

828818959

ISSN 0101-3084

CNEN/SP

ipen Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares

**PREPARAÇÃO DE CONJUNTOS DE REATIVOS LIOFILIZADOS
DE ESTANHO COLOIDAL (Sn-COLOIDAL) PARA MARCAR
COM ^{99m}Tc , UTILIZADO EM CINTILOGRAFIA HEPÁTICA**

**Elene Setuko Hamada, Emiko Muramoto, Marycel Rosa Figueira de Barboza,
Maria Tereza Colturato e Rosane Herrerias**

PUBLICAÇÃO IPEN 178

JULHO/1988

SÃO PAULO

**PREPARAÇÃO DE CONJUNTOS DE REATIVOS LIOFILIZADOS DE ESTANHO
COLOIDAL (Sn - COLOIDAL) PARA MARCAR COM ^{99m}Tc ,
UTILIZADO EM CINTILOGRAFIA HEPÁTICA**

**Elena Setuko Hamada, Emiko Muramoto, Marycel Rosa Figols de Barboza,
Maria Tereza Colturato e Rosana Herrerias**

DEPARTAMENTO DE PROCESSAMENTO

**CNEN/SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
SÃO PAULO - BRASIL**

Série PUBLICAÇÃO IPEN

INIS Categories and Descriptors

B13.30

C21.20

TIN

COLLOIDS

LYOPHILIZATION

SULFUR

TECHNETIUM 99

METASTABLE STATES

LABELLING

LIVER

SCINTISCANNING

IPEN - Doc - 3043

Publicação aprovada pela CNEN em 30.06.87

Nota: A redação, ortografia, conceitos e revisão final são de responsabilidade do(s) autor(es).

PREPARAÇÃO DE CONJUNTOS DE REATIVOS LIOFILIZADOS DE ESTANHO COLOIDAL (Sn-COLOIDAL) PARA MARCAR COM ^{99m}Tc , UTILIZADO EM CINTILOGRAFIA HEPÁTICA *

Elena Setuko Hamada, Emiko Muramoto, Marycel Rosa Figols de Barboza, Maria Tereza Colturato e Rosana Herrerias

RESUMO

Com a finalidade de produzir um agente hepático coloidal liofilizado marcado com ^{99m}Tc , preparou-se o Sn-Coloidal- ^{99m}Tc .

Determinaram-se a pureza radioquímica e estabilidade do produto marcado com ^{99m}Tc por cromatografia em papel e metanol 85% como solvente, obtendo-se rendimentos de marcação superiores a 95%.

Estudos comparativos de biodistribuição em ratos Wistar foram feitos com Estanho Coloidal- ^{99m}Tc e Enxofre Coloidal- ^{99m}Tc , verificando-se em ambos os produtos que a captação pelo fígado foi superior a 90%.

PREPARATION OF ^{99m}Tc - TIN COLLOID: A FREEZE-DRIED, KIT FOR LIVER IMAGING

ABSTRACT

^{99m}Tc -tin-colloid was formulated as a useful agent for liver imaging.

The radiochemical purity and stability of the labeled colloid were determined by paper chromatography and 85% methanol solvent, the labelling efficiency was > 95%.

The comparative studies of the biological distribution of ^{99m}Tc -tin-colloid and ^{99m}Tc -Sulphur-colloid were made with Wistar rats.

The results of organ distribution were similar in both products; > 90% liver uptake.

INTRODUÇÃO

Durante muitos anos o radiofármaco usado para cintilografia hepato-esplênica foi o ^{198}Au -coloidal. Com a introdução do ^{99m}Tc na Medicina Nuclear, e dada a meia vida física de 6 horas e emissor de radiação γ de 140 KeV, surgiram vários compostos marcados com ^{99m}Tc de uso clínico tais como: Fitato- ^{99m}Tc , MIAA- ^{99m}Tc , Enxofre Coloidal- ^{99m}Tc , Estanho Coloidal- ^{99m}Tc . (6) (4).

Alguns autores (1) (2) (9) realizaram estudos comparativos entre o Enxofre Coloidal- ^{99m}Tc e Estanho Coloidal- ^{99m}Tc , considerando este último de maior validade para estudos hepato-esplênicos. O Enxofre Coloidal- ^{99m}Tc produzido comercialmente pelo IPEN-CNEN/SP é distribuído sob forma não liofilizada, apresentando a desvantagem do aquecimento para formação de coloíde e marcação.

O Estanho Coloidal- ^{99m}Tc comercializado pelo Laboratório Amersham compõem-se de fluoreto de estanho e fluoreto de sódio. Segundo Donaldson e

(*) Trabalho apresentado no "XI Congreso de la Asociación Latino Americana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear - Cidade do México, de 16 a 21 de novembro de 1987.

O'Donaghue, o fluoreto de sódio e fluoreto de estanho em presença de água ou solução salina, produz um complexo iônico SnF_3^- , ou seja, formação de NaSnF_3 de natureza coloidal (3), cuja estrutura ainda é desconhecida.

Baseando-se nas publicações referentes a agentes hepato-esplênico (5) (7) (8) propusemo-nos a padronizar a metodologia de preparação de conjuntos de reativos liofilizados de Sn-Coloidal para marcar com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Realizaram-se os parâmetros relativos ao controle de qualidade (radioquímico e biológico) sendo que a distribuição biológica foi comparada com a do Enxofre Coloidal - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

MATERIAIS E MÉTODOS.

1. Preparação de Conjuntos de Reativos Liofilizados para marcação com $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

O Conjunto de Reativo de Estanho Coloidal . preparado dissolvendo-se 50mg de Fluoreto de Sódio em água bidestilada previamente nitrogenada; posteriormente, adicionou-se uma solução contendo 6,25 mg de Fluoreto de Estanho e ajustou-se o pH a 6.0. Em seguida, filtrou-se a solução através de filtro Millipore de $0,22\mu$ e fracionou-se em alíquotas de 1 ml em frascos de penicilina. As amostras obtidas foram imediatamente levadas ao congelamento a -34°C por 6 horas e depois liofilizadas durante 18 horas.

As quantidades de substâncias correspondentes a cada frasco foram de 1 mg de NaF e 0,125 mg de SnF_2 .

2. Controle Radioquímico.

Após liofilização e adição de TcO_4^- , o produto foi submetido ao controle de qualidade para a avaliação da pureza radioquímica.

O controle radioquímico foi realizado por cromatografia ascendente em papel Whatman nº 3, em fitas de 8 x 1cm e tendo como solvente, metanol 85%. Utilizou-se a solução de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ eluido estérilmente de um gerador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produzido no IPEN-CNEM/SP.

Avaliaram-se os rendimentos de marcação em função do tempo nos intervalos de 15 - 30 - 60 - 120 e 180 minutos, variando-se as atividades e volumes de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ adicionados (tabela 1 e tabela 2). Estudou-se a estabilidade do produto liofilizado (tabela 3) durante 3 meses após a fabricação.

3. Distribuição Biológica.

Realizaram-se estudos comparativos entre os agentes hepáticos: Sn-Coloidal- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e S-Coloidal- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, em ratos machos, linhagem Wistar pesando em média 150 - 180 gramas.

Mediu-se a radioatividade nos diferentes órgãos em animais sacrificados nos seguintes tempos: 5 - 15 - 30 - 60 e 120 minutos após a administração da dose de 100 μCi por via endovenosa.

Os valores percentuais de radioatividade neles encontrados, foram dados em % de contagens totais/g em cada órgão (tabela 4 e figura I e II).

Avaliou-se a porcentagem da radioatividade no fígado em relação a outros órgãos (tabela 5).

4. Cintilografia hepática.

As imagens hepáticas de Sn-Coloidal- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e S-Coloidal- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, foram obtidas em cintilógrafo linear (Nuclear Chicago) aos 15 - 30 - 60 e

CONTROLE RADIOQUÍMICO DE Sn-COLOIDAL-^{99m}Tc.

Tabela 1

Rendimentos de marcação (%) em função do volume da solução de ^{99m}TcO₄⁻ (ml).

tempo (min.) \ vol. (ml)	5'	15'	30'	60'	120'	180'	360'
1	99,6	99,7	99,7	99,7	98,9	99,8	99,7
2	99,6	98,9	99,2	99,3	99,3	99,2	98,2
3	99,3	99,1	99,2	99,1	99,1	99,3	99,3
5	99,4	99,3	99,4	99,3	98,1	99,3	99,3

Tabela 2

Rendimento de marcação (%) em função da atividade de ^{99m}TcO₄⁻.

tempo (min.) \ Ativ. (mCi)	5'	15'	30'	60'	120'	180'	360'
1	99,5	99,7	99,7	99,7	98,9	99,8	99,7
6,5	99,5	98,9	99,2	99,3	99,3	99,1	98,2
33	95,9	95,0	99,6	96,1	95,8	95,2	93,3
60	96,1	95,7	99,8	99,7	99,3	94,5	96,4

Tabela 3

Rendimento de marcação (%) em função do tempo de preparo do produto liofilizado.

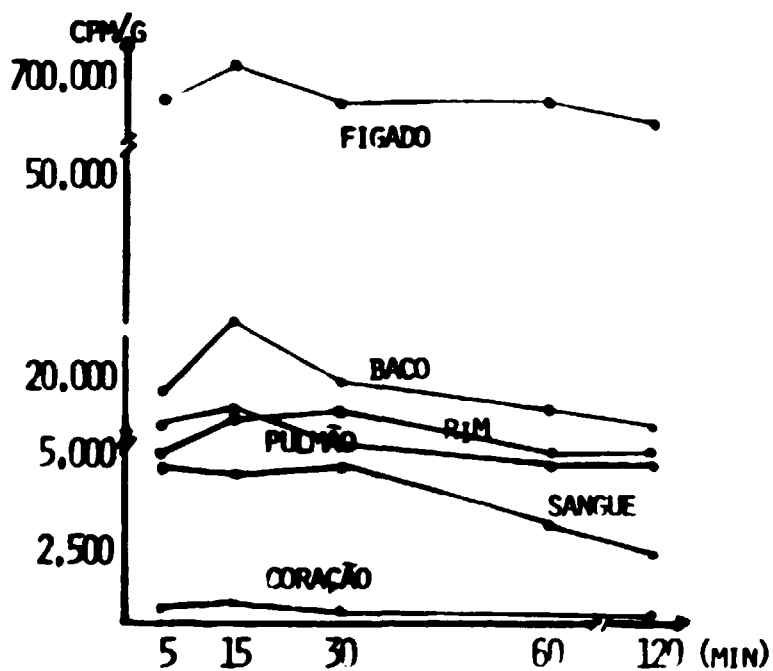
tempo (min.) \ tempo (meses)	5'	15'	30'	60'	120'	180'	360'
1	99,6	99,5	99,8	99,6	99,5	99,8	99,4
2	99,3	99,2	99,2	99,2	98,6	99,3	99,3
3	97,3	97,0	94,6	96,4	95,7	97,2	94,5

Tabela IV

ESTUDO COMPARATIVO DA DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA EM RATOS DO Sn (COLOIDAL)-^{99m}Tc E S (COLOIDAL)
^{99m}Tc EXPRESSO EM % DE CONTAGENS TOTAIS/g DE TECIDO EM FUNÇÃO DO TEMPO APÓS ADMINISTRAÇÃO DA
 DOSE. (n=6)

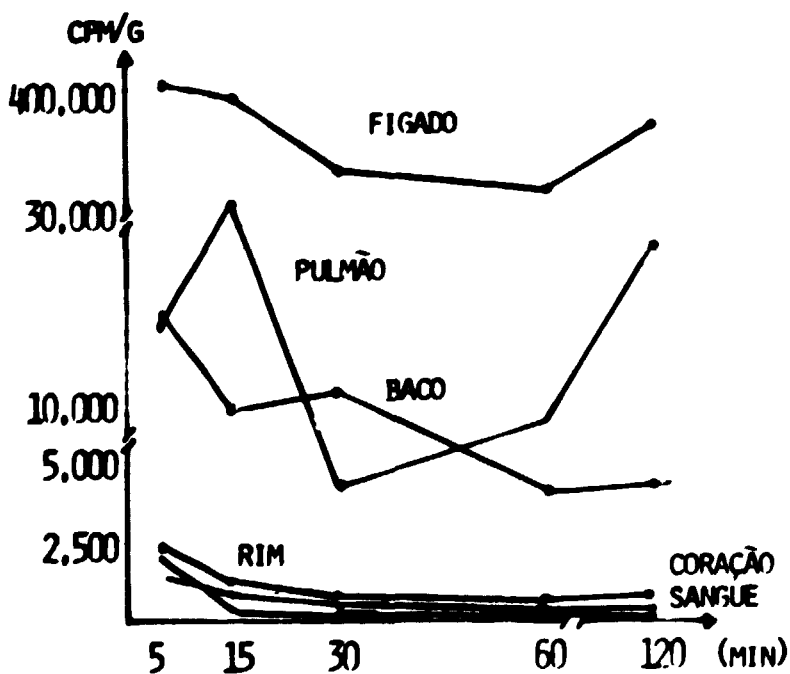
Tempo (min.) Órgãos	5		15		30		60		120	
	Sn- ^{99m} Tc	S- ^{99m} Tc	Sn- ^{99m} Tc	S- ^{99m} Tc	Sn- ^{99m} Tc	S- ^{99m} Tc	Sn- ^{99m} Tc	S- ^{99m} Tc	Sn- ^{99m} T	S- ^{99m} Tc
CORAÇÃO	0,18	0,15	0,24	0,07	0,22	0,03	0,07	0,04	0,06	0,08
BAÇO	3,54	2,85	3,20	2,30	3,10	4,03	2,41	1,71	2,65	1,06
RIM	0,90	0,33	1,34	0,26	1,79	0,28	1,51	0,45	2,18	0,50
PULMÃO	2,10	1,00	2,10	1,58	2,04	1,37	1,30	1,51	1,39	8,64
FÍGADO	92,49	95,65	91,92	95,65	92,53	94,18	94,08	94,46	93,37	89,60
SANGUE	0,81	0,33	0,72	0,10	0,58	0,08	0,42	0,10	0,36	0,07

FIGURA I



Distribuição biológica do Sn (coloidal) - ^{99m}Tc em ratos, expresso em contagens totais/g de tecido em função do tempo após administração da dose traçadora

FIGURA II



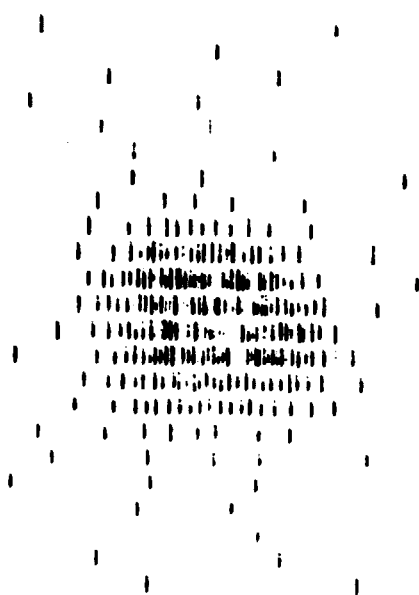
Distribuição biológica do S (coloidal) - ^{99m}Tc em ratos, expresso em contagens totais/g de tecido em função do tempo após administração da dose traçadora.

Tabela V

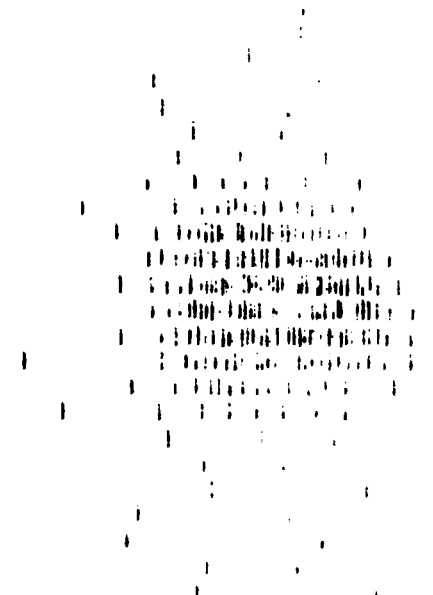
RELAÇÃO PERCENTUAL DE Sn-COLOIDAL-^{99m}Tc E S-COLOIDAL-^{99m}Tc NO FÍGADO DE RATOS COMPARADO A OUTROS ÓRGÃOS (n=6).

Órgãos Tempo (min.)	FÍGADO/PULMÃO		FÍGADO/BAÇO		FÍGADO/RINS		FÍGADO/CORAÇÃO		FÍGADO/SANGUE	
	Sn- ^{99m} Tc	S- ^{99m} Tc	Sn- ^{99m} Tc	S- ^{99m} Tc	Sn- ^{99m} Tc	S- ^{99m} Tc	Sn- ^{99m} Tc	S- ^{99m} Tc	Sn- ^{99m} Tc	S- ^{99m} Tc
	5	2,16	4,75	3,66	4,46	0,97	0,55	0,19	0,25	0,85
15	2,21	15,23	4,19	2,31	1,21	0,27	0,25	0,07	0,68	0,10
30	2,76	1,44	4,25	4,15	1,91	0,30	0,34	0,03	0,66	0,09
60	1,09	4,21	3,12	1,78	1,22	0,45	0,04	0,05	0,42	0,11
120	1,47	8,82	2,81	1,19	2,29	0,56	0,07	0,09	0,07	0,36

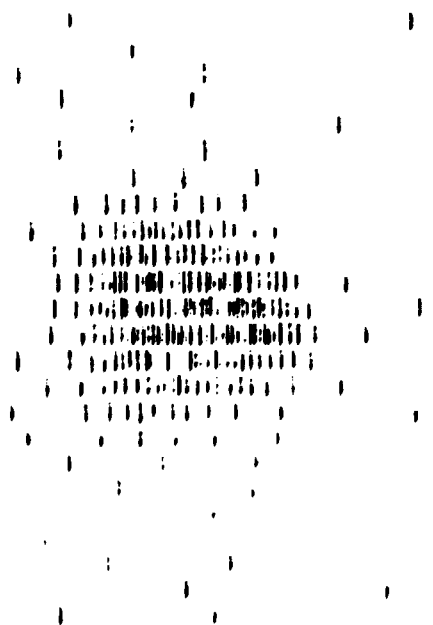
FIGURA III



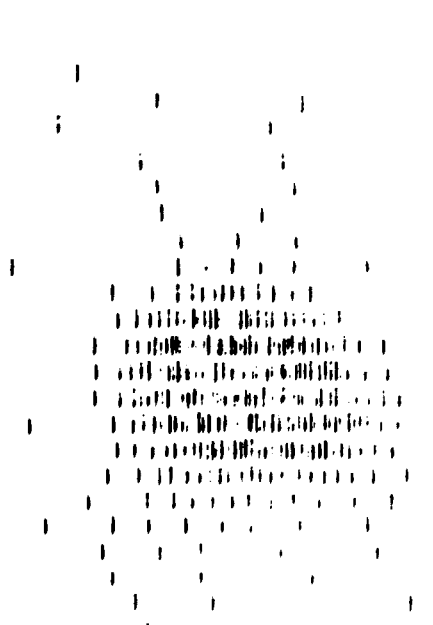
15 MINUTOS



30 MINUTOS



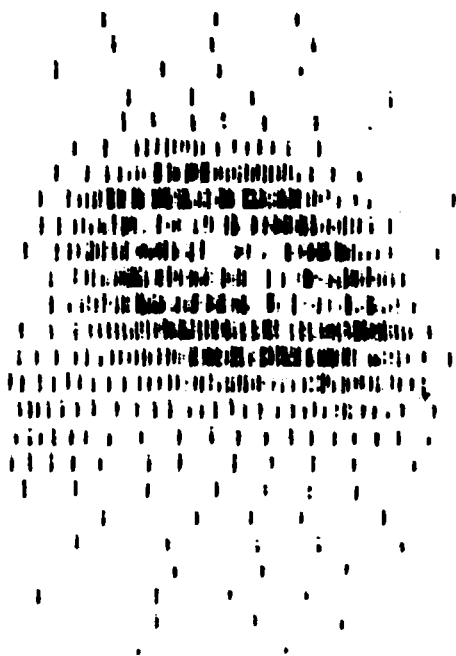
60 MINUTOS



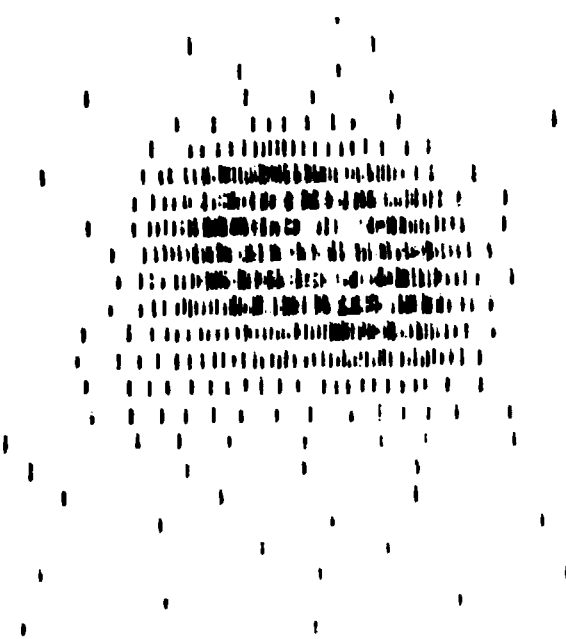
120 MINUTOS

Cintilografias realizadas em ratos Wistar com uma dose de 100 μ Ci de Sn (Coloidal)-^{99m}Tc, 15, 30, 60 e 120 minutos após a injeção do traçador.

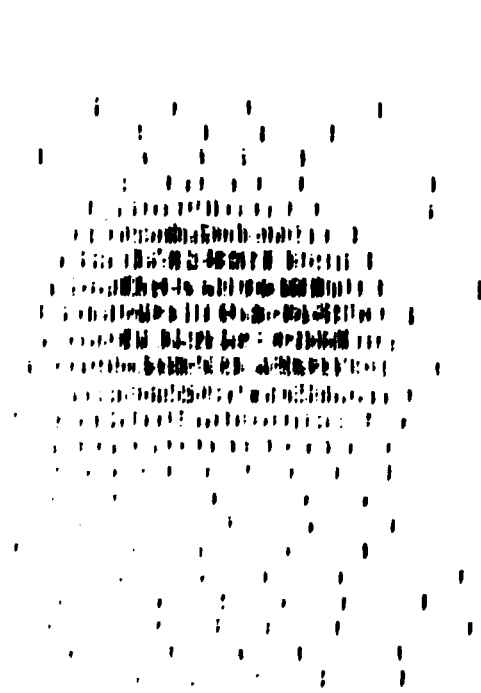
FIGURA IV



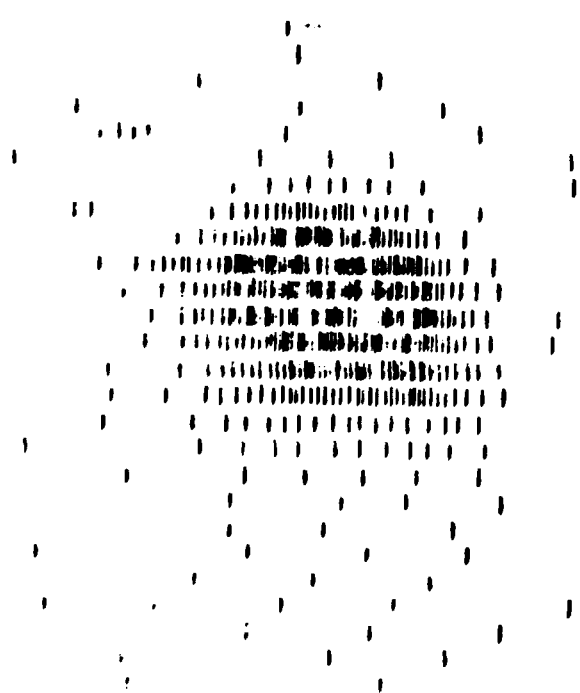
15 minutos



30 minutos



60 minutos



120 minutos

Cintilografias realizadas em ratos Wistar com uma dose de 100 μ Ci de S-(Coloidal)-^{99m}Tc, 15, 30, 60 e 120 minutos apos a injeção do traçador.

120 minutos após a administração da dose (figura III e IV).

CONCLUSÃO.

- a. O Conjunto de Reativo Liofilizado de Sn-Coloidal-^{99m}Tc apresenta facilidade de sua preparação, dando elevado rendimento de marcação com ^{99m}Tc e estabilidade de 3 meses após a de sua fabricação.
- b. O Radiofármaco (Sn-Coloidal-^{99m}Tc) sob forma liofilizada mostrou-se eficiente para obtenção de imagens hepáticas.
- c. Dada a apresentação do produto sob forma liofilizada, verifica-se que a sua distribuição e transporte oferecem vantagens aos usuários nos vários centros de radiodiagnósticos do país, quando comparado com o Enxofre-Coloidal-^{99m}Tc.
- d. A concentração do Sn-Coloidal-^{99m}Tc no fígado, comparado ao Enxofre Coloidal-^{99m}Tc, são equivalentes, apresentando-se em ambos os casos, captação superior a 90%.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.

01. ADAMS, F.C.; HORTON, P.W.; SELIM, S.M. Clinical comparison of three scanning agents. Eur. J. Nucl. Med., 5:237-9, 1980.
02. ARZUMANIAN, A.; ROSENTHALL, L.; SETO, H. Clinical comparison of ^{99m}Tc labelled performed phytate colloid and sulfur colloid. Concise communication. J. Nucl. Med., 18:118-20, 1977.
03. DONALDSON, J.D. & O'DONAGHUE, J. Complex tin (II) fluorides. J. Chem. Soc., 271-5, 1964.
04. GOUPAL, J.J.; DE LAND, F.H.; KIM, E.E. Biological distribution of various size colloid particles and diseases states. J. Nucl. Med., 18:621, 1977.
05. JAVANOVIC, V.; MAKSIN, T.; BZENIC, J.; TERZIC, N. Statistical analysis of biodistribution of ^{99m}Tc-colloid preparations. J. Radioanal. Nucl. Chem., 90 (2): 265-70, 1985.
06. LINS, M.S. & WINCHELL, H.S. A kit. Method for the preparation of a technetium Tin (II) colloid and a study of its properties. J. Nucl. Med., 13:58-65, 1971.
07. STERN, H.S.; MC AFEE, J.G.; SUBRAMANIAN, G. Preparation, distribution, and utilization of Technetium-^{99m} sulfur colloid. J. Nucl. Med., 7, 665-75, 1986.
08. WHATELEY, T.L. & STEELE, G. Particle size and surface charge studies of a tin colloid radiopharmaceutical for liver scintigraphy. Eur. J. Nucl. Med., 10: 353-7, 1985.
09. ZIVANOVIC, M.A.; MELLER, S.T.; TROTT, N.G.; MC CREADY, U.R. A clinical comparison of four Tc-labelled radiopharmaceuticals for liver and spleen imaging. In: HO, R. & BERGMAN, H. eds. Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung. Wien, H. Egermann. p. 377-83.