ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261125
(11) (B1)

(51) Int. Cl.[4]
A 61 K 43/00
C 07 B 59/00

(22) Přihlášeno 18 12 86
(21) (PV 9487-86.X)

(40) Zveřejněno 15 06 88

(45) Vydáno 15 05 89

(75)
Autor vynálezu PERESZLÉNYIOVÁ EVA dr. pharm., BRATISLAVA, HRADILEK PAVEL ing., ČERNOŠICE, KRONRÁD LEO ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy injekčního roztoku jodamfetaminu značeného radioaktivními izotopy jódu

1

Injekční roztok jodamfetaminu značeného [^{123}I] se používá v nukleární medicíně pro stanovení cerebrálního průtoku krve.

Způsob přípravy jodamfetaminu značeného [^{123}I] spočívá v tom, že k roztoku neradioaktivního jodamfetaminu se přidá jako katalyzátor chlorid paládnatý, radioaktivní roztok [^{123}I] jodidu sodného a reakční směs je zahřívána na 100 °C po dobu 20 minut.

Nově je použití chloridu paládnatého jako katalyzátoru, což podstatně snižuje teplotu reakční směsi. Tím se zabrání vzniku rozkl. produktů a zkrátí se potřebná doba pro reakci.

2

Vynález se týká způsobu přípravy injekčního roztoku jodamfetaminu (IAMP) značeného radioaktivnímu izotopy jodu.

IAMP značený radioaktivními izotopy jodu je možné připravit celou řadu způsobů. Pro případ I^{123}, vzhledem k jeho krátkému poločasu rozpadu, z časových důvodů, neboť ^{123}I má krátký poločas 13,3 hod., je prakticky výhradně používána výměnná reakce mezi organickým jodderivátem a anorganickým [^{123}I] jodidem sodným.

Značně složitý způsob přípravy IAMP, popisuje Kuhl D. E. a spolupracovníci v J. Nucl. Med. **23** (1982), str. 196 až 203 a Lassen N. A. a spol. v J. Nucl. Med. **24**, (1983), str. 17 až 21. Tento způsob je založen na tavení org. látky s radioaktivním jodidem při teplotě 150 °C po dobu 30 minut. Jeho hlavní nevýhodou je, že může vést ke vzniku rozkladných produktů. Radioaktivní IAMP je z reakční směsi izolován opakovanou extrakcí etherem.

Poněkud výhodnější je způsob přípravy, při němž je pro zlepšení výtěžku a čistoty preparátu používána katalýza výměnné reakce solemi CU^{II}, jak uvádějí Carlsen L. a Andersen K. v Eur. J. Nucl. Med. **7**, (1982), str. 820, Kunst E. J. a spol. v Third International Symposium on Radiopharmacology, Freiburg, Sept. 1983. Ell P. J. a spol. v Eur. J. Nucl. Med. **8**, (1983), str. 114 a Kunst E. J. a další v Nuklearmedizin **23**, (1984), str. 31 až 34. Reakce v těchto případech probíhá při teplotě 175 °C v roztoku kys. octové po dobu 30 min. Protože neprobíhá kvantitativně, je nutno produkt čistit od nezreagovaného [^{123}I] — jodidu sodného pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie.

Využití katalytických vlastností Cu^{I} pro výměnnou reakci popisuje Merteus a spol., v J. Labelled Compd. RAdiopharm. **22** (1985), str. 89 až 93, kde CU^{I} ionty připravuje redukcí chloridem cínatým přímo v reakční směsi. Nevýhodou tohoto způsobu jsou vysoké používané teploty a nutnost odstraňování Cu^{I} vysokotlakou kapalinou chromatografií.

P. Angelberg a spol. popisují v J. Lab. Comp. Radiopharm. **21**, (1984), str. 1110 až 1111 výsledky různých způsobů příprav IAMP, při nichž se teplota reakčních směsí pohybovala v rozmezí 120 až 160 °C, doba zahřívání 30 až 90 minut a výtěžky v rozmezí 7 až 85 %.

Obecnou nevýhodou všech těchto metod jsou nízké výtěžky, vysoké používané teploty vedoucí k částečnému rozkladu látky a nutnost složitého čištění produktu.

Hlavní z těchto nevýhod — vysokou teplotu — odstraňuje způsob přípravy IAMP podle vynálezu, při kterém je k roztoku neradioaktivního jodamfetaminu přidán katalyzátor chlorid paládnatý, radioaktivní roztok [^{123}I] jodidu sodného spolu s reakční směsí je zahříván na 100 °C po dobu 20 minut a vzniká IAMP. Reakce probíhá s vysokým výtěžkem (95%) bez vzniku nežádoucích vedlejších produktů a případně přítomný nezreagovaný [^{123}I] jodid sodný lze velmi snadno odstranit filtrací produktů přes papír sycený chloridem stříbrným.

Mezi hlavní výhody způsobu podle vynálezu patří použití chloridu paládnatého jako katalyzátoru, což umožňuje podstatně snížit teplotu reakční směsi, tím zabránit vzniku rozkladných produktů a zkrátit dobu potřebnou pro reakci.

Preparát je používán v nukleární medicíně pro stanovení lokálního cerebrálního průtoku krve, přičemž se využívá skutečnosti, že jeho vychytávání z krve do mozkové tkáně je rychlé, poměr radioaktivity v mozku a krvi vysoký a vymývání pomalé. Použití tohoto preparátu v nukleární medicíně umožňuje tak upřesnění diagnosy u některých velmi závažných mozkových onemocnění, jako jsou schizofrenie, manicko-depresivní psychózy apod.

Příklad

K 1 ml vodného roztoku chromatograficky čistého N-isopropyl-p-jodamfetaminu o koncentraci 3,4 mg/ml se přidá 10 μl roztoku chloridu paládnatého o koncentraci 1,2 mg/ml. Po úpravě pH na hodnotu 4,8 pomocí zředěného hydroxidu sodného se reakční směs zahřívá 5 minut na vroucí vodní lázni. Potom se přidá 10 až 100 μl roztoku radioaktivního [^{123}I] jodidu sodného a pH se opět případně upraví na hodnotu 4,8. Reakce probíhá na vroucí vodní lázni po dobu 20 minut s výtěžkem kolem 95 %. Po ověření radiochemické čistoty a případném odstranění nezreagovaného jodidu filtrací přes papír, sycený AgCl, se produkt naředí na požadovanou objemovou radioaktivitu, upraví pH na hodnotu 7,5 a sterilizuje autoklávováním.

Parametry preparátu:
radionuklidická čistota:
2 % ^{124}I v době aplikace

radiochemická čistota:
min. 95 % radioaktivity ve formě N-isopropyl-p-[^{123}I] amfetaminu

objemová aktivita:
40 až 80 MBq/ml

chemický obsah:
0,5 až 1,5 látky/ml

pH:
6,5 až 8,0

obsah Pd:
max. 2μg/ml.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy injekčního roztoku jodamfetaminu značeného radioaktivními izotopy jodu, vyznačený tím, že k roztoku neradioaktivního jodamfetaminu se přidá jako katalyzátor chlorid paládnatý a radioaktivní roztok [^{123}I] jodidu sodného a reakční směs se zahřívá na 100 °C po dobu 20 minut.