

INIS-UY--021



UY9800071

CURSO REGIONAL DE CAPACITACION
SOBRE LA PRACTICA DE LA
RADIOFARMACIA HOSPITALARIA

O.I.E.A. - UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA

MONTEVIDEO - URUGUAY

13 DE JUNIO - 1 DE JULIO 1994



RADIOFARMACOS PALIATIVOS DEL
DOLOR

Quim. Farm. B. M. González

Reproducción de Material Gráfico - Gentileza de Xerox Uruguay S.A.

29 - 37

R

RADIOFARMACOS PALIATIVOS DEL DOLOR

En la actualidad es bien conocido el empleo de radionucleidos en el diagnóstico y tratamiento médico. Las primeras aplicaciones terapéuticas de los radionucleidos como fuentes abiertas se hicieron hace unos cincuenta años con soluciones de yodo-131, fósforo-32 y estroncio-89. En los últimos años se ha manifestado un renovado interés en emplear radionucleidos para aliviar los intensos dolores que ocasionan las metástasis óseas en el cáncer de mama, próstata y pulmón habiéndose demostrado su aplicación en la práctica clínica.

Los radionucleidos más indicados para la terapia paliativa del dolor en estos casos, son aquellos que emiten partículas beta de energías entre 1 y 2 MeV ya que la misma es suficiente para penetrar unos pocos milímetros a través de la superficie ósea que es donde están localizadas las células tumorales, sin llegar a comprometer severa o irreversiblemente la función de la médula ósea.

Entre los radionúclidos de mayor interés se encuentran el cloruro de estroncio-89 (Reddy et al., 1986, Robinson et al., 1987), renio-186 complejo con difosfonato (Maxon et al., 1988), samario-153 unido al ácido etiléndiaminotetrametilénfosfónico (EDTMP), holmio-166 y disprosio-165.

El estroncio-89 está siendo reintroducido comercialmente por Amersham con el nombre de METASTRON. Los reportes clínicos de este compuesto indican un efecto paliativo en el 80 % de los pacientes, de los cuales 12 % manifestaron eliminación completa del dolor. Otro estudio con 26 pacientes con cáncer de próstata, indicó que en una cuarta parte de ellos el dolor desapareció por completo.

Resultados similares se han detectado con el empleo de ^{186}Re -HEDP. La administración de este compuesto en 36 pacientes provocó una significativa disminución del dolor en el 79 % y una eliminación completa de éste en el 17 % de los casos, con una media en el tiempo de respuesta de 1.4 semanas. El ^{186}Re -HEDP puede ser preparado en el hospital por simple adición del perrenato de renio-186 a un kit.

En 1993, C. Collins et al., reportaron un estudio clínico donde aplicaron ^{153}Sm -EDTMP a 52 pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas. Observaron un efecto paliativo del dolor en 74 % de los casos con una duración media de dicho efecto de 2.6 meses. La toxicidad del compuesto fue exclusivamente hematológica a niveles de dosis elevadas (3.0 mCi/Kg). No obstante, no se observaron complicaciones infecciosas o sangrados. Cuarenta y cinco de los cincuenta y dos pacientes (86 %) mostraron completa recuperación hematológica. En los casos en que se administraron dosis de 3.0 mCi/Kg, se observó una disminución significativa en los niveles séricos de fosfatasa ácida prostática y en el antígeno específico de próstata. Estos pacientes también presentaron una tendencia de aumento en el tiempo de sobrevida.

En México, J. Lezama y G. Ferro, han logrado obtener ^{153}Sm -EDTMP a partir de samario-153 producido en el reactor Triga Mark III instalado en el Centro Nuclear de México.

La producción de Samario-153 se hizo irradiando un blanco de 10 mg de samario enriquecido (> 98.7 % , ISOTEC, INC., USA) en forma de óxido de samario. La irradiación se hizo con un flujo de neutrones térmicos de 1.3×10^{13} n/cm²-seg durante 15 horas. El samario irradiado fue entonces disuelto en ácido clorhídrico 1.0 N diluyéndose a 0.1 N con agua estéril. Esta solución se adicionó, empleando un filtro millipore de 0.22 μm , a un kit liofilizado

conteniendo EDTMP, así como la suficiente cantidad de NaOH y buffer de fosfatos para obtener un producto final con pH de 7.0-8.5. La pureza radioquímica se realizó empleando cromatografía en papel whatman-1 empleando como eluyente solución salina al 0.9 %, de esta forma se separa el ^{153}Sm -EDTMP del ^{153}Sm libre.

Los resultados mostraron una actividad específica del ^{153}Sm mayor a 1000 MBq/mg, pureza radionuclídica mayor al 99 % y una pureza radioquímica superior al 95 %.

REFERENCIAS

- Collins et al. (1993). Samarium-153-EDTMP in Bone Metastases of Hormone Refractory Prostate Carcinoma: A Phase I/II trial. J Nucl Med 34: 1839-1844.
- Eary et al. (1993) Samarium-153-EDTMP: biodistribution and dosimetry estimation. J Nucl Med 34: 1031-1036.
- Farhangi M. et al. (1992) Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer J Nucl Med 33: 1458.
- Maxon et al. (1988) $^{186}\text{Re}(\text{Sn})$ -HEDP for treatment of multiple metastatic foci in bone: human biodistribution and dosimetric studies. Radiology 166: 501-507.
- Reddy EK et al. (1986) Strontium-89 for palliation of bone metastases. J Natl Med Assoc 78:27-32
- Robinson RG et al. (1987) Treatment of metastatic bone pain with strontium-89. Nucl Med Biol 14: 219-222.

**PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE NUCLEO-EQUIPOS DE MEBROFENIN
(LOTE DE 250 FRASCOS)**

1. Disolver 250 mg de cloruro estanoso anhidro con 2.5 mL de ácido clorhídrico concentrado y ajustar a un volumen total de 25 mL con agua inyectable purgada con nitrógeno (10 mg/ml).
2. Por separado agregar 2.5 g de mebropfenin en un volumen aproximado de 150 mL de agua inyectable. Con agitación adicionar unas gotas de NaOH 3N hasta la completa disolución del compuesto (aprox. pH= 9.0) y finalmente ajustar a un pH de 6.0 con HCl 6N.
3. Mezclar la solución "2" con 5 mL de la solución "1" y ajustar **CUIDADOSAMENTE** el pH a 5.5-6.0 utilizando NaOH 1N **!!!! NUNCA SOBREPASAR UN pH DE 7 Y LUEGO QUERER AJUSTARLO AGREGANDO HCl, YA QUE ESTO PROVOCARA FORMACION DE COLOIDE!!!!**.
4. Agregar a la solución "3" 500 mg de pluronic
5. Ajustar el volumen a 500 mL con agua inyectable purgada con nitrógeno.
6. Filtrar la solución por membrana millipore de 0.22 μ m.
7. Distribuir volúmenes de 2 mL en 250 ampolletas y liofilizar.

**CONTROL DE CALIDAD DEL
 ^{99m}Tc -MIBI**

*Control de Calidad
empleando placas de TLC de
óxido de aluminio.*

Adicionar 5 mCi de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ a una concentración de 5 mCi/mL a un kit de MIBI. Colocar dicho frasco en un baño de agua en ebullición durante 10 minutos. Realizar el control de calidad por cromatografía ascendente empleando miniplacas de TLC de óxido de aluminio sobre soportes de aluminio utilizando como fase móvil etanol absoluto. La placa es cortada por la mitad y se determina la actividad en cada fracción. El complejo $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ es retenido en el origen mientras que el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ migra al frente del solvente. Un rendimiento radioquímico mayor al 90 % es satisfactorio.

Actividad en 1a. mitad

% de $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+ = \text{-----} \times 100$

Actividad total

*Empleo de minicolumnas de fase
reversa C-18 (Sep-Pak C-18)*

La pureza radioquímica del complejo $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ puede ser determinada por cromatografía de fase reversa en mini-columna utilizando cartuchos Sep-Pak C-18 bajo el siguiente protocolo:

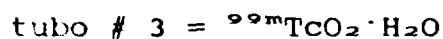
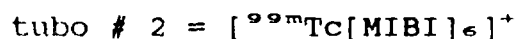
1. Empleando una jeringa eluir, a través del cartucho Sep-Pak, 10 mL de etanol puro, posteriormente 10 mL de HCl 0.001 N y 5 mL de aire.
2. Aplicar en la mini-columna 0.1 mL de la solución de $[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$.
3. Pasar, lentamente, 10 mL de solución de ácido clorhídrico 0.001 N colectándolo en un tubo al que se le etiqueta como tubo # 1.
4. De la misma forma eluir 10 mL de una solución de etanol: salina isotónica 1:1 y colectarla en el tubo # 2
5. Finalmete el cartucho se coloca en el tubo # 3.
6. En los tres tubos se toman lecturas de actividad utilizando un contador de centelleo sólido de NaI(Tl). El rendimiento radioquímico se calcula utilizando la siguiente ecuación:

Actividad en el tubo # 2

$$\% \text{ de } [^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+ = \frac{\text{Actividad en el tubo \# 2}}{\text{Actividad del tubo 1+2+3}} \times 100$$

Actividad del tubo 1+2+3

ya que,



RADIOMARCADO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN MEXICO

En el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares de México (ININ), G. Ferro y J. Lezama han obtenido formulaciones liofilizadas para el marcado instantáneo con ^{99m}Tc de los anticuerpos monoclonales AcMo-IOR-CEA1 y AcMo-IOR egf/r3 para la detección de cáncer colorrectal y pronóstico del cáncer de mama respectivamente.

Los anticuerpos monoclonales se han adquirido del Centro de Inmunología Molecular de la Habana, Cuba, (CIMAB S.A. de C.V.) a través de la Dra. Blanca Tormo y de Alva Nuclear de México.

Los métodos empleados para el marcado de dichos anticuerpos, comprenden métodos directos por reducción de los puentes disulfuro del anticuerpo mediante el uso de 2-mercaptoetanol o ácido ascórbico. En la formulación se ha empleado como ligante débil EHDP (etilienhidroxidifosfonato) sintetizado en el ININ y cloruro estanoso como agente reductor del pertecneciato

Las pruebas clínicas empleando ^{99m}Tc -AcMo-IOR-CEA1 han mostrado una excelente selectividad de dichos anticuerpos por los tejidos neoplásicos.

CONTROL DE CALIDAD DEL $^{99m}\text{Tc}-[\text{V}]-\text{DMS}$

A. Sobre tiras de ITLC-SG

En la misma tira se hacen dos corridas con diferentes solventes y distancias desarrolladas:

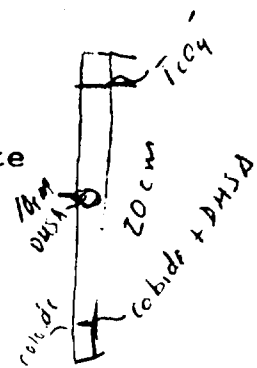
a) PRIMERA CORRIDA

Solvente: metiletilcetona

Distancia desarrollada: 20 cm

Valores de Rf: 0.0 (origen) = $^{99m}\text{Tc}-[\text{V}]-\text{DMS}$ + $^{99m}\text{Tc}-\text{DMSA}$ agente renal + $^{99m}\text{Tc}-\text{hidrolizado}$

0.9-1.0 (frente) = $^{99m}\text{Tc}-\text{pertechnetato}$



a) SEGUNDA CORRIDA

Solvente: Glicina 5 %

Distancia desarrollada: 10 cm

Valores de Rf: 0.0 (origen) = $^{99m}\text{Tc}-\text{hidrolizado}$

0.9-1.0 (frente) = $^{99m}\text{Tc}-[\text{V}]-\text{DMS}$ + $^{99m}\text{Tc}-\text{DMSA}$ agente renal

A. Sobre tiras de ITLC-SA

Solvente: n-butanol: ác. acético: agua 30:20:30 v/v

Distancia desarrollada: 20 cm

Valores de Rf: 0.8-0.9 = $^{99m}\text{Tc}-[\text{V}]-\text{DMS}$

0.0-0.7 = $^{99m}\text{Tc}-\text{DMSA}$ agente renal (en una autorradiografía se observa en forma de tallo)

