

SÍNTESE, PREPARAÇÃO DE CONJUNTOS DE REATIVOS LIOFILIZADOS DE HmPAO E ESTUDOS DE DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DO PRODUTO MARCADO COM ^{99m}Tc .

Maria Aparecida T. M. de Almeida, Elena S. Hamada, Olga G. de Carvalho e Emiko Muramoto.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES IPEN-CNEN/SP
Caixa Postal 11049 CEP 05422-970 São Paulo/SP - BRASIL

1. INTRODUÇÃO

A Radiofarmácia moderna tem procurado nos últimos tempos a preparação de agentes que possam cruzar a barreira hemato-encefálica e fornecer informações sobre o fluxo sanguíneo do cérebro. Para isso foi desenvolvida a hexametilpropilenoamina oxima (HmPAO), ligante que se apresenta sob a forma dos estereoisômeros d,l e meso, sendo o isômero d,l mais efetivo para cintilografias cerebrais.

A d,l (HmPAO) marcada com ^{99m}Tc utilizada para cintilografias de perfusão cerebral, se difunde rapidamente através a barreira hemato-encefálica dando importantes informações diagnósticas sobre diversas patologias cerebrais.

2. OBJETIVO

Nossa meta foi a síntese da d,l-HmPAO, a preparação de conjuntos de reativos liofilizados e a distribuição biológica desse produto marcado com ^{99m}Tc .

3. METODOLOGIA

3.1 - A síntese do produto foi realizada segundo método estabelecido (IAEA-TECDOC-532, p.59-1989) em duas fases:

a. Preparação de 4,8-diaza-3,6,6,9-tetrametilenodecano 3,8-dieno-2,10-diona dioxima(I) reagindo-se a 2,3-butanediona monoxima com ácido p-toluensulfônico com 2,2-dimetil 1,3-propanediamina em solução benzênica.

b. Redução de (I) com borohidreto de sódio em solução alcoólica resultando a d,l e meso HmPAO.

O produto foi então, recristalizado em acetonitrila e o isômero d,l separado da forma meso utilizando-se acetato de etila como solvente.

3.2 -Preparação dos Conjuntos de Reativos Liofilizados.

Cada frasco liofilizado recebeu a seguinte formulação:

0,5 mg de d,l,HmPAO

7,6 ug de cloreto estano

4,5 mg de cloreto de sódio

A marcação foi efetuada com a introdução de uma dada atividade de ^{99m}Tc no frasco liofilizado e sendo observado um tempo de 5 minutos como tempo de reação

O controle radioquímico foi realizado em três sistemas de solventes.

a. Solvente: solução salina Suporte: sílica gel G Merck onde o TcO_4^- migra, permanecendo na origem o produto marcado e o TcO_2

b. Solvente: metil-etil-cetona. Suporte: sílica gel G Merk em que na origem permanecem a fração hidrofílica do HmPAO e o TcO_2 .

c. Solvente: Acetonitrila/água 1:1. Suporte: papel Whatman nº 1 em que o TcO_2 fica na origem.

O total de impurezas é dado por: % de TcO_2 + % TcO_4^- + % fração hidrofílica.

Rendimento = 100% - impurezas

3.3 - Distribuição Biológica

Os estudos de distribuição biológica foram, realizados em ratos Wistar tendo sido injetados intravenosamente 0,1 ml de uma solução de HmPAO- ^{99m}Tc (1 mCi/ml).

4. RESULTADOS

O rendimento da síntese foi de 37,5%.

Os espectros no infravermelho, obtidos em pastilha de KBr apresentaram uma banda em 1640cm^{-1} correspondente aos grupamentos C=N e C = N-OH.

O rendimento de marcação de HmPAO com ^{99m}Tc ficou ao redor de 85% e a estabilidade dos frascos liofilizados foi de cerca de dois meses.

TABELA - Biodistribuição do HmPAO em ratos Wistar
% de radioatividade nos órgãos totais - média 3 animais

Tempo	10 minutos	60 minutos
Cérebro	0,85 + 0,03	0,83 + 0,03
Fígado	6,56 + 0,20	6,98 + 0,60
Cólon	0,48 + 0,25	0,44 + 0,09
Estômago	0,67 + 0,14	0,95 + 0,04
Rins	4,21 + 0,59	5,43 + 0,52
Pulmão	3,71 + 0,02	3,50 + 1,09

5. CONCLUSÕES

A síntese do HmPAO apresentou rendimento relativamente baixo, mas previsível.

Os conjuntos de reativos liofilizados deram rendimentos satisfatórios após marcação com ^{99m}Tc .

A distribuição biológica em ratos demonstraram boa captação cerebral e captação pelo fígado e rins, que são as vias de eliminação.

Pudemos observar que a preparação de HmPAO foi adequada para marcar com ^{99m}Tc e apta a ser utilizada em cintilografias cerebrais.