



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

265 357

(21) PV 3003-87.E
(22) Přihlášeno 28 04 87

(40) Zveřejněno 10 02 89
(45) Vydáno 22.6.1990

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 43/00

(75)
Autor vynálezu

HRADÍLEK PAVEL ing., ČERNOŠICE,
PERESZLÉNYIOVÁ EVA Pharm. Dr., BRATISLAVA,
KOPIČKA KAREL Pharm. Dr. ing.,
KRONRÁD LEO ing. CSc., PRAHA

(54)

Způsob zavádění radioaktivního izotopu jodu
do m-jodbenzylguanidinu

(57) Řešení se týká způsobu zavádění radioaktivního izotopu jodu do m-jodbenzylguanidinu. Podstatou řešení je to, že se nejprve 0,1 až 1 % hmot. vodný roztok neradioaktivního m-jodbenzylguanidinu zahřívá při teplotě 100 °C po dobu 5 minut s 0,12 % hmot. vodným roztokem chloridu palladnatého a potom se přidá vodný roztok radioaktivního jodidu sodného a reakční směs se zahřívá dále při teplotě 100 °C po dobu 30 minut.

Vynález se týká způsobu zavádění radioaktivního izotopu jodu do m-jodbenzylguanidinu. Preparát je používán v nukleární medicíně jak pro diagnostiku onemocnění nadledvinek, tak pro terapii phaeochromocytomů, případně i dalších nádorových onemocnění.

V odborné literatuře je popsáno několik způsobů značení MIBG radionuklidy jodu. Podle práce Wielanda, D. M. a kol., J. Nucl. Med. 21, 1980, s. 349-353 se značení provádí zahříváním reakční směsi, obsahující vodný roztok neaktivního MIBG a radioaktivního jodidu sodného, pod zpětným chladičem po dobu 72 hodin. Výtěžek radioaktivního MIBG je 60 až 80 % a maximální dosažitelná měrná aktivita je 370 MBq/mg. Čištění produktu se provádí průtokem roztoku přes kolonu plněnou Cellexem D. Podstatně rychleji lze značení provést výměnnou reakcí v tavenině, jak popisují Wieland, D. M. a kol., J. Nucl. Med. 27, 1985, s. 149-155, Manger, T. J. a kol., J. Nucl. Med. 24, 1983, s. 118 a Angelberger, P. a kol., J. Lab. Comp. Radiopharm. 16, 1982, s. 1479-1481. Pro urychlení reakce se do reakční směsi přidá síran amonný, značení probíhá při teplotě 120 až 150°C během 1,5 až 2 hodin s výtěžkem 60 až 98 %. Produkt se, podobně jako v předchozím případě, čistí prolitím přes kolonku plněnou Cellexem D. Rovněž za vysokých teplot, ale v zatavené ampuli, provádějí značení MIBG Eisenhut, M. a kol., J. Lab. Comp. Radiopharm. 24, 1983, s. 1130-1132. Výměnná reakce v tomto případě probíhá při 185°C během 20 minut, reakční směs je nezbytně před zatavením do ampule odpařovat do sucha. Hlavními nevýhodami všech těchto metod je nutnost zahřívání reakční směs na tak vysoké teploty, že může docházet k rozkladu MIBG, dlouhá doba přípravy a nutnost složitého a zdlouhavého čištění produktu. Přípravu radioaktivního MIBG ve vodném prostředí popisují Mertens, J. J. R. a kol., J. Nucl. Med. 26, 1985, s. 123, kteří pro urychlení reakce používají jako katalyzátor Cu^{I} ionty genrované redukcí z Cu^{II} pomocí chbridu cínatého přímo v reakční směsi. Velmi rychlý postup přípravy popisuje Iskasekaran, M. J. Nucl. Med. 24, 1983, s. P 117, který je založený na použití chloraminu jako jodačného činidla. Hlavní nevýhodou obou

těchto metod je, že se do reakční směsi vnáší velké množství redukčních nebo oxidačních činidel, a protože výsledný preparát má být používán k humánní aplikaci, je nutné produkt od těchto složek čistit.

Hlavní z těchto nevýhod odstraňuje způsob podle vynálezu, při kterém se nejprve 0,1 až 1 % hmot. vodný roztok neradioaktivního m-jodbenzylguanidinu zahřívá při teplotě 100°C po dobu 5 minut s 0,12 % hmot. vodným roztokem chloridu palladnatého a potom se přidá vodný roztok radioaktivního jodidu sodného a reakční směs se zahřívá dále při teplotě 100°C po dobu 30 minut.

Mezi hlavní výhody způsobu podle vynálezu patří snížení teploty reakční směsi, a tím zabránění vzniku rozkladných produktů a zkrácení doby potřebné pro přípravu výsledného preparátu.

Příklad 1

1 ml vodného roztoku chromatograficky čistého sulfátu MIBG (10 mg/ml) se přidá k 50 μ l vodného roztoku chloridu palladnatého (1,2 mg/ml). Po 5 minutách temperace na vodní lázni o teplotě 100°C se přidá 100 μ l roztoku jodidu sodného značeného radioizotopem ^{123}I (4 GBq/ml). Reakce probíhá 30 minut při teplotě 100°C s výtěžkem 90 %. Separace od hydrolyzovaných forem palladia se provede centrifugací a případně separace od nezreagovaného radioaktivního jodidu sodného filtrací přes papír impregnovaný chloridem stříbrným. Po úpravě pH, naředění na požadovanou objemovou radioaktivitu a sterilizaci autoklávováním je preparát připraven k použití.

Parametry preparátu:

Radionuklidická čistota: kolem 2 % ^{124}I v době aplikace

Radiochemická čistota: max. 5 % radioaktivity ve formě volného jodidu

Objemová radioaktivita: 20 až 40 MBq/ml

Látková koncentrace: 0,5 až 1,5 mg MIBG/ml

pH: 6,5 až 8,0

Obsah Pd: max. 2 μ g/ml

Příklad 2

Postupuje se obdobně jako u příkladu 1 s tím rozdílem, že místo roztoku ^{123}I jodidu sodného se použije roztoku ^{131}I jodidu sodného.

Parametry preparátu:

Radionuklidická čistota: min. 99,9 % ^{131}I

Objemová radioaktivita: 200 až 400 MBq/ml

Všechny další parametry jsou stejné jako v příkladu 1.

Příklad 3

Postupuje se obdobně jako u příkladu 1 s tím rozdílem, že namísto 1 ml vodného roztoku chromatograficky čistého sulfátu MIBG o koncentraci 10 mg/ml se použije 1 ml vodného roztoku chromatograficky čistého sulfátu MIBG o koncentraci 1 mg/ml.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob zavádění radioaktivního izotopu jodu do m-jodbenzylguanidinu pro přípravu injekčního roztoku, vyznačující se tím, že se nejprve 0,1 až 1 % hmot. vodný roztok neradioaktivního m-jodbenzylguanidinu zahřívá při teplotě 100°C po dobu 5 minut s 0,12 % hmot. vodným roztokem chloridu palladnatého a potom se přidá vodný roztok radioaktivního jodidu sodného a reakční směs se zahřívá dále při teplotě 100°C po dobu 30 minut.