

INVESTIGAÇÃO DE IMPUREZAS QUÍMICAS E RADIOQUÍMICAS EM $[^{18}\text{F}]$ FLUOROMETILCOLINA

Aline Emília Panta Lacerda, Flávia Mesquita Costa e Juliana Batista da Silva
Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear – CDTN

INTRODUÇÃO

O ^{18}F FDG é o principal radiofármaco utilizado para o exame de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET). Entretanto, esse apresenta algumas limitações, sendo essencial a disponibilização de novos radiofármacos mais específicos e seletivos destinados a suprir as demandas na Medicina Nuclear.

O radiofármaco derivado de colina marcado com $[^{18}\text{F}]$ Fluoreto ($^{18}\text{F}^-$) é uma alternativa específica para tumores metastáticos e é considerado uma ferramenta valiosa para detecção de câncer de próstata, tumores cerebrais e câncer hepatocelular [1].

A colina é um sal de amônia natural utilizado pelas células como precursor para a síntese de fosfolípidos, que são componentes essenciais da membrana. Uma vez captada pelas células, a colina é metabolizada em fosforilcolina que é rapidamente utilizada para síntese de fosfolípidos. Quando radiomarcada pode ser aplicada para a localização e diferenciação de células tumorais, que possuem elevada captação devido à maior proliferação e metabolismo [2].

Para síntese de $[^{18}\text{F}]$ fluorometilcolina (^{18}F CH) utiliza-se como precursor primário o dibromometano dissolvido em acetonitrila, que sofre uma fluorinação com $^{18}\text{F}^-$ na presença do catalisador Cryptand 2.2.2. O produto intermediário (^{18}F -fluorobromometano) reage com o precursor secundário N-dimetilaminoetanol (DMAE), e através de uma substituição nucleofílica (N-alquilação) é formada a ^{18}F -fluorometilcolina. Em seguida, o produto é

purificado em uma coluna de troca catiônica e eluído com solução salina isotônica.

Por ser um radiofármaco injetável, torna-se imprescindível detectar os níveis das possíveis impurezas que possam interferir nas respostas farmacológicas e toxicológicas. É importante garantir que o produto acabado atenda a todos os requisitos de qualidade necessários à sua administração em pacientes.

OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é desenvolver uma metodologia adequada para investigar as impurezas químicas e radioquímicas que possam estar presentes no radiofármaco ^{18}F CH produzido na Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos do CDTN.

METODOLOGIA

Para a síntese automatizada de $[^{18}\text{F}]$ fluorometilcolina foram utilizados reagentes adquiridos da ABX e Sigma-Aldrich e um módulo de síntese TracerLab MX FDG da GE adaptado de acordo com a metodologia descrita por Kryza e colaboradores (2008).

A determinação da pureza radioquímica foi realizada através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) Agilent. As possíveis impurezas foram separadas em uma coluna de troca catiônica (Dionex Ion Pac CS14) por eluição isocrática com ácido sulfúrico (0,5 mM) e acetonitrila (10%) como fase móvel. A detecção foi realizada utilizando os detectores de índice de refração e de radioatividade. A taxa de fluxo foi de 1,0 mL/min e a temperatura da coluna mantida em 25 °C.

Para analisar os níveis dos solventes residuais (acetonitrila e etanol) e dos precursores (dibromometano e DMAE) foi utilizado o cromatógrafo gasoso Varian 3900 acoplado a um sistema de detecção por ionização de chama. Para separação das impurezas utilizou-se coluna capilar Varian (VF-200 ms, 30 m x 0,32 mm) com um fluxo de 2,5 mL/min de gás hélio. A temperatura do detector foi mantida a 220°C. A temperatura do injetor foi ajustado em 220°C e a razão split de 1:30. Foi injetado 1µL da amostra para a análise. O sistema de gradiente foi programado para temperatura inicial de 110°C por 3 minutos, aumentado para 150°C por 1,5 minutos e por último a 220°C por 1,0 minuto.

O Cryptand 2.2.2 foi analisado por cromatografia em camada fina, utilizando Sílica Gel TLC 60F254 e solução metanol:amônia (90:10) como fase móvel.

RESULTADOS

Foi possível observar as principais impurezas que podem ser formadas durante a síntese de ¹⁸FCH. A atribuição de todos esses compostos foi realizada com base em análise de padrões.

Através dos testes realizados por CLAE (Fig.1), foi possível identificar a ¹⁸FCH e uma possível impureza, o ¹⁸F⁻. Obteve-se uma pureza radioquímica de 95%.

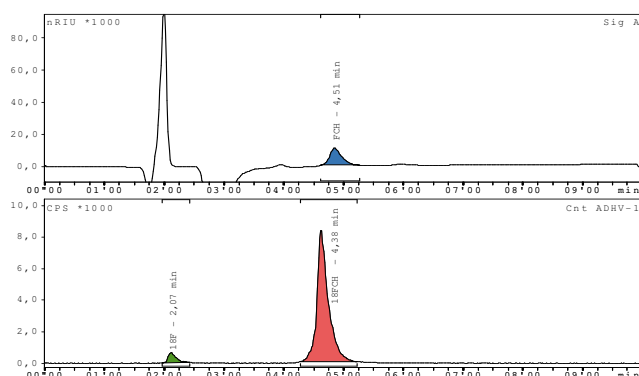


Figura 1. Cromatograma obtido por CLAE, demonstrando a pureza radioquímica.

A análise realizada por cromatografia gasosa revelou os picos de etanol,

acetonitrila, dibromometano e DMAE, com uma boa resolução. Os compostos determinados e seus respectivos tempos de retenção estão relacionados na Figura 2.

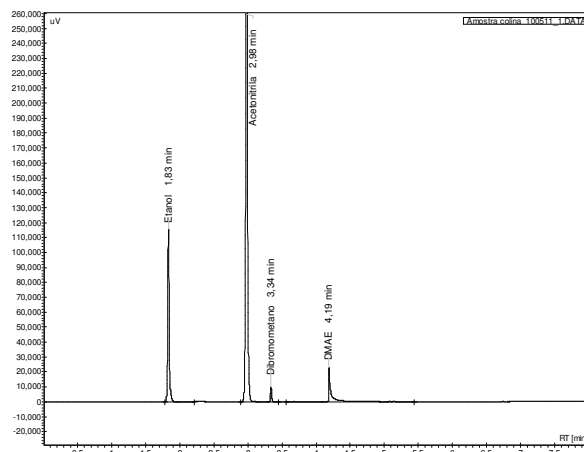


Figura 2. Cromatograma obtido por cromatografia gasosa revelando as principais impurezas de ¹⁸FDH com seus respectivos tempos de retenção.

A determinação de Cryptand 2.2.2 por TLC na amostra foi satisfatória e demonstrou a pureza química do produto final.

CONCLUSÕES

As metodologias propostas foram aplicadas com sucesso, sendo possível detectar as impurezas de ¹⁸FCH e determinar se o produto final está em condições adequadas para o uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] NADER, Michael; REINDL, Dietmar; EICHINGER, Reinhard; BEHESHTI, Mohsen; LANGSTEGER, Werner. Improved quality control of [¹⁸F]fluoromethylcholine. Nuclear Medicine and Biology, 2011.
- [2] KRYZA, D; TADINOD, V; FILANNINOE, MA; VILLERETE, G; LEMOUCHEUXE, L. Fully automated [¹⁸F]fluorocholine synthesis in the TracerLab MX FDG Coincidence synthesizer. Nuclear Medicine and Biology, 35: 255–260, 2008.

APOIO FINANCEIRO AO PROJETO

FAPEMIG, CNPq.