

RADIOFARMAKA JAKO IZOTOPOVĚ MODIFIKOVANÉ SLOUČENINY Z POHLEDU NÁZVOSLOVÍ IUPAC

Jiří Štěpán

KNM FN Brno a LF MU

31. Pracovní dny sekce radiofarmacie, 3. - 5. 6. 2009 - Hradec Králové

|| Základní pojmy

Prvek

Soubor atomů se stejným počtem protonů v jádře.

Nuklid

Soubor atomů se stejnými (identickými) jádry, tj. obsahujícími stejný počet protonů i neutronů a nacházejícími se ve stejném energetickém stavu.

Izotopy

Nuklidy téhož prvku, lišící se počtem neutronů v jádře.

**Izotopově modifikované
sloučeniny**

Mají takové makroskopické složení, že se izotopový poměr nuklidů alespoň jednoho prvku měřitelně odchyľuje od poměru, který se vyskytuje v přírodě.

|| Základní pojmy

Izotopově substituovaná
sloučenina

Izotopově značená
sloučenina

Nosič izotopu

V dané sloučenině jsou izotopově modifikovány všechny molekuly.

Směs izotopově substituované sloučeniny a běžné izotopově nemodifikované sloučeniny (*v praxi častější – radiofarmaka obsahují nosiče a radionuklidové nečistoty*).

Stabilní izotop daného prvku, který je buď přítomný nebo přidáný k radioaktivnímu přípravku ve stejné chemické formě, v jaké je přítomen radionuklid.

|| Základní pojmy

Radionuklidová
nečistota

Jiný než požadovaný radioaktivní izotop obsažený v radiofarmaku.

Radiofarmakum

Jakýkoliv léčivý přípravek, který, je-li připraven k použití, obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných pro lékařské účely.

Léčivá látka

Látka určená k tomu, aby byla součástí léčivého přípravku; způsobuje jeho účinek. *V případě radiofarmaceutických přípravků (radiofarmak) obsahuje léčivá látka radionuklid (je to tedy izotopově modifikovaná sloučenina).*

Organizace vytvářející názvoslovná pravidla organických a anorganických sloučenin a biochemického názvosloví

IUPAC

International Union of Pure and Applied Chemistry (Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii).

IUBMB

International Union of Biochemistry and Molecular Biology (Mezinárodní unie biochemie a molekulární biologie).

Názvosloví izotopově modifikovaných sloučenin na příkladu aminokyseliny valinu

	Vzorec	Název	Složky sloučeniny
1 IN	$\text{CH}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	(<i>RS</i>)-valin nebo DL-valin	1 (izotopový poměr nuklidů všech prvků odpovídá přírodnímu)
2 IS	$\text{CH}^3\text{H}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	(<i>2RS,3\xi</i>)-(4,4- $^3\text{H}_2$)valin	2 (v poloze 4 všech molekul jsou 2 atomy tritia, izotopový poměr zbývajících nuklidů prvků odpovídá přírodnímu)
3 SpZ	$\text{CH}[^3\text{H}_2]\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	(<i>2RS,3\xi</i>)-[4,4- $^3\text{H}_2$]valin	1 + 2

Typ sloučeniny: IN = izotopově nemodifikovaná, IS = izotopově substituovaná

SpZ = specificky značená

Názvosloví izotopově modifikovaných sloučenin na příkladu aminokyseliny valinu

	Vzorec	Název	Složky sloučeniny
4 SeZ	$[4\text{-}^3\text{H}]\text{CH}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	(2 <i>RS</i> ,3ξ)-[4- ³ H]valin	1 + směs nejméně 2 ze 3 následujících $\text{CH}_2^3\text{H-R}$ $\text{CH}^3\text{H}_2\text{-R}$ $\text{C}^3\text{H}_3\text{-R}$
5 SeZ	$[4\text{-}^3\text{H}_{1;2}]\text{CH}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	(2 <i>RS</i> ,3ξ)-[4- ³ H _{1;2}]valin	1 + směs 2 následujících $\text{CH}_2^3\text{H-R}$ $\text{CH}^3\text{H}_2\text{-R}$
6 GZ	$[\text{G-}^3\text{H}]\text{CH}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$	(<i>RS</i>)-[G- ³ H]valin	1 + směs různě izotopově substituovaných sloučenin ve všech polohách – nestejný výsledný izotopový poměr H ve všech polohách

Typ sloučeniny: SeZ = selektivně značená, GZ = generelně značená (zvl. případ SeZ)

R = $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$

Názvosloví izotopově modifikovaných sloučenin na příkladu aminokyseliny valinu

	Vzorec	Název	Složky sloučeniny
7 UZ	$[U-^3H]CH_3-CH(CH_3)-CH(NH_2)-COOH$	(RS)-[U- ³ H]valin	1 + směs různě izotopově substituovaných sloučenin ve všech polohách – stejný výsledný izotopový poměr H ve všech polohách
8 NZ	$[^3H]CH_3-CH(CH_3)-CH(NH_2)-COOH$	(RS)-[³ H]valin	1 + směs různě izotopově substituovaných sloučenin
9 ID	$[def^3H]CH_3-CH(CH_3)-CH(NH_2)-COOH$	(RS)-[def ³ H]valin	1 + směs sloučenin s nižším zastoupením tritia ve všech polohách než je zastoupení tritia v přírodě

Typ sloučeniny: UZ = uniformně značená (zvl. případ SeZ), NZ = neselektivně značená, ID = izotopově deficitní

Tvorba vzorců a názvů

	Tvorba vzorce	Tvorba názvu
1 IN	běžným způsobem	běžným způsobem
2 IS	nuklid se píše příslušným symbolem (udá se nukleonové číslo v levém horním indexu u symbolu prvku) spolu s násobícím indexem (pravý dolní index, přičemž index 1 se nepíše); symboly izotopů stejného prvku se píší v pořadí vzrůstajícího nukleonového čísla	symbol nuklidu se spolu s lokanty a násobícím indexem píše v kulatých závorkách před název sloučeniny nebo přednostně před název izotopově modifikované části sloučeniny; udává se i násobící index 1, pokud v dané poloze může být více než 1 stejných substituentů, takže sloučenina $\text{CH}_2^3\text{H}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ je $(4\text{-}^3\text{H}_1)$ valin
3 SpZ	nuklid se píše příslušným symbolem spolu s násobícím indexem v hranatých závorkách (index 1 se ve vzorci nepíše)	jako u izotopově substituované sloučeniny, ale místo kulatých závorek se píší hranaté

Typ sloučeniny: IN = izotopově nemodifikovaná, IS = izotopově substituovaná

SpZ = specificky značená

Tvorba vzorců a názvů

	Tvorba vzorce	Tvorba názvu
4 SeZ	před obvyklý chemický vzorec se píše bez oddělení spojovací čárkou nuklid příslušným symbolem spolu s lokanty, ale bez násobícího indexu v hranatých závorkách; stejné lokanty pro tentýž nuklid se neopakují	stejným způsobem se značící nuklid uvádí před název sloučeniny nebo přednostně před název izotopově modifikované části sloučeniny
5 SeZ	pokud je známo, které izotopově substituované sloučeniny jsou přítomny ve směsi selektivně značené sloučeniny, je možno uvést ve vzorci a názvu selektivně značené sloučeniny, viz 4, za symbol atomu dolní indexy oddělené středníkem pro každou izotopově substituovanou sloučeninu přítomnou ve směsi selektivně značené sloučeniny	
6 GZ	před obvyklý chemický vzorec a název sloučeniny se píše nuklid příslušným symbolem spolu s prefixem G místo lokantů a bez násobícího indexu v hranatých závorkách	

Typ sloučeniny: SeZ = selektivně značená, GZ = generelně značená

Tvorba vzorců a názvů

	Tvorba vzorce	Tvorba názvu
7 UZ	vzorec a název se píše obdobně jako u generelně značených sloučenin, místo prefixu G se uvádí prefix U	vzorec a název se píše obdobně jako u generelně značených sloučenin, místo prefixu G se uvádí prefix U
8 NZ	před obvyklý chemický vzorec se v hranatých závorkách napíše pouze symbol nuklidu bez lokantů a násobícího indexu	stejným způsobem se značící nuklid uvádí před název sloučeniny nebo přednostně před název izotopově modifikované části sloučeniny
9 ID	před obvyklý chemický vzorec se v hranatých závorkách píše slabika <i>def</i> , hned za ní bez spojovníku nuklid příslušným symbolem bez násobícího indexu	stejně se deficit izotopu se uvádí před název sloučeniny nebo přednostně před název izotopově modifikované části sloučeniny

Typ sloučeniny: UZ = uniformně značená, NZ = neselektivně značená

ID = izotopově deficitní

Způsob výskytu radionuklidu v radiofarmaku

Prvek

atomy nebo molekuly

Ion

anorganický kation nebo anion

Kovalentně vázaný
v molekule

většinou organické molekuly

Včleněný nebo připojený
do organické molekuly
chelatací

chelát

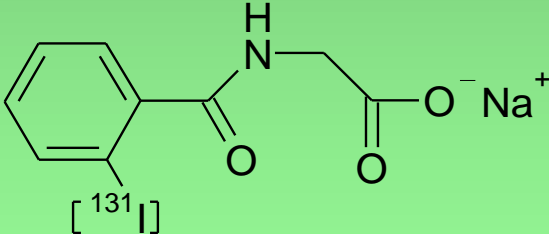
Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - prvky

Symbol izotopu	Název	Příklad použití
$[^{15}\text{O}]\text{O}_2$	$[^{15}\text{O}]$ kyslík	měření cerebrální cirkulace a metabolismu pozitronovou emisní tomografií (PET)
$^{81\text{m}}\text{Kr}$	krypton-81m	ventilační scintigrafie plic
^{133}Xe	xenon-133	ventilační scintigrafie plic

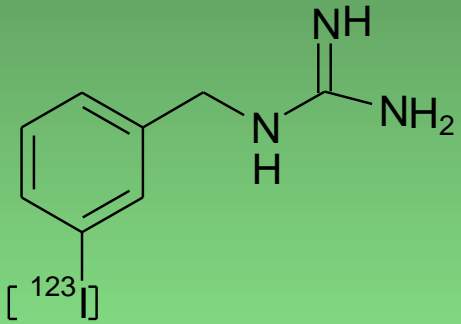
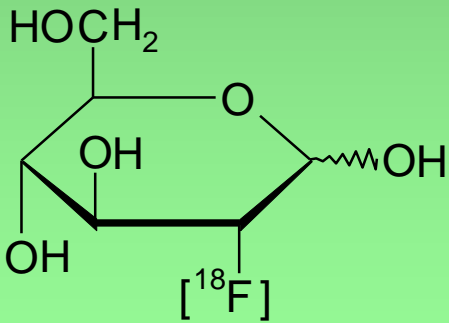
Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - ionty

Vzorec	Název	Příklad použití
$\text{Na}[^{18}\text{F}]$	$[^{18}\text{F}]$ fluorid sodný	topografická analýza regionálních změn ve skeletu pomocí PET
$\text{Na}[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{O}_4$	$[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ technecistan sodný	zobrazení štítné žlázy, značení jiných sloučenin
$[^{111}\text{In}]\text{Cl}_3$	chlorid $[^{111}\text{In}]$ inditý	značení jiných sloučenin
$\text{Na}_2[^{51}\text{Cr}]\text{O}_4$	$[^{51}\text{Cr}]$ chroman sodný	značení erytrocytů <i>in vitro</i>
$\text{Na}[^{131}\text{I}]$	$[^{131}\text{I}]$ jodid sodný	diagnóza a léčba onemocnění štítné žlázy
$[^{201}\text{Tl}]\text{Cl}$	chlorid $[^{201}\text{Tl}]$ thalný	scintigrafie myokardu, svalů, přštítných tělísek, tumorů

Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - kovalentně vázané radionuklidy v molekule

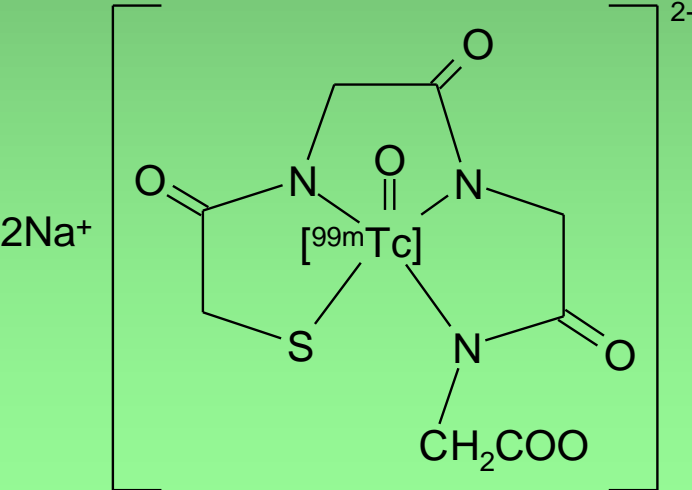
Vzorec	Název	Příklad použití
$[^{13}\text{N}]\text{H}_3$	$[^{13}\text{N}]$ amoniak	kvantitativní hodnocení průtoku krve myokardem pomocí PET
$\text{CH}_3[^{11}\text{C}]\text{OONa}$	$[1-^{11}\text{C}]$ octan sodný natrium- $[1-^{11}\text{C}]$ acetát	zobrazení karcinomu prostaty pomocí PET
	2- $[^{131}\text{I}]$ jodhippuran sodný natrium-2-(2- $[^{131}\text{I}]$ jodbenzamido)acetát natrium-N-(2- $[^{131}\text{I}]$ jodbenzoyl)glycinát natrium-2- $[^{131}\text{I}]$ jodhippurát	diagnostika funkce ledvin

Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - kovalentně vázané radionuklidy v molekule

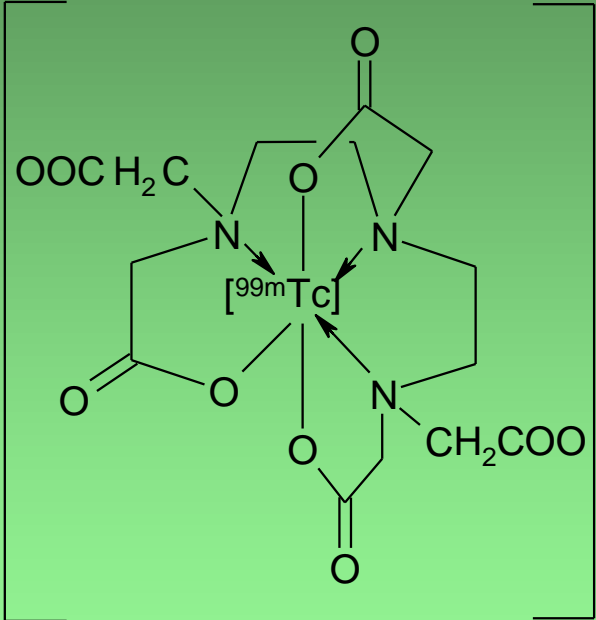
Vzorec	Název	Příklad použití
	1-(3-[¹²³ I]jodbenzyl)guanidin	diagnostika tumorů neuroektodermového původu
	2-[¹⁸ F]fluor-2-deoxy-D-glukopyranosa	vyšetření metabolismu glukosy pomocí PET (epilepsie, kardiovaskulární systém, tumory)
H ₃ [¹¹ C]SCH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH	L-[<i>methyl</i> - ¹¹ C]methionin	diagnostiku mozkových nádorů pomocí PET

Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - cheláty

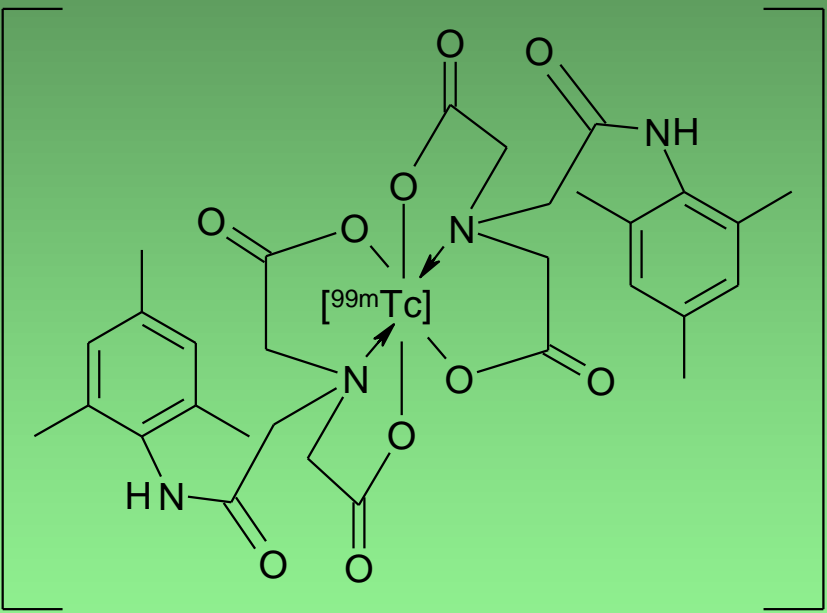
- nejjednodušší je pojmenování aditivním principem (v tabulkách první uváděný název) s využitím oficiální zkratky nebo názvu chelatačního činidla (chelátoru)
- výhoda - jednoduchý název pro běžné používání
- nedostatek - název nebývá přesně uváděn (zanedbává se např. kyslík vázaný na techneciu nebo další přítomné kationty kovů)

Vzorec	Název
	<p>$[^{99m}\text{Tc}]$technecium-MAG₃ přesněji: oxo$[^{99m}\text{Tc}]$technecium-natrium-MAG₃</p> <p><u>koordinační sloučenina:</u> (<i>N</i>-{<i>N</i>-[<i>N</i>-(sulfanylacetyl)glycyl]glycyl}glycinato-<i>N,N',N'',S</i>)-oxo$[^{99m}\text{Tc}]$technecičnan(2-) disodný (mertiatidato-<i>N,N',N'',S</i>)-oxo$[^{99m}\text{Tc}]$technecičnan(2-) disodný</p> <p><u>sůl organické kyseliny:</u> oxo$[^{99m}\text{Tc}]$technecium(V)-dinatrium-2-{2-[2-(2-sulfidoacetyl)azanidylacetyl]azanidylacetyl}azanidylacetát</p>
Příklad použití: dynamická scintigrafie ledvin	

Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - cheláty

Vzorec	Název
	<p>$[^{99m}\text{Tc}]$technecium-natrium-DTPA</p> <p><u>koordinační sloučenina:</u> <i>(N,N</i>-bis{[2-bis(karboxymethyl)amino]ethyl}glycinato-<i>N,N',N'',O,O',O'')</i>$[^{99m}\text{Tc}]$technecičitan(1-) sodný</p> <p><i>(pentetato-N,N',N'',O,O',O'')</i>$[^{99m}\text{Tc}]$technecičitan(1-) sodný</p> <p><u>sůl organické kyseliny:</u> $[^{99m}\text{Tc}]$technecium(IV)-natrium-2-(bis{2-[bis(2-oxido-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)acetát</p> <p>$[^{99m}\text{Tc}]$technecium(IV)-natrium-pentetát</p> <p><u>sůl dle názvosloví anorganické chemie:</u> pentetan $[^{99m}\text{Tc}]$technecičito-sodný</p>
<p>Příklad použití: dynamická scintigrafie ledvin, stanovení hodnoty glomerulární filtrace</p>	

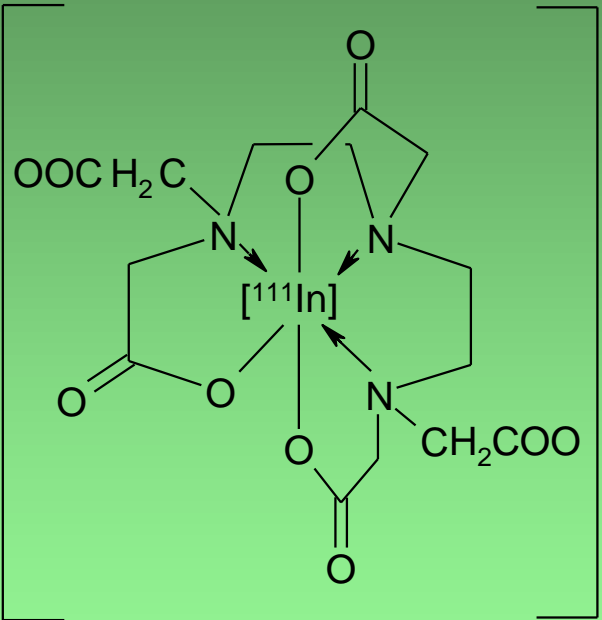
Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - cheláty

Vzorec	Název
	<p>$[^{99m}\text{Tc}]$technecium-natrium-trimethyl-HIDA</p> <p><u>koordinační sloučenina:</u> bis{N-[(2,4,6-trimethylfenyl)karbamoylmethyl]-N-(karboxymethyl)glycinato-N,O,O^N}$[^{99m}\text{Tc}]$technecitan(1-) sodný</p> <p>bis(mefeninato-N,O,O^N)$[^{99m}\text{Tc}]$technecitan(1-) sodný</p> <p><u>sůl organické kyseliny:</u> $[^{99m}\text{Tc}]$technecium(III)-natrium-bis{N-[(2,4,6-trimethylfenyl)karbamoylmethyl]iminodiacetát}</p>
<p>Příklad použití: diagnostika různých typů postižení žlučových cest</p>	

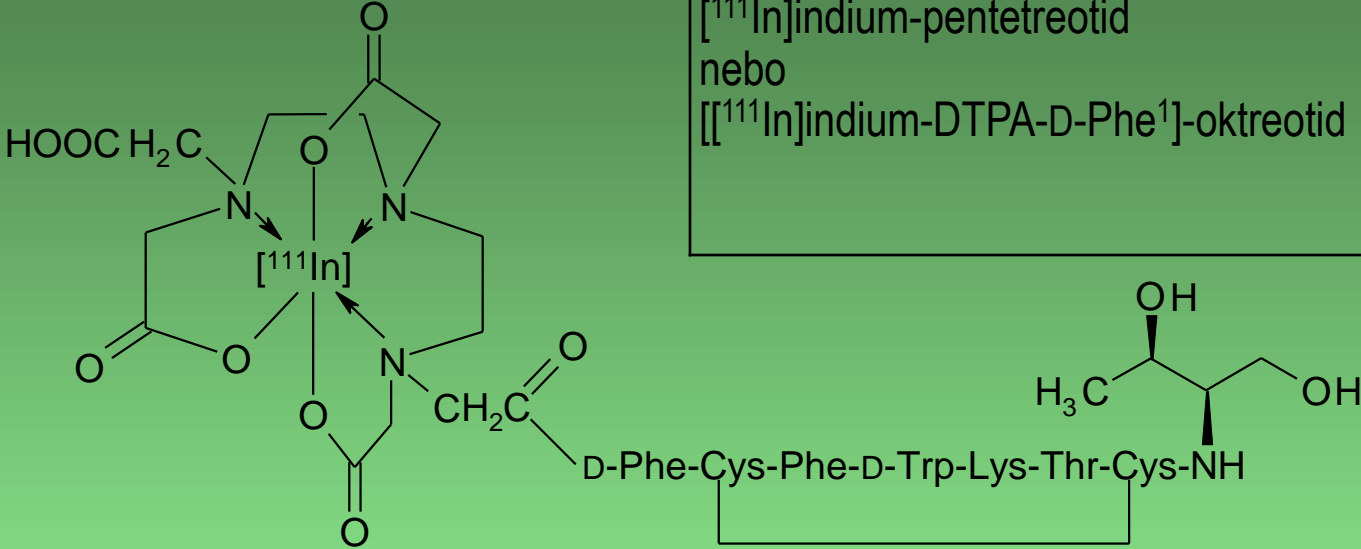
Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - cheláty

Vzorec	Název
	<p>[¹¹¹In]indium-oxin</p> <p><u>koordinační sloučenina:</u> tris(chinolin-8-olato)[¹¹¹In]inditý komplex</p> <p>trioxin[¹¹¹In]inditý komplex</p> <p><u>sůl fenolu (fenolát):</u> [¹¹¹In]indium(III)-chinolin-8-olát</p> <p>[¹¹¹In]indium(III)-oxinát</p>
Příklad použití: značení leukocytů, trombocytů a erytrocytů <i>in vitro</i>	

Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - cheláty

Vzorec	Název
 <p>Ca²⁺</p>	<p>[¹¹¹In]indium-calcium-DTPA</p> <p><u>koordinální sloučenina:</u> <i>(N,N</i>-bis{[2-bis(karboxymethyl)amino]ethyl}glycinato-<i>N,N',N'',O,O',O'')</i>[¹¹¹In]inditan(2-) vápenatý <i>(pentetato-N,N',N'',O,O',O'')</i>[¹¹¹In]inditan(2-) vápenatý</p> <p><u>sůl organické kyseliny:</u> ¹¹¹In]indium(III)-calcium-2-(bis{2-[bis(2-oxido-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino)acetát ¹¹¹In]indium(III)-calcium-pentetát</p> <p><u>sůl dle názvosloví anorganické chemie:</u> pentetan [¹¹¹In]indito-vápenatý</p>
<p>Příklad použití: cisternografie, detekce úniku cerebrospinální tekutiny (rhinorea, otorea)</p>	

Příklady použití Názvosloví IUPAC u radiofarmak - cheláty

Vzorec	Název	Příklad použití
	<p>$[^{111}\text{In}]$indium-pentetretid nebo $[^{111}\text{In}]$indium-DTPA-D-Phe¹-oktretid</p>	<p>diagnostika, sledování a upřesnění lokalizace gastro-entero-pankreatických neuroendokrinních (GEP) nádorů a karcinoidů s přítomností somatostatinových receptorů</p>

koordinační sloučenina:

(hydrogen- S^3, S^8 -cyklo{ N -[2-({2-[bis(karboxymethyl)amino]ethyl){karboxymethyl}amino)ethyl]- N -(karboxymethyl)glycyl-D-fenylalanyl-L-cysteinyl-L-fenylalanyl-D-tryptofyl-L-lysyl-L-threonyl- N -[(1 R ,2 R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamidato- N, N', N'', O, O', O'' }) $[^{111}\text{In}]$ inditý komplex

(pentetretidato- N, N', N'', O, O', O'') $[^{111}\text{In}]$ inditý komplex

sůl organické kyseliny (pojmenování heterocyklu záměnným principem):

$[^{111}\text{In}]$ indium(III)-hydron-2-[2-({2-[(1-({10-(4-aminobutyl)-4-benzyl-16-(1,3-dihydroxybutan-2-ylkarbamoyl)-13-(1-hydroxyethyl)-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-2,5,8,11,14-pentaoxo-18,19-dithia-3,6,9,12,15-pentacykloikos-1-yl]amino}-1-oxo-3-fenylpropan-2-yl)amino]-2-oxoethyl){2-oxido-2-oxoethyl}amino)ethyl-{2-[bis(2-oxido-2-oxoethyl)amino]ethyl}amino]acetát

|| Závěr

- Pravidla Názvosloví IUPAC izotopově modifikovaných sloučenin byla ukázána na příkladu jednoduché sloučeniny - aminokyseliny valinu.
 - Použití tohoto názvosloví bylo prezentováno na vybraných zástupcích radiofarmak.
 - V radiofarmacii se používají především specificky značené sloučeniny.
 - Názvosloví poskytuje přesnou informaci o chemické struktuře.
- Především v případě složitých chelátů se stávají nezkrácené chemické názvy nepřehledné, proto se v praxi v těchto případech používají oficiální zkratky a mezinárodní nechráněné názvy.
 - Nezkrácené chemické názvy jsou vždy uváděny v databázích chemických sloučenin z důvodu jednoznačného pojmenování dané sloučeniny.

Literatura

- CÍDLOVÁ, Hana, ŠTĚPÁN, Jiří. *Řešené příklady z fyzikální chemie IVa : Chemická kinetika. Kinetika jaderných přeměn.* 1. vyd. Brno : MU, 2008. 99 s. ISBN 978-80-210-4603-0.
- HÁLA, Jiří. *Radioaktivita, ionizující záření, jaderná energie.* 1. vyd. Brno : Konvoj, 1998. 311 s. ISBN 80-85615-56-8.
- KLIKORKA, Jiří. (red.), HANZLÍK, Josef. (red.). *Názvosloví anorganické chemie : pravidla k roku 1985.* 3. uprav. a rozšíř. vyd. Praha : Academia, 1987. 183 s.
- O'NEIL, Maryadele J. (ed.), aj. *The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals.* 14. vyd. Whitehouse Station (New Jersey) : Merck Research Laboratories, 2006. 1 sv. + 1 CD-ROM. ISBN 0-911910-00-X.
- Ministerstvo zdravotnictví České republiky. *Český lékopis 2005.* 1. vyd. Praha : Grada, 2005. 3 sv. ISBN: 80-247-1532-5.

Literatura

•MOSS, Gerard P. *International Union of Pure and Applied Chemistry : Recommendations on Organic & Biochemical Nomenclature, Symbols & Terminology etc.* [online]. Londýn (Spojené království) : Queen Mary University of London, Last update 26 June 2008 [cit. 4. června 2009]. Dostupné na World Wide Web:

<<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/>>.

•PANICO, Robert P. (red.), POWELL, Warren H. (red.), RICHER, Jean-Claude (hl. red.). *Průvodce názvoslovím organických sloučenin podle IUPAC :*

doporučení 1993. Přel. Jaroslav Kahovec, František Liška, Oldřich Paleta. 1. vyd. Praha : Academia, 2000. 220 s. ISBN 80-200-0724-5.

•*PubChem Compound* [online]. Bethesda (Maryland) : National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, [cit. 4. června 2009]. Dostupné na World Wide Web: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>>

•ŠKOP, Bohuslav. *Mikro-verze AISLP - ČR* [CD-ROM]. 2009.1 pro MS Windows. Praha : Bohuslav Škop, 1. ledna 2009.

|| Literatura

- ŠTĚPÁN, Jiří. Izotopově modifikované sloučeniny, význam a názvosloví.

Biologie, chemie, zeměpis : časopis pro výuku na základních a středních školách, 2008, roč. 17, č. 1, s. 23-28.

- World Health Organization. Division of Drug Management & Policies. *The Graphic Representation of Chemical Formulae in the Publications of*

International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances. Geneva : WHO, 1995. 53 s. Dostupné také na World Wide Web:
<<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1807e/>>.