

CNEA 442
Informe

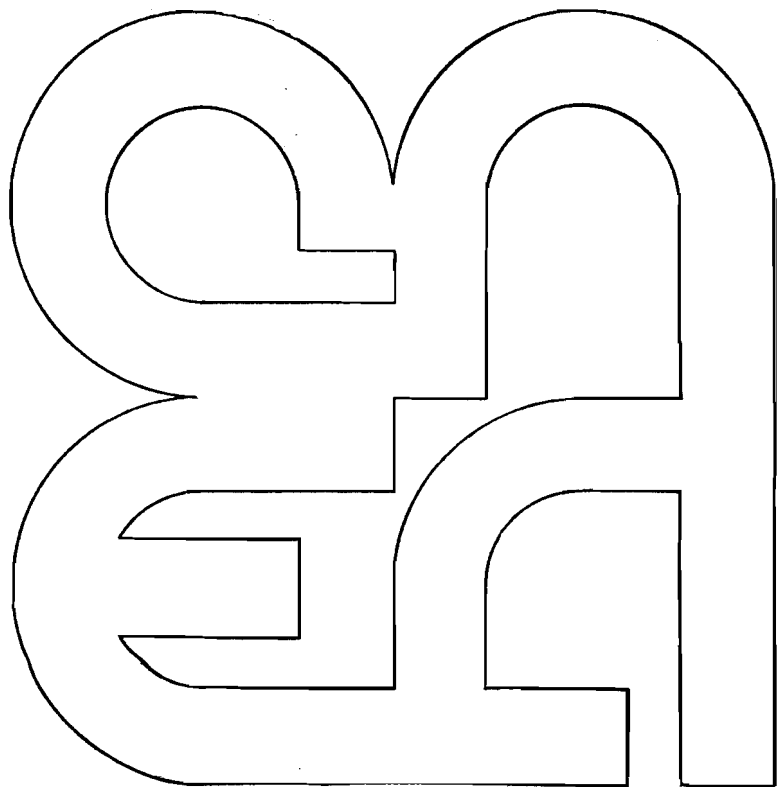
El ^{113m}In -E.D.T.M.P. un Nuevo Radiofármaco para Centellografía Osea

G. Nowotny
A. H. Fraga de Suárez
A. E. A. Mitta

**Comisión
Nacional
de Energía
Atómica**

República Argentina

Buenos Aires, 1978



INIS CLASSIFICATION AND KEYWORDS

B13

RADIOPHARMACEUTICALS
INDIUM 113
SCINTISCANNING
SKELETON
PHOSPHORIC ACID ESTERS
LABELLING
BONE SEEKERS
RETENTION

EL ^{113m}In - E.D.T.M.P. UN NUEVO RADIOFARMACO PARA
CENTELLOGRAFIA OSEA

G. Nowotny, A.H. Fraga de Suarez y A.E.A. Mitta

Aprobada en marzo de 1977

RESUMEN

Se describe un radiofármaco, preparado a partir del ácido etilendiaminotetrametilfosfórico (E.D.T.M.P.), marcable con ^{113m}In y destinado a estudios de centellografía ósea.

El producto propuesto ha sido probado en forma satisfactoria a nivel animal. Se discuten los controles químicos de marcación y los biológicos de distribución y toxicidad.

Las experiencias efectuadas permiten asegurar un rendimiento de marcación igual o mayor al 95% y que, a las dos horas de haber sido administrado, aproximadamente el 30% de la dosis se encuentra localizada en esqueleto.

SUMMARY

^{113m}In E.D.T.M.P. a new radiopharmaceutical for bone scintillography

A radiopharmaceutical prepared from ethylendiaminetetrametilenphosphoric acid (E.T.M.P.) is described, which can be labelled with ^{113}In for its use in bone scintillography.

This compound has been tested satisfactorily in animals. Chemical controls for labelling are discussed as well as the biological ones for distribution and toxicity.

A radiochemical yield of 95% or higher was obtained and after two hours of administration nearly 30% of dose can be localized in skeleton.

INTRODUCCION

En los últimos tiempos se han realizado numerosos intentos para contar con un radiofármaco marcado con ^{113m}In que permitiera realizar estudios centellográficos a nivel óseo.

En este sentido, diversos autores (1, 5) han intentado la marcación de compuestos de estructura similar al E.D.T.A. (Etilendiaminotetraacético), D.T.P.A. (Dietilen triaminopentaacético), etc. pero con grupos fosfóricos en lugar de grupos carboxilos en su estructura de manera tal que el compuesto se pueda marcar con ^{113m}In y vaya a los huesos. De los diversos compuestos utilizados, el que dió mejor resultado ensayado en animales fué el E.D.T.M.P. ^{113m}In (Etilendiaminotetrametilenfosforico). En razón de ello, se ensayó este compuesto en humanos con muy buenos resultados (6).

En consecuencia se decidió prepararlo para ser utilizado en escala comercial por los usuarios del generador de $^{113}\text{Sn}/^{113m}\text{In}$.

La dosis humana se fijó en 25-30 mg de droga por persona y la actividad del ^{113m}In en 10-20 mCi. El producto se presenta liofilizado en frascos tipo "unikits" y el control se hace en I.T.L.C. (S.G.) Gelman, utilizando HONH_4 0,1 N o ClNa 0,9%.

Ensayos biológicos efectuados con el producto liofilizado, como también de toxicidad, resultaron coincidentes con los resultados obtenidos con el material no liofilizado.

Estudios de estabilidad indicaron que este material puede utilizarse dentro de los tres meses de preparado sin que sufra alteración ninguna.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

METODO DE PREPARACION

Se empleó E.D.T.M.P. (Etilendiami notetrametilenfosfórico) provisto por las firmas Monsanto Chemical Corporation y Phillip A. Hunt Chemical Corporation.

Se tomaron 600 mg de E.D.T.M.P., se agregó 10 ml de agua bidestilada y se disolvió mediante la adición de bicarbonato de sodio en polvo, llevando la solución final a pH 8.

Se preparó buffer fosfato de pH 8 con 10,0 g de PO_4HNa_2 y 0,30 g de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 100 ml de agua bidestilada.

Para efectuar la preparación final, se agregó 60 ml del buffer a los 10 ml de solución conteniendo el E.D.T.M.P. En el ambiente estéril se frac-

cionó en alícuotas de 3,5 ml pasando la solución por millipore de 0,22 u, y se liofilizó durante 12 horas. Cada frasco contiene el equivalente a 30 mg de E.D.T.M.P.

TECNICA DE MARCACION

Se agregó a un frasco reactivo, conteniendo 30 mg de E.D.T.M.P., entre 10 y 25 mCi de ^{113m}In , proveniente de un generador de $^{113m}\text{Sn}/^{113m}\text{In}$ producido en la C.N.E.A., en un volúmen de 5 a 10 ml de eluido. El pH final del producto marcado oscila entre 7,6 y 7,2 respectivamente y no es necesario un ajuste final para su administración al paciente.

Se hace notar que durante la marcación se debe agitar convenientemente durante 3 a 4 minutos el preparado hasta completa disolución del mismo.

CONTROLES DE CALIDAD

Controles químicos

Con el objeto de determinar el porcentaje de marcación se efectuaron corridas radiocromatográficas ascendentes en papel Whatman GFB1 o ITLC Gelman SG indistintamente, utilizando como solvente HONH_4 0.1N o CINa 0,9%. Se comprobó que la marcación es igual o mayor del 95% en todos los casos. En estos solventes las corridas tienen las siguientes características:

^{113m}In (libre): $R_f = 0$ y ^{113m}In -E.D.T.M.P.: $R_f = 1,0$

Controles biológicos

Mediante los controles efectuados, se intentó evaluar el grado de toxicidad del compuesto marcado y comprobar sus bondades para realizar los estudios programados.

La dosis de E.D.T.M.P. que contiene cada unidad reactiva es de 30 mg totales. Si se considera un peso promedio de 70 kg la dosis por unidad de masa sería de aproximadamente 0,43 mg/kg. Se inyectó por vía endovenosa a un lote de ratas Wistar de 250 g de peso la cantidad de 11 mg por animal, lo que equivale a una cantidad cien veces mayor que la dosis por unidad de masa propuesta en humanos. No se observaron alteraciones en el comportamiento de los animales, así como tampoco se pudieron notar manifestaciones patológicas macroscópicas por autopsia al ser sacrificados a la semana de inyectados.

Por otra parte, se ha realizado estudios de distribución animal empleando ratas albinas de la cepa Wistar. La Tabla I muestra la distribución porcentual en órganos y orina a la primera y segunda hora de haber suministrado el radiofármaco marcado. Se observa que, si bien la eliminación urinaria es importante, superior al 60% de la dosis administrada, la fracción retenida en esqueleto es satisfactoria.

TABLA I
 ^{113m}In -E.D.T.M.P. Distribución porcentual
 en órganos y orina en función del tiempo.

Tiempo	60 minutos	120 minutos
N° de animales	6	6
Sangre	2,50 ± 0,35	1,60 ± 0,23
Hígado	0,31 ± 0,12	0,30 ± 0,10
S. G. intest.	0,59 ± 0,15	0,51 ± 0,12
Riñón	1,18 ± 0,28	0,54 ± 0,17
Pulmón	0,13 ± 0,04	0,10 ± 0,03
Bazo	0,04 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Músculo	0,75 ± 0,21	0,43 ± 0,14
Hueso	34,9 ± 1,5	30,7 ± 1,3
Orina	60,4 ± 4,9	65,8 ± 4,2

En efecto, haciendo abstracción del porcentaje eliminado por orina y calculando la retención corporal porcentual remanente (Tabla II), se puede notar que en hueso se encuentra entre un 85,0 y 90,0% de la misma.

TABLA II
 ^{113m}In -E.D.T.M.P. Porcentaje de
 retención corporal en función del tiempo.

Tiempo	60 minutos	120 minutos
N° de animales	6	6
Sangre	6,15 ± 0,58	4,64 ± 0,51
Hígado	0,76 ± 0,13	0,84 ± 0,16
S. G. intest.	1,38 ± 0,06	1,50 ± 0,31
Riñón	4,45 ± 0,89	1,52 ± 0,30
Pulmón	0,32 ± 0,10	0,27 ± 0,09
Bazo	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,02
Músculo	1,85 ± 0,35	1,16 ± 0,32
Hueso	85,0 ± 2,3	90,0 ± 2,0

Se han realizado también numerosas centellografías en ratas, a las que previamente se cateterizó vejiga para evacuar orina. Los estudios fueron satisfactorios y las imágenes de muy buena calidad. Se recomienda, para evitar enmascaramiento y una mejor detección centellográfica, la evacuación vesical previa en los pacientes.

Estabilidad del compuesto

De acuerdo a los ensayos realizados, se puede asegurar la bondad del producto por un lapso de tres meses a partir de la fecha de elaboración, sin perjuicio de que este lapso sea aumentado en el futuro, a medida que se tengan nuevas evidencias experimentales.

Dosis y administración para centellografías

El ^{113m}In tiene una vida media de aproximadamente 100 minutos y decae por emisión de radiación gamma de 0,393 MeV. El período biológico en hueso es de alrededor de 57 días. Por ende, se considera en la evaluación dosimétrica que el total del ^{113m}In E.D.T.M.P. depositado en esqueleto contribuirá a la dosis de radiación absorbida. Se ha evaluado que la dosis absorbida es de 0,20 rad por mili curie de ^{113m}In - E.D.T.M.P. suministrado por vía endovenosa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) A.G.JONES y M.A.DAVIS J.Nucl. Med. 16 (1975) 540.
- 2) M.K.DEWANJEE y P.C.KAHN Radiology 117 (1975) 723.
- 3) A.G.JONES, M.A.DAVIS y M.K.DEWANJEE Radiology 117 (1975) 727.
- 4) B.L.HOLMAN, A.G.JONES, M.A.DAVIS, J.ASKENAZI y P.R.MAROKO J. Nucl. Med. 17 (1976) 508.
- 5) G.SUBRAMANIAN, J.G.Mc AFFE, M.ROSENSTREICH y M.COCCO J.Nucl. Med. 16 (1975) 1060.
- 6) T.WATANABE y col. Revista de ALASBIMN 12 (1976) 103.
- 7) Medical atlas of radionucleides used in medicine biology, industry and agriculture. Simon S EUR 4606 1972.
- 8) Report of committee II on permissible dose for internal radiation Pergamon Press 1959.