



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Istituto per l'Energetica e le Interfasi

# **Sintesi e valutazione biologica di complessi di Tecnezio-99m per la diagnostica medico-nucleare**

**Nicola Salvarese, Fiorenzo Refosco, Cristina Bolzati**



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Istituto per l'Energetica e le Interfasi



Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Istituto per l'Energetica e le Interfasi

HOME

ISTITUTO

RICERCA

RISORSE E SERVIZI

PERSONE

NEWS & EVENTI

RICERCA

SISTEMI MOLECOLARI E NANOMEDICINA

METALLI IN MEDICINA E RADIOCHIMICA

SINTESI E VALUTAZIONE  
BIOLOGICA DI COMPLESSI  
METALLICI E  
RADIOMARCATI PER  
TARGETING MOLECOLARE

SINTESI E VALUTAZIONE BIOLOGICA DI COMPLESSI METALLICI  
E RADIOMARCATI PER TARGETING MOLECOLARE

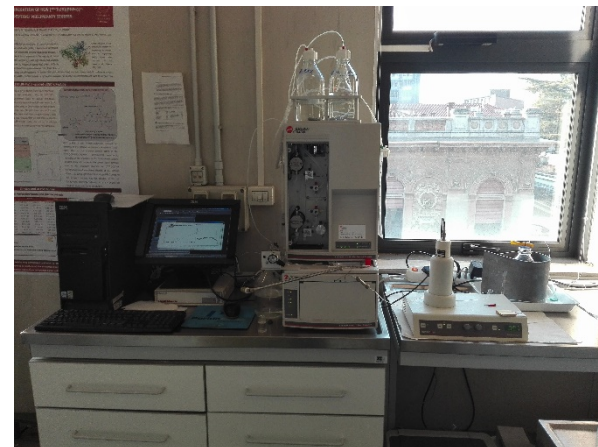


UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

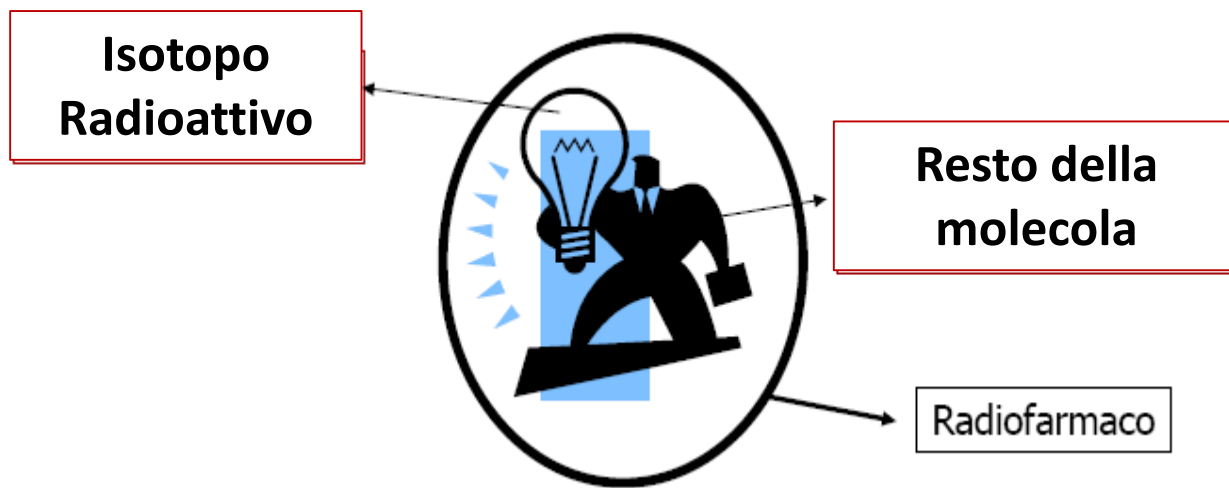


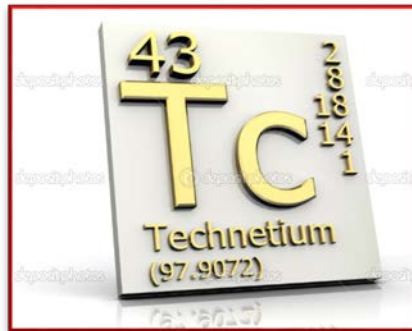
Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Istituto per l'Energetica e le Interfasi

## Dipartimento di Scienze del Farmaco @UniPD Via Marzolo, 5 - Padova



- **Radiofarmaco:** molecola contenente un radionuclide, utilizzata in Medicina Nucleare a scopo diagnostico (in genere *diagnostica per immagini*) o terapeutico (ad es. terapia antitumorale).





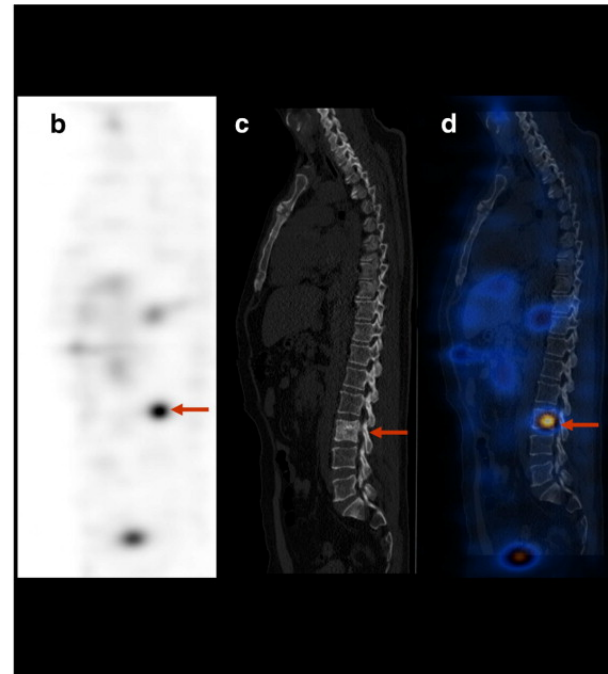
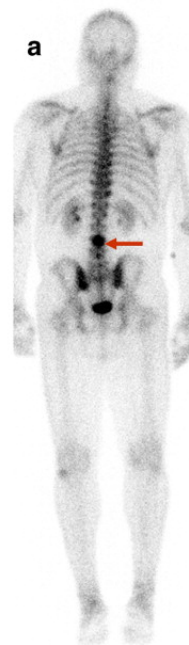
- **Tecnezio-99m**: uno dei radionuclidi attualmente più utilizzati a scopo diagnostico (SPECT)
- Emivita: **6.02 h**
- Emissione:  **$\gamma$  pura, 140 keV**
- Chimica di coordinazione ricca e versatile, spesso semplice
- Facile reperibilità a costo relativamente basso (generatore  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

## Single Photon Emission Computed Tomography

The radiotracer, injected into a vein, emits gamma radiation as it decays. A gamma camera scans the radiation area and creates an image.

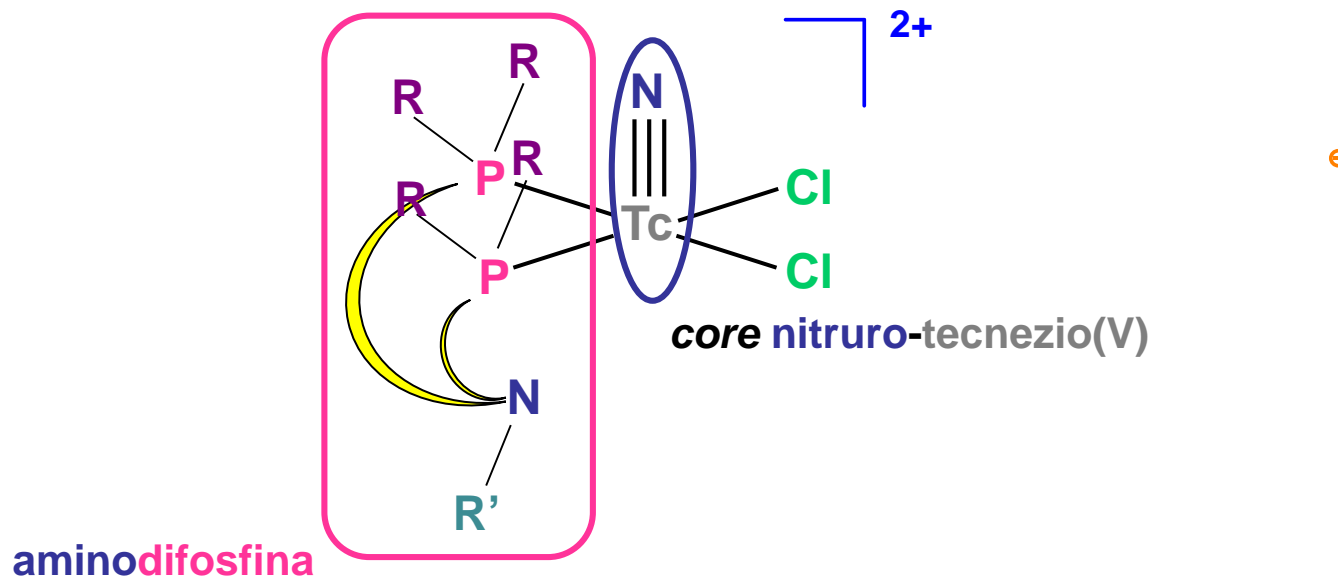


Gamma camera



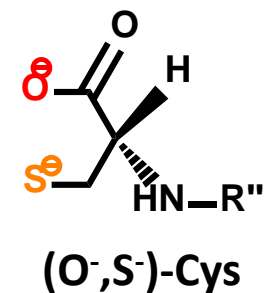
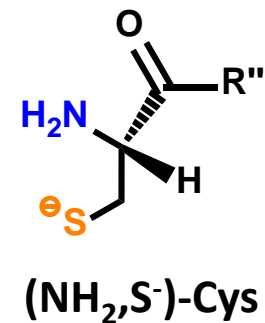
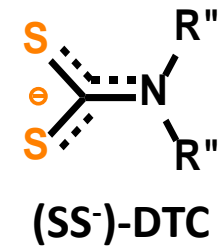
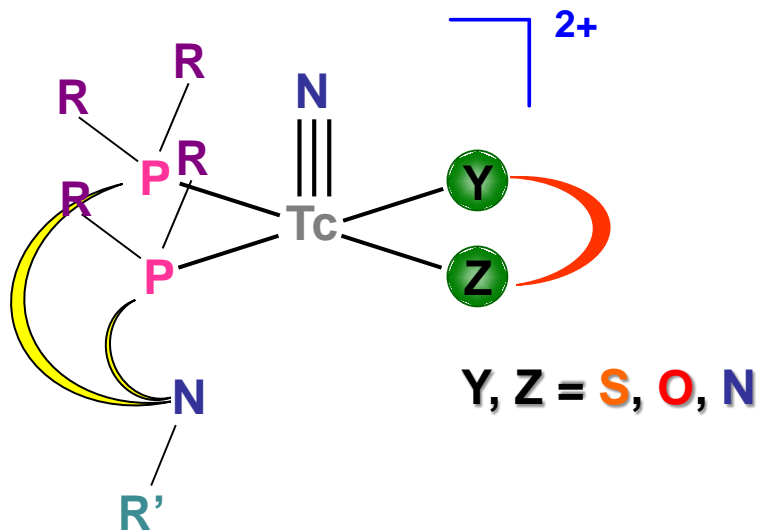
ADAM

$^{99m}\text{Tc}$ -MDP bone planar imaging of an adult patient with a neuroendocrine tumor (a);  $^{111}\text{In}$ -Octreotide SPECT/CT images (sagittal projections) of the same patient (b, c, d).



C. Bolzati et al., *J Am Chem Soc* 124, 2002, 11468

A. Duatti, C. Bolzati, L. Uccelli, F. Refosco, F. Tisato, Radioactive Transition Metal Nitride Heterocomplex.  
Int. Appl. No: PCT/JP97/04626; Publication date 13-10-1999. Applicant: NIHON MEDIPHYSICS CO LTD (JP)



C. Bolzati et al., *J Am Chem Soc* 124, 2002, 11468

A. Duatti, C. Bolzati, L. Uccelli, F. Refosco, F. Tisato, Radioactive Transition Metal Nitride Heteroatom Complex.  
Int. Appl. No: PCT/JP97/04626; Publication date 13-10-1999. Applicant: NIHON MEDIPHYSICS CO LTD (JP)

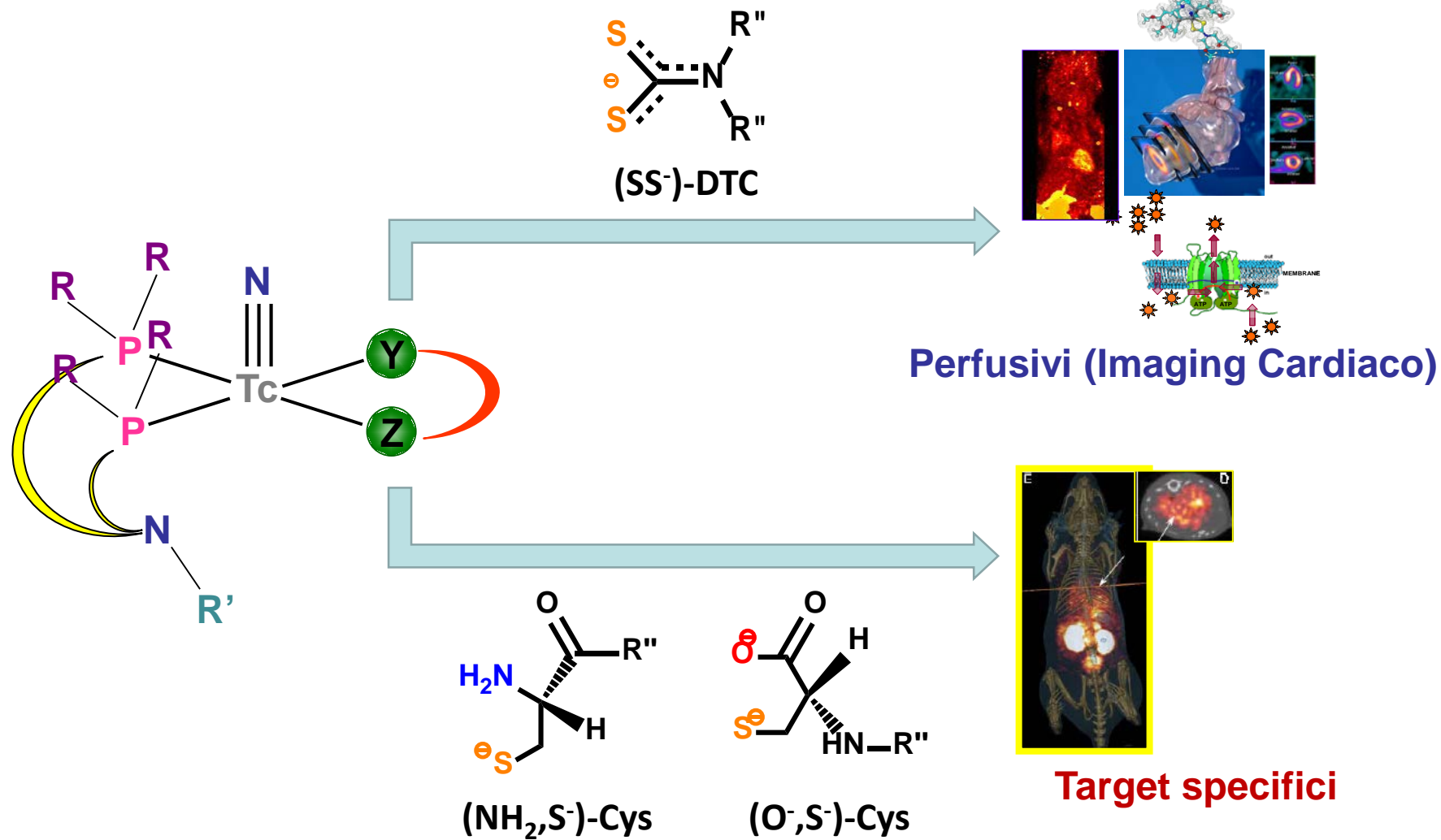




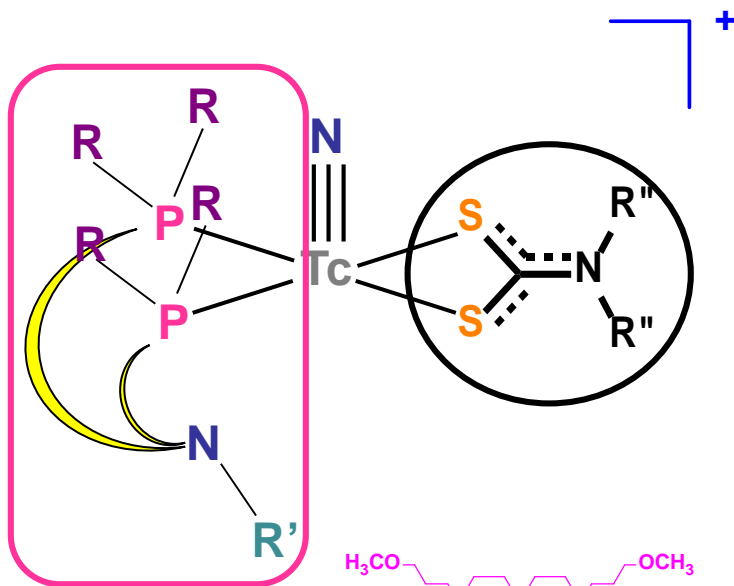
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Istituto per l'Energetica e le Interfasi



## Imaging cardiaco



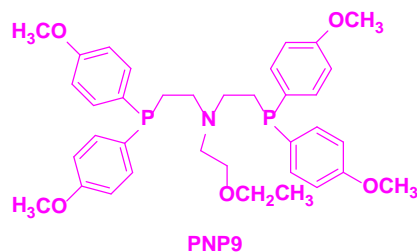
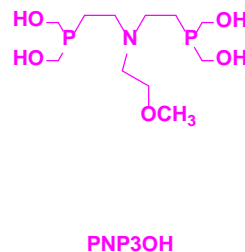
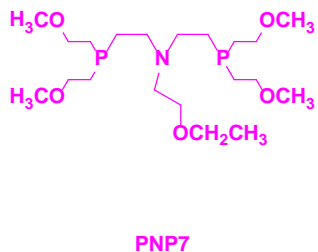
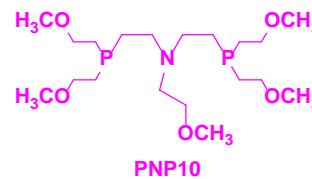
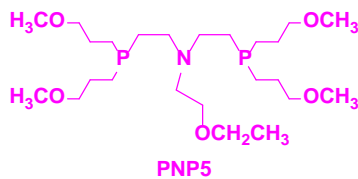
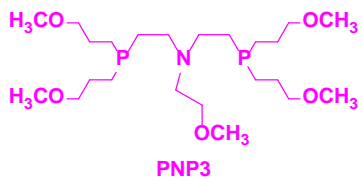
+ **Monocationici** (requisito essenziale)

**Ditiocarbammati lineari comprendenti  
funzioni alcossilchiliche (1<sup>a</sup> generazione)**

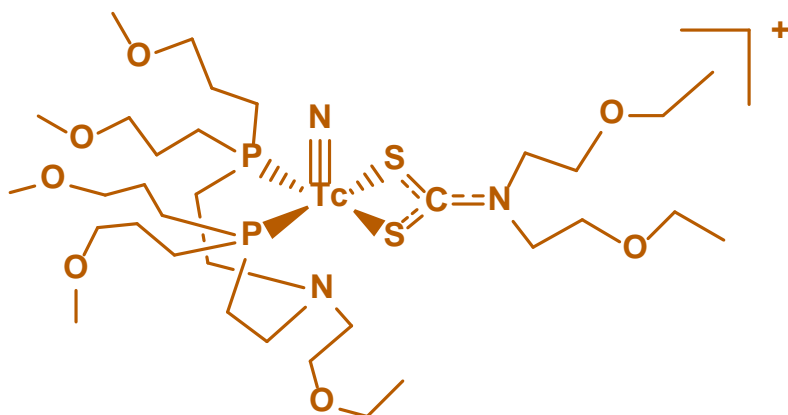
A. Boschi et al., *J Nucl Med* 44, 2003, 806 e successive

**Ditiocarbammati aliciclici comprendenti  
funzioni alcossilchiliche (2<sup>a</sup> generazione)**

C. Bolzati et al., *Bioconj Chem* 21, 2010, 928



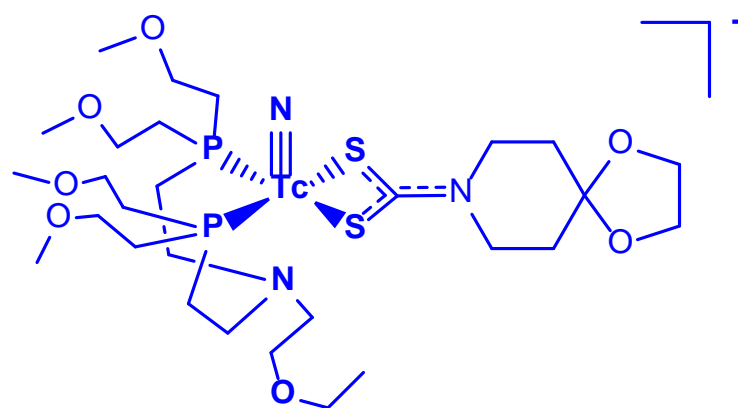
## Imaging cardiaco



**DBODC(5)**  
**(prima generazione)**

A. Duatti, C. Bolzati, L. Uccelli, F. Refosco, F. Tisato, Radiopharmaceutical for diagnostic imaging containing a Technetium-99m nitride heterocomplex. Int. Appl. No: PCT/JP01/06402; Publication date 07-02-2002. Applicant: NIHON MEDIPHYSICS CO LTD (JP)

K. Hatada et al., *J Nucl Med* 45, 2004, 2095  
C. Cittanti et al., *J Nucl Med* 49, 2008, 1299



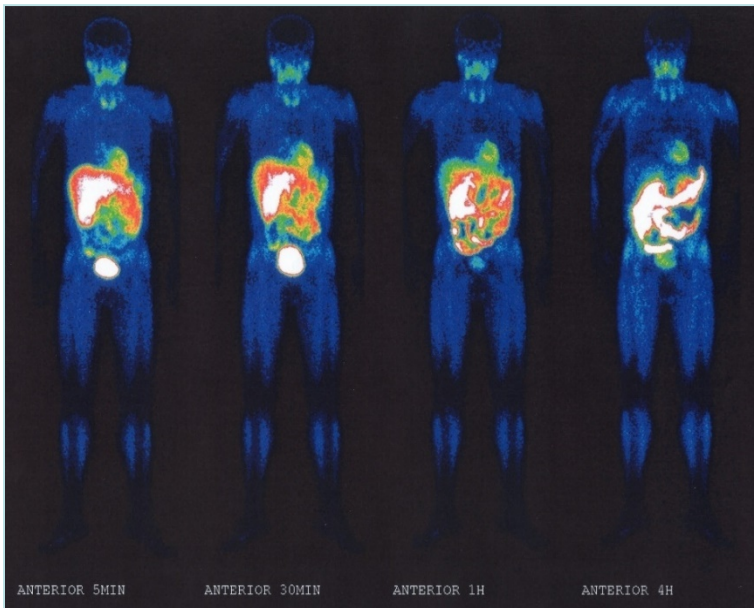
**DASD(7)**  
**(seconda generazione)**

C. Bolzati, M. Cavazza-Ceccato, S. Agostini, F. Refosco, F. Tisato, M. Porchia, G. Bandoli, Complessi azoturo dissimmetrici monocationici del tecnezio; Filing data: 27 APRILE 2009 Patent number: PD2009A000110. Applicant: CNR (IT).

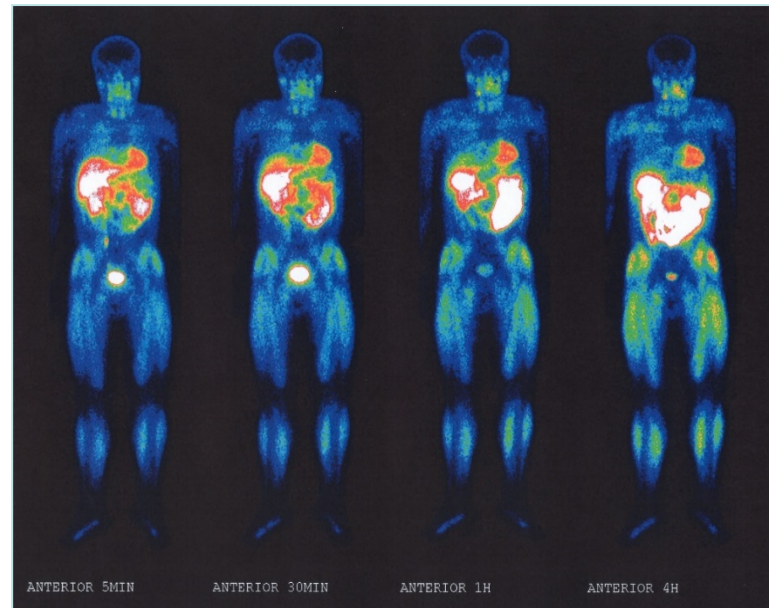
Dati non ancora pubblicati

## Imaging cardiaco

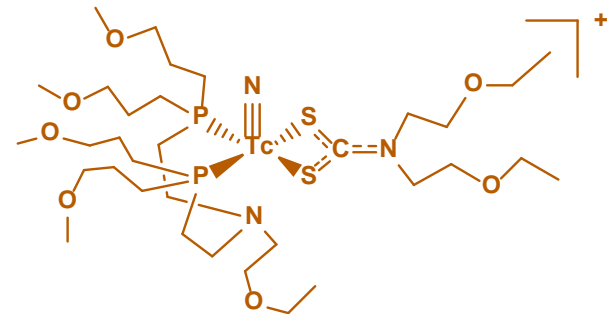
### RIPOSO



### SFORZO



- ✓ Rapida clearance ematica
- ✓ Alto e persistente uptake cardiaco: 3-3.5 %ID/g
- ✓ Rapporto cuore/polmoni = 7 (1h p.i)
- ✓ Rapporto cuore/fegato = 18-20 (1h p.i)





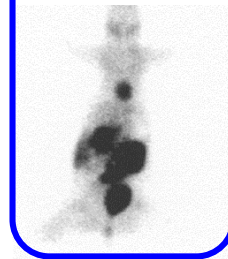
--

DASD(7)

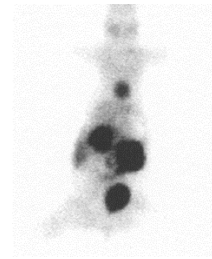
2 min



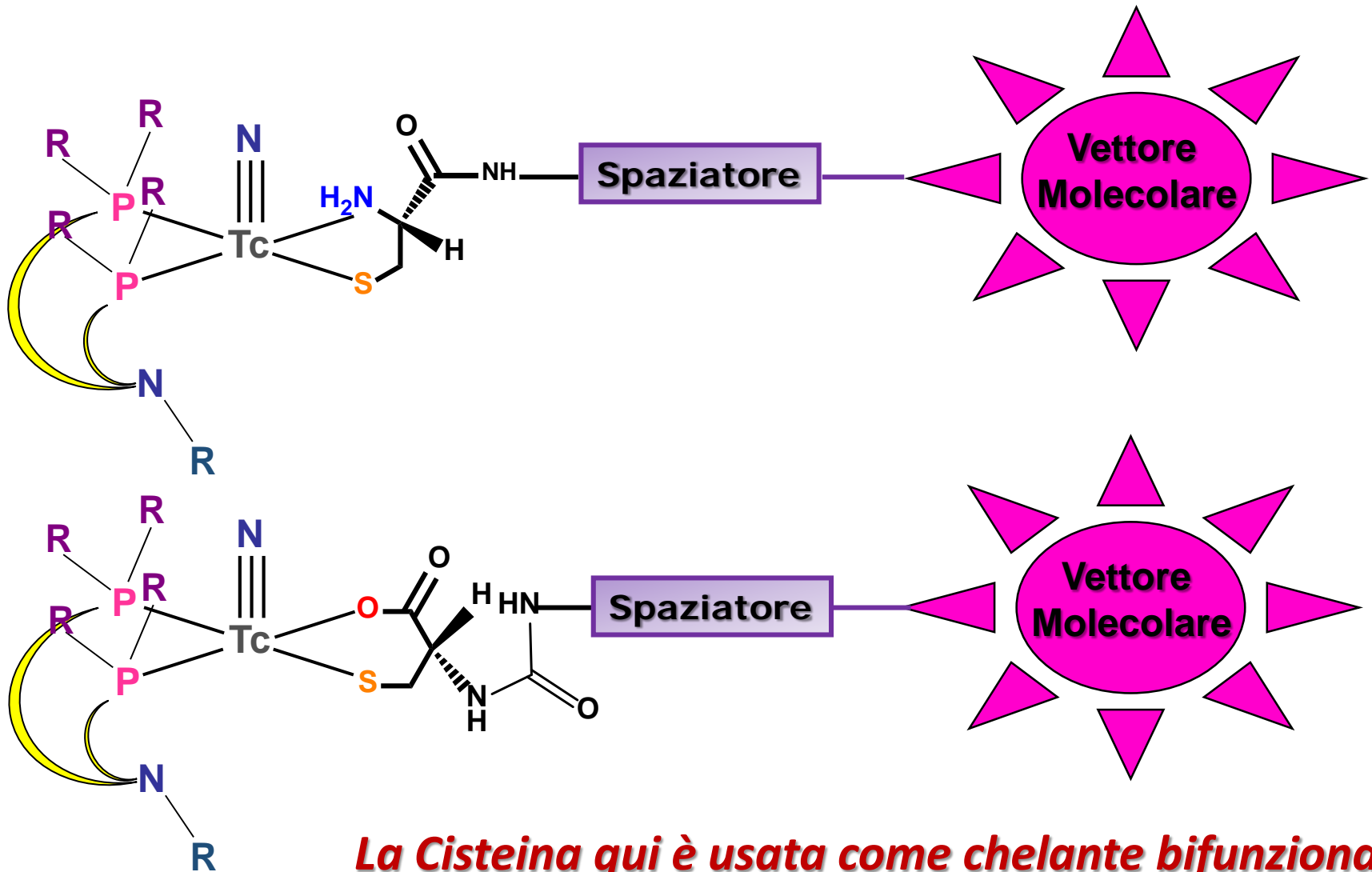
30 min



60 min



- ✓ Alta clearance ematica
- ✓ Alto e persistente uptake cardiaco: 4-4.5 %ID/g
- ✓ Rapporto cuore/polmoni = 4,5 (1h p.i)
- ✓ Rapporto cuore/fegato = 27 (1h p.i)



***La Cisteina qui è usata come chelante bifunzionale***



<b>Biomolecole/ligand</b>	<b>Target/potential application</b>	<b>Ref.</b>
<b>1. Small molecules (1,000 Da)</b>		
<b>Biotine</b>	Avidinylate mAb/ pretargeting Tumor	Nucl Med Biol, 34, 2007, 511
<b>WAY 100635</b>	Serotonergic system	Bioconj. Chem. 14, 2003, 1231
<b>Benzodiazepine</b>	Benzodiazepine receptors	Bioconj. Chem. 14, 2003, 1279
<b>2. Medium size molecules (1,000 &lt; Da &lt; 15000)</b>		
<b>CCK8</b>	CCK2; MCT, SCLC, astrocytomas, stromal ovarian tumors, gastroenteroepat	J Pept Sci. 13, 2007, 211
<b>RGD</b>	$\alpha v \beta 3$ receptors; Angiogenesis, tumor metastasis	Unpublished data
<b>Napamide</b>	MC1; Melanoma	Unpublished data
<b>3. Large molecules (&gt;15000 Da)</b>		
<b>Apomyoglobin</b>	model	Unpublished data

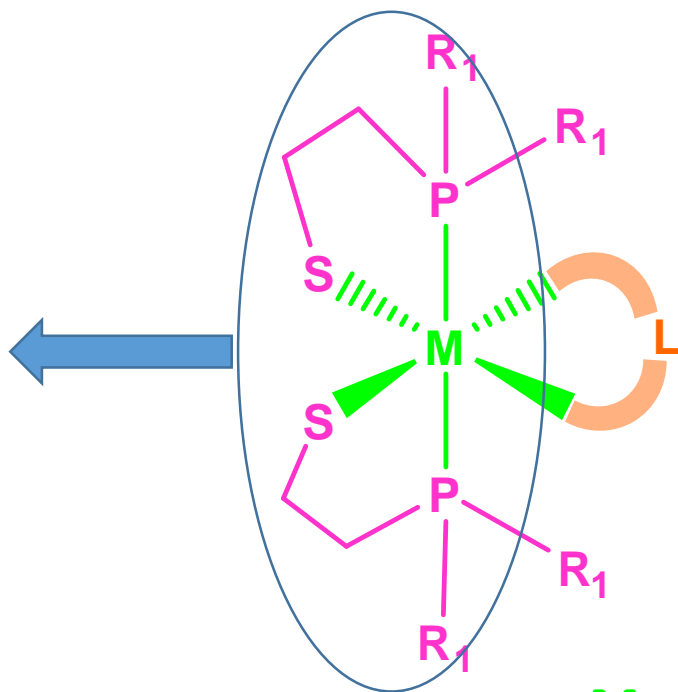


## OLTRE IL [Tc(N)(PNP)]-

- Ricerca di base: verso **nuovi sistemi di marcatura**
- Preferita la **strategia del *building block***
- Sempre e comunque sistemi duttili e flessibili da cui si possano sviluppare potenziali **radiofarmaci sia *perfusivi* sia *target-specifici***



**Building Block**  
 **$[M(PS)_2]^-$**



**Legante  $\pi$ -donatore  
bidentato, mononegativo,  
caratterizzato da  
coniugazione  $\pi$   
tra i due atomi donatori  
(carica negativa delocalizzata)**

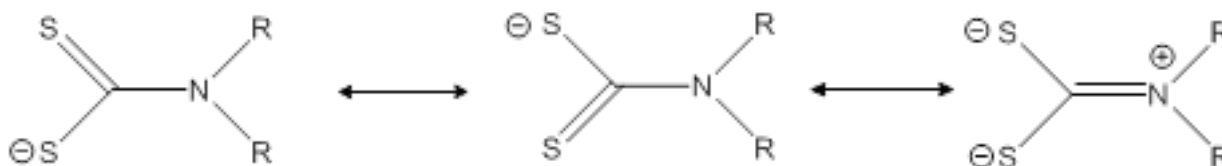
**M = Tc, Re**

**$R_1$  = fenile (PS2), cicloesile (PScy),  
isopropile (Piso).**

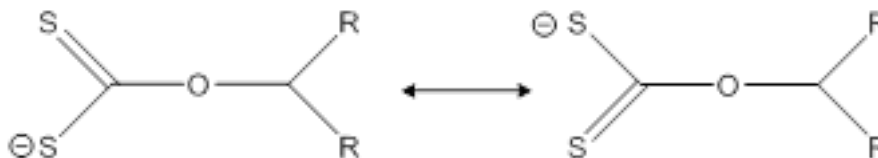
## LEGANTE L

Legante bidentato, mononegativo, caratterizzato da coniugazione  $\pi$  tra i due atomi donatori (carica negativa delocalizzata)

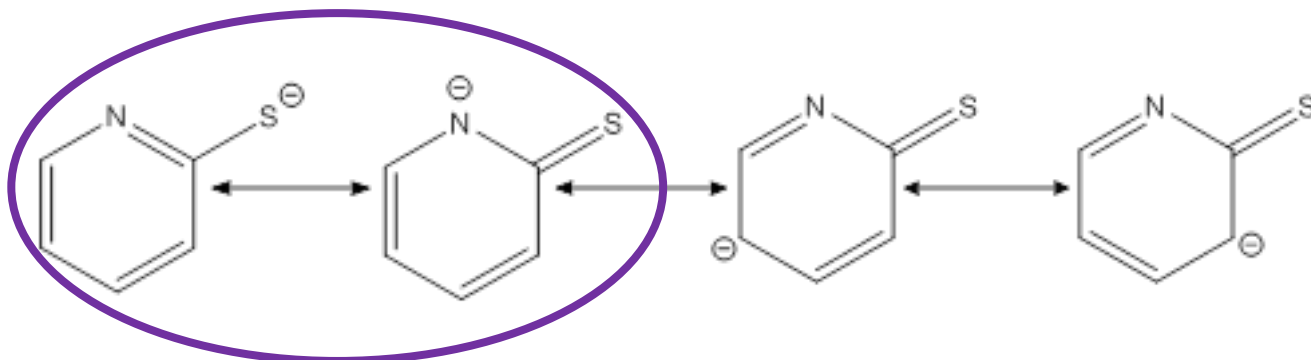
### DITIOCARBAMMATI



### XANTATI



### PIRIDIN-2-TIOLATO





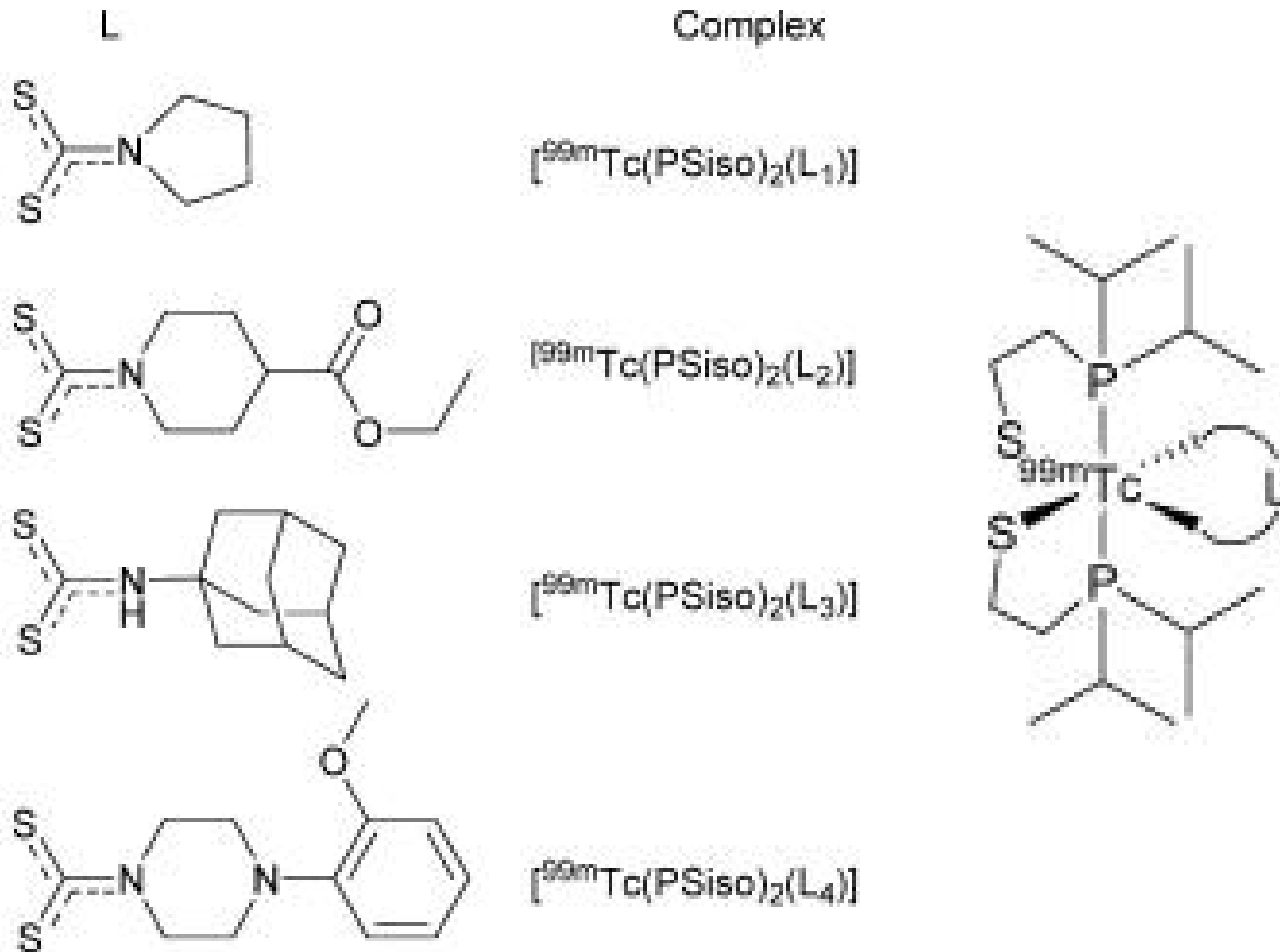
## **TRACER LEVEL**

### ***Stabilità In Vitro***

**Tutti i complessi di Tecnezio-99m sono risultati adeguatamente stabili quando incubati a 37 °C in:**

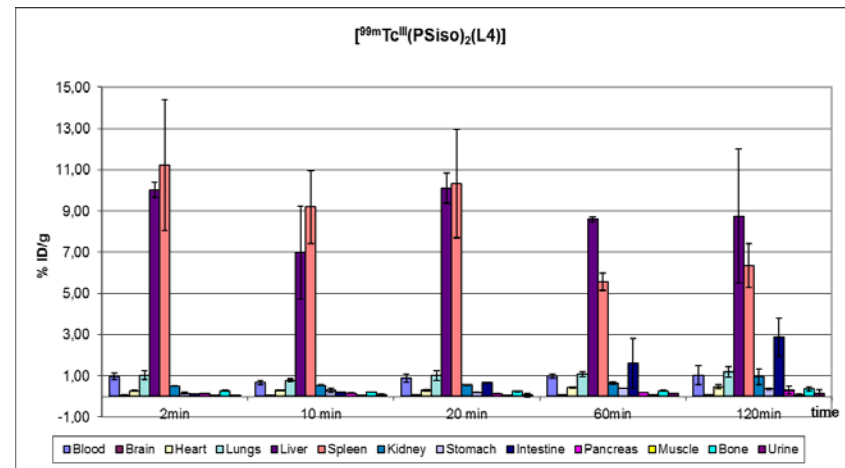
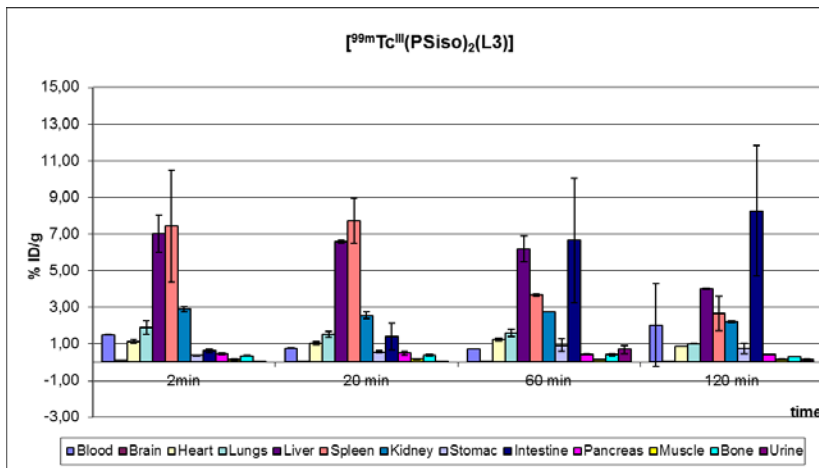
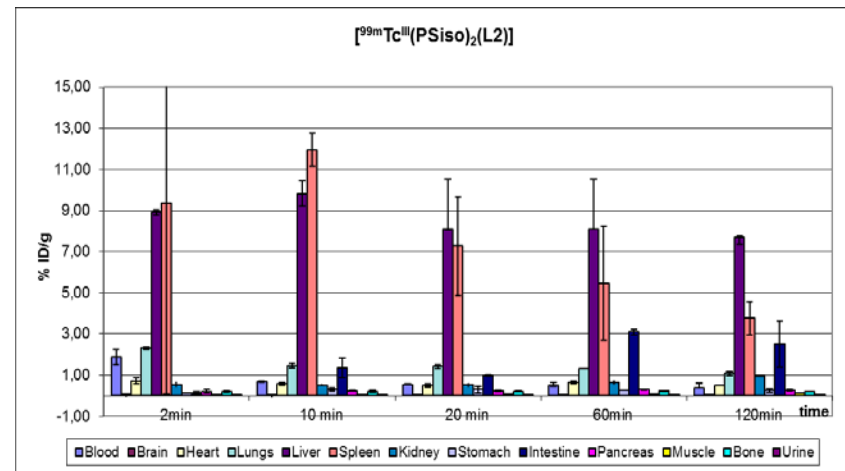
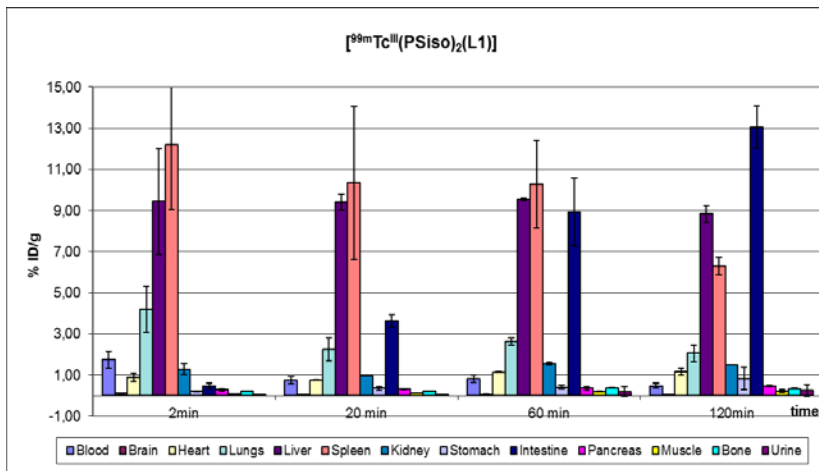
- ✓ **PBS (con 10%, pH = 7.4, EtOH),**
- ✓ **GSH, Cys ed EDTA 10 mM,**
- ✓ **Siero di ratto e siero umano**
- ✓ **Omogenato di fegato e di rene di ratto**

**Dopo incubazione di 24 ore si è osservata leggera instabilità ma la purezza radiochimica dei complessi non è mai scesa sotto il 60%.**



# TRACER LEVEL

## Studi di Biodistribuzione in ratti S.D. sani

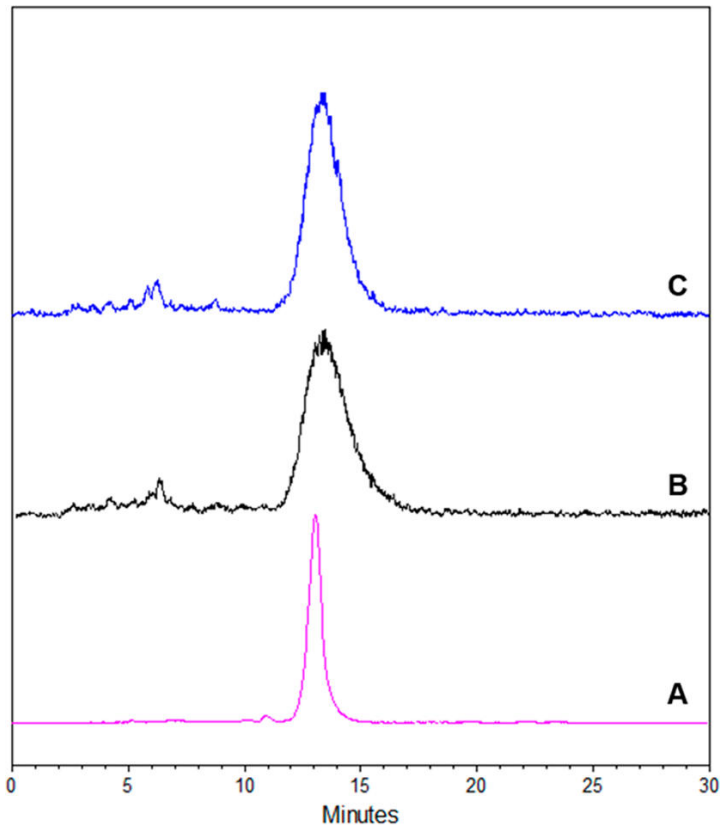


## TRACER LEVEL

### Studi di Biodistribuzione in ratti S.D. sani

Stabilità *in vivo*

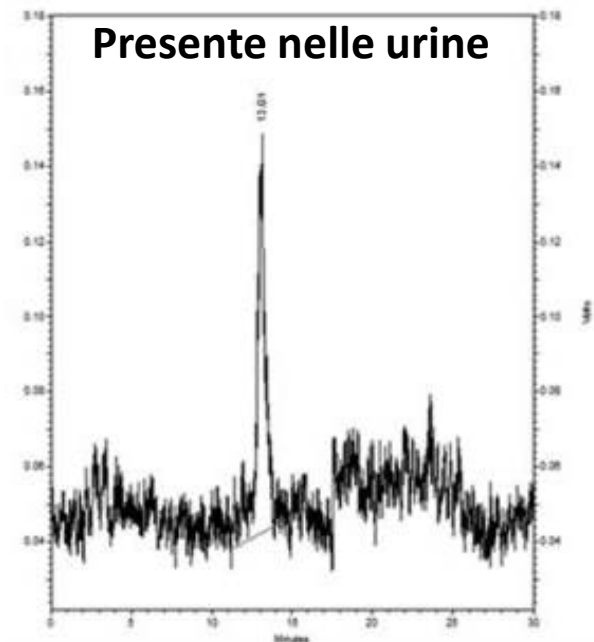
[ $^{99m}\text{Tc}(\text{PSiso})_2(\text{L1})$ ]



Estratto da contenuto endoluminale

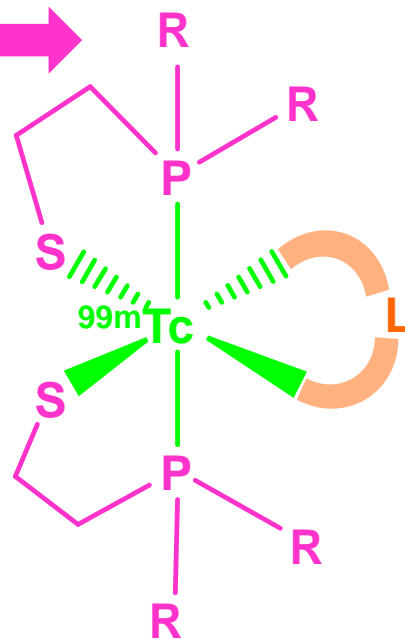
Estratto da fegato

Controllo



## PROSPETTIVE

Introduzione di  
gruppi idrofilici



Introduzione di  
gruppi idrofilici

Introduzione di  
vettori  
biomolecolari  
(traccianti *target-*  
*specifici*)



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Istituto per l'Energetica e le Interfasi

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**