

DISEÑO DE UNA FORMULACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE $^{99m}\text{Tc}-(\text{V}) - \text{DMSA}$

Agurto G. ⁽¹⁾ gagurto@ipen.gob.pe; Caballero J. ⁽¹⁾ icaballero@ipen.gob.pe;
Petzoldt I. ⁽¹⁾ ipetzoldt@ipen.gob.pe; Otero M. ⁽¹⁾ motero@ipen.gob.pe;
Morote M. ⁽¹⁾ mmorote@ipen.gob.pe

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

RESUMEN

La preparación a pH ácido del agente de radiodiagnóstico (ARD) del ácido dimercapto succínico (DMSA) que marcado con tecnecio (^{99m}Tc) es un radiofármaco utilizado en neoplasias para la evaluación de la funcionalidad renal. Si en la formulación del ARD variamos el pH ácido a pH alcalino y se marca con ^{99m}Tc da como resultado el kit $^{99m}\text{Tc}-(\text{V})-\text{DMSA}$, el cual posee afinidad por células con alta actividad metabólica. Por esta particular propiedad, este Kit es empleado en medicina nuclear para el diagnóstico de cáncer medular en tiroides y otros tumores de cabeza y cuello.

1. OBJETIVO

Diseñar una formulación del agente de radiodiagnóstico en forma liofilizada para la preparación del complejo $^{99m}\text{Tc}-(\text{V})-\text{DMSA}$.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se ha desarrollado la formulación del ARD con dos métodos diferentes:

Método 1: el ARD se obtiene mezclando el contenido de dos viales (A y B).

El vial A es una solución que tiene la siguiente composición: el ligando DMSA (0.9-1.0 mg), cloruro estañoso dihidratado $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.166-0.42mg), myo-inositol (50mg), ácido ascórbico (0.625 - 0.7 mg), formulado a un pH entre 2.2-2.5 y liofilizado por 27 horas.

El vial B esta compuesto por una solución de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) al 4.2%.

Método de Marcación 1

- Reconstituir el vial A con 1.0 mL de la solución del vial B, agitar hasta completa disolución.

- Al instante añadir de 1 a 3 mL de la solución de pertecnecio de sodio ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) con la actividad requerida.
- El pH de la solución de $^{99m}\text{Tc}-(\text{V})-\text{DMSA}$ debe ser entre 8 – 9.
- Agitar el contenido del vial por algunos segundos y dejar reposar a temperatura ambiente por 20 minutos.

Método 2: la formulación del ARD se obtiene en un solo vial con la siguiente composición: DMSA (1.0-1.35 mg), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.11-0.2mg), myo-inositol (50mg), ácido ascórbico (0.625 - 0.7 mg), luego se lleva a pH 7.5–8.0 con la solución de NaHCO_3 al 4.2%. Liofilizar por 27 horas.

Método de Marcación 2

- Añadir al vial 2 mL de la solución de pertecnecio de sodio ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) con la actividad requerida.
- Agitar el contenido del vial por algunos segundos y dejar reposar a temperatura ambiente por 20 minutos.

3. CONTROL DE CALIDAD

Pureza radioquímica se ha analizado la Pureza radioquímica (PRQ) mediante ITLC utilizando para el método 1 Silicagel 60 en n-butanol/ácido acético/agua en proporción 3:2:3. en la tabla 1 se muestra la relación de la distancia recorrida por cada componente y la distancia recorrida por el solvente (R_f).

Tabla 1.

Soporte	ITLC-SG (folio de aluminio)
Solvente	n-Butanol:ácidoacético:H ₂ O (3:2:3)
R_f $^{99m}\text{Tc}-\text{DMSA III}$	0.0
R_f $^{99m}\text{Tc}-\text{DMSA V}$	0.4 – 0.6
R_f $^{99m}\text{TcO}_4$	0.6 – 0.7

Para el método 2 se uso tres sistemas cromatográficos que se describen en la tabla 2 con su respectivo R_f .

Tabla 2.

Soporte	ITLC-SG	Whatman 3MM	Whatman 3MM
Solvente	MEC	NaCl 0.9%	n-Butanol:ácido acético:H ₂ O (3:2:3)
Rf ^{99m} Tc-Dmsa III	0.0	0.7 – 1.0	0.0
Rf ^{99m} Tc-Dmsa V	0.0	0.7 – 1.0	0.3 – 0.6
Rf ^{99m} TcO ₄	0.9 – 1.0	0.7 – 1.0	0.6 – 0.7
Rf ^{99m} TcO ₂	0.0	0.0	0.0

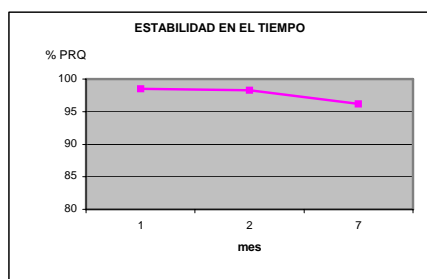
La distribución biológica (D.B), este estudio se realizó para determinar la distribución normal del ARD en animales no tratados, ratas wistar macho con un peso de 250 – 300 g.

Con una jeringa de 1 ml (tipo insulina) inyectar vía intravenosa 0.1 ml de la solución de ^{99m}Tc-(V)-DMSA después de 20 minutos de haber sido reconstituido el liofilizado. Sacrificar los animales después de 1 hora de haber sido inyectados.

4. RESULTADOS

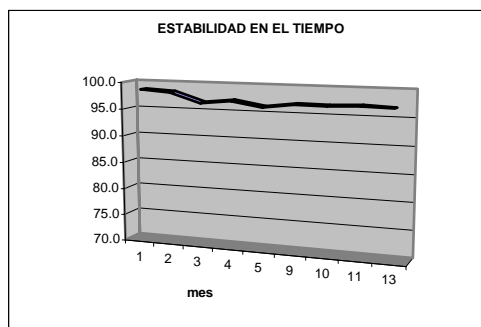
Mediante el método 2 de formulación se obtiene un ARD en forma liofilizada con una composición por vial de: 1.0 mg de ligando DMSA, SnCl₂·2H₂O 0.2 mg, myo-inositol 50 mg, ácido ascórbico 0.7 mg y NaHCO₃ al 4.2% para ajuste de pH entre 7.5 - 8 dando como resultado una PRQ mayor al 95% y estable por 06 meses que se muestran en el grafico 1.

Gráfico 1.



Esta misma formulación se obtiene con el método 1 con la diferencia que el ARD esta compuesto por dos viales (A y B) con una PRQ mayor al 95% y estable por 13 meses.

Gráfico 2.



Los estudios de D.B realizados presentan valores compatibles con los reportados en la literatura* y se presentan en la tabla 3.

Tabla 3.

ORGANOS	Resultados	Formulación M 1 (n=4)
	Publicados	
	IAEA-SM-355/77 1h	
HIGADO	1.5 (0.2)	1.04
BAZO	-	0.06
PULMONES	-	0.28
RIÑONES	3.6 (0.5)	2.34
ESTOMAGO	1.5 (0.9)	2.10
INTESTINOS-I		
INTESTINOS-II		
VEJIGA(ORINA)	-	25.54
CORAZON	-	0.15
FEMUR	-	1.00
MUSCULO	-	0.22
CEREBRO	-	0.02
COLA	-	1.38
TUMOR	-	-
TIROIDES	-	-
SANGRE TOTAL	5.5 (0.3)	6.04
MASA OSEA	26.2 (1.7)	26.97
MASA MUSCULAR	13.2 (1.4)	5.73

5. DISCUSIÓN

Para la formación del complejo ^{99m}Tc-(V)-DMSA por el método 1 se requiere previamente la adición NaHCO₃ al 4.2% antes de su marcación con ^{99m}Tc, en el método 2 la formación del complejo se obtiene simplemente en una sola etapa por adición del ^{99m}Tc.

6. CONCLUSIONES

Se determina el diseño del método 2 de una formulación en forma liofilizada del ARD listo para su marcación por simple adición del ^{99m}Tc formándose el complejo ^{99m}Tc-(V)-DMSA a pH 7.5-8. El complejo será analizado en el tiempo para determinar su periodo de estabilidad a si

como en animales tumorados y en humanos.

7. REFERENCIAS

[1] Rodríguez, M y col. Preparación de $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA a partir de un Kit comercial de ácido dimercaptosuccínico. Revista Radiofarmacia Internet Julio 1998.

[2] Horiuchi-Suzuki K. y col. Challenges Associated with Re-186: from "carrier-free" $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMS to "carrier" containing $^{186}\text{Re(V)}$ -DMS. International symposium on modern trend in radiofarmaceutical for diagnosis an therapy. Lisboa, Portugal 1998.

[3] Washburn L, Biniakiewicz D. Realible preparation of $^{99m}\text{Tc(V)}$ DMSA by simple modified method using a commercial kit $^{99m}\text{Tc(III)}$ DMSA. Journal of Nuclear Medicine 1995.