

ELEKTROLITSKO MARKIRANJE FARMAKOV Z ^{99m}Tc IN ^{131}J

Pihlar B., M. Erjavec, J. Marsel

Povzetek: Opisali smo postopek za markiranje biološko aktivnih substanc z ^{99m}Tc , osnovane na redukciji tehnečija z elektrolitsko pripravljanim kositrom. Raziskali smo parametre, ki vplivajo na pripravo radiofarmakov in njih obstojnost ter uvedli ustrezne analize metode za preverjanje kvalitete preparatov. Opisana je priprava kelatov z albuminom, bleomicinom, gluukoheptonatom, tirozinom in pirofosfatom. Raziskali smo tudi možnosti elektrokemijskega jodiranja, ki ima več prednosti pred kemijskim načinom sinteze jodiranih farmakov.

UDK 615.849.2

Deskriptorji: radiokemija, elektrokemija, radioizotopi, tehnečij, jod

Radiol. lugosl., 13: 109—111, 1979

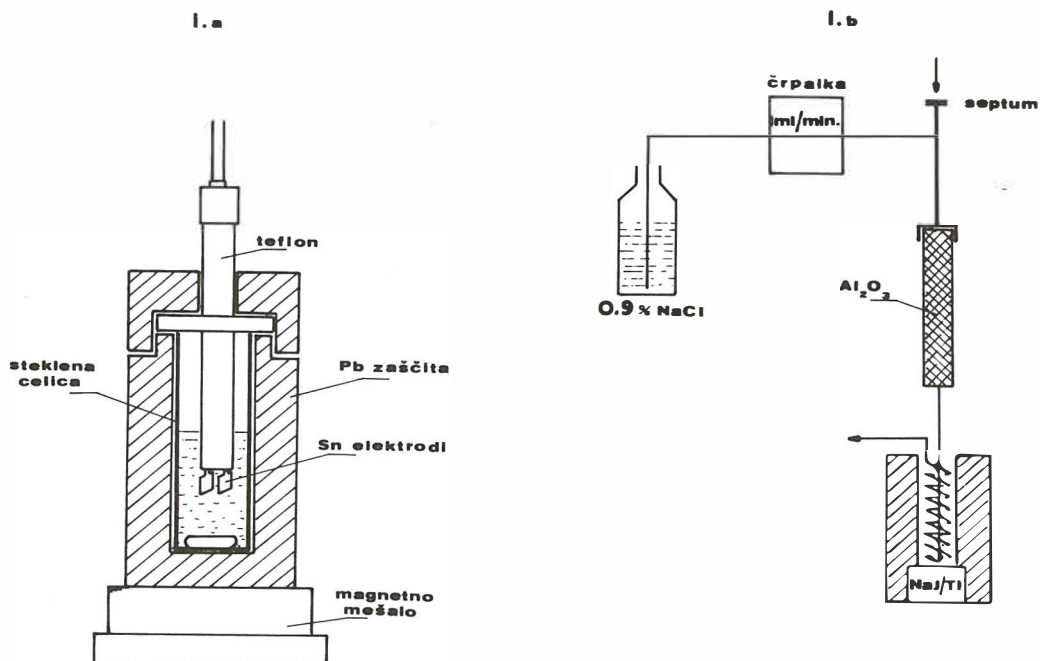
Uvod — Markiranje biološko pomembnih substanc z radioaktivnimi sledilci je na področju nuklearne medicine ena izmed bistvenih metodologij. Od širokega spektra izotopov je ^{99m}Tc zaradi izredno ugodnih nuklearnih lastnosti eden najpomembnejših sledilcev za medicinsko uporabo. Uporabo tehnečijevih radiofarmakov pa omejuje izredno kompliciran kemizem tehnečija (1—3), kar se odraža v labilni strukturi zaznamovanih spojin in neponovljivi kvaliteti preparatov (4). Naše dosedanje raziskave so pokazale, da je treba podrobno proučiti parametre, ki vplivajo na potek označevanja, ugotoviti »in vitro« in »in vivo« stabilnost ter izbrati substratu primerno kontrolo — analizo tehniko, ki omogoča enostavno in hitro preverjanje kvalitete (5). Raziskave smo usmerili na področje elektrolitske priprave reducenta Sn^{2+} in priprave jodiranih spojin s pomočjo elektrokemijske oksidacije jodida.

Eksperimentalno delo — Pri delu smo uporabljali kositrovi elektrodi s površino $1,5\text{ cm}^2$ in celico, opisano v članku (5). Kot izvor toka smo uporabili kulometer Metrohm E211A (namesto tega lahko uporabimo vsak priročen izvor konstantnega toka). Za oksidacijo $^{131}\text{J}^-$ smo uporabili Pt elektrodi in celico, ki je imela anodni prostor ločen s stekleno frito. Kot referenčno

elektrodo smo uporabili nasičeno kalomelovo elektrodo, napetost anode (0,9 V) pa smo vzdrževali s potenciostatom (6). Za analizo preparatov smo uporabili ionsko izmenjavo, tenkoplastno, papirno in kolonsko kromatografijo. Kolono za ugotavljanje TcO_4^- smo napolnili z Al_2O_3 (1—2 ml), ki je bil spran z 0,01 M HCl, kot mobilno fazo pa smo uporabili 0,9 % NaCl. Aktivnost smo merili na NaJ (TI) detektorju pretočne izvedbe.

Vsi uporabljeni reagenti so bili analitsko čisti; $^{99m}\text{TcO}_4^-$ smo eluirali iz ^{99m}Mo - ^{99m}Tc generatorja s fiziološko raztopino. Bleomicin, gluukoheptonat, tirozin in pirofosfat so bili komercialni proizvodi.

Rezultati in diskusija — Da bi se izognili težavam, ki so povezane z uporabo SnCl_2 kot reducenta za pertehnetat (4), smo dosedanje raziskave usmerili na elektrokemijsko pripravo Sn^{2+} (5), kjer s pomočjo konstantnega toka (1 do 10 mA) reguliramo množino kositra, nastalega z oksidacijo kositrove anode. Slika 1a prikazuje celico, ki jo uporabljamo za rutinsko markiranje preparatov. Na potek redukcije tehnečija in izkoristek markiranja vplivajo predvsem naslednji parametri:



Slika 1 — a) Celica za elektrolitsko označevanje ^{99m}Tc ,

b) shematski prikaz aparature za kontrolo prisotnosti $^{99m}\text{TcO}_4^-$ v markiranem preparatu.

a) tip elektrod (od anode je odvisna vrsta in množina reducenta, od katode pa delovna napetost med elektrolizo, ki ne sme biti previsoka zaradi denaturacije substrata);

b) koncentracija reducenta (Sn^{2+}), ki jo reguliramo z množino elektrenine;

c) pH raztopine (od tega je odvisna hidroliza kositra SnOHCl , $\text{Sn}(\text{OH})_2$, SnO in sposobnost liganda, da veže reducirani tehnecij v kelat — v kislem so ligandi protonirani);

d) od vrste substrata (pomembna je afiniteta do reduciranega tehnecija in kositra, po vezavi tehnecija v kelat se kemijske in biološke lastnosti naj ne bi bistveno spremenile).

Za rutinsko kontrolo izkoristka se je pokazala najprimernejša kolonska kromatografija na aluminijevem oksidu. V tem primeru se adsorbirajo vse komponente (markirana spojina, reduciran tehnecij ipd.), razen TcO_4^- , ki potuje neovirano z mobilno fazo. Uporabimo lahko avtomatsko izvedbo, kot je to prikazano na sliki 1b ali pa enostavno filtriramo del raztopine in primerjamo aktivnost eluata z izhodno raztopino. Ostale tehnike (papirna, tankoplastna in tekočinska kromatografija) zahtevajo več izkušenj in so neprimerno dolgotrajnejše. Optimalni pogoji markiranja nekaterih spojin so podani v tabeli 1.

Raztopine po elektrolizi mešamo eno do dve minuti in so po filtriranju skozi $0,22 \mu$ Millipore

Radiofarmak	pH	Gostota toka (mA/cm^2)	Čas (sek.)	Kontrolna tehnika
Tc-albumin	0,5—2	10	60	ionska izmenjava
Tc-bleomicin	1—2	6	30	ali kolonska
Tc-glukoheptonat	5—7	0,7	30	kromatografija
Tc-pirofosfat	5—7	5	30	na Al_2O_3

Tabela 1 — Eksperimentalni pogoji markiranja nekaterih farmakov

filter pripravljene za injiciranje. Celoten postopek traja manj kot pet minut, ne zahteva posebnih eksperimentalnih izkušenj, delež prostega TcO_4 je manjši od 5%.

Mehanizem jodiranja se razlikuje od sinteze tehncijevih kelatov, saj gre pri tem za oksidacijo jodida do elementarnega joda ali do J^+ , ki se elektrofilno substrira na polarizirana mesta v molekuli. Kemijska priprava jodiranih spojin je torej vezana na uporabo oksidantov in reducentov za razkroj presežka oksidacijskega reagenta. Pri elektrokemijski pripravi pa oksidiramo jodid direktno na platinski anodi (7), kar je velika prednost v primeru označevanja kemijsko občutljivih substanc. Postopek, ki je bil opisan v literaturi (7) smo modificirali tako, da smo uporabili elektrolizo s kontroliranim potencialom anode. Elektrolitski postopek je sicer daljši od kemijskega, vendar ima bistveno prednost, da ne zahteva nobenih dodatnih kemikalij. V nadaljevanju tovrstnih raziskav bomo preizkušali zaznamovati nekatere antigene z radioaktivnim jodom.

S u m m a r y

ELECTROLYTICAL LABELLING WITH ^{99m}Tc and ^{131}I

Labelling of some biologically active substances with ^{99m}Tc , based on the reduction of pertechnetate with electrogenerated Sn^{2+} ions, is described. Parameters affecting yields and the stability of radio-

pharmaceuticals were studied and the most convenient analytical techniques for the routine quality control were suggested. The procedures for the preparation of labelled human serum albumine, bleomycine, glucoheptonate and pyrophosphate were described and the possibility for the electrochemical iodination is discussed.

L i t e r a t u r a

1. W. C. Eckelman, S. M. Levenson, Radiopharmaceuticals labelled with technetium, Intern. J. Appl. Radiat. Isotopes, **28**, 67, 1977.
2. W. C. Eckelman, The chemistry of technetium, J. Labell. Comp. Radiopharm., **13**, 155, 1977.
3. B. Pihlar, Electrochemical behaviour of technetium (VII) in acidic medium, J. Electroanal. Chem., v tisku.
4. S. C. Srivastava, G. Meinken, T. D. Smith, P. Richards, Problem associated with stannous ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals, Intern. J. Appl. Radiat. Isotopes, **28**, 83, 1977.
5. B. Pihlar, J. Marsel, D. Tasič, M. Erjavec, Preparation of ^{99m}Tc -bleomycin with electrogenerated tin (II) ions, J. Radioanal. Chem., **44**, 333, 1978.
6. B. Pihlar, L. Kosta, A versatile and inexpensive solidstate potentiostat for controlled potential electrolysis, Vestn. Slov. Kem. Drus., **24**, 31, 1977.
7. U. Rosa et al., Labelling of human fibrinogen with ^{131}I by electrolytic iodination, Biochim. Biophys. Acta, **86**, 519, 1964.

Naslov avtorja: Pihlar B., Univerza E. Kardelja, VTO Kemija in kemijska tehnologija, Murnikova 6, 61000 Ljubljana.