

Estudo dos sistemas cromatográficos para controle radioquímico de mertiatida (99m Tc)

Maria Cícera Cardoso Viana Matos e Margareth Mie Nakamura Matsuda
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN

INTRODUÇÃO

Radiofármacos são compostos que contêm substâncias com afinidade biológica que se ligam ao elemento radioativo (radionuclídeo ou radioisótopo), constituindo um fármaco radioativo com aplicações diagnósticas e terapêuticas na medicina nuclear. [1]

MAG3 na forma de pó liofilizado, estéril e apirogênico, reconstituído com eluato de pertecnetato de sódio, estéril e apirogênico, resulta no radiofármaco conhecido como mertiatida (99m Tc) para uso na medicina nuclear, para avaliação da filtração tubular no diagnóstico da insuficiência renal. [2]

A determinação da pureza radioquímica (%PRq) da mertiatida (99m Tc) tem sido objeto de estudo devido à complexidade na separação das impurezas de marcação. Um dos ensaios descritos nas farmacopeias americana e europeia é o controle radioquímico para a determinação de tecnécio hidrolisado por cromatografia em papel (CP), com fase móvel de acetonitrila e água (60:40) (v/v). Por ser de execução simples, Chen *et al.* e Straub *et al.* estudaram sistemas cromatográficos para $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ por cromatografia em camada delgada (CCD) e CP para uso rotineiro na determinação da %PRq da mertiatida (99m Tc). [2-4]

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é fazer um estudo comparativo entre os métodos por CCD e CP para determinação $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ no controle radioquímico da mertiatida (99m Tc).

METODOLOGIA

A radiomarcagem foi realizada em frascos de reagente liofilizado (RL) de MAG3 preparados no IPEN-CNEN/SP e reconstituídos com eluato de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ obtido de gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (IPEN-CNEN/SP). Foram utilizados os solventes metiletilcetona (MEC), acetato de etila (AE), e misturas nas proporções de (3:2), (1:1), (2:3), (4:7), (2:4), e tiras de CCD de ITLC-SG e TLC-SG para determinação da $\%^{99m}\text{TcO}_4^-$ e mistura de acetonitrila (ACN) e água purificada e tiras de papel Whatman 3MM (W3) e Whatman 1 (W1) na proporção de (1:1) para determinação da $\%^{99m}\text{TcO}_2$. Os suportes cromatográficos de ITLC-SG, TLC-SG, W3 e W1 foram preparados com 12,5 centímetros de comprimento e 1,5 de largura. Após a corrida cromatográfica, as tiras de CCD e CP foram secas, cortadas em segmentos de 1 cm e a radioatividade foi medida (cpm) em contador gama Perkin Elmer. Foram determinados os R_f de $^{99m}\text{TcO}_2$ e $^{99m}\text{TcO}_4^-$, tempo da corrida cromatográfica, $\%^{99m}\text{TcO}_4^-$, $\%^{99m}\text{TcO}_2$ e a %PRq. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP), com N=3.

Para obtenção de $^{99m}\text{TcO}_2$ utilizou-se solução de cloreto estano 2 mg mL⁻¹ e 1,0 mCi mL⁻¹ de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ hidrolisado com solução de NaOH 1 mol L⁻¹.

RESULTADO

Foram obtidos os R_f de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ nos sistemas cromatográficos estudados (Tab.1).

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ ficaram nas fitas nos R_f 0,9-1,0 e 0, respectivamente, com arraste de atividade maior nas fitas ITLC-SG e TLC-SG. Os resultados de $\%^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $\%^{99m}\text{TcO}_2$ nos diferentes sistemas estão relacionados na Tab.2 e 3.

TABELA 1: R_f de ^{99m}TcO₄⁻ e ^{99m}TcO₂.

Solvente	Impureza	R _f		
		ITLC-SG	TLC-SG	W3
MEC	^{99m} TcO ₄ ⁻	0,9-1	0,9-1	0,9-1
	^{99m} TcO ₂	0	0	0
MEC-AE (3:2)	^{99m} TcO ₄ ⁻	0,9-1	0,9-1	0,9-1
	^{99m} TcO ₂	0	0	0
MEC-AE (1:1)	^{99m} TcO ₄ ⁻	0,9-1	0,9-1	0,9-1
	^{99m} TcO ₂	0	0	0
MEC-AE (2:3)	^{99m} TcO ₄ ⁻	0,9-1	0,9-1	0,9-1
	^{99m} TcO ₂	0	0	0
MEC-AE (2:4)	^{99m} TcO ₄ ⁻	0,9-1	0,9-1	0,9-1
	^{99m} TcO ₂	0	0	0
MEC-AE (4:7)	^{99m} TcO ₄ ⁻	0,9-1	0,9-1	0,9-1
	^{99m} TcO ₂	0	0	0

TABELA 2: Valores de %^{99m}TcO₄⁻ (média±DP) em ITLC-SG e TLC-SG nos diferentes solventes.

Solventes	% ^{99m} TcO ₄ ⁻	
	ITLC-SG	TLC-SG
MEC	0,71±0,44	0,61±0,21
MEC-AE (3:2)	0,66±0,23	0,94±0,24
MEC-AE (1:1)	0,61±0,32	0,81±0,25
MEC-AE (2:3)	0,90±0,28	0,64±0,24
MEC-AE (2:4)	0,83±0,23	0,43±0,12
MEC-AE (4:7)	0,71±0,19	0,55±0,15
AE	0,81±0,21	0,85±0,22

Os resultados de %^{99m}TcO₄⁻ em ITLC-SG e TLC-SG em misturas de MEC e AE estão todos abaixo de 1%.

TABELA 3: Valores de %^{99m}TcO₂ (média±DP) em W3 e W1 em ACN:água purificada (1:1).

Solventes	% ^{99m} TcO ₄ ⁻	
	W3	W1
ACN-H ₂ O	0,61±0,21	0,64±0,52

Ambos sistemas foram eficientes na separação de ^{99m}TcO₂. O uso de W3 e W1 resultou %^{99m}TcO₂ de cerca de 0,6.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os sistemas cromatográficos estudados foram similares na separação de ^{99m}TcO₂ e ^{99m}TcO₄⁻ na determinação da %PRq de MAG3-^{99m}Tc. Os valores obtidos de %^{99m}TcO₂ e %^{99m}TcO₄⁻ resultam em %PRq acima de 98%, acima de 90 %, especificação das farmacopeias internacionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 63, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos. *Diário Oficial República Federativa do Brasil*, ANVISA, Brasília, DF, 23 dez. 2009.
- 2- Chen, F.; Decristoforo, C.; Rohrbacher, B.; Riccabona, G. A simple two-strip method to determine the radiochemical purity of technetium-99m mercaptoacetyltriglycine. *Eur. J. Nucl. Med.*, v. 20, p. 334-8, 1993.
- 3- European Pharmacopoeia, 9. ed., Strasbourg, Council of Europe, v. 1, 2018.
- 4- Straub, M.; Leresche, M.; Pilloud, C.; Devynck, F.; Stritt, N.; Hesselmann, R. A new two-strip TLC method for the quality control of technetium-99m mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc-MAG3), *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 3:5; p.1-16, 2018.

APOIO FINANCEIRO AO PROJETO

Agradecimento ao CNPq pelo suporte financeiro e ao CR pela infraestrutura.