

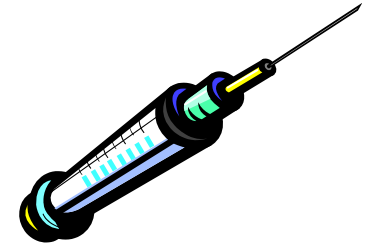
## II Simpósio de Inovação Analítica

# Controle de Qualidade de Radiofármacos: especificidades e desafios

Dra Elaine Bortoleti de Araújo  
Centro de Radiofarmácia – IPEN-CNEN/SP  
ebaraujo@ipen.br

# Introdução sobre radiofármacos

# O que são radiofármacos?

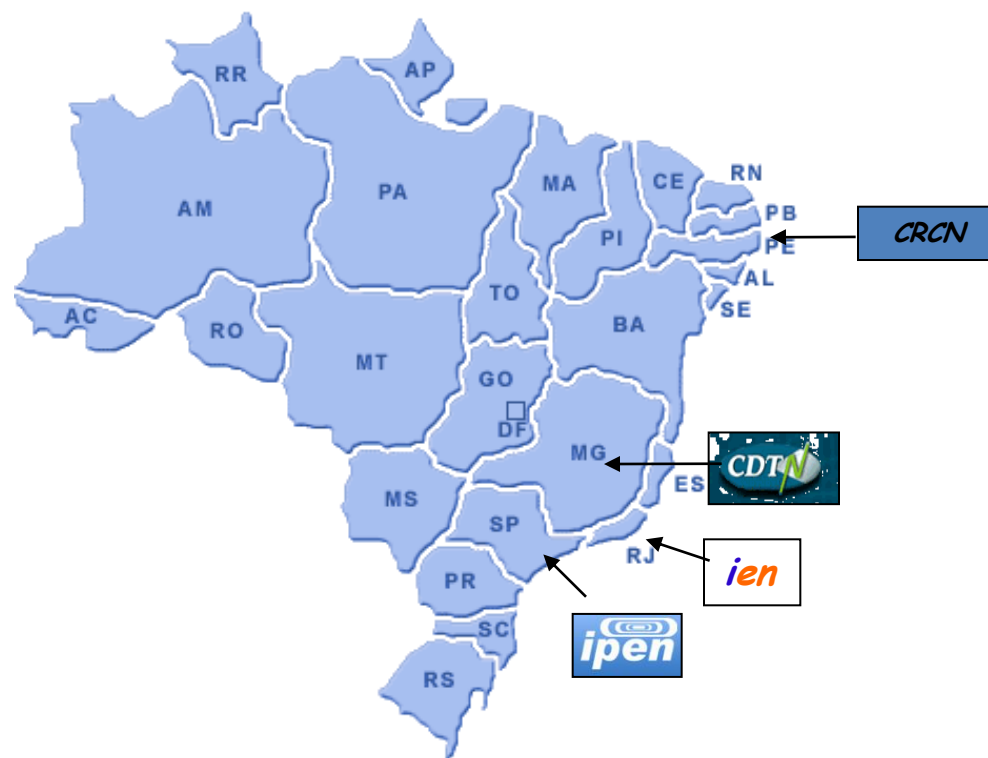


**Radiofármacos** são preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm radionuclídeos.



# Onde os radiofármacos são produzidos?

- A produção e comercialização de radiofármacos foi, até 2006, monopólio da União, exercido pelos Institutos da Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN
- A maioria dos radiofármacos utilizados no Brasil são produzidos no IPEN



## Emenda constitucional 49: Diário Oficial da União 09/02/2006

- “..sob regime de permissão, são **autorizadas a produção, comercialização e utilização de radioisótopos de meia-vida igual ou inferior a duas horas..**”

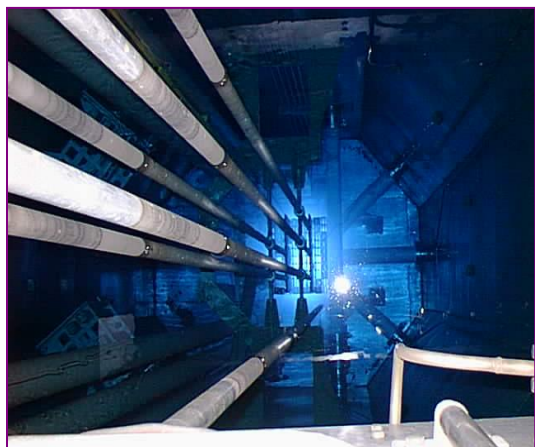
Produtores privados de radiofármacos		
CYCLOBRAS SERVIÇOS LABORATORIAIS LTDA	CAMPINAS	SP
CYCLOPET RADIOFARMACOS LTDA	CURITIBA	PR
DELFIN FARMACOS E DERIVADOS LTDA	LAURO DE FREITAS	BA
HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MED DA USP-CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR	SAO PAULO	SP
IBF - INDÚSTRIA BRASILEIRA DE FARMOQUÍMICOS S.A	SAO JOSE DO RIO PRETO	SP
R2 SOLUÇÕES EM RADIOFARMACIA	PORTO ALEGRE	RS
R2 SOLUÇÕES EM RADIOFARMACIA	RIO DE JANEIRO	RJ
UBEA - HOSPITAL SÃO LUCAS - INSTITUTO DO CÉREBRO	PORTO ALEGRE	RS
VILLAS BOAS RADIOFÁRMACOS BRASIL S/A	EUSEBIO	CE
VILLAS BOAS RADIOFÁRMACOS DO BRASIL S/A	BRASILIA	DF

Proposta de Emenda Constitucional (PEC-517) - Para liberar a produção, venda e uso de radioisótopos pelo setor privado tramita atualmente no Congresso – expansão do mercado

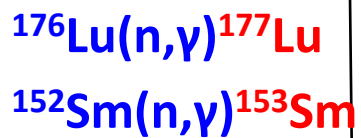
## Produção do Radioisótopo



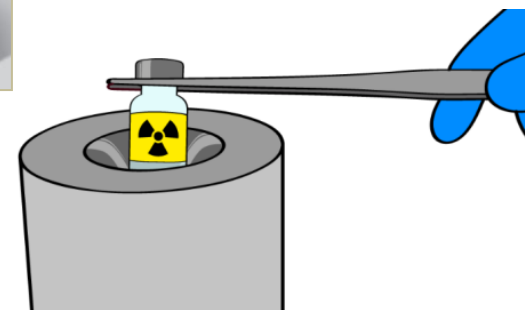
cíclotron



Reator nuclear - IPEN

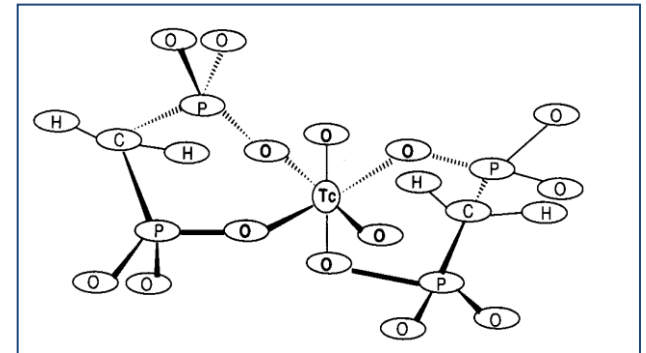
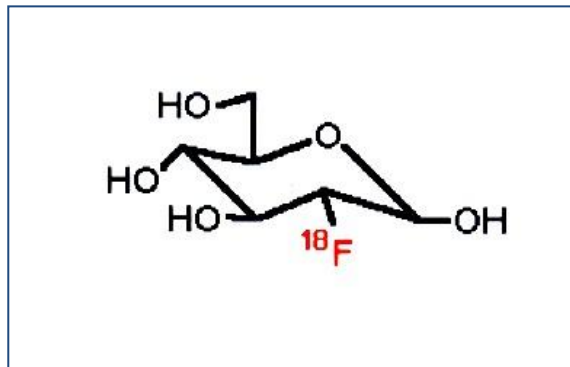


## Produção do Radiofármaco



# Um radiofármaco pode ser:

- um íon em solução, como o  $\text{Na}[^{131}\text{I}]$  e o  $\text{Na}[^{99\text{m}}\text{TcO}_4]$
- ou o elemento radioativo pode estar incluído em, adsorvido em ou ligado a uma molécula
  - Quelação:  $^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{MDP}$
  - ligação covalente:
    - 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoxi-D-glicose
    - $\text{FDG-}^{18}\text{F}$



A estrutura e propriedades químicas determinam a distribuição *in vivo* e o comportamento fisiológico do radiofármaco

# Como os radiofármacos são utilizados na Medicina Nuclear diagnóstica?

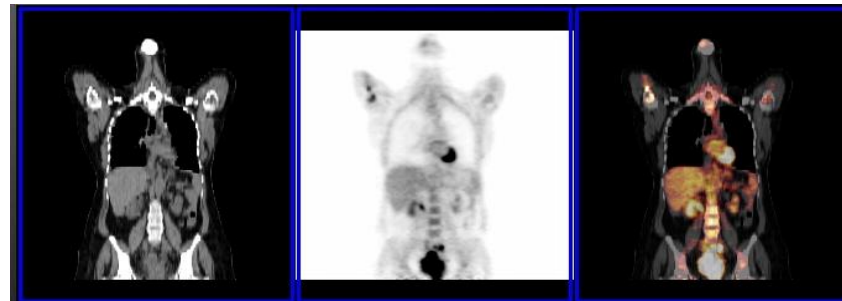
Radionuclídeos emissores  $\gamma$  e  $\beta^+$



1. Preparo do radiofármaco



2. Administração da dose



3. Aquisição da imagem  
PET / SPECT

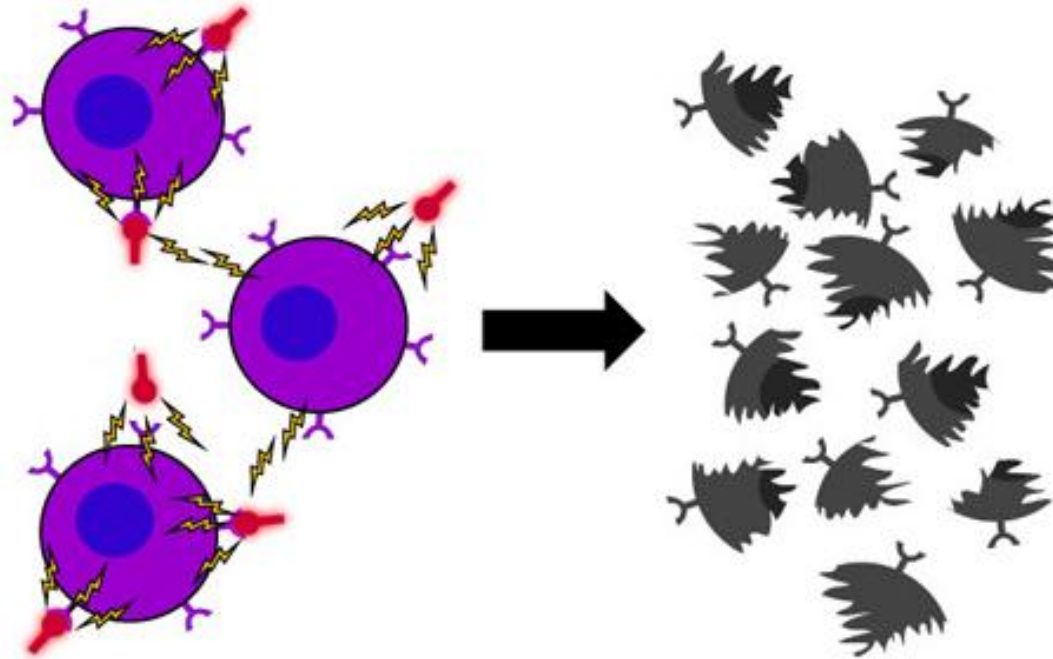


4. Processamento da  
imagem/diagnóstico



# Como os radiofármacos são utilizados na terapia do câncer?

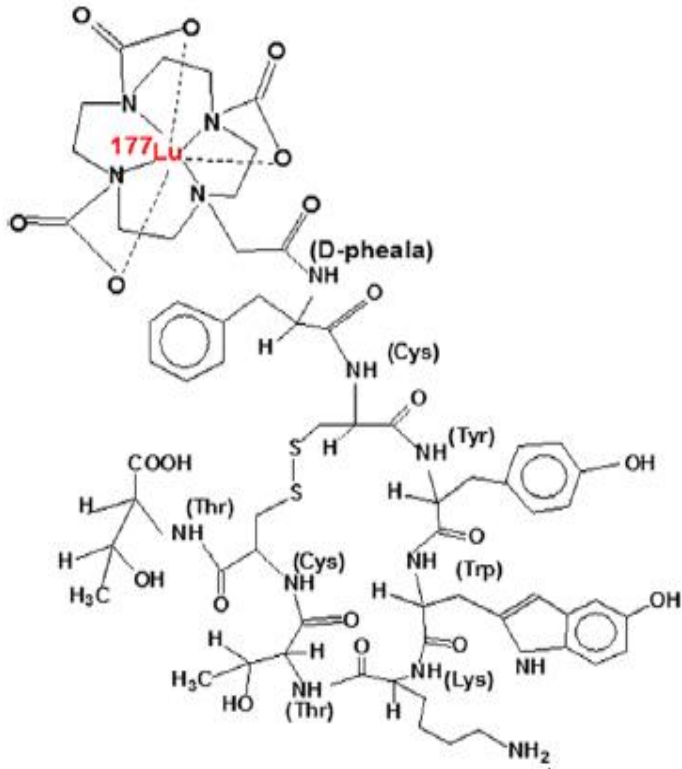
Radionuclídeos emissores  $\alpha$  e  $\beta$ -



Célula tumoral sendo irradiada pelo radiofármaco após mecanismo de ligação específico

Morte das células tumorais

# Terapia de tumores neuroendócrinos



➤ Radiofármaco utilizado:  
octreotato tetraacetato (<sup>177</sup>Lu)  
DOTATATE-<sup>177</sup>Lu



Pré-terapia



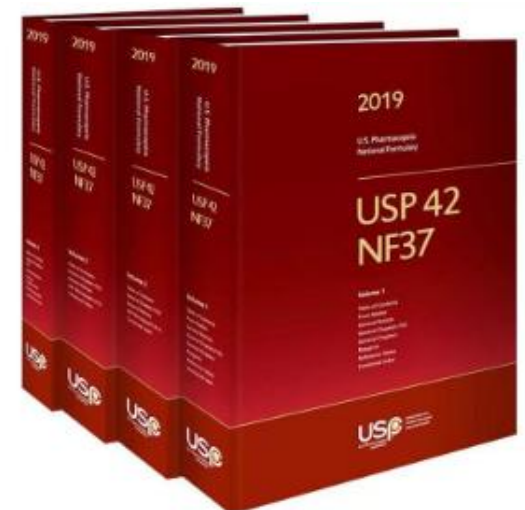
após 3 ciclos  
de terapia

# Controle de qualidade dos radiofármacos

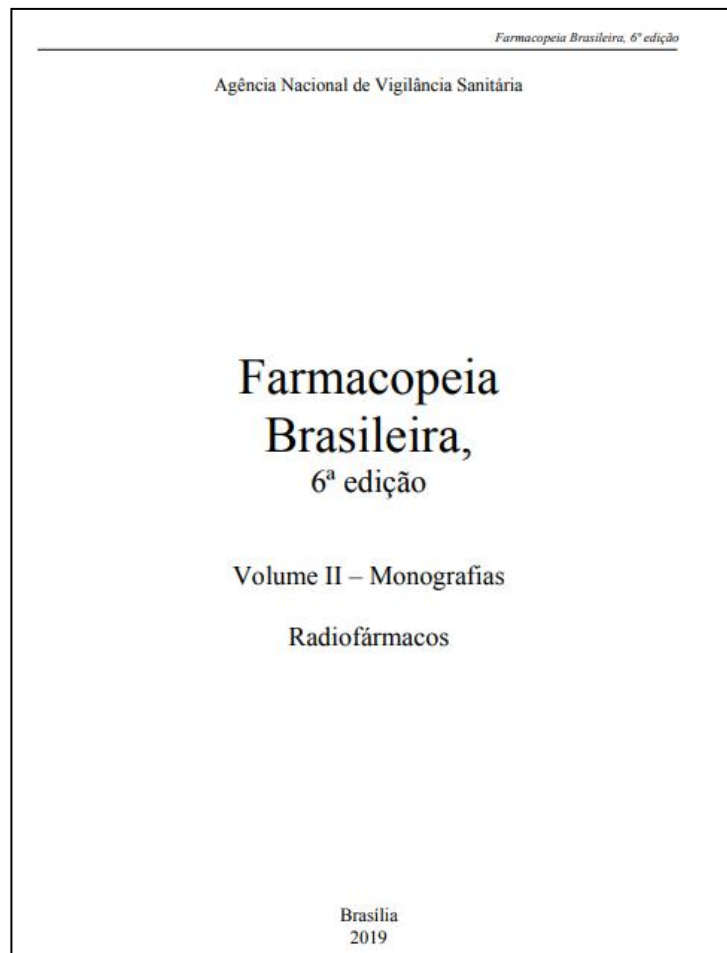
# Monografias de Radiofármacos

As principais farmacopeias internacionais possuem monografias para os radiofármacos de uso consagrado (USP, Farmacopeia Europeia, Internacional, Japonesa, Britânica)

Atualmente IPEN produz 32 radiofármacos dos quais 28 possuem monografias em compêndios oficiais



# Capítulo Geral 8.3 – Radiofármacos e Monografias



# Monografias radiofármacos - Farmacopeia Brasileira

*Farmacopeia Brasileira, 6ª edição*

---

## **RADIOFÁRMACOS**

FLUDESOXIGLICOSE (18 F), SOLUÇÃO INJETÁVEL	RF001-00
MEDRONATO DE SÓDIO (99m Tc), SOLUÇÃO INJETÁVEL	RF002-00
PENTETATO DE SÓDIO (99m Tc), SOLUÇÃO INJETÁVEL	RF003-00
PERTECNETATO DE SÓDIO (99m Tc), SOLUÇÃO INJETÁVEL	RF004-00
SESTAMIBI (99m Tc), SOLUÇÃO INJETÁVEL	RF005-00

CTT de Radiofármacos da FB

# Monografias radiofármacos - Farmacopeia Brasileira - Desafios

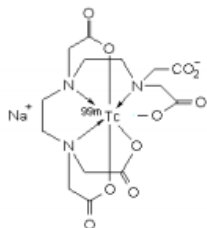
## – CTT de Radiofármacos da Farmacopeia Brasileira

### • Desenvolvimento das Monografias:

- Baseadas em monografias de Farmacopeias como USP, FE, Internacional – **alterações para adequabilidade**
- Desenvolvimento e validação de métodos alternativos
  - » Métodos de **menor custo e maior rapidez nas análises**
  - » Métodos de uso consagrado preconizados pelo Manual de Controle de Qualidade de Radiofármacos da AIEA

# Farmacopeia Brasileira - monografias

## PENTETATO DE SÓDIO (99m Tc), SOLUÇÃO INJETÁVEL *Technetii (<sup>99m</sup>Tc) pentetatis solutio injectabilis*



Título

[<sup>99m</sup>Tc]C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>10</sub>; 510,2 g/mol  
pentetato de sódio (99m Tc); 09748  
[N, N-bis[2-[bis(carboxilmetil)amino]etil]glicinato(5-)](99mTc)tecnecato(1-) de sódio;  
DTPA-99mTc  
[65454-61-7]

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% de pentetato de sódio (99m Tc), expresso em MBq/mL (mCi/mL), na data e hora indicadas no rótulo.

### DESCRIÇÃO

Solução estéril e incolor do complexo formado entre o tecnécio-99m, da solução injetável de pertecnecato de sódio (99m Tc), e o pentetato de sódio, em presença de um agente redutor. A atividade presente em outras formas químicas que não sejam o complexo não deve ultrapassar 10% da atividade total. Pode conter conservantes, antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes e soluções tampão adequadas.

### IDENTIFICAÇÃO

A. O produto deve atender aos requisitos do teste de Identificação Radionuclídica da monografia *Pertecnecato de sódio (99m Tc), solução injetável*.

B. Examinar o cromatograma obtido no ensaio de pureza radioquímica. A distribuição da atividade contribui para a identificação da preparação.

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19)**, 3,8 a 7,5.

**Pureza radioquímica.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em papel (5.2.17.2)*, do tipo ascendente.

*Solução amostra:* a solução injetável de pentetato de sódio (99m Tc) a ser analisada.

Descrição

Identidade  
radionuclídica

Pureza  
radioquímica

Pureza  
radionuclídica

**A. Fase estacionária:** utilizar uma tira de papel cromatográfico.

**Fase móvel:** solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

**Procedimento:** aplicar sobre a tira de papel, de 2 a 5 µL de uma diluição da *Solução amostra*, adequada para a sensibilidade do equipamento de detecção. Desenvolver o cromatograma imediatamente e por um período de tempo suficiente, que possibilite a separação das espécies, e deixar secar ao ar. Determinar a distribuição da atividade utilizando um detector apropriado. O pertecnecato livre e o pentetato de sódio (99m Tc) migram com a frente do solvente (Rf 0,9-1,0). O tecnécio-99m na forma coloidal fica retido no ponto de origem (Rf 0,0-0,1).

**B. Fase estacionária:** utilizar uma tira de papel cromatográfico.

**Fase móvel:** acetona.

**Procedimento:** aplicar sobre a tira de papel, de 2 a 5 µL de uma diluição da *Solução amostra*, adequada para a sensibilidade do equipamento de detecção. Desenvolver o cromatograma imediatamente e por um período de tempo suficiente, que possibilite a separação das espécies, e deixar secar ao ar. Determinar a distribuição da atividade utilizando um detector apropriado. O pertecnecato livre migra com a frente do solvente (Rf 0,9-1,0). O pentetato de sódio (99m Tc) e o tecnécio-99m na forma coloidal ficam retidos no ponto de origem (Rf 0,0-0,1).

O percentual de atividade correspondente à soma dos percentuais de atividade das impurezas nos cromatogramas obtidos nos testes A, tecnécio-99m na forma coloidal, e B, pertecnecato livre, não deve exceder 10,0%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Deve conter menos que 175 UE/V, sendo V o volume máximo injetado em mL, na data ou hora de vencimento.

**Distribuição biológica.** Administrar por via intravenosa um volume máximo de 0,2 mL de solução injetável de pentetato de sódio (99m Tc) na veia caudal ou safena de três ratos (150-250 g). Medir a atividade da seringa antes e após a administração. Extirpar a cauda, se a veia caudal foi utilizada para a injeção. Determinar o percentual de radioatividade em cada órgão segundo a expressão:

$$(A/B) \times 100$$

em que

A é a radioatividade do órgão e B é a radioatividade total, que equivale à diferença entre as duas medidas da seringa menos a atividade da cauda.

Duas horas após a injeção, a soma das porcentagens de radioatividade encontradas na urina e na bexiga deve ser maior do que 85% da radioatividade injetada e menos do que 1% da atividade injetada deve ser encontrada no fígado em não menos de dois dos três animais.

### RADIOATIVIDADE

Proceder conforme descrito em *Radiofármacos (8.3)*. Utilizar sistema de contagem apropriado e calibrado, determinando a radioatividade em Bq (Ci), ou seus múltiplos e submúltiplos, por unidade de volume.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Proceder conforme descrito em *Radiofármacos (8.3)*. Manter em recipiente perfeitamente fechado, em blindagem de proteção para radiação.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### USO

Diagnóstico.

Esterilidade e  
Endotoxinas  
bacterianas

Distribuição  
biológica

Medida da  
radioatividade

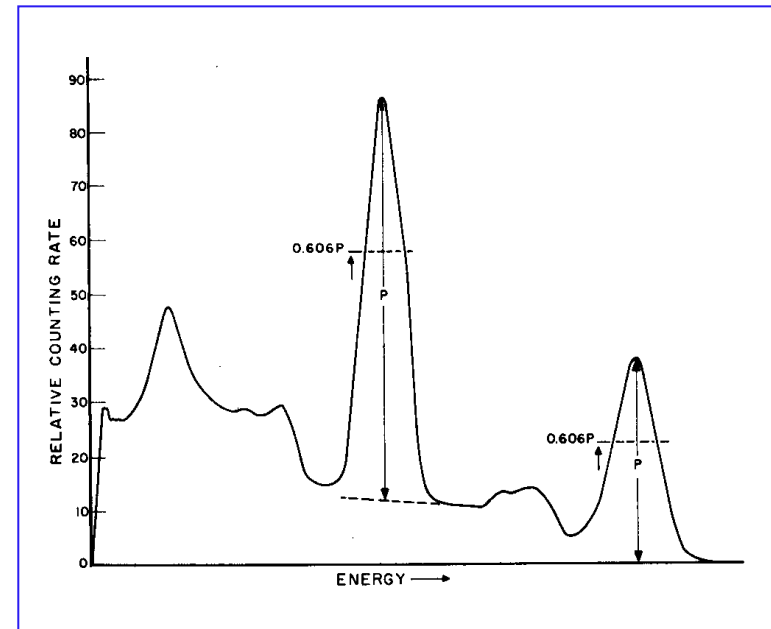


# PUREZA RADIONUCLÍDICA

É a razão, expressa em porcentagem, da radioatividade do radionuclídeo em relação à radioatividade total do radiofármaco.



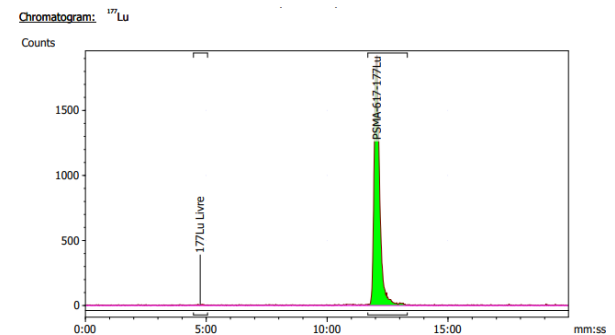
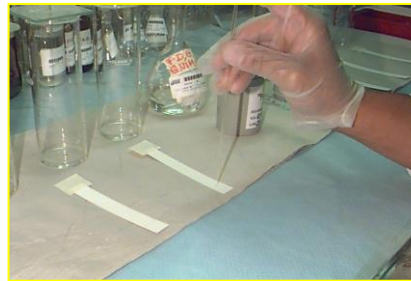
- Emissores  $\gamma$  – espectroscopia  $\gamma$  - Detector Multicanal de NaI(Tl) ou Ge(Li) hiperpuro
- Ensaio Retrospectivo: necessidade de decaimento da amostra
- Critérios de pureza estabelecidos nas monografias: > 99,0....99,9%
- **Risco: dosimetria do paciente**



# CONTROLE DE PUREZA RADIOQUÍMICA

Razão percentual de radioatividade do radionuclídeo de interesse no seu estado químico indicado, em relação à radioatividade total da preparação radiofarmacêutica.

- Métodos cromatográficos são os mais utilizados: papel; camada delgada; coluna; HPLC;
- Critérios de pureza estabelecidos nas monografias: > 90-95%



Desafio: Desenvolver métodos para análise  
de IFAs

# Monografias de IFAs da Farmacopeia Europeia

IFA	Desafios
<p><b>IFAs não radioativos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ácido medrônico</li><li>- iobenguano</li><li>-cobre tetrafluoroborato tetramibi</li><li>-pentetato de sódio/cálcio</li><li>-manose triflato</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ poucas monografias – demanda para desenvolvimento de métodos análise</li><li>▪ falta de padrões de referência</li></ul>
<p><b>IFAs radioativos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Solução de fluoreto (<math>^{18}\text{F}</math>)</li><li>-Solução de cloreto de galio (<math>^{68}\text{Ga}</math>)</li><li>-Solução de iodeto de sódio (<math>^{131}\text{I}</math>)</li><li>-Solução de iodeto de sódio (<math>^{123}\text{I}</math>)</li><li>-Solução de molibdênio (<math>^{99}\text{Mo}</math>)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ poucas monografias</li><li>▪ impossibilidade de existir padrões para IFAs radioativos</li><li>▪ necessidade de detectores apropriados p/ espectrometria <math>\alpha</math>, <math>\beta</math> e <math>\gamma</math></li></ul>

# Liberação dos radiofármacos

IN N° 37 agosto/2019 ANVISA – BPF de Radiofármacos

Radiofármacos prontos para uso são distribuídos e utilizados com base em uma avaliação da documentação do lote e antes que todos os testes químicos e microbiológicos tenham sido concluídos.

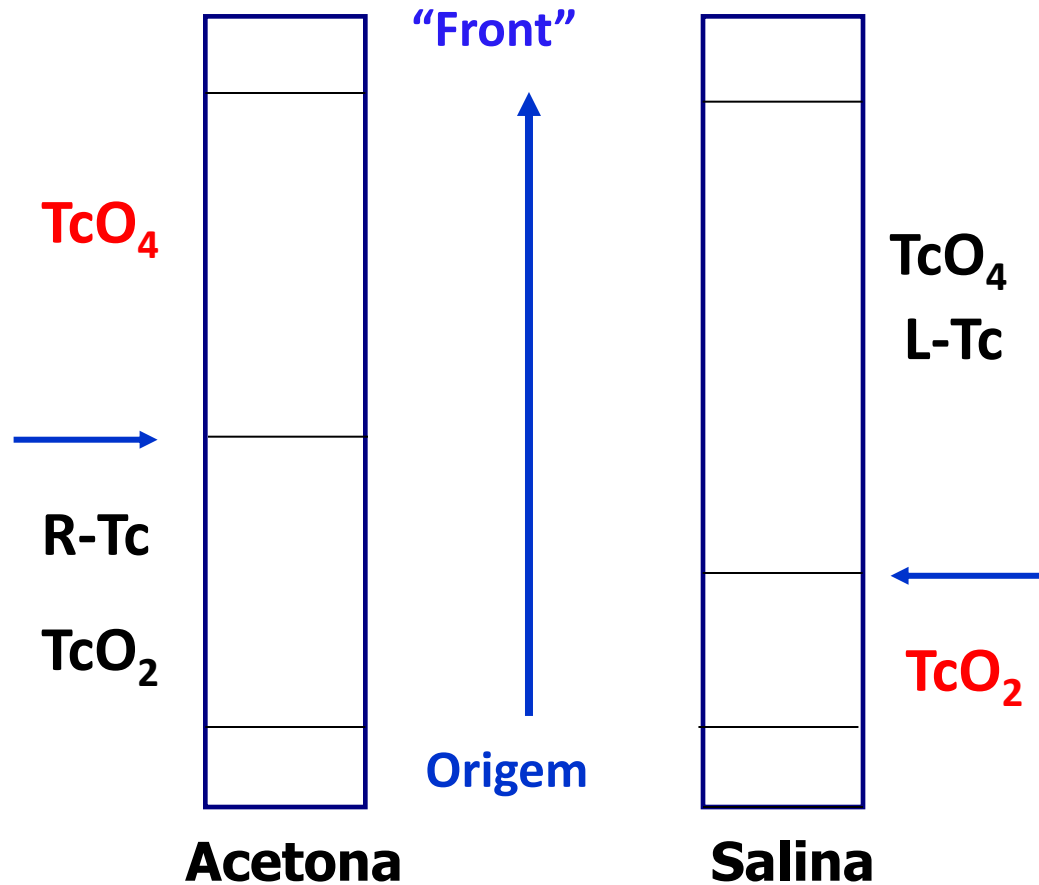
- ✓ Devido ao tempo de meia vida físico dos radionuclídeos (que pode variar de minutos a poucos dias) e da estabilidade curta dos radiofármacos prontos para uso, o resultado de alguns ensaios são retrospectivos:
  - ✓ **Esterilidade** – 14 dias para ser concluído
  - ✓ **Pureza radionuclídica** - exige decaimento do radionuclídeo principal para determinar possíveis impurezas presentes em pequenas porcentagens.
- ✓ Liberação ocorre com análise parcial: ensaios de Pureza radioquímica e endotoxina bacteriana

# Desenvolvimento de métodos cromatográficos rápidos para avaliação da pureza radioquímica

- Ex: método para avaliação da pureza radioquímica de iodeto de sódio ( $^{131}\text{I}$ ) por cromatografia em papel
  - Método da USP – tempo de desenvolvimento de 6 horas
  - Método IPEN validado – tempo de desenvolvimento 45 minutos
- **Reduz o tempo do ensaio e de liberação para transporte**
- **Reduz dosimetria operador na embalagem e despacho**

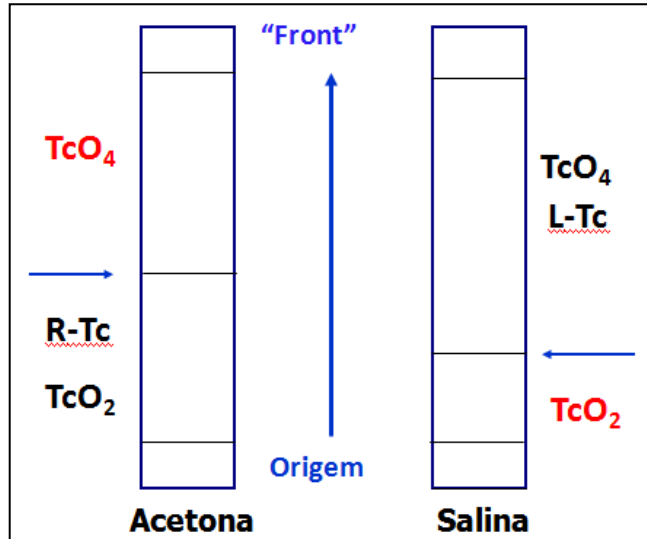


# Métodos cromatográficos rápidos (“MICRON”) para o ensaio de pureza radioquímica de radiofármacos de tecnécio-99m

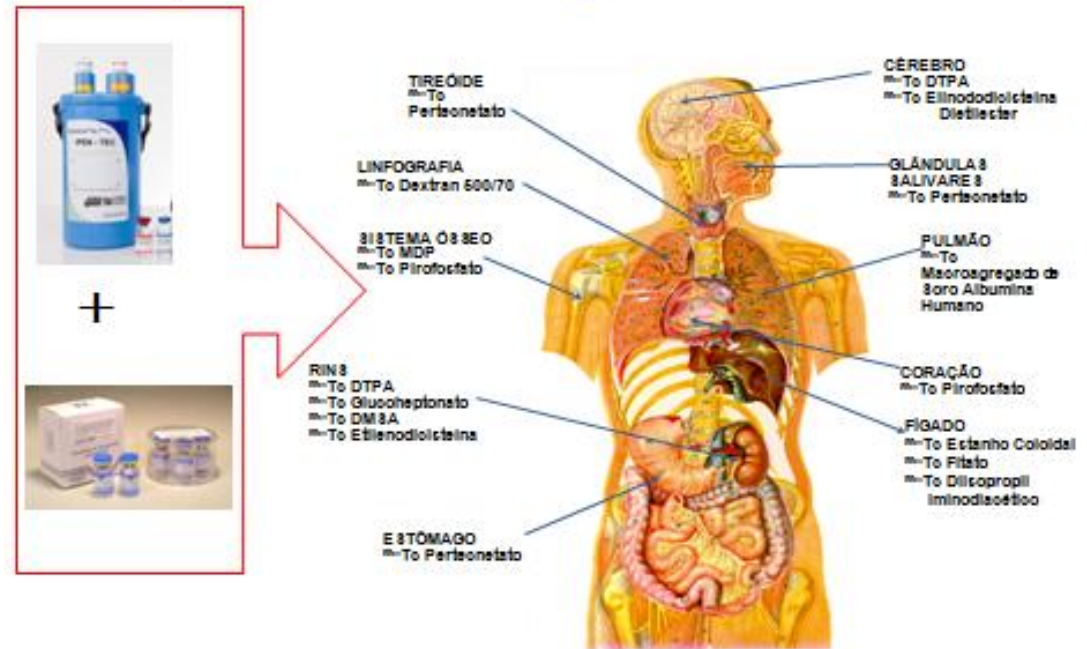


Reduz o tempo de ensaio após preparação de radiofármacos de tecnécio-99m em Radiofarmácia hospitalar

# Métodos cromatográficos rápidos (“MICRON”) para o ensaio de pureza radioquímica de radiofármacos de tecnécio-99m



## Na Radiofarmácia hospitalar...



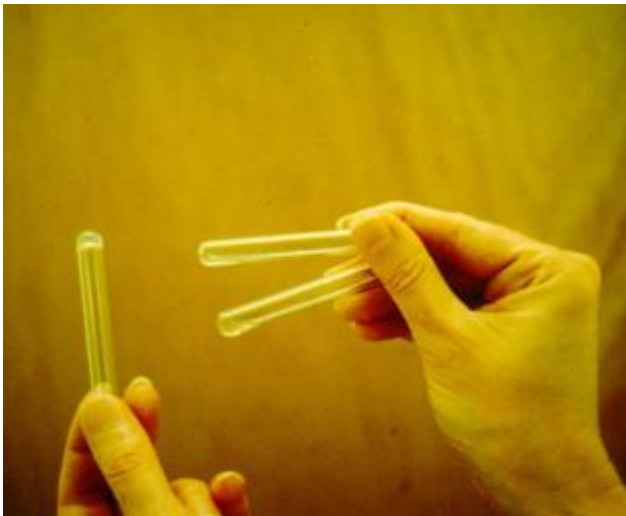
Reduz o tempo de ensaio após preparação de radiofármacos de tecnécio-99m



# Métodos mais rápidos para avaliação de endotoxinas bacterianas

## Método de coagulação em gel

- Semi quantitativo
- LAL - (*Limulus Amaebocity Lysate*)



Tempo do ensaio: 60 min  
(mais preparo da amostra)

## Métodos fotométricos

- quantitativos
- cromogênico – PTS
- turbidimétrico



Sistema de teste portátil - PTS

Tempo total : 15 minutos

# Métodos rápidos para ensaio de esterilidade??



Não reduzem o tempo do ensaio para permitir liberação antes do uso

## Não são aplicáveis:

- Exposição dos operadores
- Contaminação de componentes dos equipamentos/blindagem
- Geração de rejeitos radioativos
- Volume de amostra grande

## Métodos mais convenientes

- Inoculação direta para radiofármacos prontos para uso
- Filtração em membrana para kits liofilizados

# Condições especiais para ensaio de esterilidade



## Ensaio de esterilidade (IN N° 37, 2019)

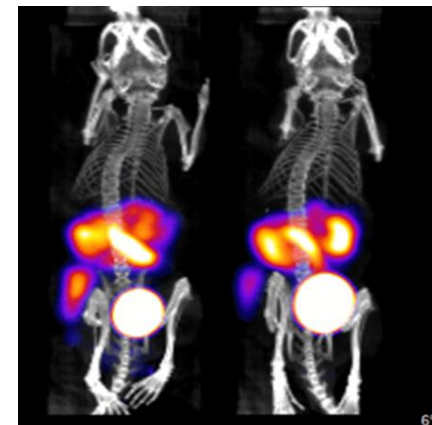
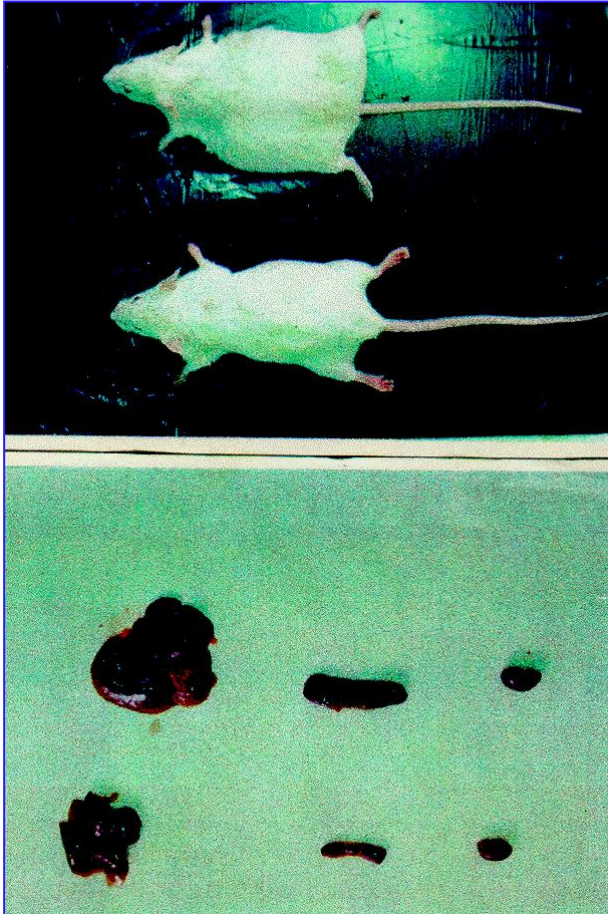
- ✓ Antes que o teste seja realizado, as amostras podem ser armazenadas para permitir o decaimento suficiente da radioatividade.
- ✓ Todos os testes, incluindo o de esterilidade, devem ser realizados assim que possível.

Quanto tempo??  
Validar tempo e condições de armazenamento!!



Avaliar possível perda de viabilidade de microorganismos por inoculação

# Controle de distribuição biológica de radiofármacos de tecnécio-99m





*Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares*

Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária  
São Paulo – CEP 05508-000  
Tel.: (011) 3133-9956

Informações: [ptrcs@ipen.br](mailto:ptrcs@ipen.br)  
<http://www.ipen.br/>

## **Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde**

**Curso novo aprovado pela CAPES (MEC) – 1ª turma Agosto 2019.**

## Objetivos

O Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde (MP-TRCS) visa atender uma demanda crescente no IPEN de **profissionais atuando em hospitais e clínicas, no uso de radiações ionizantes e não ionizantes**, para aprofundar, complementar e expandir a formação profissional destes graduados em Medicina, Farmácia e Bioquímica, Biomedicina, Odontologia, Radiologia, Física Médica, Física, Biologia, Química, Engenharias, ou áreas afins, tomando-os aptos para o desenvolvimento de pesquisas, bem como ao uso e a implementação de novas técnicas ou processos que utilizam radiações para diagnóstico, terapia e aplicações diversas na área da Saúde, contribuindo com o setor produtivo, incrementando sua competitividade e produtividade.

## Áreas de Concentração

O IPEN possui cerca de 100 laboratórios, distribuídos em Centros, onde são desenvolvidas pesquisas nas seguintes áreas:

### • Processos de Radiação na Saúde

Radioterapia: Produção de radioisótopos e Dosimetria  
Biofotônica e aplicações de Lasers  
Nanotecnologia e nanomateriais em Saúde  
Segurança Nuclear em Instalações Médicas

### • Radiofarmácia e Medicina Nuclear

Fabricação, Controle de Qualidade e Otimização da produção de radiofármacos,  
Desenvolvimento e o uso de novos radiofármacos.

## Processo seletivo

Realizado uma vez ao ano-  
vide site para informações

**Matrícula em Agosto de todos os anos**

**Duração do curso: 24 meses**

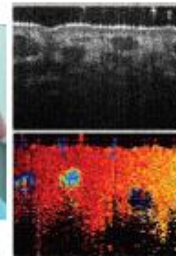
## Formação de recursos humanos

O programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde conta com:

**20 orientadores credenciados**

**09 disciplinas oferecidas anualmente**

[https://www.ipen.br/portal\\_por/portal/interna.php?secao\\_id=2847](https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=2847)



## Produção intelectual

O IPEN organizou um Repositório Digital contendo toda a produção intelectual da Instituição desde a sua fundação.

[https://www.ipen.br/portal\\_por/portal/interna.php?secao\\_id=875](https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=875)

## Linhas de Pesquisa

Aplicações de Técnicas Nucleares nas áreas de Saúde e de Meio Ambiente

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Biofotônica: Diagnóstico e Terapia

Biomateriais, Nanomateriais e Nanotecnologia em Saúde

Dosimetria interna

Dosimetria para Radioterapia experimental e simulações

Nanoradiofármacos

Radiofármacos para aplicações em diagnóstico e terapia em Medicina Nuclear

Radioterapia

# Wokshop: “60 anos de produção de Radiofármacos no Brasil”

## 12 e 13 de Novembro 2019 - IPEN

### 60 Anos de Produção de Radiofármacos no Brasil

O IPEN na fronteira da Medicina Nuclear



Criação do Instituto de Energia Atômica (IEA), atual Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), e da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)

Primeira produção de Iodo-131

Início da produção de Gerador de Tecnécio-99m e desenvolvimento de kits para marcação com 99mTc

Inauguração do Cyclone-30

Certificação ISO 9002:1994 para a produção e controle de qualidade de radiofármacos

Registro de 38 radiofármacos na Anvisa

1956

1959

1974

1981

1989

1999

2008

2015

2017

2019

1957

Inauguração do Centro de Radiofarmácia



Inauguração do Cyclone-18

Início da produção de Lutécio-177-DOTATATO

Lançamento do projeto do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB)

Certificação ISO 9001:2015 para a pesquisa, desenvolvimento, produção, controle de qualidade e comercialização de radiofármacos

2018

Lutécio-177-PSMA: início dos testes clínicos

Primeira criticidade do Reator IEA-R1



1997

Realização:

