

REPUBLICA ARGENTINA
COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA



**PREPARACION DE LA SAL SODICA DEL ESTER DIFOSFORICO
DEL DIETIL - 4, 4' ESTILBENEDIOL ¹³¹I (FOSFOSTILBEN ¹³¹I)**

por

G. N. Bianco de Salas y Aldo E. A. Mitta



BUENOS AIRES
1971

INIS CLASSIFICATION AND KEYWORDS

D14

LABELLED COMPOUNDS

IODINE 131

CANCER

PROSTATE

DETECTION

COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA
DEPENDIENTE DE LA PRESIDENCIA DE LA NACION

PREPARACION DE LA SAL SODICA DEL ESTER DIFOSFORICO DEL
DIETIL - 4,4' ESTILBENEDIOL ^{131}I (FOSFOSTILBEN ^{131}I)

G.N.Bianco de Salas* y A.E.A. Mitta*

RESUMEN

Se describe un método de marcación de fosfostilben con ^{131}I que permite obtener el producto mediante una técnica sencilla y rápida.

El compuesto marcado que se obtiene conserva su actividad biológica y la actividad específica del mismo es la adecuada para su utilización en estudios médicos.

SUMMARY

A method for fosfostilben labelling with ^{131}I is described.

The labelled organic compound has biologic activity and its specific activity is the adequate one for its uses.

* Comisión Nacional de Energía Atómica.

INTRODUCCION

El éster fosfórico del dietilstilbenediol se ha empleado marcado con radioyodo con el fin de utilizarlo para "scanner" externo de próstata y para localización de metástasis de cáncer (1) prostático.

Existen trabajos sobre el uso y valor de este compuesto como agente en el tratamiento de carcinoma prostático.

En la literatura encontramos que fue marcado con radioyodo en 1967 por Tubis, Endow y Blahd (1), los cuales presentan el estudio de dos métodos de marcación, en un caso por iodación directa del fosfostilben y en el otro por intercambio.

El radioyodo puede introducirse en la molécula reemplazando los hidrógenos de la doble unión etilénica como así también introducirse en lugar de cada uno de los hidrógenos bencénicos, si bien la halogenación preferencial es la primera.

Trazas de radioyoduro no afectan la acción biológica del compuesto, la que fundamentalmente es debida a la configuración espacial del mismo.

El método que proponemos nos permite obtener el producto marcado con radioyodo, utilizando una técnica no tan laboriosa como la encontrada en la literatura hasta el momento, un tiempo de marcación breve y una menor manipulación del material radiactivo.

Los ensayos en humanos del producto marcado (4) se hicieron con buenos resultados, tal como puede verse en la figura 1.

PARTE EXPERIMENTAL

Método de marcación

A 2 ml de solución del éster difosfórico del dietil estilbenediol disuelto en agua destilada (50 mg/ml) y colocada en un tubo de vidrio provisto de tapón esmerilado se añaden 0.02 ml de cloruro de yodo 0,2 M y 2-20 mCi de sodio (yodo 131), libre de portador y reductor. Se controla el pH de la solución entre 5.5 y 6.6 con un peachímetro, se tapa el tubo y se calienta a 95-100°C, bajo la influencia de una luz de una lámpara de filamento de tungsteno de 150 W, colocada aproximadamente a 15 cm de distancia del tubo durante

20 minutos. Se detiene la reacción por el agregado de 2-3 gotas de $S_2O_3Na_2$ 0.1M.

El producto se purifica por precipitación con HCl concentrado, centrifugación y redisolución con una solución de HONa. Esta operación se repite dos veces y finalmente se ajusta a pH 9.

Rendimiento radioquímico de la reacción: 45%.

El producto se esteriliza pasando por un milliporo de $0,45 \mu$. Actividad específica: $56 \mu Ci/mg$.

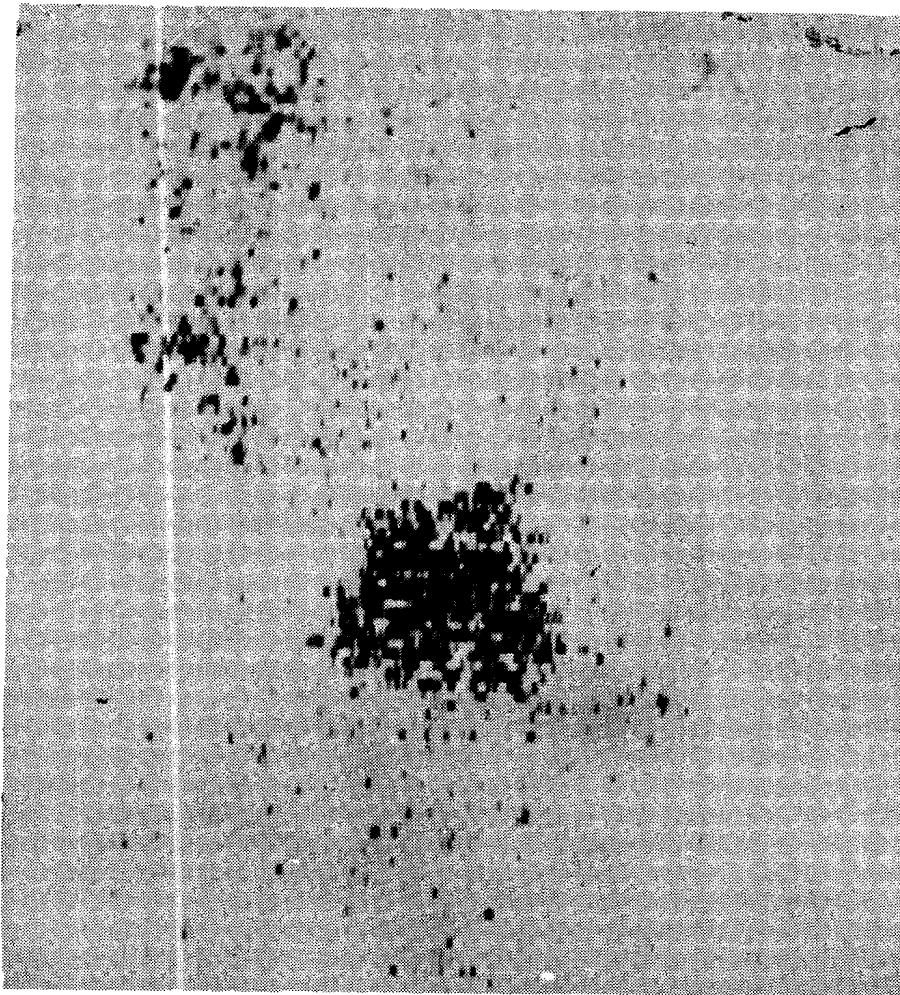


FIGURA I

Centellograma de gonadas realizado con $200 \mu Ci$ de fosfostilben ^{131}I a las 3 horas, luego de la inyección intravenosa.

Controles.

Se mide la radiactividad del producto con una cámara de ionización Mediac modelo 6362 Nuclear Chicago.

Se determina esterilidad y pirógenos de acuerdo a la Farmacopea Argentina-

La determinación de radioyoduro inorgánico se hace como sigue:

- 1) Cromatografía en placa delgada de sílica gel G 250 μ .
Solvente: HCl 1N, tiempo de corrida 15 minutos.
Rf ^{131}I : 1.0
Rf Fosfostilben ^{131}I : 0.0.
- 2) Placas instantáneas ITLC (Gelman) SG. Solvente: HCl 1N.
Tiempo de corrida: 3' (2).
Rf ^{131}I : 1.0.
Rf Fosfostilben ^{131}I : 0.0.
- 3) Cromatografía ascendente en Whatman N°1.
Solvente: butanol- ácido acético - agua (4:1:5). Tiempo de corrida: 16 horas (1).
Rf ^{131}I : 0.21.
Rf Fosfostilben ^{131}I : 0.95.

Luego de las corridas las tiras y placas se pasaron por un Radioscanner Packard y los porcentajes se determinaron por pesada.

En la figura II se da una separación típica.

Estudio de diversas variables

A continuación damos un resumen de los parámetros más importantes que se estudiaron y como conclusión proponemos la técnica antes descripta.

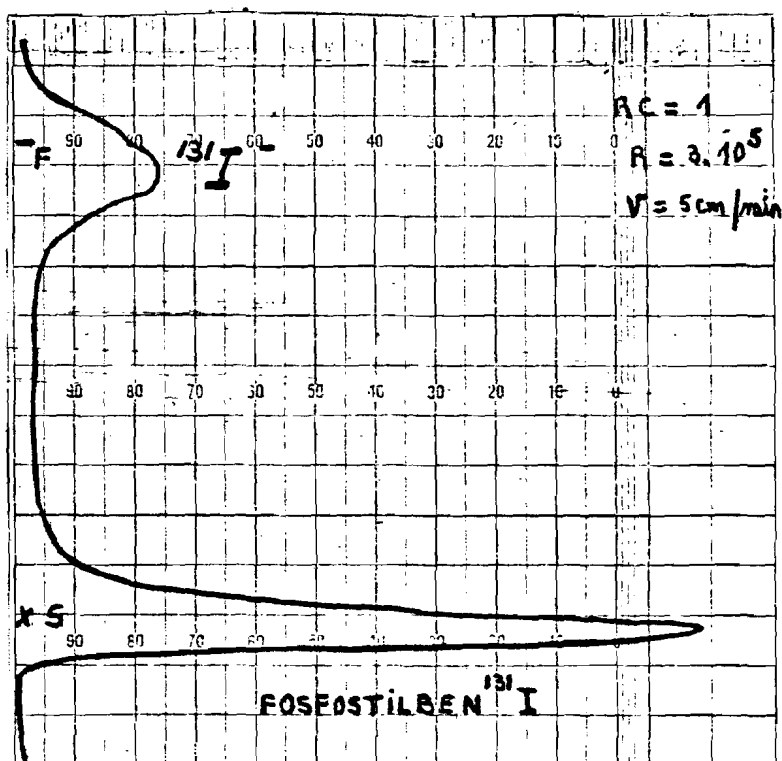


FIGURA II

TABLA I

Tiempo (minutos)	Rendimiento %
5	33
10	32
15	32
20	45
30	39
45	35
60	40

El pH se mantuvo fijo a 5.6 y la concentración del compuesto en 50 mg/ml.

TABLA II

<i>pH</i>	<i>Rendimiento</i> %
5.5	45
5.6	45
6.0	44
6.3	44
6.6	40
6.8	38

El tiempo de reacción se mantuvo fijo en 20 minutos y la concentración del compuesto en 50 mg/ml.

TABLA III

<i>Fosfostilben</i> mg	<i>Rendimiento</i> %
50	43
25	44
5	40

El pH se mantuvo a 5.6, el tiempo de reacción: 20 minutos y el volumen: 2 ml.

Se realizaron estudios con luz y sin ella, se observó que la presencia de una luz incandescente favorecía considerablemente el rendimiento.

Ensayos con distinta actividad de ^{131}I Na desde 2 a 20 mCi, no influyen en los resultados.

Estabilidad

Las muestras preparadas con una actividad específica de 56 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ se guardaron en heladera a 4°C y en la oscuridad y otras a temperaturas ambiente, los resultados se dan a continuación:

<i>Tiempo</i> (días)	% yoduro liberado	
	4°C	1° ambiente
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	2
5	4	5
6	7	8
7	9	9
8	9	9

A ambas temperaturas el porcentaje de radioyoduro liberado no supera los límites permitidos (3), hasta después de cinco días.

Conclusiones

Los ensayos realizados en humanos hasta el momento nos indican que las condiciones químicas por las cuales logramos obtener fosfostilben ¹³¹I, hacen que dicho producto sea utilizable para su fin: scanner de gonadas y metástasis de cáncer prostático.

BIBLIOGRAFIA

1. M. TUBIS, J. ENDOW, W.H.BLAHD, Nuclear Medizin 6 (1967).
2. G.N.B. de SALAS, A.E.A. MITTA, Presentado a las XIII Sesiones Químicas Argentinas - San Luis (1970).
3. Manual de Controles Radiofarmacéuticos C.N.E.A. (1970).
4. R.L. SOCOLSKY y col. Comunicación personal.