

# Radiofármacos emisores de positrones para uso clínico en el Centro Uruguayo de Imagenología Molecular

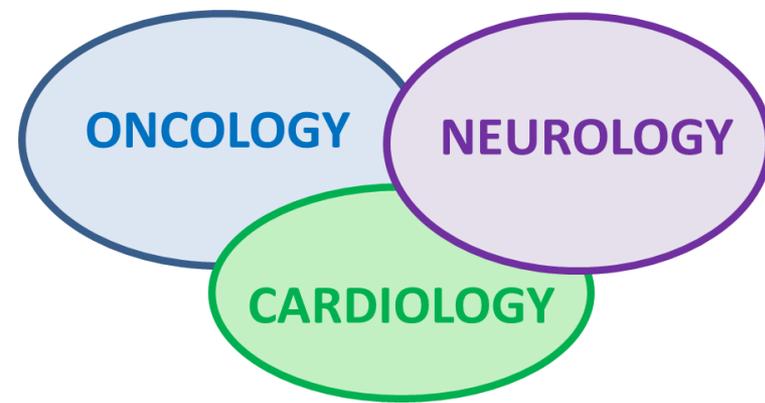


**Henia Balter, Victoria Trindade, Javier Giglio, Inés Sanz, Pablo Buccino, Ingrid Kreimerman, Florencia Zoppolo, Stefania Pollinger, Andrea Boné, Omar García, Eduardo Savio, Henry Engler.**



**6to CONGRESO URUGUAYO DE  
MEDICINA  
NUCLEAR  
Montevideo, Uruguay  
4-5 Noviembre 2016**

# OBJETIVOS



## Diagnostico Clinico

Oncología, neurología y cardiología  
Pacientes del ámbito público y privado

## Capacitación

Promover la formación continua de profesionales y técnicos  
Contribuir con el medio académico

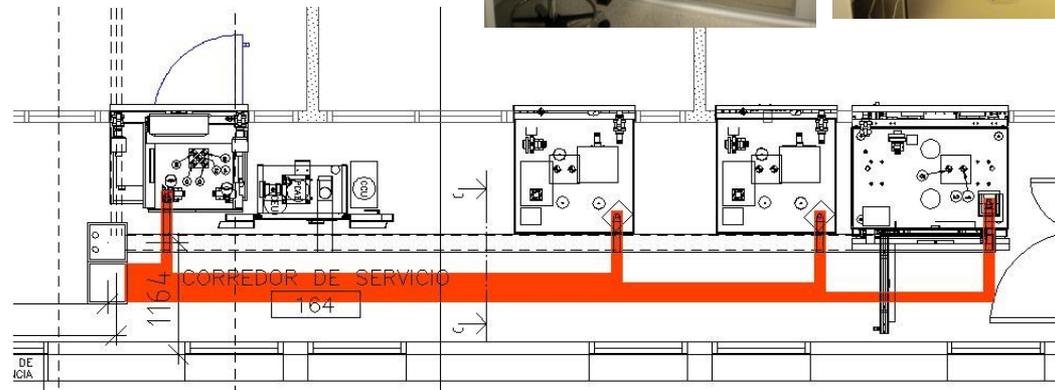
## Investigación: Clínica y Biomedica

I&D de nuevos radiofármacos y métodos de diagnóstico.  
Evaluación y monitoreo de nuevas drogas en etapas de investigación y desarrollo.

El desarrollo y funcionamiento de una Radiofarmacia PET que incluya **investigación, desarrollo y producción** requiere del trabajo mancomunado de un equipo multidisciplinario con:

- sólida formación en **química, farmacia y física,**
- experiencia en **radioquímica, radiofarmacia y electrónica** para:
  - producción de radionucleidos en ciclotrón
  - radiofármacos en módulos de síntesis
  - mantenimiento de los complejos equipos involucrados.

# Area: Producción



La producción de radionucleidos y radiofármacos para uso en pacientes implica contar con una serie de servicios eléctricos, aire, sistema de gases y agua de alta pureza. Desde el punto de vista de la seguridad para el operador y el paciente, el área de producción de radiofármacos debe verificar los requisitos de radioprotección y calidad farmacéutica. Vistas del corredor del área blanca con los accesos a los box de producción (Fig. 5) y del corredor de servicio ubicado fuera del área blanca. (Fig. 6)





Approximately 90m<sup>2</sup> GMP area segregated in laboratories for the production of different radiopharmaceuticals (RP)

# Ciclotron PET Trace 10 (16,5 MeV) H y D

RN	$T_{1/2}$	Reacción	Precursor	Producto
$^{11}\text{C}$	20.40 m	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	$^{14}\text{N}_2$ (g)	$^{11}\text{CO}_2$
$^{18}\text{F}$	109.90 m	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$\text{H}_2^{18}\text{O}$	$^{18}\text{F}^-$
$^{13}\text{N}$	9.96 m	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	$\text{H}_2^{16}\text{O}$	$^{13}\text{NH}_3$
$^{15}\text{O}$	2.07 m	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	$^{14}\text{N}_2$ (g)	$^{15}\text{O}_2$



# Generador E&Z IGG-50 e ITG

RN	$T_{1/2}$	Equilibrio	Producto
$^{68}\text{Ga}$	68 m	$^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ CE	$^{68}\text{GaCl}_3$



# Radiofármacos de $^{18}\text{F}$ : 2010-2016



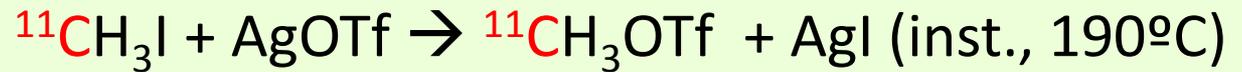
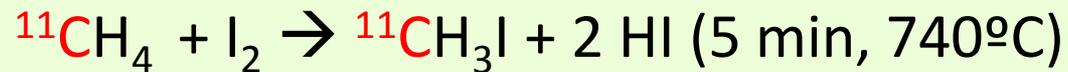
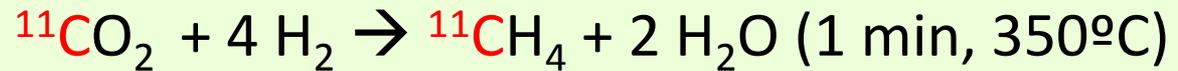
Dispensador  
automático



	Radiofármaco	Aplicación clínica	Nº Lotes	Actividad (GBq)
FDG	$^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxiglucosa	Metabolismo de glucosa - Oncología	1138	31897
FLT	$^{18}\text{F}$ -Fluorotimidina	Proliferación celular Oncología	24	194
FMI	$^{18}\text{F}$ -Misonidazol	Hipoxia Oncología	4	21
FPR	$^{18}\text{F}$ -FPR.04-MZ	Parkinson Neurología	2	24
FAL	$^{18}\text{F}$ -Fallipride	Receptores dopaminérgicos D2 Neurología	2	7,8
NAF	$^{18}\text{F}$ -Fluoruro de sodio	Metabolismo óseo Oncología	22	194

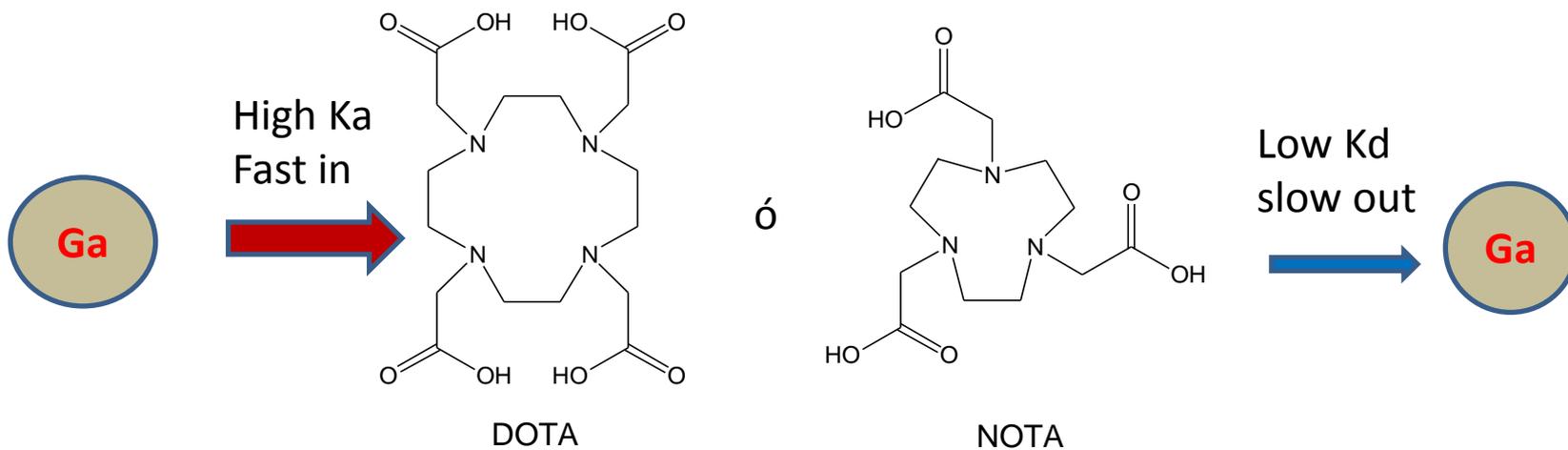


## Radiofármacos de $^{11}\text{C}$ : 2010-2016



	Radiofármaco	Aplicación clínica	Nº Lotes	Actividad (GBq)
MET	$^{11}\text{C}$ - Metionina	Síntesis proteica Oncología	144	1540
COL	$^{11}\text{C}$ -Colina	Metabolismo de colina - Oncología	161	3495
PIB	$^{11}\text{C}$ -Compuesto Pittsburgh B	Placas amiloideas Neurología	158	870
MTO	$^{11}\text{C}$ -Metomidato	Incidentalomas Oncología	3	39
DED	$^{11}\text{C}$ -Deuterodeprenil	Astrocitosis Neurología	12	52
HED	$^{11}\text{C}$ -Hidroxiefedrina			

# Radiofármacos de $^{68}\text{Ga}$ 2010-2016



	Radiofármaco	Aplicación clínica	Nº Lotes	Actividad (GBq)
GDT	$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE	Receptores de somatostatina Oncología	370	255
PSM	$^{68}\text{Ga}$ -PSMA	Enzimas de membrana Oncología	93	67
GAL	$^{68}\text{Ga}$ -Gallgas	Función pulmonar	26	
UBI	$^{68}\text{Ga}$ -UBI 29-41	Infección	4	1,6

# Producción de $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$

$d \rightarrow$   $^{16}\text{O}_2$  in  $\text{N}_2$  **Target**

$^{15}\text{O}-^{16}\text{O}$  ( $^{15}\text{O}$ -oxygen)

$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$

$E > 3.0 \text{ MeV}$

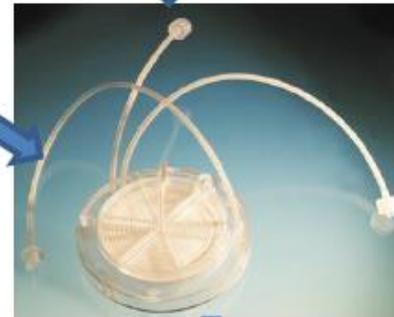


$^{15}\text{O}_2$       5%  $\text{H}_2$  in  $\text{N}_2$

**Electric Furnace**

$\text{H}_2^{15}\text{O}$  vapour

Saline

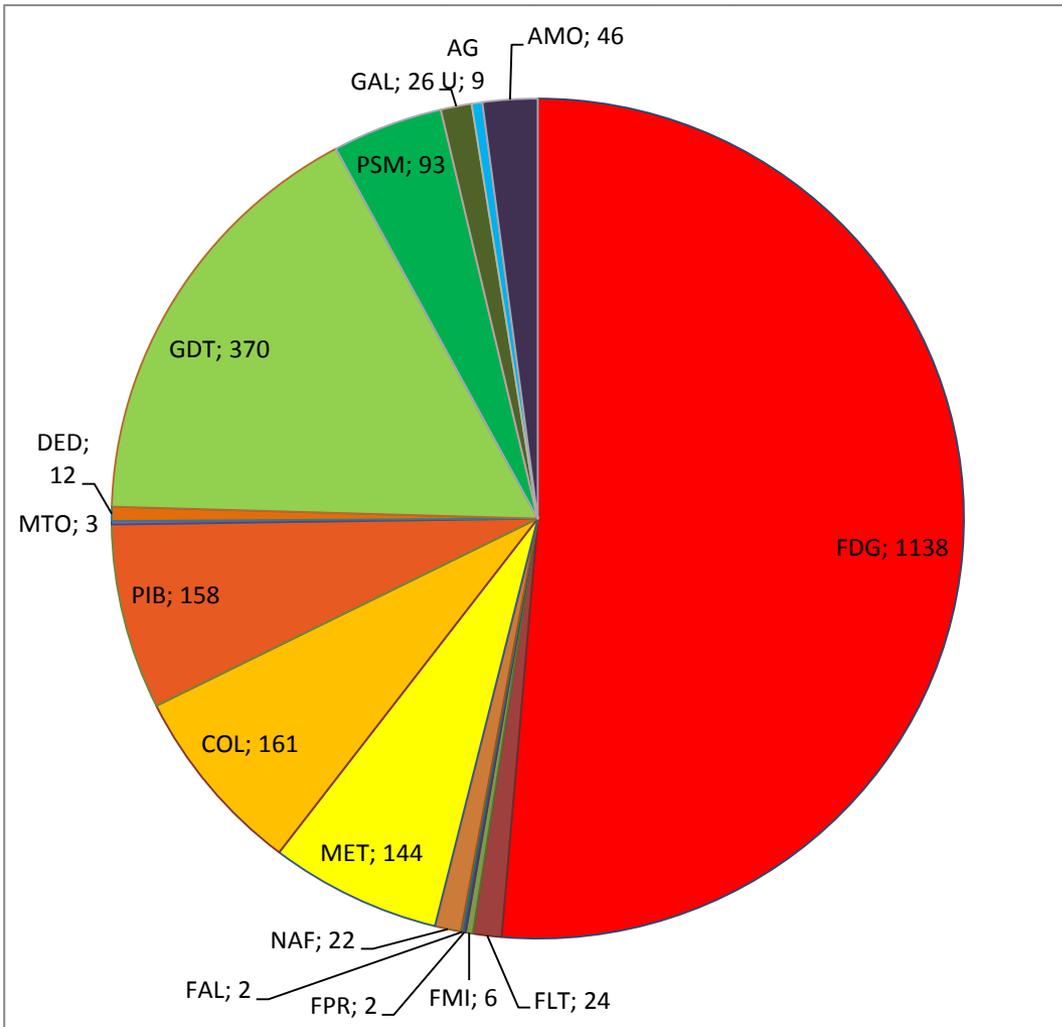


$\text{H}_2^{15}\text{O}$  saline



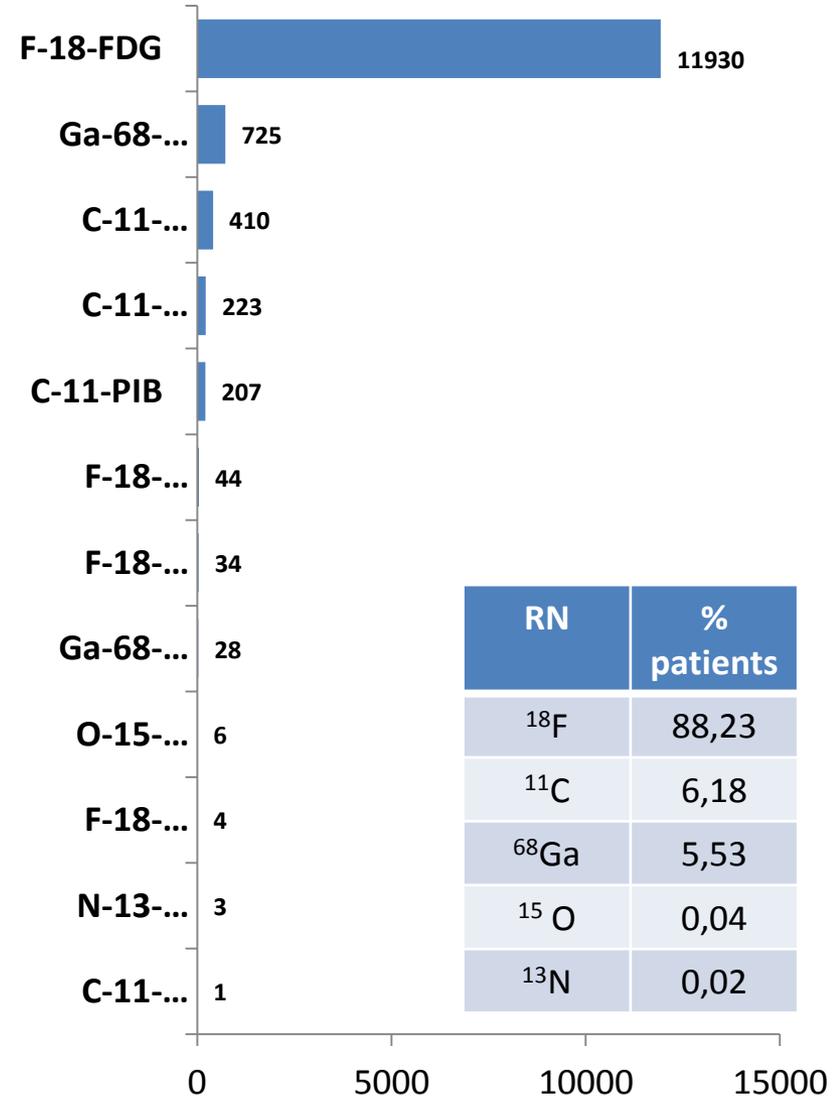
# Lotes producidos

## 2010-2016



## Numero de pacientes

October 2010 - July 2015,  
Total: 13615



	RN	% patients
	<sup>18</sup> F	88,23
	<sup>11</sup> C	6,18
	<sup>68</sup> Ga	5,53
	<sup>15</sup> O	0,04
	<sup>13</sup> N	0,02

# Nuevos radiofármacos 2015-2016

- $^{13}\text{N}$  Amonio 07/2015
- $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 08/2015
- $^{18}\text{F}$ -FDDNP 11/2015
- $^{18}\text{F}$ -Fallipride 02/2016
- $^{11}\text{C}$ -Metomidato 04/2016
- $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE 08/2016
- $^{177}\text{Lu}$ -PSMA 08/2016
- $^{68}\text{Ga}$ -UBI 10/2016



$T_{1/2}$ : 9.96 m

Producción en ciclotón:  $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$

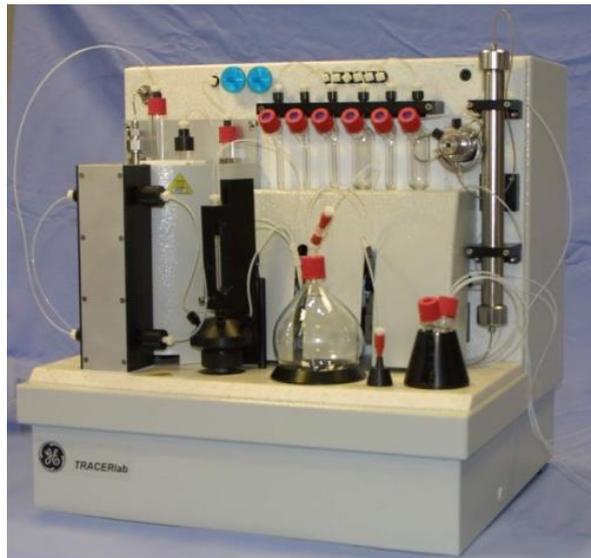
Precursor:  $^{16}\text{H}_2\text{O}$  (g) con EtOH

Intensidad: 15 uA

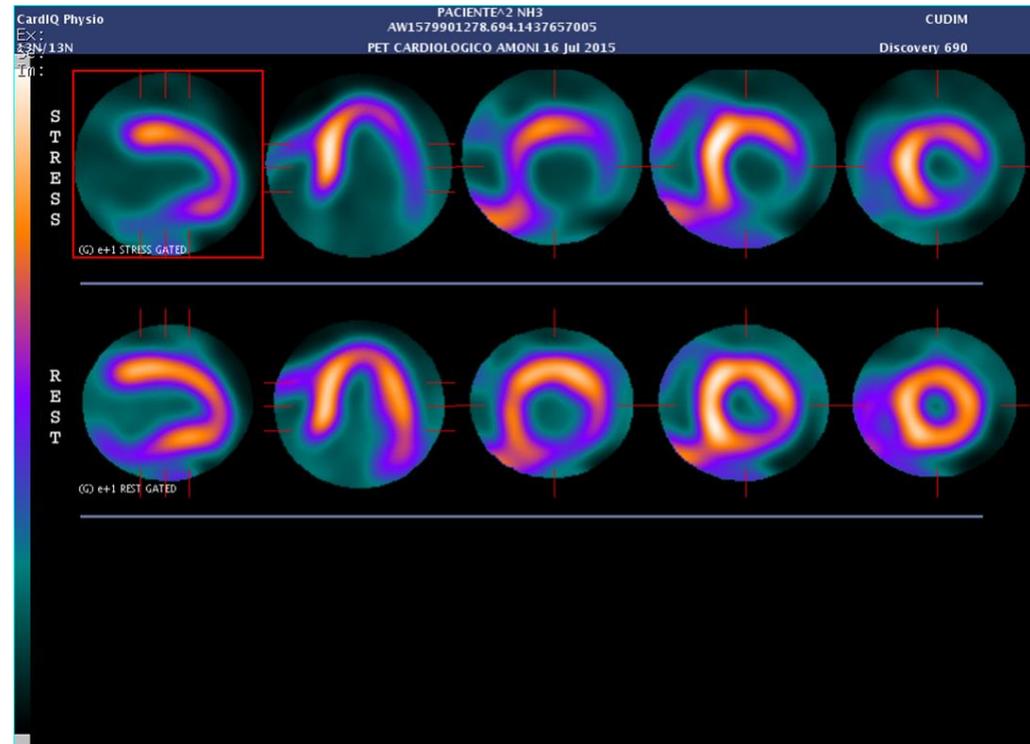
Purificación: QMA

Elución: 2,3 mL NaCl 1,8%

Volumen final: 4,1 mL



## 1er paciente en Cudim 16 Julio 2015



	STRESS (G)	REST (G)
ESV	83 ml	52 ml
EDV	131 ml	105 ml
EF	37 %	50 %
SV	48 ml	53 ml
Mass	109 g	88 g
TID	1.23 ( S1 / R1 )	



# Diagnóstico: $^{68}\text{Ga}$ -PSM

## ■ Marcado semi-automático en Área Blanca



### iQS Ga-68 Fluidic Labelling Module, ITG

- 4 mL  $^{68}\text{GaCl}_3$  1130 MBq (en HCl 0,05M)
- 2.64 nmol DKFZ-PSMA-11
- 1000  $\mu\text{L}$  Acetato de sodio 0.25 mM
- pH 3.5-4.0
- 100  $^\circ\text{C}$ , 5 min
- Purificación (Sep-Pak  $\text{C}_{18}$ )
- Filtración (0.22  $\mu\text{m}$ )

Actividad específica promedio:

$216 \pm 74$  MBq/nmol (n=50)

## ■ Control de calidad

- PRQ :  $98 \pm 2$  % (n=50)

- Restantes controles cumplidos según Farmacopea Europea para  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE



# **BPM (GMP):**

Buenas practicas de manufactura

**Aseguramiento de calidad**

**Buenas practicas de manufactura**

**Control de calidad**

# Aseguramiento de calidad

- **Concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto**
- **Conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso para el que están destinados**
- **Incluye BPM (GMP), BPL (GLP), BPC (GCP), Desarrollo del producto y Gestión de riesgos de calidad**

# Control de calidad

## USP, EP

- HPLC
- TLC
- $T_{1/2}$
- Espectrometría  $\gamma$
- Esterilidad
- Pirógenos
- pH
- Solventes residuales
- GC



# Mantenimiento

- Preventivo semestral o anual
- Correctivo

- Personal propio altamente capacitado
- Contrato de mantenimiento con fabricante



# Conclusiones

Desde la inauguración del CUDIM hace 6 años el número de radionucleidos y radiofármacos se ha incrementado en forma continua.

En el último año se han producido 474 lotes de 16 diferentes radiofármacos cumpliendo los estándares internacionales de calidad y seguridad.

Esto ha posibilitado la atención de cerca de 4000 pacientes en el último año y más de 17500 desde la inauguración en 2010, cubriendo así los requerimientos de salud del país y atendiendo también necesidades a nivel regional.



Gracias!



# Linea DE TIEMPO COMPLETAR

