



I Congresso Geral de Energia Nuclear

Rio de Janeiro, 17 a 20 de Março de 1986

ANAIS - PROCEEDINGS

SÍNTESE DO ÁCIDO 4-p-n BUTILFENILCARBAMOIL ETIL IMINODIACÉTICO.
PREPARAÇÃO DE CONJUNTOS DE REATIVOS LIOFILIZADOS PARA MARCAÇÃO
COM ^{99m}Tc E UTILIZAÇÃO EM DIAGNÓSTICOS HEPATO-BILIAR.

Elena S. Hamada
Marycel Figols de Barbosa
Maria Aparecida T.M. de Almeida
Maria Tereza Colturato
Constancia Pagano Gonçalves da Silva
Emiko Muramoto

Departamento de Processamento
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES - CNEN/SP
São Paulo - SP

Sumário

Os trabalhos pioneiros de Harvey e col., (3) introduziram o uso do ácido 2,6-dimetil fenil carbamoil metil iminodiacético (dimetil-IDA) marcado com ^{99m}Tc em diagnósticos do sistema hepato-biliar; desde então, outros derivados do ácido iminodiacético foram sintetizados. Neste trabalho descrevemos a preparação química do ácido do 4-p-n-Butil-IDA e posteriormente sua utilização na preparação de conjuntos de reativos liofilizados destinados à marcação com ^{99m}Tc em condições de serem empregados em Medicina Nuclear.

Abstract

Since the pioneering work of Harvey et al., (3) about the synthesis of 2,6 dimethyl-phenyl-carbamoyl methyl iminodiacetic acid and its successful use as a ^{99m}Tc complexing agent, several authors have published the preparation of others iminodiacetic derivatives to be applied to the same purpose in Nuclear Medicine. Among them we have choiced the 4-p-n-Butyl derivative. We have studied the synthesis of this derivative, the lyophilized kit preparation and its use as ^{99m}Tc complex agent in Nuclear Medicine.

INTRODUÇÃO

Após os trabalhos de Harvey e col., (3) introduzindo o uso de um derivado do ácido iminodiacético em radiodiagnóstico, conseguiu a Medicina Nuclear vantajosa substituição de alguns radiofármacos marcados com ^{131}I como a Rosa Bengala e Bromossulfaleína. O derivado dimetil do ácido iminodiacético (Dimetil-IDA) marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ possibilitou a visualização do sistema hepato-biliar, sendo que se podia detectar então colecistite aguda, obstrução das vias biliares e outras afecções correlatas, eliminando os problemas de dose de radiação que ocorrem com radiofármacos marcados com Iodo- ^{131}I .

Chiotellis (2) comparou as imagens obtidas com o uso de dimetil-IDA e Rosa Bengala no sistema hepático concluindo que, o acúmulo do composto marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ na vesícula biliar era mais rápido que o acúmulo de Rosa Bengala- ^{131}I .

O emprego do derivado 4-p-n-Butil-IDA prende-se ao fato de que este composto apresenta menor excreção urinária em comparação a outros derivados similares e resulta em melhor visualização do parênquima hepático, principalmente em pacientes com icterícia severa (1).

Em nosso trabalho sintetizamos o 4-p-n-Butil-IDA e em seguida procedemos à preparação dos jogos de reativos liofilizados para serem marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e utilizados em Medicina Nuclear.

MATERIAIS E MÉTODOS

O 4-p-n-Butil-IDA foi preparado segundo técnica descrita por Chiotellis & Varvarigou, modificada por Mitta e col. (4) Baseia-se na reação de 4-p-Butil anilina com Cloreto de Cloroacetila em meio acético obtendo-se primeiramente o 4-p-n-Butil Cloroacetanilida que após purificação é levada a reagir com o ácido iminodiacético, dando o 4-p-n-Butil-IDA. Este, purificado por recristalizações no sistema etanol/água 5:1 é satisfatório quanto aos critérios de pureza e apto para ser utilizado na preparação de conjuntos de reativos liofilizados.

CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO SINTETIZADO

1. Determinação do ponto de fusão. Foi utilizado um aparelho automático Mettler FP 5 obtendo-se P.F. de 196°C .

2. Rendimento de preparação : 75%

3. Análise elementar de C, N e H realizada no Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

Tabela 1 - Análise elementar do 4-p-n-Butil-IDA

| | Teórico % | Experimental % |
|---|-----------|----------------|
| C | 59,61 | 60,15 |
| N | 8,69 | 8,61 |
| H | 6,88 | 6,92 |

4. Espectros de absorção em infravermelho e ressonância nuclear protônica realizados no Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

infravermelho : pastilhas de KBr

Bandas principais: 3.300 cm^{-1} -NH; 3.150 cm^{-1} CONH; 2.950 cm^{-1} CH₂; 2.875 cm^{-1} CH₃

2.450 cm^{-1} COOH; 1.520 cm^{-1} CH benzênico; 1.220 cm^{-1} CO;
830 cm^{-1} benzeno p-substituído.

Ressonância nuclear protônica - Solvente : Dimetilsulfóxido.

δ (ppm) 10,4 S -COOH; 7,60 D e 7,20 D H benzênico; 3,60 S N-CH₂COOH;
3,50 S CO-CH₂-N; 2,60 T e 1,45 M grupo butil; 0,9 T -CH₃.

S - singlete; D - duplete; T - triplete; M - multiplete.

PREPARAÇÃO DE CONJUNTOS DE REATIVOS LIOFILIZADOS PARA MARCAÇÃO COM ^{99m}Tc.

Cada lote de 40 frascos liofilizados foi preparado a partir de uma solução contendo 800 mg de 4-p-n-butyl-IDA, 18 ml de NaOH 0,25 N, 20mg de SnCl₂, 0,2 ml de HCl 0,25 N e 20 ml de água bidestilada. A solução foi nitrogenada durante 15 minutos e o pH levado a 5,5. Após fracionamento em alíquotas de 1 ml e congelamento a -34°C durante 6 horas, o produto foi liofilizado em aparelho "Edwards do Brasil" durante 18 horas.

Controle Radioquímico.

Após liofilização adicionou-se o ^{99m}Tc eluído esterilmente de um gerador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc (IPEN-TEC). O rendimento de marcação em função do tempo, após adição de ^{99m}Tc, foi determinado por cromatografia em papel 3MM e os solventes: NaCl 30% e acetona.

Tabela 2 - Rendimento de marcação. Volume de ^{99m}Tc: 1 ml.
Atividade: 1 mCi.

| | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------|
| Tempos (min.) | 15 | 30 | 60 | 120 | 180 |
| Rendimento(%) | 97,8 | 98,1 | 98,2 | 97,8 | 97,6 |

Tabela 3 - Rendimento de marcação. Volume de ^{99m}Tc: 1 ml
Atividade: entre 35 a 50 mCi.

| | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------|
| Tempos (min) | 15 | 30 | 60 | 120 | 180 |
| Rendimento(%) | 97,3 | 97,9 | 97,3 | 98,2 | 97,6 |

Tabela 4 - Rendimento de marcação após 30 dias de estocagem do produto. Volume de ^{99m}Tc: 1 ml. Atividade de ^{99m}Tc: 1 mCi.

| | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------|
| Tempos (min.) | 15 | 30 | 60 | 120 | 180 |
| Rendimento(%) | 97,8 | 97,8 | 97,6 | 97,8 | 97,3 |

Controle Biológico.

O produto marcado foi injetado em Hamster e, as cintilografias registradas em tempos sequenciais mostraram a captação pelo sistema hepato-biliar.

CONCLUSÃO

A preparação de 4-p-n-Butyl-IDA mostrou-se viável para fins radiofarmacêuticos, ou seja, na produção dos conjuntos de reativos liofilizados. A marcação com ^{99m}Tc mostrou que a preparação dos conjuntos de reativos foi satisfatória e manteve os índices de marcação mesmo após 30 dias de armazenamento. A cintilo

grafia realizada em animais também correspondeu às expectativas de radiodiagnóstico do sistema hepático.

BIBLIOGRAFIA

1. CHIOTELLIS et alii - ^{99m}Tc -HIDA a gall-blader imaging agent. Experimental aspects Eur. J.Nucl.Med. 3, 41, 1978: in COX, P. ed. Cholescintigraphy, vol. 1. The Hague Neetherlands, Martinus Nijhoff, cap. 4, p. 38-43.
2. CHIOTELLIS, E. & VARVARIGOU, A. -Iminodiacetates: Relationship between structure and biodistributio . Int.J.Nucl.Med.Biol. 7,1-7, 1980.
3. HARVEY, E.; LOBERG, M. -A new Radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging. J.Nucl.Med. 16, 533-37, 1975
4. MITTA, A.; ARCIPRETE, P.; GROS, E. -Synthesis of ^{99m}Tc 2,6-Dimethyl, 2,6-Diethyl 2,6-Diisopropyl and 4-p-n-Buthyl Phenyl carbamoylmethyl iminodiacetic acid. J.Labelled Compd. 19, 1602-05, 1982.