

TRN: AR9400053

INIS-AR--071

**Cu-64-PIRUVALDEHIDO-BIS-(N⁴-METILTIOSEMICARBAZONA) O Cu-64-PTSM
COMO TRAZADOR CEREBRAL PARA TOMOGRAFIA POR EMISION DE
POSITRONES**

E. A. Torres; J. L. Lago Fernández; G. A. Casale; M. G. Argüelles

Comisión Nacional de Energía Atómica

Gerencia de Radioisótopos y Radiaciones

**Trabajo a ser presentado en la 21. Reunión científica de la Asociación Argentina de
Tecnología Nuclear**

Mar del Plata

**República
Argentina**

8-12 Noviembre 1993

Cu-64-PIRUALDEHIDO-BIS-(N⁴-METILTIOSEMICARBAZONA) o Cu-64-PTSM
COMO TRAZADOR CEREBRAL PARA TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES.

Torres, Enrique A.; Lago Fernández, José L.; Casale, Guillermo A.
y Argüelles, María G.

COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA. CENTRO ATOMICO EZEIZA. BUENOS
AIRES. REPUBLICA ARGENTINA

En la Escuela de Medicina Nuclear de Mendoza existe el único tomógrafo por emisión de positrones (PET) del país, para investigación y diagnóstico médico. Hemos estudiado la posibilidad de producción de trazadores para su posterior uso en PET.

El pirualdehído-bis-(N⁴-metiltiosemicarbazona) o PTSM se ha sintetizado para tal fin, en el laboratorio de síntesis de precursores de radiofármacos en la División Radiofármacos y Productos Especiales, en el Centro Atómico Ezeiza (CAE).

Por otro lado, se ha producido Cu-64, libre de portador, en el reactor RA-3 del CAE.

El PTSM fue obtenido según modificación de la síntesis publicada por H. G. Petering y col. (Cancer Res., 24: 367-372, 1964) usando el dimetilacetal del pirualdehído en vez del aldehído libre.

El punto de fusión del producto recristalizado fue 236-238°C (sin corregir). El desarrollo de la reacción fue controlado por cromatografía en capa fina (silicagel 60) y HPLC. en columna C-18. Además se realizó el espectro infrarrojo correspondiente.

El Cu-64 se obtuvo por reacción de un blanco de Cu-63 mediante la reacción $^{63}\text{Cu}(n, p)^{64}\text{Cu}$ e irradiando un blanco de Zn-64 según la reacción $^{64}\text{Zn}(n, p)^{64}\text{Cu}$, eligiéndose esta última porque permite obtener alta actividad específica. La primera puede utilizarse en el caso en que el estudio se realice a nivel de trazador (actividad aproximada 1 μCi post inyección). La segunda, si bien es más compleja químicamente, puede usarse para marcaciones con grandes actividades.

El procesamiento químico se realiza mediante dos pasajes sucesivos de columnas de intercambio iónico. En primer término el blanco de Zn-64 irradiado se disuelve y se lleva a medio acético 1M, el que es percolado por una columna Chellex 100, eluyendo Cu-64 en HCl 1N. Este es percolado por la segunda columna de AG1X8. El Cu-64 así obtenido no presenta trazas de Zn, cumpliendo los requerimientos de pureza radionucleídica para la marcación de PTSM.

Ambos productos, el PTSM y el Cu-64, son aptos para ser utilizados en la posterior marcación.

Con el PTSM sintetizado en el laboratorio de síntesis de precursores de radiofármacos de la División Radiofármacos y Productos Especiales, y el Cu-64 obtenido libre de portador en el RA-3 del CAE, se ensayaron distintos procedimientos para la formación del quelato PTSM-Cu-64.

El primero consiste en buferizar el Cu-64 a un pH entre 3 y 4 y adicionar solución de PTSM en etanol (1,5 mg en 0,5 ml), cuidando de obtener una solución final con una concentración no mayor al 5% de etanol.

En el segundo procedimiento se tampona la solución de Cu-64 con acetato de sodio 3M y se agregan 100 µl de solución de PTSM en etanol (conteniendo 1,5 µg). La solución así obtenida se purifica por pasaje a través de Sepak C-18, previamente tratado con 4 ml de etanol y luego con 2 ml de agua. El quelato formado permanece en el Sepak y es eluido con unas gotas de etanol absoluto. Se recogen las fracciones de eluido y se utiliza aquella que contiene la más alta concentración de actividad. La fracción elegida se diluye con solución fisiológica hasta una concentración de 5% de etanol.

Partiendo de 0,6 g de Zn irradiados durante 48 horas en el núcleo del reactor se obtuvieron 20 mCi de Cu-64-PTSM, (sin corregir por decaimiento), mediante un proceso de no más de tres horas.

La pureza radioquímica del complejo fue evaluada por cromatografía en cromatoplasmas de silicagel, utilizando cloruro de metileno como solvente de corrida. Los R_f obtenidos fueron 0,6-0,7 para el Cu-64-PTSM y 0,0 para el Cu^{2+} .

Por último se realizaron las pruebas biológicas que consistieron en la administración, por vía endovenosa, del complejo en lotes de ratones NIH y de ratas Wistar.

En el primer caso se utilizaron grupos de ratones NIH, a los que se les administró 0,1 ml del complejo radiactivo por la vena caudal, previa dilatación por acción calórica. Los animales inyectados se colocaron en pequeñas jaulas metabólicas y, a distintos tiempos post-administración del radiofármaco, se sacrificaron por tracción cervical. Se procedió a su disección, colocando los órganos de interés en recipientes apropiados para la medición de radioactividad. Posteriormente se realizó el cálculo del porcentaje de la dosis inyectada en cada uno de los órganos considerados: cerebro, hígado, bazo, riñones y excreta. Se obtuvo un máximo de captación en cerebro del 4% a los 30 minutos de administrado el agente de radiodiagnóstico.

Cuando se realizó la experiencia utilizando ratas Wistar, se eligieron animales machos de alrededor de 250 g de peso. Se los anestesió por inyección intraperitoneal de una solución de uretano. La administración del quelato radiactivo se realizó por inyección en la vena del pene. A los tiempos elegidos se sacrificaron por paro cardiorespiratorio y se procedió según lo ya descrito. En este caso los resultados concordaron con los obtenidos en ratones; obteniéndose una buena captación cerebral.

Lo realizado nos hace pensar que estamos en presencia de un buen agente de diagnóstico cerebral utilizable en PET.