



## International Joint Conference Radio 2019

### Metronidazol comercial radiomarcado com $^{99m}\text{Tc}$ : radiosíntese e controle de qualidade

Gonzalez<sup>a</sup> K. M. L.; Oliveira<sup>a</sup> R. C., Guimarães<sup>b</sup> F. F. L.; Oliveira<sup>b</sup> M. L.

<sup>a</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Av. Professor Moraes Rego, Recife/PE

<sup>b</sup>Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste, Av. Professor Luís Freire, Recife/PE

[kethyllemkt2@gmail.com](mailto:kethyllemkt2@gmail.com)

#### Introdução

Doenças infecciosas continuam sendo consideradas um dos principais desafios na prática clínica, acometendo grande parte da população mundial, principalmente pacientes em ambientes hospitalares. Dentre as técnicas utilizadas em medicina nuclear a radiomarcagem de leucócitos é considerada “padrão ouro” para identificação de sítios de infecção. Todavia, esta técnica não se mostrou eficaz na diferenciação entre processos infecciosos e processos inflamatórios estéreis, bem como na especificação do patógeno envolvido, se fazendo necessário a aplicação de métodos alternativos [1, 2].

O desenvolvimento e a utilização de antibióticos vem contribuindo significativamente com a estabilização e/ou erradicação de uma ampla gama de agentes infecciosos. Estas medicações associadas a traçadores radiativos, utilizados em medicina nuclear, trouxeram avanços na identificação, conduta terapêutica a ser adotada e acompanhamento da eficácia do tratamento em pacientes acometidos por quadros de infecção [3, 4].

Estudos utilizando metronidazol, antibiótico de amplo espectro e antiprotozoário, tem se mostrado eficaz na identificação de agentes infecciosos [5]. No entanto, os altos custos associados a este fármaco em sua forma padrão dificultam a incorporação clínica do mesmo como agente diagnóstico nos serviços de medicina nuclear. A justificativa para o desenvolvimento do presente trabalho partiu do interesse em diminuir os custos associados a esta técnica, bem como aumentar sua oferta. Diante do exposto, este trabalho teve por objetivo realizar a síntese do antibiótico metronidazol em sua forma comercial e posteriormente comparar os resultados obtidos aos encontrados na literatura para o metronidazol em sua forma padrão. Para radiomarcagem utilizou-se tecnécio-99-metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ), devido suas características químicas e físicas ideais.

#### Metodologia

A radiosíntese do metronidazol foi realizada baseada na metodologia adotada [5]. Para preparação do kit contendo o fármaco, 100 $\mu\text{g}$  de metronidazol comercial e 100 $\mu\text{g}$  de cloreto de estanho como agente redutor foram utilizados. Posteriormente, o pH foi ajustado para 5-5,5 com NaOH 0,5 N e HCl 0,1 N e a radiomarcagem ao  $^{99m}\text{Tc}$  foi realizada seguindo-se de incubação a temperatura ambiente por 30 min. Por se tratar de uma pesquisa experimental a atividade utilizada foi significativamente menor que a utilizada na clínica, desta forma, adotamos uma atividade de 1 mCi.

Para validação do método testes de controle de qualidade foram realizados. A obtenção da eficiência de marcação foi realizada por meio de cromatografia em papel Whatman 3mm, enquanto que a pureza radioquímica foi realizada por meio de cromatografia de camada delgada (CCD) com sílica gel (SG), denominadas fases estacionárias. Para as fases móveis foram utilizados dois solventes, acetona e NaOH a 0,9%. Nesta técnica, aplicou-se uma alíquota de  $^{99m}\text{Tc}$ -Met nas origens do papel e da placa e em seguida realizou-se a secagem e acomodação em 2 cubas, uma contendo acetona,

solvente utilizado para o papel Whatman, e a outra contendo NaOH a 0,9%, solvente utilizado para a placa, dando início a corrida. A contabilização dos resultados obtidos se deu por meio da contagem radioativa com activímetro do papel, cortado em duas partes iguais, e pela análise da CCD-SG por radiocromatografia nos intervalos de 1 a 4 horas.

### Resultados

A radiomarcção do antibiótico e antiprotozoário metronidazol em sua forma comercial ao  $^{99m}\text{Tc}$  obteve pH ajustado entre 5-5,5, estando de acordo com a Farmacopeia Americana e Farmacopeia Europeia para utilização clínica. Os resultados do teste de eficiência de marcação indicaram que na cromatografia com papel Whatman as contagens radioativas se deram apenas na origem de aplicação, onde estava contido o  $^{99m}\text{Tc}$ -Met e o  $^{99m}\text{Tc}$  hidrolizado, enquanto que na extremidade final do papel não se obteve contagens de  $^{99m}\text{Tc}$  livre, indicando uma eficiência de marcação de 100%. O teste de pureza radioquímica demonstrou os percentuais de  $^{99m}\text{Tc}$  hidrolizado e impurezas presentes no radiofármaco, onde foram observados respectivamente os seguintes percentuais de impurezas,  $\approx 20\%$  na primeira hora,  $\approx 40\%$  na segunda hora,  $\approx 60\%$  na terceira hora e  $\approx 80\%$  na quarta hora.

### Conclusões

A marcação do metronidazol comercial ao  $^{99m}\text{Tc}$  se mostrou eficaz, rendendo uma eficiência de marcação de 100%. A adaptação do método apresentou um custo reduzido, comparado aos encontrados na literatura, o que propicia significativamente a incorporação clínica. Além disso, a facilidade de manipulação e o tempo reduzido de preparação sugere que o radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -Met seja uma possibilidade a ser adotada nos serviços de medicina nuclear, contribuindo desta forma com o diagnóstico, conduta terapêutica e acompanhamento do tratamento em pacientes acometidos por quadros infecciosos.

### Referências

1. AULETTA, S.; GALLI, C.; LAURI, C.; MARTINELLI, D., et al. Imaging bacteria with radiolabelled quinolones, cephalosporins and siderophores for imaging infection: a systematic review. **Clin Transl Imaging**. 4: 229-252. 18 jul, 2016.
2. AHMED, N.; FATIMA, S.; SAEED, MA.; ZIA, M., et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -Ceftizoxime: synthesis, characterization and its use in diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. **J med Imaging and Radiat Oncol**. 63 (1): 61-68. Fev, 2019.
3. HARRIS, A.; CHANDRAMOHAN, S.; AWALI, R. A.; GREWAL, M., et al. Physicians' attitude and knowledge regarding antibiotic use and resistance in ambulatory settings. **Am J Infect Control**. 26 mar, 2019.
4. LOUREIRO, R. J.; ROQUE, F.; RODRIGUES, A. T.; HERDEIRO, M. T., et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Rev Port Sau Pub**. Vol 34, n 1. Mar, 2016
5. IQBAL, A.; NAQVI, S. A. R.; RASHEED, R.; MANCHA, A. Radiosynthesis and biodistribution of  $^{99m}\text{Tc}$ -metronidazole as an *Escherichia coli* infection imaging radiopharmaceutical. **Appl biochem biotechnol**. 185: 127-139. 02 nov, 2017.