

$^{99m}\text{Tc}$  Mercaptoacetilglicilglicilglicina: síntese, preparação de conjuntos de reativos liofilizados e estudos de distribuição biológica.

Maria Aparecida T. Marcilio de Almeida, Elena S. Hamada, Emiko Muramoto

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares-IPEN/CNEN-SP

O  $^{99m}\text{Tc}$  Mercaptoacetilglicilglicilglicina (S-Bz-MAG-3) se constitui em um substituto do o-hipurato de sódio  $^{131}\text{I}$  no estudo da função renal pois quando administrado em animais mostrou ser eliminado pelos túbulos renais como o o-hipurato (Hippuran)  $^{131}\text{I}$ . Tem porém a vantagem de ser adequado para imagens renais, melhor que o DTPA  $^{99m}\text{Tc}$ . A síntese do S-Bz-MAG-3 foi realizada em três etapas com rendimentos satisfatórios. Os estudos de distribuição biológica em camundongos demonstraram a afinidade do radiofármaco pelos rins e eliminação urinária adequada.

### INTRODUÇÃO

A substituição do o-hipurato de sódio  $^{131}\text{I}$  no estudo dinâmico da função renal tubular tem sido efetivada com a introdução de um novo radiofármaco marcado com  $^{99m}\text{Tc}$ , o mercaptoacetilglicilglicilglicina (S-Bz-MAG3). O produto anteriormente sintetizado por BRANDAU & FRITZBERG (2)(4) apresenta ligantes  $\text{N}_3\text{S}$  aptos à complexação com  $^{99m}\text{Tc}$ , sendo eliminado preferencialmente pelos túbulos renais: oferece portanto informes importantes em radiodiagnósticos.

A síntese foi realizada pelo método proposto pelos autores em três etapas.

O produto preparado sob forma de conjuntos de reativos liofilizados foi marcado com  $^{99m}\text{Tc}$  em pH 5,5 com rendimentos superiores a 97%. Os ensaios de distribuição biológica indicam captação renal preferencial e eliminação urinária do produto em torno

de 80% após 1 hora.

### PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

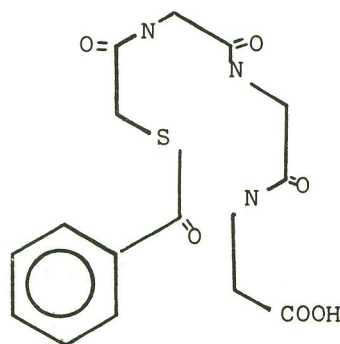
#### Síntese orgânica:

Etapa 1 - Preparação do ácido S-benzoiltioglicólico pela reação do cloreto de benzoi-la com o ácido tioglicólico.

Etapa 2- Preparação da N-Succinimida do ácido S benzoiltioglicólico com N-Hidroxi-succinimida em presença de N-N' diciclohexilcarbodiimida.

Etapa 3- Obtenção da S-Benzoilmercaptoacetilglicilglicilglicina (S-Bz-MAG3) pela reação de N-succinimida do ácido benzotioglicólico com glicilglicilglicina.

S-Bz-MAG3



Os espectros de RNM  $^1\text{H}$  confirmam as estruturas pretendidas.

#### Conjuntos de Reativos Liofilizados.

Cada frasco liofilizado recebeu a seguinte formulação: S-Bz-MAG3.....1mg  
gluconato de sódio...20mg  
 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ....30 $\mu\text{g}$

A marcação é realizada com a introdução de uma dada atividade (1 a 10mCi) de  $^{99m}\text{Tc}$  no frasco liofilizado e aquecimento em ba-

nho-maria durante 10 minutos.

O controle radioquímico foi realizado com análises cromatográficas em papel Whatman nº1, sistema ascendente com solvente acetone/água 60:40, onde o produto marcado tem  $R_f=0,6$ ; o  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  tem  $R_f=1,0$  e o  $^{99m}\text{TcO}_2$  tem  $R_f=0$ .

Análises em HPLC foram realizadas com solvente tampão fosfato pH6,0 0,1M/álcool etílico 95:5 em coluna  $C_{18}$  Bondapak radial.

#### Distribuição Biológica

Os estudos de distribuição biológica foram realizados em camundongos injetados pela via caudal, sendo que cada animal recebeu 0,1ml de solução de S-Bz-MAG3  $^{99m}\text{Tc}$  com 0,1 mCi cada. A média de animais utilizados foi de 3 para cada experimento.

#### RESULTADOS

Os rendimentos obtidos após as sínteses das três fases foram: Fase 1 :87% ; Fase 2: 50% ; Fase 3:80%. O ponto de fusão do S-Bz-MAG3 foi obtido em aparelho Thomaz acoplado em microscópio Bristolscope; o valor obtido foi de 193-195°C, de acordo com os dados da literatura(2).

Os espectros de  $\text{RNM-}^1\text{H}$  obtidos em aparelho Perkin-Elmer 60MHz tendo como solvente DMSO e referência interna o TMS apresentaram os seguintes picos para o S-Bz-MAG3:

$\delta = 3,7$  a  $3,8$  mult.  $\text{NCH}_2\text{CO}$

$\delta = 7,55$  a  $7,95$  mult. aromático

$\delta = 8,05$  mult.  $-\text{CONH}-\text{CH}_2$

Tabela Nº1- Biodistribuição do S-Bz-MAG3 em camundongos; % de radioatividade / g de órgão.

tempo	5 min.	10min.	30min.	60min.	120min.
órgão					
sangue/ml	1,05±0,22	0,90±0,10	0,21±0,05	0,30±0,03	0,10±0,01
rins	9,38±1,00	4,95±0,74	1,06±0,55	3,70±1,84	0,22±0,02
fígado	1,76±0,56	1,72±0,05	0,69±0,18	0,58±0,06	0,49±0,07
estômago	0,41±0,10	0,58±0,04	0,19±0,08	0,29±0,07	0,25±0,04
intestino	0,24±0,01	0,79±0,39	0,72±0,43	0,19±0,01	0,09±0,03

A marcação de S-Bz-MAG3 com  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (1 a 10 mCi) resultaram em rendimento superior a 97% apresentados pela análise cromatográfica em papel e HPLC. Estas apresentaram um pico com tempo de retenção de 8 minutos e um pequeno pico de impurezas em tempo de 5 minutos. O pico relativo à eliminação de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  foi de 3,5 minutos.

A eliminação urinária do S-Bz-MAG3 é da ordem de 80% após 24 horas em ratos Wistar mantidos em gaiolas metabólicas(1).

#### CONCLUSÕES

A síntese do S-Bz-MAG3 em três etapas pelo método proposto nos conduz à obtenção do produto com grau de pureza compatível com o uso a que se destina conforme dados analíticos de ponto de fusão e HPLC.

A produção dos conjuntos de reativos liofilizados (3) possibilitou a marcação do produto com  $^{99m}\text{Tc}$  com rendimentos satisfatórios. Isto pode ser demonstrado pelas análises cromatográficas e por HPLC(2).

A distribuição biológica em camundongos demonstrou que os rins são o órgão preferencial de captação do produto e a eliminação urinária superior à do o-hipurato de sódio após 1 hora da administração do fármaco(4).

Como conclusão podemos definir que a preparação do S-Bz-MAG3 é adequada para marcar com  $^{99m}\text{Tc}$  e pode ser empregada em radiodiagnóstico em Medicina Nuclear



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BANNISTER, K.; PENGLIS, S.; BELLEN, J.  
BAKER, R.; CHATTERTON, B. "Kit preparation of  $^{99m}\text{Tc}$  of Mercaptoacetyl triglycine: analysis, biodistribution and comparison with impaired renal function". J. Nucl. Med., N.Y. 31(9), 1568-1573, 1990.
- 2- BRANDAU, W.; BUBECK, B.; EISENHUT, M.; TAYLOR D. "Technetium 99m labeled renal function and imaging agents: synthesis of  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3 and biodistribution of by products". Intern. J. Radiat. Appl. Instrum. Part A; Appl. Radiat. Isot., Oxford, 121-129, 1988
- 3- BRATOUSS, A.; BLOTTNER, A. "Home made" Preparation und biologische Prüfung von  $^{99m}\text{Tc}$  MAG3; Med. Nucl., Berlin, 2, 124-132, 1990.
- 4- FRITZBERG, A.; KASINA, S.; ESHIMA, D., JOHNSON, D., "Synthesis and biological evaluation of Technetium 99m MAG3 as a hippuran replacement". J. Nucl. Med., N.Y., 27, 111-116, 1986.

## ENDEREÇO PARA CONTACTO

Maria Aparecida T. Marcilio de Almeida  
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. IPEN/CNEN-SP  
Caixa Postal Nº 11049  
CEP 05422-970  
São Paulo -SP