

SÍNTESE DO RADIOTERÁPICO ^{186}Re -HEDP E ANÁLISE DE SUA ESTABILIDADE QUÍMICA

Barbara Lopes Machado e Sônia Aparecida Cammarosano Mestnik

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - CNEN / SP
TPI - Supervisão de Produção de Radioisótopos
Travessa R, 400
05508-900, São Paulo, Brasil
e-mail: bmachado@net.ipen.br

RESUMO

Os radionuclídeos emissores de partículas β^- , apresentam boas perspectivas em oncologia, por possuírem grande potencial radioterápico e inclusive, como paliativos da dor, causada pela metástase óssea. Como essas partículas possuem penetração pequena, são mais apropriadas em tratamentos de tumores médios e pequenos.

Entre esses radionuclídeos, encontra-se o Rênio-186 obtido em reator nuclear, a partir da reação $^{185}\text{Re} (n, \gamma) ^{186}\text{Re}$, o qual possui as seguintes características nucleares: $E_\gamma = 0,137$ MeV e emissões β^- de 1,07 e 0,93 MeV e $T_{1/2} = 3,7$ dias.

A finalidade da pesquisa é estudar, primeiramente, as condições ideais para a preparação do radioterápico ^{186}Re -HEDP (hidroxi-etileno-difosfonato), seu controle de qualidade e sua estabilidade química.

Nesta fase do trabalho analisa-se a estabilidade do complexo ^{186}Re -HEDP, por espectrofotometria no UV-VIS e por cromatografia em papel, e comparam-se as características dos produtos obtidos por meio de metodologias diferentes, com e sem a adição do ácido genticico na fase de redução do rênio.

1 INTRODUÇÃO

Os radionuclídeos mais adequados para a terapia paliativa do câncer metastático ósseo, são os emissores β^- de energia média (0,8-1,8 MeV). Esta radiação é suficiente para penetrar os poucos milímetros necessários da superfície óssea (1-5 mm), onde estão localizadas as células malignas, porém não é suficiente para comprometer severamente ou irreversivelmente a função da medula óssea.

Os resultados mais efetivos para este tipo de terapia, que se encontram na literatura, são obtidos principalmente com ^{32}P , ^{89}Sr , ^{186}Re e ^{153}Sm . A vantagem destes radionuclídeos e de seus compostos marcados está no fato, de que aproximadamente 50% da radioatividade administrada, deposita-se rapidamente nos ossos e o restante é eliminado em curto tempo por via renal.

Produção de Radionuclídeos. Independente do uso ao qual se destinam, os radionuclídeos podem ser produzidos em reatores de pesquisa ou em ciclotrons.

A maior parte dos emissores β^- podem ser produzidos em reatores nucleares com potência média (2 a 5 Mw) em quantidades significativas, mediante a irradiação de um alvo apropriado com nêutrons. Esta

produção é favorecida para aqueles núcleos alvos, que possuem secções eficazes de choque, para captura de nêutrons, relativamente altas.

O alvo mais apropriado para a produção de ^{186}Re é o rênio metálico natural. Para aumentar a atividade específica recorrem-se a alvos enriquecidos no isótopo estável de interesse. Neste caso, o enriquecimento deve ser superior a 95%, sendo que o inconveniente é o preço alto e pouca disponibilidade.

Reatores com fluxos superiores a 5×10^{13} n.cm⁻².s⁻¹ produzem ^{186}Re com atividades específicas mais altas, adequadas para a marcação de anticorpos monoclonais. Fluxos da ordem de $2-5 \times 10^{13}$ n.cm⁻².s⁻¹, alvos enriquecidos e períodos de irradiação de 5-7 dias são suficientes para a obtenção de ^{186}Re adequados para marcar compostos polifosfonados.

Considerando-se características atuais do reator IEA-R1, instalado no IPEN-CNEN/SP, obtêm-se atividades de ^{186}Re abaixo das desejadas para terapia, porém úteis para o desenvolvimento das pesquisas na área de Radiofarmácia.

Produção de Compostos Marcados para Uso em Radioterapia. Metodologia de Preparação do ^{186}Re -HEDP. A radioquímica associada ao tratamento de alvos

para a obtenção de ^{186}Re , com características apropriadas para sua incorporação a compostos orgânicos ou inorgânicos é relativamente simples, porque não requer a disponibilidade de equipamentos e celas de produção sofisticadas.

A preparação de radiofármacos de ^{186}Re é facilitada, pelo fato de sua química ser, em muitos aspectos, semelhante à do tecnécio, além de algumas diferenças importantes, particularmente: maior facilidade em ser oxidado a perrenato que o tecnécio a pertecnetato, fato este que afeta de forma diferente sua eficiência de marcação e a estabilidade "in vivo".

Para a obtenção do ^{186}Re -HEDP injetável, dissolve-se, a princípio, o rênio metálico ativado em H_2O_2 , formando-se assim o ácido perrênico e após, adiciona-se a esta solução NaOH ou NH_4OH dando formação ao sal correspondente.

A esta solução de ^{186}Re , contendo ^{185}Re como carregador, adiciona-se $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e o complexante hidroxietileno-difosfonato (HEDP). Em algumas referências bibliográficas cita-se também a adição de ácido gentísico. A solução é tamponada com acetato de sódio e os rendimentos de marcação esperados são $> 90\%$. O produto final, cujo pH deve estar na faixa 5,0-6,0, é então submetido ao controle de qualidade.

Objetivo do Trabalho. No presente trabalho propõe-se estudar a obtenção de ^{186}Re em Reator Nuclear e a preparação do radioterápico ^{186}Re -HEDP (hidroxietileno-difosfonato).

Pretende-se estabelecer as melhores condições de marcação, objetivando-se a obtenção de um produto quimicamente estável, com bons rendimentos e com características adequadas para uso em medicina nuclear.

II. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Preparação de alvos de Re para irradiação no Reator IEA-R1. Amostras de rênio metálico natural foram acondicionadas em ampolas de quartzo ou polietileno, as quais foram inseridas em recipientes de alumínio e irradiadas no Reator IEA-R1, instalado no IPEN-CNEN/SP. O fluxo de neutrons empregado foi de $1,0 \times 10^{13} \text{ n.cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ e o período de irradiação de 08 horas. O resultado médio das atividades obtidas ao final de 18 (dezoito) irradiações foi $(35 \pm 11) \text{ mCi}$ e a atividade específica $\cong 1,4 \text{ mCi/mg } ^{186}\text{Re}$.

Preparação de Perrenato de Sódio. Após a ativação e o decaimento apropriado, da amostra, efetuou-se a abertura da cápsula. Seu conteúdo foi transferido para um frasco tipo penicilina, as paredes da cápsula foram lavadas com H_2O_2 10 volumes e após, adicionada ao frasco.

Em seguida o frasco foi fechado com uma rolha de borracha contendo um respiro, e submetido a um aquecimento em temperaturas não superiores a 70°C por 01 hora, para que a reação se completasse; formando-se o

ácido perrênico. Isto é evidenciado pela total dissolução do rênio. Adicionou-se à solução límpida NaOH 25%, formando-se então o perrenato de sódio.

Diluiu-se então esta solução com soro fisiológico em um balão volumétrico de 100 ml.

Preparação dos meios reativos. Durante a primeira fase da pesquisa, variaram-se as concentrações dos reagentes para a avaliação dos rendimentos de marcação do ^{186}Re -HEDP e para o acerto do pH ideal, visando sua administração intravenosa (Tabela 1).

Pesaram-se, inicialmente, em um mesmo frasco, o HEDP, o $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e o ácido gentísico, quando presente no experimento e em seguida procedeu-se a marcação.

Antes da preparação do ^{186}Re -HEDP fez-se necessária a nitrogenação das soluções de acetato de sódio e de perrenato de sódio.

Tabela 1. Diferenças entre os Meios Reativos

Meio Reativo	1	2	3
Ácido Gentísico	ausente	ausente	presente
AcNa	0,85 M	1,0 M	38mg/ml

Marcação do HEDP com Rênio-186. Formação do ^{186}Re -HEDP. Iniciou-se a marcação pela adição de 5 ml de perrenato de sódio às soluções anteriores, sob nitrogenação constante e aquecimento em $90-95^\circ\text{C}$, durante 5 minutos.

O acerto de pH do produto marcado, para a administração intravenosa, foi realizado pela adição de AcNa. A nitrogenação foi interrompida após 5 minutos.

Nas preparações do complexo não radioativo (testes de estabilidade) manteve-se o tempo de aquecimento em 10 minutos.

Pureza Radioquímica do produto e Cálculos dos rendimentos de marcação. A pureza radioquímica do complexo ^{186}Re -HEDP foi analisada por cromatografia empregando-se papel Whatmann nº1 e 3MM. O perrenato livre e o rênio hidrolisado reduzido ($^{186}\text{ReO}_2$) foram determinados em dois sistemas separados, usando-se acetona e HEDP 0,01 M em solução salina 0,9% como solventes, respectivamente. Por meio desta análise, determinaram-se também os rendimentos de marcação.

Testes de Estabilidade. Verificou-se a estabilidade do complexo não radioativos, no decorrer do tempo, obtidos a partir de diferentes meios de reação, por meio de espectrofotometria no UV-VIS. Inicialmente, foram efetuadas varreduras completas dos espectros de absorção (190 a 900nm). Após a observação do pico característico do complexo, essa varredura foi restringida à região de 400-475nm (visível).

Devido à meia vida física do ^{186}Re ser de 3,7 dias e considerando-se seu uso, os controles de estabilidade do complexo foram efetuados nos seguintes intervalos de

tempo: 0, 2, 4, 6, 24, 48, 72 e 96 horas.

A estabilidade do complexo radioativo foi verificada por meio de cromatografia em papel, conforme procedimento citado na determinação da pureza radioquímica.

III. RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os produtos obtidos a partir dos procedimentos descritos anteriormente, apresentaram coloração castanha, característica do complexo Re-HEDP, em apenas 1-2 minutos de aquecimento. O rendimento médio das marcações com ^{186}Re foi $(96 \pm 3)\%$.

A absorbância máxima do complexo foi observada na região de 430 nm.

Analisando-se a Figura 1, verifica-se de maneira geral, que o complexo não radioativo apresenta-se quimicamente instável no decorrer do tempo, em temperatura ambiente. Entretanto, o produto obtido a partir do meio reativo 3 (presença de ácido gentísico) quando comparado com os demais, mantém certa estabilidade após 24 horas.

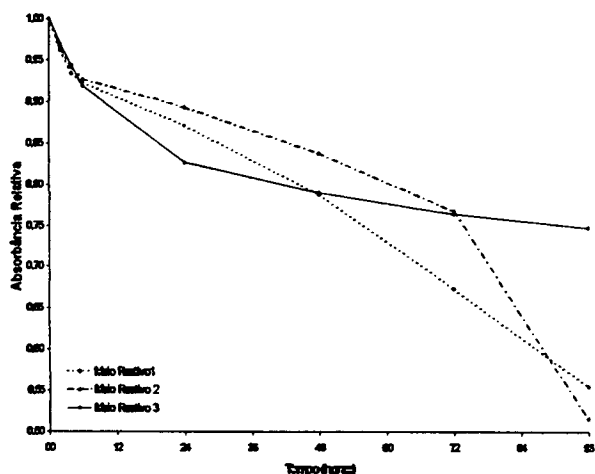


Figura 1. Estabilidade Química do Complexo Não Radioativo (Re-HEDP) em Temperatura Ambiente.

Já, as curvas apresentadas na Figura 2, que se referem ao complexo radioativo, mostram comportamento mais estável para os produtos dos três meios reativos, o qual é observado pela pequena variação em seus rendimentos de marcação até 48 horas. Quando se usou o ácido gentísico, a estabilidade se estendeu até 72 horas, podendo-se considerar um outro comportamento próximo, quando se usou acetato de sódio 0,85 molar.

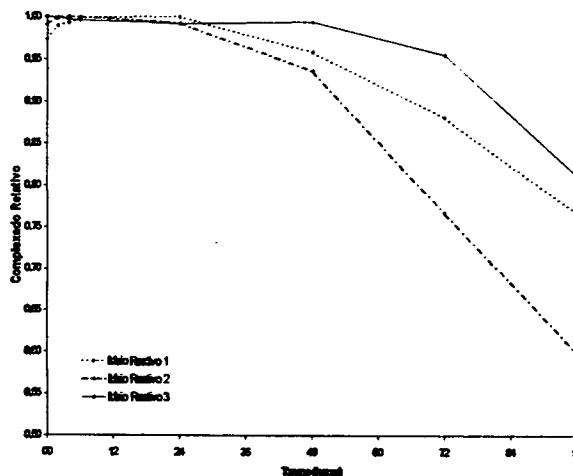


Figura 2: Estabilidade Química do Complexo ^{186}Re -HEDP em Temperatura Ambiente.

Pelo estudo realizado, conclui-se que em ambos os casos, complexo radioativo e não radioativo, a presença de ácido gentísico ao meio, conduz a um aumento da estabilidade química do produto, atuando portanto, como agente estabilizante da espécie formada.

Com relação à concentração do acetato de sódio, conclui-se que a concentração 0,85 M mostra-se mais favorável à obtenção de melhores resultados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à AIEA pelo auxílio financeiro à pesquisa, ao CNPq pelo apoio através de bolsa de iniciação científica e aos colaboradores David Antônio de Resendes (TPF), Edson Vieira Alves (TPC), Patrícia de Andrade Martins (TPC), Manoel Dervaldo F. Brandão (SPP), Celso Augusto Jacomini (SPP) e Matias Puga Sanches (SPP) do IPEN-CNEN/SP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] CALDEIRA-DE-ARAÚJO, A.; et al, Stannous Chloride Participants in Generation of Reactive Oxygen Species, *Ciência e Cultura*, vol. 48, 109-13, 1996
- [2] DENG HOU-FU, TAN TIAN-ZHI, A New Radiopharmaceutical for Bone Tumor Therapy - The Experimental Study of ^{186}Re -HEDP, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol.35, 76-78, 1994.
- [3] KLERK, J.M.H.; ZONNENBERG, B.A. et al, Dose Escalation study of rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate in patients with metastatic prostate cancer, *European Journal of Nuclear Medicine*, vol. 21(10), 1114-1120, 1994

[4] MACHADO, B. L., MESTNIK, S. A. C., et al, **Estudos para a Obtenção do Radioterápico ^{186}Re -HEDP**, Proceedings do VI Congresso Geral de Energia Nuclear, Rio de Janeiro, out/96

[5] VERA RUIZ, H., **Radionucleidos para la terapia paliativa del dolor en casos de metastasis osseas**, OIEA (Palestra ministrada no XIII Congresso ALASBIMN, Cartagena de Indias, Colombia, 18-22/ out/ 93

[6] VOLKET, W. A. et al, **Therapeutic Radionuclides: Production and Decay Property Considerations**, Journal of Nuclear Medicine, vol. 32, n° 1, 1991

[7] WANG FAN, JIN XIAOHAI et al, **Synthesis of $^{186}\text{Re}(\text{Sn})$ -HEDP and the control analysis of chromatographic methods**. (Trabalho apresentado no 6° Congresso Mundial da WFNMB, out/ 94)

[8] WEININGER, J.; A. R. KETRING and E. A. DEUTSCH. **^{186}Re -HEDP: A Potential Therapeutic Bone Agent**. Journal of Nuclear Medicine, vol. 23, 81-2, 1984

ABSTRACT

The beta emitting radionuclides are of great interest in Oncology. They present great potential as radiotherapeutics and also in palliative treatment of metastatic bone pain. Since their particles are of small ranges, they are adequate for small and medium tumor treatment.

Rhenium-186, one of these radionuclides, which nuclear properties are $E_{\gamma} = 0,137 \text{ MeV}$ e $E_{\beta^-} = 1,07$ and $0,93 \text{ MeV}$ e $T_{1/2} = 3,7$ days, is obtained by the $^{185}\text{Re} (n,\gamma) ^{186}\text{Re}$ reaction in nuclear reactor.

The purpose of this research is to study a method to obtain the radiotherapeutic ^{186}Re -HEDP (hydroxyethylidene diphosphonate), which has adequate characteristics for use in Nuclear Medicine.

After irradiation, the metallic rhenium is transformed in perrhenic acid, which with addition of NaOH becomes sodium perrhenate. The final product, ^{186}Re -HEDP, is obtained by the reaction of sodium perrhenate, in presence of the reducing medium (SnCl_2 and/or gentisic acid), with the complexing agent (HEDP) and specific conditions.

The radiochemical purity and chemical stability of ^{186}Re -HEDP are evaluated.