



CNEN/SP

ipen *Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares*

ESTUDO DA ESTABILIDADE E COMPORTAMENTO BIOLÓGICO
DA N-ISOPROPIL-p- ^{131}I -ANFETAMINA (IMP- ^{131}I) E CORRELAÇÃO
COM A MEDULA ESPINHAL

Emiko MURAMOTO, Setsuko Sato ACHANDO, Marycel Rosa F. Figols de BARBOZA
Ródza da Silva Valente GONÇALVES, Maria Tereza COLTURATO, Nilda da
Petrona Sosa de PEREIRA e Constância Pagano Gonçalves da SILVA

IPEN - PUB. - 288 .

PUBLICAÇÃO IPEN 288

JANEIRO/1990

**ESTUDO DA ESTABILIDADE E COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DA
¹³¹I-ANFETAMINA (IMP-¹³¹I) E CORELAÇÃO COM A MEDULA ESPINHAL**

**Emiko MURAMOTO, Setsuko Sato ACHANDO, Marycel Rosa F. Figols de BARBOZA, Ródza da Silva
Valente GONÇALVES, Maria Tereza COLTURATO, Nilda Petrona Sosa de PEREIRA e
Constância Pagano Gonçalves da SILVA**

DEPARTAMENTO DE PROCESSAMENTO

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

INIS Categories and Descriptors

C21.20

**IODINE 131
RADIOPHARMACEUTICALS
SPINAL CORD
STABILITY
UPTAKE**

ESTUDO DA ESTABILIDADE E COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DA N-ISOPROPIL-p-¹³¹I-ANFETAMINA (IMP-¹³¹I) E CORRELAÇÃO COM A MEDULA ESPINHAL.

Eniko MURAMOTO, Setsuko SATO ACHANDO, Maryoel Rosa F. Figols de BARROZA, Ródza da Silva Valente GONÇALVES, Maria Tereza COLTURATO, Nil-da Petrona Sosa de PEREIRA e Constância Pagano Gonçalves da SILVA.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Caixa Postal 11049 - Pinheiros
05499 - São Paulo - BRASIL

RESUMO

Estudou-se o comportamento biológico da IMP-¹³¹I injetando-se o radiofármaco, por via endovenosa, em ratos. A captação no cérebro e pulmão foi rápida, aos 5 min. e manteve-se constante de 15 até 240 min. No fígado a captação foi mais lenta que nos demais órgãos, atingindo o pico máximo aos 60 min. Na medula espinhal observou-se uma captação maior entre 15 e 60 min. e um declínio aos 240 min. e 24 horas. No estudo da correlação com a medula espinhal verificou-se apenas uma captação maior no pulmão aos 5 min. com um rápido decréscimo após 15 min. A estabilidade do produto durante 12 dias foi de 94,12% a 4°C e à temperatura ambiente a IMP-¹³¹I pode ser usada até o 79 dia quando a percentagem de pureza radioquímica é de 93,07%.

STABILITY AND BIOLOGICAL BEHAVIOR OF IMP-¹³¹I AND CORRELATION
WITH SPINAL CORD

Emiko MIRAMOTO, Setsuko Sato ACHANDO, Marycel Rosa F. Fiquês de BARROZA, Ródza da Silva Valente GONCALVES, Maria Tereza COLTURATO, Nil da Petrona Sosa de PEREIRA e Constância Pasano Gonçalves da SILVA.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Caixa Postal 11049 - Pinheiros
05499 - São Paulo - BRASIL

ABSTRACT

Biodistribution studies were performed in rats after intravenous ly injection. The uptake in the brain and lung were rapid at 5 min and it kept almost constant from 15 to 240 min. The uptake in the spinal cord was higher between 15 and 60 min. and decrease at 240 min. and 24 hours. In the correlation study with the spinal cord a higher uptake in the lung was observed in 5 min. with a rapid decrease after 15 min. The stability of ¹³¹I-IMP during 12 days was 94,12% at 49C and can be used up to seven days after the labelling when the radiochemical purity is 93,07%.

INTRODUÇÃO

Winchel e col. (1980) descreveram, recentemente, o uso das iodo-fenilquilaminas no estudo da função cerebral ⁽¹⁾ e demonstraram a superioridade da N-isopropil-p-I-anfetamina (IMP) baseados na elevada captação pelo cérebro.

A IMP-¹²³I foi escolhida no estudo da perfusão cerebral, pela sua propriedade lipofílica, que possibilita atravessar o parênquima cerebral após uma injeção endovenosa. O "washout" é lento permitindo assim um tempo adequado para obter imagens estáticas ^(2,3).

Hoshi e col. ⁽⁵⁾ demonstraram a biodistribuição da IMP-¹²³I em camundongos, por meio da autoradiografia, em cortes de seção sagital e coronária em diferentes tempos. A captação pela medula espinhal parece ter o mesmo mecanismo que o cérebro, tanto em relação à estrutura celular como à barreira hematoencefálica.

Baseados neste trabalho nos propusemos estudar alguns órgãos como cérebro, fígado, pulmão, coração e correlacioná-los com os dados obtidos da medula espinhal, ainda não reportados na literatura.

Quanto a estabilidade do produto marcado com ¹³¹I, ela foi determinada até 129 dias após a marcação.

MATERIAL E MÉTODO

A IMP marcada com Na-¹³¹I, de acordo com Barboza e col. ⁽⁴⁾ foi injetada por via endovenosa 2960 KBq (80 µCi) em ratos adultos (Wistar) de peso médio de 250 g. Após os períodos de tempos (5, 15, 30, 60, 240 min e 24 hs), os animais foram sacrificados por decaptação e retirados o cérebro, medula espinhal, fígado, pulmão e coração. Estes órgãos foram lavados e a radioatividade determinada num contador gama, tipo pogo, da Nuclear Chicago. Os resultados foram expressos em % dose/órgão.

A estabilidade do produto foi determinada no 1º, 5º, 7º e 129 dia após a preparação da IMP-¹³¹I, mantido à temperatura ambiente e a 4°C, usando o método de cromatografia ascendente e papel Whatman n° 1 (2x25 cm) e como fase móvel uma mistura de solventes clorofórmio, metanol, ácido acético glacial (85:15:1).

RESULTADOS

A Tabela I, ilustra a distribuição biológica da $\text{IMP-}^{131}\text{I}$ em ratos ($n = 6$) nos diferentes tempos após a administração da dose. Os níveis máximos da captação, medula espinhal, fígado e pulmão foram de 1,06 , 1,59 e 5,87% dose/órgão, respectivamente.

A Tabela II, mostra a correlação entre a captação da $\text{IMP-}^{131}\text{I}$ pela medula espinhal com os demais órgãos em estudos. Observa-se que a a penas no pulmão a captação foi superior a da medula espinhal, sendo es ta diferença mais acentuada aos 5 min. com rápido decaimento aos 15 mi nutos e mantendo-se praticamente constante até às 24 horas.

A Tabela III, mostra a estabilidade do produto em temperatura ambiente e a 4°C . Observa-se uma porcentagem de pureza de 94,12% a 4°C sendo menos acentuada à temperatura ambiente, de 88,18% no 129 dia.

A Figura I, mostra as curvas de permanência de $\text{IMP-}^{131}\text{I}$ no cérebro, coração e medula espinhal. Observa-se uma captação rápida no cérebro aos 5 minutos que permanece constante dos 15 a 240 minutos. Na medula espinhal nota-se que a captação ocorre mais lentamente atingindo o seu máximo aos 30 minutos e declinando, lentamente, aos 240 minutos e 24 horas.

A Figura 2 , mostra a diferença das curvas de permanência da $\text{IMP-}^{131}\text{I}$ no pulmão e no fígado. No primeiro, verifica-se um rápido acúmulo e imediato decaimento aos 15 minutos, enquanto que, no segundo, a captação ocorre de maneira inversa porém, mantendo-se, praticamente , constante após 60 minutos. As Figuras 1 e 2 , demonstram alta captação de $\text{IMP-}^{131}\text{I}$ no pulmão e coração aos 5 minutos seguido de uma rápida depuração na fase inicial e permanecendo constante até 240 minutos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A anfetamina por causa de sua lipossolubilidade é rapidamente captada pelo cérebro, mantendo-se constante dos 15 aos 60 minutos dados que estão de acordo com outros autores^(5,6) que também explicam o mecanismo como sendo:

1. liberação de IMP pelo pulmão nos primeiros minutos após a injeção ' da dose.

2. ligação receptora de IMP.
3. distribuição em outros órgãos.

No fígado a captação é mais lenta que nos demais órgãos atingindo a atividade máxima aos 60 minutos após a dose administrada. Holman e col.⁽³⁾ atribuem este fenômeno ao acúmulo de metabolitos da IMP e da própria IMP.

Nota-se que existe um certo paralelismo na captação da IMP-¹³¹I pelo cérebro e medula espinhal, cuja afinidade parece ser maior neste último, porém a sua aplicação é limitada.

No estudo da correlação com os demais órgãos observou-se que a captação pulmonar esteve mais elevada aos 5 minutos e manteve-se constante com um diferencial menor nesta relação até às 24 horas. Esta seletividade da IMP-¹³¹I pelo pulmão e medula espinhal poderia ser explicada, não apenas pela sua lipofilicidade, mas também pela sua ligação receptora com as células, como foi descrito por Holman e col.⁽⁷⁾ nos estudos feitos com a membrana celular do pulmão.

TABELA I - DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DA IMP-¹³¹I EM RATOS (N = 6)
EXPRESSOS EM % DOSE/ÓRGÃO.

Órgão Tempo	Cérebro	Medula Espinhal	Fígado	Pulmão	Coração
5'	0,81 ± 0,13	1,44 ± 0,13	0,94 ± 0,14	5,87 ± 1,11	0,99 ± 0,21
15'	1,06 ± 0,22	1,56 ± 0,16	1,23 ± 0,49	3,92 ± 0,94	0,72 ± 0,25
30'	1,08 ± 0,20	1,69 ± 0,12	1,57 ± 0,29	3,38 ± 1,0	0,45 ± 0,12
60'	1,05 ± 0,14	1,65 ± 0,10	1,59 ± 0,32	3,11 ± 0,29	0,31 ± 0,08
240'	0,92 ± 0,15	1,29 ± 0,16	1,55 ± 0,61	3,10 ± 0,60	0,27 ± 0,11
24 Hs.	0,33 ± 0,06	0,55 ± 0,05	0,38 ± 0,04	1,24 ± 0,33	0,13 ± 0,04

TABELA II - CORRELAÇÃO ENTRE CAPTAÇÃO DA IMP- ^{131}I DA MEDULA ESPINHAL
COM OS ÓRGÃOS EM ESTUDOS

Tempo Órgão	5'	15'	30'	60'	240'	24 Hs
Cérebro	0,56	0,68	0,64	0,63	0,71	0,60
Fígado	0,65	0,78	0,93	0,96	1,20	0,69
Coração	0,68	0,46	0,26	0,20	0,21	0,23
Pulmão	4,07	2,51	2,00	2,00	2,40	2,25

Cálculo da relação: $\frac{\% \text{ dose do órgão}}{\% \text{ dose da medula espinhal}}$

TABELA III - ESTABILIDADE DA IMP- ^{131}I

Temperatura Dia	Ambiente	4°C
1º	98,77	98,71
5º	94,57	96,51
7º	93,07	95,49
12º	88,18	94,12

FIGURA 1 - TEMPO DE PERMANÊNCIA DO RÁDIO ATIVO IMP-131_I NO CÉREBRO, CORAÇÃO E MEDULA ESPINAL APÓS A INJEÇÃO DA DOSE.

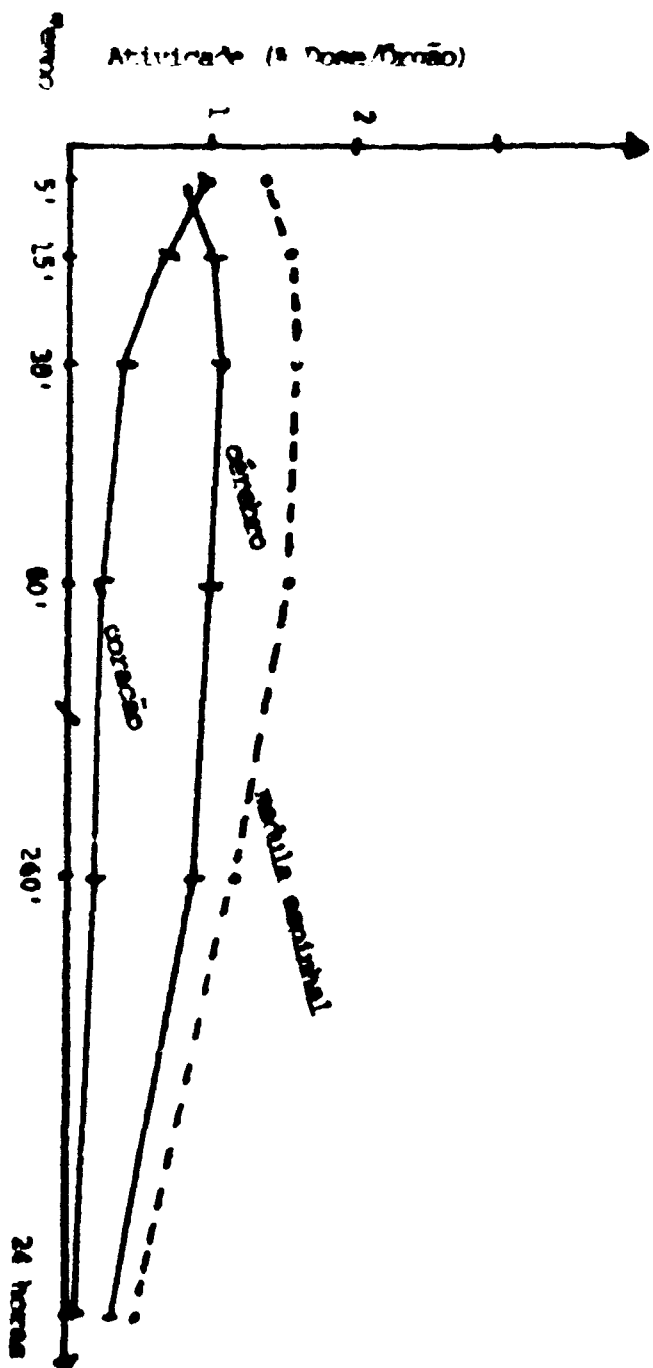
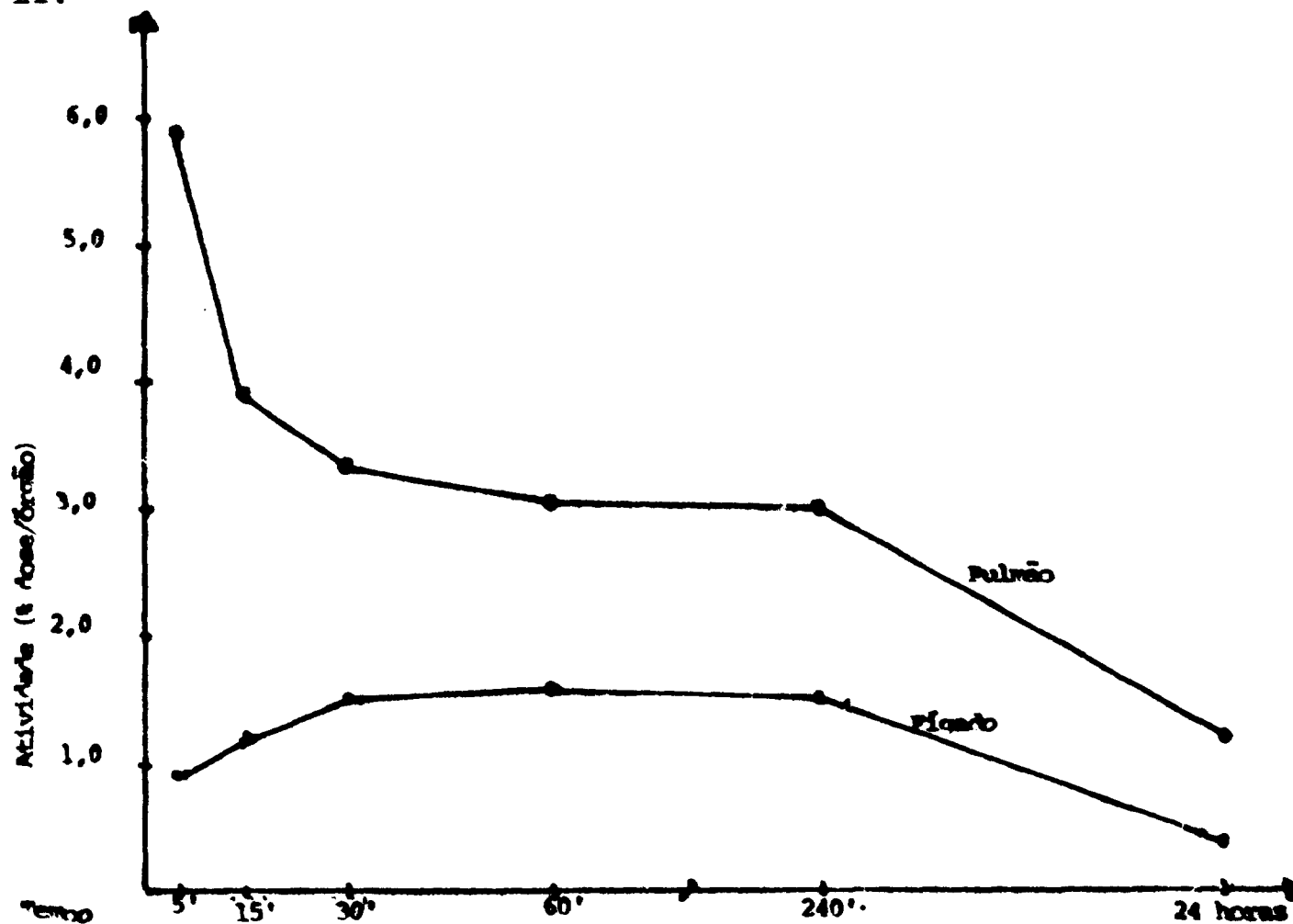


FIGURA 2 - TEMPO DE PERMANÊNCIA DA RADIOATIVIDADE DO $\text{IMP-}^{131}\text{I}$ NO FÍGADO E PULMÃO APÓS A INJEÇÃO INTRAVENOSA DO IMP.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WINCHEL, H.S.; WALDWIN, R.M.; LIN, T.H. Development of I^{123} labeled amines for brain studies: Localization of I^{123} iodoephnylalkyl amines in rat brain. J.Nucl.Med. 21 : 940 - 946, 1980.
2. HILL, T.C.; HOLMAN, B.L.; LOVEIT, R. et al. Initial experience with spect (single-photon computerized tomography) of the brain using N-isopropyl- I^{123} -p-amphetamine: Concise communication. J.Nucl.Med. 23 : 191 - 195, 1982.
3. HOLMAN, B.L.; HILL, T.C.; MAGISTRETTI, P.L. Brain images with emission computed tomography and radiolabeled amines. Invest.Radiol. 17 : 206-215, 1982.
4. FARBOZA, M.F.; GONCALVES, R.S.V.; MURAMOTO, E.; ACHANDO, S.; MARTI - NEZ, D.F.; COLTURATO, M.T.; SILVA, C.G.P.; KNIST, J. Marcação e bio distribuição de N-isopropil-p-I-anfetamina (IMP- I^{131}) em rato. Publicação IPEN nº 208, Setembro, 1988.
5. HOSHI, H.; JINNOUCHI, S.; WATANABE, K.; UEDA, T.; KINOSHITA, K.; YAMAGUCHI, T.; TAKARA, Y.; Biodistribution of N-isopropyl-p-Iodo amphetamine in mice. Nucl. Med. Biol. 15 (2), 127-131, 1988.
6. KNIST, E.J.; MACHULA, H.J.; BALDWIN, R.M.; CHEN, T.; FEINENDEGEN, L. E. Nuklearmedizin, 23 : 31-34, 1984. Synthesis of N-isopropyl-p-Iodoamphetamine and animal experiments with N-isopropyl-p- I^{123} -iodoamphetamine (IMP) and ^{18}F - 3-Deoxy-3-Fluoro-glucose(3-FDG) as tracers in brain and heart diagnostic studies.
7. HOLMAN, F.L.; ZIMMERMAN, R.E.; SCHAPIRO, J.R.; KAPLAN, M.L.; JONES, A.G.; HILL, T.C.J. Biodistribution and dosimetry o N-isopropyl-p- I^{123} iodoamphetamine in the primate. J.Nucl.Med. 24 : 922, 1983.