MARCAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DA MIBG-^{123}I

MARYCEL F.de BARBOZA, EMIKO MURAMOTO, MARIA TERESA COLTURATO, ROSANA HERRERIAS E NILDA S. de PEREIRA
IPEN-CNEN / SP
Caixa Postal 11049, CEP 05422-970. São Paulo, BRASIL

RESUMO

A metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com radioiodo (^{131}I e/ou ^{123}I) é usada em Medicina Nuclear para detecção de tumores da suprarenal (feocromocitomas e neuroblastomas). O objetivo deste trabalho é estudar as condições de marcação da MIBG-^{123}I e os métodos de determinação da pureza radioquímica e biológica, padronizando o tempo necessário para uma produção rotineira. O rendimento de marcação é de 86,69 a 88,90 %, com uma pureza radioquímica de 98,90 a 99,80 %. No estudo "in vivo", observa-se uma captação de 7,63 e 2,5 % dose/g na suprarenal aos 15 e 120 minutos, respectivamente, e uma captação sanguínea de 0,78% aos 120 minutos.

INTRODUÇÃO.

A metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com radioiodo(^{131}I e/ou ^{123}I) é usada em Medicina Nuclear para detecção de tumores da suprarenal (feocromocitoma e neuroblastoma), e na obtenção de imagens de órgãos inervados adrenergicamente, tais como, o coração e glândulas salivares.[1] Em vista da grande afinidade pelas células tumorais dos feocromocitomas, a MIBG-^{131}I tem sido indicada como radiofármaco em radioterapia.

A MIBG tem um mecanismo de captação e acúmulo igual ou idêntico à norepinefrina, em nervos adrenérgicos periféricos. Wieland e col.(1980) relatam, em estudos realizados em cachorros, que a MIBG tem maior afinidade adrenomedular que a paraiodobenzilguanidina e que nesta, a seletividade é devida à estabilidade "in vivo", ou seja, à resistência a uma deiodação.[2]

O método de marcação comumente usado é o de troca isotópica à temperatura de 140°C, durante 90 minutos, seguida da fase de purificação em coluna de resina aniônica Lewatit [3]. Este tratamento propicia rendimento e pureza radioquímica elevados quando o radioisótopo utilizado na marcação é o ^{131}I, produzido em reator com as seguintes caraterísticas : t 1/2 = 8 dias e emissão gama de 364 keV.

Os radioisótopos produzidos em ciclotron, evento intimanente associado à geração de radionuclídeos de meia vida curta, como por exemplo o ^{123}I (t 1/2 = 13,3 horas, 159 keV), tem exigido dos pesquisadores o desenvolvimento de técnicas de marcação e controle de qualidade rápidas e precisas.

Na marcação da MIBG com ^{131}I, a avaliação da pureza radioquímica foi efetuada de forma rápida e reprodutível utilizando-se cromatografias miniaturizadas em papel Whatman 3MM.[3]

O objetivo deste trabalho é estudar os parâmetros de marcação da MIBG com ^{123}I e otimizar os métodos de controles radioquímico e biológico, avaliando-se o tempo necessário para seu uso em rotina.

MATERIAIS E MÉTODO

A droga foi sintetizada por Almeida e col.[4]. O ^{123}I foi produzido no ciclotron CV-28, IPEN-CNEN/SP

O procedimento de marcação foi o de troca isotópica nucleofílica utilizando-se Cu $^{++}$ como catalizador. Em um frasco de reação contendo: 2 mg de sulfato de MIBG, 4 mg de $(NH_4)_2SO_4$ e 3 mg de ac. ascórbico dissolvidos em 1 ml de H_2O, foram adicionados Na-^{123}I na concentração de 185 -555 MBq/ 0,5 - 1,5 ml e 50 ul de $CuSO_4$ 1%. Após aquecimento a 160°C, durante 30 min., e posterior resfriamento à temperatura ambiente, o produto marcado foi percolado por resina Dowex 1X-8, na forma H^+, a fim de reter o I^- livre. A solução purificada foi filtrada em Millipore 0,22 u.

A pureza radioquímica da MIBG-^{123}I foi determinada utilizando-se 2 sistemas cromatográficos :(1) papel Whatman 3MM (1x 8 cm) em butanol, ac. acético e H_2O (5:2:1) como solvente, e (2) HPLC, CG-480, RP18 (250 x 4,6 mm), fluxo de 2 ml/min. em THF e NaH_2PO_4 0,1M (12:88).

A distribuição biológica foi estudada em ratos Wistar com peso médio de 250 g, anestesiados com uretana (100 mg/ 100 g de peso), que receberam intravenosamente 3,7MBq de MIBG-^{123}I em 0,1-0,2 ml. Os animais foram sacrificados 15, 30, 60 e 120 minutos após a administração da dose, os órgãos de interesse removidos, lavados, pesados e a radioatividade determinada num contador gama automático ANSER-ABBOTT. Os resultados foram expressos em % dose/g de tecido.

O segundo grupo de animais foi tratado de maneira idêntica ao anterior, variando-se apenas o anestésico (vapor de éter etílico).

TABELA 1

Pureza Radioquímica da MIBG-^{123}I Expressa em % em Função do Tempo

Concentração	Tempo (horas)		
(mCi/ml)	2	24	48
6/ 0,50	99,02	98,02	97,80 *
	--	82,70	73,60 **
8/ 0,75	99,40	98,80	98,40
	86,60	85,60	84,41
10/ 0,75	99,80	98,70	97,20
	88,90	84,50	84,30
15 /1,00	98,90	98,30	97,58
	--	86,70	75,50

* % purificado
** % sem purificar

TABELA 2

Distribuição Biológica da MIBG-^{123}I Expressa em % dose/g em Ratos Wistar Anestesiados com Uretana

Órgãos	Tempo (min)			
	15	30	60	120
Coração	11,99 *	9,10	8,78	5,57
Pulmão	13,25	10,10	7,10	3,61
Baço	4,11	4,15	3,03	3,38
Fígado	0,77	1,66	1,77	1,54
Rim	12,06	13,98	13,82	10,45
Estômago	2,15	1,82	2,07	1,99
Sangue	1,14	0,91	0,80	0,78
Suprerenal	7,63	6,43	4,96	2,51
Tireóide	3,56	5,52	7,83	9,09

* (n = 3) animais sem bloquear a glândula tireóide.

TABELA 3

Distribuição biológica da MIBG-123I expressa em % dose/g em Ratos Wistar Anestesiados com Éter Etílico

Órgãos	Tempo (min)		
	30	60	120
Rins	1,78*	1,45	1,58
Suprarenal	6,03	6,71	4,34
Sangue	0,23	0,23	0,22
Urina	10,92	13,70	14,20

* n = 3 animais sem bloquear a glándula tireóde

RESULTADOS

A Tabela 1 ilustra os resultados da pureza radioquímica expressa em % de MIBG-^{123}I em função do tempo após a marcação. Verificou-se um rendimento de 86,60 a 88,90% e uma pureza radioquímica que variou de 98,90 a 99,80% quando utilizaram-se 555 MBq /ml e 492,10 MBq /ml, respectivamente, mantendo-se praticamente estável nas 48 horas (97,20 a 98,40%).

A Figura 1 ilustra o perfil do radiocromatograma em HPLC da mistura reagente, com tempos de retenção Rt = 19 minutos MIBG-^{123}I) e Rt = 2,5 min. (I$^-$)

A Tabela 2 apresenta os resultados da distribuição biológica em ratos Wistar anestesiados com Uretana expressos em % dose/g de tecido. Observou-se captações de 7,63 e 2,51 %/g na suprarenal aos 15 e 120 minutos, respectivamente, e uma captação sanguínea de 0,78% aos 120 minutos.

Em um segundo grupo de animais, com o intuito de justificar-se a alta captação renal do radiofármaco (13,98 %/g aos 30 min.), realizou-se um estudo comparativo em ratos préviamente anestesiados com vapores de éter etílico. As concentrações radioativas nos rins e na suprarenal (30 min.) foram de 1,78 e 6,03 %/g, respectivamente, com excreção urinária acumulativa de 14,20 % aos 120 minutos após a dose.O aumento significativo na captação renal foi atribuído à possível liberação do ADH - hipofisiário e / ou à constrição da veia renal pelo efeito da uretana, assim como retardo na depuração sanguínea.

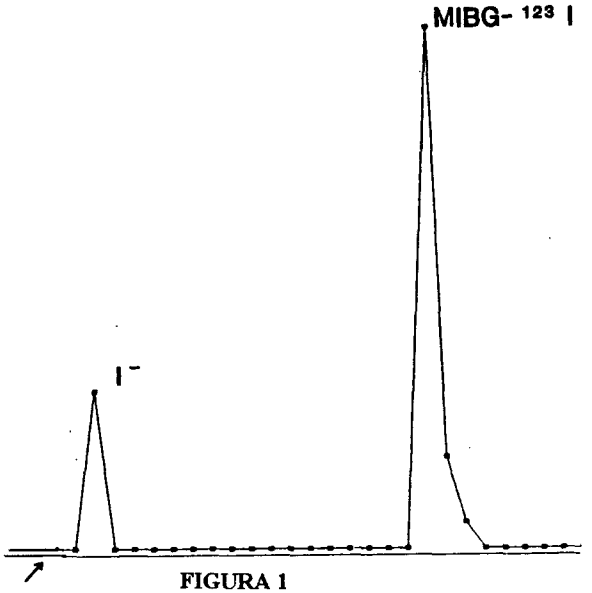

FIGURA 1
Radiocromatograma em HPLC CG MOD.480, da MIBG-^{123}I
Rt = 19 min. (MIBG-^{123}I) Rt = 2,5 min. (I$^-$)

CONCLUSÃO

Os métodos utilizados no presente trabalho para marcação e controle de qualidade da MIBG-^{123}I oferecem as seguintes vantagens:(1) método simples e rápido (90- 100 min.),(2) evaporação do radioiodo desprezível e (3) estabilidade de 24 horas a 4°C, com uma pureza radioquímica de 98,90 a 99,80%.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração técnica de Alfredo dos Santos e Marina Leonel da Silva do IPEN / CNEN - SP.

REFERÊNCIAS

[1] WIELAND, D.M.; WU, J.J.; BROWN, L.E.; MANGER, T.J.; SWANSON, D.P and BEIERWALTES, W.H. Radiolabelled adrenergic neuron-blocking agents. Adreno-medullary imaging with ^{131}I -Iodobenzilguanidine. J. Nucl. Med., 21: 349-353, 1980.

[2] WIELAND, D.M.; WU, J.J. ; BROWN, L.E. Imaging the adrenal medulla with an I131-labelled antiadrenergic agent. J.Nucl. Med. 20: 155-158, 1979.

[3] BARBOZA, M.F.; MURAMOTO, E.; GONÇALVES, R.S.V.; PEREIRA, N.S.; ALMEIDA, M.T.; da SILVA, C.P.G. Controle radioquímico e biológico da metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com ^{131}I. Publicação IPEN 175, 1988. ISSN 0101-3084.

[4] ALMEIDA, M.A.T.; BARBOZA, M.F.; COLTURATO, M.T. The synthesis of ^{131}I-Metaiodobenzylguanidine. In; COX, P.H. & TOUYA, E. Eds. News prespectives in Nuclear Medicine. Pt.2: instrumentation, laboratory investigation and in vitro studies. New York, Gordon & Breach, 1985, p.81

ABSTRACT

Metaiodobenzylguanidine (MIBG), when labelled with the gamma-emitting radionuclides iodine-131 (^{131}I) or iodine-I23(^{123}I) were used for pheochromocytoma, neuroblastomas, hyperfunctioning adrenal medulla investigation and imagens of organs with rich adrenergic innervation such as the heart. This paper reports the study of labelling and the methods of quality control (radiochemical and biological) of MIBG-^{123}I for routine production. The radiochemical purity was greater than 98% as determined by paper chromatography(Whatman 3MM) with a labelling yield variyng between 86.80- 88.90% The biological distribution presents an adrenal uptake of 7.63 and 2.5 % dose/g at 15 and 120 minutes, respectively, and 0.78% of the administered dose in blood at 120 minutes.