

“MARCAÇÃO DO CLORIDRATO DE N-ISOPROPIL-p-iodoanfetamina COM IODO-131. DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA EM ANIMAIS DE LABORATÓRIO”

Maria Tereza Colturato*, Emiko Muramoto* e Olga Gonçalves de Carvalho*

*Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP
Caixa Postal 11049
05422-970, São Paulo, Brasil

RESUMO

O desenvolvimento deste trabalho baseou-se no grande interesse da classe médica na utilização do cloridrato de N-isopropil-p-iodoanfetamina (IMP) marcado com iodo-123, para avaliação da perfusão cerebral. Foram realizados estudos para otimização dos parâmetros de marcação do IMP com iodo-131, utilizando método de substituição nucleofílica: temperatura e tempo de reação; massa de ácido ascórbico, pH e relação massa de IMP/atividade de radioiodo e, estabilidade do produto final. O método para determinação da pureza radioquímica empregado, mostrou ser preciso, eficiente, rápido e de fácil manuseio. Estudos de distribuição biológicos foram realizados, injetando-se o radiofármaco por via intravenosa em camundongos e retirados sangue e órgãos. Os dados de distribuição biológica demonstraram a capacidade do composto em atravessar a barreira hematoencefálica intacta, após administração intravenosa do radiofármaco. O IMP-¹³¹I mostrou ter uma depuração sanguínea relativamente lenta, com duas vias de eliminação, predominando a urinária. Portanto, baseado nos resultados da pureza radioquímica, estabilidade e, comportamento biológico em camundongos, concluiu-se que o produto encontra-se em conformidade com as características exigidas de um radiofármaco indicado, com aplicação em clínica médica na obtenção de imagens cintilográficas cerebrais.

I. INTRODUÇÃO

O papel da Medicina Nuclear está cada vez mais fundamentado no uso diário de compostos marcados para diagnosticar funções fisiológicas alteradas e tratamentos terapêuticos pós-diagnóstico. Com o avanço da Medicina, na tentativa de entender a base da estrutura celular e molecular das funções complexas e variadas do cérebro humano, e a extensa patologia a elas associadas, os exames clínicos convencionais passaram a fornecer poucas resoluções e, desta maneira, poucas respostas às necessidades apresentadas [1,2].

Um radiofármaco para estudo da perfusão cerebral, deve apresentar certas características físico-químicas específicas tais como: peso molecular (PM) pequeno, pH neutro, lipofilicidade elevada e estabilidade suficientemente longa.

Compostos amínicos lipofílicos, difundem-se passivamente pela barreira hematoencefálica e são extraídos do cérebro na proporção do fluxo sanguíneo regional [1,3,4,12,13]

Nos estudos da série de compostos amínicos investigados, realizaram-se ensaios com o grupo das

iodoanfetaminas. Dentre as substituições realizadas, obteve-se o composto IMP (N-isopropil-p-iodoanfetamina):

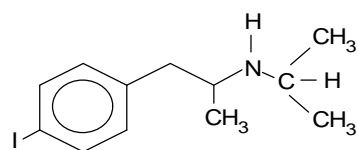


Figura 1 – Estrutura química do N-isopropil-p-iodoanfetamina (IMP)

Baldwin e col.[7], observaram que a posição do iodo (*orto*, *meta*, *para* e *3,4-diiodo*) no anel aromático afeta a captação cerebral, sendo que o isômero que mostrou maior afinidade ao tecido cerebral, com incremento no instante tardio, foi o com iodo localizado na posição *para*.

Winchell e col.[6] pesquisaram e observaram que o IMP-¹²³I apresentava uma captação cerebral elevada e um clareamento lento do cérebro.

Baldwin e Wu [9], realizando experimentos em animais de laboratório, identificaram que a biotransformação do radiofármaco pode ser por dealquilação, deaminação e degradação oxidativa para ácido iodobenzoico, sucedido por conjugação com glicina, resultando em ácido p-iodohipúrico como o seu maior metabólito. Foi observado, também, uma deiodação mínima, *in vivo*, ocorrendo um aumento da radioatividade na tireóide de aproximadamente 0,2% da dose injetada em 24 horas [5,9,10].

Oguchi e col.[14], realizaram estudos clínicos em SPECT, injetando o IMP-¹²³I intravenosamente, para determinação do fluxo sanguíneo cerebral. Observaram que a maior porção da atividade injetada do radiofármaco, encontrava-se inicialmente, acumulada no pulmão e, gradualmente e concomitante ao clareamento pulmonar, ocorria o transporte da atividade do pool pulmonar para a circulação sistêmica, seguido de um aumento da atividade no fluxo sanguíneo cerebral regional.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

O IMP marcado foi com radioiodo de acordo com Godoy e col.[11], que consiste em dissolver o IMP em água destilada purificada, adicionando-se uma solução ácida de CuSO₄.5H₂O, ácido ascórbico e Na¹³¹I, seguida de aquecimento à 170 - 175°C por 20 minutos.

É um método de troca nucleofílica isotópica que ocorre em presença de Cu⁺, podendo formar um complexo intermediário do tipo Ar-Cu-I, favorecendo a substituição isotópica. O Cu⁺(cobre I) é utilizado como agente redutor do iodo da molécula do IMP e o ácido ascórbico como agente catalisador do Cu⁺⁺ (cobre II) para Cu⁺.

A pureza radioquímica foi determinada utilizando-se como fase estacionária papel Whatman 3 MM (13 x 1 cm) e como fase móvel a mistura Clorofórmio:Metanol:Ácido acético glacial (85:15:1), obtendo-se Rf do IMP-¹³¹I = 0,9 - 1,0 e Rf do Na¹³¹I = 0,0 - 0,1[11].

Realizou-se cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) das amostras de IMP-¹³¹I (0,150 - 0,270 MBq/10 µL) e Na¹³¹I (0,074 - 0,111 MBq/10 µL) de acordo com Baldwin e col.[7], utilizando a mistura Etanol:Água destilada purificada:Acetato de amônio:Ácido acético glacial (55 : 43 : 1 : 1) como solvente e coluna RP C₁₈ -Whatman (250 x 4,6 mm, 10 µm).

Para o estudo de otimização das marcações, realizaram-se, para cada parâmetro, de 3 a 6 marcações (n), com exceção dos parâmetros temperatura e tempo de reação, de 6 a 9 marcações (n).

Foram avaliados os seguintes parâmetros, tendo-se como preestabelecidos os de Godoy e col.[11]:

Tabela 1 – Otimização dos parâmetros de marcação para obtenção do IMP-¹³¹I

PARÂMETROS DE REAÇÃO AVALIADOS	OTIMIZAÇÃO DOS PARÂMETROS					
	149 - 151	159 - 161	169 - 171	174 - 176	179 - 181	189 - 191
TEMPERATURA (°C)	149 - 151	159 - 161	169 - 171	174 - 176	179 - 181	189 - 191
TEMPO (min.)	10	15	20	25	30	40
MASSA DE ÁCIDO ASCÓRBICO (mg)	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
pH	4,0	6,0	-	-	-	-
RELAÇÃO mg de IMP/MBq de Na ¹³¹ I	1/80 (0,1/296)	1/40 (0,1/148)	1/10 (0,1/37)	1/2 (0,1/7,4)	1/1 (1/37)	- -

No estudo da estabilidade analisaram-se quatro relações massa IMP/atividade Na¹³¹I, sendo cada uma investigada por um período de 4 dias. As relações avaliadas foram: 1/1, 1/5, 1/10 e 3/1. As amostras foram conservadas em ambiente refrigerado (2 - 8 °C), durante este estudo.

Realizou-se a distribuição biológica em camundongos fêmeas adultas da raça *Swiss* normais, pesando entre 15 a 25 g. O radiofármaco foi injetado (1,11 - 1,48 MBq/100 µL) pela veia caudal e nos tempos de 15, 30 minutos e, 1, 2, 6 e 24 horas após a administração, ao animais foram sacrificados. Para cada tempo foi utilizado um número de 6 a 9 camundongos (n).

Após o sacrifício dos animais, coletou-se o sangue e retiraram-se os seguintes órgãos: tireóide, pulmão, fígado, intestinos (com conteúdo), rins, e cérebro, para determinação da %Dose/órgão calculada frente a um padrão de dose administrada.

III. RESULTADOS E DISCUSSÕES

As figuras 2 e 3 mostram os perfis de desenvolvimento radiocromatográficos ascendentes em papel Whatman 3 MM do IMP-¹³¹I e Na¹³¹I, respectivamente, detectados no radiocromatógrafo (Berthold).

As porcentagens das áreas calculadas nos perfis dos radiocromatogramas corresponderam a:

- **Figura 2** → Pico 1 = 2,60% de ¹³¹I e Pico 2 = 97,40% de IMP-¹³¹I
- **Figura 3** → Pico 1 = 99,83% de ¹³¹I e Pico 2 = 0,17% outras formas químicas de impurezas do Na¹³¹I

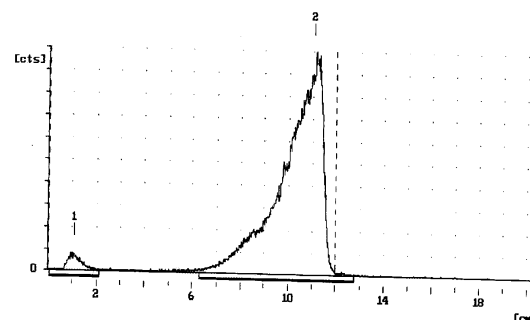


Figura 2 - Radiocromatograma do IMP-¹³¹I avaliado pelo sistema de cromatografia ascendente em papel Whatman 3 MM

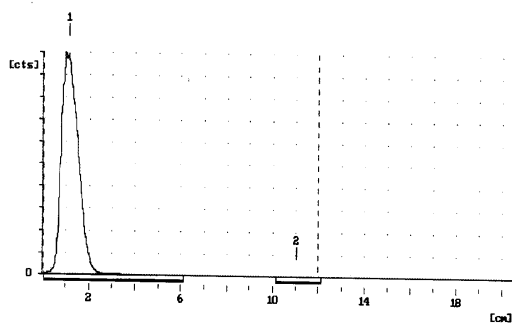


Figura 3 - Radiocromatograma do Na¹³¹I avaliado pelo sistema de cromatografia ascendente em papel Whatman 3 MM

Os radiocromatogramas apresentados demonstraram a eficiência do sistema utilizado para separação do IMP-¹³¹I e Na¹³¹I.

Nas figuras 4 e 5 foram mostrados os perfis das análises da CLAE para o IMP-¹³¹I e Na¹³¹I, em função do tempo de retenção, respectivamente.

Os tempos de retenções do IMP-¹³¹I e Na¹³¹I obtidos corresponderam:

- **Figura 4** → Pico 1 = ¹³¹I (Rt = 3,48 minutos) e Pico 2 = IMP-¹³¹I (Rt = 7,21 minutos).
- **Figura 5** → Pico 1 = ¹³¹I (Rt = 3,48 minutos).

Portanto, verificou-se que o método cromatográfico escolhido, foi adequado e confiável.

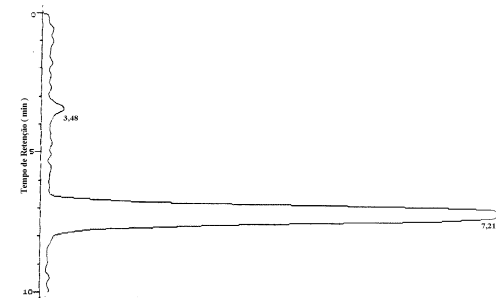


Figura 4 - Espectro da CLAE do IMP-¹³¹I

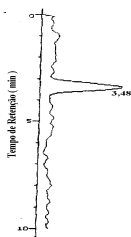


Figura 5 - Espectro da CLAE do Na¹³¹I

PARÂMETROS AVALIADOS

a) Temperatura de Reação (°C)

A tabela 2 apresenta os resultados expressos em porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I em relação à temperatura de reação. Observou-se que para o intervalo de temperatura de 174 - 176 °C, ocorreu um aumento na porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I, diminuindo nos intervalos subsequentes de 179 - 181 °C e

189 - 191 °C. Entretanto, o intervalo de 179 - 181 °C, apresenta um desvio padrão de ± 4,35, significativo, porém ao término da reação verificou-se uma coloração amarelo escuro. O radiocromatograma do IMP-¹³¹I para este intervalo revelou a presença de outro pico além do IMP-¹³¹I (figura 6), o que levou-nos a considerar a formação de prováveis produtos de degradação que estariam ocorrendo neste intervalo de temperatura.

Tabela 2 - Porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I em função da temperatura de reação

TEMPERATURA (°C)	PUREZA RADIOQUÍMICA (%)
149 - 151	86,21 ± 3,46
159 - 161	86,37 ± 1,57
169 - 171	86,51 ± 2,86
174 - 176	91,43 ± 1,65
179 - 181	87,32 ± 4,35
189 - 191	89,14 ± 0,20

n = 6 - 9

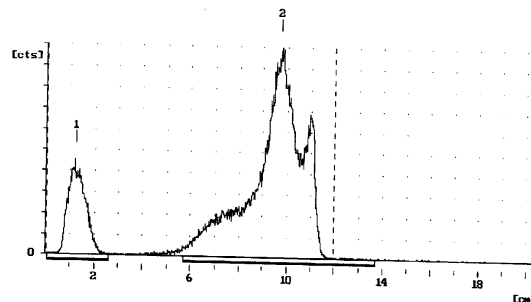


Figura 6 - Radiocromatograma do IMP-¹³¹I à 179 - 181 °C determinado pelo sistema de cromatografia ascendente em papel Whatman 3 MM

b) Tempo de Reação (minutos)

A porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I, em função do tempo de reação, encontra-se na tabela 3. Observou-se que há um acréscimo na porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I, com o aumento do tempo de reação. Entretanto, como o objetivo é futuramente marcar o IMP com ¹²³I e sendo, radioisótopo de meia vida curta (13,2 horas) e, não havendo uma variação significativa no rendimento de marcação de 30 para 40 minutos, escolheu-se o tempo de 30 minutos.

Tabela 3 - Porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I, em função do tempo de reação

TEMPO (min.)	PUREZA RADIOQUÍMICA (%)
10	83,32 ± 1,80
15	90,54 ± 2,25
20	93,73 ± 1,59
25	95,93 ± 2,10
30	98,01 ± 0,38
40	99,17 ± 0,21

n = 6 - 9

c) Massa de Ácido Ascórbico (mg/mL)

A tabela 4 apresenta a variação da porcentagem da pureza radioquímica, em função da massa do catalisador, ácido ascórbico, e do seu volume de dissolução.

Para massas de ácido ascórbico de até 2,0 mg dissolvidas em 10 µL de água destilada purificada, houve um aumento da porcentagem da pureza radioquímica, entretanto, para as massas de 2,5 e 3,0 mg de ácido ascórbico dissolvidas em 20 µL de água destilada purificada, ocorreu uma redução da porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I. Foi verificado o mesmo resultado, quando outras marcações foram realizadas, com a introdução de um volume maior de Na¹³¹I, sugerindo que o aumento do volume final de reação, deve influenciar a porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I.

Tabela 4 - Porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I em função da variação da massa de ácido ascórbico/volume de água destilada purificada

MASSA DE ÁCIDO ASCÓRBICO (mg/mL)	PUREZA RADIOQUÍMICA (%)
0,5/10	78,56 ± 1,53
1,0/10	97,56 ± 1,61
1,5/10	98,39 ± 1,37
2,0/10	98,01 ± 0,38
2,5/20	96,73 ± 1,21
3,0/20	96,76 ± 1,86

n = 3 - 6

d) pH final de Reação

Na tabela 5 encontra-se demonstrada a variação da porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I em função do pH final de reação.

Tabela 5 - Porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I em função da variação do pH final de reação

pH FINAL DE REAÇÃO	PUREZA RADIOQUÍMICA (%)
4,0	94,33 ± 0,14
6,0	86,06 ± 0,42

n = 3 - 6

Observou-se um decréscimo da porcentagem da pureza radioquímica com o aumento do pH final de reação.

e) Relação mg de IMP/MBq de Na¹³¹I

A variação da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I em função da massa de IMP /atividade de Na¹³¹I (relação) encontra-se na tabela 6. Analisando-se os dados, observou-se que a porcentagem de pureza radioquímica do radiofármaco é diretamente proporcional a massa de IMP presente na reação.

Tabela 6 - Porcentagem da pureza radioquímica do IMP-¹³¹I em função da variação da relação massa de IMP em mg/atividade de Na¹³¹I em MBq

RELAÇÃO mg de IMP/MBq de Na ¹³¹ I	PUREZA RADIOQUÍMICA (%)
1/80 (3/8880)	83,59 ± 1,21
1/40 (3/4440)	83,89 ± 0,41
1/10 (3/1110)	96,34 ± 1,24
1/2 (3/222)	97,28 ± 1,32
1/1 (3/111)	98,73 ± 0,13

n = 3 - 6

ESTABILIDADE DO IMP-¹³¹I EM FUNÇÃO DA RELAÇÃO mg de IMP/MBq de Na¹³¹I

Os dados da estabilidade do IMP-¹³¹I avaliados por um período de 4 dias, encontram-se apresentada na tabela abaixo.

Tabela 7 - Porcentagem de pureza radioquímica em função da estabilidade do IMP-¹³¹I e da variação da relação mg de IMP/MBq de Na¹³¹I

RELAÇÃO mg de IMP/MBq	PUREZA RADIOQUÍMICA (%)			
	1º DIA	2º DIA	3º DIA	4º DIA
1/10 (3/1110)	98,49 ± 0,07	92,26 ± 0,23	84,43 ± 0,47	81,33 ± 0,33
1/5 (3/555)	99,38 ± 0,08	95,48 ± 0,07	-	94,78 ± 0,07
1/1 (3/111)	97,91 ± 0,11	96,11 ± 0,31	95,41 ± 0,37	94,59 ± 0,17
3/1 (3/37)	94,91 ± 0,02	93,67 ± 0,12	92,92 ± 0,22	92,90 ± 0,09

n = 3 - 6

Analisando-se os dados da tabela 7, verificou-se que no primeiro dia de marcação as relações de 1/1 - 1/10, apresentaram porcentagem de pureza radioquímica superior a 97% de IMP-¹³¹I e que, nos dias subsequentes ocorreu um decréscimo da porcentagem de pureza radioquímica, com a diminuição da relação.

Conforme aumentava-se a relação massa de IMP/atividade de Na¹³¹I, o produto permaneceu mais estável, o que garantiu a qualidade para sua aplicabilidade em dias subsequentes à marcação.

DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DO IMP-¹³¹I

Os dados do estudo da distribuição biológica realizados em camundongos, encontram-se nas tabelas 8 e 9, expressos em porcentagem dose/órgão (%Dose) e porcentagem dose/grama de tecido (%Dose/g de tecido), em função do tempo, respectivamente.

Tabela 8 - Porcentagem dose/órgão, sangue e plasma do IMP-¹³¹I em camundongos em função do tempo

TEMPO	MINUTO(S)		HORA(S)			
	15	30	01	02	06	24
ÓRGÃOS						
TIREÓIDE	0,13±0,02	0,15±0,02	0,29±0,02	0,46±0,06	0,72±0,08	0,31±0,04
PULMÃO	5,01±0,96	4,71±0,88	4,37±0,98	4,75±0,18	4,34±0,68	0,11±0,004
FÍGADO	15,65±2,56	15,91±1,86	15,13±2,96	10,61±0,70	8,62±0,74	0,35±0,11
INTESTINO	16,28±1,95	16,94±1,67	16,00±0,70	15,32±0,59	12,02±1,51	0,24±0,04
RÍNS	4,31±0,53	4,22±0,17	3,63±0,41	3,13±0,55	3,01±0,09	0,12±0,03
CÉREBRO	4,34±0,45	4,40±0,52	4,89±0,36	4,91±0,31	3,49±0,59	0,08±0,01
SANGUE	29,24±3,10	26,37±2,54	26,31±3,20	23,55±2,86	20,50±2,01	8,02±1,53

n = 6 - 9

Analisando-se os dados da tabela 8, observou-se que a captação pulmonar do composto apresentou um pico máximo de $8,75 \pm 1,10\%$ da dose administrada do IMP- ^{131}I no primeiro minuto, mantendo-se praticamente inalterado entre os tempos de 15 minutos a 6.

Oguchi e col. [14], em estudos realizados em humanos, verificaram que, quando o IMP- ^{123}I era injetado intravenosamente, uma alta radioatividade achava-se concentrada no pulmão.

A captação hepática e pulmonar obtida nos tempos de 1 e 24 horas (tabela 8), apresentou uma certa concordância, com os dados experimentais de Holman e col. [10] e Hoshi e col.[8]. A alta captação hepática na primeira hora, talvez seja, reflexo da atividade circulante de IMP- ^{131}I na forma íntegra e/ou como algum possível metabólito que, mesmo com a ação enzimática diversificada do fígado, esteja conseguindo manter a capacidade metabólica em seu campo de atuação.

A captação cerebral do IMP- ^{131}I demonstrou ser efetivamente boa, com um pico máximo de $4,91 \pm 0,31\%$ Dose em 2 horas e boa retenção cerebral tornando-o apropriado para realização de estudos clínicos tardios.

Tabela 9 - Porcentagem dose/grama do IMP- ^{131}I em camundongos em função do tempo

TEMPO	MINUTO(S)		HORA(S)			
	15	30	01	02	06	24
ÓRGÃOS						
PULMÃO	31,53±2,64	23,70±3,03	23,73±4,16	23,65±3,50	20,11±0,46	0,45±0,16
FÍGADO	13,86±1,44	14,27±1,84	13,86±1,18	12,26±1,15	9,64±0,91	0,24±0,06
INTESTINO	5,90±1,10	6,70±0,58	6,74±1,04	6,09±0,25	5,41±0,79	0,09±0,00
RINS	13,95±2,23	12,98±0,99	11,72±1,00	11,95±1,90	12,76±0,61	0,37±0,10
CÉREBRO	11,67±1,44	11,84±1,23	12,38±1,34	11,29±0,93	9,37±0,94	0,24±0,03

n = 6 - 9

Baldwin e col. [7], investigaram diferentes isômeros do IMP marcados com iodo-123 e, observaram uma maior afinidade a estrutura cerebral, do isômero *para*. Fazendo-se uma análise comparativa com os dados da tabela 9, verificou-se que a captação cerebral experimental obtida, é significativamente maior que a mencionada pelos autores (aproximadamente 70% maior).

A baixa captação apresentada pela glândula tireóide permite supor que praticamente não ocorreu deialogenação *in vivo* do radiofármaco.

Os valores obtidos para captação renal nos tempos de 30 e 60 minutos foram de $12,98 \pm 0,99\%$ Dose/g de tecido e $11,72 \pm 1,00\%$ Dose/g de tecido, respectivamente, mantendo-se constante por 6 horas. Dados estes semelhantes aos obtidos por Hoshi e col. [8] e, que indicaram ser esta, uma provável rota de eliminação do radiofármaco e seu(s) metabólito(s).

Acredita-se que, o IMP- ^{131}I e seu(s) metabólito(s), devam passar por um mecanismo de biotransformação sendo excretados do organismo na forma de ácido p-aminobenzóico, cuja rota principal de eliminação deste derivado, é a via urinária.

Observando-se a tabela 10, verifica-se uma eliminação fecal inexpressiva para os tempos de 6 e 17 horas, respectivamente.

Tabela 10 - Porcentagem dose de fezes excretada do IMP- ^{131}I em função do tempo

TEMPO (horas)	FEZES
06	0,21 ± 0,03
17	3,07 ± 0,40
24	3,65 ± 0,64
48	3,47 ± 0,26

n = 4 - 5

IV. CONCLUSÕES

Estabeleceu-se o protocolo de marcação do IMP com iodo-131, onde na tabela 11 encontram-se os valores dos parâmetros de marcação do IMP- ^{131}I escolhidos, após o estudo de otimização.

Tabela 11 – Parâmetros de marcação avaliados para obtenção do IMP- ^{131}I

PARÂMETROS DE REAÇÃO	CONDIÇÕES ESCOLHIDAS PARA CADA PARÂMETRO
TEMPERATURA (°C)	174 – 176
TEMPO..(min.)	30
MASSA DE ÁCIDO ASCÓRBICO (mg/ml)	2,0/10
pH FINAL	≅ 2,0
RELAÇÃO mg de IMP/MBq de Na ^{131}I	1/1 – 1/10 (3/111 – 3/1110)

A técnica de marcação do IMP com radioiodo foi eficaz e, de fácil preparo e obtenção.

O sistema cromatográfico utilizado para avaliação da pureza radioquímica foi adequado, obtendo-se uma porcentagem superior a 97%.do IMP- ^{131}I .

O radiofármaco obtido apresentou uma estabilidade do *in vitro* e *in vivo* e afinidade cerebral, tanto para estudos recentes como tardios.

V. REFERÊNCIAS

- [1] BENET, L.Z.and SHEINER. L.B.. **Farmacocinética: A Dinâmica da Absorção, da Distribuição e da Eliminação das Drogas**, p. 1-31. WEINER, N.. **Noradrenalina, Adrenalina e Aminas Simpatomiméticas**, p. 96-140. BLOOM, F.E.. **Transmissão Neuro-Humoral e o Sistema Nervoso Central**, p. 157-171. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W. e MURAD F.. *Goodman & Gilman's - As Bases Farmacológicas*

da Terapêutica, Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 71ª edição, 1987.

- [2] HOLMAN, B.L.; HILL, T.C.; LEE, R.G.L.; ZIMMERMAN, R.E.; MOORE, S.C. and ROYAL, H.D.. **Brain Imaging with Radiolabelled Amines.** *Nucl.Med.Anal.*, New York: Raven Press, p. 131-164, 1983.
- [3] PAUWELS, E.K.J.; ASKIENAZY, S.; VANKRROONENBURG, M.J.P.G. and BOK, R.. **Radiopharmaceuticals for Brain Perfusion Imaging.** In: THIRD INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON TECHNETIUM IN CHEMISTRY AND NUCLEAR MEDICINE, *Proceedings: Technecium and Renium in Chemistry and Nuclear Medicine*, Verona: Cortina International, v. 3, p. 687-698, 1990.
- [4] HOLMES, R.A.. **A Reawakening of Interest in Radionuclide Brain Imaging.** *J.Nucl.Med.*, v. 27, p. 299-301, 1986.
- [5] PAUWELS, E.K.J.; ASKIENAZY, S.; VANKRROONENBURG, M.J.P.G. and BOK, R.. **Radiopharmaceuticals for Brain Perfusion Imaging.** In: THIRD INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON TECHNETIUM IN CHEMISTRY AND NUCLEAR MEDICINE, *Proceedings: Technecium and Renium in Chemistry and Nuclear Medicine*, Verona: Cortina International, v. 3, p. 687-698, 1990.
- [6] WINCHELL, H.S.; BADWIN, R.M. and LIN, T.H.. **Development of I-123-labelled Amines for Brain Studies: Localization of I-123-Iodophenylalkyl Amines in Rat Brain.** *J.Nucl.Med.*, v. 21, p. 940-946, 1980.
- [7] BALDWIN, R.M.; LIN, T.H. and WU, J.L.. **Synthesis and Brain Uptake of Isomeric ¹²³I-iodoamphetamine Derivates.** *J.Nucl.Med.*, v. 23, p. 35-36, 1982.
- [8] HOSHI, H.; JINNOUCHI, S.; WATANABE, K.; VEDA, T.; KINOSHITA, K.; YAMAGUGHI, T. and TAKARA, Y.. **Biodistribution of N-isopropyl-p-Iodoamphetamine in mice.** *J.Nucl.Med.*, v. 15, n. 2, p. 127-131, 1988.
- [9] BALDWIN, R.M. and WU, J.L.. **In Vivo Chemistry of Iofetamine HCl Iodine-123 (IMP).** *J.Nucl.Med.*, v. 29, p. 122-124, 1988.
- [10] HOLMAN, B.L.; ZIMMERMAN, R.E.; SCHAPIRO, J.R.; KAPLAN, M.L.; JONES, A.G. and HILL, T. C.. **Biodistribution and Dosimetry of N-isopropyl-p-[¹²³I]-iodoamphetamine in the Primate.** *J.Nucl.Med.*, v. 24, p. 922-931, 1983.
- [11] GODOY, N.; REVECO, P.; MENA, P. and GIL, M.C.. **Síntesis de marcación y biodistribución de N-**

isopropil-¹³¹I-p-ioanfetamina (¹³¹IAMP). *Nucleotécnica*, ano 6, v. 10, p. 15-21, 1986.

- [12] ARAUJO, E.B. de.. **Conjuntos de Reativos Liofilizados de Compostos Diaminoditiólicos para Marcação com Tecnécio-99m. Estudo Farmacocinético e Elaboração de Modelos Compartmentalizados dos Respectivos Complexos.** São Paulo: 1995. Tese (Doutoramento) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.
- [13] LOBERG, M.D.. **Radiotracers for Cerebral Functional Imaging - A New Class.** *J.Nucl.Med.*, v. 21, p. 183-185, 1983.
- [14] OGUCHI, K.; KASUGA, T.; SONE, S.; NAKANISHI, F.; ITO, A. and TANIZAKI, Y.. **Noninvasive Quantitative Measurement of Cerebral Blood Flow with sup 1 sup 2 sup 3 HMP. Lung Monitoring Method.** *J.Nippon-Igaku-Hoshasen-Gakkai-Zasshi*, v. 53, n. 6, p. 696-703, Jun 1993.

VI. ABSTRACT

The development of this work was based on a great interest from the medical class in the utilization of chloridrate of N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) labeled with ¹²³I, for brain perfusion avaluation. Studies were performed to optimize the labeling parameters of IMP with ¹³¹I using nucleophilic substitution: temperature and, time reaction, ascorbic acid mass, pH and relation IMP mass/radioiodo activity, and stability of the final product. Radiochemistry purity method used showed to be efficient, quick and of easily handling for routine production. Biological distribution studies were performed in mice to determine the percent administered dose in the blood, different organs and whole body after intravenous administration of the radiopharmaceutical. The product crossed the intact blood brain barrier, allowing a follow up of further studies after the intravenous administration of the radiopharmaceutical. The principal elimination route ¹³¹I-IMP was the urinary. Based on the results from radiochemical purity, stability and biological behavior in laboratory animals, we concluded that the studied radiopharmaceutical presents all ideal characteristics for clinical use in brain studies in Nuclear Medicine.