

SÍNTESIS Y MARCACIÓN DE HIDROXIAPATITA CON SAMARIO-153 (HA-¹⁵³Sm)

Miranda J. ⁽¹⁾ jmiranda@ipen.gob.pe; Herrera J. ⁽¹⁾ jherrera@ipen.gob.pe; Portilla A. ⁽¹⁾ aportilla@ipen.gob.pe; Carrillo D. ⁽¹⁾ dcarrillo@ipen.gob.pe; Enciso A. ⁽²⁾

(1) Planta de Producción de Radioisótopos – IPEN / Lima, Perú

(2) I.S.T.P. “Manuel Seoane Corrales”

RESUMEN

La Hidroxiapatita (HA) marcada con ¹⁵³Sm es usada en sinovectomía por radiación y es indicado para tratamiento de artritis reumatoide. La HA fue sintetizada de acuerdo con el método utilizado por Hayek y Newesely, utilizando nitrato de calcio y fosfato diácido de amonio en pH básico. La caracterización química de la HA se efectuó por difracción de rayos X.

La marcación de la HA con Sm-153 se realiza utilizando ácido cítrico como ligando; la pureza radioquímica fue superior al 99 % y las partículas marcadas son estables hasta 9 días.

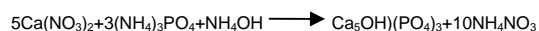
1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, destructiva, que tiene un componente autoinmune, caracterizado por inflamación inespecífica, generalmente simétrica y de las articulaciones periféricas.

La Hidroxiapatita por ser un constituyente natural de los huesos presenta una gran ventaja para ser utilizado como trazador en medicina, así como el radioisótopo Samario-153, cuyas propiedades presentan numerosas ventajas como su energía beta de 0,81 Mev; la cual tiene un rango de penetración de tejido de 0,8 mm y su corta vida media (46,75 h) hacen que éstos puedan ser utilizados en tratamiento de la artritis reumatoide.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

La síntesis fue realizada siguiendo el método descrito por Hayek, mediante la siguiente reacción:



La marcación de las partículas de HA con Samario-153 es llevado a cabo a temperatura ambiente utilizando como ligando el ácido cítrico monohidratado.

Síntesis de hidroxiapatita: La síntesis fue realizada con 7,8 g de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ disueltos en 30 ml de agua y ajustada a pH 12 con hidróxido de amonio y diluido a 60 ml de agua y 2,6 g de $\text{NH}_4\text{H}_2(\text{PO}_4)_3$ disuelta en 50 ml de agua y ajustada con hidróxido de amonio a pH 12 y diluido a 80 ml son mezcladas gota a gota y con agitación vigorosa (debiéndose tener cuidado en estos parámetros). El precipitado formado es calentado con fuerte agitación a 100°C por 10 minutos y dejado sedimentar durante 24 horas. Se filtra y se lava con 10 ml de agua caliente. Después es secado a 150 °C, 240°C y 800°C secuencialmente por una hora en cada una de ellas.

Obtención y determinación de tamaño de partículas

La Hidroxiapatita fue pasado por molienda a través de un molino de bolas de material refractario y fue sometido posteriormente a un tamizado húmedo pasándolo por mallas No 400, 500, 635 (38, 25, 20 μm)

Se realizó un estudio granulométrico por mallas y también un análisis por microscopía (magnificado al 400x) del rango de tamaño de partículas.

Tabla 1. Distribución del tamaño de partículas de la HA según microscopía.

TAMAÑO DE PARTICULAS (μm)	PORCENTAJE (%)
< 10	49,32
10 - 20	28,21
30 - 50	22,47
TOTAL	100,00

Caracterización química

Para la identificación química del producto sintetizado se utilizó el método de difracción de rayos X y espectroscopía infrarroja (I.R.).

Obtención de $^{153}\text{SmCl}_3$: El blanco de $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$ (98,7% de ^{152}Sm) es irradiado en el reactor RP-10 a un flujo promedio de 1×10^{14} n/cm² s por ocho horas. La muestra irradiada fue disuelta con 1,5 ml de HCl 1 N y agitada suavemente por 5 minutos. Se trasvasó la solución de $^{153}\text{SmCl}_3$ a un vial vacío. Se lavó la cápsula de cuarzo que contenía la muestra irradiada con 4 ml de agua bidestilada y se adicionó a la solución anterior. La actividad específica de la muestra utilizada fue de 3700 - 5550 MBq/mg Sm.

Marcación de HA: A 4 mg de ácido cítrico monohidratado se le añadió 0,25 ml $^{153}\text{SmCl}_3$ (555 - 740 MBq) y se dejó por 30 minutos y a 40 mg de HA se le agregó 0.75 ml de agua bidestilada. Ambas soluciones fueron mezcladas y agitadas durante 30 minutos a temperatura ambiente.

Centrifugadas por 8 minutos a 1000 rpm a fin de separar el ^{153}Sm libre de las partículas marcadas que quedan en el precipitado. Se retiró el sobrenadante, se resuspendió las partículas marcadas con 5 ml. de solución salina al 0,9 % para lavar el ^{153}Sm - HA. Se centrifugó, nuevamente por 8 minutos a 1000 rpm para después retirar el sobrenadante.

Finalmente, se resuspendió con 5 ml de solución salina al 0,9 % para esterilizar la solución autoclavando a 120 °C por 30 minutos. Se efectuaron las medidas de la radioactividad en un Calibrador CAPINTEC CR-20 en cada una de las etapas para determinar luego la eficiencia de marcación.

Control de Pureza Radioquímica: La P.R.Q. se determinó separando el Samario libre por centrifugación de las partículas marcadas, se considera que el sobrenadante contiene ^{153}Sm libre que viene a ser la actividad 1 (A1) y el precipitado que es el producto marcado como actividad 2 (A2), determinándose el porcentaje a partir de la actividad inicial (A).

Determinación de estabilidad de la partícula marcada: La estabilidad de las partículas marcadas (resuspendidas en solución salina 0,9 %) fue analizada durante varios días observando los valores de la P.R.Q. (aceptando como valor mínimo un 99 % de P.R.Q.).

3. RESULTADOS

Síntesis

Se determinó mediante el análisis de Difracción de Rayos X que el producto obtenido es la HA.

El análisis por espectroscopía infrarroja (I.R.) presenta los picos que son característicos de la HA.

El rendimiento promedio de la síntesis fue de 93,48%.

Las partículas sintetizadas presentan alto porcentaje de tamaño menor a 10 μm .

El promedio de la concentración de partículas de Hidroxiapatita sintetizada es 2690000 partículas/cc³.

Marcación

La P.R.Q. es mayor del 99 % y la estabilidad para este valor fue de 9 días a temperatura ambiente. El promedio de la eficiencia de marcación es de 85%. La distribución de la actividad del producto marcado (filtración a través de filtros de nylon de 10 - 45 μm) determina que la mayor actividad se concentra en las partículas de mayor tamaño (>45 μm).

4. CONCLUSIONES

La hidroxiapatita es un agente radioterapéutico potencial utilizado en radiosinovectomía.

El trabajo desarrollado presenta el procedimiento rutinario para realizar la marcación del producto sintetizado.

Se presenta una buena eficiencia de marcación y la estabilidad radioquímica es la adecuada para su aplicación clínica.

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Hayek, E., Newesely, H., J. Inorganic Synthesis 717 (1963) 63 – 65.
- [2]. Chinol, M., Vallabhajosula, S., Oldsmith, S., Chemistry and Biological Behaviour of Sm-153 and Re - 186 Labeled Hydroxyapatite Particles: Potential Radiopharmaceuticals for Radiation Synovectomy. J. Nucl. Med. 1993; 34:1536-1542.
- [3]. [Xiaohai J., Yuemin L., Jin D., Fan W., Daming C., Suzhen B. Preparation Of ^{153}Sm -Citrate-HA for radiation synovectomy of rheumatoid arthritis. Isotope Department, China Institute of Atomic Energy. Sino-Japan. Radiopharmaceutical Meeting.
- [4] Ferro G., Garcia L., Gonzales M., Tendilla J., Lopez M. ^{153}Sm metallic-hydroxide macroaggregates: An improved preparation for radiation synovectomy. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Vol. 222, No. 1-2 (1997) 93-97.