

**CNEN/SP****ipen** Instituto de Pesquisas  
Energéticas e Nucleares**CONTROLE RADIOQUÍMICO E BIOLÓGICO DA METAIODOBENZIL –  
GUANIDINA (MIBG) MARCADA COM  $^{131}\text{I}$** **Marycel R. Figols de Barboza, Emiko Muramoto, Maria Tereza Colturato, Ródza da  
S. Valente Gonçalves, Nilda Petrona Sosa de Pereira, Maria Aparecida T. M. de Almeida  
e Constância Pagano Gonçalves da Silva**IPEN - PUB - 175**PUBLICAÇÃO IPEN 175****JULHO/1988**

**CONTROLE RADIOQUÍMICO E BIOLÓGICO DA METAIODOBENZIL-  
GUANIDINA (MIBG) MARCADA COM  $^{131}\text{I}$**

**Marycel R. Figols de Barboza, Emiko Muramoto, Maria Tereza Colturato, Ródza da S. Valente Gonçalves,  
Nilda Petrona Sosa de Pereira, Maria Aparecida T. M. de Almeida e  
Constância Pagano Gonçalves da Silva**

**DEPARTAMENTO DE PROCESSAMENTO**

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

**Série PUBLICAÇÃO IPEN**

**INIS Categories and Descriptors**

**B13.30**

**GUANIDINES**

**IODINE 131**

**ELECTROPHORESIS**

**STANDARDIZATION**

**RADIONUCLIDE KINETICS**

---

**IPEN - Doc - 3041**

**Publicação aprovada pela CNEN em 24.09.87**

**Note: A redação, ortografia, conceitos e revisão final são de responsabilidade do(s) autor(es)**

CONTROLE RADIOQUÍMICO E BIOLÓGICO DA METAIODOBENZIL-  
GUANIDINA (MIBG) MARCADA COM <sup>131</sup>I

Marycel R. Figols de Barboza, Emiko Muramoto, Maria Tereza Colturato, Ródza da S. Valente Gonçalves, Nilda Petrona Sosa de Pereira, Maria Aparecida T. M. de Almeida e Constância Pagano Gonçalves da Silva

RESUMO

Neste trabalho apresentam-se a padronização do Controle Radioquímico da MIBG-<sup>131</sup>I, por meio de eletroforese em tampão acetato pH 4,5 a 300V, durante 40 minutos e da distribuição biológica em rato Wistar por um tempo não superior a 60 minutos, após a administração do traçador.

RADIOCHEMICAL AND BIOLOGICAL CONTROL OF METAIODOBENZYL-  
GUANIDINE (MIBG) LABELED WITH <sup>131</sup>I

ABSTRACT

This study shows the standardization of the radiochemical control of MIBG-<sup>131</sup>I in electrophoretic system and also the biological control in Wistar rat for a period of time, not longer than 60 minutes after tracer administration.

INTRODUÇÃO

O cortex adrenal e as neoplasias foram estudados durante quase uma década com o uso do colesterol marcado com <sup>131</sup>I (6,2). Entretanto, para a medula adrenal não foi desenvolvido um radiofármaco adequado para detectar neoplasias, tais como, os feocromocitomas e neuroblastomas.

A função principal da medula adrenal é a síntese e armazenagem de catecolaminas, o que levou os investigadores, primeiramente, a usarem a dopamina e seus análogos (4) para avaliação dessa função. Foi observada uma similaridade funcional entre as células cromafínicas da medula adrenal e o nervo adrenérgico (3). Outros autores levantaram hipóteses de que compostos que tem afinidade pelo nervo adrenérgico poderiam localizar-se na medula adrenal e assim conseguiram as primeiras imagens usando um agente bloqueador adrenérgico, o bretilium, marcado com <sup>131</sup>I (8).

No começo do ano 60, apareceram dois agentes bloqueadores, o bretilium e a guanetidina, esta última de difícil marcação com radioisótopos gama emissores. Combinando a porção benzênica do primeiro produto e o grupo guanidina do segundo, pesquisadores obtiveram uma variedade de substitutos aralquilguanidinas, fáceis de marcar com radioiodo e com grande afinidade pela medula adrenal e o miocárdio.

---

(\*) Trabalho apresentado no II Congresso Geral de Energia Nuclear - de 23 a 26 de abril de 1988 - Rio de Janeiro.

. 2 .

Assim surgiram a "orto", "para" e metaiodobenzilguanidina. A posição do iodo na molécula parece ser crítica, pois mudando a posição "orto" para a posição "para", a captação pela medula adrenal decresce (8). Estas observações diferem dos trabalhos de Korn e col. (5).

A metaiodobenzilguanidina tem um mecanismo de captação e acúmulo igual ou idêntico a norepinefrina em nervos adrenérgicos periféricos (9) Wieland e col. (1980) relatam, em estudos realizados em cachorros que a MIBG tem uma maior afinidade adrenomedular que a paraiodobenzilguanidina e que esta seletividade é devida à estabilidade "in vivo", ou seja, resistência da MIBG a uma deiodação (9).

Estudos da citada droga em uma série de animais foram publicados estabelecendo também sua afinidade pelas glândulas salivares e miocárdio, órgãos que possuem inervação adrenérgica (7).

O objetivo deste trabalho é realizar o controle de qualidade radioquímico e de distribuição biológica em ratos normais da MIBG-<sup>131</sup>I produzida na Divisão de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP, e determinar os parâmetros adequados para um controle de qualidade rotineiro.

#### MATERIAL E MÉTODO.

MIBG-<sup>131</sup>I: Sintetizada e marcada de acordo com o trabalho de Almeida e col. (1), com uma atividade específica de 10 a 15 mCi/mg.

Controle Radioquímico: O sistema utilizado foi eletroforese em papel Whatman nº 1 tampão acetato pH 4,5, 300V, durante 40 minutos. As amostras foram analisadas 1, 3, 5, 7, 15 e 30 dias após a marcação. O material foi conservado a 4°C e à temperatura ambiente.

#### Controle Biológico:

Normais - ratos adultos, machos da raça Wistar, com peso médio de 250g, mantidos no biotério do IPEN-CNEN/SP.

Pré-tratados - os animais receberam por via oral 0,2 a 0,4 ml de iodepol, 15 min. antes da administração do traçador a fim de bloquear a glândula tireóide. Os animais foram anestesiados com uma solução de uretana (100mg/100g de peso).

Ensaio biológico: os animais foram injetados intravenosamente com uma dose individual de 40 a 60 µCi (0,1-0,2ml) de MIBG-<sup>131</sup>I e o sangue coletado 1, 4, 24 e 48 horas após administração do traçador, no qual foram sacrificados. Os órgãos (suprarenal, tireóide, rim, bexiga, baço, próstata, vesícula seminal, estômago, esterno, testículo, coração, pulmão, osso, fígado, coluna vertebral, intestino e músculo) foram retirados, lavados, pesados e a radioatividade determinada em um contador gama, automático, tipo poço, da Nuclear Chicago. Os resultados foram expressos em % de dose/g de tecido.

Outro grupo de animais recebeu uma dose de 80 µCi de MIBG-<sup>131</sup>I por via intravenosa. Realizaram-se cintilografias em um cintilador linear da Nuclear Chicago (PHO-DOT) 1, 4, 24 e 48 horas após a administração do

traçador.

## RESULTADOS

Na tabela I estão relacionados os resultados do controle radioquímico da MIBG-<sup>131</sup>I, mantida a 4°C e à temperatura ambiente e nos diferentes tempos após a preparação (1, 3, 5, 7, 15 e 30 dias). Observa-se uma pureza radioquímica de 99,1% e 89,2% no primeiro e quinto dia, respectivamente, nas amostras conservadas a 4°C. No entanto, as amostras conservadas à temperatura ambiente apresentam um rendimento radioquímico elevado somente até o segundo dia, decrescendo nos tempos sucessivos.

A Tabela II apresenta os resultados da distribuição biológica da MIBG-<sup>131</sup>I em ratos com glândulas tireóide bloqueada, (cada ponto é média de 6 animais).

Observa-se uma captação de 7,15% dose/g pela glândula suprarenal após 1 hora, decrescendo a 1,04% dose/g às 48 horas. A captação pela glândula tireóide foi de 2,41% a 1,98% às 24 horas, aumentando a 3,35% dose/g às 48 horas (provavelmente por não estar bloqueada neste período de tempo). Observa-se também captação elevada pelo coração, rim, pulmão e coluna vertebral na primeira hora. Todos estes órgãos apresentam uma captação decrescente da primeira até às 48 horas.

A fim de avaliar a captação da MIBG-<sup>131</sup>I em um tempo inferior à 60 min., foi realizado o mesmo ensaio biológico descrito anteriormente mas, sacrificando os animais 15, 30, 60 e 120 min. após administração da dose. A Tabela III mostra os resultados, expressos em % dose/g, da distribuição biológica da MIBG-<sup>131</sup>I nesse lote de animais. Observa-se uma captação de 8,47% dose/g na suprarenal aos 30 min., 3,05% no coração aos 15 min. e 0,23% na glândula salivar aos 15 min. A bexiga atinge 49,29% de captação aos 120 min.

As figuras I e II ilustram a curva de distribuição biológica da MIBG-<sup>131</sup>I em ratos com glândulas tireóide bloqueada e não bloqueada, em função do tempo após administração do traçador (1, 4, 24 e 48 horas) e em contagem/g tecido.

Nas figuras III, V e VI apresentam-se as cintilografias em ratos, de 1, 4 e 48 horas após administração do traçador. A glândula suprarenal, por ser de tamanho pequeno, aproximadamente 0,034g, não foi possível visualizar. Aparece bem nítida a eliminação do radiofármaco pelo rim e bexiga.

## CONCLUSÃO

O sistema utilizado para avaliar a pureza radioquímica da MIBG-<sup>131</sup>I mostrou-se eficiente e reprodutível. As amostras devem ser conservadas a 4°C para manter o radiofármaco estável, podendo ser utilizado até 3 dias após sua preparação.

No controle rotineiro da distribuição biológica, poderíamos considerar, somente, a glândula suprarenal, tireóide, rim e coração como parâmetros a serem analisados em um tempo não superior a 60 minutos, após ad

.4.

ministração do traçador (figura IV).

#### AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a colaboração de Marina Leonel da Silva e Alfredo dos Santos.

TABELA I  
CONTROLE RADIOQUÍMICO DA MIBG-<sup>131</sup>I

Temperatura		4°C		Temperatura ambiente	
Temp.	%	MIBG- <sup>131</sup> I	I <sup>-</sup> + IO <sub>3</sub>	MIBG- <sup>131</sup> I	I + IO <sub>3</sub>
Dias					
1		* 99,1	0,9	98,3	1,7
3		93,3	6,7	89,1	10,9
5		89,2	10,8	85,3	14,7
7		85,9	14,1	78,6	21,4
15		81,0	19,0	73,3	26,7
30		58,2	31,8	40,7	59,3

\* Média de 8 determinações

DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DE MIBG-<sup>131</sup>I (% DOSE/GRAMA)

Órgãos	Tempo	1	4	24	48
	(hora)				
1. Baço		0,31	0,89	0,23	0,06
2. Bexiga		0,16	8,46	0,51	0,14
3. Coluna Vertebral		3,55	0,21	0,05	0,02
4. Coração		4,78	0,37	0,18	0,05
5. Esterno		1,75	0,23	0,05	0,02
6. Estômago		1,96	0,68	0,18	0,04
7. Fígado		0,36	0,30	0,04	0,02
8. Intestino		0,32	0,53	0,05	0,01
9. Músculo		0,42	0,24	0,13	0,02
10. Osso		0,29	0,25	0,05	0,02
11. Próstata		0,72	0,57	0,25	0,07
12. Pulmão		2,07	0,89	0,11	0,03
13. Rim		3,50	2,53	0,12	0,03
14. Sangue		0,54	0,34	0,04	0,02
15. Supra renal		* 7,15	1,71	1,52	1,04
16. Testículo		0,41	0,13	0,04	0,01
17. Tireóide		2,41	1,73	1,98	3,35
18. Vesícula seminal		0,36	0,33	0,18	0,08

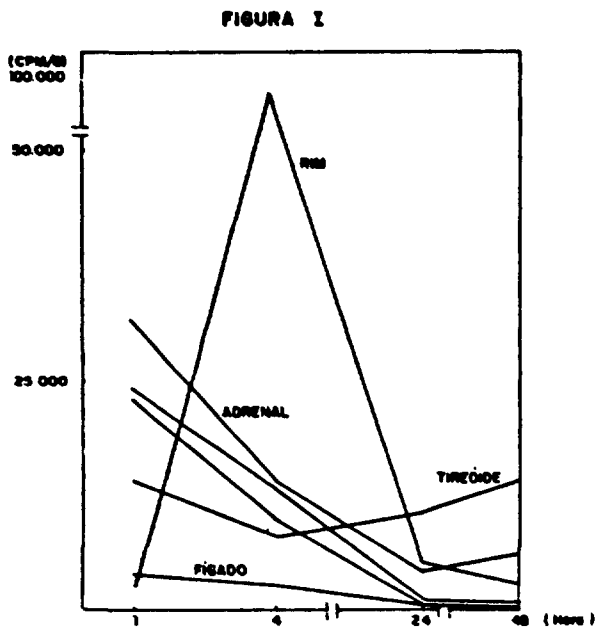
\* Média de 6 animais.



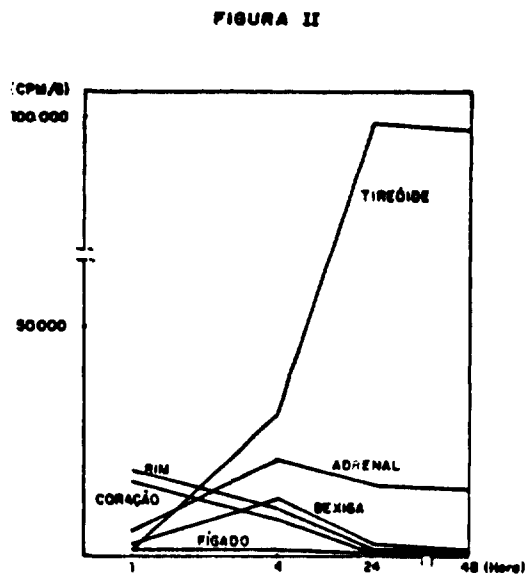
TABELA III  
DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DA MIBG-<sup>131</sup>I (% DOSE/GRAMA).

Órgãos	Tempo	15	30	60	120
	(min.)				
1. Baço		1,21	2,55	1,24	0,90
2. Bexiga		0,12	0,65	0,48	49,29
3. Coluna vertebral		0,29	0,34	0,64	0,32
4. Coração		3,05	4,68	5,20	3,32
5. Esterno		0,38	0,65	0,68	0,40
6. Estômago		0,53	0,81	0,91	0,78
7. Fígado		2,03	0,99	0,87	0,56
8. Glândula salivar		0,23	0,32	1,97	0,60
9. Intestino		0,63	1,68	1,30	0,99
10. Rim		3,97	6,84	6,50	2,17
11. Próstata		0,49	0,80	0,76	0,79
12. Pulmão		5,04	5,20	4,02	2,69
13. Sangue		0,32	1,20	0,45	0,24
14. Supra renal		*3,91	8,47	5,13	1,22
15. Testículo		0,21	0,07	0,10	0,06
16. Tireóide		1,49	1,70	1,46	2,55
17. Vesícula seminal		0,23	0,56	0,38	0,34

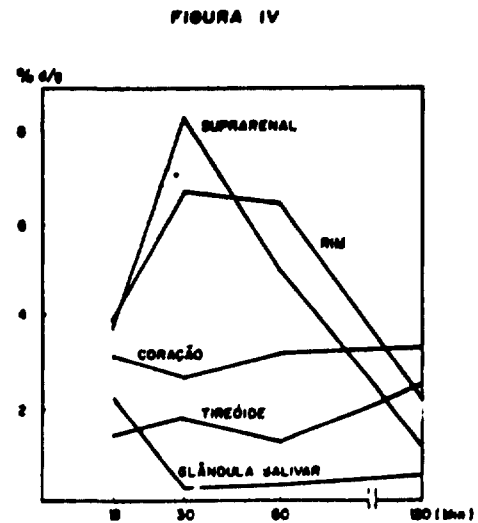
\*média de 6 animais.



CURVA DE DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DA MIBG-<sup>131</sup> EM RATOS COM A GLÂNDULA TIREÓIDE BLOQUEADA.

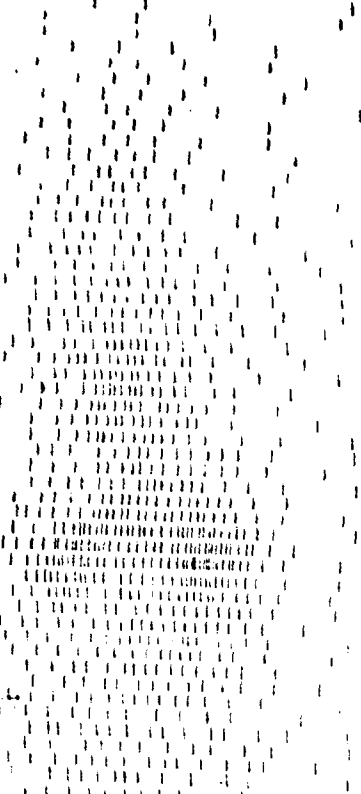


CURVA DE DISTRIBUIÇÃO DA MIBG-<sup>131</sup> EM RATOS COM A GLÂNDULA TIREÓIDE NÃO BLOQUEADA.



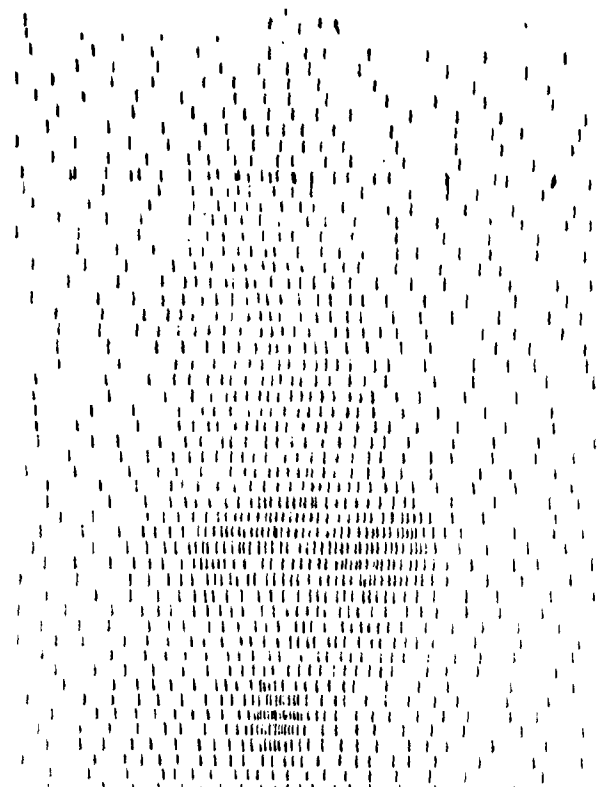
DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DA MIBG-<sup>131</sup> EM RATO WISTAR EXPRESSA EM % g/g DE TECIDO.

FIGURA III



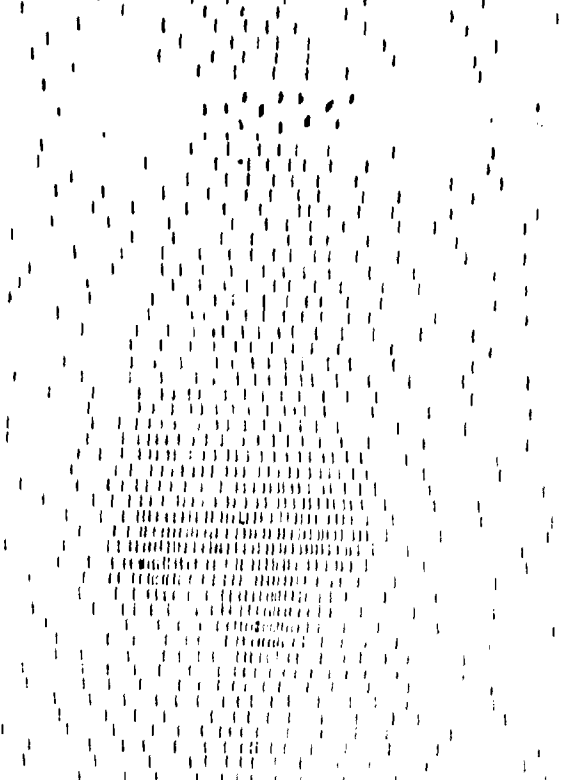
1 hora

FIGURA V



4 horas

FIGURA VI



48 horas

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, M.A.T; BARBOSA, M.F. de; COLTURATO, M.T. The synthesis of  $^{131}\text{I}$  - Metaiodobenzylguanidine In: COX, P.H. & TOUYA, E. eds. New perspectives in nuclear medicine. Pt.2: instrumentation, laboratory investigation and in vitro studies. New York, Gordon & Breach, 1985. p.81 (Monographs in Nuclear Medicine, 2).
2. BEIERWALTERS, W.H.; WIELAND, D.M.; YU, T.; SWANSON, D.P.; MOSLEY, S.T. Adrenal imaging agents rationale, synthesis, formulation, and metabolism. Sem.Nucl.Med. 7:5-21, 1978.
3. BURNSTOCK, G.; COSTA, M. Adrenergic Neurons. New York, John Wiley, 1975. p. 35-6.
4. ICE, R.D.; WIELAND, D.M.; BEIERWALTERS, W.H. Concentration of dopamine analogs in the adrenal medulla. J. Nucl. Med., 16:1147-51, 1975.
5. KORN, N.; BUSWINK, A.; YU, T. A radiolabeled bretylium analog as a potential agent for scanning the adrenal medulla. J.Nucl.Med. 18:87-9, 1977.
6. LIEBERMAN, L.M.; BEIERWALTERS, W.H.; CONN, J.W.; ANSARI; A.N.; NISHIYAMA, H. Diagnosis of adrenal diseases by visualization of human adrenal glands with 19-iodocholesterol. N.Engl.J.Med. 285-1387-93, 1971.
7. NAKAJO, M.; SHAPIRO, B.; SISSON, J.C.; SWANSON, D.P.; BEIRWALTERS, W. H. Salivary gland. Accumulation of meta- $^{131}\text{I}$  iodobenzylguanidine. J.Nucl.Med. 25:2-6, 1984.
8. WIELAND, D.M.; SWANSON, D.P.; BROWN, L.E. Imaging the adrenal medulla with an I-131-labeled antiadrenergic agent. J.Nucl.Med., 20:155-8, 1979.
9. WIELAND, D.M.; WU, J.J.; BROWN, L.E.; MANGNER, T.J.; SWANSON, D.P. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents. Adreno-medullary imaging with  $^{131}\text{I}$ -iodobenzylguanidine. J.Nucl.Med., 21:349-53, 1980.