

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

147 611

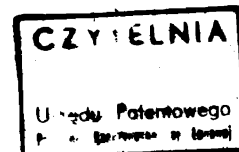
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 86 06 10 /P.259998/

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 88 05 12

Opis patentowy opublikowano: 1989 11 30



Int. Cl.⁴ A61K 49/02

Twórcy wynalazku: Krystyna Samochocka, Janusz J. Szymendera

Uprawniony z patentu: Uniwersytet Warszawski, Warszawa /Polska/

SPOSÓB WYTWARZANIA ŚRODKA FARMACEUTYCZNEGO O POWINOWACTWIE DO TKANEK NOWOTWOROWYCH

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania środka farmaceutycznego o powinowactwie do tkanek nowotworowych, przeznaczonego zwłaszcza do diagnostyki nowotworów, o wzorze przedstawionym na rysunku, na którym Me oznacza metal lantanowca. Do znanych środków farmaceutycznych o powinowactwie do tkanek nowotworowych i zawierających związek metalu można zaliczyć odkrytą w 1968 r. przez Rosenberga i jego współpracowników tak zwaną cis-platynę, będącą dwuaminodwuchloroplatyną, stosowaną w chemoterapii nowotworów oraz promieniotwórczy związek cis-platynowy, jakim jest ^{195m}Pt-cis-platyna, przeznaczona do diagnostyki nowotworów. Izotop platyny charakteryzuje się jednak bardzo krótką, bo wynoszącą zaledwie 4 dni żywotnością, a cis-platyna, pomimo stosowania minimalnych dawek wysoką toksycznością. Jak wykazały badania na zwierzętach, efekty patologiczne powodują już dawki większe lub równe 2,5 mg/kg.

Prace badawcze poszły więc w kierunku poszukiwania innych, mniej toksycznych związków platyny. Okazało się, że niektóre kompleksy platyny z metioniną nadają się do wytworzenia środków farmaceutycznych o powinowactwie do tkanek nowotworowych. Utworzona w znanej reakcji czterochloroplatynianu potasu z metioniną w stosunku molowym 1 : 2 dwumetioninoplatyna, jak wykazała analiza elementarna jest związkiem chelatowym, w którym atom platyny jest koordynowany przez atomy siarki i azotu pochodzące z metioniny. Dwumetioninoplatyna nie nadawała się więc do wytworzenia środka farmaceutycznego ze względu na cykliczną strukturę ligandów.

Sposób według wynalazku wykorzystuje reakcję czterochloroplatynianu potasu z metioniną, ale zmiana technologii, polegająca na podwyższeniu zawartości jonów chlorkowych w środowisku reakcyjnym, umożliwia otrzymanie kompleksu dwuchlorodwumetioninoplatyny mającego ligandy niecykliczne, których strukturę potwierdziły badania spektroskopowe. Jak nieoczekiwanie wykazały badania i próby, toksyczność tego kompleksu oraz mutagenność jest bardzo niska. Dawka LD₅₀ dla myszy wynosi 571 mg/kg. Sposób wytwarzania środka farmaceutycznego o powinowactwie do tkanek nowotworowych o wzorze przedstawionym na rysunku, na którym Me oznacza metal lantanowca, wykorzystujący reakcję czterochloroplatynianu potasu z metioniną w stosunku molowym jak 1 : 2 według wynalazku polega na tym, że sześciochloroplatynian potasu poddaje się reakcji w roztworze

wodnym z chlorowodorkiem hydrazyny w stosunku stechiometrycznym, jak 1 : 0,96, w czasie 1,5 - 3 godz. w temperaturze 50 - 90°C i po oddzieleniu nieprzereagowanego sześciochloroplatynianu potasu, doprowadza się pH roztworu zawierającego czterochloroplatynian potasu do wartości 3 - 5, po czym dodaje się metioninę, a następnie do utworzonego kompleksu dwuchlorodwumetioninoplatynowego dodaje się sól metalu promieniotwórczego z grupy lantanowców, po czym pH roztworu doprowadza się do wartości około 6,5 i przesącza przez filtr sterylny. Jako sole lantanowców w sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie chlorki iterbu, tulu, terbu.

Otrzymywany w sposobie według wynalazku środek farmaceutyczny, będący kompleksem dwuchlorodwumetioninoplatyny znakowany solami metali promieniotwórczych, wykazuje duże powinowactwo do tkanek nowotworowych i daje bardzo dobre wyniki w badaniach scyntygraficznych. Środek farmaceutyczny otrzymywany sposobem według wynalazku wykazuje też dobrą charakterystykę promieniotwórczą i dobre właściwości biologiczne i fizyczne. Na przykład energia promieniowania gamma Yb-169, która wynosi 60 - 300 keV oraz czas połowicznego zaniku - 32 dni, są dobrymi parametrami tego radionuklidu do badań scyntygraficznych. Zastosowane metale tworzą z dwuchlorodwumetioninoplatyną trwałe kompleksy, które są wydalane z moczem. Dla przykładu retencja kompleksu Yb-169 w organizmie badanych zwierząt wynosi po 24 godzinach 3 - 6%, a po 72 godzinach do 3%, co przy stosunkowo długim czasie połowicznego zaniku - stwarza z jednej strony możliwość wykonywania badań w różnych dłuższych odstępach czasu, z drugiej zaś obniża obciążenie radiacyjne organizmu. Przedmiot wynalazku jest bliżej objaśniony w przykładach wykonania.

P r z y k ł a d I. Do 10 mg sześciochloroplatynianu potasu dodaje się 96 μ l wodnego, jednocentowego roztworu chlorowodorku hydrazyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 50 - 60°C przez dwie godziny przy ciągłym mieszaniu składników mieszadłem magnetycznym. Następnie podwyższa się temperaturę do 85°C na okres 30 minut. Po ochłodzeniu oddziela się nieprzereagowany sześciochloroplatynian potasu przez odwirowanie. Roztwór dekantuje się i przesącza przez watę szklaną. Roztworem 0,3 N NaOH doprowadza się pH roztworu do wartości około 4. Następnie dodaje się 5,4 mg D-metioniny, a po dokładnym wymieszaniu, po około 30 minutach komplekse dwuchlorodwu-D-metioninoplatyny oczyszcza się i dodaje 100 μ l roztworu soli fizjologicznej NaCl oraz 100 μ l chlorku iterbu znakowanego Yb-169 o aktywności 1 mCi, czyli 37 MBq. Mieszaninę reakcyjną doprowadza się 0,3 N NaOH do wartości pH około 6,5 i przesącza przez filtr sterylny. Otrzymany w ten sposób roztwór zawierający kompleks dwuchlorodwu-D-metioninoplatynowy i chlorek sodu oraz kompleks dwuchlorodwu-D-metioninoplatynowy, znakowany Yb-169 stanowi gotowy środek farmaceutyczny. Praktycznie stwierdzono, że roztwór przechowywany w temperaturze +4°C jest trwały. Do badań biologicznych na myszach wzięto do iniekcji dożylnych po 40 μ l powyższego roztworu na mysz. Wyniki biodystrybucji preparatu u zwierząt kontrolnych oraz z zaszczepionymi wybranymi nowotworami przedstawiono w tabelach 1 i 2.

P r z y k ł a d II. Do 10 mg sześciochloroplatynianu potasu dodaje się 96 μ l wodnego 1 N roztworu chlorowodorku hydrazyny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 50 - 60°C przez dwie godziny przy ciągłym mieszaniu składników mieszadłem magnetycznym. Następnie podwyższa się temperaturę do 85°C na okres 30 minut i po ochłodzeniu oddziela się nieprzereagowany sześciochloroplatynian potasu przez odwirowanie. Roztwór dekantuje się i przesącza przez watę szklaną, po czym pH przesącza doprowadza się do wartości 3 za pomocą 0,3 N wodnego roztworu NaOH. Następnie do roztworu dodaje się 6,8 mg D-metioniny i dokładnie miesza przez około 30 minut. Powstały kompleks dwuchlorodwu-D-metioninoplatynowy oczyszcza się i dodaje 100 μ l roztworu soli fizjologicznej NaCl oraz 100 μ l chlorku tulu znakowanego Tm-167 o aktywności 1 mCi /37 MBq/. Mieszaninę reakcyjną doprowadza się 0,3 N NaOH do wartości pH około 6 i przesącza przez filtr sterylny. Otrzymany roztwór stanowi gotowy środek farmaceutyczny. Przechowywany w temperaturze +4°C jest trwały. Podany dożylnie myszom z zaszczepioną białaczką gromadzi się w powstałych guzach.

P r z y k ł a d III. Proces prowadzi się jak w przykładzie II, z tym, że do powstałego kompleksu dwuchlorodwu-D-metioninoplatynowego dodaje się 100 μ l chlorku terbu znakowanego Tb-153 o aktywności 1 mCi. Otrzymany radioaktywny kompleks podano dożylnie myszom z wyhodowanym uprzednio nowotworem Ehrlicha. Stwierdzono gromadzenie się kompleksu w powstałych guzach.

T a b e l a 1

Biodystrybucja u myszy BALB kontrolnych oraz z zaszczepionym nowotworem Ehrlicha

Narząd	Po 24 godzinach		Po 72 godzinach	
	kontrol.	nowotwór	kontrol.	nowotwór
wątroba	0,08	0,08	0,07	0,06
śledziona	0,03	0,03	0,07	0,03
nerki	0,45	0,43	0,27	0,30
płuca	0,02	0,02	0,03	0,02
kość	0,18	0,15	0,22	0,23
krew	0,004	0,005	0,002	0,002
mięsień	0,03	0,03	0,01	0,01
nowotwór	-	0,07	-	0,07
nowotwór/krew	-	14	-	35
nowotwór/mięsień	-	2,3	-	7
retencja	6,3%	3,0%	5,6%	3,9%

T a b e l a 2

Biodystrybucja u myszy B-10 kontrolnych oraz z zaszczepionym nowotworem białaczki

Narząd	Po 24 godzinach	
	kontrolne	z nowotworem
wątroba	0,06	0,07
śledziona	0,02	0,02
nerki	0,37	0,39
płuca	0,02	0,01
kość	0,16	0,09
krew	0,002	0,003
mięsień	0,005	0,002
nowotwór	-	0,06
nowotwór/krew	-	20
nowotwór/mięsień	-	30
retencja	6%	5,5%

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania środka farmaceutycznego o powinowactwie do tkanek nowotworowych o wzorze przedstawionym na rysunku, na którym Me oznacza metal lantanowca, wykorzystujący reakcję czterochloroplatynianu potasu z metioniną w stosunku molowym jak 1 : 2, z n a m i e n n y t y m, że sześciochloroplatynian potasu poddaje się reakcji w roztworze wodnym z chlorowodorkiem hydrazyny w stosunku stechiometrycznym jak 1 : 0,96 w czasie 1,5 - 3 godz. w temperaturze 50 - 90°C i po oddzieleniu nieprzereagowanego sześciochloroplatynianu potasu doprowadza się pH roztworu zawierającego czterochloroplatynian potasu do wartości 3-5, po czym dodaje się metioninę, a następnie do utworzonego kompleksu dwuchlorodwumetionino-platynowego dodaje się sól metalu promieniotwórczego z grupy lantanowców, po czym pH roztworu doprowadza się do wartości około 6,5 i przesącza przez filtr sterylny.

2. Sposób według zastrz.1, z n a m i e n n y t y m, że jako sole lantanowców stosuje się chlorki iterbu, tulu i terbu.

