

MARCAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DE $^{153}\text{Sm-HA}$ (HIDROXIAPATITA)

Daniela Schimidell, Marycel Figols de Barboza
Divisão de Radiofarmácia - TPF

OBJETIVO

A sinovectomia por radiação, processo que reduz a sinovial inflamada, é uma ferramenta dentro da Medicina Nuclear no tratamento da artrite reumatoide [1]. O objetivo deste trabalho é a síntese da hidroxiapatita (HA), a marcação com ^{153}Sm produzido no Reator IEA-R₁, a avaliação da pureza radioquímica por meio de sistemas cromatográficos e o estudo da estabilidade "in-vitro" do produto marcado. Posteriormente, realizar estudos de distribuição em animais de laboratório (ratos).

METODOLOGIA

As etapas realizadas foram:

1. Síntese da Hidroxiapatita (HA), realizada de acordo com o trabalho de Hayers e colaboradores [2]. Adquirição da HA, tipo II de 20 μm da BIO RAD, por apresentar tamanho de partículas homogênea

2. Preparação da HA marcada com ^{153}Sm ($^{153}\text{Sm-HA}$), realizada com a colaboração do Dr. Hiltunen [3]

2.1. Preparação do ^{153}Sm no reator do IPEN

Foram irradiadas no reator IEA-R₁ cápsulas de quartzo contendo ^{152}Sm enriquecido em 99,2 %, na forma de nitrato, num fluxo de $1,5 \times 10^{13}$ n/cm².s durante 20 horas contínuas. Este radionuclídeo é utilizado rotineiramente para preparação do $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, radioterápico usado em Medicina Nuclear como paliativo da dor, nas metastases ósseas, proveniente do câncer de mama e próstata [4].

2.2. Preparação da solução de $^{153}\text{Sm-citrato}$

Os procedimentos da preparação desta solução foram dois: **a)** 15 mg de ácido cítrico e 50 μl de uma solução de ^{152}Sm (1,3mg de ^{152}Sm /ml de HCl 0,01N) com atividade, de 15 a 30 mCi / 0,05 - 0,1 ml de ^{153}Sm . Incubar esta solução por 30 minutos a temperatura ambiente [3-5] e **b)** 5,0 g de citrato de sódio / 20 ml de H₂O destilada. Desta solução retirar 20 μl e 40 μl (5 - 10 mg de citrato de sódio, respectivamente) adicionando 50 μl de ^{152}Sm (65 mg) em cada frasco e ^{153}Sm numa atividade suficiente para realizar a marcação (2 - 3 mCi). Estas marcações foram realizadas na relação de 1:1 e 1:2 [5]

2.3 Marcação da HA com $^{153}\text{Sm-Citrato}$
Num tubo de fundo cônico colocar 40 mg de HA/ 0,75 ml H₂O, acrescentar 5 - 10 mCi da solução de $^{153}\text{Sm-citrato}$, incubar por 30 minutos, sob agitação constante, adicionar 5 ml de uma solução de NaCl 0,9 % e agitar. Centrifugar a 1000 rpm por 8 minutos, descartar o sobrenadante (conservando-o para a leitura da atividade). Ressuspender em 5 ml de NaCl 0,9 % autoclavando a solução a 120° C por 20 minutos, num frasco lacrado.

3. Controle de Qualidade

3.1. Controle radioquímico do $^{153}\text{Sm-HA}$.

O rendimento de marcação pode ser avaliado de acordo aos métodos descritos a seguir.

a) Centrifugando a solução e calculando a porcentagem (%) de atividade no sobrenadante ($^{153}\text{Sm}^{3+}$ livre) e a % de

atividade no precipitado ($^{153}\text{Sm-HA}$), utilizando o medidor de radioatividade Carpintec, Inc. modelo CRCTM - 35R.

b) Cromatografia ascendente: Usando 2 tipos de suportes: 1) papel Whatmann 3 MM (1 x 10 cm) e 2) ITLC-Silica Gel (1 x 10 cm), e como fase móvel uma solução de NaCl 0,9 %. Após secagem das fitas, corta-se de 1 em 1 cm determinando a atividade num contador gama tipo poço Modelo Cobra II da Packard.

3.2 Controle Microbiológico

São realizados os testes de esterilidade e pirogênio na solução de $^{153}\text{Sm-HA}$. Uma amostra do produto é semeada nos meios de cultura: soja tripticase, tioglicolato e Saboureaud; incubando a 37° C e a temperatura ambiente, por 10 dias, a fim de verificar o crescimento de bactérias aeróbias, anaróbias e leveduras.

Para a determinação de pirogênios, uma amostra é incubada a 37° C por 1 hora, utilizando o "Limulus-test", que consiste num lisado de amebócitos do caranguejo *Limulus polyphenus*, que tem a propriedade de coagular na presença de pirogênios.

3.3 Distribuição Biológica.

Uma dose de 1 mCi / 0,25 ml $^{153}\text{Sm-HA}$ foi administrada em rato Wistar de 350 g via sinovial. As imagens cintilográficas foram adquiridas 2 e 24 horas após administração do produto.

RESULTADOS

O rendimento obtido na síntese de HA foi de 67,3% (2,0 g). Na distribuição granulométrica do material observou-se um tamanho médio de 56,54 μm . Os valores de pureza radioquímica do $^{153}\text{Sm-HA}$ foram superiores a 98 %, verificados pela cromatografia ITLC - Silica Gel com a fase móvel NH_4OH 0,1 N e / ou NaCl 0,9. Os testes de controle microbiológico e de pirogênios nas amostras analisadas foram negativos.

Nos estudos de distribuição em rato, o radiofármaco permanece no joelho, não ocorrendo extravazamento do local de aplicação, isto é, ausência de ^{153}Sm livre circulante após 24 horas.

CONCLUSÕES

Nos estudos comparativos da HA sintetizada no IPEN com a da Bio-Rad, está apresenta maior homogeneidade de distribuição no tamanho das partículas. O procedimento de marcação foi realizado em uma etapa única simples e os resultados da pureza radioquímica foram superiores a 98 %, com uma estabilidade de 24 horas após a marcação. O produto marcado apresenta características adequadas para seu uso em humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BOIS de M.H.W.; PAUWELS, E.K.J.; BREEDVELD, F.C. New agents for Scintigraphy in rheumatoid arthritis. Eur. J. Nucl. Med. 1996; 22 (11), 1339 – 1345
- [2] HAYEK, E.; NEWSELY, H. Pentacalcium Mono hydroxy orthophosphate (Hidroxyapatite). Inorg. Synth. 1963; 7, 63 – 67
- [3] HILTUNEN, J. e colaboradores. ^{153}Sm – Hydroxiapatite. Comunicação Pessoal, 1997
- [4] de BARBOZA, M.; GASIGLIA, H.; MURAMOTO, E.; ACHANDO, S.; HERRERIAS, R.; PEREIRA, N.S.; MENGATTI, J.; LIMA, E.N.P. $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. Phase II: Study for a routine production. Anais do III Encontro Nacional de Energia Nuclear (ENAN), Aguas de Lindoia, SP. 10 Agosto 1995
- [5] XIAOHAI, J.; YUEMIN, L.; JIN, D.; FAN, W.; DAMING, C.; SUZHEN, B. Preparation of $^{153}\text{Sm-Citrate-HA}$ for Radiation Synovectomy of Rheumatoid Arthritis. Informe do Departamento de Isótopos. China Institute of Atomic Energy. 1995