

Radioquímica PET: Síntesis de 2-[¹⁸F]-flúor-2-desoxi-D-glucosa

Fred Alonso López Durán, Armando Flores Moreno, Adolfo Zárate Morales, Efraín Romo, Unidad PET–Ciclotrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México, D.F., CP 04510.

Resumen

El presente trabajo describe el método para la síntesis de la 2-[¹⁸F]-flúor-2-desoxi-D-glucosa, el radiofármaco de mayor uso en medicina nuclear para el diagnóstico del cáncer a nivel mundial.

Palabras clave: [¹⁸F]-FDG. Tomografía por Emisión de Positrones, PET, Radiofármaco.

Fred Alonso López Durán, Armando Flores Moreno, Adolfo Zárate Morales, Unidad PET–Ciclotrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, México, D.F., CP 04510.

1. INTRODUCCIÓN

La descripción de síntesis de la 2-[^{18}F]-flúor-2-desoxi-D-glucosa o simplemente [^{18}F]-FDG se describe en este trabajo, el cual es un radiofármaco marcado con un radioisótopo emisor de positrones, [^{18}F], que 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 en el diagnóstico del cáncer.

El estudio PET (por sus siglas en inglés: *Positron Emission Tomography*) o Tomografía por Emisión de Positrones es la 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 (ECAT, Siemens), las 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. Los dos estudios fueron adquiridos y procesados con la ayuda de un tomógrafo **ECAT EXACT HR⁺** (Siemens), empleando a la [^{18}F]-FDG como radiotrazador.

Figura 1a y 1b. Estudios PET de cuerpo completo con el radiofármaco [^{18}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.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

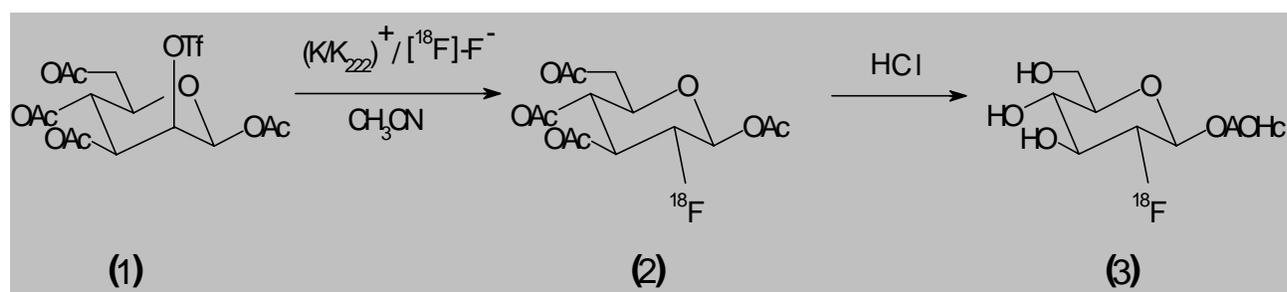
La irradiación del agua enriquecida con oxígeno, [H_2^{18}O], empleando la reacción nuclear $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ es la forma más efectiva y conveniente de producción del [^{18}F]-flúor en grandes cantidades (50-2000 mCi). En la **Figura 2** se muestra el acelerador de partículas tipo ciclotrón, RDS 111 de 11 MeV (por sus siglas en inglés: *Radioisotope Delivery System*), el cual está diseñado para la producción de radionúclidos emisores de positrones comunes en la Radioquímica PET (^{11}C , ^{18}F , ^{13}N y ^{15}O).

Figura 2. a) Vista panorámica y b) vista interna del Acelerador de partículas tipo ciclotrón (RDS 111 de 11 MeV).

Después del proceso de producción el radionúclido, flúor-18, es transferido hasta un dispositivo con la finalidad de capturar el material producido por el acelerador y posteriormente la actividad es medida en un activimetro. El [^{18}F]-flúor es extraído del cartucho (QMA) empleando una disolución de carbonato de potasio y un aminopoliéter formándose un complejo fluorado, $(\text{K/K } 222)^+ / [^{18}\text{F}]\text{-F}^-$, y posteriormente el complejo es descargado hasta un tubo de reacción esférico de borosilicato tipo Pyrex, como se muestra en la **Figura 3**.

Figura 3. Módulo de síntesis y panel de control.

El complejo fluorado $(\text{K/K } 222)^+ / [^{18}\text{F}]\text{-F}^-$, se pone a reaccionar con 15.0 ± 5.0 mg de la molécula precursora 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonylo- β -D-manopiranososa (**1**) (Sigma) disuelta previamente en acetonitrilo anhidro. El anion [^{18}F]-F⁻ desplaza al grupo del triflato del carbono-2, rompiendo un enlace carbono-oxígeno generando un nuevo enlace carbón- ^{18}F -flúor (C- ^{18}F), vía una sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), lo cual permite una completa inversión en la configuración del carbono-2. Debido a la inversión de la configuración, no se produce la 2-desoxi-2- ^{18}F -flúor-D-manosa en la síntesis. En este proceso se produce la 2- ^{18}F -flúor-2-desoxi-1,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-manopiranososa (**2**). Debido a que en el triflato de manosa (**1**) existen 4 grupos protectores, lo que procede es removerlos (desprotección), para este proceso se utiliza una disolución de ácido clorhídrico 1.0 M (2.0 mL, Sigma). Toda vez que el ácido clorhídrico se adiciona al vaso de reacción, se calienta a una temperatura de 107°C por un periodo de 15 min. Los grupos acetilos de la 2- ^{18}F -flúor-2-desoxi-1,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-manopiranososa (**2**) son convertidos en los grupos hidroxilo libres de la 2- ^{18}F -flúor-2-desoxi-D-glucosa (**3**). El producto objetivo y algunos subproductos formados (polímeros de la [^{18}F]-FDG, compuestos polifluorados, etc.) que no son de utilidad clínica son purificados por cromatografía de fase reversa. La síntesis completa de la [^{18}F]-FDG se muestra en el **Esquema 1**.



Esquema 1. Preparación del radiofármaco [^{18}F]-FDG.

Con este método de preparación, se sintetiza la [^{18}F]-FDG en rendimientos químicos y actividades específicas altas ($60\% \pm 10.0\%$, 50 ± 10 mCi/mL, $n = 50$) asimismo con tiempos de reacción bajos (50 ± 5 min). La [^{18}F]-FDG, es considerada el caballo de batalla en los distintos centros PET para la investigación del metabolismo de glucosa por los tumores.^[1] Para incrementar la eficiencia en la síntesis de la [^{18}F]-FDG, mucho empeño se ha puesto en la reducción del tiempo de reacción, en la preparación del complejo [^{18}F]-fluorado y agilizar el paso de la [^{18}F]-fluoración.^[2]

3. CONCLUSIONES

Con la ayuda de esta metodología se sintetiza la [^{18}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 % ($n= 50, \pm 10.0\%$) al término de la síntesis radioquímica el cual es mayor al descrito en la literatura para esta reacción.^[3-4]

Basado en esta experiencia, se avecina un futuro prometedor en la medicina nuclear, utilizando los estudios PET en México, 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 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{18}F .

4. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen 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. Asimismo se quiere extender un agradecimiento muy especial al personal de la Unidad PET-Ciclotrón (Alejandro Martínez Hernández, Patricia Miranda, Antonio Manzo, Ricardo Cárdenas, Luis Osorio, Isabel Porrás Orta) por su apoyo en la realización de este trabajo.

Nuestro profundo agradecimiento al Dr. Rene Drucker Colín.

5. REFERENCIAS

1. Grambhir, S. S, *J. Nucl. Med.*, **42**, 1S-93S (2001).
2. López-Durán, Fred Alonso, *in press*.
3. 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).
4. Hamacher, K., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **27**, 235 (1986).