

## Controle de qualidade de marcações de PSMA-11, utilizando um gerador itinerante de $Ge^{68}-Ga^{68}$ para estudos de PET-CT

### *Quality control of PSMA-11 markings using a $Ge^{68}-Ga^{68}$ itinerant generator for PET-CT studies*

Daniel Coiro da Silva<sup>1</sup>, Roberto Jose Meyer Nascimento<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Físico pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Especialista em Radiofarmácia pelo Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, São Paulo, Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia (UFBA); <sup>2</sup>Médico, Doutor em Imunologia Programa de Pós-Graduação em Imunologia da UFBA, Professor Titular de Imunologia da Universidade Federal da Bahia

#### Resumo

**Introdução:** este estudo trata do controle de qualidade do radiofármaco utilizado em estudos de PET-CT para diagnóstico e/ou estadiamento de pacientes acometidos pelo câncer de próstata. **Objetivo:** avaliar a qualidade do radiofármaco PSMA-11, marcado com uso de gerador de  $Ge^{68}-Ga^{68}$  itinerante. **Metodologia:** análise do aspecto visual, pH e pureza radioquímica do radiofármaco marcado a cada recebimento do gerador de  $Ge^{68}-Ga^{68}$ . **Resultado:** todas as marcações realizadas se apresentaram límpidas quanto ao aspecto visual, o pH ficou entre 5,0 e 6,0 e a pureza radioquímica apresentou em 92% dos casos valores  $\geq 96\%$ . **Conclusão:** com os devidos controles de qualidade, pode ser uma opção para uso na clínica médica, em serviços que não disponham de condição para adquirir um sistema, por ser importado.

**Palavras-chave:** Gerador. PSMA-11. Controle de qualidade. Pureza radioquímica,  $Ge^{68}-Ga^{68}$ . Câncer de próstata.

#### Abstract

**Introduction:** this study works with the quality control of the radiopharmaceutical used in PET-CT studies for diagnosis and / or staging of patients affected with prostate cancer. **Objective:** evaluate the quality of the PSMA-11 marked radiopharmaceutical using a  $Ge^{68}-Ga^{68}$  itinerant generator. **Methodology:** analysis of the visual aspect, pH and radiochemical purity of the marked radiopharmaceutical on each receiving of the  $Ge^{68}-Ga^{68}$  generator. **Results:** all performed markings were clear in terms of visual appearance, pH was between 5.0 and 6.0 and radiochemical purity was 92% with value  $\geq 96\%$ . **Conclusion:** with proper quality controls it can be an option for application in the medical clinic, services centers unable to purchase a system due to importation process.

**Keywords:** Generator. PSMA-11. Quality control. Radiochemical purity.  $Ge^{68}-Ga^{68}$ . Prostate cancer.

## INTRODUÇÃO

A estimativa de novos casos de neoplasias malignas para o triênio 2020-2022, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é de cerca de 61 mil para câncer de próstata, sendo este risco mais elevado na região Nordeste do Brasil<sup>1</sup>.

De acordo com World Health Organization (WHO), quanto mais cedo um câncer for detectado em sua história, mais eficaz será seu tratamento<sup>2</sup>.

Jadvar<sup>3</sup> apresenta o uso da tecnologia PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia), com aplicação do radiofármaco  $Ga^{68}$ -PSMA (antígeno prostático de membrana específico), uma nova metodologia no diagnóstico do câncer de próstata.

Devido à produção do radioisótopo ser dependente

ainda de um gerador de  $Ge^{68}-Ga^{68}$  (GeGa) e à sua aquisição ser possível exclusivamente por importação, sua vida útil é de aproximadamente um ano e seu custo, proibitivo para algumas instituições de saúde que estariam começando esse tipo de estudos. Uma solução apresentada por uma radiofarmácia centralizada, foi a de dispor-se de tal técnica com um sistema alugado sob demanda, desde que seguindo todas as regras de radioproteção exigidas pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). O referido gerador viria para a instituição interessada e seria realizada a marcação do  $Ga^{68}$ -PSMA. No entanto, portanto a nossa preocupação recaiu sobre a qualidade do radiofármaco marcado associado ao transporte seguro deste gerador.

## METODOLOGIA

A eluição do gerador de GeGa foi realizada com em ambiente específico para este fim (radiofarmácia), dentro do setor de Medicina Nuclear, seguindo as normas vigen-

**Correspondente/Corresponding:** \*Roberto Jose Meyer Nascimento – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia – End: Av. Reitor Miguel Calmon S/N – Vale do Canela Salvador-Ba, CEP: 40110-100 – Tel.: – E-mail: meyer.roberto@gmail.com

tes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da CNEN, requisito imprescindível para que o serviço tenha a licença de operação para esta finalidade.

Ao gerador de GeGa associamos um sistema de síntese, onde foi realizada a extração do Ga<sup>68</sup>, a marcação do PSMA e a retirada de alíquotas para controle de qualidade.

Nas figuras que seguem podem-se visualizar o gerador fora da blindagem e o sistema de síntese semiautomático montado com gerador internamente, não em proporções reais:

Figura 1 – Gerador de Ge<sup>68</sup>-Ga<sup>68</sup>



Fonte: Autoria própria.

Figura 2 – Módulo de síntese com gerador interno



Fonte: Autoria própria.

Este sistema que será utilizado já é certificado como *Good Manufacturing Process (GMP)*, ou seja, tem o certificado de boas práticas de produção<sup>5</sup>, fato que oferece mais segurança quanto à qualidade do produto a ser utilizado.

Como ainda não há monografia na farmacopeia brasileira para esse composto no Brasil, o trabalho em implementação será baseado em Amor-Coarasa<sup>5</sup> e os controles de qualidade, realizados a cada marcação, considerarão o aspecto visual, pH e pureza radioquímica, segundo os seguintes critérios:

1. aspecto visual: sem particulado e límpido
2. pH: entre 4,0 e 8,0
3. pureza radioquímica: <sup>3</sup> 96%

O aspecto visual do radiofármaco foi analisado visualmente após a sua marcação.

Para a realização da medida do pH, será utilizado papel indicador Especial – Ph 0 – 14, MerckGraduação 1 em 1 – Tampa maior para aumento da segurança e conveniência, indicador universal faixa pH 0-14.

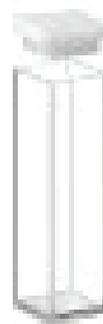
Para avaliação da pureza radioquímica<sup>6</sup> será utilizado o sistema de cromatografia de camada delgada (TLC), com fita cromatográfica de sílica gel 60, com as dimensões de 6,5cmX1,0cm. Para tanto, será retirada uma alíquota de aproximadamente 10uL do radiofármaco e gotejar na linha de aplicação e posterior colocação em uma cuba cromatográfica com a mistura, contendo acetato de amônio 1M e metanol P.A. (1:1); aguarda-se para cortar a fita e fazer as medidas conforme Figura 3:

Figura 3 – Fita cromatográfica de sílica gel 60



Fonte: Elaboração do autor.

Figura 4 – Cuba cromatográfica



Fonte: Elaboração do autor.

Após a retirada da fita de dentro da cuba cromatográfica, ela é cortada em duas partes e cada parte tem sua atividade medida por um calibrador de dose (mede atividade), com o seguinte cálculo:

$$\text{Pureza radioquímica (\%)} = (\text{Fração 2} / \text{Fração 1} + \text{Fração 2}) * 100$$

## RESULTADOS

Das 65 eluições do gerador GeGa associadas à fabricação do radiofármaco Ga<sup>68</sup>-PSMA, na realização dos testes de controle de qualidade descritos anteriormente, foram encontrados os seguintes dados:

**Tabela 1 – Controles de qualidade executados**

	Coloração	pH	Pureza Radioquímica (%)
1	Límpida	5,0	99,12
2	Límpida	6,0	99,80
3	Límpida	6,0	99,00
4	Límpida	6,0	99,54
5	Límpida	6,0	99,00
6	Límpida	6,0	99,00
7	Límpida	6,0	99,89
8	Límpida	6,0	99,95
9	Límpida	6,0	99,40
10	Límpida	6,0	99,00
11	Límpida	6,0	99,00
12	Límpida	6,0	99,89
13	Límpida	6,0	99,89
14	Límpida	6,0	99,00
15	Límpida	6,0	99,80
16	Límpida	6,0	99,82
17	Límpida	5,0	96,71
18	Límpida	6,0	96,00
19	Límpida	5,0	96,71
20	Límpida	6,0	94,00
21	Límpida	5,0	95,74
22	Límpida	6,0	97,78
23	Límpida	6,0	98,70
24	Límpida	5,0	94,00
25	Límpida	5,0	93,68
26	Límpida	5,0	92,71
27	Límpida	6,0	99,10
28	Límpida	6,0	99,10
29	Límpida	6,0	99,00
30	Límpida	5,0	98,00
31	Límpida	5,0	98,00
32	Límpida	5,0	99,00
33	Límpida	6,0	98,74
34	Límpida	6,0	99,50
35	Límpida	6,0	99,45
36	Límpida	6,0	98,35
37	Límpida	6,0	99,00
38	Límpida	6,0	99,00
39	Límpida	6,0	99,00
40	Límpida	5,5	99,00
41	Límpida	5,0	93,50

42	Límpida	5,0	99,50
43	Límpida	5,0	97,40
44	Límpida	6,0	99,00
45	Límpida	6,0	99,00
46	Límpida	5,0	98,90
47	Límpida	5,0	99,50
48	Límpida	6,0	99,00
49	Límpida	5,0	99,00
50	Límpida	6,0	99,00
51	Límpida	5,5	97,98
52	Límpida	5,0	99,00
53	Límpida	5,0	99,00
54	Límpida	5,5	99,00
55	Límpida	5,5	99,00
56	Límpida	5,0	99,00
57	Límpida	5,5	99,00
58	Límpida	5,5	99,00
59	Límpida	5,5	99,00
60	Límpida	5,5	99,50
61	Límpida	5,5	99,00
62	Límpida	6,0	99,89
63	Límpida	5,0	99,00
64	Límpida	6,0	99,80
65	Límpida	6,0	99,00

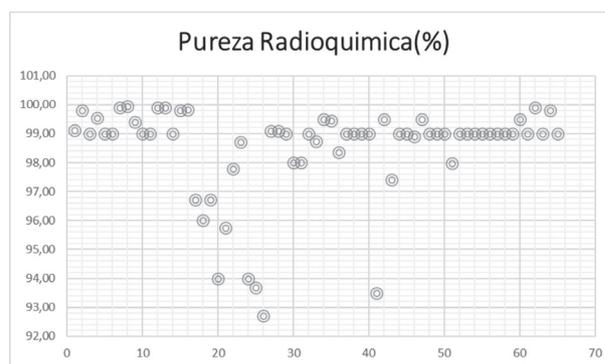
Fonte: Dados da pesquisa.

Têm-se 65 (100%) eluições apresentando coloração límpida, sem vestígios de qualquer substância diferente.

Nas medidas de pH, encontrou-se somente uma variação de 5,0 a 6,0 nos valores medidos.

As medidas de pureza radioquímica podem ser vistas no Gráfico que segue:

**Gráfico 1 – Pureza radioquímica**



Fonte: Dados da pesquisa.

## CONCLUSÃO

Os dados coletados demonstram uma elevada estabilidade nos controles quanto à coloração, ou seja, 100% das marcações apresentaram coloração límpida.

Quanto ao pH, pode-se notar que a variação ficou entre 5,0 e 6,0, portanto, dentro do preconizado<sup>5</sup>.

No caso da pureza radioquímica, houve 6 marcações

com valor inferior a 96% do radiofármaco preparado, utilizando um gerador de GeGa itinerante.

Este gerador GeGa, devidamente armazenado e corretamente transportado, apresenta uma boa opção para realização de exames de PET-CT para pacientes com suspeita e/ou acompanhamento do câncer de próstata, oferecendo qualidade e baixo custo para instituições que executam tal procedimento.

## REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer control**. Knowledge into action. Early Detection (module 3). WHO guide for effective programmes. Switzerland: WHO, 2007.
3. JADVAR, H. Molecular imaging of prostate cancer with PET. **J. nucl. med.**, New York, v.54, n.10, 2013.
4. ROBILOTTA, C. C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Rev panam. salud publica**, Washington, v.20, n.2/3, p. 134-142, 2006.
5. AMOR-COARASA, A. *et al.* Comprehensive quality control of the ITG 68Ge/68Ga Generator and synthesis of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-PSMA-HBED-CC for clinical imaging. **J. nucl. med.**, New York, v.57, n.9, Sept. 2016.
6. EPPARD, E. *et al.* Optimization of labeling PSMA – HBED with ethanol – postprocesses <sup>68</sup>ga and its quality control systems. **J. nucl. med.**, New York, 2017; 58:432–7.
7. AFSHAR-OROMIEH, A. *et al.* The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68) Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate Cancer. **Eur. j. nucl. med. mol. imaging**, Berlin, v.42, p.197-209, 2015.
8. Von EYBEN, F. E. *et al.* <sup>68</sup> Ga-Labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Eur. Urol. Focus**, [s.l], v.4, p. 686-693, 2018.
9. AGHANEJAD, A. *et al.* Preparation and quality control of 68Ga-Citrate for PET applications. **Asia Oceania J Nucl Med Biol.**, Bethesda, v. 3, n.2, p.99-106, 2015.
10. CLARKE, B. N. PET Radiopharmaceuticals: What's new, what's reimbursed, and what's next? **J. nucl. med. technol.**, New York, v.46, n.1, Mar 2018.

---

Submetido em: 02/11/2020

Aceito em: 05/11/2020