



Avaliação da Linearidade de Métodos Analíticos para o Radiofármaco Fluorodesoxiglicose-18

Ralph SANTOS-OLIVEIRA ¹ & Ricardo R.A. FERNANDES ²

¹ Instituto de Engenharia Nuclear, Divisão de Radiofármacos.
Rua Hélio de Almeida 75 – Ilha do Fundão – Rio de Janeiro Brasil 21941906

² Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia. Avenida 24 Cidade Universitária, Ilha do Fundão Rio de Janeiro Brasil 21941900.

RESUMO. Radiofármacos são medicamentos utilizados na Medicina Nuclear para avaliar funções biológicas e patofisiológicas, realizar estudos do funcionamento do cérebro e diversas outras enfermidades, assim como desenvolver uma terapia eficaz. Tomografia por emissão de pósitron e tomografia computadorizada por emissão de fóton único são alguns dos métodos que utilizam radiofármacos. Desenvolvimento de novos radiofármacos é a solução para a análise *in vivo* de imagens endógenas. Contudo não só o desenvolvimento é importante. A qualidade e o comportamento do radiofármaco desenvolvido devem ser comprovadas, diariamente. Nesse trabalho os autores avaliam a metodologia de determinação de etanol e do teor de F-18 e FDG-18 como forma de avaliação da qualidade do produto final, e dos métodos utilizados, assim como dos equipamentos. Os resultados revelam que a metodologia de determinação de etanol em solução de FDG-18 deve ser revista. Contudo a análise de teor de F-18 e FDG-18, mostrou-se bastante eficaz.

SUMMARY. “Linearity Evaluation of Analytical Methods of Radiopharmaceutical Fluorodeoxyglucose-18”. Radiopharmaceuticals are drugs used in Nuclear Medicine to measure physiological and biological functions, to evaluate higher brain function, to study the pathophysiology of various disorders and to develop effective therapy. Positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography are representative molecular imaging methods. Development of radiopharmaceuticals is a key for successful *in vivo* imaging. However, not only the development of new radiopharmaceuticals are important. The quality and behavior of this radiopharmaceuticals must be improved daily. In this manuscript, the authors introduces experiences and concepts for development of quality control test to be used in the routine of radiopharmaceuticals industry, in order to verify the quality of the method and the quality of the final product (radiopharmaceuticals) produced. The results showed that an alternative methods for quantification of ethanol is required. Despite of the results of the linearity, the quantification of content of radiopharmaceuticals (F-18 and FDG-18) shown to be satisfactory.

INTRODUÇÃO

Radiofármacos podem ser definidos como medicamentos cuja estrutura apresenta um átomo radioativo. Devido as suas características, eles podem ser considerados como vetores que apresentam certa especificidade por algum órgão ou uma função fisiológica ou fisiopatológica. Por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade da radiação emitida, podem ser utilizados com finalidade diagnóstica ou terapêutica ¹⁻³. Radiofármacos utilizados para estudos clíni-

cos e pesquisa básica devem também ser preparados em acordo com os requisitos para medicamentos ⁴.

Os radiofármacos podem ser utilizados tanto no diagnóstico quanto na terapia de uma grande quantidade de enfermidades. A Academia de Medicina de Singapura ⁵, por exemplo, recomendou a utilização dos radiofármacos em mais de 40 modalidades, sendo as principais na área de oncologia, cardiologia e neurologia. Dentre os radiofármacos mais utilizados destaca-se o

PALAVRAS CHAVE: Validação, Análise química, Controle de qualidade.

KEY WORDS: Chemical analysis, Quality control, Validation.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: roliveira@ien.gov.br

18-FDG (Fluordesoxiglicose-18) injetável. A sua relevância no diagnóstico precoce e sua alta especificidade em tumores malignos, assim como sua grande aplicação em cardiologia, deram-no o título de padrão ouro. Lindsay *et al.*⁶ corroboram esse enunciado e informam que a crescente demanda do número de exames com o radiofármaco FDG-18 nos Estados Unidos, somado a uma estatística positiva de anos de experiência, e os benefícios advindos de sua utilização, em especial na detecção precoce de tumores, levaram a sua adoção como procedimento padrão em oncologia em 2005.

Os radiofármacos compreendem: os geradores de radionuclídeos, os conjuntos de reativos liofilizados para marcar com Tc-99m ou *Kits* e os precursores de radiofármacos. O gerador de radionuclídeos é um sistema de produção de radiofármacos onde se utiliza um radionuclídeo de meia-vida longa que decai num outro radionuclídeo o qual é eluído (ou obtido por métodos de extração) para a preparação do radiofármaco. Os *kits* para a preparação de radiofármacos podem ser compostos liofilizados não radioativos para serem reconstituídos e/ou combinados com radionuclídeos. Quanto aos precursores de radiofármacos, estes podem ser qualquer radionuclídeo produzido por radiomarcagem de uma substância, antes da administração⁷.

Os radiofármacos contêm o radionuclídeo como um elemento atômico ou molecular, um íon ou na forma de moléculas orgânicas, por processo de quelação ou por ligação covalente. De maneira geral, as formas de obtenção de radionuclídeos, para serem usados como radiofármacos são através de: a) bombardeamento de nêutrons, normalmente em reatores nucleares; b) bombardeamento com partículas carregadas, normalmente em aceleradores de partículas; c) fissão nuclear de núclídeos pesados, normalmente após a um bombardeamento de nêutrons ou bombardeamento com partículas.

Os radionuclídeos usados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia são produzidos artificialmente em reatores ou aceleradores de partículas. Podem ainda ser acessíveis através de geradores de radioisótopos, que permitem a utilização de radionuclídeos de tempo de meia vida ($T_{1/2}$) curto, a partir do decaimento de um radionuclídeo com $T_{1/2}$ longo. Estes radionuclídeos de $T_{1/2}$ longo são produzidos em reator ou ciclotron. Os radionuclídeos que decaem por emissão de partículas β^- são geralmente produzidos em reator por fissão do ²³⁵U (Urânio-235) ou por reações de captura de nêutrons (n,γ ou

n,p) numa amostra alvo apropriada. Os radionuclídeos que decaem por captura eletrônica ou emissão de partículas β^+ são produzidos em ciclotrons. Nessas reações, partículas de elevada energia interagem com núcleos estáveis de alvos apropriados, originando produtos deficientes em prótons. Nesse processo, as partículas que interagem com as amostras alvo podem ser prótons, dêuterons, partículas α ou ³He. A preparação de um produto final radiativo, a preparação da dose a ser administrada e a administração dessa dose ao paciente devem ser feitas o mais próximo possível, seguindo sempre os parâmetros de qualidade, segurança (farmacêutica e nuclear) e eficácia. De modo a cumprir com todas as exigências inerentes a medicamentos, parâmetros de qualidade devem ser estabelecidos e as Boas Práticas de Fabricação devem ser seguidas. A produção conta ainda com rigoroso controle de processo, que deve ser feito preconizando a não contaminação cruzada, o menor grau de exposição do operador e a eficácia do produto final. O controle de qualidade por sua vez inclui: integridade da embalagem do produto final, pureza radioquímica, pureza radionuclídica, pureza radiativa, pureza química, esterilidade e pirogênio. Todos esses parâmetros devem ser rigorosamente analisados, para tanto se faz uso de técnicas validadas e periodicamente testadas⁸.

Nesse sentido foram realizadas análises para avaliar o grau de linearidade da metodologia de análise rotineira de etanol (contaminante do produto final, derivado do meio reacional), assim como de fluoreto-18 e fluordesoxiglicose-18 na produção de 18-FDG.

METODOLOGIA

Nesse estudo resultados dos laudos de controle de qualidade de 30 lotes sequenciais de 18-FDG foram analisados retrospectivamente, para avaliar o grau de linearidade em análises de rotina do método usado para determinação direta do teor de fluordesoxiglicose-18 e indireta de fluoreto-18. Quanto a análise da linearidade do método de determinação de etanol optou-se pela análise concorrente de três soluções padrões de etanol nas concentrações de 800, 1600 e 2400ppm.

Etanol

Foi realizada análise por cromatografia gasosa utilizando-se um cromatógrafo gasoso *split/splitless* com detector de chama (Shimadzu 17 AF3 *Gas Chromatograph*). A coluna para

análise foi uma coluna (0.32 mm X 10 m comprimento) com coluna capilar (DB-1701). Alíquotas de 25 µL foram injetados para essa análise na repetição de três vezes cada injeção.

Fluoreto-18 e Fluordesoxiglicose-18

A análise para determinação do teor de fluoreto-18 e fluordesoxiglicose-18 seguiu a metodologia descrita na Farmacopéia Americana ⁹, conforme realizado diariamente na rotina de produção. Uma análise retrospectiva dos laudos de análise utilizando-se dessa metodologia foi realizada para esse fim.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise observacional das Figs. 1-3 possibilitam visualizar uma discrepância grande nos valores intra-grupos. Ou seja, soluções padrão de etanol, nas concentrações de 800 ppm, 1600 ppm e 2400 ppm variam muito quando analisadas sob as mesmas condições utilizando a mesma metodologia. Tanto a Fig. 1, quanto as Figs. 2 e 3 apresentam falta de linearidade, mesmo em concentrações diferentes. Dessa forma, pode-se deduzir que a concentração do analito

não interfere na qualidade da linearidade do método. Tal fato pode representar uma instabilidade do método ao analisar o produto (etanol) nas especificações determinadas. A discrepância dos valores pode ser corroborada pelos resultados de R², que foram muito abaixo do valor esperado (1). Embora precoce, em termos gerais, os resultados obtidos indicam uma inadequação do método para análise de etanol em solução de FDG-18. Não obstante, esses valores aberrantes podem ser fonte de confundimento quando da validação da metodologia que utilize esse método, em especial para análise do limite de detecção. Já que esse pode ser confundido com o ruído (bás) do aparelho e, simplesmente não ser detectado, influenciado sobremaneira na validação.

No tocante a linearidade do método de quantificação de fluoreto-18 e FDG-18 a análise das Figs. 4 e 5 permite inferir uma linearidade ótima do método. Ou seja, o método se mostrou adequado para análise do teor de fluoreto-18 e FDG-18. Por se tratar de metodologia farmacopéica era esperado um resultado nesses moldes, diferentemente da metodologia para etanol. A obtenção de R² iguais a 1 é a prova estatística necessária à qualidade e adequação

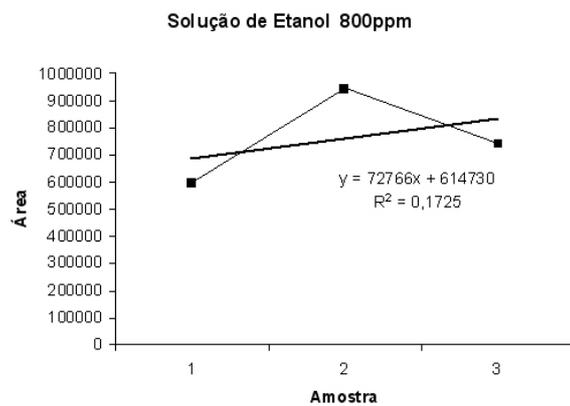


Figura 1. Gráfico da Linearidade do Teste de Quantificação de Etanol na concentração de 800 ppm.

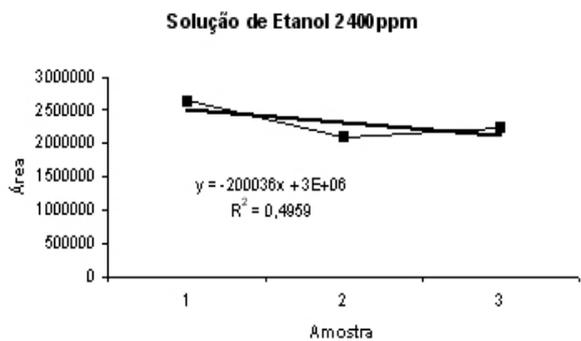


Figura 3. Gráfico da Linearidade do Teste de Quantificação de Etanol na concentração de 2400 ppm.

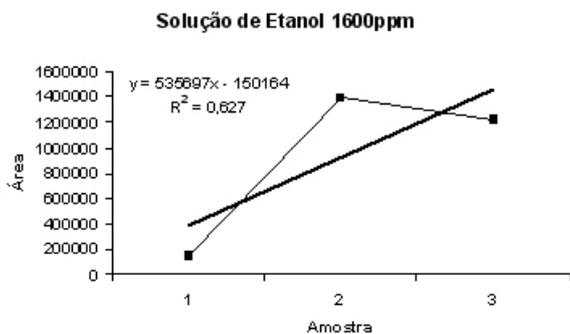


Figura 2. Gráfico da Linearidade do Teste de Quantificação de Etanol na concentração de 1600 ppm.

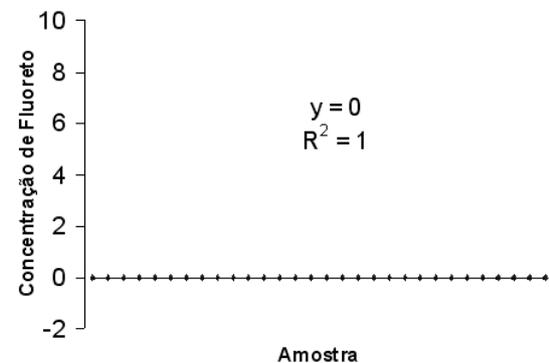


Figura 4. Gráfico da Linearidade do Teste de Quantificação de Fluoreto.

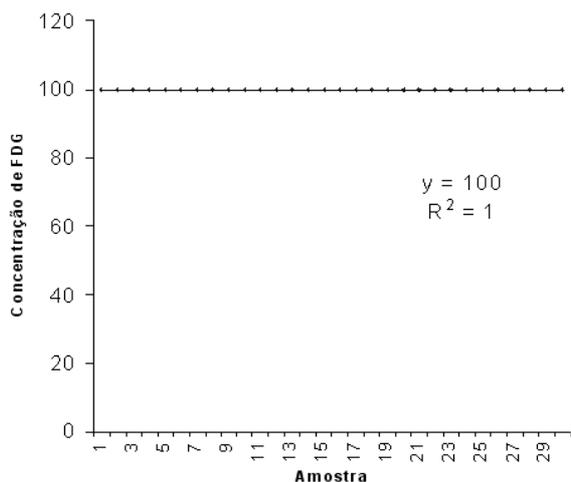


Figura 5. Gráfico da Linearidade do Teste de Quantificação de FDG-18 (Fluordesoxiglicose-18).

do método. Não obstante a avaliação desses resultados comprova a eficácia no método produtivo rotineiro de FDG-18 do Instituto de Engenharia Nuclear (IEN).

Embora tenha sido avaliado somente a linearidade, pode-se propor uma adequação da metodologia de determinação de etanol para FDG-18. Em especial quando da validação. No caso da linearidade do teste de quantificação de FDG-18, esse se mostrou adequado e confirma a qualidade da produção de FDG-18 pelo IEN.

Não obstante, recomenda-se a avaliação rotineira dos métodos usados no controle de qualidade de radiofármacos, de modo a garantir a qualidade do produto final.

REFERÊNCIAS

1. Sorenson, J.A. & M.E. Phelps (1987) *Physics in nuclear medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp. 13-548.
2. Shung, K.K., M.B. Smith & B. Tsui (1992) *Principles of medical imaging*. California, Academic Press, pp. 164-207.
3. Chandra, R. (1992) *Introductory Physics in Nuclear Medicine*. Philadelphia, Lea & Febiger, pp. 9-170.
4. De Vos, F., M. Decker & R.A. Dierckx (2005) *Nucl. Med. Commun.* **26**: 575-9.
5. Academy of Medicine (2004) *Ann. Acad. Med.* **33**: 186-94.
6. Lindsay, M.J., B.A. Siegel, S.R. Tunis, B.E. Hillner, A.F. Shields, B.P. Carey & E. Coleman (2007) *Am. J. Roentgenol.* **188**: 1109-13
7. The International Pharmacopoeia (2004) "Radiopharmaceutical" Geneve, World Health Organization, p. 88.
8. Santos-Oliveira, R., C.A. Benevides, S.F. Hwang, R.P.C. Salvi & I.M.A.T.R. De Freitas (2008) *Rev. Bras. Ciênc. + Farm.* **44**: 181-4.
9. United States Pharmacopoeia (1994) USP 23-NF18 Editor & Publisher: US Pharmacopoeia.