kyseliny značené radioaktivním izotopem jódu ^{123}I . Tento preparát je používán v nukleární medicíně k diagnostice ischemické srdeční choroby.

Štěpení mastných kyselin s dalším uhlíkovým řetězcem slouží v organismu jako zdroj energie pro činnost srdečního svalu. Z toho důvodu jsou mastné kyseliny rychle vychytávány v metabolicky aktivní, tj. zdravé tkáni srdce a v játrech. Pokud tyto látky označíme radioaktivním izotopem ^{123}I a injekčně aplikujeme do těla pacienta můžeme průběh jejich metabolismu zevně sledovat a usuzovat tak na stupeň případného poškození srdce.

Ve světové nukleární medicíně jsou rutinně využívány zejména kyseliny 16-I-hexadekanová ^{123}I , 17-I-heptadekanová ^{123}I a 17-(4-I-fenyl)-hexadekanová ^{123}I pro jejich komerční dostupnost. Délka řetězce 16-17 uhlíků je v těchto případech kompromisem mezi diagnostickým efektem, který zjednodušeně řečeno s rostoucím počtem uhlíků roste a možností připravit tyto látky v běžné injekční formě, neboť (s rostoucím počtem uhlíků rozpustnost těchto látek ve vodě klesá).

Mastné kyseliny značené radioaktivním izotopem jódu ^{123}I je možné připravit celou řadou způsobů. Vzhledem k velmi krátkému poločasu ^{123}I (13,3 hod.) nemají praktický význam obdoby běžných několikastupňových syntetických postupů jinak používaných k přípravě neradioaktivní látky. Nejčastěji je proto využívána izotopová výměna neradioaktivního jódu či bromu derivátu dané mastné kyseliny s radioaktivním jódem ^{123}I až ve formě elementárního jódu či jodidu, při níž je radioaktivní atom ^{123}I zaveden do molekuly při jediné operaci. Francouzský patent 2 508 902 popisuje tento způsob přípravy ve vodném prostředí. Pro mastné kyseliny s delším uhlíkovým řetězcem jej však nelze užít. Další autoři popisují přípravu v organických rozpustidlech, zejména ketonech. V patentech NSR 2 910 696 a SSSR 873 647 je popisována izotopová výměna za varu v prostředí acetonu. G.D. Robinson v Int. J. Appl. Rad. Isot. 28 (1977) str. 149 až 156 a další používají bezvodý metyl-etyl-keton. G. El. Shaboury a M. El. Ganky v Int. J. Appl. Rad. Isot. 35 (1984) str. 805-807 udávají nejlepší výsledky při použití metylen propyl-ketonu. Je též možné využít výměnné reakce v prostředí směsi kyseliny octové a sírové (patent NSR 2 947 500). Izotopová výměna může též probíhat v pevné fázi. Podle patentu NSR číslo 2 914 089 je vytvořen odpařováním roztoku. Mastné kyseliny na povrchu skelných částic filmu. Stejným způsobem je přidán radioaktivní jód ^{123}I . Zahřátím na 80 °C proběhne reakce a produkt je ze skla vymyt.

Společnou nevýhodou všech těchto postupů je nutnost čištění značené látky od produktů rozkladu a nezreagovaného radioaktivního jódu, což se provádí různými chromatografickými technikami a nutnost zbavit značenou látku organického rozpustidla, které se provádí zpravidla odpařováním do sucha. Tato operace prováděná ve větším rozsahu není z hlediska radiální bezpečnosti příliš žádoucí, neboť dochází k úniku radioaktivity do ovzduší. Potenciálně přítomné zbytky toxických organických rozpustidel představují jednak možnost ohrožení pacienta jednak mohou nepříznivě ovlivnit převedení látky do lékové formy. Zpravidla se postupuje tak, že látka se rozpustí v malém množství etanolu a tento roztok pak ve vodném roztoku lidského séra - albuminu. Způsob převádění do lékové formy a případně nečistoty ovlivňují podstatnou měrou kvalitu preparátu.

Hlavní z těchto nevýhod odstraňuje způsob podle vynálezu, při kterém je k etanolickeému roztoku 18-I-oktadekanové kyseliny přidán etanolickeý roztok jódu ^{123}I předem připravený jímáním plynného jódu do etanolu. Reakční směs je zahřívána pod zpětným chladičem na vodní lázni. Čištění se provádí filtrací přes papír sycený AgCl. (Čs. autorské osvědčení 227 158). Po malé redukci objemu etanolickeého roztoku je produkt rozpouštěn ve vodním roztoku lidského séra - albuminu.

Mezi hlavní výhody způsobu podle vynálezu patří užití etanolu jako reakčního média, což velmi zjednodušuje celý proces přípravy, umožňuje jednoduché čištění produktu a zejména usnadňuje převod látky do lékové formy a nevyžaduje používání rozpouštědel nevhodných pro humánní

P ř í k l a d

K 1,8 ml etanolickeho roztoku ^{123}I o aktivitě kolem 1 GBq se přidá 0,2 ml etanolickeho roztoku chromatograficky čistě 18-I-oktadekanové kyseliny o koncentraci 2 mg/ml. Reakční směs je zahřívána na vodní lázni pod zpětným chladičem po dobu 1 hod. Izotopová výměnná reakce probíhá s výtěžkem zhruba 80 %. Odstranění nezreagovaného jodidu - ^{123}I se provede filtrací přes papír sycený AgCl. Roztok přečištěné látky, u kterého je ověřena radiochemická čistota (min. 97 %) je odpařen na objem 0,2 ml. Po jeho vychladnutí na laboratorní teplotu je k roztoku postupně přidáván za stálého míchání 1 ml 20% lidského séra - albuminu o stejné teplotě. Roztok albuminu musí zůstat zcela čirý. Roztok je pak dále naředěn 4 ml vody pro injekce a sterilizován membránovou filtrací. Aktivita použitelná v době aplikace činí asi 0,4 GBq.

Parametry preparátu:

radionuklidická čistota 2 % ^{124}I v době aplikace
radiochemická čistota min. 97 % radioaktivity ve formě 18-I-oktadekanové kyseliny
objemová aktivita 80 MBq/ml

Složení:

4% vodný roztok HSA obsahující 0,08 mg 18-I-oktadekanové kyseliny/ml 4 μm etanolu/ml.

P Ř E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

Způsob přípravy 18-I-oktadekanové kyseliny značené radioaktivním izotopem jódu, kde vzniklý meziprodukt je čištěn filtrací přes papír sycený chloridem stříbrným a po redukci jeho objemu je rozpouštěn ve vodném roztoku lidského séra - albuminu, vyznačený tím, že k etanolickeému roztoku 18-I-oktadekanové kyseliny se přidá etanolickeý roztok jódu ^{123}I a tato reakční směs je zahřívána pod zpětným chladičem na vodní lázni.