



VFN PRAHA

# Platinové kovy

**PharmDr. Andrej Uličný**  
klinický farmaceut

**Klinika pracovního lékařství  
Toxikologické informační středisko  
VFN a 1.LF UK v Praze  
Na Bojišti 1, 12000 Praha 2  
[andrej.ulicny@vfn.cz](mailto:andrej.ulicny@vfn.cz)**



# Platinové kovy

Palladium



# Platinové kovy

- celkem 6 prvků – označovaných obecným názvem platinové (Pt) kovy, zahrnuje ruthenium, rhodium, **palladium**, osmium, iridium a **platinu**.
  - **Platina** je tažný, kujný, stříbřitě bílý ušlechtilý kov. Pojmenovaná je podle španělské zdrobněliny výrazu pro stříbro – plata.
  - **Palladium** je šedivě bílý drahý kov. Palladium objevil v roce 1803 W. H. Wollaston spolu s rhodiem při studiu platiny.
- Lehké Pt kovy: Ru, Rh, **Pd**
  - Těžké (toxické) Pt kovy: Os, Ir, **Pt**

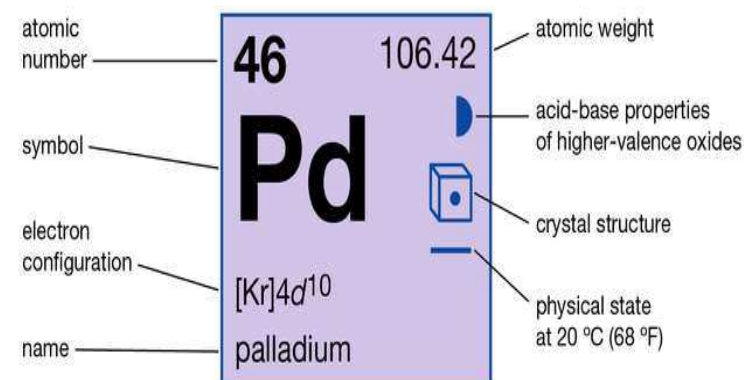
Platinové kovy									
3 III B	4 IV B	5 V B	6 VI B	7 VII B	8 VIII	9 VIII	10 VIII	11 I B	12 II B
Skandium 21 <b>Sc</b> 44,955910(8)	Titan 22 <b>Ti</b> 47,867(1)	Vanad 23 <b>V</b> 50,9415(1)	Chrom 24 <b>Cr</b> 51,9961(6)	Mangan 25 <b>Mn</b> 54,938049(9)	Železo 26 <b>Fe</b> 55,845(2)	Kobalt 27 <b>Co</b> 58,933200(9)	Nikl 28 <b>Ni</b> 58,6934(2)	Měď 29 <b>Cu</b> 63,546(3)	Zinek 30 <b>Zn</b> 65,39(2)
Yttrium 39 <b>Y</b> 88,90585(2)	Zirkonium 40 <b>Zr</b> 91,224(2)	Niob 41 <b>Nb</b> 92,90638(2)	Molybden 42 <b>Mo</b> 95,94(1)	Technecium 43 <b>Tc</b> (98,9063)	Ruthenium 44 <b>Ru</b> 101,07(2)	Rhodium 45 <b>Rh</b> 102,90550(2)	Palladium 46 <b>Pd</b> 106,42(1)	Stříbro 47 <b>Ag</b> 107,8682(2)	Kadmium 48 <b>Cd</b> 112,411(8)
57-70 Lantha- noidy	Hafnium 72 <b>Hf</b> 178,49(2)	Tantal 73 <b>Ta</b> 180,9479(1)	Wolfram 74 <b>W</b> 183,84(1)	Rhenium 75 <b>Re</b> 186,207(1)	Osmium 76 <b>Os</b> 190,23(3)	Iridium 77 <b>Ir</b> 192,217(3)	Platina 78 <b>Pt</b> 195,078(2)	Zlato 79 <b>Au</b> 196,96655(2)	Rtuť 80 <b>Hg</b> 200,59(2)
89-102 Akti- noidy	Rutherfordium 104 <b>Rf</b> (261,110)	Dubnium 105 <b>Db</b> (262,1144)	Seaborgium 106 <b>Sg</b> (263,1166)	Bohrium 107 <b>Bh</b> (264,12)	Hassium 108 <b>Hs</b> (265,1306)	Moscovium 109 <b>Mt</b> (268)	Ununnilium 110 <b>Uun</b> (269)	Unununium 111 <b>Uuu</b> (272)	Ununbium 112 <b>Uub</b> (277)



# Platinové kovy

## Palladium

- Palladium (Pd) je prvek s nízkou hustotou, nejnižší teplotou tání platinových kovů skupin 8b, 5 a 6 řádu periodické tabulky využíván jako katalyzátor a ve slitinách.
- V kombinaci s rhodiem se využívá v katalyzátorech převádí oxid uhelnatý (CO), uhlovodíky (C<sub>m</sub>H<sub>n</sub>) a oxidy dusíku (NO<sub>x</sub>) na oxid uhličitý (CO<sub>2</sub>), vodní páru (H<sub>2</sub>O) a plynný dusík (N<sub>2</sub>). Tento převod je umožněný vysokou teplotou a platinovými kovy uvnitř katalyzátoru.



 Transition metals	 Solid
 Face-centred cubic	 Weakly basic



# Platinové kovy

## Palladium

- **Největší reaktivita** , **nejnižší teplota tání** a **nejmenší hustota** ze všech platinových kovů. V kompaktním stavu je odolné vůči působení atmosféry, při zahřívání se pokrývá vrstvičkou oxidů. Zvolna rozpustné v minerálních kyselinách a snadno v taveninách oxidů a peroxidů alkalických kovů. Typickými oxidačními stavy jsou +II a +IV, koordinační číslo dosahuje maximálně hodnoty 6.



# Platinové kovy

## Palladium, toxicita

- Alergické reakce ze zubních výplní, v rámci dermatotoxicity menší iritant než platina
- Myši, králíci tolerují až 25 mg/kg koloidního palladia
- Lokální: 2-5 mg s.c. koloidního palladia, pokles váhy, černo-modré zbarvení místa vpichu
- Systémová: pokles váhy, nefrotoxicita (proteinurie), kardiotoxicita, imunosuprese, gingivitida, závratě.
- Pd hydrochlorid: nekrotické infiltráty velikosti pěsti
- Pd macetat: velmi bolestivý
- Pd chlorid: silně dráždivý
- Mechanismus účinku: **interakce s SH skupinami enzymů**, interference s enzymy kreatinkinázou, aldolázou, alkalickou fosfatázou, karboanhydrázou.



# Platinové kovy - Palladium

## Palladium, katalytické vlastnosti

- Katalyzátor především hydrogenačních, dehydrogenačních a oxidačních reakcí ve formě práškového kovu.
- **Pohlcuje vodík** při ochlazování z červeného žáru, a to v množství úměrném až 900násobku jeho vlastnímu objemu. Přitom nic neztrácí na své kujnosti, čímž je palladium jedinečné. Tohoto jevu se využívá - **vodík zachycený na povrchu může vstupovat do krystalové mřížky a difunduje kovem** - v průmyslu pro oddělení vodíku ze směsi plynů.
- **Hydrogenačně**-dehydrogenační reakce jsou jednou z nejlépe prostudovaných oblastí (probíhají i za nižší teploty).



# Platinové kovy - palladium

## Palladium, katalytické vlastnosti

- Syntéza **hydrokodonu** isomerizační reakcí z kodeinu.
- Syntéza metamfetaminu z pseudoefedrinu.
- Syntéza **dihydrokodeinonu** hydrogenací kodeinu.
- Syntéza desomorfinu, účinné látky drogy „krokodil“, náhražky heroínu v Rusku
- Syntéza a purifikace oxykodonu eliminací nečistoty 14-dihydrokodeinonu katalytickou hydrogenací palladiem navázaným na aktivní uhlí v organickém rozpouštědle.

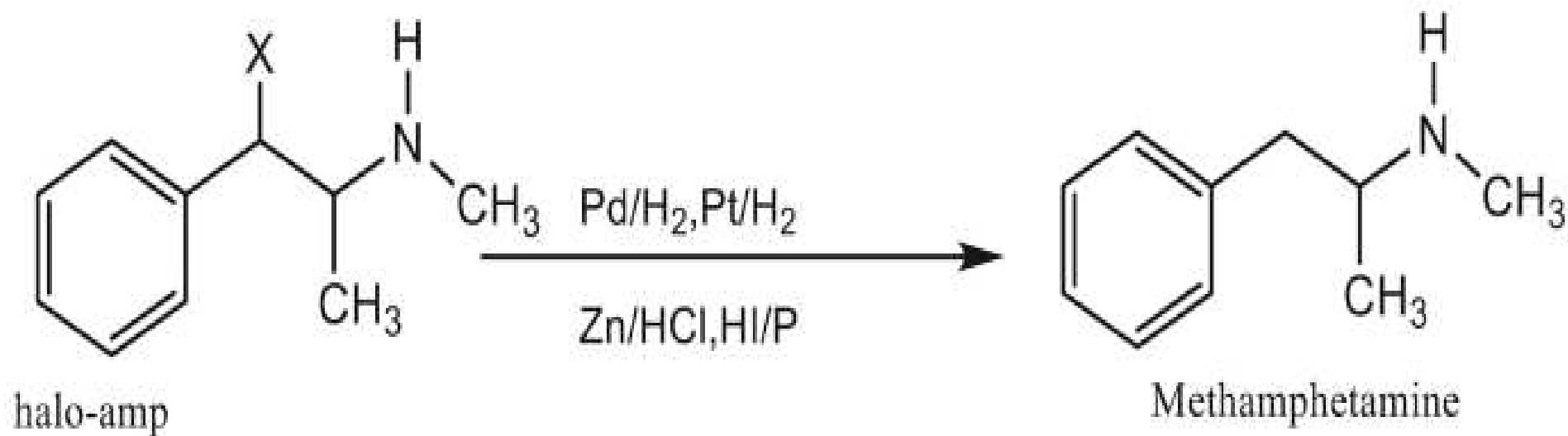




# Platinové kovy - Palladium

## Palladium, katalytické vlastnosti

- Syntéza metamfetaminu

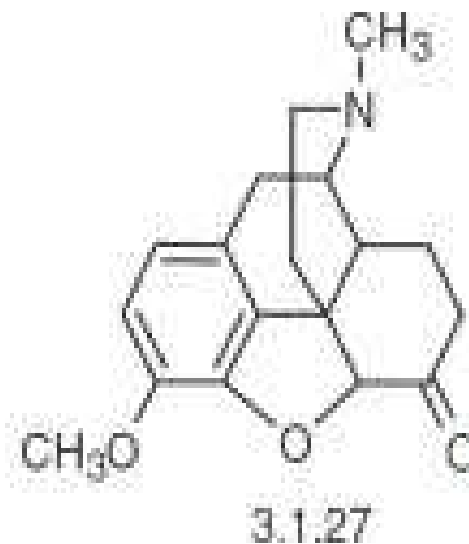
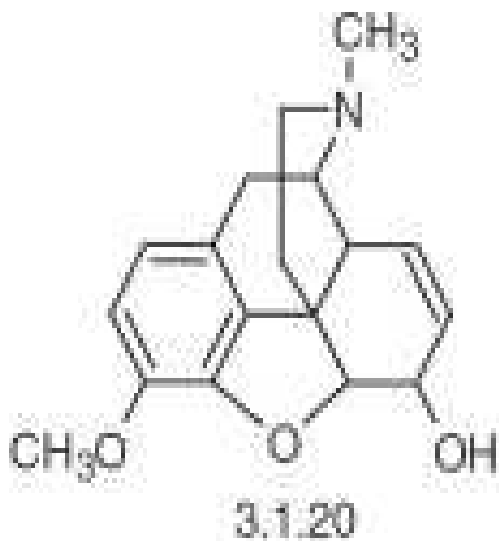




# Platinové kovy - Palladium

## Palladium, katalytické vlastnosti

- Izomerizace kodeinu na **dihydrokodeinon**

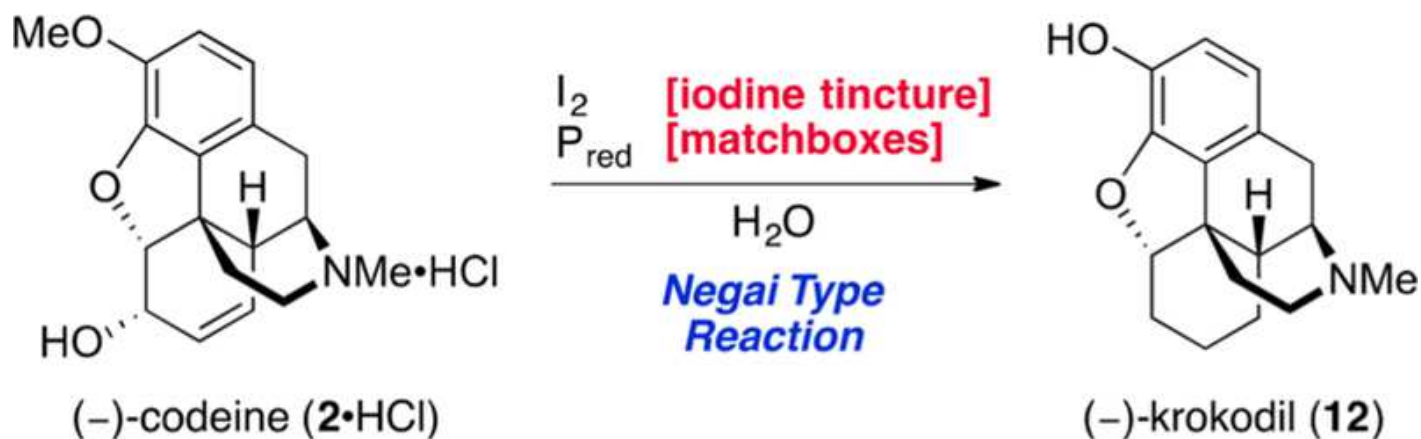




# Platinové kovy - Palladium

## Palladium, katalytické vlastnosti

- Syntéza desomorfinu





# Platinové kovy - Palladium

## Palladium, katalytické vlastnosti – syntéza dihydrocodeinonu

### „Klasickou cestou„

- **Hydrogenace kodeinu.**
- **Výhody:** rychlá, levná příprava dihydrokodeinonu („Brownu“).
- **Nevýhody:** Obvykle vyžaduje vysoké množství organických rozpouštědel, což vede k **zvýšenému zdravotnímu riziku pro pracovníky výroby** a také k ohrožení životního prostředí. Tyto nevýhody organických rozpouštědel lze odstranit použitím **katalyzátorů** v reakční směsi.



# Platinové kovy - Palladium

## Palladium, katalytické vlastnosti – syntéza dihydrokodeinonu

### Použitím katalyzátorů

- Hydrogenace **izomerizací** kodeinu za přítomnosti palladia jako katalyzátoru.
- **Výhody**: vyžaduje pouze použití vody jako bezpečného „zeleného“ rozpouštědla.
- **Nevýhody**: nekontrolované vedlejší reakce dochází k štěpení 4,5-epoxymorfinanového kruhu za vzniku dihydrothebainonu a dalších nečistot.
- **Nutnost použití deaktivčního činidla**, které je připojeno k povrchu katalytického kovu (pro minimalizaci vedlejší reakce isomerizace kodeinu).
- Odstranění nečistot na úrovni **přijatelné pro farmaceutické použití** je velmi zdlouhavý proces, který vede k ztrátě výtěžku, prodloužení reakční doby.



# Platinové kovy - Palladium

## Palladium, katalytické vlastnosti – syntéza dihydrokodeinonu katalytickou reakcí

### Vlastní reakce

- Jedno provedení způsobu podle předkládaného vynálezu vyžaduje, aby katalytický kov **poskytoval aktivní povrch pro přidání vodíku** k dvojně vazbě kodeinu, což má za následek tvorbu dihydrokodeinu.



# Platinové kovy - Palladium

## Palladium, katalytické vlastnosti – syntéza dihydrokodeinonu katalytickou reakcí

### Katalyzátory

- Katalytický kov - palladium může být navázán na uhlíku, oxidu hlinitém a/nebo síranu barnatém, deaktivčním činidlem jsou anorganické báze, například hydroxid sodný, draselný nebo fosforečnan sodný nebo hydroxid amonný.



# Platinové kovy

Výroba desomorphinu Negaiho syntézou, toxicita

## **Oxidace codeinu použitím červeného fosforu a iodu,**

- Generuje se HI in situ za podmínek podobných syntéze metamfetaminu. V reakční směsi se tvoří silně korozivní kyselina jodovodíková spolu s kyselinou fosforečnou.
- Při i.v. aplikaci drogy do periferních žil podpaží nebo stehenní tepny dochází k poranění tkáně, tvorbě vředů, flebitid v okolí místa vpichu. Dochází k diskoloraci, deskvamaci tkáně místo vpichu je šupinaté drsné, jako krokodýlí kůže, končící gangrénou, osteonekrózou až amputací končetiny.





# Platinové kovy - Palladium

Výroba desomorphinu Negaiho  
syntézou, toxicita

**Oxidace codeinu použitím červeného fosforu a iodu, tvorba silně korozivního jodovodíku a kyseliny fosforečné, klinický dopad při i.v. aplikaci roztoku.**





# Platinové kovy, intoxikace Palladiem

## kazuistika 1

Muž narozený 1964, 105 kg, kardiak, sledován pro těžkou CHOPN a parézu pravé poloviny bránice nejasné etiologie. Chronické srdeční selhání St p. opakovaných dekompenzacích s plicním edémem a anasarkou. Hraniční systolická funkce LF (50-55%), lehké omezení funkce PK dle TTE (7/2020). St. p. farmakologické verzi pro flutter síní 12/2019. St.p akutním respiračním selhání s nutností OTI + UPV, st.p. akutní plicní embolii vpravo a ileofemorální trombóze PDK 12/2019, paréza P poloviny bránice, posttrombotický syndrom PDK, arteriální hypertenze nemoc, **chronická intoxikace palladiem, těžká insuficience lymfatického systému obou DKK** dle scintigrafie. **Abusus drog (opiáty), 4-5 let abstinuje po 38 letech užívání opioidů**, st.p. přeléčení hepatitidy C v minulosti, st.p. pádu na PHK 2011, od té doby otoky a bolesti, susp. Sudeckův syndrom



# Platinové kovy, intoxikace Palladiem

## kazuistika 1

FA: Eliquis 5mg 1-0-1, Verospiron 100mg 0-1-0, Furorese 125 až na 1-1-1/2 (dle otoků, diurézy, hmotnosti), Isoptin SR 240mg 1-0-0, Nolpaza 20mg 1-0-0, Kalnormin 1-0-1, Neurol 0-0-0-1, Mabron ret.100 mg 0-0-1, Lyrica 75mg 1-0-1, dále Magnosolv, Vigantol. Inhalační přípravky LAMA/LABA - Ultibro 85/43 1-0-1, Atrovent N 2 vdechy dle potřeby.

Konzultace TIS 7/2020, nyní šedofialový kolorit kůže kolem očí, orientace dobrá, **šedofialový kolorit kůže, dříve černé, poté zelenavé zbarvení kůže, teď popelavě fialové břicho.**



# Platinové kovy – intoxikace Palladiem

## kazuistika 2

Žena, naroz. 1962 zdravá, již asi 30 let abusus „brownu,, (vaří doma, kodein rozpuštěný v palladiu, aplikuje i.v., celkové zhoršení stavu, několik týdnů nejí, nyní schopna samostatné chůze a venčení psa. Vertebrogenní algický syndrom.

st.pr. lucidní, afebrilní, eupnoe, **kůže zbarvená po expozici palladiu – hnědé zbarvení kůže v.s. intoxikace**, svalové atrofie, kůže bez ikteru. Kachektická, orientovaná, spolupracuje.

Flekční kontraktura obou HK, **výrazný lymfedém** obou DK, defekty na bércích, zhojené jizvy na stehnech po aplikaci drogy. Břicho kachektické, lymfadenopatie v obou tříslech. Drobná supraumbilikální kýla, která nyní reponována zpět do břicha, .



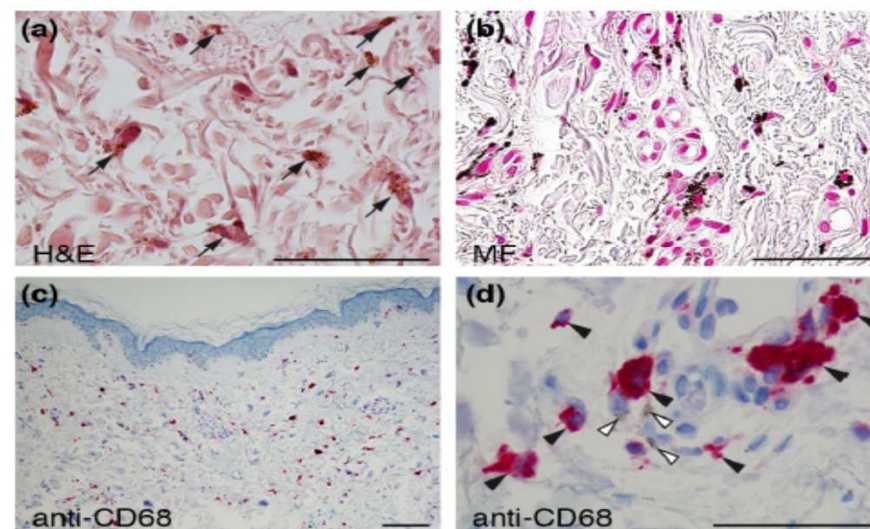


## Platinové kovy - intoxikace Palladiem



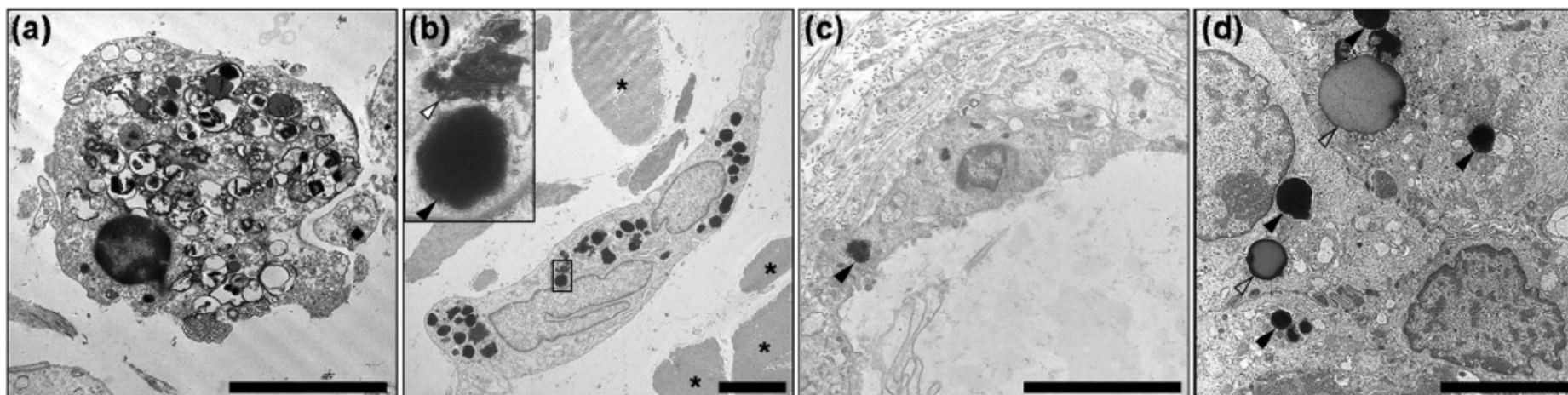
**Figure 1** Both patients (healthy person in the middle) showed generalized diffuse dark blue–grey hyperpigmentation (a). In the female patient, who injected the drug subcutaneously into the lower extremities, multiple scars could be observed (b). These resulted from abscesses and necrotic ulcers at the sites of application of the acidic injections.

- Arenbergerova et al. Palladium causes bizarre skin hyperpigmentation in long-term dihydrocodeinone 'Braun' abusers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.



**Figure 2** Histological and immunohistochemical findings in the patient's skin. (a) Papillary dermis is populated with cells (black arrows) containing intracytoplasmic brown(ish) granular pigment (H&E stain). (b) The abnormal pigment is positive (brown/black) in the ammoniacal silver solution reducing Masson Fontana (MF) method. (c) CD68+ macrophages (in red) are abundant in the dermis, (d) the abnormal pigment is present also in CD68 negative spindle-shaped cells (white arrowheads). CD68+ macrophages (black arrowheads). Scale bars – 50  $\mu\text{m}$  (a, d), 65  $\mu\text{m}$  (b), 100  $\mu\text{m}$  (c).

## Platinové kovy - intoxikace Palladiem



**Figure 3** Ultrastructural abnormalities in the patient's skin. (a) Macrophage containing abnormal amounts of pleiomorphic membrane-bound electron dense material. (b) Spindle-shaped fibroblast with large amounts of unstructured electron dense (black arrowhead) but also sparse crystalloid deposits (white arrowhead). Inset corresponds to the rectangle outlined in the overview image. Black asterisks highlight collagen bundles in the dermis. (c) The granular pigment (black arrowhead) is also found in the cytoplasm of endothelial cells. (d) Sweat gland epithelial cells contain the electron dense deposits (black arrowheads) as well as lipofuscin-like structures (empty arrowheads). Scale bars = 5  $\mu\text{m}$ .



## Platinové kovy - Intoxikace palladiem

- P.o. toxicita pro nízkou absorpci zanedbatelná, exkrece stolicí v nezměněné podobě, možná sensibilizace.
- i.v. toxicita palladium chlorid 3 mg/kg, tetrachloropaladnatan draselný 6,4 mg/kg a amonný 5,6 mg/kg. Eliminace převážně močí.
- Toxicita: tonicko-klonické křeče, snížená chuť k jídlu, ventrikulární arytmie, fibrilace, amyloidóza.
- **Hyperpigmentace kůže** – tvorba abnormální populace buněk obsahující intracytoplasmatický nahnědlý zrnitý materiál v papilární dermis, zjištěný světelnou mikroskopií – což je příčinou šedofialového zbarvení kůže.





## Platinové kovy, antidota?

- Chelátotvorná EDTA- dobrá afinitní konstanta (Ni log 10: 18,4 ), použitelné jenom pro volnou frakci v krvi (pro pevnou vazbu na **-SH skupiny**), EDTA v ionizované formě při fyziologickém Ph penetruje stěží přes buněčnou membránu (dobře odevzdává z chelatační vazby těžký kov ledvinám při renální eliminaci – nefrotoxicita, která je reverzibilní, tubulární reabsorbce kovu) deplece kalcia, mědi, železa, magnesia, kombinace s dimerkaprolem.
- DTPA, Zn-DTPA teoreticky
- Antidota s thiolovými funkčními skupinami: dimerkaprol, penicilamin, DMSA, N-acetylcystein
- Dimercaprol má hydroxylovou funkční skupinu lepší hydrosolubility (eliminace žlučí, močí) tvoří stabilní komplex s kovem za vyšších pH, alkalizace moči minimalizuje riziko nefrotoxicity.
- DMAS (succimer), DMPS (unithiol)
- Vazba kovů na transferin (Fe , Pd??)





## Platinové kovy

# ZÁVĚR

- Palladium nalézá široké uplatnění v průmyslové toxikologii a farmacii, jeho výborné katalyzační vlastnosti jsou nejlépe prozkoumanými reakcemi.
- Ve farmacii se palladium používá čím dál víc, zejména proto, že je jeho toxicita oproti platině nižší. Mechanismus jeho toxikokinetiky a toxikodynamiky je krokem do neznáma a měl by být předmětem dalšího výzkumu. V rámci léčby neočekávaných nežádoucích účinků a jejich vyhodnocení je možné pro jeho stabilitu provést experimentální studie „in vitro“, a „in vivo“,. Jsem přesvědčen, že v rámci farmacie Palladium ještě hledá své antidotum.



## Platinové kovy, zdroje

- Komendová, Vašátko, APLIKACE ELEKTROCHEMICKÝCH METOD PRO STANOVENÍ PLATINOVÝCH KOVŮ, bakalářská práce 2017, Brno
- Emanuele Amorim Alves et al., The harmful chemistry behind krokodil (desomorphine) synthesis and mechanisms of toxicity, Department of Legal Medicine and Forensic Sciences, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal, Forensic Science International 249, 2015.
- Arenbergerova et al. Palladium causes bizarre skin hyperpigmentation in long-term dihydrocodeinone 'Braun' abusers. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020.
- Nordberg, Handbook on the toxicology of Metals, vol. II: Specific metals Academic Press ISBN: 978-0-12-398292-6, 2015.
- Taktak, Bulduk, Microwave-Assisted Hydrogenation of Codeine in Aqueous Media, International Scholarly Research Network ISRN Organic Chemistry, vol. 2012.
- Schuyler et. al.: The DARK Side of Total Synthesis: Strategies and Tactics in Psychoactive Drug Production, Acs Chem Neurosci PMC 2018.
- Onoka et.al.: A review of the newly identified impurity profiles in methamphetamine seizures online 1/2020 NCBI.



VFN PRAHA

Děkuji za pozornost.