



MX0500070

Congreso Internacional Conjunto Cancún 2004 LAS/ANS-SNM-SMSR/International Joint Meeting Cancun 2004 LAS/ANS-SNM-SMSR  
XV Congreso Anual de la SNM y XXII Reunión Anual de la SMSR/XV SNM Annual Meeting and XXII SMSR Annual Meeting  
Cancún, Q.R., México, 11-14 de Julio, 2004/Cancún, Q.R., Mexico, July 11-14, 2004

## La Radioquímica del [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG: La Primera Experiencia en México

**Fred Alonso López Durán**

Unidad PET-Ciclotrón

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Av. Universidad # 3000

Ciudad Universitaria, Coyoacán

México, D. F. C.P. 04500

[fred-alonso@correo.unam.mx](mailto:fred-alonso@correo.unam.mx)

### Resumen

El presente trabajo describe el método más utilizado para la síntesis de la 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-flúor-2-desoxi-D-glucosa, que es el radiofármaco más utilizado en la medicina nuclear en el diagnóstico del cáncer. El proceso consiste en dos reacciones químicas: i) [ $^{18}\text{F}$ ]-radiofluoración nucleofílica y ii) una hidrólisis catalizada por ácido. La primera reacción incorpora al [ $^{18}\text{F}$ ]-flúor marcado dentro del precursor orgánico 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-*O*-trifluorometanosulfonilo- $\beta$ -D-manopiranososa (triflato de manosa). El mecanismo de esta reacción es una sustitución nucleofílica bimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) con el ion [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoruro; en la segunda reacción, la hidrólisis ácida de los grupos acetilos protectores genera los grupos hidroxilos libres de la [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG. El proceso incluye una destilación azeotrópica y varios pasos de purificación.

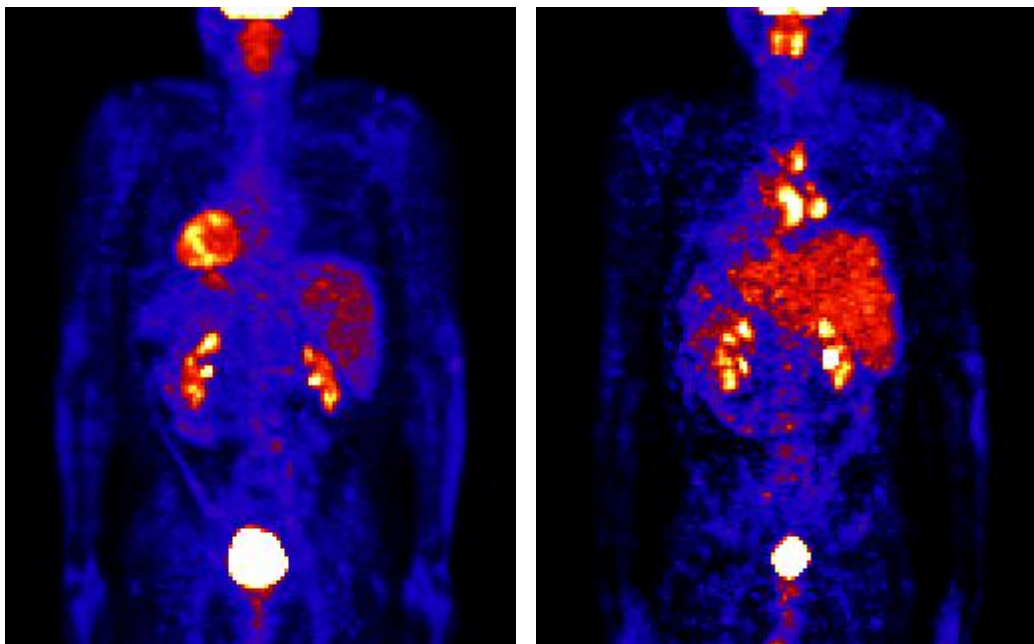
### 1. INTRODUCCIÓN

Han transcurrido dos años desde la inauguración del primer centro PET en nuestro país. La inauguración se celebró en el auditorio de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en enero de 2002 en donde se dieron cita distinguidas personalidades como el rector de la máxima casa de estudios, Dr. Juan Ramón de la Fuente; el Secretario de Salud, Dr. Julio Frenk Mora; el Director del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), Ing. Jaime Parada Ávila; entre otros. Las primeras palabras fueron por parte del Coordinador de la Investigación Científica, el Dr. René Drucker Colín (*El miércoles 9 de enero de 2002, quedara inscrito en la historia de la UNAM, como el día en que se llevaron a cabo los dos primeros estudio de Tomografía por Emisión de Positrones en México y dicho sea de paso en Latinoamérica...*). Es importante mencionar que el Dr. René Drucker es el formador del proyecto PET. Hace 12 años aproximadamente sometió un proyecto denominado "Instalación de un Ciclotrón y un Centro PET en México" ante el CONACyT cuando lanzó una convocatoria para MEGAPROYECTOS, y de esta forma obtener financiamiento para crear un Centro PET en la Universidad, el cual tras un largo proceso de evaluación, fue finalmente fue aprobado y firmado el 8 de diciembre de 1998, con un apoyo de un poco más de \$ 500, 000, 000 pesos. El proyecto PET pone en el más alto nivel académico a nuestra Universidad, que está siempre atenta de los requerimientos de la Sociedad Mexicana y se mantiene a la vanguardia en la Investigación

científica. La misión de la Unidad PET-Ciclotrón es brindar un servicio de excelencia con este tipo de tecnología única en el país, siendo la opción más certera en el diagnóstico del cáncer, proporcionando al país una esperanza y una gran expectativa de vida para el paciente que desafortunadamente padece este mal.

La intención del presente trabajo está encaminada en difundir en forma detallada el procedimiento más común para la síntesis de la 2-[<sup>18</sup>F]-flúor-2-desoxi-D-glucosa o simplemente [<sup>18</sup>F]-FDG, que es un radiofármaco marcado con un radioisótopo emisor de positrones (<sup>18</sup>F), el cual debido al gran auge que ha tenido en la medicina nuclear a nivel mundial como trazador del metabolismo de la glucosa en los tumores es conocido como el estándar de oro o “gold standard” en el diagnóstico del cáncer.

El estudio PET (por sus siglas en inglés: *Positron Emission Tomography*) o Tomografía por Emisión de Positrones es la avanzada técnica más avanzada de imagenología que emplea las propiedades especiales de la aniquilación de los positrones y de esta forma crea, con la ayuda de un software de una computadora, imágenes tridimensionales de la biodistribución de un radiofármaco en el organismo. En la Figura 1a y 1b se observan dos tomografías por emisión de positrones de cuerpo completo en seres humanos. En el primer estudio (Figura 1a) se observa una biodistribución normal del radiofármaco con diagnóstico negativo en la proliferación celular de cáncer y en el segundo estudio (Figura 1b) se observa un estudio positivo en la proliferación celular de cáncer con múltiples metástasis, nótese la diferencia significativa entre ambos estudios. Los dos estudios fueron adquiridos y procesados con la ayuda de un tomógrafo ECAT EXACT HR<sup>+</sup> (Siemens), empleando al [<sup>18</sup>F]-FDG como radiotrazador.



**Figura 1a y 2a. Estudios PET de cuerpo completo con el radiofármaco [<sup>18</sup>F]-FDG. a) Estudio normal y diagnóstico negativo en la proliferación celular de cáncer y b) estudio con diagnóstico positivo en la proliferación celular de cáncer con múltiples metástasis.**

A finales de los 70 y a principios de los 80, el desarrollo de la química radiofarmacéutica se centró principalmente en la síntesis de precursores, la exploración, el alcance y las limitaciones de las reacciones radioquímicas.[1,2] Durante los 90 se incrementó el interés hacia las aplicaciones de las reacciones radioquímicas, su optimización para la preparación de nuevos radiofármacos y las evaluaciones clínicas más detalladas de algunos radiofármacos sintetizados recientemente.[3]

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Preparación de un Radiofármaco

Muchas rutas sintéticas en la preparación de radiofármacos PET han sido desarrolladas durante las últimas décadas. [4] La gran mayoría de los trazadores PET son marcados con radioisótopos emisores de positrones tales como Carbono-11 y Flúor-18 ( $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ ) cuyas vidas medias ( $t_{1/2}$ ) son: 20 y 110 min, respectivamente. Las vidas medias ( $t_{1/2}$ ) del Nitrógeno-13 y Oxígeno-15 ( $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{O}$ ;  $t_{1/2} = 10$  y 2 min, respectivamente) son demasiado cortas para desarrollar síntesis radioquímicas de interés. En muchos casos, los radiofármacos marcados con  $^{15}\text{O}$  están limitados a agua ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ) algunos alcoholes como el etanol ( $\text{CH}_3\text{CH}_2^{15}\text{OH}$ ) y en el caso del  $^{11}\text{C}$  en algunos gases para estudios de inhalación ( $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ).[5] Para el caso del  $^{13}\text{N}$ , este radioisótopo es utilizado para sintetizar el nitrito, el nitrato y el amoníaco radiactivos.[6] El [ $^{13}\text{N}$ ]-Amoníaco, ha sido utilizado en estudios de perfusión miocárdica y viabilidad miocárdica, [7] en la síntesis del [ $^{13}\text{N}$ ]-*cis*-platino[8] y de algunos aminoácidos.[9-11] El [ $^{18}\text{F}$ ]-flúor posee numerosas ventajas sobre otros radionúclidos emisores de positrones, las cuales se comparan en la Tabla I con otros radionúclidos.

**Tabla I. Propiedades físicas del [ $^{18}\text{F}$ ]-flúor y de otros radioisótopos comúnmente empleados en la Radioquímica PET.**

Radionúclido	$t_{1/2}$	Decaimiento	Energía Máxima (MeV)	Actividad específica máxima (nmol)
Flúor-18	109.70 min.	$\beta+$ (97%) EC (3%)	0.635	$1.71 \times 10^9$
Carbono-11	20.24 min.	$\beta+$ (99%)	0.96	$9.22 \times 10^9$
Nitrógeno-13	9.96 min.	$\beta+$ (99%)	1.19	$1.89 \times 10^{10}$
Tritio	12.35 años		0.0186	$2.9 \times 10^4$

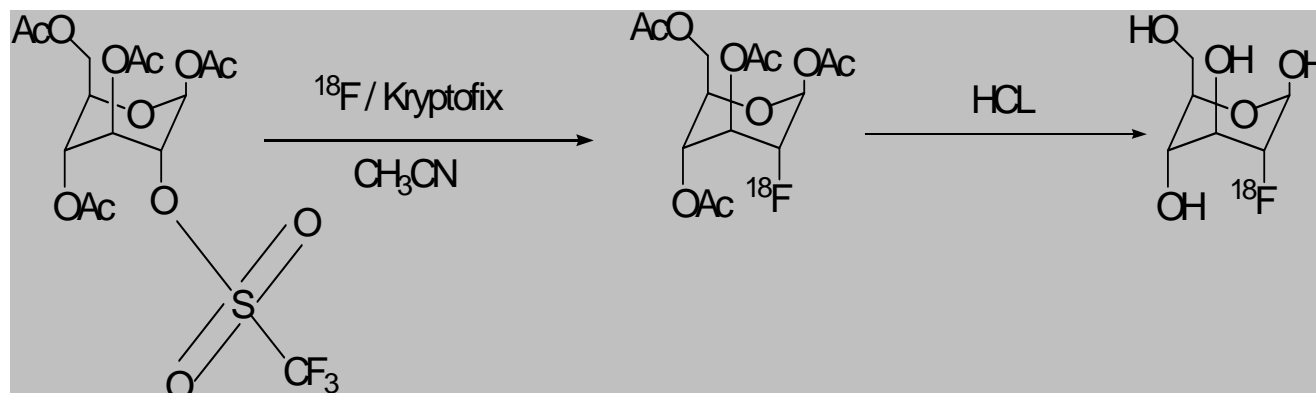
La incorporación del flúor en los fármacos orgánicos posee una larga y exitosa historia y es practicada extensivamente hoy en día.[12] El flúor tiene un impedimento estérico muy pequeño y exhibe energías de enlace carbono-flúor muy altas ( $486 \text{ KJ mol}^{-1}$  frente a 415 para el C-H y 332 para el C-Cl).[13] El flúor es extremadamente electronegativo (4.0 en la escala de Pauling) y la sustitución dentro de una molécula puede producir frecuentemente grandes cambios en las propiedades fisicoquímicas y biológicas. En algunos casos, la sustitución con el flúor produce

un derivado con propiedades farmacológicas aumentadas.[14] En relación a lo anterior el enlace carbono-flúor (C-F) es considerado como un reemplazo isostérico del hidrógeno, las diferencias en electronegatividades y la capacidad de enlace al hidrógeno se asemeja más a una sustitución por un grupo hidroxilo.

Empero, el flúor posee una larga historia en la industria química, muchos compuestos orgánicos polifluorados exhiben propiedades inusuales e invaluable.[15] A pesar de los años de esfuerzo, la síntesis de compuestos orgánicos fluorados ha adquirido una reputación como un área particularmente difícil, de gran talento y creatividad en la síntesis orgánica.[16] Grandes logros, han sido alcanzados en los años recientes por el uso de nuevas reacciones y nuevos agentes fluorados.[17,18] Debe tenerse siempre en consideración que las dificultades en la química sintética han persistido en la síntesis empleando el [<sup>18</sup>F]-flúor. Los radiofarmácacos marcados con [<sup>18</sup>F]-flúor son muy atractivos, desde el punto de vista físico, farmacológico y clínico.[19]

En años recientes, se ha visto un creciente interés en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas, algunos métodos han sido desarrollados extensivamente y son usados en muchos centros PET del mundo.[20] Con estos métodos de preparación (*i.e.*: sustitución nucleofílica con [<sup>18</sup>F]-flúor, [<sup>18</sup>F]-fluoración electrofílica y metilación empleando el [<sup>11</sup>C]-carbono) una gran variedad de compuestos biológicamente activos pueden ser sintetizados.[21-23]

El uso de métodos sintéticos modernos ha sido alentado y fomentado por la aparición de los módulos de síntesis (CTI®), los cuales son empleados para realizar un sin número de reacciones.[24] En el Esquema 1 se muestra la reacción para la síntesis del [<sup>18</sup>F]-FDG que se discutirá a detalle a continuación. En la Figura 2 se muestra el módulo de síntesis (vista frontal; vista interna; vista lateral y vista de la cámara interna para monitoreo del transcurso de la reacción); la unidad de control de procesos químicos o UCPQ (CPCU, por sus siglas en inglés: *Chemistry Process Control Unit*) que se utiliza para la producción del [<sup>18</sup>F]-FDG de forma rutinaria en nuestro laboratorio acorde a la metodología más utilizada. [25,26] Y en la Figura 3 se observa el panel de control del UCPQ el cual se emplea para operar el proceso de síntesis ya sea en forma manual o automática



**Esquema 1. Reacción para la preparación del radiofármaco [<sup>18</sup>F]-FDG.**



Figura 2. Módulo de síntesis; unidad de control de procesos químicos (UCPQ). A, vista frontal; B vista interna; C vista lateral y D cámara interna para monitoreo.

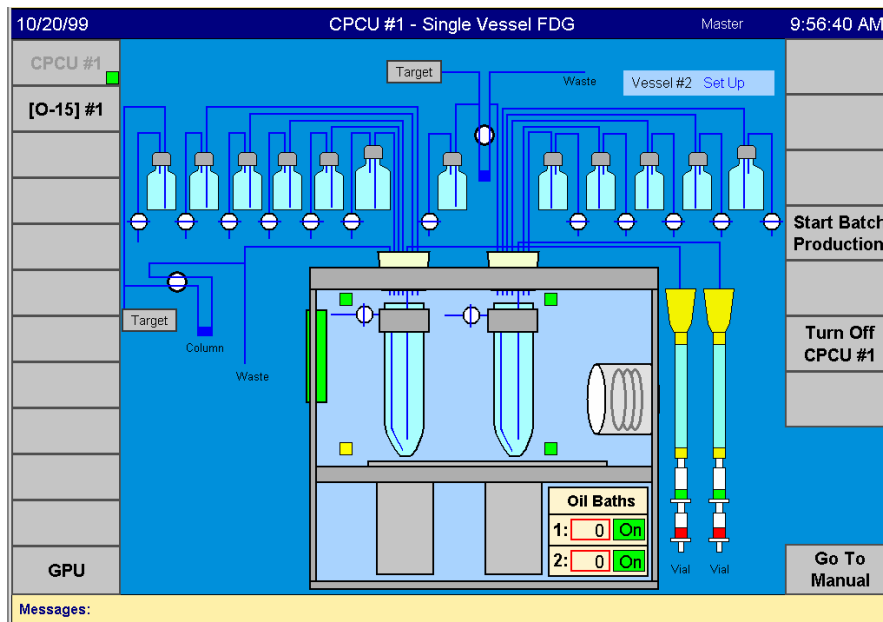


Figura 3. Panel de control del módulo de síntesis UCPQ.

Este módulo permite la síntesis continua de dos lotes de [<sup>18</sup>F]-FDG sin la necesidad adaptar todos los componentes que constituyen al UCPQ (los tubos de reacción, los contenedores, los viales con los reactivos, el sistema de purificación, etc.). En lo que respecta a la preparación del módulo para una segunda síntesis, implica que para aquellos módulos de síntesis que difieren de nuestra configuración, una exposición innecesaria al material radiactivo del personal que lleva a cabo esta tarea, lo cual hace de las instalaciones un lugar seguro de trabajo. Este módulo es configurado y cargado (adaptado de los componentes) sólo una vez para dos producciones de [<sup>18</sup>F]-FDG, de esta forma se elimina cualquier problema con una limpieza del módulo (la reconfiguración y el cargado de los componentes) para una segunda corrida, asimismo, el costo de producción se limita a la adquisición de un sola unidad (UCPQ) evitando la compra de dos módulos (UCPQ). Con este módulo, las síntesis radioquímicas son fáciles con tiempos de preparación cortos y rendimientos químicos altos (> 60%).

Algunos aspectos generales en la radioquímica PET tienen que ser considerados: i) el desarrollo de una nueva síntesis de un radiofármaco es una lucha contra el tiempo, debido al rápido decaimiento radiactivo de los radioisótopos (los tiempos de preparación de tres vidas medias son aceptables para obtener cantidades suficientes de un radiotrazador para los estudios clínicos) y ii) la cantidad de los reactivos que son utilizados (i.e.: radionúclido : molécula precursor, 1 : 1000). En la Tabla II se enlistan algunas características adicionales de los radionúclidos más usados en la técnica PET. Asimismo, se muestra las cantidades que son empleadas en promedio para una síntesis radioquímica. Además, el precursor está presente en un exceso de unos cuantos órdenes de magnitud en comparación con el reactivo radiactivo para que la probabilidad de detección al final de la reacción sea efectiva. Otro aspecto importante es la dilución isotópica de los radiotrazadores producidos para que en los volúmenes de trabajo (1 - 1.5 mL) exista la mayor cantidad de material radiactivo posible para la síntesis radioquímica (100 – 4000 mCi).

**Tabla II.: Diluciones isotópicas y cantidades de reactivos para el [<sup>18</sup>F]-flúor y [<sup>11</sup>C]-carbono.**

Isótopo	Actividad específica (TBq/mmol)		Cantidad (nmol)	
	Teórica	Práctica	Radiotrazador	Precursor
Carbono-11	3.7 x 10 <sup>5</sup>	50	8	2500
Fluor-18	6.6 x 10 <sup>4</sup>	200	2	1000

## 2.2 Radioquímica del <sup>18</sup>F

El [<sup>18</sup>F]-flúor es producido por una gran variedad de reacciones nucleares, algunas de ellas se ejemplifican en la Tabla III empleando aceleradores de partículas (aceleradores lineales y/o ciclotrones) y reacciones nucleares.[27] Actualmente, la mayoría de las instituciones que utilizan el [<sup>18</sup>F]-flúor para la síntesis de radiofármacos obtienen el radionúclido vía irradiación de blancos apropiados (material de partida en la producción del <sup>18</sup>F, i.e.: H<sub>2</sub><sup>18</sup>O) con la ayuda de un ciclotrón. Existen una gran variedad de blancos de uso cotidiano, usualmente, los blancos no son similares,

pero los diseños de éstos pueden reflejar las características particulares de los aceleradores de partículas disponibles y/o las necesidades individuales de cada centro de investigación.

**Tabla III. Reacciones nucleares empleadas para producir el [<sup>18</sup>F]-flúor utilizando aceleradores de partículas o reactores.**

$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(d,2p)^{18}\text{F}$ $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$ $^{16}\text{O}(\alpha,pn)^{18}\text{F}$ $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(^3\text{He},n)^{18}\text{Ne}, ^{18}\text{Ne}-^{18}\text{F}$ $^6\text{Li}(n,\alpha)^3\text{H}, ^{16}(\text{}^3\text{He},n)^{18}\text{F}$
---

### 2.2.1 Producción del [<sup>18</sup>F]-Flúor

El material de partida para la producción del [<sup>18</sup>F]-flúor, es el agua enriquecida con oxígeno-18, [H<sub>2</sub><sup>18</sup>O]. Para la producción del [<sup>18</sup>F]-flúor se han evaluado distintos proveedores del agua enriquecida con oxígeno-18, H<sub>2</sub><sup>18</sup>O, (Marsall, Rotem e Isotec) con el objetivo de explorar el costo-beneficio en: a) la seguridad radiológica; b) el control de calidad c) los costos unitarios y d) los rendimientos en la producción del [<sup>18</sup>F]-flúor, aunque no se ha encontrado diferencia significativa. La producción del [<sup>18</sup>F]-flúor, en forma aniónica [<sup>18</sup>F<sup>-</sup>]-fluoruro se realiza con un acelerador de partículas tipo ciclotrón. En la Figura 4 se muestra el acelerador RDS 111 de 11 MeV (por sus siglas en inglés: *Radioisotope Delivery System*), el cual ha sido diseñado para producir radionúclidos emisores de positrones (<sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>O). La irradiación del agua enriquecida con oxígeno, [H<sub>2</sub><sup>18</sup>O], empleando la reacción nuclear (*p, n*) es la más efectiva y la forma más conveniente para producir [<sup>18</sup>F]-flúor en grandes cantidades (35–70 GBq). En la Tabla IV se muestra algunos valores de las cantidades producidas por el ciclotrón. Muchos blancos del acelerador (targets) ya sea de plata o titanio han sido utilizados, aplicando, ya sea alta o baja presión durante el proceso de la irradiación del blanco (H<sub>2</sub><sup>18</sup>O). El material del blanco del RDS 111 empleado para producir el [<sup>18</sup>F]-flúor para el [<sup>18</sup>F]-FDG es de plata pura. La plata exhibe alta conductividad térmica aunque tiene la desventaja que durante el proceso de producción del [<sup>18</sup>F]-flúor, los coloides argénticos son formados durante el proceso de irradiación, lo cual causa un incremento en la presión del blanco del acelerador y disminuye el rendimiento del [<sup>18</sup>F]-flúor. Por el contrario, el titanio es inerte y el enfriamiento efectivo es problemático algunas ocasiones, en consecuencia el radioisótopo <sup>48</sup>V es producido, el cual contamina al agua enriquecida y ocasiona niveles de radiación altos en el blindaje (bunker) del ciclotrón por la acumulación en las hojas delgadas (foils) del blanco del acelerador.

Recientemente,[28] un blanco esférico de niobio ha sido probado y mostró resultados prometedores en su aplicación. El niobio es un metal inerte con una conductividad térmica mayor a la del titanio. A pesar de los prometedores resultados encontrados en otros centros PET en las producciones del [<sup>18</sup>F]-flúor en donde se utilizan blancos hechos de nuevos materiales (Ti, Nb) sólo se ha probado la plata (Ag) para producir el [<sup>18</sup>F]-flúor en la Unidad PET Ciclotrón UNAM.



**Figura 4. a) Vista panorámica del Acelerador de partículas tipo ciclotrón (RDS 111 de 11 MeV) y b) vista interna.**

El agua enriquecida con oxígeno-18,  $[H_2^{18}O]$ , es cargada en forma automática desde el controlador principal, después del proceso de irradiación el  $H_2^{18}O$  conteniendo al  $[^{18}F]$ -flúor, es descargada del blanco del acelerador y es transferida hasta el módulo de síntesis empleando una corriente de argón de alrededor de 40 psi. de presión a través de un tubo de polietileno de 1/16 pulgada de diámetro interno y una longitud de 10 mts aproximadamente. Generalmente, aproximadamente el 90% del agua enriquecida con oxígeno-18,  $H_2^{18}O$ , se recupera después de la irradiación.

### 2.2.2 Manipulación del $[^{18}F]$ -Flúor

Después del proceso de irradiación y una vez que se ha producido la cantidad necesaria del flúor-18 en el blanco del ciclotrón, éste es vaciado y posteriormente atrapado en una resina de intercambio iónico y separado del agua enriquecida ( $H_2^{18}O$ ) en una etapa posterior. Esta separación tiene dos propósitos: i) recuperar el agua enriquecida ( $H_2^{18}O$ ), la cual es excesivamente costosa y ii) la formación del anión fluoruro,  $[^{18}F^-]$ -fluoruro, en un ambiente anhidro. El agua enriquecida ( $H_2^{18}O$ ) es posteriormente recuperada por destilación. Las resinas de intercambio iónico son necesarias para atrapar los iones de  $[^{18}F^-]$ -fluoruro. El cartucho Sep-Pak<sup>®</sup> Light QMA (Waters), es adecuado para este propósito.

Este cartucho, está acondicionado en la forma de  $CO_3^{2-}$  y captura hasta un 95% del anión fluoruro  $[^{18}F^-]$ -fluoruro producido. Este dispositivo (cartucho Sep-Pak<sup>®</sup> Light QMA) está situado en el interior de una cámara de ionización o activímetro (Capintec Inc.) configurado para cuantificar la cantidad total de  $[^{18}F]$ -flúor producido por el ciclotrón, que en una etapa posterior se emplea para la síntesis radioquímica del  $[^{18}F]$ -FDG.



**Tabla IV. Valores de algunas producciones de [<sup>18</sup>F]-fluoruro con el acelerador de partículas tipo ciclotrón (RDS 111).**

Tiempo de bombardeo (min.)	Corriente (μA)	Actividad producida (mCi)
150	40	2000
90	40	1400
60	40	1150
30	40	600
120	20	220
60	20	150

El [<sup>18</sup>F]-flúor es extraído del cartucho (QMA), el cual es extraído como especie [<sup>18</sup>F]-fluoruro, empleando una disolución de carbonato de potasio (30.0 ± 2.0 mg., Sigma-Aldrich). Se ha descrito,[29-30] que otras sales de potasio, como el KHCO<sub>3</sub> u el oxalato de potasio y/o mezclas de ambos son utilizadas para disminuir la basicidad del medio de reacción, evitando las reacciones colaterales indeseables.

El K<sup>18</sup>F no es soluble en disolventes orgánicos comunes para la reacción del tipo S<sub>N</sub>2 (substitución nucleofílica bimolecular), por lo que un catalizador de transferencia de fase es emplea. Para este propósito se emplea las sales de tetraalquilamonio o los aminopoliéteres (150.0 ± 5.0 mg. de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazobicyclo (8.8.8) hexacosano, Sigma-Aldrich). El anión fluoruro, [<sup>18</sup>F]-fluoruro, reacciona exclusivamente en condiciones anhidras y pequeñas cantidades de agua generaran un campo de hidratación alrededor del anión fluoruro, [<sup>18</sup>F]-F, disminuyendo su reactividad.

Toda vez que el proceso de dilución del [<sup>18</sup>F]-fluoruro se lleva a cabo, se observa la disminución de la actividad asociada al [<sup>18</sup>F]-flúor registrada en el activímetro conforme la mezcla del carbonato de potasio/4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazobicyclo [8.8.8] hexacosano (Kryptofix 2.2.2) pasa a través del QMA, esta etapa de dilución transcurre en un periodo de tiempo de 2 minutos aproximadamente. El cartucho del QMA se coloca en el interior del activímetro con la finalidad principal de cuantificar la cantidad de material radiactivo. La actividad registrada en el cartucho QMA se emplea como referencia y posterior al proceso de extracción se recuantifica la radiactividad asociada al [<sup>18</sup>F]-flúor, el resultado se resta de la cantidad total a emplear en la síntesis de la [<sup>18</sup>F]-FDG de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$[A^{18}_{F^{-}}]_{\text{puntual usada en síntesis de la } [^{18}\text{F}]\text{-FDG}} = [A^{18}_{F^{-}}]_{\text{total obtenida en el ciclotrón}} - [A^{18}_{F^{-}}]_{\text{residual en QMA}}$$

Aproximadamente un 2% de la actividad total se queda como remanente en el QMA y en general aproximadamente un 98% del [<sup>18</sup>F]-flúor se empleará para la radiosíntesis del radiofármaco. El complejo fluorado (K/K 222)<sup>+</sup>/[<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup> es descargado hasta un tubo de reacción esférico de borosilicato tipo Pyrex (vessel), como se mostró en la Figura 2 y en la Figura 3. Actualmente, en el interior del módulo de síntesis se tiene situado una cámara de seguridad con detección infrarroja (Swann) con el objeto de monitorear el transcurso de la reacción. Finalmente, el proceso de dilución termina cuando se observa en la pantalla de la cámara (Daewooo) un volumen estimado de 1-1.5 mL de solución; como un dato curioso cuando ocurre este proceso en

el monitor de la cámara se observa una muy notable interferencia, muy similar a aquella observada cuando existe una mala recepción de algún canal de televisión, asumiendo de esta forma que el [<sup>18</sup>F]-flúor está presente en el fondo del tubo de reacción. Ésto ocurre por el efecto de la aniquilación de los positrones y la subsiguiente emisión de los fotones emitidos a 511 KeV.

### 2.2.3 Fluoración nucleofílica

Una vez que el complejo del [<sup>18</sup>F]-flúor es formado se somete a calentamiento para secarlo y solubilizarlo en la presencia del catalizador de transferencia de fase se realiza la sustitución nucleofílica. Las condiciones de reacción que son usualmente aplicadas se describen como: un calentamiento por 8 min. a una temperatura de 110°C, en un disolvente aprótico polar (acetonitrilo). El acetonitrilo anhidro (Sigma) es un disolvente muy común para este proceso y es el que actualmente se emplea. Otras posibilidades de disolventes son el dimetil sulfóxido (DMSO) y la *N,N*-dimetilformamida (DMF). El acetonitrilo tiene una ventaja adicional, la cual consiste en que puede ser removido fácilmente por evaporación (*p.e.* ≈ 80°C) en contraste con el DMSO y la DMF (*p.e.*: 189°C y 153°C, respectivamente). La remoción de los disolventes es muy importante en muchos métodos de síntesis, debido a que su presencia dificulta la purificación por HPLC. El DMSO y la DMF tienen la ventaja que en el transcurso de la síntesis radioquímica la presión de reacción es baja y durante el calentamiento de los tubos de reacción y en consecuencia la fuga de vapores radiactivos es un problema menos.

La molécula precursor debe contener un buen grupo saliente en la posición donde el radioisótopo es deseado que se localice al término de la reacción, se deberá tener en cuenta que la inversión de la configuración ocurre. Se ha descrito,[4] que pueden ser utilizados como grupos salientes los triflatos, tosilatos, mesilatos y nosilatos.

Con base a lo anterior, se utiliza la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-*O*-trifluorometanosulfonilo-β-D-manopiranososa (triflato de manosa) y las cantidades de esta han sido de 10-20 ± 5.0 mg. y se han utilizado diversas marcas (Advanced Biochemical Compounds, Fluka y SIGMA). El triflato de manosa se disuelve en acetonitrilo anhidro (1-2 ± 0.5 mL) y se pone a reaccionar con el complejo fluorado (K/K 222)<sup>+</sup>/[<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup>, el cual fue generado anteriormente, el ion (K/K 222)<sup>+</sup>/[<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup> desplaza al grupo del triflato del carbón-2 del triflato de manosa, rompiendo un enlace carbón-oxígeno y generando un nuevo enlace carbón-[<sup>18</sup>F]-Flúor (C-<sup>18</sup>F). Este desplazamiento ocurre, vía una sustitución nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2), la cual permite una completa inversión en la configuración del carbono-2 para formar la glucosa. Debido a la inversión de la configuración, no se produce la 2-desoxi-2-[<sup>18</sup>F]-flúor-D-manosa en la síntesis. En este proceso, el triflato de manosa reacciona con anión [<sup>18</sup>F]-fluoruro para producir un compuesto [<sup>18</sup>F]-fluorado (la 2-desoxi-2-[<sup>18</sup>F]-flúor-1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-manopiranososa). Una pequeña porción del triflato de manosa forma subproductos, incluyendo pequeñas cantidades de polímeros de azúcar, los cuales son purificados posteriormente.

Con este método de preparación, se sintetiza el [<sup>18</sup>F]-FDG con rendimientos químicos y actividades específicas altas (60% ± 10.0%, 30 ± 10 mCi/mL, n= 50). Una gran ventaja adicional del [<sup>18</sup>F]-flúor es la posibilidad de distribuir este radiofarmaco a hospitales (que tengan una cámara PET) relativamente lejanos del sitio de producción sin la necesidad de acceder a un acelerador de partículas tipo ciclotrón, cuyo costo de equipamiento de tecnología y equipamiento es de cantidades astronómicas. El [<sup>18</sup>F]-FDG, es el caballo de batalla en los distintos centros PET

para la investigación del consumo de glucosa por los tumores.[32] Para incrementar la eficiencia en la síntesis de la [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG, mucho empeño se ha puesto en la reducción del tiempo de reacción en la preparación del complejo [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorado y agilizar el paso de la [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoración.[33]

#### 2.2.4 Hidrólisis ácida

Debido a que en el triflato de manosa existen 4 grupos protectores, lo que procede es removerlos (desprotección), para este proceso se utiliza una solución de ácido clorhídrico 1.0 M (Sigma-Aldrich, aprox.  $2.0 \pm 0.5$  mL). Toda vez que el ácido clorhídrico se adiciona al vaso de reacción, se sumerge en el baño de aceite del módulo de síntesis (UCPQ, CTI®) el cual esta a una temperatura de  $110^{\circ}\text{C}$  por un periodo de 900 segundos (15 min.) adicionando un flujo de nitrógeno (25 psi). En la etapa de la hidrólisis ácida, los grupos acetilos de la tetra acetil-[ $^{18}\text{F}$ ]-FDG son convertidos en los grupos hidroxilo libres.

#### 2.2.5 Purificación y formulación del radiofármaco

Posterior a la etapa de la hidrólisis se obtiene el producto objetivo (la [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG) y algunos subproductos (polímeros de azúcar, compuestos fluorados, etc.) que no son de utilidad clínica y se procede a una purificación por cromatografía de fase reversa. El crudo de reacción (1-2 mL) es transferido hasta la parte superior de una columna de cromatografía de fase reversa (Econo-Column® 737-0716, BIO-RAD) las dimensiones de la columna son: 15 cm. de longitud y 0.7 cm. de diámetro interno y en la parte interna de la base inferior tiene un soporte con una cama de polímero poroso ( $28\ \mu\text{m}$ ) que retiene partículas muy finas, el cuerpo de la columna es de vidrio de borosilicato transparente, inerte y durable facilitando de esta forma la visualización del contenido interno de la columnas. En el interior de la columna cromatográfica de fase reversa hay dos tipos de resinas de intercambio iónico. La resina AG 11 A8 y la Resina AG 50W-X8 (BIO-RAD). La función de la primera resina es para remover los residuos del 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazobicyclo [8.8.8] hexacosano (Kryptofix) y la segunda resina se emplea en la remoción de los iones del carbonato de potasio, ácido clorhídrico y los grupos acetato provenientes de la desprotección del tetra acetil-[ $^{18}\text{F}$ ]-FDG. Al final de la columna está conectado un cartucho Sep-Pak® Plus C-18 (Waters) que remueve cualquier azúcar polimerizada en el transcurso de la hidrólisis. Al final del cartucho C-18 está conectado un cartucho Sep-Pak® Plus Alumina-N (Waters) cuya función es remover cualquier residuo del ion [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoruro sin reaccionar. El producto es diluido (10 mL aprox.) con agua estéril para inyección “libre de pirógenos grado USP” (Abbott Laboratories), hasta un vial vacío de 30 mL (Abbott Laboratories) estéril y libre de pirógenos, que en la parte superior tiene situado un filtro de membrana estéril (Millipore) introducido en la septa del vial con una aguja, este filtro posee un diámetro interior de  $0.22\ \mu\text{m}$  y a un lado del filtro de membrana se coloca un aguja para ventear el producto final. Finalmente, el vial con el producto final (agujas y filtros) se coloca dentro de un contenedor de tungsteno (W) para atenuar la radiación emitida por la [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG.

## 4. CONCLUSIONES

Con la ayuda de esta metodología de síntesis se puede preparar de forma rutinaria el [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG, en condiciones de: i) asepsia ii) seguridad radiológica, iii) calidad y iv) costos asequibles para

pacientes e instituciones interesadas en este radiofármaco. El rendimiento de la reacción (corregido por decaimiento) es de 60 % (n= 50, ± 10.0%) al término de la síntesis.

Basado en esta experiencia, se avecina un futuro alentador en la medicina nuclear utilizando el estudio PET en nuestro país, rompiéndose paradigmas en la utilidad de esta tecnología, revolucionando el diagnóstico de enfermedades introduciendo nuevas áreas tales como la imagenología PET, la síntesis “*de novo*” y el desarrollo de nuevas fronteras y las aplicaciones de la Radioquímica PET de <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O y <sup>18</sup>F.

## AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a la Coordinación de la Investigación Científica de la UNAM por las facilidades y recursos otorgados para la ejecución de las actividades de diagnóstico, investigación y desarrollo realizadas en la Unidad PET-Ciclotrón, al personal de la Unidad PET-Ciclotrón (Fis. Armando Flores Moreno, M. en C. Adolfo Zarate Morales, Q. Blanca Graciela Flores Castillo, TMN Antonio Manzo Sánchez, TMN Antonio Manzo Sánchez, TMN Isabel Porras Orta, TMN Luis Osorio Cardiel, LAE. Alejandro Martínez, Patricia Miranda Torres) y a los Profesores María de Jesús Durán Castañeda y José Luis López Corona por sus palabras de aliento en la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS

1. De Kleijen, J. P., “Organic synthesis with fluorine-18 a concise survey”, *J. Fluorine Chem.*, 10, 5, 341-350 (1977).
2. Knust, E. J., “Synthesis and quality control of aliphatic and aromatic <sup>18</sup>F-labelled compounds for probing metabolism in-vivo”, *et al, J. Fluorine Chem.*, 16, 6, 535-536 (1980).
3. Wolf, A. P., “Fluorine-18 chemistry and its application to positron emission tomography”, *J. Fluorine Chem.*, 23, 5, 412 (1983).
4. Elsinga, P. H., “Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography”, *Methods*, 27, 208-217 (2002).
5. Axel Müller, Ralph, et al, “Differential Patterns of Language and Motor Reorganization Following Early Left Hemisphere Lesion” *Arch. Neurol.*, 55, 1113-1119 (1998).
6. Parks, N. J., Kronh, K. A., “The synthesis of <sup>13</sup>N labeled ammonia, dinitrogen, nitrite, and nitrate using a single cyclotron target system”, *Int. J. App. Radiat. Isot.*, 29, 754-756 (1978).
7. Muzik, O., *et al.*, “Automated region definition for cardiac nitrogen-13-ammonia PET imaging”, *J. Nucl. Med.*, 34, 83-91 (1993).
8. Holschbach, M., Hamkens, W., Steinbach, A., Hamacher, K., Stöcklin, G., “[<sup>13</sup>N]Cisplatin: a fast and efficient on-line synthesis using a solid state support”, *Appl. Radiat. Isot.*, 48, 739-744 (1989).
9. Suzuki, K., Yoshida, Y., Shikano, N. y Kubodera, A., “Development of an automated system for the quick production of <sup>13</sup>N-labeled compounds with high specific activity using anhydrous [<sup>13</sup>N]NH<sub>3</sub>”, *Appl. Radiat. Isot.*, 50, 1033-1038 (1999).
10. Krivokapich, J, Barrio, J, Huang, SC, Phelps, M and Schelbert, H, “Dynamic positron tomographic imaging with nitrogen-13 glutamate in patients with coronary artery disease:

- comparison with nitrogen-13 ammonia and fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 16, 1158-1167 (1989).
11. Pages, Thierry, “Fluorination of aromatic compounds from 1-aryl-3,3,-dimethyltriazenes and fluoride anions in acidic medium: 2. synthesis of (S)-[<sup>18</sup>F]-3-fluoro- $\alpha$ -methylphenylalanine”, *J. Fluorine Chem.*, 107, 2, 329-335 (2001).
  12. Hudlicky, M., Pavlath, A. E., *Chemistry of Organic Fluorine Compounds: A Critical Review*, ACS Monograph Series No. 187, American Chemical Society, Washington. DC, USA (1995).
  13. Cotton, F. Albert, Wilkinson, Geoffrey, *Química Inorgánica Básica*, Editorial Limusa, S. A. de C.V., pág. 385 (2001).
  14. Filler, R., “Biologically-active fluorochemicals”, *J. Fluorine Chem.*, 33, 361-375 (1986).
  15. Extrand, C. W., “The use of fluoropolymers to protect semiconductor materials”, *J. Fluorine Chem.*, 122, 1, 121-124 (2003).
  16. Taylor, Roger, “Why fluorinate fullerenes?”, *J. Fluorine Chem.*, 125, 3, 353-476 (2004).
  17. Gildersleeve, D. L., *et al*, *J. Nucl. Med.*, 30, 752 (1989).
  18. Purrington, S. T., *et al*, *Chem. Reviews*, 86, 997-1018 (1986).
  19. Fowler, J. S, Wolf, A. P., The synthesis of carbon-11, fluorine-18, and nitrogen-13 labeled radiotracers for biomedical applications. Technical Information Center, U. S. Department of Energy, Monograph NAS-NS-3201, pag. 124.
  20. Wilson Alan A., Garcia, Armando, Jim, Li y Houle, Sylvian, “Radiotracer synthesis from [<sup>11</sup>C]-Iodomethane: A remarkably simple captive solvent method”, *Nuclear Medicine and Biology*, 27, 529 (2003).
  21. Vasdev, Neil, “Synthesis of [<sup>18</sup>F]-5-fluoro-3-nitro-L-tyrosine”, *J. Fluorine Chem.*, 1, 1, 9-14 (2003).
  22. J. de Vries, Erik F., Luurtsema, Gert, Brüssermann, Michael, Elsinga, Philip H., y Vaalburg, Willem, “Fully automated synthesis module for the high yield one-pot preparation of 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-DOPA”, *Appl. Radiat. Isot.*, 51, 389-394 (1999).
  23. J. Steel, Colin, Brady, Frank, Luthra, Sajinder K., Brown, Gavin, Khan, Imtiaz, Poole, Keith G., Sergis, Andrew, Jones, Terry y Price, Pat M., “An automated radiosynthesis of 2-[<sup>11</sup>C]thymidine using anhydrous [<sup>11</sup>C]urea derived from [<sup>11</sup>C]phosgene”, *Appl. Radiat. Isot.*, 51, 4, 377-388 (1999).
  24. Surya Prakash, G. K., A general method of halogenation for synthesis of  $\alpha$ -halodofluoromethyl ketones and [<sup>18</sup>F]-labeled trifluoromethyl ketones, *J. Fluorine Chem.*, 121, 2, 239-243 (2003).
  25. Padgett, H. C., Schmidt, D. G., Luxen, A., Bida, G. T., Satyamurphy, N., Barrio, J. R., “Computed-controlled Radiochemical Synthesis: A Chemistry Process Control Unit for the Automated Production of Radiochemicals”, *Appl. Radiat. Isot.*, 40, 5, 433-445 (1989).
  26. Hamacher, K., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, 27, 235 (1986).
  27. Kilbourn, Michael R., Fluorine-18 labeling of radiopharmaceuticals. Nuclear Science Series, Nuclear Medicine. NAS-NS-3203, 4-14 (1990).
  28. Zeilser, S. K., Becker, D. W., Pavan, R. A., Moschel R., y Rühle, H., “A water-cooled spherical niobium target for the production of [<sup>18</sup>F]fluoride”, *Appl. Radiat. Isot.*, 53, 449-453 (2000).
  29. Grierson, J. R., Shields, A. F., “Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]-fluoro-thymidine: [<sup>18</sup>F]-FLT for imaging of cellular proliferation in-vivo”, *Nucl. Med. And Biol.*, 27, 2, 143-156 (2000).

- 30.** Wester, H. J., Hamacher, K., Stöcklin, G., A comparative study of n.c.a. fluorine-18 labeling of proteins via acylation and photochemical conjugation, *Nucl. Med. And Biol.*, 23, 365-372 (1996).
- 31.** Grambhir, S. S, *J. Nucl. Med.*, 42, 1S-93S (2001).
- 32.** López-Durán, Fred Alonso, resultados por publicar.