

HIPPURAN-¹²³I. MARCAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

M.F. de Barboza, M.T. Colturato, R. Herrerias e E. Muramoto

Coordenadoria de Processamento de Mat. radioativo - Supervisão de Controle de Qualidade. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. SP

RESUMO

O ácido o-iodohipúrico (hippuran) marcado com radioiodo é um dos radiofármacos usado com maior frequência para avaliar a função renal. Prepararam-se vários lotes de conjunto de reativos para marcar com ¹²³I. Realizaram-se controles de pureza radioquímica e de distribuição biológica. O conjunto de reativos de hippuran foi conservado a 4°C durante 2 anos, neste período de tempo verificou-se que o fármaco manteve-se estável, apresentando um alto rendimento de marcação.

INTRODUÇÃO

O ácido o-iodohipúrico (IOH) marcado com radionúclídeo de iodo é um dos traçadores de maior seletividade para avaliar a função renal. Diversos são os métodos de marcação desenvolvidos desde a primeira preparação realizada por Tubis e col. [1], cuja aplicabilidade em Medicina Nuclear mostrou ser de grande valia para o diagnóstico no transplante renal e na detecção de anomalias funcionais dos rins.

A metodologia aplicada na marcação é de troca isotópica entre o iodo radioativo e aquele presente na molécula do IOH. [2] - [3]. A desvantagem destes procedimentos está no tempo longo de preparação e na necessidade de purificação do produto marcado.

Hawking [4], Rovny [5] e Hinkel [6] descreveram métodos rápidos de iodação do IOH-¹²³I, em forma de conjuntos de reativos com uma alta eficiência de marcação e pureza radioquímica.

O ¹²³I é produzido em ciclotron, com uma meia vida de 13,3 horas proporcionando baixa dose de exposição ao paciente (γ 159 kev).

O objetivo desta pesquisa foi o desenvolvimento de um conjunto de reativo em forma líquida de IOH para marcar "in situ" com ¹²³I e de estabelecer parâmetros de marcação e controle de qualidade, visto que, o tempo destinado a sua preparação desempenha papel fundamental quando se utiliza radioisótopos de meia vida curta.

MATERIAIS E MÉTODOS

O conjunto de reativos em forma líquida de IOH consta de dois frascos contendo: 1 - 120 mg IOH, 20 μ g

CuCl em 2 ml, pH = 4,6 - 4,9 e 2- tampão fosfato EDTA, pH = 7,0. As soluções foram filtradas através de filtro Millipore (0,22 μ) e estocadas a 4°C.

O ¹²³I produzido em ciclotron (CV-28, IPEN-CNEN/SP) foi adicionado em diferentes concentrações (1 a 20 mCi/0,08 a 1,5 ml) no frasco 1, aquecendo-se a solução a 100°C durante 30 minutos. Após atingir a temperatura ambiente adicionou-se 0,5 ml do tampão fosfato.

A pureza radioquímica foi avaliada por método cromatográfico miniaturizado em papel Whatman 3MM e, clorofórmio e ácido acético (9:1) como solvente. Neste sistema o IOH migra com um Rf = 1,0 enquanto que o iodeto permanece na origem (Rf = 0,0).

Foram também feitas análises cromatográficas em HPLC, CG-Mod 480 C, RP₁₈, 254 nm, fluxo de 1 ml/min., utilizando metanol, ácido acético e H₂O (30:0.1:70) como solvente, a fim de determinar a pureza química e radioquímica.

O comportamento biológico foi avaliado utilizando-se ratos Wistar com peso médio 250 g, anestesiados com éter etílico. Os animais receberam intravenosamente 120 μ Ci de IOH-¹²³I e foram sacrificados 1, 5, 10, 15, 30 e 60 minutos após administração do traçador. Os resultados foram expressos em % atividade/g de tecido.

RESULTADOS

A Tabela I ilustra a pureza radioquímica (%) do IOH-¹²³I em função da concentração do ¹²³I utilizado e o tempo (hora) após a marcação. A pureza radioquímica manteve-se constante (99,60 a 99,03 %) com o aumento da concentração radioativa, apresentando um percentual de 98,63 a 98,36% após 24 horas da marcação.

TABELA I
Pureza radioquímica do IOH-¹²³I
expressa em %

mCi/ml	tempo (hs)	
	3	24
1 / 0,08	99,69	98,63
2 / 0,3	99,63	98,30
4 / 0,7	99,57	98,12
20 / 1,5	99,03	98,36

A análise cromatográfica em HPLC demonstrou que o OIH utilizado na preparação do conjunto de reativos não apresenta contaminação com o ácido o-iodobenzoico e, que o produto marcado mostra um alto percentual de pureza radioquímica. (Fig. 1)

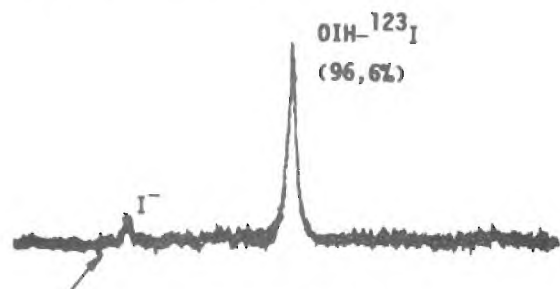


FIGURA 1. Radiocromatograma em HPLC do OIH - ^{123}I , $R_t = 4,5$ min(OIH- ^{123}I); $R_t = 2,5$ min. (I^-).

Pela análise de toxicidade realizada em camundongos que receberam doses 150 a 500 vezes superior a administrada em humanos (70 Kg), foi efetivada a inocuidade do OIH.

Nos ensaios biológicos, o OIH- ^{123}I apresenta um rápido clareamento sanguíneo com apenas 0,13% atividade de aos 60 min., verificando-se alta captação renal de 55,98% no 1º minuto decrescendo a 1,27% após 60 min., sendo eliminado totalmente pela via urinária aos 30 min.(93,3%). A não liberação do I^- "In vivo" do produto marcado pode ser constatado pela baixa captação tireoidiana, inferior de 1% da dose durante o ensaio realizado. (Tabela II)

TABELA II

Distribuição biológica da OIH- ^{123}I em ratos Wistar expressa em % atividade/g de tecido. (n = 3)

tempo (min.)	01	05	15	30	60
RINS	55,98	13,48	9,45	2,55	1,27
BEXIGA	3,02	78,02	87,05	93,30	94,40
SANGUE	12,05	4,04	0,68	0,34	0,13
TIREÓIDE	2,15	0,70	0,75	0,68	0,38
FÍGADO	7,64	3,84	0,81	0,65	0,18
ESTÔMAGO	2,32	1,31	0,67	0,55	0,45

Pela análise cromatográfica de urina coletada aos 30 minutos após injeção da dose traçadora, verificou-se que o OIH é eliminado em forma inalterado na proporção de 95,5%.

CONCLUSÃO

A preparação de conjunto de reativos em forma líquida de OIH para marcar com ^{123}I oferece as seguintes vantagens: 1 - método simples e rápido (90 min.) para marcação e controle de qualidade, 2 - evaporação do radioiodo desprezível, 3 - estabilidade na estocagem a 4°C de 2 anos e 4 - pureza radioquímica de 99,0%.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração do Dr. João Alberto Osso Jr., Alfredo dos Santos e Marina Leonel da Silva do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. IPEN-CNEN/SP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- TUBIS, M.; POSNICK, E.; NORDYKE, E.; "The preparation of labelled o-iodohippuric acid and use in kidney function test", *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 103: 497-502, 1960.
- ANGHILERI, L.J.; "A simplified method for preparing high specific activity ^{131}I labelled hippuran" *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 15(22): 22, 1964.
- GILLET, R.; COGNEAU, M.; MATHY, G.; "The preparation of ^{131}I labelled sodium-ortho-iodo-hippurate for medical research", *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 27(1): 61, 1976.
- HAWKINS, L.; ELLIOT, A.; SHIELDS, T.R.; HERMAN, K.; LITTLE, W.; UMBERS, C.; "A rapid quantitative method for the preparation of ^{123}I iodo-hippuric acid", *Eur. J. Nucl. Med.*, 7(2): 58-61, 1982
- ROVNY, N.; ZAYAS, C.F.; KRONDRAD, L.; JRADILEI, P.; "La preparación de radiofármacos marcados con radionúclidos de iodo. I. Um método rápido de producción de ácido o-iodohipúrico", *Rev. Cub. Med.*, 24: 884 - 887, 1985.
- HINKEL, G.H.; BASMADJIAN, G.P.; KIRSCHNER, A.; "Kit preparation of radiolabeled o-iodohippuran", *J. Pharm. Sci.*, 70(3): 312-316, 1981.

ENDEREÇO PARA CONTACTO

Marycel Figols de Barboza
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
Comissão Nacional de Energia Nuclear
Travessa R, nº 400, Cidade Universitária, São Paulo
Brasil
Caixa Postal 11049
CEP 05422-970
Fone: (011) 2116011 Ramal 1621
Fax (011) 2123546
Telex: (011) 83582.