

Verbindungen des Technetiums(IV) mit Hydroxyäthylidendiphosphon
säure

Rudolf Minze

Zentralinstitut für Kernforschung Rossendorf der AdW der DDR,

Bereich 3, 8051 Dresden, PF 19, DDR

Received August 15, 1977

Revised November 10, 1977

Summary

The compositions of different compounds of $^{99}\text{Tc(IV)}$ and hydroxyethylidendiphosphonic acid have been evaluated using spectrophotometrical and potentiometric methods. The ligand reacts with K_2TcBr_6 as well as with TcO_4^- and SnCl_2 under formation of $\text{Tc(OH)}_3\text{LH}_3$, $\text{Tc(OH)}_3\text{LH}_2^-$, TcOOHLH^{2-} , $\text{Tc}_2(\text{OH})_4\text{LH}_3^{3+}$, $\text{Tc}_2(\text{OH})_6\text{LH}_2$, $\text{Tc}_2(\text{OH})_8\text{L}^{4-}$ and $\text{Tc(OH)}_x(\text{LH}_y)_2^{(4-x+8+2y)+}$ complexes respectively. In account of the minor technetium concentrations in $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals for skeletal imaging the last mentioned compound may be the major component in such preparations.

Key Words

technetium complexes, hydroxyethylidendiphosphonic acid, radiopharmaceuticals.

Einführung

Seit einiger Zeit ist es möglich, mit Hilfe ^{99m}Tc -markierter Polyphosphate und Disphosphonate Wachstumsprozesse im Skelettbereich szintigraphisch sichtbar zu machen [1] [2] [3] [8] [9]. Damit gelang es, die Nachteile der bisherigen Anwendung von ^{87m}Sr und ^{85}Sr (hohe Strahlenbelastung) auszuschalten. Vor allem verschiedene Diphosphonsäuren, wie die Hydroxyäthylidendiphosphonsäure (Etidronsäure = EtH_4 , HEDSPA) die Methylendiphosphonsäure, die Iminodiphosphonsäure u.a. haben Eingang in die medizinische Praxis gefunden. Alle genannten Substanzen sind unter reduzierenden Bedingungen stabil und mit hoher Ausbeute mit dem Nuklid ^{99m}Tc markierbar. Sie unterscheiden sich vor allem in etwas unterschiedlichen Ausscheidungsgeschwindigkeiten, weniger in der erreichbaren Skelettanreicherung. Über den chemischen Zustand dieser Stoffe war bislang nichts bekannt. Erst in letzter Zeit gibt es einige Hinweise auf ihre anionische Natur und ihre mittleren Ionenladungen [4].

Die Kenntnis der Bildungsreaktionen ist für die zielgerichtete Weiterentwicklung dieser wichtigen Gruppe von Radiopharmaka von Bedeutung. Wir versuchten daher, unter Verwendung des langlebigen ^{99}Tc einige Einblicke in die Reaktionsabläufe zu gewinnen. Dabei interessierten in erster Linie folgende Fragen:

- in welchen Oxydationsstufen liegt das komplexgebundene Technetium vor?
- welche Komplexzusammensetzungen treten in den verschiedenen pH-Bereichen auf?

Ergebnisse und Diskussion

Zur Bestimmung der Oxydationsstufe des komplexbildenden Technetiums wurde analog dem Vorgehen bei der Radiopharmakazubereitung $^{99}\text{TcO}_4^-$ in neutraler wässriger K_3EtH -Lösung mit abgestuften Aliquoten einer eingestellten SnCl_2 -Lösung versetzt und die Veränderung des Absorptionsspektrums untersucht. Nach Zusatz von 1,5 mol $\text{Sn(II)}/\text{Tc}$ wurde keine weitere Veränderung der Spektren beobachtet; das Tc liegt in der gebildeten Verbindung formal im Oxydationszustand +4 vor. Versuche Tc(V) -Citrat, hergestellt durch Zugabe von 2 val $\text{Sn(II)}/\text{TcO}_4^-$ zu einem Überschuß an Kalziumcitrat [5] mit dem Liganden umzusetzen, führten dagegen zu keiner Reaktion. Die Ligandenzahl der Tc(IV) -Komplexe konnte spektrophotometrisch nach der Methode der äquimolaren Verhältnisse bestimmt werden. Dazu wurden je $738\text{ }\mu\text{g}$ ^{99}Tc als K_2TcBr_6 mit K-Etidronat bei pH 3,0 unter Einstellung abgestufter Metall-Ligand-Verhältnisse umgesetzt. Abb. 1 zeigt, daß nach Überschreiten der Tc/Et -Verhältnisse von

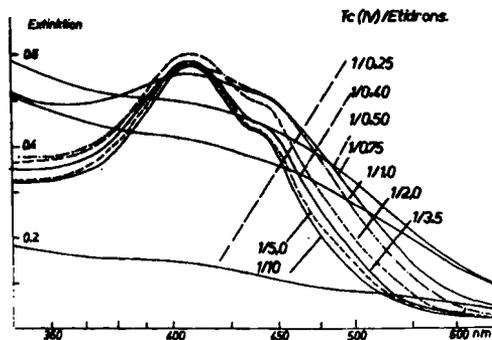


Abb. 1 Absorptionsspektren von $\text{TcBr}_6^{3-}/\text{Etidronat}$ -Lösungen mit verschiedenen Metall-Ligand-Verhältnissen

1/0,5 und 1/1 wesentliche Veränderungen im optischen Verhalten auftreten. Die Abhängigkeit der Extinktionswerte bei verschiedenen Wellenlängen vom Ligand-Metall-Verhältnis (Abb. 2) ergibt Unstetigkeiten bei 0,5 und 1 entsprechend der Bildung binuklearer Tc_2L und

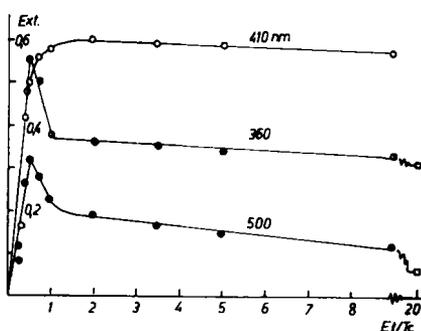


Abb. 2 Abhängigkeit der Extinktionswerte von $TcBr_6^{3-}$ / Etidronatlösungen bei verschiedenen Wellenlängen und Etidronat zu Tc-Verhältnissen

mononuklearer TcL -Verbindungen. Das weitere Absinken der Extinktionswerte vor und nach dem Maximum bei 410 nm weist auf die Bildung höherer Komplexe als 1 : 1, wahrscheinlich der TcL_2 -Verbindungen mit vergleichbarer Stabilität zu den 1 : 1-Komplexen hin. Ob eine zusätzliche Anlagerung von Br^- in den sauren Reaktionslösungen im Sinne einer Gemischtligandkomplexbildung stattfindet, wurde nicht untersucht.

Detailliertere Aussagen gewinnt man aus der Analyse der pH-Titrationskurven der Umsetzung des $TcBr_6^{3-}$ mit der Etidronsäure. Abb. 3 zeigt, daß im Bereich der ternären Deprotonierung des Liganden im Falle der Komplexverbindungen die ausgeprägte Stufe verschwindet.

Der Komplex ist deutlich saurer als der Ligand. Aus dem Differenzverbrauch zur freien Säure folgt die Anzahl der freigesetzten Protonen/Tc. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Titrationskurve des 1 : 2-Ansatzes (in der Abb. 3 nicht dargestellt) erscheint als Superposition des 1 : 1-Ansatzes mit der überschüssigen Etidronsäure.

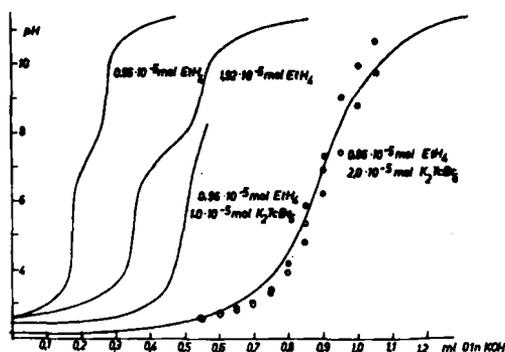


Abb. 3 pH-Titrationskurven von TcBr_6^{3-} /Etidronsäuregemischen bzw. der Etidronsäure. Die Punkte und offenen Kreise kennzeichnen Rücktitrationswerte der letzten Kurve

Die direkte Reduktion des TcO_4^- durch SnCl_2 in Gegenwart abgestufter Mengen an Etidronsäure führt zu ähnlichen Aussagen. Wie aus Abb. 4 zu entnehmen ist, tritt aber in diesem Falle im Bereich kleiner Ligand-Metall-Verhältnisse TcO_2 -Hydrat auf.

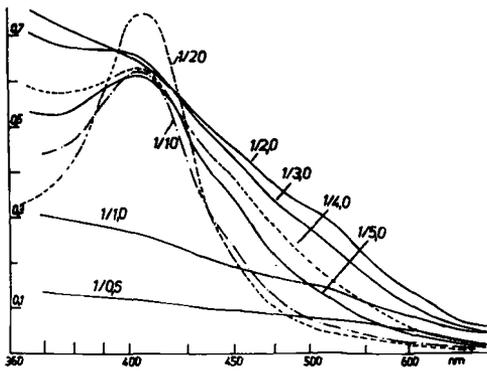
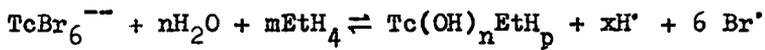


Abb. 4 Absorptionskurven von TcO_4^- /Etidronsäuregemischen nach Reduktion mit SnCl_2 bis zum Tc(IV)

Tabelle 1 Protonenumsätze der Reaktion



pH	Tc/Et :	1:1	1:2	2:1
2,50	x:	2,25	3,00	2,58
3,00		3,00	2,70	2,70
3,50		3,00	2,75	2,80
4,00		3,00	2,80	2,95
4,50		3,10	2,95	3,15
5,00		3,15	3,00	3,25
5,50		3,25	3,20	3,35
6,00		3,30	3,30	3,40
6,50		3,30	3,30	3,45
7,00		3,20	3,45	3,45
7,50		3,10	3,45	3,40

8,00	3,00	3,35	3,40
8,50		3,45	3,40
9,00		3,50	3,50
9,50		3,70	3,50
10,00		3,80	3,87
10,50		3,85	4,10
11,00		3,90	4,15

Offenbar ist die Hydrolyse des Reduktionsproduktes schneller als die Komplexbildung. Somit überlagert die TcO_2 -Hydrat-Absorption (Kurven 1/0,5 bis 1/2) noch bis zum 5fachen Ligandüberschuß die Komplexabsorption. Aus der neutralen Lösung des 1 : 1-Ansatzes konnte nach Lyophilisierung und Methanolextraktion des gebildeten KBr eine in diesem Lösungsmittel unlösliche, in Wasser jedoch klar gelbbraun lösliche Verbindung isoliert werden, die der Zusammensetzung $\text{K}_2\text{TcOOH}\cdot\text{EtH}$ entspricht. Dabei wurde der ^{99}Tc -Gehalt über die Messung der Röntgenbremsstrahlung in einem Bohrlochszintillationskristall im Verhältnis zu einer Standardlösung vergleichbarer Aktivität bestimmt. Die Ermittlung des K-Gehaltes bzw. des K/Tc-Verhältnisses gelang auf dem Wege der Neutronenaktivierungsanalyse durch Gammaskopie der ^{42}K - und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Aktivität im Vergleich zu $\text{K}^{99}\text{TcO}_4$ -Standards.

(Tc_{gef} 23,7 %, Tc_{ber} 24,0 %; K_{gef} 18,9 %, K_{ber} 18,8 %; $\text{Br}_{\text{gef}} < 1,5$ %)
 Das Infrarotspektrum der festen Probe (KBr-Technik) ist zusammen mit dem des K_3EtH in Abb. 5 dargestellt.

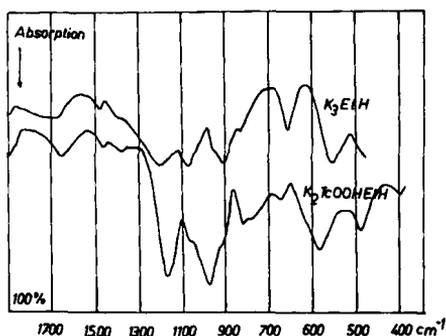
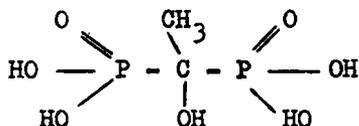


Abb. 5 Infrarotspektrum des K_3EtH und des Dikalium-oxohydroxodiphosphonatotechnetats (IV)

Aus den Experimenten folgt, daß Technetium mit der Hydroxyäthylidendiphosphonsäure



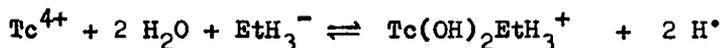
in Analogie zu anderen vierwertigen Metallen wie Th und Zr drei Reihen von Komplexverbindungen der Zusammensetzung M_2H_xEt , MH_xEt und wahrscheinlich $M(H_xEt)_2$ bildet [7]. Dabei erhält man für die beiden ersten Formen aus der Analyse der Titrationskurven die nachstehenden Bildungsreaktionen, die formal mit Tc^{4+} angegeben werden. Es ist nach [4] anzunehmen, daß das Metall als TcO^{2+} oder polymeres $(TcOOH^+)_m$ in die Reaktion eintritt.

Bildungsreaktionen des Tc(IV) mit Etidronsäure

Tc : Et = 1 : 1

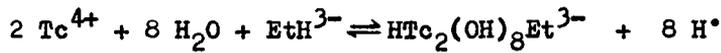
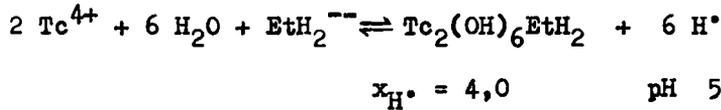
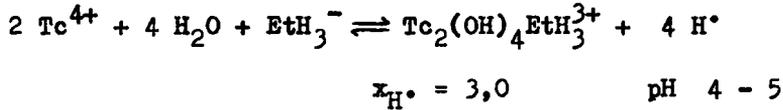
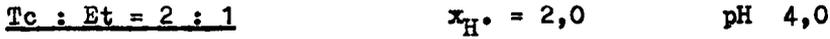
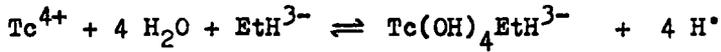
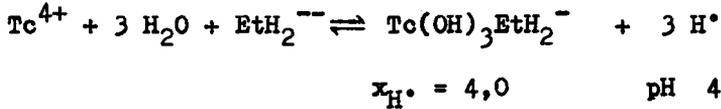
$x_{H^+} = 2,0$

pH 2,5



$x_{H^+} = 3,0$

pH 3,5 - 5



Inwieweit Dehydratisierung und intramolekulare Neutralisationsreaktionen vorliegen, kann nicht entschieden werden, da die Zusammensetzung der isolierten Verbindung $\text{K}_2\text{TcOOH EtH}$ ebenso wie die starke $\text{Tc} = \text{O}$ -Schwingung bei 980 cm^{-1} das Resultat der bei der Abtrennung zwangsläufig erfolgenden Entwässerung sein kann. Die Bildungsreaktionen der 1 : 2-Verbindungen konnten nicht in gleicher Weise untersucht werden, der notwendige hohe Ligandenüberschuß verhinderte eine genaue Bestimmung des Differenzverbrauches bei der potentiometrischen Titration. Die Absorptionsspektren zeichnen sich durch wachsende Extinktionswerte bei 410 nm und sinkende Extinktionen im Bereich von 440 - 500 nm mit zunehmendem Etidronsäureanteil aus. Berücksichtigt man, daß die bisher untersuchten $\text{Tc}(\text{IV})$ -Verbindungen mit $\text{Tc} = \text{O}$ bzw. Tc-OH -Koordination wie TcO_2 , $\text{Tc}(\text{OH})_2\text{Citrat}_2$, Tc-Glykolat und Tc-Glycerinat [6] alle im letztgenannten Bereich ausgeprägte Absorptionen zeigen, ist die Schlußfolgerung erlaubt, daß das 410-nm-Maximum

der Koordination des Tc(IV) am $-\text{PO}_3$ -Rest zukommt. Ihr entspricht die im IR-Spektrum deutlich erkennbare Verschiebung der $-\text{PO}_3$ -Schwingung bei 580 cm^{-1} . In den radiopharmazeutischen Zubereitungen liegt der Ligand in einem sehr hohen Überschuß vor. Die unter diesen Bedingungen existierenden 1 : 2-Komplexe des Technetiums mit der Etidronsäure verfügen noch über freie Phosphonatgruppen, die sich an die Hydroxylapatitkristalle der Knochensubstanz anzulagern vermögen. Ein Einfluß der Ionen des Sn(II) oder Sn(IV) im Sinne einer heteronuklearen Komplexbildung, wie er verschiedentlich diskutiert wird, konnte zumindest spektrophotometrisch nicht nachgewiesen werden.

Literatur

- [1] Subramanian, G. and McAfee, I.G. - Radiology 98: 192 (1971)
- [2] Castronovo, F.P. and Callahan, R.J. - J. Nucl. Med. 13: 832 (1972)
- [3] Yano, Y., McRae, J. and Van Dyke, D.C. - J. Nucl. Med. 13: 480 (1972)
- [4] Owunwanne, A., Marinsky, J. and Blau, M. - J. Lab. Comp. XIII: 159 (1977)
- [5] Münze, R. - Radiochem. radioanal. lett. 30 (1): 61 (1977)
- [6] Münze, R. - Radiochem. radioanal. lett. (in press)
- [7] Kabatschnik, M.J., Lastowski, R.P., Medwed, T.Ja., Medinzew, W.W. et al. - Dokl. Akad. Nauk USSR 177: 582 (1967)
- [8] Johannsen, B.A., Johannsen, B., Hennig, K. and Spies, H. - Radiobiol. Radiother. 16: 123 (1975)
- [9] Unterspann, S. - Eur. J. Nucl. Med. 1: 151 (1976)