

¹⁵³Sm-EDTMP, FASE III: PRODUÇÃO ROTINEIRA

Haroldo Taurian Gasiglia, Marycel Figols de Barboza, Jair Mengatti, Rosana Herrerias, Nilda Sosa de Pereira e Constância Pagano Gonçalves da Silva.

Comissão Nacional de Energia Nuclear, IPEN-CNEN/SP
Travessa R, nº 400, Cidade Universitária CP 11049
CEP 05508-210, São Paulo, SP.

RESUMO

A finalidade deste trabalho foi estabelecer as condições de produção rotineira do ¹⁵³Sm-EDTMP e dos métodos de controle de qualidade desse radiofármaco, para o atendimento aos usuários de todo o país. O ¹⁵³Sm é obtido, no reator IEAR-1 do IPEN-CNEN/SP, irradiando-se, continuamente, amostras de 10 - 15 mg de ¹⁵²Sm (99,1%), por 40 horas ao fluxo de $1,4 - 1,5 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{seg}^{-1}$. O radiofármaco é produzido em uma cela construída para a manipulação de altas atividades, em condições de esterilidade e de segurança. Os ensaios de controle de qualidade mostraram que o produto é obtido em alto grau de pureza, sendo adequado para uso em humanos.

INTRODUÇÃO

Em 1986, Goeckeler e colaboradores obtiveram, pela primeira vez, o complexo ¹⁵³Sm-EDTMP; indicando-o como um radiofármaco promissor para a redução das dores causadas por metástases ósseas⁽¹⁾. A partir dessa época, diversos pesquisadores reportaram estudos sobre os métodos de produção, administração, biodistribuição e dosimetria desse radioterápico; estimando as doses terapêuticas nos pacientes com metástases ósseas, em câncer de próstata e de mama⁽²⁻⁵⁾.

Estudos preliminares, realizados na Coordenadoria de Processamento de Material Radioativo do IPEN-CNEN/SP, mostraram que o complexo poderia ser obtido com elevado rendimento de marcação. Nesses estudos, o EDTMP (ácido etilenodiaminotetrametileno fosfônico) foi preparado em forma de conjunto de reativo liofilizado para marcação com ¹⁵³SmCl₃.

A determinação da pureza radioquímica foi efetuada por cromatografia em papel Whatman 3MM, obtendo-se rendimentos de marcação superiores a 97%, ao final das marcações⁽⁶⁻⁸⁾.

Entretanto, a obtenção do ¹⁵³Sm, com o reator IEAR-1 operando no sistema descontínuo, durante 8 horas diárias, não permitia sua utilização em seres humanos; em virtude das baixas concentrações radioativas e atividades específicas.

O objetivo deste trabalho foi estabelecer os parâmetros para uma produção rotineira do radiofármaco, a fim de atender a toda a demanda nacional, tendo em vista as mudanças nas condições de operação do reator.

METODOLOGIA

PARTE EXPERIMENTAL I

Para os estudos preliminares, realizaram-se irradiações contínuas de 15 horas, quinzenalmente, de junho a outubro de 1995. Amostras de 5-10 mg de ¹⁵²Sm (99,1%), em forma de nitrato, foram irradiadas, em cápsulas de quartzo, em fluxo de $1,4 - 1,5 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{seg}^{-1}$. As cápsulas foram abertas em uma glove-box blindada. O radiofármaco foi preparado dissolvendo-se os alvos irradiados com 2 ml de NaCl 0,9%, a 85° C. As soluções de ¹⁵³Sm foram adicionadas a soluções de 210 mg de EDTMP, em pH 7,5, à temperatura ambiente. A relação molar: EDTMP/Sm = 15 foi mantida, em todas as produções. Após 30 minutos de reação, foram adicionados 6 ml de tampão fosfato 0,18 M, pH 7,5. O produto final foi filtrado através de uma membrana Millipore de 0,22 microns, em um frasco estéril.

A pureza radioquímica foi determinada utilizando-se uma coluna de Sephadex C-25, catiônica. O ¹⁵³Sm³⁺ e o ¹⁵³Sm(OH)₃ ficam retidos na coluna e o complexo é eluído com 25-30 ml de solução de NaCl 0,9%.

Para a avaliação da pureza radionuclídica, utilizou-se um detetor de germânio, modelo GEM-10175-P, da Ortec; acoplado a um microcomputador 386. O programa Maestro II da Ortec foi utilizado para a identificação dos fótocos e quantificação de suas atividades.

Para a identificação das impurezas de meias-vidas curtas e médias, as amostras foram colocadas em um tubo de chumbo de 0,4 cm de espessura, para a eliminação dos

fotopicos de energia inferior a 140 KeV; pois, o principal fotopico do ^{153}Sm possui energia de 103 KeV.

Os controles de esterilidade foram realizados em meios de cultura (tioglicolato, soja tripticase e Sabouraud), a fim de determinar microorganismos aeróbios, anaeróbios, fungos e leveduras, à temperatura ambiente e a 37° C. O teste de pirogênios "limulus amaebocyte lysate reagent" foi aplicado em todas as amostras afim de avaliar a apirogenicidade do radiofármaco.

O ^{153}Sm -EDTMP obtido foi, inicialmente, distribuído para alguns Hospitais de São Paulo e Campinas, calibrado para as 16:00 horas do dia da produção.

PARTE EXPERIMENTAL II

Para tornar efetiva uma produção rotineira; que atendesse a todos os usuários do país, foi necessário dispor das seguintes facilidades: a) aumento do tempo de irradiação do reator IEAR-1 de 15 para 40 horas contínuas, com o fluxo disponível de $1,4 - 1,5 \times 10^{13} \text{n.cm}^{-2}.\text{seg}^{-1}$, b) construir uma cela de produção para manipular, à distância, altas atividades de ^{153}Sm . A cela foi dotada dos seguintes equipamentos: cortador da ampola de quartzo, sistema de filtração de ar, lacrador e deslacrador de frascos, pipetador automático e dispositivos para coleta de rejeitos líquidos e sólidos. Além da iluminação convencional, foi instalado um conjunto de lâmpadas de luz ultravioleta, para manter o ambiente interno em condições de esterilidade.

A partir de novembro de 1995, iniciou-se a produção rotineira do radiofármaco; estando o produto, atualmente, disponível para envio a Hospitais e Centros de Medicina Nuclear do país. As produções são realizadas às quartas-feiras e o produto é enviado com a calibração para as quintas-feiras subsequentes, às 12:00 horas.

A rotina de produção abrange as seguintes etapas: 1) preparo dos alvos: soluções com 10 - 15 mg de ^{152}Sm , em forma de nitrato, são acondicionadas em ampolas de quartzo, secadas, lacradas as ampolas e enviadas ao reator; onde são acondicionadas em cápsulas de alumínio, também lacradas, 2) irradiação contínua das cápsulas, por 40 horas, em fluxo de $1,4 - 1,5 \times 10^{13} \text{n.cm}^{-2}.\text{seg}^{-1}$, 3) corte das cápsulas de alumínio e introdução das ampolas de quartzo na cela de produção, 4) processamento do ^{153}Sm e marcação do EDTMP, conforme exposto na parte experimental I, 5) envio de amostras para o controle de qualidade, 6) fracionamento do radiofármaco em frascos tipo penicilina, estéreis, conforme os pedidos, 7) embalagem e despacho do material para os usuários; após liberação pelo controle de qualidade.

RESULTADOS

O rendimento de marcação obtido, em todas as preparações da fase experimental I, foi superior a 97%. Os ensaios de controle microbiológico e de pirogênio comprovaram a esterilidade e apirogenicidade do produto.

A Tabela 1 apresenta as massas irradiadas, as atividades obtidas e as concentrações radioativas e atividades específicas do radiofármaco, obtidas em 10

produções. Na parte experimental I foram distribuídos 146.520 MBq de ^{153}Sm -EDTMP, calibrados para as 16:00 horas dos dias de produção.

TABELA 1- Atividades e concentrações referidas ao ^{153}Sm -EDTMP da Parte Experimental I

Prod.n°	Massa de ^{152}Sm (mg)	Atividade (Mbq)	Concentração radioativa (Mbq/ml)	Atividade específica (Mbq/mg)
1	2x5	15170	1047,1	1675,2
2	5	7548	1021,2	1633,9
3	5	7918	1043,4	1669,4
4	5	9546	1291,3	2066,1
5	5	9620	1283,9	2054,2
6	10	19906	1283,9	2054,2
7	10	17353	1187,7	1900,2
8	10	19018	1269,2	2030,6
9	10	18019	1187,7	1900,3
10	10	18241	1293,5	1983,2

A pureza radioquímica dos diferentes lotes produzidos na parte experimental II estão apresentadas na Tabela 2, expressa em porcentagem. O rendimento de marcação foi sempre superior a 98%.

TABELA 2 -Pureza radioquímica do ^{153}Sm -EDTMP obtido na Parte Experimental II

Produção n°	Pureza Radioquímica
1	99,94
2	99,68
3	99,49
4	98,75
5	99,54
6	99,60
7	98,73
8	99,82
9	99,78
10	99,08
média e dp: 99,44 ± 0,44	

A Tabela 3 mostra as atividades totais obtidas, as concentrações radioativas e as atividades específicas do radiofármaco, obtido nas 10 primeiras irradiações de 40 horas contínuas.

Esses valores são referidos à hora de calibração: 12:00 horas das quintas-feiras.

TABELA 3-Atividades e concentrações referidas ao $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ da Parte Experimental II

Prod. n°	Massa de ^{152}Sm (mg)	Atividade (Mbc)	Concentração radioativa (Mbc/ml)	Atividade específica (Mbc/mg)
1	1 x 10	34114	1135,9	3411,1
2	1 x 10	30081	1002,7	3011,1
3	1 x 10	30821	1028,6	3088,9
4	1 x 10	27491	917,6	2755,5
5	2 x 10	57646	962,0	2888,9
6	1 x 15	42587	1065,6	2841,6
7	1 x 10	27787	925,0	2777,8
8	1 x 10	31413	1047,1	3147,4
9	2 x 15	81104	1013,8	2703,5
10	2 x 15	64158	802,9	2143,1

A Tabela 4 apresenta os teores das principais impurezas radionuclídicas encontradas nas soluções de $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, referidos à hora de calibração do radiofármaco (média dos valores).

TABELA 4- Teores das impurezas radionuclídicas

Radionuclídeo	Meia Vida	Valor (%)
^{152m}Eu	9,3 h	$6,8 \times 10^{-4}$
^{152}Eu	4865,5 d	$4,1 \times 10^{-6}$
^{154}Eu	3212 d	$8,0 \times 10^{-6}$
^{155}Eu	1810,4 d	$2,9 \times 10^{-5}$
^{156}Eu	15,2 d	$5,8 \times 10^{-6}$
^{153}Gd	242 d	$5,5 \times 10^{-5}$

CONCLUSÃO

A implantação da produção rotineira do $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ tornou-se efetiva, após a operação contínua do reator IEAR-1, durante 40 horas e com a construção da cela de processamento para altas atividades. O radiofármaco tem sido obtido com altos níveis de pureza radioquímica, radionuclídica e microbiológica. Até o final de maio de 1996, foram distribuídos um total de 412.957 Mbc.

AGRADECIMENTOS

Os Autores agradecem aos Chefes e Servidores das Supervisões: Operação do Reator IEAR-1 (ROI) e Projetos (IEO), do IPEN-CNEN/SP, pela contribuição dada ao desenvolvimento deste projeto, em suas respectivas áreas. Agradecem, também, a colaboração dos Servidores: Wagner Nieto, David A. de Resendes, Edson Vieira Alves e Maria José Rocha, desta Coordenadoria. Este projeto recebeu o apoio da Agência Internacional de Energia Atômica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Goeckeler, W.F., Troutner, D.E., Volkert, W.A., Edwards, B., Simon, J. and Wilson, D. **^{153}Sm Radiotherapeutic Bone Agents.** Nuclear Medicine and Biology, vol. 13, n° 4, p. 479-482, 1986.
- [2] Goeckeler, W.F., Edwards, B., Volkert, W.A., Holmes, R.A., Simon, J. and Wilson, D. **Skeletal Localization of Samarium-153 Chelates: Potential Therapeutic Bone Agents.** Journal of Nuclear Medicine, vol. 28, n° 4, p. 495-504, 1987.
- [3] Amolak, S., Holmes, R.A., Farhangi, M., Volkert, W.A., Williams, A., Stringham, L.M., and Ketring, A.R. **Human Pharmacokinetics of Samarium-153-EDTMP in Metastatic Cancer.** Journal of Nuclear Medicine, vol. 30, n° 11, p. 1814-1818, 1989.
- [4] Garlich, J.R., Baughman, S.A., Simon, J., and Mc Millan, K. **Chemical Considerations of $^{153}\text{Sm-EDTMP}$; a New Therapeutic Bone Agent.** Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, vol. XXIII, n° 10-12, p. 1341-1343, 1986.
- [5] Bayouth, J.E., Macey, D.J., Kasi, L.P., and Fossela, F.V. **Dosimetry and Toxicity of Samarium-153-EDTMP Administered for Bone Pain due to Skeletal Metastases.** Journal of Nuclear Medicine, vol. 35, n° 1, p. 63-69, 1994.
- [6] de Barboza, M.F., Gasiglia, H.T., Muramoto, E., Achando, S.S., Herrerias, R., de Pereira, N.S. and Mengatti, J. **Preparation of $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ and Biodistribution in Rats.** The European Journal of Nuclear Medicine, Supplement to Volume 21, n° 10, p. 213, 1994.
- [7] Gasiglia, H.T. and Okada, H. **Preparation of Samarium-153-EDTMP and Determination of its Radiochemical Purity Using Paper Chromatography.** Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemical Letters, vol. 4, p. 295-304, 1995.
- [8] de Barboza, M.F., Gasiglia, H.T., Muramoto, E., Achando, S.S., Herrerias, R., de Pereira, N.S., Mengatti, J. and Lima, E.N.P. **$^{153}\text{Sm-EDTMP}$. Phase II: Studies for a Routine Production.** Anais do II Encontro de Aplicações Nucleares, vol. II, p. 1047-1051, Águas de Lindóia, 7-11 de outubro, 1995.

ABSTRACT

The aim of this work was to establish the $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ production method, to enable an effective routine production and to supply all Brazilian customers. ^{153}Sm is obtained in the IEAR-1 reactor by continuous irradiation of 10 - 15 mg of ^{152}Sm (99,1%), during 40 hours, under a thermal neutron flux of $1.4 - 1.5 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{sec}^{-1}$. The quality control tests have shown that the radiopharmaceutical is appropriate for human use.