

# KOMPLEXNÍ SLOUČENINY RHENIA V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

MICHAELA KOHLÍČKOVÁ<sup>a</sup>, VĚRA JEDINÁKOVÁ-  
KŘÍŽOVÁ<sup>a</sup> a FRANTIŠEK MELICHAR<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ústav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6; e-mail: kohlickm@vscht.cz, <sup>b</sup>Ústav jaderné fyziky, Akademie věd České republiky, 250 68 Řež

Došlo dne 5.XI.1998

Klíčová slova: komplexy rhenia, nukleární medicína, rhenium

## Obsah

1. Úvod
2. Zdroje rhenia pro radiofarmacii
  - 2.1. Generátorový systém  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$
  - 2.2. Příprava  $^{186}\text{Re}$
3. Vybrané sloučeniny rhenia využitelné v radiofarmacii
  - 3.1. Koloidní částice
  - 3.2. Aplikace rhenistanu
  - 3.3. Komplexní sloučeniny rhenia
    - 3.3.1. Komplexy MDP
    - 3.3.2. Komplexy HEDP
    - 3.3.3. Komplexy s DMSA a DTPA
    - 3.3.4. Komplexy s RC-160
    - 3.3.5. Komplexy s  $\text{MAG}_3$
  - 3.4. Protilátky značené rheniem
4. Závěr

## 1. Úvod

Rhenium ( $Z = 75$ ) bylo objeveno v roce 1925 a lze je zařadit mezi nejvzácnější elementy. V přírodě se vyskytuje

Tabulka I

Základní fyzikální vlastnosti nuklidů  $^{186}\text{Re}$  a  $^{188}\text{Re}$  využitelné v medicíně<sup>1,2</sup>

Fyzikální vlastnosti	$^{186}\text{Re}$		$^{188}\text{Re}$	
Poločas rozpadu:	90,6 h		16,98 h	
Energie beta-záření:	stř. 0,309 MeV	max. 0,939 MeV (22 %)	stř. 0,528 MeV	max. 1,487 MeV (1,6 %)
	0,362 MeV	1,077 MeV (71 %)	0,728 MeV	1,964 MeV (25,3 %)
	0,087 MeV	0,309 MeV (0,1 %)	0,795 MeV	2,120 MeV (71,4 %)
Energie gama-záření:	67,2 keV (1,1 %)		61,4 keV (1,36 %)	
	122,3 keV (0,7 %)		63,0 keV (2,3 %)	
	137,2 keV (9,5 %)		155,0 keV (14,97 %)	
			477,9 keV (1,05 %)	
Rentgenové záření K-záchyt:	4 %			
Terapeutický dosah $\beta$ částic ve tkáni (mm)	1,0		2,1	
Průnik tkání (mm)	5 (cit. <sup>1</sup> )	4,5 (cit. <sup>2</sup> )	11 (cit. <sup>1</sup> )	10,1 (cit. <sup>2</sup> )

jako směs neradioaktivního nuklidu  $^{185}\text{Re}$  (37,4 %) a radionuklidu  $^{187}\text{Re}$  (62,6 %), jehož poločas je  $4,7 \cdot 10^{10}$  roku. Pro využití v nukleární medicíně jsou vhodné radionuklidy  $^{186}\text{Re}$  a  $^{188}\text{Re}$ , jejichž jaderné vlastnosti shrnuje tabulka I.

Oba radionuklidy lze použít k terapeutickým účelům využívajícím  $\beta$ -ozáření. Maximální dosah  $\beta$  částic  $^{186}\text{Re}$  ve tkáni do hloubky 5 mm předurčuje tento radionuklid pro užití v případě malých nádorů, zatímco  $^{188}\text{Re}$  s maximálním dosahem  $\beta$  částic 10 mm je vhodnější při terapii rozsáhlejších ploch. Výběr izotopu se rovněž řídí takovými faktory, jakými jsou poločas rozpadu a technické aspekty produkce radionuklidu.

Příprava  $^{186}\text{Re}$  aktivací neutrony  $^{185}\text{Re}$  (obsah v přirozené izotopové směsi 37,07 %), kde účinný průřez pro aktivaci tepelnými neutrony činí  $112 \pm 3$  barny<sup>3</sup> (1 barn =  $10^{-28}$  m<sup>2</sup>), je spojena s kontaminací neaktivním izotopem, což znamená, že  $^{186}\text{Re}$  se vyskytuje v nosičové formě s limitovanou měrnou aktivitou. Pro přípravu  $^{188}\text{Re}$  se využívá generátoru  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ , kde  $^{188}\text{Re}$  lze oddělit iontově výměnnými metodami analogickými jako v případě  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Wolfram  $^{188}\text{W}$  je získáván opět aktivací neutrony – dvojitým záchytem neutronů na terči  $^{186}\text{W}$  (obsah v přirozené izotopové směsi 28,41 %)



kde účinný průřez pro první reakci je  $37,9 \pm 0,6$  barnů a pro druhou reakci  $64 \pm 10$  barnů<sup>4,5</sup>. Poločas rozpadu  $^{187}\text{W}$  je 23,9 h (záření  $\beta^-$ , produktem je  $^{187}\text{Re}$ ), které se také aktivuje neutrony na  $^{188}\text{Re}$  (účinný průřez pro tepelné neutrony zde je  $76 \pm 10$  barnů)<sup>4,5</sup>.

Komerčně připravované generátory jsou již dostupné. Například generátor s 18,5 GBq  $^{188}\text{W}$  je možno využít na terapeutické účely pro několik set pacientů, jeho životnost je 2–6 měsíců<sup>1</sup>. Hlavní nevýhoda využití  $^{188}\text{Re}$  pro terapeutické aplikace spočívá v jeho relativně krátkém poločasu rozpadu kolem 17 h.

Komplexy rhenia a technecia mají podobné fyzikální vlastnosti (např. velikost, lipofilita). Nicméně chemie rhenia

Tabulka II  
Vybrané aplikace komplexů  $^{188}\text{Re}$  a  $^{186}\text{Re}$  v radioterapii<sup>21</sup>

Typ komplexu	Aplikace	Reference	Počet pacientů
HEDP	kostní metastázy ablace kostní dřevě	Biersack H. J., Univ. Bonn, D Porter R.T., Harper Hosp. Detroit, USA	12 neuveдено
$\text{MAG}_3$	inhibice restonasy po PCTA	Columbia Univ. New York, USA	60
$\text{ReO}_4^-$	inhibice restonasy po PCTA	Knap J., Dresden, D	400
RC-160	plicní metastázy	ORNL – Germany spolupráce	2
$\text{Re(V)-DMSA}$	kostní metastázy rakovina medulární štítné žlázy	Caterbury and Kent Hosp., GB	20 neuveдено
$\text{Re}_2\text{S}_7$	radiační synovektomie	Taichung Veterans Gen. Hosp., Taiwan	neuveдено
B43.13, protilátky	rakovina vaječníků	Hosp. Frankfurt, D	2

je do jisté míry odlišná od chemie technecia,<sup>6</sup> proto často nemůže být chování radiofarmak rhenia předpovězeno ze známého chemického a biologického chování radiofarmak obsahujících  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Závažné chemické rozdíly zahrnují vyšší stabilitu vyšších oxidačních stavů Re (a tedy vyšší tendenci redukovaných Re-radiofarmak se znovu reoxidovat na rhenistan) a vyšší substituční schopnost redukovaných Re komplexů. Obdobně jako u technecia se rhenistan nejčastěji redukuje chloridem cínatým<sup>7-18</sup> v mnoha případech za přítomnosti kyseliny askorbové jako antioxidantu<sup>19</sup>, nebo metodou elektrolytické redukce<sup>20</sup>, která nalézá uplatnění například při značení proteinů. Vzhledem k relativně snadné oxidaci rhenia lze u jeho komplexů předpokládat běžnou *in vivo* oxidaci na  $\text{ReO}_4^-$ , což je výhodné pro vylučování radioaktivního izotopu ledvinami<sup>1</sup>. Biodistribuce těchto terapeutických činidel je dána velikostí náboje a lipofilitou komplexu. Komplexy technecia tohoto typu se používají v diagnostice funkce hlavních orgánů a existuje několik případů obdobných komplexů rhenia, které mají požadovanou specifitu pro využití v léčení nádorů a jiných terapiích. Příklady terapeutického použití vybraných komplexů rhenia shrnuje tabulka II (cit.<sup>21</sup>).

## 2. Zdroje rhenia pro radiofarmacii

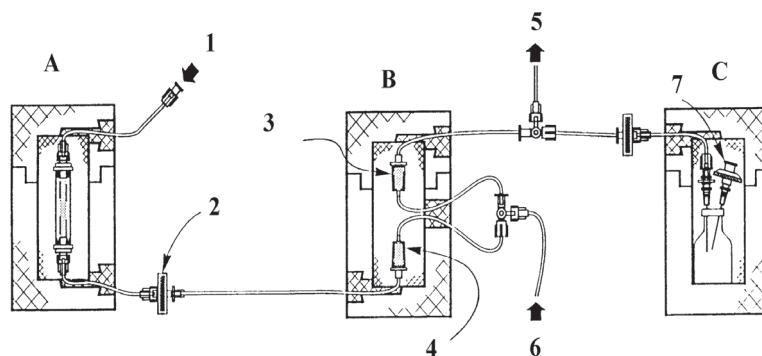
Jak již bylo zmíněno v úvodu,  $^{186}\text{Re}$  se připravuje neutronovou radiací neaktivního  $^{185}\text{Re}$ . Pro výrobu  $^{188}\text{Re}$  se využívá generátoru  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ , podobného generátorovému systému  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

### 2.1. Generátorový systém $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$

Pro produkci  $^{188}\text{Re}$  se používají hlavně tyto dva typy  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  generátorů: první systém je založen na použití gelu wolframianu zirkoničitého, druhý pak obsahuje kolonu plněnou oxidem hlinitým pro adsorpci wolframu ve formě wolframianu sodného. Rhenistan lze selektivně eluovat fyziologickým roztokem. Pro klinickou aplikaci je ideální koncentrace radionuklidu 185–740 MBq.ml<sup>-1</sup> ve sterilním fyziologickém roztoku. Za určitých podmínek může záření  $^{188}\text{Re}$  vést k produkci hydroxylových radikálů a následně k redukci rhenistanu na nižší oxidační stavy, které jsou nevhodné pro vázání na protilátku<sup>10</sup>. V systému na bázi aluminu se wolfram adsorbuje jako hydratovaný oxid wolframu ( $\text{WO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  nebo

$\text{WO}_4^{2-}$ ) a  $^{188}\text{Re}$  je eluováno z kolony fyziologickým roztokem<sup>12</sup>.

Dalším používaným typem je gelový generátor<sup>22</sup>, kde je  $^{188}\text{W}$  koprecipitován s hydroxidem zirkoničtým za vzniku gelu, který je pak umístěn do kolony, a  $^{188}\text{Re}$  je pak opět eluováno fyziologickým roztokem. Ostatní systémy vyvinuté během několika let obsahovaly například kolonu s oxidem zirkoničtým, fluorid wolframový sorbovaný na měničích aniontů Dowex 1 ve fluoridové formě, nebo fosfowolframian na alumině. Objem potřebný pro kvantitativní eluci  $^{188}\text{Re}$  z generátoru samozřejmě závisí na velikosti kolony, která je postupně nepřímo úměrná specifické aktivitě  $^{188}\text{W}$ . Pro použití wolframu s nízkou specifickou aktivitou byl navržen tandemový generátorový systém na bázi aluminu s aniontově výměnnými kolonkami<sup>23</sup>. Z dřívějších zkušeností lze konstatovat, že pokud generátor po určitou dobu není eluován, je potřeba jej nejprve eluovat 100 ml 0,9 % NaCl pro znovuzprovoznění adsorbentu. Následující každodenní eluci lze rychle dosáhnout obvyklého výtěžku  $^{188}\text{Re}$  kolem 75–85 %. Eluce generátoru by se měla zpočátku provést alespoň 15–20 ml fyziologického roztoku<sup>21</sup>.<sup>24</sup> Pokud se výtěžek rhenia z generátoru pohybuje v rozmezí výše uvedených hodnot, je potřeba proměřit eluční křivku pro stanovení elučního profilu, aby v následných elucích bylo přítomno maximální množství aktivity. Tuto podmínku lze splnit elucí za standardního průtoku pomocí peristaltické pumpy, s průtokem zhruba 2–5 ml.min<sup>-1</sup>. Měření eluátu lze provést po frakcích o objemu 0,5–1 ml. Při uskladnění po dobu delší než dva dny je potřeba odstranit fyziologický roztok z kolony generátoru (vytvořit podmínky pro takzvaný „suchý generátor“) proudem vzduchu kvůli minimalizaci vlivů radiolýzy, které často snižují počáteční výtěžky  $^{188}\text{Re}$ , když je generátor znovu eluován. Při profukování vzduchem je nezbytné použít pouze minimální tlak plynu na kolonu. Přídavek kyseliny askorbové do eluentu fyziologického roztoku (o nízké koncentraci 0,001 %) zabráňuje potřebě odčerpání fyziologického roztoku před delší pauzou v provozu generátoru, lze tedy zabránit poklesu výtěžku  $^{188}\text{Re}$  při uchování generátoru za mokra<sup>21,25</sup>. Pokud je objemová aktivita (Bq.ml<sup>-1</sup>) eluátu z generátoru nízká, roztok lze zakonzentrovat jednoduchým využitím různých iontově výměnných kolon. U generátoru používaného pro účely medicíny je potřeba dbát na sterilitu a apyrogenitu finálního eluátu. Eluát je potřeba přefiltrovat přes 0,22 μm miliporový filtr. Pro zakonzentrování (zvýšení specifické aktivity MBq.ml<sup>-1</sup>)  $^{188}\text{Re}$ -rhenistanového eluátu na vysoce koncentrovaný roztok  $^{188}\text{Re}$  potřebný pro radioaktivní



Obr. 1. Schéma<sup>24</sup> generátoru  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ : A – generátor v oloveném plášti, B – iontově výměnné kolony v oloveném plášti, C – sběrná nádoba v oloveném plášti, 1 – eluce 0,9 % NaCl, 2 – miliporový filtr, 3 – aniontově výměnná kolona, 4 – kationtově výměnná kolona, 5 – odpad, 6 – trojcestný kohout pro promytí vodou a eluci 0,9 % NaCl, 7 – ventilační filtr

značení se používá metoda založená na selektivním odstranění chloridových aniontů při průchodu roztoku získaného z generátoru přes kationtově výměnnou kolonu obsahující stříbrné kationty pro záchyt chloridů, zatímco rhenistan projde s eluentem<sup>23,24</sup>. Při využití postelových kolonek a přidavku kyseliny askorbové do eluentu se doba životnosti generátoru pohybuje kolem jednoho roku<sup>21</sup>. Schéma generátoru je uvedeno na obr. 1.

## 2.2. Příprava $^{186}\text{Re}$

$^{186}\text{Re}$  vzniká neutronovým ozařováním terčů  $^{185}\text{Re}$  a lze ho připravit se specifickou aktivitou od 185 MBq.mg<sup>-1</sup>. Specifická aktivita závisí na hustotě toku neutronů užitých pro ozařování a jejich energetickém spektru<sup>12</sup>. Jako alternativní metoda pro produkci  $^{186}\text{Re}$  o vysoké specifické aktivitě bylo zkoumáno ozařování terčů  $^{185}\text{Re}$  (o minimální hmotnosti) obohaceného rhenistanu hlinitého rozpustného ve vodě vysokým tokem tepelných neutronů ( $4 \cdot 10^{14} \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ) po dobu až 2 týdny<sup>26</sup>. Tyto terče lze přesně oddělit z roztoku a vysušit v křemenných nádobkách před ozářením. Terče  $^{186}\text{Re}$  se ozáří a zpracují, výtěžek této operace se většinou pohybuje kolem 85 % aktivity  $^{186}\text{Re}$  v 0,5 ml. V získaném produktu je přítomno více než 98 % radioaktivního rhenia ve formě rhenistanu, což lze prokázat metodou instantní tenkovrstvé chromatografie (ITLC). Hodnota měrné aktivity produktu se pohybuje kolem 111 MBq.mg<sup>-1</sup> rhenia. Podobných výsledků lze dosáhnout při použití  $^{187}\text{Re}$  obohaceného rhenistanu hlinitého pro přípravu  $^{188}\text{Re}$ . To potvrzuje, že rhenistan hlinitý je vhodným terčovým materiálem pro reaktor s vysokým tokem, který zapříčiňuje vysoké výtěžky rhenia v žádané chemické formě v neutrálním vodném roztoku bez oxidantů, což je praktické pro vývoj radiofarmaceutických sad (kitů) pro nové aplikace. Dále pak krátká doba přípravy a jednoduchá manipulace s tímto terčem přispívá k vyšší radiační bezpečnosti<sup>26</sup>.

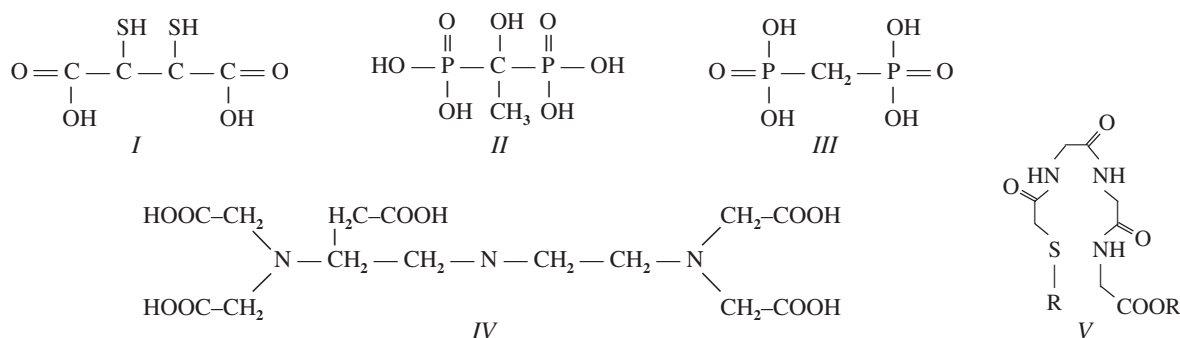
## 3. Vybrané sloučeniny rhenia využitelné v radiofarmacii

### 3.1. Koloidní částice

Mezi koloidní částice nejčastěji používané v radiofarmacii patří sulfidický koloid. Koloid sulfidu rhenistého  $\text{Re}_2\text{S}_7$

lze připravit redukcí kyseliny thiosírové, přesněji řečeno redukcí thiosíranu sodného<sup>27</sup> v kyselém prostředí za přítomnosti rhenistanu a ochranného koloidu. Jako ochranný koloid se používá želatina, mannitol nebo polyvinylpyrolidon<sup>28</sup>. Nosičový rhenistan se přidává buď ve formě  $\text{KReO}_4$  nebo  $\text{NH}_4\text{ReO}_4$  tak, aby bylo dosaženo žádané stechiometrie pro maximalizaci radiochemického výtěžku. Při použití 10 mg  $\text{ReO}_4^-$ , 200 mg  $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$  a 15 ml 1 M-HCl jsou optimální reakční podmínky 7–10 min při 80 °C a poté 5 min ochlazení ve studené vodě<sup>29</sup> (4 °C). Roztok se po odstředění oddělí od koloidních částic, které jsou následně promyty fyziologickým roztokem a znovu odstředěny. Koloidní částice mají tendenci se shlukovat do větších skupin. Proto, aby byla zajištěna dostatečná deagregace suspenze disperzní pevné látky, se koloid musí před aplikací na zvířatech ponořit do ultrazvukové lázně. Sulfid rhenistý lze rovněž připravit probubláváním okyseleného roztoku rhenistanu sulfanem po dobu 40 min. Postupu přípravy koloidů musí být věnována značná pozornost, neboť mohou vznikat částice o různých velikostech (polydisperze) a jejich distribuce do jater, sleziny a kostní dřeně je pak rozdílná.

Vlastnosti koloidu sulfidu rhenistého se studují z hlediska jeho aplikovatelnosti jako nosičové částice v radiační synovektomii (resekci synoviální blány). Provedené studie *in vitro* stability ukazují, že více než 95 % aktivity  $^{186}\text{Re}$  zůstává ve formě koloidu po dobu 5 dní. Studium biodistribuce  $^{186}\text{Re}_2\text{S}_7$  po nitrokloubní aplikaci do zdravých a artritických králičích kolenních kloubů byl zjištěn průměrný záchyt  $^{186}\text{Re}$  v těchto kloubech 97(±4) %, 92(±7) %, 89(±9) % a 88(±10) % po 1 h a 1–3 dnech po intravenózní aplikaci. Procentuální zastoupení aplikované dávky v necílových orgánech je 0,0023 % v mízních uzlinách, 1,65 % v játrech, 0,006 % ve slezině, 0,013 % v plicích, 0,35 % v ledvinách, 0,014 % v srdci, 0,12 % v kostech, 0,7 % ve svalech, 0,3 % v tuku a 0,6 % v krvi<sup>29</sup>. Při aplikaci koloidu sulfidu rhenistého, značeného radionuklidem  $^{188}\text{Re}$ , v radiační synovektomii<sup>30</sup> zůstává, podle zkoušky *in vitro* stability, v průběhu 3 dní více než 95 %  $^{188}\text{Re}$  v koloidní formě. Zjištěné průměrné hodnoty procentuálního záchytu  $^{188}\text{Re}$  sirmého koloidu v artritických kolenních kloubech jsou 93,7 % (±1,4 %), 90,8 % (±1,7 %) a 87,2 % (±0,6 %) 1 hodinu a 1 a 2 dny po aplikaci. Biodistribuční studie artritických králiků odhalila, že nejvyšší aktivita v necílových tkáních se nachází v ledvinách a játrech<sup>30</sup>.

Obr. 2. Vybrané komplexní sloučeniny vhodné pro značení rheniem; I – DMSA, II – HEDP, III – MDP, IV – DTPA, V – MAG<sub>3</sub>

### 3.2. Aplikace rhenistanu

Neredukované rhenium získané z generátoru ve formě rhenistanu je v nukleární medicíně nejčastěji aplikováno na inhibici restonozy po PCTA. Celotělní distribuce rhenistanu po intravaskulární aplikaci je podobná distribuci technecistanu, což znamená, že je rhenistan vylučován urinárním systémem. Kritickým orgánem pro kumulaci rhenia je však štítná žláza. Pro snížení radiační zátěže štítné žlázy po protržení aplikovaného balónku, obsahujícího rhenistan, lze podat chloristan jako kompetitivní antagonist. Aktivita ve štítné žláze se sníží přibližně o 85 % během 30 min jak pro technecistan, tak i pro rhenistan<sup>31</sup>.

### 3.3. Komplexní sloučeniny rhenia

Komplexy rhenia se stejně jako v případě komplexů technecia připravují redukcí chloridem cínatým za přítomnosti žádaného ligandu. Vzhledem k vyšší tendenci radiofarmak rhenia znovu se reoxidovat na rhenistan je v mnoha případech potřeba do reakční směsi ještě přidat např. kyselinu askorbovou jako antioxidant. Mezi nejvíce rozšířené komplexy rhenia v radiofarmacii bezesporu patří fosfonátové komplexy (MDP, HEDP), komplexy s kyselinou *meso*-1,2-dimerkaptojantarovou (DMSA), diethylentriaminopentaoctovou (DTPA), merkaptocetylglycinem (MAG<sub>3</sub>) a syntetickým peptidem RC-160. Strukturální vzorce těchto ligandů uvádí obr. 2.

#### 3.3.1. Komplexy MDP

Pro stanovení radiochemického výtěžku dané komplexace se používá většinou tenkovrstvá a papírová chromatografie. Například při stanovení radiochemického výtěžku <sup>188</sup>Re-MDP (methylendifosfonát) jsou nejvhodnějšími systémy aceton/silikagel ITLC Gelman a 0,9 % NaCl/chromatografický papír Whatman No. 1. Zvolením těchto dvou systémů je možno rozlišit volný nezredukovaný rhenistan a redukované hydrolyzované rhenium od žádaného komplexu<sup>7</sup>. Při hledání optimálních podmínek komplexace je potřeba sledovat závislosti výtěžku <sup>188</sup>Re-MDP na koncentraci redukčního činidla, reakčním čase, přidavku antioxidantu a v neposlední řadě na pH reakční směsi a přidavku nosiče<sup>32</sup>. Hashimoto<sup>6</sup> zjistil, že optimální podmínky pro tvorbu komplexu <sup>188</sup>Re-MDP s výtěžkem kolem 95 % zahrnují pH = 0,6–0,8, koncentraci SnCl<sub>2</sub>·2 H<sub>2</sub>O 2,9 mg·ml<sup>-1</sup>, 6,3 mg·ml<sup>-1</sup> MDP, 2,9 mg·ml<sup>-1</sup> kyseliny askorbové a reakční dobu 30 min při pokojové teplotě pro koncentraci

rhenia 0,02 mg·ml<sup>-1</sup>. Naproti tomu Francecchini<sup>12</sup> dosáhl radiochemického výtěžku <sup>188</sup>Re-MDP > 95 % v kyselé oblasti pH se 4 násobkem MDP, 10 násobkem cínu a s inkubací 30 min při 100 °C. Při neutrálním a alkalickém pH k tvorbě komplexu rhenia s MDP téměř nedochází.

#### 3.3.2. Komplexy HEDP

Dalším komplexačním činidlem velmi často se vyskytujícím v radiofarmacii je hydroxyethylidendifosfonát (HEDP). <sup>188</sup>Re-HEDP je velmi dobrým potenciálním kandidátem pro léčbu kostních metastáz, neboť poskytuje vysoce selektivní záchyt ve skeletálním systému a kostních lézích a nízký necílový záchyt a rychlé vyplavování z měkkých tkání močovými cestami<sup>32,33</sup>. Kontrola kvality komplexu <sup>188</sup>Re-HEDP se provádí tenkovrstvou a papírovou chromatografií. Pro dosažení vysokého výtěžku komplexace jsou kritickými faktory inertní atmosféra a přidavek nosiče. Za nepřítomnosti nosiče byla zjištěna pomalá reakční kinetika vzniku komplexu<sup>17</sup>. Komplex <sup>186</sup>Re-HEDP se rovněž uplatňuje jako terapeutické radiofarmakum pro tlášení bolestí vzniklých v důsledku kostních metastáz<sup>14,34</sup>. Radiochemická čistota daného komplexu se stanovuje pomocí tenkovrstvé chromatografie a papírové elektroforézy (fosfátový pufr při pH 7,5)<sup>14</sup>. Maximálního výtěžku lze, v porovnání s komplexací s MDP, dosáhnout při pH 2 (98 %) a rovněž pak při pH 8 (88 %), z čehož lze usuzovat, že se jedná o dvě různé formy komplexů. Optimální množství chloridu cínatého potřebné pro maximální komplexaci <sup>186</sup>Re-HEDP je 400 mg SnCl<sub>2</sub> na 1,5 mg HEDP, ale vzniklý komplex se vyznačuje nízkou stabilitou. Proto byl nakonec zvolen poměr komplexačního a redukčního činidla 50 mg/10 mg. Takto připravený komplex je při pokojové teplotě stabilní 48 hodin, kdežto při teplotě 4 °C se jeho stabilita zvýšila až na 120 hodin. Biodistribuční studie provedené na krysách kmene Wistar vykazaly záchyt komplexu <sup>186</sup>Re-HEDP v kostech kolem 30 % 3 hodiny po intravenózní aplikaci. Tato hodnota zůstala téměř konstantní po dobu 48 hodin<sup>14</sup>. Při studiu dvanácti pacientů s metastatickou rakovinou prsu byla zjištěna hodnota maximální snesitelné podané aktivity <sup>186</sup>Re-HEDP (2,4 GBq). Nedostatek krevních destiček omezuje velikost podané dávky<sup>34</sup>.

#### 3.3.3. Komplexy s DMSA a DTPA

Při přípravě komplexů <sup>188</sup>Re s kyselinou *meso*-1,2-dimerkaptojantarovou (DMSA) je používána nejen redukce chloridem

cínatým, ale i alternativní elektrolytická redukce rhenistanu<sup>20</sup>. Pro redukci se používá elektrolytická cela typu „H“ s wolframovou katodou a platinovou anodou se 7 M-HCl jako základním elektrolytem. Redukce  $^{188}\text{ReO}_4^-$  se provádí při 25–35 V ( $I = 0,05\text{--}0,5$  A, proudová hustota na katodě  $4 \cdot 10^{-3}\text{--}4 \cdot 10^{-2}$  A·cm<sup>-2</sup>) po dobu 15 min. Papírová chromatografie na chromatografickém papíru Whatman DE81 v 7 M-HCl při 4 °C prokázala, že 75–77 %  $^{188}\text{Re}$  se zredukovalo na oxidační stav +5. Redukované  $^{188}\text{Re}^{5+}$  komplexované s DMSA nebo citrátem při pH 4,5 je stabilní s přihlédnutím k reoxidaci až 40 min<sup>20</sup>. Komplex Re(V)-DMSA se aplikuje při radioterapii rakoviny medulární štítné žlázy<sup>21,25</sup>. Tento komplex lze popsat vzorcem  $\text{ReO}(\text{DMSA})_2^-$ . Existuje ve směsi tří izomerů charakterizovaných orientací karboxylových skupin: *anti*-, *syn-endo*- a *syn-exo*. Izomery jsou separovatelné pomocí HPLC. Při značení DMSA nosičovým rheniem vznikají izomery *anti*-, *syn-endo*- a *syn-exo* přibližně v poměru 45:45:10. Pokud je DMSA značen beznosičovým rheniem  $^{188}\text{Re}$ , dominuje ve směsi izomer *syn-endo*<sup>32</sup>. Doposud není jednotné stanovisko, zda je v radioterapii více využitelný komplex Re(V)-DMSA s  $^{186}\text{Re}$  nebo  $^{188}\text{Re}$ . Komplex s radioizotopem  $^{186}\text{Re}$  je výhodný v tom, že lze v nádoru deponovat vyšší terapeutickou dávku záření vzhledem k jeho delšímu poločasu rozpadu. Na druhé straně  $^{188}\text{Re}$  představuje výhodu beznosičového generátorového radionuklidu. Požadavky na přípravu komplexu s DMSA se liší jak pro oba izotopy, tak i pro různé vsázky  $^{186}\text{Re}$  lišící se dodavatelskými metodami přípravy<sup>13</sup>. Podmínky pro přípravu těchto komplexů závisí na množství nosičového rhenia, jeho chemické formě a prostředí, ve kterém je rhenium dodáno. Vliv prostředí na tvorbu komplexů byl studován pro beznosičový  $^{188}\text{ReO}_4^-$  a pro  $^{186}\text{ReO}_4^-$  ve fyziologickém roztoku, NaOH a HNO<sub>3</sub>. Pro přípravu  $^{186}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$  (množství přítomného nosiče až do 2 mg na 2,5 ml reakčního objemu) je vhodný poměr DMSA : SnCl<sub>2</sub> : Re = 10 : 5 : 1 při teplotě 100 °C a reakční době<sup>13</sup> 30 min. Hmotnost rhenia, přítomného jako nosič, ovlivňuje poměr ligandu a redukčního činidla potřebného pro komplexaci. Při optimálních hodnotách jednotlivých parametrů je možné získat komplex  $^{186}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$  při alkalickém pH (8–8,5) a pokojové teplotě s 93–97%ním výtěžkem<sup>15</sup>. Aby reakce proběhla úspěšně, je potřeba zvýšit koncentraci ligandu a množství redukčního činidla (chloridu cínatého). Čas potřebný pro proběhnutí reakce s výtěžkem 93–97 % je v podstatě funkcí koncentrace rhenia. Pro komplexaci rhenia s DMSA je při pokojové teplotě potřeba delší reakční čas, než v případě komplexace ligandu s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (30–120 min pro Re, 10–15 min pro Tc)<sup>15</sup>. Výtěžek komplexace rhenia s DMSA lze stanovit kombinací výsledků papírové elektroforézy a tenkovrstvé chromatografie<sup>14</sup>. Papírovou elektroforézou je možno určit negativní náboj komplexu  $^{186}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$ . Biodistribuční studie provedené na krysách odhalily podobnost farmakologického chování  $^{186}\text{Re}(\text{V})\text{-DMSA}$  a  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ . Hlavní nevýhodou při použití Re-DMSA při terapii rakoviny medulární štítné žlázy je vysoký záchyt v ledvinách a kostech<sup>14,15</sup>. V současné době se provádí další výzkum pro snížení záchytu v ledvinách pomocí vhodných blokačních činidel. U pacientů se projevila selektivita komplexu pro kostní metastázy (hlavně u pacientů s rakovinou prostaty) a ledviny, přitom záchyt ve zdravém skeletu nebyl významně vyšší než u okolních měkkých tkání<sup>34</sup>. Ze zdravých tkání jsou zasaženy nejvyšší radiační dávkou ledviny (0,5–1,3 mGy·MBq<sup>-1</sup>). HPLC analýzy krve a moče nedokázaly přítom-

nost  $^{188}\text{Re}$  po dobu 24 h po aplikaci v žádné jiné chemické formě než  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$ . Komplex  $^{188}\text{Re}(\text{V})\text{DMSA}$  a jeho analog s  $^{186}\text{Re}$  se klinicky osvědčily jako vhodná činidla pro léčbu bolestivých kostních metastáz. Tato činidla mohou být rovněž použita u případů rakoviny medulární štítné žlázy a dalších nádorů měkkých tkání, u kterých byla pozorována akumulace  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})\text{DMSA}$  (cit.<sup>35</sup>).

Při přípravě komplexů  $^{186}\text{Re}\text{-DTPA}$  (diethylentriamino-pentaoctová kyselina) je potřeba pro redukci rhenia a jeho následnou komplexaci teplota 100 °C; optimální hodnota pH se pohybuje kolem 3. V neutrální a alkalické oblasti pH lze dosáhnout pouze nízkých výtěžků značení. Výtěžek je rovněž ovlivňován i metodou přípravy  $^{186}\text{Re}$  – pokud se před komplexací extrahuje rhenium s methylethylketonem, lze dosáhnout vyšších výtěžků značení<sup>32</sup>.

### 3.3.4. Komplexy s RC-160

Komplex  $^{188}\text{Re}\text{-RC-160}$  patří mezi nově vyvíjená terapeutická radiofarmaka. Jeho podstatou je syntetický peptid RC-160 (komerční název, jedná se o makrocyclickou formu peptidu), umělý analog přirozeně se vyskytujícího peptidu – hormonu somatostatinu. Makrocyclický peptid RC-160 se užívá jako cytostatikum v experimentálních modelech lidské rakoviny pro zamezení růstu nádorů v případě rakoviny žaludku, tenkého a tlustého střeva, prsu a prostaty. Rovněž byl použit jako cytostatikum pro vyléčení lidské rakoviny při experimentech prováděných na zvířatech<sup>8</sup>. Komplex rhenium-RC-160 se připravuje reakcí rhenistanu s peptidem za redukčních podmínek, např. za přítomnosti cínatého iontu. Cínatý ion hraje dvojí roli: redukuje rhenium na reaktivní oxidační stupeň a štěpí disulfidické můstky peptidu pro následnou chelataci kovu. Během přípravy radiofarmak pro terapii je sloučenina, značená příslušným radionuklidem, sama o sobě vystavena extrémně vysokým radiačním tokům (dávkovému příkonu) s následnou možností radiolýzy a ztráty biologické účinnosti a změny farmakokinetiky a biodistribuce. Radiolýza musí být brána na zřetel právě při přípravě radioaktivně značených biologických preparátů, jako jsou peptidy. Proto byla studována metoda pro stabilizaci  $^{188}\text{Re}$  značených peptidů somatostatinového typu (RC-160 a Somatostatin-14) vůči radiolytickým efektům z vysokého toku  $\beta^-$  záření v preparátech o vysoké aktivitě<sup>19</sup>. Expozice peptidů má za následek jejich degradaci již zhruba za 2,5 h. Radiolytický efekt lze zmírnit přidávkem kyseliny askorbové k preparátu, neboť kyselina askorbová má obecně ochranný vliv proti radiolýze peptidů. Tento ochranný efekt zahrnuje ochranu integrity peptidu a jeho specifity. Tento stabilizátor je zároveň i mírným reduktantem, který v případě  $^{188}\text{Re}\text{-RC-160}$  pomáhá předcházet reoxidaci  $^{188}\text{Re}$  (cit.<sup>19</sup>). Terapeutický potenciál somatostatinového analogu RC-160 značeného  $^{188}\text{Re}$  byl zhodnocen na myších a krysách s heteroimplantátem lidského prostatického rakovinného nádoru žláz<sup>36</sup> (adenokarcinomu).  $^{188}\text{Re}\text{-RC-160}$  se selektivně zachytil v obou sledovaných typech nádorů DU-145 a PC-3 po dobu 2, 6 a 24 h po intravenózní aplikaci. Nevázaný  $^{188}\text{Re}\text{-RC-160}$  se velmi rychle vyloučí přes hepatobiliární systém a s výjimkou trávicího traktu lze pozorovat velmi nízký záchyt v ostatních orgánech. Dlouhodobé studie s  $^{188}\text{Re}\text{-RC-160}$  ukázaly déle trvající snížení objemu nádoru, než je obvyklé, a pozitivní vliv na přežití zvířete. Ani RC-160 samotný, ani  $^{188}\text{Re}$ -značený peptid (PA-22-2, laminin peptid) nedokázaly snížit

objem nádoru tak, jako  $^{188}\text{Re-RC-160}$ .  $^{188}\text{Re-RC-160}$  vykazuje potenciální využití jako nové klinické činidlo pro léčbu nádorů<sup>21,36</sup>.

### 3.3.5. Komplexy s $\text{MAG}_3$

Komplexy rhenia s merkptoacetyltriglycinem ( $\text{MAG}_3$ ) se připravují podobně jako ostatní komplexy rhenia redukcí chloridem cínatým za přítomnosti požadovaného ligandu. Pro zajištění co nejvyššího výtěžku komplexace je potřeba inkubovat reakční směs po dobu minimálně 30 min při teplotě 100 °C. Za přítomnosti kyseliny askorbové je výtěžek reakce (99 %) stabilní po dobu 6 hodin, bez jejího přídavku se *in vitro* stabilita komplexu sníží z 99 % na 84 % během stejného časového intervalu<sup>37</sup>. Využití komplexů  $^{188}\text{Re-MAG}_3$  v medicíně spočívá, podobně jako u rhenistanu, v inhibici restonosu po PCTA. Značné uplatnění nacházejí v současné době rovněž jejich konjugáty s monoklonálními protilátkami.

### 3.4. Protilátky značené rheniem

Protilátky patří z biochemického hlediska mezi bílkoviny označované jako imunoglobuliny. Jsou produkovány jako výsledek dlouhodobé imunizace pokusných zvířat. Při tom vznikají tzv. polyklonální protilátky, což je směs protilátek rozdílné afinity a různé biologické funkce. Proto byly vyvinuty metody přípravy protilátek monoklonálních, které mají jednu specifitu a všechny molekuly takovéto protilátky jsou identické. Monoklonální protilátky umožňují například naprosto selektivní separaci jednotlivých typů buněk, diagnostiku maligních nádorů, či terapii cytotoxickými látkami navázanými na monoklonální protilátku (MAB) proti léčenému nádoru.

Monoklonální protilátky lze přímo značit  $^{188}\text{Re}$  pomocí jednoduché procedury. Čerstvý eluát  $^{188}\text{Re}$  se přidává k již dříve zredukované lyofilizované protilátce a směs se ponechá inkubovat přes noc při pokojové teplotě. Poté se stanoví radiochemická čistota, imunoreaktivní frakce a biodistribuce v normálních a nádorem postižených myších<sup>38,39</sup>. Radiochemický výtěžek bývá obvykle sledován pomocí HPLC. Dokonalého přímého značení protilátek izotopy rhenia lze docílit použitím stejného postupu jako v případě přímého značení  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se dvěma výjimkami: je potřeba delší reakční čas (17 h pro rhenium, 10 min pro technecium) a vyšší koncentrace chloridu cínatého (4 mM pro rhenium, 0,4 mM pro technecium). Samostatné rozštěpení disulfidických skupin protilátky na SH-skupiny (redukce protilátky) není nezbytná a neovlivňuje radiochemický výtěžek, nicméně může zvýšit biologickou stabilitu. Nosičové rhenium v nízkých koncentracích, kolem  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$  protilátkového proteinu, neovlivňuje nepříznivě výsledky značení. S vyššími koncentracemi nosičového rhenia se radiochemický výtěžek snižuje, ale příprava může být přijatelná při přečištění přes odsolovací kolonu pro odstranění radiochemických nečistot. Pokud jsou rheniem značené protilátky zředěny v 1% ním izotonickém roztoku lidského albuminu udržují svou radiochemickou čistotu a imunoreaktivitu po dobu minimálně 24 hodin. Biodistribuční studie na myších s LS174T nádory ukázaly, že výsledky jsou podobné pro  $^{186}\text{Re}$  i  $^{188}\text{Re}$  značené protilátky<sup>38</sup>.

V klinické radioimunoterapii se stále častěji využívá konjugátů monoklonálních protilátek (MAB) s rheniem. Ve středu zájmu jsou převážně konjugáty s vysokým molárním pomě-

rem  $\text{Re/MAB}$ , které jsou stabilní při aplikaci *in vitro* i *in vivo*, a mají žádané biodistribuční charakteristiky. Konjugáty rhenia a technicia s MAB E48 byly připraveny užitím  $\text{MAG}_3$  (merkptoacetyltriglycin) chelátu a analyzovány proteinovou hmotnostní spektrometrií na počet molekul chelátu spojených s MAB. Touto metodou je možno připravit  $^{186}\text{Re-MAG}_3\text{-MAB}$  konjugáty, které splňují všechna zmíněná kritéria pro užití v klinické radioimunoterapii. Při stejném molárním poměru  $\text{MAG}_3\text{:MAB}$  ukazují konjugáty  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{99}\text{Tc-MAB}$  podobné farmakokinetické chování jako  $^{186}\text{Re-MAB}$  konjugáty a mohou být tudíž užity pro predikci lokalizace  $^{186}\text{Re}$ -značených monoklonálních protilátek<sup>40</sup>.

Příprava konečného produktu radionuklid-chelát-MAB vychází např. z počáteční přípravy konjugátu tj. chelátu s MAB a následného značení tohoto konjugátu. Takto lze připravit např. konjugát DTPA (diethylentriaminepentaoctová kyselina) s MAB (cit.<sup>41</sup>), který byl přečištěn chromatograficky na koloně např. Sephadex G-50 (Pharmacia,  $7\times 200$  mm) od volného komplexu DTPA za kontroly pomocí UV detektoru (280 nm). Konjugát DTPA-MAB je následně značen pomocí radionuklidu a opět chromatograficky purifikován na koloně P6-DG (BioRad,  $20\times 80$  mm). Další možností je například příprava radionuklidem značeného chelátu a následné konjugace s MAB (cit.<sup>42</sup>). Takto bylo komplexováno  $^{186}\text{Re}[\text{ReO}_4^-]$  s S-benzoyl- $\text{MAG}_3$  (Mallinckrodt Medical, Petten) formou „solid-state“ syntézy<sup>42</sup>, kde molární poměr  $\text{Re}:\text{Sn}^{2+}$  byl až 1:8. Následně byl připraven z tohoto komplexu ester s 2,3,5,6-tetrafluorofenolem (TFP) a tento komplex  $^{186}\text{Re}[\text{MAG}_3\text{-TFP}]$  byl konjugován s MAB a dále chromatograficky purifikován a konečně preparován s askorbovou kyselinou k zabránění radiolytické dekompozice výsledného produktu.

## 4. Závěr

Sloučeniny značené radionuklidy rhenia  $^{188}\text{Re}$  a  $^{186}\text{Re}$  jako záříče o dostatečné penetraci *beta* částic ve tkáni nacházejí stále širší uplatnění jako endoterapeutická radiofarmaka. Oba dva nuklidy lze připravit reakcí ( $n,\gamma$ ) tj. aktivací v jaderném reaktoru. Radionuklid  $^{186}\text{Re}$  je možno připravit v reaktoru ozařováním při hustotě toku tepelných neutronů  $2\cdot 10^{14}\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$  obohaceného terče nuklidem  $^{185}\text{Re}$  v nosičové formě o měrných aktivitách až desítek  $\text{GBq}\cdot\text{mg}^{-1}$ . Obdobným způsobem z obohaceného terče  $^{187}\text{Re}$  je možné získat aktivaci v nosičové formě  $^{188}\text{Re}$  o srovnatelných měrných aktivitách. Z generátoru  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  je možné získat radionuklid  $^{188}\text{Re}$  o podstatně vyšších měrných aktivitách. Většina těchto radiofarmak je používána jako terapeutika při léčbě rakovinných nádorů, plicních a kostních metastáz.

Rhenium je podstatně stabilnější ve vyšších oxidačních stupních než technecium, a proto jeho redukce do formy vhodné pro komplexaci je obtížnější. Při přípravě komplexů se nejčastěji jako redukční činidlo používá chlorid cínatý, jehož potřebné množství mnohonásobně převyšuje množství odpovídající stechiometrii. Vzhledem k tomu, že rhenium se snáze reoxiduje než technecium, je potřeba ve většině případů do reakční směsi přidat kyselinu askorbovou jako stabilizátor. Rovněž je nutná i delší doba pro komplexaci v porovnání s techneciem.

Radionuklidy rhenia jsou zde vázány do chelátů pomocí komplexotvorných činidel jako jsou DMSA (*meso*-2,3-dimer-

kaptojantarová kyselina), DTPA (diethylentriamino-pentaacetová kyselina), MDP (metylendifosfonová kyselina), HEDP (hydroxyethylendifosfonová kyselina) a MAG 3 (s triviálním názvem benzoylmerkaptacetilglycin). Dále se uplatňují i pro tlášení bolestí vzniklých v důsledku kostních metastáz, jako například komplex rhenia s HEDP. Mezi nejvíce využívané látky, značené rheniem, bezesporu patří peptidy a především monoklonální protilátky a jejich konjugáty například s MAG<sub>3</sub> nebo s DTPA v imunoscintigrafii a v imunoterapii.

*Tato práce vznikla za finanční podpory GA ČR v rámci projektu 104/97/K066 a projektu Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví NN/4759-3.*

#### Seznam zkratek

DMSA	meso-2,3-dimerkaptojantarová kyselina
DTPA	diethylentriaminopentaacetová kyselina
HEDP	hydroxyethylendifosfonát (sodný)
MDP	metylendifosfonát
MAG <sub>3</sub>	benzoylmerkaptacetilglycin
RC-160	označení pro syntetický peptid somatostatinového typu
MAb	monoklonální protilátka
PCTA	perkutánní transluminální angioplastika (invazivní metoda rozšíření věnčitých tepen)

#### LITERATURA

- Dilworth J. R., Parrott S. J.: Chem. Soc. Rev. 27, 43 (1998).
- Johnson L. S., Yanch J. C., Shortkoff S., Balnes C. L., Spitzer A. I., Sledge C. B.: Eur. J. Nucl. Med. 22, 977 (1995).
- Erdtmann G.: *Neutron Activation Tables*. Verlag Chemie, Weinheim 1976.
- Knapp J. P., Callahan A. P., Beets A. L., Mirzadeh S., Hsieh B. T.: Appl. Radiat. Isot. 45, 1123 (1994).
- Liang By. Q., Ehrhardt G. H., Ketring A. R., Miller R.: Radiochim. Acta 79, 137 (1997).
- Kohlíčková M., Jedináková-Křížová V., Melichar F.: Chem. Listy 92, 643 (1998).
- Hashimoto K., Bagiawati S., Izumo M., Kobayashi K.: Appl. Radiat. Isot. 47, 195 (1996).
- Zamora P. O., Marek M. J., Knapp F. F., Jr.: Appl. Radiat. Isot. 48, 305 (1997).
- Deutsch E., Libson K., Vanderheyden J. L., Ketring A. R., Maxon H. R.: Nucl. Med. Biol. 13, 465 (1986).
- Griffiths G. L., Goldenberg D. M., Jones A. L., Hansen H. J.: Bioconjugate Chem. 3, 92 (1992).
- Noll B., Knies T., Spies H.: Annual Report of Institute of Bioinorganic and Radiopharmaceutical Chemistry, str. 106. Dresden 1996.
- Franceschini R., Chinol M., Pecorale A., Deleide G., Knapp F. F., Jr., Paganelli G.: Proc. 2<sup>nd</sup> National Joint Congress SIRR-GIR, Palermo, September 1996, str. 11.
- Singh J., Reghebi K., Lazarus C. R., Clarke S. E. M., Callahan A. P., Knapp F. F., Jr., Blower P. J.: Nucl. Med. Commun. 14, 197 (1993).
- Kothari K., Pillai M. R. A., Unni P. R., Mathakar A. R., Shimpi H. H., Noronha O. P. D., Samuel A. M.: *International Symposium on Modern Trends in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy*. Lisbon, 30 March – 3 April 1998.
- Horiuchi-Suzuki K., Arano Y., Saji H., Yokoyama A.: *International Symposium on Modern Trends in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy*. Lisbon, 30 March – 3 April 1998.
- Griffiths G. L., Goldenberg D. M., Knapp F. F., Jr., Callahan A. P., Chang Ch.-H., Hansen H. J.: Cancer Res. 51, 4594 (1991).
- Verdera E. S., Gaudiano J., León A., Martinez G., Robles A., Savio E., León E., McPherson D. W., Knapp F. F., Jr.: *Symposium on Radiochemistry and Radioimmunotherapy, American Chemical Society Meeting, Orlando, August 25–29, 1996*.
- Knapp F. F., Jr., Mirzadeh S., Zamora P., Guhlke S., Bender H., Biersack H.-J., O'Doherty M. J., Blower P. J.: Nucl. Med. Commun. 17, 268 (1996).
- Guhlke S., Zamora P. O., Sartor J., Knapp F. F., Rhodes, Biersack H. J.: Eur. J. Nucl. Med. 24, 1059 (1997).
- Dadachova E., Smith S. V., Mirzadeh S.: Appl. Radiat. Isot. 47, 289 (1996).
- Knapp F. F., Jr., Beets A. L., Guhlke S., Zamora P. O., Bender H., Palmedo H., Biersack H.-J.: Anticancer Res. 17, 1783 (1997).
- Liang Q., Ehrhardt G. J., Ketring A. R., Miller R.: Radiochim. Acta 79, 137 (1997).
- Kamioki H., Mirzadeh S., Lambrecht R. M., Knapp R., Jr., Dadachova K.: Radiochim. Acta 65, 39 (1994).
- FFK:2/25/97 Version: Set up and Daily Quality Control of the ORNL Alumina-Based Tungsten-188/Rhenium-188 Generator System.
- Hshieh B.-T., Callahan A. P., Beets A. L., Ting G., Knapp F. F., Jr.: Appl. Radiat. Isot. 47, 23 (1996).
- Ehrhardt G. J., Blumer M. E., Su F. M., Vanderheyden J. L., Fritzbeg A. R.: Appl. Radiat. Isot. 48, 1 (1997).
- Peiyong L., Junfeng Y., Xufeng J., Zhu Ch.: *Scientific Abstracts of the 7<sup>th</sup> World Congress of Nuclear Medicine and Biology, Berlin, August 30 – September 4, 1998*.
- Eckelman W. C., Levenson S. M.: Int. J. Appl. Radiat. Isot. 28, 67 (1977).
- Venkatesan P. P., Shortkroff S., Zalutsky M. R., Sledge C. B.: Nucl. Med. Biol. 17, 357 (1990).
- Wang S.-J., Lin W.-Y., Hsieh B.-T., Shen L.-H., Tsai Z.-T., Ting G., Knapp F. F., Jr.: Eur. J. Nucl. Med. 22, 505 (1995).
- Fenchel S., Kotzerke J., Grillenberger K., Reske S. N.: Eur. J. Nucl. Med. 24, 965 (1997).
- Hashimoto K., Yoshihara K., v knize: *Technetium and Rhenium: Their Chemistry and Its Application*, Top. Curr. Chem. (Yoshihara K., Omori T., ed.), str. 176. Springer-Verlag, Berlin 1996.
- Lin W.-Y., Lin C.-P., Yeh S.-J., Hsieh B.-T., Tsai Z.-T., Ting G., Yen T.-C., Wang S.-J., Knapp F. F., Jr., Stabin M. G.: Eur. J. Nucl. Med. 24, 590 (1997).
- de Klerk J. M. H., van het Schip A. D., Zonnenberg B.

- A., van Dijk A., Quirijnen J. M. S. P., Blijham G. H., van Rijk P. P.: *J. Nucl. Med.* 37, 244 (1996).
35. Blower P. J., Lam A. S. K., O'Doherty M. J., Kettle A. G., Coakley A. J., Knapp F. F., Jr.: *Eur. J. Nucl. Med.* 25, 613 (1998).
  36. Zamora P. O., Gulhke S., Bender H., Diekmann D., Rhodes B., Biersack H.-J., Knapp F. F., Jr.: *Int. J. Cancer* 65, 214 (1996).
  37. Wang T. S. T., Fawwaz R. A., Van Heertum R. L.: *Scientific Abstracts of the 7th World Congress of Nuclear Medicine and Biology*, Berlin, August 30 – September 4, 1998.
  38. Rhodes B. A., Lambert C. R., Marek M. J., Knapp F. F., Jr., Harvey E. B.: *Appl. Radiat. Isot.* 47, 7 (1996).
  39. Griffiths G. L., Goldenberg D. M., Knapp F. F., Jr., Callahan A. P., Chang Ch.-H., Hansen H. J.: *Cancer Res.* 51, 4594 (1991).
  40. van Gog F. B., Visser G. W. M., Klok R., van der Schors R., Snow G. B., van Dongen G. A. M. S.: *J. Nucl. Med.* 37, 352 (1996).
  41. Graeme R. B., Izzard M. E., Walker K. Z., McKay D. R., Sorby P. J., Turner J. H., Morris J. G.: *J. Nucl. Med.* 30, 683 (1989).
  42. Kievit E., van Gog F. B., Schlüper H. M. M., van Dongen G. A. M. S., Pinedo H. M., Boven E.: *Nucl. Med. Biol.* 25, 37 (1998).
  43. Iznaga-Escobar N.: *Nucl. Med. Biol.* 25, 441 (1998).

**M. Kohlíčková<sup>a</sup>, V. Jedináková-Křížová<sup>a</sup>, and F. Melichar<sup>b</sup>** (<sup>a</sup>*Department of Analytical Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague*, <sup>b</sup>*Nuclear Physics Institute, Academy of Sciences of the Czech Republic, Řež*): **Rhenium Complexes in Nuclear Medicine**

Radioactive isotopes of rhenium,  $^{186}\text{Re}$  and  $^{188}\text{Re}$ , have been suggested as candidates for radioimmunotherapy because of their nuclear properties (energetic  $\beta$  particles and imageable  $\gamma$  photons).  $^{188}\text{Re}$  is produced using a  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  generator. Neutron irradiation of  $^{185}\text{Re}$  is used for the preparation of  $^{186}\text{Re}$ . Rhenium and technetium complexes have similar physical properties, such as structure and lipophilicity, but some chemical properties are different. For example, the higher oxidation states of rhenium are more stable (reduced rhenium radiopharmaceuticals are prone to reoxidation to perrhenate) than those of technetium. Perrhenate is mostly reduced with tin(II) chloride in the presence of a suitable ligand. Perrhenate colloids, complexes of rhenium with diphosphonates, disulfanylsuccinate, sulfanylacetate and glycinate, synthetic peptide RC-160, and antibody conjugates with rhenium are studied from the point of view of their synthesis, chemical properties and pharmacokinetic properties. Possible therapeutic applications of individual complexes are indicated. A survey of labelled Re compounds for verified therapeutic applications is given.