

Otimização do Método de Preparo do Radiofármaco $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$

Thais Araujo Felix e João Alberto Osso Jr.
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN

INTRODUÇÃO

O ^{188}Re é um dos isótopos radioativos do Rênio de interesse na medicina nuclear, o qual é produzido por um gerador $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$. O interesse pelo ^{188}Re para aplicações terapêuticas é devido à meia-vida curta de 16,9 horas, emissão de partícula β^- e radiação γ ($E_\beta=2,2$ MeV, $E_\gamma=155$ keV) adequada para aquisição de imagens.

O radiofármaco $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{DMSA}$ tem sido amplamente utilizado no diagnóstico de tumores de tecidos moles, cabeça e pescoço e mostra uma alta especificidade para detecção de carcinoma medular de tireoide e metástase óssea em diversos tipos de cânceres [1]. Por outro lado, o $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$ tem chamado a atenção de pesquisadores devido às suas propriedades farmacocinéticas similares ao do $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{DMSA}$, assim esse radiofármaco poderia ser utilizado para o tratamento desses tumores [2, 3, 4]

OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo a otimização das condições de marcação do composto DMSA (ácido dimercaptosuccínico) com ^{188}Re preparado em um kit líquido à temperatura ambiente, obtendo um produto com purezas radioquímica, química e radionuclídica adequadas.

METODOLOGIA

O método de preparação do radiofármaco $\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$ está baseado naquele descrito por Bolzati et al. [5] com algumas

modificações, o qual utiliza uma formulação líquida sem aquecimento.

A técnica utilizada na determinação da pureza radioquímica, a qual coincide com o rendimento da marcação, do $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$ foi a Cromatografia por Camada Fina com base de alumínio (TLC-SG), sendo utilizada a acetona como fase móvel para separar o $^{188}\text{ReO}_4^-$ (Rf 1) do $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$ e do $^{188}\text{ReO}_2$ (Rf 0) e glicina (5%) para separar $^{188}\text{ReO}_2$ (Rf 0) do $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$ e do $^{188}\text{ReO}_4^-$ (Rf 1).

As variáveis estudadas foram pH (1;2,5;3;5), massa de cloreto estânico (0,2;0,5;1 mg), massa de oxalato de sódio (5;10,5;20;30 mg), massa de DMSA (1;2,5;5 mg), volume de $^{188}\text{ReO}_4^-$ (1;2;4 mL), tempo de reação (0;15;30;40 min) e estabilidade à temperatura ambiente e em gelo seco (2;4;6;24 h).

RESULTADOS

A preparação do $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$ baseia-se na formulação descrita por Bolzati et al [5]. A composição inicial do kit líquido foi: 2,5 mg de DMSA, 0,2 mg de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e 10,5 mg de oxalato de sódio ($\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$).

A primeira variável estudada foi o pH. Foi observado que com o aumento do pH há uma diminuição do rendimento da marcação. O melhor resultado (>95%) obtido foi com pH 2, o que confirma que é necessária condição ácida para se obter o radiofármaco desejado. No entanto, o rendimento da marcação se manteve por volta de 95% quando a massa do agente redutor, do oxalato de sódio e do DMSA foi variada e, assim, foi escolhida a menor massa de cada reagente. Além disso, não houve alteração no rendimento da marcação quando o volume de ^{188}Re foi

aumentado, ou seja, o fracionamento das doses em uma produção rotineira é possível.

As condições finais de marcação foram: pH=2, 0,5 mg de SnCl₂.2H₂O, 10,5 mg de Na₂C₂O₄, 1 mg de DMSA, 1 mL de ¹⁸⁸ReO₄⁻ e 15 minutos de tempo de reação. O produto final manteve-se estável por 24 horas tanto à temperatura ambiente como em gelo seco.

CONCLUSÕES

Os estudos realizados forneceram uma formulação para a preparação do radiofármaco ¹⁸⁸Re(V)DMSA com excelentes rendimentos de marcação e estabilidade. A vantagem desse método são as condições de produção, porque a reação ocorre à temperatura ambiente e não se faz uso de rênio não radioativo como carregador.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Bisunadan, M. M.; Blower, P. J. ; Clarke, S. E. M.; Singh, J.; Went, M. J. (1991). *Synthesis and Characterization of [¹⁸⁶Re]Rhenium(v)dimercaptosuccinic Acid: a Possible Tumour Radiotherapy Agent*. Appl. Radiat. Isot., **42**, 167-171.
- [2] Park, J.; Lee, T.; Choi, T. ; Cheon, G.; Choi, C.; Awh, O. *A comparative study of ¹⁸⁸Re(V)-meso-DMSA and ¹⁸⁸Re(V)-rac-DMSA: preparation and in vivo evaluation in nude mice xenografted with a neuroendocrine tumor*. Nuclear Medicine and Biology, **34**, p. 1029-1036, 2007.
- [3] Blower, P. J.; Lam, A. S. K.; O'Doherty, M. J.; Kettle, A. G.; Coakley, A. J.; Knapp Jr, F. F. (1998). *Pentavalent rhenium-188 dimercaptosuccinic acid for targeted radiotherapy: synthesis and preliminary animal and human studies*. Eur J Nucl Med, **25**, 613-621.
- [4] Salina, L. G.; Flores, G. F.; Murphy, C. A.; López, M. P.; Gutiérrez, S. H.; Nieto,

J. A. *Uptake of ¹⁸⁸Re(V)DMSA complex by cervical carcinoma cells in nude mice: pharmacokinetics and dosimetry*. Applied Radiation and Isotopes, **54**, p. 413-418, 2001.

- [5] Bolzati, C.; Boschi, A.; Licia, U.; Duatti, A.; Franceschini, R.; Piffanelli, A. *An Alternative Approach to the Preparation of ¹⁸⁸Re Radiopharmaceuticals from Generator-Produced [¹⁸⁸ReO₄]: Efficient Synthesis of ¹⁸⁸Re(V)-meso-2,3-Dimercaptosuccinic Acid*. Nuclear Medicine and Biology, **27**, p.309-314, 2000.

APOIO FINANCEIRO AO PROJETO

Bolsa PIBITI/CNPq
IPEN-CNEN/SP