

Síntesis, controles químicos y radioquímicos del "Mebrofenin-Tc-99m". Estudios radiofarmacológicos y usos en seres humanos*

M. G. ARGÜELLES¹; C. O. CAÑELLAS¹; C. ARCIPRETE¹; E. G. GROS²; J. CERIANI³; G. CANEDA³ y A. E. A. MITTA¹

* Este trabajo mereció el Premio J. Varela 1986/87, otorgado por la Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear.

Realizado por Contrato 3338/RB de OIEA.

¹ Comisión Nacional de Energía Atómica. Subprograma de Investigación, Desarrollo y Aplicación en Medicina Nuclear.

² Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

³ Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Municipal Ramos Mejía.

Resumen

En este trabajo se presenta el estudio químico, radiofarmacológico y el uso en seres humanos realizado con el "mebrofenin-Tc-99m". La finalidad del trabajo fue determinar el uso potencial de este radiofármaco en seres humanos portadores de distintas entidades clínico patológicas. Para esto, se sintetizó el producto mejorando el rendimiento de reacción, mediante una modificación en la segunda etapa del camino de síntesis, lo que condujo a elevarlo del 70 al 90 %. Se determinó la cinética plasmática mediante la circulación extracorpórea realizada en ratas *wistar*, mientras que la hepática y renal se llevó a cabo en ratones endocrinados. Todos los resultados fueron analizados mediante un procesador, obteniéndose las vidas medias plasmáticas y los máximos tiempos de captación.

Summary

The chemical and radiopharmacological studies carried out with "mebrofenin-Tc-99m" and its use in human beings is presented. The purpose of this work was to determine the potential use of this radiopharmaceutical in humans, carriers of different clinic and pathological diseases. "Mebrofenin-Tc-99m" was synthesized by the method of Callery modified (in its second stage) so as to raise the yield from 70 % to 90 %. Plasma kinetics was determined by extracorporeal circulation in wistar rats and hepatic and renal circulation were determined in all the results were analyzed in a processor and thus plasma half lives and maximum uptake times were obtained.

Introducción

Desde que Harvey, Buerke y Halko publicaron sus primeros trabajos sobre imágenes de hígado y vías biliares empleando Rosa de Bengala, marcado con I-131, el arsenal diagnóstico de las afecciones hepatovesiculares se ha visto enriquecido, ya que al aporte que durante años brindó la radiología con-

trastada con sustancias iodadas, se le sumó otra metodología que no sólo daba información funcional.

Es posible resumir los procesos fisiológicos involucrados en el tránsito de estos radiofármacos, con afinidad hepatobiliar, como sigue:

1. El radiofármaco se une rápidamente al *carrier* plasmático, llegando así al polo sanguíneo del hepatocito.

2. Tránsito por el hepatocito y eliminación por el polo biliar del mismo.

3. Pasaje por las vías intrahepáticas y llegada a la vesícula biliar.

4. Tránsito por el colédoco e incorporación al duodeno.

Teniendo en cuenta lo anterior y considerando que un radiofármaco que cumple estos pasos debe poseer, para ser útil, rápida limpieza plasmática, alta captación hepática con un buen pasaje a vesícula biliar independientemente del tenor de bilirrubina no conjugada presente y muy baja excreción renal, nos propusimos realizar el siguiente estudio derivado del ácido iminodiacético perteneciente a la nueva generación, el 3-bromo 2,4,6-trimetilfenilcarbamoilmetiliminodiacético (1).

En 1983 Nunn y col. informaron sobre la preparación de 33 nuevos derivados, estableciendo que el anteriormente mencionado presentaba los mejores resultados en lo que respecta a los parámetros considerados.

Nosotros modificamos el método de síntesis de Callery y col., obteniendo un mejor rendimiento del producto final. Con este producto se evaluó su comportamiento biológico y se lo empleó en seres humanos voluntarios normales y portadores de distintas entidades clínico patológicas.

Materiales y métodos

A. Síntesis del 3-bromo 2,4,6 trimetilfenilcarbamoilmetiliminodiacético

A.1. Obtención de la 3-bromo 2,4,6 trimetilanilina

13,5 g de 2,4,6 trimetilanilina, recientemente destilada, fueron disueltos en 80 ml de ácido clorhídrico concentrado, manteniendo la temperatura del sistema a 0 °C.

A esta solución se añadió, gota a gota y manteniendo la temperatura de reacción por debajo de los 15 °C, una solución de bromo en medio ácido, compuesta por 16,8 g de bromo en 80 ml de ácido concentrado.

Esta mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 30 min y luego enfriada a 0 °C; en estas condiciones, aparece un precipitado, el cual es filtrado. Éste se disolvió en 800 ml de agua caliente; la solución fue alcalinizada mediante la adición de amoníaco, se la enfrió a 0 °C y se la filtró. Al filtrado se le realizó una extracción con éter y el extracto orgánico obtenido fue incorporado al residuo de la anterior filtración, secándose con hidróxido de potasio sólido.

Se evaporó el éter y el residuo fue destilado a presión reducida, 153-157 °C y 17 torricelli; el destilado solidifica a temperatura ambiente y se lo recrystalizó con éter de petróleo. Rendimiento: 12,8 g (60 %) - P.F. 40 °C (Lit 40 °C).

A.2. Obtención del *w*-cloro 3-bromo 2,4,6 trimetilacetanilida

Se disolvieron 14 g de 3-bromo 2,4,6-trimetilanilina en 100 ml de cloruro de metileno, incorporando a esta solución 6,6 g de trietilamina.

La mezcla se enfrió a -30°C y se añadió, gota a gota, una solución compuesta por 8,1 g de cloruro de monocloroacetilo disueltos en 50 ml de cloruro de metileno; se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de -25°C y una vez finalizada la incorporación del cloruro de monocloroacetilo se continuó agitando durante 30 min, a temperatura ambiente.

Se evaporó el solvente y el residuo se recrystalizó en una solución de metanol: agua. Rendimiento: 19 g (92,6 %) - P.F. $175-177^{\circ}\text{C}$.

A.3. Obtención del 3-bromo 2,4,6-trimetilfenilcarbamoilmetil iminodiacético

Se disolvieron 7 g de w-cloro 3-bromo 2,4,6-trimetilacetanilida en una solución etanol:agua (37,5 ml: 115 ml) y se incorporaron 10,6 g de iminodiacetato de sodio.

La mezcla fue agitada y calentada a $75-80^{\circ}\text{C}$, mientras se añadía, gota a gota, una solución compuesta por 1,72 g de carbonato de potasio y 25 ml de agua.

El alcohol fue evaporado a presión reducida y se añadieron 40 ml de agua destilada, filtrándose el precipitado producido. El filtrado fue acidificado por adición de ácido clorhídrico concentrado, hasta alcanzar un pH de 2,8; la mezcla de reacción fue dejada durante 12 h a 0°C . El precipitado formado fue filtrado y se lo recrystalizó en etanol H_2O .

Rendimiento: 7,48 g (76,4 %) - P.F. $210-211^{\circ}\text{C}$.

Controles

Los puntos de fusión fueron determinados mediante la utilización de un equipo Kofler y los valores obtenidos no fueron corregidos; los espectros de resonancia magnética nuclear fueron realizados a 100 MHz, utilizando un espectrofotómetro Varian XL-110-15 en solución de dimetilsulfóxido deuterado, utilizándose tetrametilsilano como patrón interno y expresándose los desplazamientos químicos como unidades ppm; los espectros de masa fueron determinados a 70 eV mediante el empleo de un espectrómetro Varian-Mat-CH 7A, comandado mediante una computadora Varian-Mat-Data System 166.

El espectro de resonancia magnética nuclear arrojó los siguientes valores:

^1H NMR (DMSO- d_6 -TMS): δ 2,07 (3H,s,Me-6), 2,22 (3H,s,Me-2) 2,31 (3H,s,Me-4), 3,50 (2H,s,CO-CH₂-COOH), 7,08 (1H,s,H,5,) 9,58 (2H,s,COOH).

El análisis de espectrometría de masa resultó como a continuación se indica:

MS (m/z): 388 — 386 (H+), 343 — 341 (M-45), 215 — 213, 200, 198, 146 (base), 134, 102, 101, 88, 58.

Análisis de la Composición Centesimal: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_2\text{Br}$.

	C%	H%	N%	Br%
Teóricos:	46,52	4,91	7,23	20,65
Encontrados:	46,58	5,21	7,55	20,89

C. Formación de bis complejo ^{99m}Tc -Mebrofenin

Se disolvieron 40,0 mg de "Mebrofenin" en 0,9 ml de una solución 0,25 N de hidróxido de sodio.

Aparte, se preparó una solución de cloruro estannoso dihidratado, que contenía 10 mg Sn^{++} por mililitro, en ácido clorhídrico 1N, cuidando en todas las etapas de evitar la presencia de oxígeno, para lo cual se trabajó bajo presión de nitrógeno.

Se diluyó 0,1 ml de solución de agente reductor con 0,6 ml de agua bidestilada desoxigenada. Esta solución fue incorporada, bajo presión de nitrógeno, a la solución de "Mebrofenin".

Se ajustó el pH de la solución resultante, entre 5,5 y 6,0 y se filtró por membrana filtrante de 0,22 μm y se le añadió en condiciones de total esterilidad, cuidando de cumplir con las normas de radioprotección, 1,0 ml de solución de pertecnecio de sodio ($\text{Tc-}^{99\text{m}}$) con una actividad de 20-30 mCi.

Determinación de la pureza radioquímica

Se utilizó soporte de ITLC (SG), solvente Metanol 85 %, tiempo de corrida: 5-19 min; $\text{Rf: } ^{99\text{m}}\text{TcO}_4^- + \text{Meb.: } 1,0$ y $\text{Rf}_{\text{Col}}: 0,0$ Papel Whatman Nº 1 tratado con CO_3HN_3 : 0,3 M y secado a 85 °C, durante 45 min, solvente Metiletilcetona, tiempo de corrida: 5-10 min. $\text{Rf}_{\text{Col}} + \text{Meb.: } 0,0$; $\text{Rf } ^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-: 1,0$.

En todos los casos la pureza radioquímica fue superior al 90 %.

Determinación de la dosis a administrar

Se llevó a cabo para poder calcular la masa a inyectar a un paciente, en miligramos, sin que manifieste reacciones tóxicas. Para esto se determinó el valor de la dosis letal cincuenta (DL-50), o sea la cantidad de radiofármaco que mata el 50 % de una población animal en estudio.

Sobre la base de los resultados obtenidos se estimó el "factor de seguridad" (F.S.) que surge de la relación existente entre la DL-50 y la "dosis máxima a administrar en humanos" (D.M.H.).

Se utilizaron, para esto, ratones endocriados cepa N.I.H., provenientes del bioterio de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Centro Atómico Ezeiza.

Se trabajó con cantidades iguales de ambos sexos y con pesos comprendidos entre 28 y 30 g.

Para estimar el valor de la DL-50 se utilizó el método de graficar los resultados en papel probit. A cada uno de los distintos porcentajes de mortandad se le adjudicó un valor probabilístico.

Determinación del "factor de seguridad"

Éste fue estimado considerando la masa de mebrofenin presente en un vial, a la cual se la denominó "dosis máxima a administrar a un ser humano" (D.M.H.) y el valor de la DL-50.

De esta relación se obtuvo el factor de seguridad en la dosis a administrar.

Toxicidad aguda

Dado que variaciones en las cantidades de las drogas utilizadas en la preparación del radiofármaco o la introducción accidental de sustancias aje-

nas a la composición producen efectos tóxicos en el paciente, es que se determinó este parámetro.

Se utilizaron ratones endocriados y se siguió la técnica descrita por la Farmacopea Nacional Argentina (6ta. edición), considerando que no debía morir ningún animal durante las 6 horas siguientes a la administración. En caso contrario, se empleó un nuevo lote de 10 animales, de los cuales no debía morir ninguno durante 24 horas, como mínimo.

Estudios farmacológicos

1. Esterilidad

Esta determinación tiene como finalidad evaluar la presencia de posibles contaminantes microbianos.

Para su determinación se siguió la técnica descrita por la Farmacopea Argentina (6ta. edición).

2. Sustancias pirogénicas

Este ensayo tuvo como objetivo determinar la presencia de sustancias que, al ser administradas a un animal homeotermo, provocaran variaciones en su temperatura basal.

Se siguieron dos técnicas, la primera y tradicional utilizando conejos (Farmacopea Nacional Argentina, 6ta. edición) y la segunda, incorporada en 1985 a la Farmacopea de los Estados Unidos de América, que utiliza la reacción de aglutinación entre las endotoxinas y un lisado de amebocitos provenientes de la linfa del cangrejo *limulus* (*Limulus polyphemus*).

Cinética plasmática

Una vez que el radiofármaco entra en la circulación general, ocurre simultáneamente una distribución a través de todo el cuerpo y una eliminación del mismo.

Los radiofármacos son eliminados mediante metabolismo de los mismos o simplemente por excreción.

La cuantificación de esta eliminación está descrita principalmente por la vida media de eliminación, conocida también como "vida media plasmática" y es definida como el tiempo necesario para disminuir a la mitad una masa dada de droga en el cuerpo.

Se utilizaron, para esta evaluación, ratas wistar de 250-300 g de peso corporal (2).

Se calculó esta velocidad utilizando la técnica de derivación carotídea-carotídea propuesta por Cohen y col.

Análisis de las componentes

Una vez practicada la operación el animal se colocó próximo al sistema de detección y el tubo con el catéter arrollado a él fue colocado en el pozo del cristal de centelleo. Éste está, a su vez, conectado al espectrómetro g monocanal, con integrador y registrador adosado.

Colocado el animal en las condiciones anteriormente explicitadas, se efectuaron las administraciones del mebrotfenin; las actividades usadas son de 50 μ Ci en 0,5 ml de solución fisiológica. Inmediatamente después de

administrar el quelato radioactivo y con objeto de arrastrar posibles restos del mebrotfenin retenidos en la cánula, se suministraron 0,2 ml de solución fisiológica.

Al cabo de unos segundos, post administración del mebrotfenin, se comenzó a registrar la actividad, continuándose el estudio hasta los 120 min.

Los resultados obtenidos experimentalmente fueron volcados a un archivo programado en *basic*, de donde fueron extraídos y ajustados mediante series de Fourier.

Del mismo banco de datos se extrajeron los valores, que pasados a función logarítmica, se utilizaron para graficar y calcular, de esta última gráfica, las componentes de la curva, $T_{1/2}$ corto y $T_{1/2}$ largo, que proporcionaron una idea de la velocidad de captación hepática y de excreción renal.

Determinación de la biodistribución

Esta determinación tuvo como objetivo el poder contar con datos estimativos del comportamiento biológico del "mebrotfenin", como instrumento que nos permitiera realizar posteriores comparaciones con otros modelos.

En todas las experiencias se utilizaron lotes de ratones endocriados de un peso comprendido entre 28-30 g (2).

La metodología implicó la administración del radiofármaco al modelo elegido y el sacrificio del mismo a distintos tiempos (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 90 y 120 min).

Las jaulas fueron retiradas del bioterio y en la sala de cirugía se les administró el radiofármaco. Para esto se colocaron los animales en un brete adecuado y se dilataron las venas de la cola mediante fricción calórica, administrándoseles 0,1 ml de "mebrotfenin", con una jeringa tipo tuberculina con aguja 26 G X 1/2.

Los animales fueron colocados en jaulas metabólicas provistas de un lecho absorbente de forma tal de retener la orina. Estas jaulas metabólicas fueron depositadas en un recinto de paredes de plomo.

A los tiempos, antes prefijados, los animales fueron sacrificados mediante tracción cervical al tiempo que se colocaba debajo del cuerpo un algodón para coleccionar la orina eliminada en el momento del sacrificio.

El animal se colocó en posición decúbito dorsal sobre la camilla de contención, sujetándolo por las cuatro extremidades. A continuación se efectuó un corte, con bisturí, desde el cartílago xifoideo hasta la región genital, mientras que con la ayuda de separadores se aisló el tejido subcutáneo subyacente.

Se realizó la apertura de la cavidad abdominal utilizando para ello una tijera de punta fina y pinza de cirugía oftalmológica. A continuación se pinzó el colédoco y se extirpó la vesícula biliar, luego se extrajeron el duodeno, bazo, hígado, intestinos, riñones y vejiga.

Se distribuyeron los órganos según el siguiente detalle: hígado, bazo, intestinos, vesícula biliar y duodeno, riñones y en un mismo tubo la orina proveniente del momento de sacrificio, de una jaula metabólica y la vejiga, esta última normalmente vacía; finalmente se colocó el resto del animal en un tubo aparte.

Para la determinación de la actividad remanente en cada uno de los órganos, se utilizó una cámara de ionización, calculándose el porcentaje de la dosis administrada en cada uno de ellos.

Con los resultados obtenidos se construyeron las curvas de porcentaje de la dosis administrada (% D.A.) en función del tiempo para cada uno de los siguientes órganos: hígado, orina y vesícula biliar-duodeno (2).

Para cada uno de los distintos tiempos se utilizaron lotes de 10 animales, igual cantidad de machos que de hembras, graficándose el valor medio y su correspondiente desvío estándar.

Poder lipofílico

Basándose en el hecho de que la lipofilidad o liposolubilidad son fundamentales en el comportamiento de una droga al ser administrada a un ser vivo, se determinó el poder lipofílico del "mebrofenin", mediante el cálculo del coeficiente de partición.

Este se obtiene mediante la relación que existe cuando el "mebrofenin" se distribuye entre la fase orgánica (octanol) y la acuosa (agua) (3).

Para esto se colocó 1,0 ml de mebrofenin - Tc99m en un tubo de centrifuga, convenientemente blindado, se agregó 1,0 ml de octanol y se mantuvo en agitación constante, durante 120 min a 37 °C. Al cabo de este tiempo se centrifugó a 3.000 rpm durante 5 min y se separó la capa orgánica. Se colocaron ambas fases en tubos de geometría constante y se midieron en cámara de ionización, expresándose los resultados como:

$$\text{Coeficiente de partición} = \frac{A_o}{A_a}$$

siendo:

A_o la actividad en el octanol.

A_a la actividad en el agua.

Para estandarizar los resultados y poder realizar la comparación con otros agentes se consideró el $\ln A/A$.

Uso en seres humanos

Con la finalidad de evaluar el comportamiento en seres humanos se administró el "mebrofenin" a voluntarios normales y a portadores de distintas entidades clínico-patológicas (3).

Los estudios se llevaron a cabo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Municipal Ramos Mejía, utilizando para esto una cámara gamma modelo "Technicare 438 HR", comandada mediante una computadora "VIP 560", equipada con cabezal amplio y colimador de alta resolución para baja energía.

El trabajo en seres humanos presentó dos aspectos. El primero fue el de relacionar voluntarios normales y voluntarios patológicos mediante la utilización de "disida", uno de los agentes de visualización del tracto hepatobiliar más utilizado, y el "mebrofenin"; el otro fue la estimación del uso potencial de estos radiofármacos ante los distintos valores de bilirrubina sérica.

Se estudiaron 5 pacientes sin patología hepatobiliar demostrable, que fueron utilizados como testigos, y 12 pacientes portadores de distintas entidades clínico-patológicas, los que se distribuyeron como se indica a continuación: 2 pacientes con colecistitis aguda, 2 pacientes con litiasis residual del colédoco, 3 pacientes con litiasis coledociana, un paciente con carcinoma de la cabeza de páncreas, un paciente con carcinoma de la encrucijada hepatobiliar, un paciente con ligadura quirúrgica del colédoco, un paciente portador de cirrosis biliar primaria y un paciente con un cuadro de pancreatitis aguda.

Los valores de bilirrubina plasmática, evaluados espectrofotométricamente, estaban comprendidos entre 1,1 mg % y 30,2 mg % para la total y 0,57 mg % y 23 mg % para la directa.

Con el paciente con un ayuno de 12 h y en posición decúbito dorsal bajo el detector de la cámara gamma, se realiza la extracción de sangre, en los patológicos, para determinar los niveles séricos de bilirrubina.

La metodología que se detalla a continuación es la seguida para la administración del "disida" y del "mebrofenin".

Se administraron por vía intravenosa 5 mCi del radiofármaco y se adquirieron imágenes estáticas de la siguiente forma: a los 5, 15, 30, 45 y 60 min en posición anteroposterior totalizando 500.000 cuentas para la primera toma y el tiempo utilizado en ésta para las subsiguientes. En los casos en que no se visualizó la vesícula biliar, el estudio se prolongó durante 3 h; luego se le ordenó al paciente que recolectara la orina emitida durante 3 h contadas desde el momento de la administración del radiofármaco. Previamente se había determinado la actividad inyectada y al medir la excretada en la orina se determinó el porcentaje eliminado.

Entre ambos estudios mediaron 47 a 72 h, determinándose la bilirrubinemia antes de cada uno de ellos.

Se efectuaron las siguientes determinaciones con ambos radiofármacos:

- relación de la actividad hígado/corazón tomada como densidad de actividad por pixel, en la adquisición de los 5 min.

- relación de actividad hígado/riñón, de la misma forma y en la misma imagen que la anterior.

- determinación de la actividad eliminada por la orina durante las 3 horas siguientes a la administración del compuesto.

Resultados

Cinética plasmática

Mediante la utilización de la técnica de derivación carotídea-carotídea, se estableció una circulación extracorpórea que permitió medir la radioactividad circulante, luego de la administración del radiofármaco, en forma de bolo por la vena yugular.

Los datos fueron procesados determinándose los valores de los T 1/2.

El T 1/2 corto es de 1,3 min.

El T 1/2 largo es de 23,4 min.

Poder lipofílico

El coeficiente octanol/agua fue el método empleado para inferir el comportamiento biológico del radiofármaco.

En la tabla I se muestra el valor logrado para el "mebrofenin" comparativamente con los otros derivados.

Determinación de la biodistribución

En las figuras 1 y 2 se presentan los valores obtenidos en la distribución biológica para la vesícula biliar, orina, intestinos e hígado.

Estudios en seres humanos

En los voluntarios normales estudiados con disida se obtuvieron los siguientes valores.

TABLA I. COEFICIENTE DE PARTICIÓN.

Derivados	I_{na_d/a_a}
Dimetil	$-2,43 \pm 0,2$
Dietil	$-0,70 \pm 0,2$
Diisopropil	$1,69 \pm 0,1$
p-Butil	$2,79 \pm 0,1$
Mebrofenin	$1,46 \pm 0,2$
Iodofenin	$1,58 \pm 0,1$

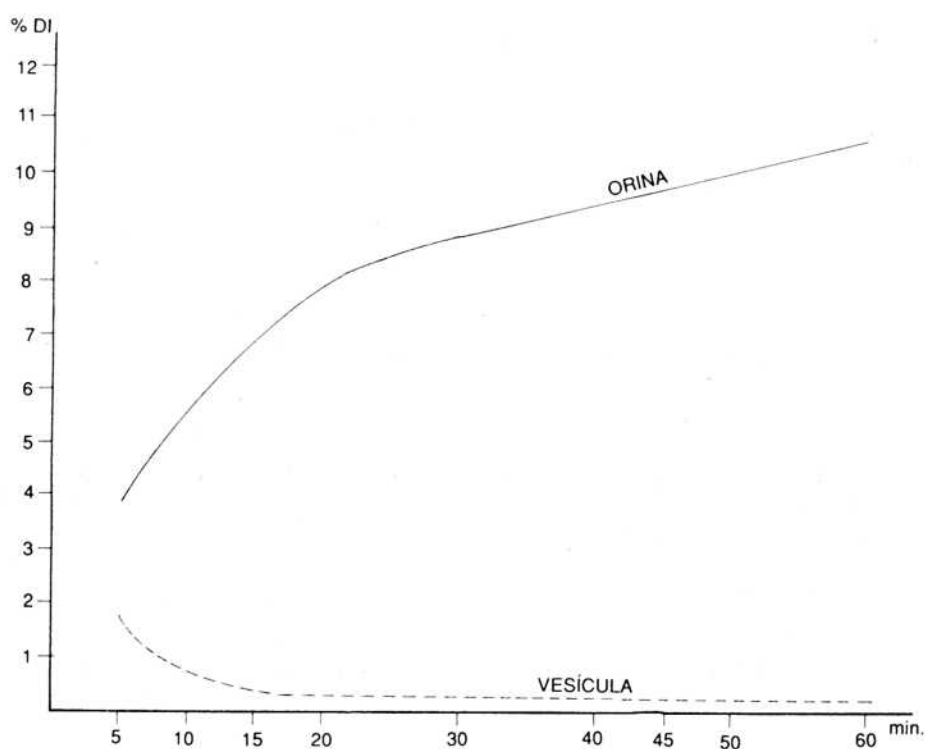


FIG. 1. Mebrofenin.

1. relación hígado/corazón de 3,5 a 12,0.
2. relación hígado/riñón de 6,2 a 9,9, no visualizándose imagen renal en dos personas.
3. eliminación urinaria entre 10,4 y 58,2.

Los mismos parámetros al utilizarse el "mebrofenin" fueron:

1. de 4,4 a 6,8.
2. de 9,4 a 14,8 no visualizándose imagen renal en aquellas personas en las cuales no se logró con el disida.
3. de 5,0 a 19,8.

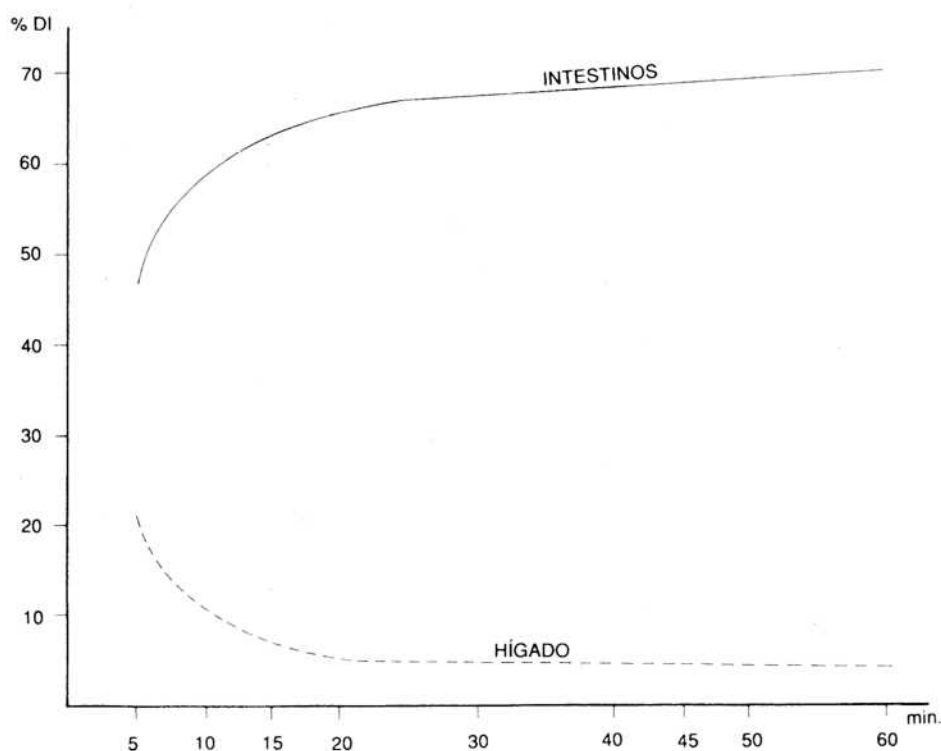


FIG. 2. Mebrofenin.

En los voluntarios patológicos se obtuvieron los siguientes resultados cuando se utilizó disida:

1. de 0,7 a 5,8.
2. de 1,2 a 17,0.
3. entre 0,5 y 32.

La bilirrubinemia directa osciló entre 0,4 y 23,01, la indirecta entre 0,3 y 7,2 y la total entre 1,0 y 30,21 mg/100 ml; a un paciente no se le pudo determinar, pero clínicamente presentaba una ictericia marcada.

Discusión

Desde la aparición del dimetil-IDA fueron varios los compuestos que le siguieron tratando de disminuir el grado de excreción renal y mejorar la afinidad por el hepatocito, todo lo cual redundará en la obtención de mejores imágenes y consecuentemente un diagnóstico más eficiente (4).

Las modificaciones introducidas en el método de síntesis permitieron obtener un mayor porcentaje de rendimiento de reacción.

La técnica de derivación carotídea-carotídea fue la herramienta que se utilizó para evaluar el comportamiento del radiofármaco en el compartimiento plasmático e inferior su cinética hepática y renal.

En la tabla siguiente se encuentran representados los T 1/2 de algunos

de los derivados del ácido iminodiacético. Si se compara el valor logrado para el "mebrofenin" con los restantes compuestos surge que, este último, posee una menor excreción renal, tal como se comprobó luego en otros modelos biológicos.

<i>compuesto</i>	<i>T 1/2 corto</i>	<i>T 1/2 largo</i>
Dimetil-IDA	2,5 min	52 min
Diisopropil-IDA	2 min	28 min
Mebrofenin	2,4 min	24 min

Al realizar la comparación de los poderes lipofílicos se pone de manifiesto que, a pesar de tener un grado de lipofilidad algo menor que el del diisopropil IDA, que sirvió como radiofármaco comparativo en este trabajo, su excreción es mucho menor, lo cual es índice de la importancia de la introducción de un átomo de halógeno en la estructura (5).

La visualización subjetiva de las imágenes realizadas por dos observadores, coincidieron en la superioridad de las que fueron obtenidas utilizando el mebrofenin, principalmente en los pacientes con altos niveles de bilirrubinemia. Todo ello referido a la mayor nitidez de la visualización hepática y menor visualización renal, que principalmente a derecha no interfirió con la zona vesicular.

En cuanto a la visualización de las estructuras: vías biliares intrahepáticas, colédoco, aparición de la vesícula biliar y el duodeno; subjetivamente, dos observadores no notaron diferencias significativas en cuanto a los tiempos de aparición. La llegada al duodeno no pudo compararse, ya que la patología de los pacientes modificaba los tiempos, de acuerdo a su enfermedad.

De los datos obtenidos y comparados pudo observarse que la relación hígado/corazón, que evidencia la depuración hepática del compuesto, fue similar para ambos derivados, tanto en los normales como en los patológicos, no encontrándose diferencias significativas. La relación hígado/riñón, que pone en evidencia la competencia en las vías de excreción de los compuestos, tanto en los normales como en los patológicos, tomado como media aritmética, fue mayor para el "mebrofenin" que para el "disida", poniendo en evidencia el mayor papel hepático en el manejo del primer compuesto en relación a la vía renal. En los tres casos normales en los que pudo determinarse esta relación por visualizarse el riñón, la mayor concentración hepática fue significativa. De los doce casos patológicos, en uno no pudo determinarse por problemas técnicos y en los once restantes, únicamente en dos la relación fue más alta para el disida, pero con cifras significativamente similares (2,6 a 2 y 2,2 a 1,9). Con respecto a la eliminación urinaria, si bien tomados los casos normales, expresados en media aritmética, la diferencia en cuanto a la menor eliminación por vía renal del mebrofenin fue significativa, hubo imbricación de casos entre los dos compuestos. Por el contrario, en los casos patológicos, el 100 % eliminó mayor cantidad de disida por la orina. El hecho de tener todos estos pacientes cifras anormales de bilirrubinemia, nos lleva a suponer la existencia de menor competencia del mebrofenin con la bilirrubina y, por ende, la elección del mismo para el estudio del paciente icterico (6).

Esto último, unido a la menor eliminación urinaria de mebrofenin, nos llevaría a afirmar la superioridad del mismo frente a otros compuestos utilizados para la realización de colescistografías radioisotópicas.

CORRESPONDENCIA;

Dr. Aldo E. A. Mitta
C.N.E.A.
Av. Libertador 8250
1429 Buenos Aires.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAMUZZINI, G. F. et al., "In vitro properties and clinical use of ^{99m}Tc -3 bromo-2,4,6 trimethyl-IDA in sequential Hepatobiliary scintigraphy", *The J. Of. Nucl. Med. and All. Sc.*, **28**, 167-169, 1984.
2. CAÑELLAS, C. O.; ARGÜELLES, M. G. and MITTA, A. E. A., "Radiopharmacology of iminodiacetic acid N-derivates analisis in biological model and comparation to human beings", *Progress in Radiopharmacology*, Ed. A. E. A. Mitta, R. A. Caro and C. O. Cañellas, C.N.E.A., 1987.
3. ARGÜELLES, M. G. et al., *The influence of physico chemical properties on biodistribution of radiopharmaceuticals*, Summary Report-Research coordinativo meting on development of new radiopharmaceuticals, O.I.E.A., 1986.
4. CHERVU, L. R. et al., "Radiopharmaceuticals for hepatobiliary imaging", *Sem. Nucl. Med.*, **12**, 5-12, 1982.
5. NUNN, A. D.; LOBERG, M. D. and CONLEY, "RIA, An structure, distribution, relation ship approach leading to the development of Tc-99m 'mebrofenin' and improved cholescintigraphic agent", *J. Nucl. Med.*, **24**, 423-430, 1983.
6. VERDERA, S. et al., *New perspectives in nuclear medicine*, Ed. by P. Cox and E. Touya. Gordon and Breach Science Publishers, 1985.