



Memorias

Sección Química Nuclear

30° CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, CLAQ – 2012

47° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

27 al 31 de octubre de 2012, Cancún Quintana Roo, México

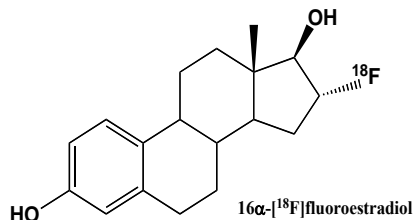


SÍNTESIS DEL RADIOTRAZADOR [18F]FES PARA USO PET, EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO OPORTUNO DEL CANCER DE MAMA

Gutiérrez Mata Ana Gabriela,¹ Rodríguez Hidalgo María del Rosario,¹ Alcalá Martín del Campo Yara María,² Kilbourn Michael.³

1Departamento de fisicoquímica, UNAM FESC Av. 1° de Mayo s/n, col. Santa María las Torres, CP 54730 Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México. 2Departamento de Investigación y Desarrollo, JUAMA S.A de C.V. Corregidora No. 380, col. Miguel Hidalgo, delegación Tlalpan, CP 14410, Distrito Federal, México. 3Departamento de Radioquímica y Radiofarmacia, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109 EEUU. gaby0715@hotmail.com

Se sintetizó el radiotrazador [18F]FES a través de una reacción protón – neutrón dentro de un ciclotrón. A tiempo inmediato se transporta a un módulo de síntesis añadiendo un precursor y así obtener el radiotrazador. Se le hicieron pruebas de purificación basado en la farmacopea de México, con la técnica HPLC para futuros ensayos clínicos en animales de laboratorio.



Introducción

El cáncer es la principal causa de muerte en México, ocupado ya el segundo lugar en mortalidad de los mexicanos. El proceso general de la síntesis química del [18F]FES es:

A. Separación del [18F], recuperación del H₂¹⁸O y elución del [18F].

El [18F] se separa del H₂¹⁸O, mediante una resina de intercambio iónico. Cuando el material blanco ([18F en H₂¹⁸O), pasa a través de la resina, el [18F] queda retenido en la misma.

Una vez recuperada el H₂¹⁸O, se eluye la resina con una solución que libere el [18F] para su utilización en la reacción de sustitución y se le realiza en ocasiones una destilación azeotrópica.



Memorias

Sección Química Nuclear

30° CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, CLAQ – 2012

47° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

27 al 31 de octubre de 2012, Cancún Quintana Roo, México



B. Síntesis e hidrólisis.

Consecuentemente, se agrega la solución de Carbonato de Potasio K_2CO_3 /Kryptofix 222 (resina), para formar el compuesto K^+F^- , y remover el agua que solvata al ión $[^{18}F]$, el cual se añade al precursor 3-O-Metoximetil-16 β , 17 β -O-Epiestrol-sulfona cíclica para llevar a cabo la sustitución nucleofílica S_N2 . Se utiliza como solvente acetonitrilo seco.

C. Eliminación de los grupos protectores.

Se lleva a cabo la hidrólisis del metoximetil (MOM), el cual es el grupo protector del intermediario de reacción entre el precursor y el $^{18}F^-$, con HCl 0.1 N.

D. Purificación y formulación.

Los productos colaterales de la reacción como son el carbonato, el fluoruro no reaccionado y el Kryptofix 222 deben eliminarse, lo que se lleva a cabo mediante varios cartuchos de extracción en fase sólida. El producto final $[^{18}F]FES$ se hace isotónico con NaCl concentrado y se esteriliza a través de un filtro antes de su administración.

Método experimenta y resultados.

1. Producción del ión $[^{18}F]$ fluoruro, producido por irradiación mediante un ciclotrón, utilizando agua enriquecida con Oxígeno – 18. ($H_2^{18}O$).
2. Se prepara una solución de 7 mg K_2CO_3 con 22 mg de kryptofix – 222 en una solución 1:1 H_2O/CH_3CN . y una vez concluida la reacción, esta se seca por evaporación azeotrópica. El residuo se reconstituyo con CH_3CN seco.
3. Se prepara el precursor con: 2 mg de 3-O-metoximetil-16, 17-0-sulfuril-16-epiestrol en 1 mL de CH_3CN . Una vez preparado el precursor, se calentó en configuración cerrada durante 10 min.
4. El CH_3CN se evapora a $95^\circ C$ y con un flujo de nitrógeno (N) al vacío.
5. Se toma 1 mL de una solución 0.2 N de HCl en el 90% de H_2O/CH_3CN y de igual manera el CH_3CN se evaporó a $95^\circ C$.
6. Se adiciona el HCl y se repitió dos veces la evaporación del CH_3CN .
7. Después de la evaporación del CH_3CN , el residuo se disolvió con una solución al 60% CH_3-CH_2-OH (etanol)/solución salina. Inmediatamente después se inyectó para la preparación de la columna HPLC.





Memorias

Sección Química Nuclear

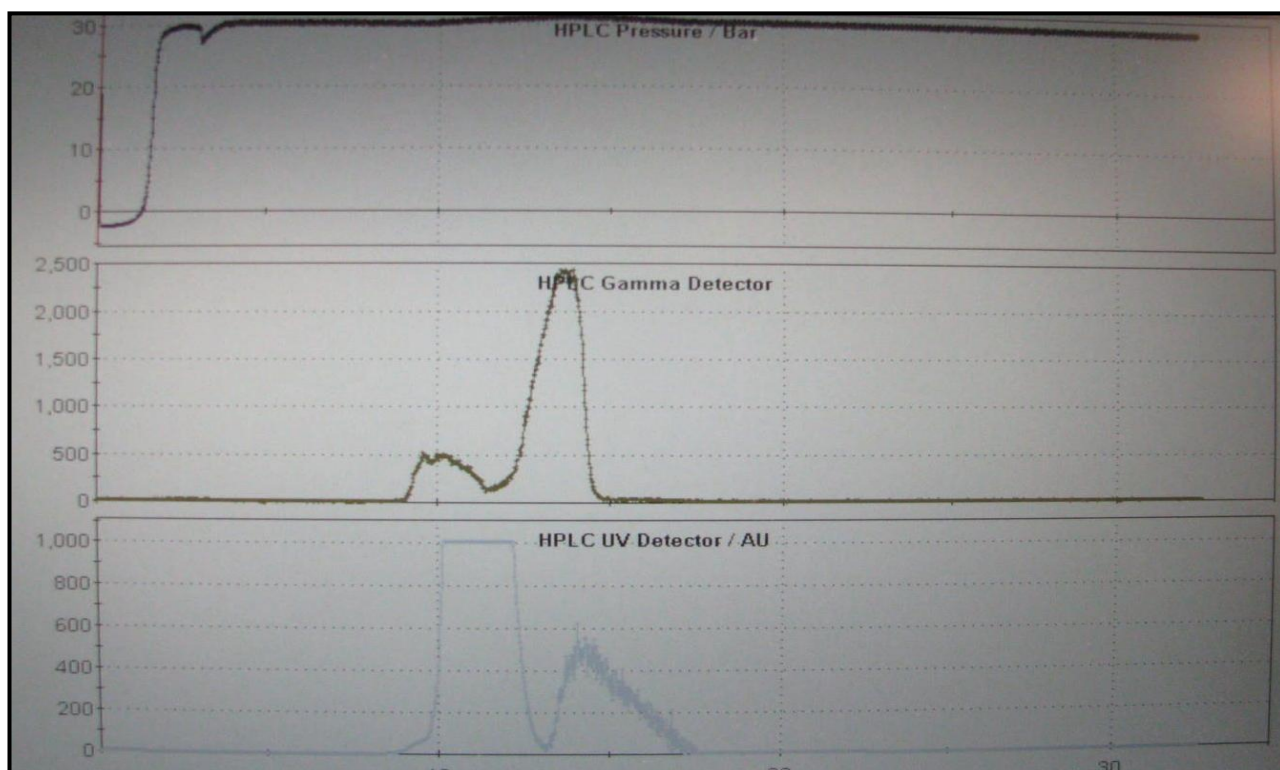
30° CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, CLAQ – 2012

47° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

27 al 31 de octubre de 2012, Cancún Quintana Roo, México



8. Se purifica el producto [^{18}F]FES por HPLC con un eluyente de $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ al 60% en H_2O con NaCl al 0.9%. Se USA un caudal de 1.5 mL/min.
9. El producto se eluye a los 13 minutos, y finalmente se almacena en un vial limpio.
10. Por último el producto final [^{18}F]FES se diluye en 10 mL de H_2O y se filtró a través de un filtro de 0.22 micras estéril (Millex – GV) en un vial estéril.



Gráfica 1 Cromatograma HPLC

De acuerdo a los cromatogramas obtenidos, se puede comprobar que presenta una pureza radioquímica y del radionúclido 100%, ya que el [^{18}F]FES eluye al mismo tiempo que el [^{18}F]FES estándar. Esto es:





Memorias

Sección Química Nuclear

30° CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, CLAQ – 2012

47° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

27 al 31 de octubre de 2012, Cancún Quintana Roo, México



Detector UV (280 nm)					
Tiempo de retención	Área	%Área	Altura	Anchura	S/N ASTM
7.858	671177	96	54707	1.242	2242.91

Tabla 1 Tiempo de retención del FES Estándar.

Resultados RAD (280 nm)			
Tiempo de retención	Área	%Área	Anchura
7.981	228849	100	0.73

Tabla 2 Tiempo de retención del producto final [^{18}F]FES .

Conclusiones

- De acuerdo a las investigaciones realizadas, fue posible conseguir las bases técnicas para llevar a cabo la síntesis del radiotrazador. Se logró identificar las bases generales para desarrollar la síntesis del radiotrazador más utilizado en la detección del cáncer de mamá.
- Se logró comparar las técnicas utilizadas en México para detectar el cáncer de mama, así como marcar que la tecnología PET en imagenología, detecta este mal con mayor precisión y podría ofrecer un tratamiento oportuno a la población que presente tumores mamarios y, mejorar la calidad de vida de la población mexicana en la actualidad.
- Se logró identificar de forma general, diferentes tipos de radiotrazadores para la detección del cáncer de mamá en seres humanos, así como sus propiedades, usos clínicos y tratamientos realizados en México.
- Se consiguió sintetizar el radiotrazador [^{18}F]FES de manera adecuada y con el tiempo necesario para realizar pruebas de purificación al instante y procurar reportar una mejor evaluación





Memorias

Sección Química Nuclear

30° CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, CLAQ – 2012

47° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA

27 al 31 de octubre de 2012, Cancún Quintana Roo, México



- De acuerdo a la literatura, el tiempo de vida media del [^{18}F]FES estándar (7.5 – 8.0 minutos) y el tiempo de vida media obtenido con el [^{18}F]FES usado (7.9 minutos), permite utilizarlo para próximos eventos clínicos ya que se encuentra en el rango permitido).

Bibliografía

- Benard F. (2008) [F-18]fluorinated estradiol derivatives for oestrogen receptor imaging: impact of substituents, formulation and specific activity on the biodistribution in breast tumour-bearing mice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1473-1479.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18360749>

- Römer F. (1999). Automated production of 16α -[^{18}F]FES for breast cancer imaging. *Nucl Med Biol* 26:473-479.

