

## $^{193}\text{Pt}^m$ -MEL JELZETT CISZ-DIKLORO-DIAMMIN-PLATINA ELŐÁLLÍTÁSA ÉS SZERVMEGOSZLÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Tóth G.\*, Tarján Gy.\*\*

\*MTA Izotóp Intézete, Budapest

\*\*Országos Onkológiai Intézet, Budapest

/Érkezett 1976. február 24-én/

A vegyület szintézise reaktorban aktivált  $^{192}\text{Pt}$ -ből előállított  $\text{PtCl}_2$  és ammónia gáz reakciójával. Nem észlelhető jelentős dusulás a tumorban; kifejezett a halmozódás a vesében.

Синтез и распределение в органах меченой  $^{193}\text{Pt}^m$  цис-дихлоро-диаммин-платины Тот, Г., Тарян, Дь.

Синтез соединения из  $\text{PtCl}_2$  полученного из активированного в реакторе  $^{192}\text{Pt}$  и из газа аммиака. Препарат накапливается в почках, а не в опухолях.

Synthesis and OrganDistribution of Cis-Dichlorodiammin Platinum Labelled with  $^{193}\text{Pt}^m$ .

Tóth, G., Tarján, Gy.

Synthesis of the préparate from  $\text{PtCl}_2$  produced by reactor activated  $^{192}\text{Pt}$ , and ammonia gas. Significant accumulation can be observed in the kidneys but not in tumours.

### BEVEZETÉS

Amióta Rosenberg és munkatársai a cisz-dikloro-diammin-platina /cisz-DDP/, majd más szerzők további platinakomplexek sejtosztást gátló és antitumor hatásáról beszámoltak<sup>1-4</sup>, hatásmechanizmusuk kérdése változatlanul az érdeklődés középpontjában áll.

Jóllehet a cisz-DDP-t már a mult században előállították, s szerkezetét tisztázták /cisz-DDP előállítására alkalmas módszert Peyrone már 1844-ben közölt<sup>5</sup>/, sejtosztódást gátló hatásuk csak Rosenberg munkái révén vált ismertté. Érdekességképpen érdemes megemlíteni, hogy ezekben jóval nagyobb szerepe volt a véletlennek, mint egy újabb, sejtosztódást gátló és így potenciálisan antitumor hatású készítmény felfedezésére irányuló törekvésnek. Rosenberg tulajdonképpen az elektromos áram Escherichia colira gyakorolt hatását kívánta

vizsgálni, s elektródként a közismerten inert viselkedésű platinát választotta. A várakozásnak megfelelően valóban jelentkezett az elektromos áram hatása: az *Escherichia coli* osztódása megszűnt, és rövid időn belül megindult a szálképződés is. További kísérletekkel sikerült azonban kimutatni, hogy az elektromos áram hatása közvetett, a sejtosztódás gátlását nem maga az elektromos áram, hanem a hatására a platinaelektródokból képződő platinakomplexek okozzák.

A sejtosztást gátló hatás mechanizmusának felderítését célzó munkákhoz csaknem kizárólag két módszert alkalmaznak: az infravörös abszorpciós spektroszkópiát és a radioaktív nyomjelzést. Az előbbi főként a vizsgálandó platinakomplex és nukleinsavak, illetve purin- és pirimidinbázisok közötti kölcsönhatás vizsgálatára alkalmazható előnyösen, míg a radioaktív nyomjelzés az *in vivo* vizsgálatához, így pl. a szervegyszlási mérésnél nélkülözhetetlen.

Jelen munkában egyrészt a nyomjelzős vizsgálatához legkedvezőbb  $^{193}\text{Pt}^m$  előállításával és nukleáris tulajdonságaival, másrészt a cisz-DDP kis mennyiségű platinából történő előállítására alkalmas eljárás és az így előállított cisz-DDP szervegyszlására kapott eredmények ismertetésével foglalkozunk.

### $^{193}\text{Pt}^m$ NUKLEÁRIS TULAJDONSÁGAI ÉS ELŐÁLLÍTÁSA

Megfelelő felezési idejű és fajlagos aktivitású radioaktív platinaizotóp természetes platinának reaktorban történő aktiválása útján nem állítható elő. Aktiváláskor egyidejűleg hét radioaktív platinaizotóp, s ráadásul még  $^{199}\text{Au}$  is keletkezik /l. l. táblázat/.

1. táblázat

	Gyakoriság %	Neutronbefo- gási hatáske- resztmetszet barn	Az $(n,\gamma)$ magreakció terméke	$T_{1/2}$	Telítési aktivitás mCi/g x/
$^{190}\text{Pt}$	0,0127	150	$^{191}\text{Pt}$	3 d	17,4
$^{192}\text{Pt}$	0,78	2	$^{193}\text{Pt}^m$	4,4 d	12,6
$^{194}\text{Pt}$	32,9	0,09	$^{195}\text{Pt}^m$	4,1 d	24
$^{195}\text{Pt}$	33,7	27	$^{196}\text{Pt}$	stabil	-
$^{196}\text{Pt}$	25,2	0,9	$^{197}\text{Pt}$	20 h	180
		0,05	$^{197}\text{Pt}^m$	80 min	10
$^{198}\text{Pt}$	7,19	4	$^{199}\text{Pt}$	14 s	235
		0,03	$^{199}\text{Pt}^m$	20 min	16

x/A telítési aktivitást  $10^{17} \text{ m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$  termikus neutronfluxusra adtuk meg.

Az 1. táblázatban feltüntetett hét radioaktív platinaizotóp közül nyomjelzős vizsgálathoz - felezési időt és bomlásmódot tekintve - a  $^{193}\text{Pt}^m$  és a  $^{195}\text{Pt}^m$  a legalkalmasabb. Utóbbi  $^{194}\text{Pt}$ -ből ugyan előállítható reaktorban történő aktiválással, fajlagos aktivitása azonban, a  $^{194}\text{Pt}$  kis neutronbefogási hatáskeresztmetszete miatt, csekély, ráadásul a dúsított  $^{194}\text{Pt}$ -ben esetleg jelen levő  $^{198}\text{Pt}$ -ből ez esetben is keletkezik  $^{199}\text{Au}$ .

A másik nyomjelzésre alkalmas radioaktív platinaizotóp a  $^{193}\text{Pt}^m$ . Ennek előállítására Lange és munkatársai a  $^{192}\text{Os}(\alpha, 3n)^{193}\text{Pt}$  magreakciót alkalmazták, amelyet a Yale Heavy Ion Acceleratorban valósítottak meg<sup>2</sup>.

Mind a dúsított  $^{194}\text{Pt}$ -ből előállított  $^{195}\text{Pt}^m$ , mind pedig a gyorsítóteremék  $^{193}\text{Pt}^{3m}$  alkalmazását gátolja, hogy alig kapható.

Ami a  $^{195}\text{Pt}^m$ -et illeti, nagy mértékben dúsított  $^{194}\text{Pt}$  nincs kereskedelmi forgalomban, a  $^{193}\text{Pt}^m$  előállításához szükséges nehéziongyorsítóból pedig világszerte csak néhány létezik.

Kísérleteinkben dúsított  $^{192}\text{Pt}$ -ből reaktorban történő aktiválás útján előállított  $^{193}\text{Pt}^m$ -t alkalmaztunk. Felezési ideje és  $\gamma$ -spektruma, amelyet egyébként az 1. ábrán tüntettünk fel, csaknem teljesen megegyezik a  $^{195}\text{Pt}^m$ -ével.

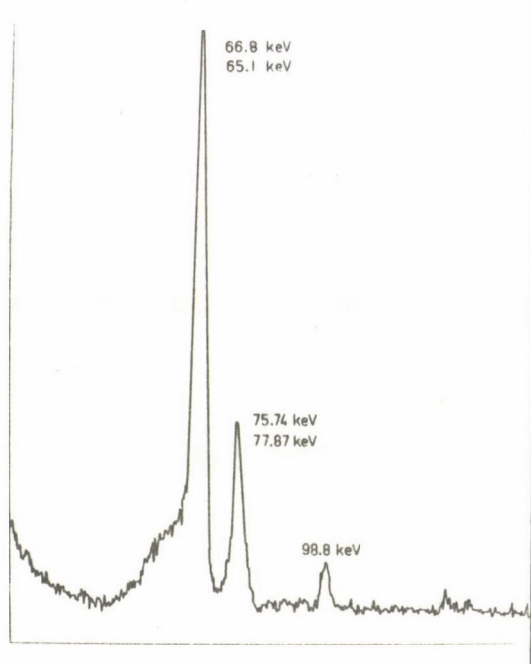
A  $^{193}\text{Pt}^m$  és  $^{195}\text{Pt}^m$  nukleáris adatait a 2. táblázat tartalmazza, az 1. ábra pedig a  $^{193}\text{Pt}^m$  félvezető detektorral felvett  $\gamma$ -spektrumát mutatja be.

## 2. táblázat

A  $^{193}\text{Pt}^m$  és  $^{195}\text{Pt}^m$ , valamint ezek célizotópjainak / $^{192}\text{Pt}$  és  $^{194}\text{Pt}$ / nukleáris adatai

Nuklid	Gyakoriság %	Neutronbefogási hatáskeresztmet- szet barn	Felezési idő d	$\gamma$ -fotonok energiája és gyakorisága keV	
$^{192}\text{Pt}$	0,78	2	-	-	
$^{193}\text{Pt}^m$	-	-	4,4	135	/0%/
				12	/0%/
				65,1	/5,6%/
				66,8	/10%/
				75,7	/3,5%/
				77,8	/0,9%/
$^{194}\text{Pt}$	32,9	0,09	-	-	
$^{195}\text{Pt}^m$	-	-	4,1	129,9	/0%/
				129,4	/1,6%/
				98,8	/10,5%/
				31,1	/1,8%/
				65,1	/23,4%/
				66,8	/42,5%/
				75,7	/14,5%/
				77,8	/3,8%/





Véleményünk szerint nyomjelzős kísérletekhez mind a nukleáris sajátosságokat, mind pedig az elérhetőséget tekintve a  $^{193}\text{Pt}^m$  a legalkalmasabb, ezért ezt az izotópot használtuk.

1. ábra

$^{193}\text{Pt}^m$  Ge/Li/ félvezető detektorral felvett  $\gamma$ -spektruma

### $^{193}\text{Pt}^m$ -MEL JELZETT DISZ-DDP ELŐÁLLÍTÁSA

A cisz-DDP előállítására közölt eljárások, amelyek lényegében Peyrone 1844-ben ismertetett módszerének módosításai, nem alkalmasak mikromennyiségű platina disz-DDP-vé való alakítására<sup>3,5,6</sup>. Ez kitűnik az alábbi ismertetendő eljárásból is, amely a következő lépésekből áll<sup>3</sup>:

1.  $\text{H}_2$   $[\text{PtCl}_6]$  átalakítása sztöchiometriai mennyiségű KCl-dal  $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$ -tá;
2. a  $\text{K}_2[\text{PtCl}_6]$  redukciója sztöchiometriai mennyiségű hidrazinklórhidráttal  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ -tá;
3. semlegesítés ammónium-hidroxiddal;
4. a  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$  átalakítása  $\text{K}_2[\text{PtI}_4]$ -tá;
5. cisz-Pt  $[\text{NH}_3/2\text{I}_2]$  lecsapása ammóniumhidroxiddal;
6. szűrés, forró vízzel történő mosás, majd szárítás;
7. a Pt  $\text{NH}_3 2\text{I}_2$  átalakítása  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  összetételű komplexé. sztöchiometriai mennyiségű ezüst-nitráttal;
8. a cisz-DDP leválasztása ugyancsak sztöchiometriai, pontosabban azt 10%-kal meghaladó mennyiségű KCl-dal, majd átkristályosítása sósavból.

Könnyen belátható, hogy a példaképpen ismertetett eljárás nem alkalmas milligrammnyi mennyiségű platinának rövid időn belül cisz-DDP-vé való átalakítására, főként azért, mert a szükséges reagensek sztöchiometriai mennyiség-

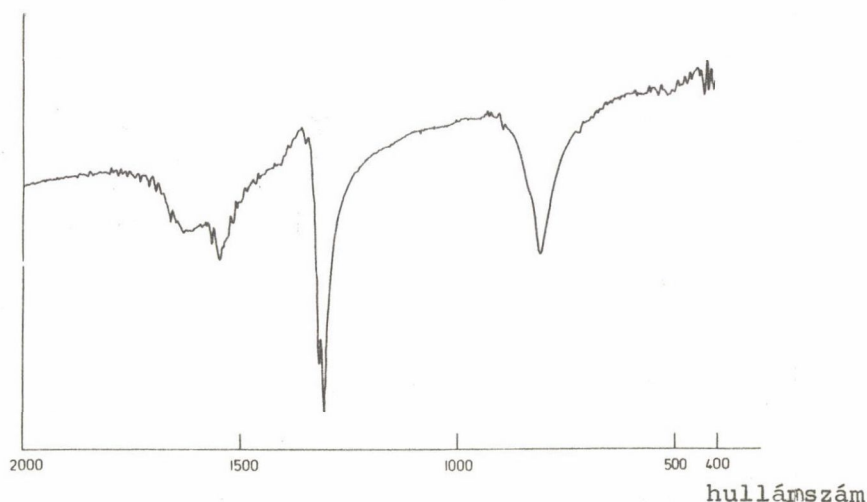
gének alkalmazása a megfelelő intermedier tömegmérését kívánja meg, s ez a művelet, aktiv készítményeknél, nem tartozik a legvonzóbb feladatok közé.

Éppen emiatt láttuk szükségesnek, hogy a disz-DDP szintézisére olyan eljárást dolgozzunk ki, amely lehetőleg egy vagy két lépésből áll, s nem igényli a legkritikusabbnak látszó műveleteket, így pl az intermedierek tömegmérését.

E helyütt nem részletezhető megfontolásokból kiindulva e célra a  $\text{PtCl}_2$  és ammóniagáz reakcióját láttuk legcélszerűbbnek. Reaktorban aktivált  $^{192}\text{Pt}$  1-2 mg-nyi mennyiségét, amely 0,5 - 1 mCi  $^{193}\text{Pt}^m$ -et tartalmazott, királyvizben oldottunk, az oldatot szárazra pároltuk, majd a száraz maradékot képező  $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$   $360^\circ\text{C}$ -on való hevítésével  $\text{PtCl}_2$ -dá alakítottuk át. Ezt követően atmoszféra nyomású ammóniagázt engedtünk bele. A hőmérsékletet  $-8 - -12^\circ\text{C}$ -ra állítottuk be, majd néhány óra múlva a képződött disz-DDP-t vízzel kioldottuk a gyakorlatilag vízoldhatatlan  $\text{PtCl}_2$  mellől.

A képződött komplex összetételét és szerkezetét elemi analizissal és infravörös spektrum alapján határoztuk meg. A klór, nitrogén és hidrogén aránya igen jó közelítéssel megfelelt a számított értékeknek; zárójelben a számított, előtte a talált értékeket adjuk meg: klór 23,8% /23,6%/, nitrogén 9,55% /9,33%/, hidrogén 1,98% /2%/.

Az infravörös spektrum, amelyet a 2. ábrán mutatunk be, megegyezik a cisz-DDP-re az irodalomban közölt spektrumokkal<sup>7,8</sup>.



2. ábra

cisz-DDP infravörös abszorpciós spektruma

SZERVMEGOSZLÁSI VIZSGÁLATOK  $^{193}\text{Pt}^m$ -MEL JELZETT CISZ-DDP-VEL

$^{193}\text{Pt}^m$ -mel jelzett cisz-DDP-vel Guerin-tumoros patkányokon /Wistar/H-Riop/ végeztünk szervmegoszlási mérést. Egyrészt azt kívántuk eldönteni, hogy az ismertetett módszerrel előállított cisz-DDP a más eljárásokkal szintetizálthoz hasonlóan viselkedik-e, másrészt pedig arra kívántunk feleletet kapni, hogy a viszonylag nagy fajlagos aktivitás befolyásolja-e a szervmegoszlást, esetleg a tumor javára. Véleményünk szerint ugyanis fennállt annak lehetősége, hogy a más szerzők által észlelt kis tumor/vér arány annak következménye, hogy a dózis megközelíti vagy eléri a terápiás szintet.

Wolf és Manaka valóban megfigyelte, hogy 2-3 nap alatt sokszor teljes tumoremiszió következett be<sup>3</sup>.

Eredményeinket a 3. táblázatban mutatjuk be.

3. táblázat

$^{193}\text{Pt}^m$ -mel jelzett cisz-DDP megoszlása Guerin-tumoros patkányokban

dózis mg/kg	Tumor /szerv és tumor/ szövet arányok			
	tumor vér	tumor izom	tumor máj	tumor vese
4,77	1,35	3,4	0,84	0,15
2,86	1,00	2,7	0,66	0,15
0,63	1,03	1,7	0,61	0,18

A 3. táblázatban feltüntetett cisz-DDP mennyiségeket 3-3 patkány farokvénájába adtuk be, majd az állatokat 48 óra múlva leöltük, a kívánt szerveket kiperaráltuk, és aktivitásukat szcintillációs mérési technikával meghatároztuk.

A táblázat adatai jól egyeznek Wolf<sup>3</sup> és mások eredményeivel, amelyek szerint nem észlelhető a cisz-DDP jelentős mértékű dúsulása tumorban, ugyanakkor azonban kifejezett halmozódás figyelhető meg a vesében.

Véleményünk szerint a  $^{193}\text{Pt}^m$  előnyösen alkalmazható a cisz-DDP mellett más antitumor hatású platinakomplexek jelzésére is.

A szerzők e helyütt mondanak köszönetet Mink Jánosnak az infravörös spektrumok felvételében és értékelésében nyújtott segítségéért.

## IRODALOM

1. B. Rosenberg, L.V. Camp, T. Krigas, *Nature*, 205 /1965/ 698
2. R.C. Lange, R.P. Spencer, H.C. Harder, *J.Nucl.Med.* 14 /1973/ 191
3. W.Wolf, R.C. Manaka, R.B. Ingalls, *Radiopharmaceuticals in Clinical Pharmacology:  $^{195}\text{Pt}^m$ -cis-Diamminedichloroplatinum /II/, Proc.Symp. New Developments in Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds, Copenhagen, Paper No.: IAEA/SM-171-175, 206 o.*
4. T.A. Connors, M.Jones, W.C.J. Ross, P.D. Braddock, A.R. Khokhar, M.L. Tobe, *Chem.-Biol. Interactions*, 5 /1972/ 415
5. M. Peyrone, *A.Chim.Phys.* 123 /1844/ 193
6. S.C.Dahra, *Indian J.Chem.* 8 /1970/ 193
7. San-Ichiro Mizushima, et al., *Spectrochimica Acta* 13 /1958/ 31
8. Kazuo Nakamoto, et al., *Inorganic Chemistry* 4 /1965/ 36