

REGISTRO E BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Flávia Neves Rocha Alves

Lucia S. Giorgis

Elaine Bortoleti de Araújo

DEFINIÇÃO

Os **radiofármacos** são preparações farmacêuticas utilizadas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para uso, contêm um ou mais radionuclídeos. Eles compreendem ainda os componentes não radioativos para marcação (carregador ou ligante), que dirigem o radionuclídeo a um órgão específico ou processo pelo qual tenha afinidade. Os radionuclídeos podem incluir também componentes (eluatos) extraídos dos geradores de radionuclídeos.¹

Os **radionuclídeos**, também conhecidos como radioisótopos ou isótopos radioativos, são isótopos instáveis que passam por decaimento radioativo e transmutam-se em novo elemento, sendo átomos que se desintegram por emissão de radiação corpuscular (partícula) ou eletromagnética. Os **isótopos** são nuclídeos de um mesmo elemento químico, cujos núcleos apresentam o mesmo número atômico e massa atômica diferente.¹

De forma geral, a radioatividade é o fenômeno no qual ocorre transformação de um

núcleo instável (radionuclídeo) espontaneamente em outro mais estável, emitindo partículas (α , β^- , β^+ , elétrons Auger) e/ou radiação eletromagnética (raios γ ou raio X característico). Sua unidade de medida é a atividade, que corresponde ao número de desintegrações por segundo, medida em Bequerel (Bq) ou Curie (Ci), sendo que 1 Bq equivale a uma desintegração por segundo (1 dps) e 1 Ci, a $3,7 \times 10^{10}$ Bq. O tempo de meia-vida físico ($t_{1/2}$) é definido como o tempo necessário para reduzir à metade a atividade inicial de um radionuclídeo, não estabelecendo relação de dependência com as condições físico-químicas e características de cada radionuclídeo.²

CLASSIFICAÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os radiofármacos podem ser classificados nas seguintes categorias e comercializados das seguintes formas:³

I - **Radiofármacos prontos para uso:** incorporam na sua estrutura um radionuclídeo com

meia-vida suficientemente longa para possibilitar a sua produção industrial e distribuição, desde o laboratório produtor até o local de aplicação. São disponibilizados em forma final, prontos para utilização ou necessitando apenas de operações simples de diluição ou reconstituição (radiofármacos usados em tomografia por emissão de pósitrons ou PET, iodeto de sódio-I131; citrato de gálio-Ga67).

II - **Componentes não radioativos para marcação (*kits*) adicionado de um componente radioativo:** preparação ou conjunto de reagentes não radioativos que devem ser reconstituídos ou combinados com um radionuclídeo para a síntese do radiofármaco final antes de serem administrados para o paciente. Os *kits* que contêm o substrato ou ligante que se ligará ao radionuclídeo apresentam-se geralmente na forma liofilizada. Os radionuclídeos que entram na sua constituição apresentam tempo de meia-vida curto, o que requer, em geral, a preparação do radiofármaco imediatamente antes da sua administração. Alguns exemplos de substratos que fazem parte de *kits* liofilizados para marcação com tecnécio-99m são pentetato de sódio, succimer, glicoeptonato, disofenina, medronato, pirofosfato de sódio, albumina, dextrana 500, dextrana 70, estanho coloidal, agregado de albumina, bicisato, fitato de sódio, sestamibi, ácido glucárico, exametazima, tetrofosmina, enxofre coloidal e etilenodicitetina.

III - **Radionuclídeos, incluindo eluatos de geradores de radionuclídeos:** o eluato do gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é o mais utilizado atualmente para marcar um componente não radioativo, o qual apresenta afinidade por uma parte específica do organismo e é responsável pela biodistribuição do radionuclídeo.

ESPECIFICIDADES DOS RADIOFÁRMACOS EM RELAÇÃO AOS MEDICAMENTOS CONVENCIONAIS

Segundo Schmitt-Rau,⁴ os radiofármacos diferem dos medicamentos convencionais em vários aspectos:

- Ainda que alguns radiofármacos sejam utilizados em terapia, utiliza-se a maioria em diagnóstico e geralmente não apresentam resposta farmacológica;
- O uso de radiofármacos é restrito às instituições com equipamentos eletrônicos altamente sofisticados e com profissionais especializados e treinados;
- Em circunstâncias normais, os radiofármacos são administrados ao paciente apenas uma vez;
- Os fabricantes de radiofármacos devem desenvolver e manter precauções especiais de segurança a fim de minimizar os riscos potenciais da radiação para as pessoas que os manuseiam e para o ambiente;
- Sistemas de logística especiais são necessários para o transporte dos radiofármacos para os consumidores, tanto devido à radioatividade dos produtos quanto ao seu curto prazo de validade.

APLICAÇÃO

A aplicação dos radiofármacos em diagnóstico ou terapia em medicina nuclear depende principalmente de tipo de emissão nuclear, tempo de meia-vida e energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida. Para realização de diagnóstico, são administrados aos pacientes, por via intravenosa, oral ou inalatória, os radiofármacos que apresentam, na sua constituição, radionuclídeos emissores de radiação gama ou de pósitrons (β^+), cujo decaimento origina a radiação eletromagnética penetrante, que atravessa os tecidos e é medida externamente, permitindo adquirir imagens ou identificar uma estrutura interna ou um processo de doença. Para realização de terapia, utilizam-se os radiofármacos que apresentam na sua composição um radionuclídeo que emite partículas ionizantes (α ou β^-), que conseguem destruir os tecidos seletivamente, como, por exemplo, para o tratamento de tumores.²

A forma de ligação dos radiofármacos ao local-alvo permite classificá-los em: radiofármacos de perfusão (ou primeira geração), os quais são transportados no sangue e

atingem o sistema circulatório; segunda geração, que se ligam a moléculas biológicas presentes nos corpos e peptídeos e proteínas celulares para o diagnóstico ou terapia que participam do processo biológico.

Os radiofármacos podem ligar-se a redes de células para diagnóstico específicos. Alguns exemplos são: cerebrais, como a serotonérgica, permitindo a aquisição de dados de estados patológicos como a doença de Alzheimer, dependendo da biodistribuição.

A biodistribuição dos radiofármacos participa da farmacocinética dos fármacos patológicos e da fisiologia original mais atual de fluidos oxigênicos de glicose, a partir de via intravenosa possuem alta afinidade como o cérebro nos processos de diagnóstico e terapia, a partir de via intravenosa.

Dessa forma, substitui-se em um diagnóstico e identificação de pacientes. Hoje, os radiofármacos em uso têm pesquisas para radiofármacos de realização de diagnóstico de patologias ou do órgão-alvo.

atingem o órgão-alvo na proporção do fluxo sanguíneo; radiofármacos específicos (ou segunda geração), que são direcionados por molécula biologicamente ativa (p. ex., anticorpos e peptídeos), a qual se liga a receptores celulares, podendo ser transportados para o interior das células; radiofármacos que participam de uma via metabólica ou processo bioquímico.

Os radiofármacos receptor-específicos podem ligar-se a receptores localizados nas paredes de células tumorais, sendo utilizados para diagnóstico ou tratamento de tumores específicos. Podem ligar-se ainda a receptores cerebrais, como receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos ou benzodiazepínicos, possibilitando adquirir imagens cerebrais da densidade desses receptores associadas aos diferentes estados patológicos, como, por exemplo, Parkinson, Alzheimer, esquizofrenia, demência e dependência de drogas, entre outros.

A biodistribuição de radiofármacos que participam de processos metabólicos ou bioquímicos pode ser correlacionada a estados patológicos que modificam a condição metabólica original do organismo. O exemplo mais atual dessa aplicação é o radiofármaco fludesoxiglicose (18 F). Sendo um derivado de glicose, acumula-se, uma vez administrado por via intravenosa, nos tecidos normais que possuem alta taxa de metabolismo de glicose, como o cérebro, por exemplo, mas também nos processos tumorais cujas células apresentam um aporte energético maior para sustentar o crescimento acelerado.

Dessa forma, o fludesoxiglicose constitui-se em um importante meio de diagnosticar e identificar a extensão do câncer de pacientes. Hoje em dia, a maioria dos radiofármacos em uso são os de perfusão, mas existem pesquisas que buscam identificar novos radiofármacos específicos que possibilitem a realização de diagnóstico precoce de várias patologias ou terapia extremamente seletiva do órgão-alvo.²

As aplicações diagnósticas da medicina nuclear em oncologia incluem a detecção e a caracterização da lesão primária, a avaliação do estágio de evolução e o controle da resposta terapêutica. Entre as aplicações terapêuticas da medicina nuclear em oncologia estão o tratamento de carcinoma diferenciado de tireoide, o tratamento de dores por metástases ósseas, o tratamento de tumores neuroectodérmicos, a radioimunoterapia, o tratamento de hepatocarcinoma e, mais recentemente, o tratamento de tumores neuroendócrinos.⁵ O Quadro 6.1, a seguir, apresenta a diversidade de radiofármacos disponíveis e suas aplicações.

Na medicina nuclear, a imagem do corpo é obtida de dentro para fora, permitindo caracterizar parâmetros funcionais e metabólicos *in vivo* e de forma não invasiva. As informações obtidas podem auxiliar no raciocínio clínico em várias situações nas quais os métodos de imagem anatômicos são limitados, como, por exemplo, em caso de infiltração de pequenos linfonodos ou pesquisa de tumor residual após tratamento.

A grande vantagem que apresenta a medicina nuclear em relação a outras técnicas diagnósticas que utilizam outros agentes de contraste, como ressonância magnética nuclear (RMN) e raio X, é a possibilidade de se avaliar a função dos órgãos por meio de estudos dinâmicos e quantitativos de imagem e distribuição do radiofármaco em função do tempo. Além disso, ao contrário de certos contrastes utilizados em procedimentos diagnósticos, os radiofármacos raramente causam efeitos adversos ou toxicológicos, uma vez que se baseiam no princípio de quantidades e características do substrato ou ligante específico.

Para a obtenção das imagens diagnósticas, utilizam-se dois tipos de tomografia:

- Tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT), a qual se vale de radio-

Quadro 6.1 Radiofármacos e suas aplicações

Radiofármacos de perfusão para diagnóstico
Agentes cardíacos - Cloreto de tálio ^{201}Tl : estudo de perfusão do miocárdio - Tecnécio sestamibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$: avaliação e localização da isquemia e necrose tecidual em infarto do miocárdio - Tetrafosmina $^{99\text{m}}\text{Tc}$: avaliação e localização da isquemia e necrose tecidual em infarto do miocárdio
Agentes da tireoide - Iodeto de sódio ^{131}I e iodeto de sódio ^{123}I : diagnóstico de disfunções da glândula tireoide em estudo de captação do radiofármaco por glândula e imagem da tireoide
Agentes hematológicos - Eritrócitos $^{99\text{m}}\text{Tc}$: detecção de sangramento interno; estudos cardíacos - Leucócitos $^{99\text{m}}\text{Tc}$: detecção de focos de inflamação e infecção
Agentes hepatobiliares - Enxofre coloidal $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e estanho coloidal $^{99\text{m}}\text{Tc}$: avaliação hepática
Agentes tumorais - Citrato de gálio ^{67}Ga : diagnóstico de tumores primários, como doença de Hodgkin, linfomas, tumor dos pulmões e melanoma. Localização de doença inflamatória aguda e infecções - FDG (fludesoxiglicose) ^{18}F : estudo do metabolismo do cérebro e coração; em oncologia, detecção e caracterização de lesão primária, estadiamento e controle da resposta terapêutica
Radiofármacos específicos para diagnóstico
Agentes tromboembólicos - P280 $^{99\text{m}}\text{Tc}$: peptídeo específico para detecção de trombos arteriais e venosos
Anticorpos monoclonais - Arcitumomabe $^{99\text{m}}\text{Tc}$: carcinoma do cólon e reto e metástases
Receptores adrenérgicos pré-sinápticos Metaiodobenzilguanidina (MIBG) ^{123}I : diagnóstico de tumores neuroendócrinos, feocromocitoma e neuroblastoma
Receptores da somatostatina - Pentetreotida ^{111}In : tumores neuroendócrinos e metástases - TRODAT 1 $^{99\text{m}}\text{Tc}$: doença de Parkinson e esquizofrenia
Radiofármacos para terapia
- Iodeto de sódio – iodo ^{131}I : tratamento de hipertireoidismo e carcinoma papilar e folicular da tireoide - Etilendiaminotetrametileno fosfonato (EDTMP) ^{153}Sm e ortofosfato de sódio ^{32}P : tratamento paliativo da dor em metástases ósseas - Ipiodol ^{131}I : tratamento de hepatocarcinoma - MIBG ^{131}I : tratamento de tumores neuroectodérmicos - Tyr ³ -octreotato-DOTA ^{177}Lu : tratamento de tumores neuroendócrinos - Anticorpo monoclonal anti-CD 20 – marcado com ^{90}Y ou ^{131}I : radioimunoterapia de linfoma não Hodgkin

Fonte: Adaptado de Oliveira e colaboradores.²

nuclídeos emissores de radiação gama (como o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{111}In).

- Tomografia por emissão de pósitrons (PET), acoplada ou não a sistema tomográfico (PET-CT), que utiliza radionuclídeos emissores de pósitrons (como o ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga , ^{82}Rb) e produz uma imagem cintilográfica a partir dos fótons de aniquilação (de

511 keV) formados por meio da interação entre os pósitrons e os elétrons do meio.

- PET e SPECT produzem imagens da distribuição da radiação no corpo do paciente em planos anatômicos que possibilitam conhecer a distribuição do radiofármaco no organismo e quantificar a sua fixação em vários órgãos ou tecidos.

A imagem cintilográfica também descrita considerando em vista a aplicação de fludesoxiglicose (^{18}F) de biodistribuição do com seu mecanismo de utilização o sistema tomográfico (PET-CT) sobrepõe-se a imagem tomográfica, ressaltando os processos e a propriedade do C de anatomias dos órgãos.

INTERAÇÃO DOS RÁDIOFÁRMACOS COM O SISTEMA BIOLÓGICO

Um radiofármaco, quando administrado a um paciente, passa por processos de distribuição, metabolismo e excreção como qualquer outro fármaco. A interação biológica do radiofármaco com o organismo ocorre por meio dos mecanismos de distribuição, metabolismo e excreção, sendo semelhante a qualquer outro fármaco. O tempo de permanência do radionuclídeo no organismo reduz-se à metade a cada intervalo de tempo de meia-vida.

A combinação da atividade biológica do radiofármaco com a física do radionuclídeo é designada por **tempo de meia-vida efetivo**. Para a realização de procedimentos diagnósticos, o tempo de meia-vida efetivo deve ser bastante curto para minimizar a dose de radiação ao paciente e longo para permitir a obtenção das imagens.

Após a administração do radiofármaco, aguarda-se a concentração do fármaco no alvo antes da obtenção da imagem. A inferência da distribuição do fármaco no tempo quanto no

A imagem cintilográfica obtida por PET, também descrita como imagem metabólica, tendo em vista a aplicação do radiofármaco fludesoxiglicose (18 F), representa a imagem de biodistribuição do composto de acordo com seu mecanismo de ação. A vantagem de utilizar o sistema PET acoplado à tomografia (PET-CT) é a possibilidade de sobrepor-se a imagem cintilográfica à imagem tomográfica, resultando na exata localização dos processos tumorais, considerando a propriedade do CT de produzir imagens anatômicas dos órgãos.

INTERAÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS COM O SISTEMA BIOLÓGICO

Um radiofármaco, quando administrado a um paciente, passa, de modo geral, por processos de distribuição, metabolização e excreção como qualquer outro fármaco. A eliminação biológica do radiofármaco ocorre por meio dos mecanismos existentes (excreção renal, biliar ou outra) e segue uma lei exponencial semelhante ao decaimento físico do radionuclídeo. O tempo necessário para que a quantidade de radiofármaco existente no organismo reduza-se à metade é denominado **tempo de meia-vida biológica**.

A combinação da eliminação biológica do radiofármaco com o decaimento físico do radionuclídeo é designado **tempo de meia-vida efetivo**. Para radiofármacos utilizados em procedimentos diagnósticos, pretende-se um tempo de meia-vida efetivo suficientemente curto para minimizar a exposição do paciente à radiação, mas suficientemente longo para permitir a obtenção e o processamento das imagens.

Após a administração dos radiofármacos, aguarda-se a concentração deles no tecido-alvo antes da obtenção das imagens.⁵ Alcança-se a inferência diagnóstica gravando a distribuição do material radioativo tanto no tempo quanto no espaço. A farmacoci-

nética dos traçadores e a captação seletiva pelos tecidos formam as bases da utilidade diagnóstica.⁶

Certas características são desejáveis a um radiofármaco. O tipo, a energia e a meia-vida efetiva da emissão radioativa devem ser compatíveis com a aplicação desejada. A atividade específica, ou seja, a radioatividade por unidade de massa, deve ser alta. Sob a perspectiva do fármaco, as características ideais incluem a biodistribuição adequada para atingir o tecido-alvo, a inexistência de toxicidade e os efeitos secundários. Os radiofármacos não devem passar por dissociação *in vitro* nem *in vivo*, devem estar facilmente disponíveis, ser fáceis de marcar e apresentar um custo razoável.⁶

Segundo Oliveira e colaboradores,² são vários os fatores que influenciam na interação dos radiofármacos com os receptores:

- Depuração plasmática: os compostos para ligação aos receptores (peptídeos, esteroides, neurotransmissores) são de tamanho pequeno e eliminados rapidamente da corrente sanguínea.
- Atividade específica: é necessária elevada atividade específica, uma vez que os receptores existem em baixa concentração, de modo a evitar a sua saturação com os ligantes "frios", ou seja, as moléculas do próprio substrato utilizado na marcação que não se ligaram ao elemento radioativo.
- Afinidade e especificidade: o radiofármaco deve apresentar elevada afinidade para determinado receptor e afinidade muito baixa para os restantes. Esse fato é muito importante, pois as concentrações de radiofármaco e receptores são baixas, devendo haver ligação suficientemente forte para a realização da aplicação clínica.
- Estabilidade *in vivo* para que o radiofármaco esteja intacto ao alcançar o local-alvo.
- Fluxo sanguíneo: a captação do radiofármaco depende do fluxo sanguíneo, perfusão tecidual, permeabilidade capilar e capacidade de difusão.

PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS

Os radionuclídeos utilizados na produção de radiofármacos são obtidos artificialmente de três formas:

- Em reatores nucleares por fissão do urânio (^{235}U);
- Por reações de captura de nêutrons em uma amostra-alvo apropriada;
- Em aceleradores de partículas, também conhecidos como **ciclotrons**, a partir de partículas de elevada energia que interagem com núcleos estáveis.

Certos radionuclídeos são disponibilizados a partir de sistemas geradores, em geral de coluna cromatográfica (do tipo alumina ou resina de troca iônica), na qual se fixa o radionuclídeo "pai" de tempo de meia-vida longo, mais comumente produzido em reatores nucleares. Por decaimento deste último, forma-se o radionuclídeo "filho", de meia-vida mais curta, o qual é separado por eluição da coluna, com um eluente adequado.

Hoje em dia, o gerador mais utilizado na produção de radiofármacos é o de molibdênio-99/tecnécio-99m ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$), esquematicamente representado na Figura 6.1. Nesse gerador, a atividade do radionuclídeo "filho" ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ - com tempo de meia-vida físico de 6 horas) vai aumentando à medida que a do radionuclídeo "pai" (^{99}Mo - com tempo de meia-vida física de 66 horas) vai decaindo. O ^{99}Mo , na forma química de MoO_4^{2-} , encontra-se adsorvido em uma coluna de alumina e, por eluição com soro fisiológico, apenas o $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ é eluído enquanto o molibdato fica retido na coluna. Um gerador ideal deve apresentar uma proteção de chumbo a fim de minimizar a exposição à radiação do experimentador. Deve também ser simples, rápido de utilizar e originar do material que constitui a coluna eluídos isentos do radionu-

clídeo "pai" e de outros possíveis radionuclídeos contaminantes.²

Deve-se utilizar o gerador de forma a nunca se perder a esterilidade e a apirogenicidade, uma vez que a solução radioativa eluída pode ser empregada diretamente como radiofármaco ou ainda na preparação de diferentes radiofármacos quando utilizado na marcação de diferentes substratos (agentes quelantes).

ASPECTOS REGULATÓRIOS GERAIS DA FABRICAÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS

Os procedimentos regulatórios necessários para controlar os radiofármacos são, em grande parte, determinados pelas fontes de obtenção desses produtos e pelos seus métodos de fabricação, os quais incluem desde a fabricação em escala industrial em centros e institutos nucleares até o preparo em radiofarmácias hospitalares, em centros nucleares, institutos, centros PET e radiofarmácias centralizadas (unidade que produz radiofármacos em doses individualizadas para uso local e distribuição a outros serviços de medicina nuclear).

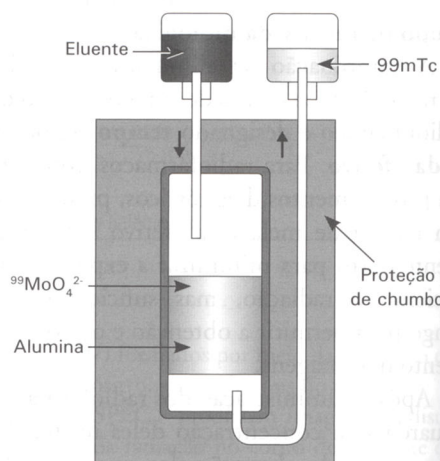


Figura 6.1 Representação esquemática de um gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de coluna de alumina.

Fonte: adaptada de Oliveira e colaboradores.²

A meia-vida física é tão curta que, não deve ser feita imediata administração para o paciente. Os produtos como geradores de radiofármacos, reagentes e reações específicas são fundamentais para a segurança e eficácia.

De acordo com a legislação, a qualidade específica dos radiofármacos é o principal fator de controle. Muitas vezes, é de grande importância. Os radiofármacos são afetados pela estabilidade e muito influenciados pelo radionuclídeo radioativo do composto.⁷

Devido a essas particularidades, a preparação para a produção deve ser diferente. O cumprimento da fabricação é essencial, pois o radiofármaco é administrado nos testes de esterilidade, como é o caso dos testes de esterilidade, que podem ser produzidos em que são administrados na radiofarmácia hospitalar.

O procedimento de testes de esterilidade com a radiofarmácia hospitalar é realizado pela qualidade do eluente do gerador para a solução de pertechnetato, que é utilizado na marcação do que contém em sua estrutura de marcação, um sistema tampão. Devido a isso, é necessário para a reação de marcação o controle de

A meia-vida física de alguns radionuclídeos é tão curta que, nesses casos, a preparação final deve ser feita imediatamente antes da administração para o paciente. Isso leva ao uso de produtos como geradores de radionuclídeos, precursores e reagentes liofilizados, cujas especificações são fundamentais para qualidade, segurança e eficácia dos radiofármacos.³

De acordo com o tipo de preparação de radiofármacos, é necessário um controle de qualidade específico. A principal diferença entre medicamentos não radioativos e radiofármacos é o prazo de validade, o qual, muitas vezes, é de horas ou alguns dias para estes últimos. Os radiofármacos também são afetados pela estabilidade dos compostos, que é muito influenciada pelo efeito de radiólise promovido pela radiação emitida pelo elemento radioativo sobre a própria estrutura do composto.⁷

Devido a essas particularidades, a regulamentação para preparo e uso dos radiofármacos deve ser diferente da de outros medicamentos. O cumprimento das boas práticas de fabricação é essencial, já que, muitas vezes, o radiofármaco é administrado sem os resultados dos testes de esterilidade e apirogenicidade, como é o caso dos radiofármacos de PET, podem ser produzidos dentro da mesma instituição em que são administrados, isto é, na radiofarmácia hospitalar do serviço de medicina nuclear.

O procedimento de marcação dos reagentes liofilizados com tecnécio também ocorre na radiofarmácia hospitalar, que, juntamente com a radiofarmácia industrial, responsabiliza-se pela qualidade do produto. Realiza-se a eluição do gerador para a obtenção do eluído (solução de pertecnato de sódio-^{99m}Tc), que é utilizado na marcação do reagente liofilizado que contém em sua composição, além do substrato de marcação, um agente redutor e um sistema tampão. Decorrido o tempo necessário para a reação de marcação e após ser efetuado o controle de pureza radioquímica

da marcação, executa-se o fracionamento das doses que devem ser administradas de acordo com a prescrição do médico nuclear responsável.

Existem alguns fatores muito importantes que devem ser considerados na marcação de um radiofármaco:

- Eficiência do processo de marcação;
- Estabilidade química do composto;
- Condições físico-químicas da marcação para não alterar a estrutura ou as propriedades biológicas do composto;
- Controle das condições de armazenamento;
- Controle da radiólise, que pode provocar a quebra da ligação química;
- Prazo de validade;
- Instruções fornecidas pelo produtor que devem ser seguidas criteriosamente.

Outra característica dos radiofármacos é o tipo de embalagem secundária, a qual geralmente é um castelo de chumbo para conter o produto radioativo ou o medicamento final. Para realizar a manipulação de medicamentos radiofármacos, do desenvolvimento até a administração, devem-se cumprir também as normas relacionadas à segurança e à proteção radiológica, que são determinadas pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), ligada ao Ministério da Ciência e Tecnologia.

Devido ao fato de radiofármacos serem medicamentos, na maioria das vezes, administrados intravenosamente, eles devem ser produzidos de acordo com as boas práticas de fabricação (BPF) para produtos estéreis, mas com algumas especificidades na produção e no controle justificadas pela presença do elemento radioativo em sua composição. Além disso, os radiofármacos possuem especificidades que precisam ser tratadas em regulamentação específica: diferenças no desenvolvimento químico, pré-clínico e clínico; diferenças na estabilidade; logística de distribuição; frascos multidose; diferenças no

tamanho do mercado, rotulagem e no tamanho dos lotes.

Outra especificidade dos radiofármacos é a sua expressão em atividade, a qual decai com o tempo, e não em massa (miligramas). Portanto, muitas vezes, um lote de produção pode ser representado por uma ou várias doses solicitadas pelos usuários. Essas doses podem representar doses individualizadas ou frascos multidoses que serão, posteriormente, fracionados na radiofarmácia hospitalar.

HISTÓRICO REGULATÓRIO

Até 2006, a produção e a comercialização de radiofármacos no Brasil, segundo o artigo 21 da Constituição Federal de 1988,⁸ eram monopólio da União. Por isso, somente a CNEN e os institutos ligados a ela, principalmente o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), realizavam essas atividades há mais de 40 anos.

Nos últimos anos, houve um aumento da demanda de radiofármacos de meia-vida curta no Brasil, principalmente do fludesoxiglicose (FDG)-¹⁸F. O FDG é um análogo da glicose que possibilita a obtenção de imagens bastante sensíveis da fisiologia e do metabolismo do cérebro, da função cardíaca, de locais de infecção e inflamação e de detecção do câncer a partir do processo de glicólise, que é bastante ativo em células tumorais, cerebrais e cardíacas. Proporciona, assim, um diagnóstico precoce do câncer, controle de recidivas e acompanhamento da eficácia do tratamento.

Como o FDG-¹⁸F precisa ser administrado ao paciente logo após a sua produção devido à meia-vida do ¹⁸F de 109 minutos, é necessário produzi-lo próximo ao local de administração, o que sugere a descentralização da produção. Com a Emenda Constitucional nº 49, de 8 de fevereiro de 2006,⁹ não pertence mais à União o monopólio da produção de radiofármacos de meia-vida curta,

isto é, com meia-vida igual ou inferior a duas horas, bem como o da comercialização de radiofármacos. Ressalta-se que existe também tramitando no Congresso Nacional a proposta de emenda à Constituição nº 100/2007,¹⁰ que, se aprovada, tira do monopólio da União a produção de qualquer radiofármaco.

A partir de então, a iniciativa privada tem investido na construção de unidades de produção de radiofármacos instalando ciclotrons para a produção dos radionuclídeos de meia-vida curta tanto no âmbito industrial, quanto nos próprios serviços de medicina nuclear, que geralmente estão localizados dentro dos serviços de saúde. Além dos ciclotrons, as unidades produtoras possuem módulos de síntese automatizados que facilitam o processo de produção do radiofármaco.

Devido ao tempo de meia-vida curto dos radionuclídeos empregados, um sistema de garantia da qualidade, conforme contemplado na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 16 de abril de 2010,¹¹ que estabelece as boas práticas de fabricação de medicamentos, deve ser estritamente implementado e cumprido, uma vez que os radiofármacos são, em geral, utilizados antes da obtenção dos resultados dos ensaios de controle de qualidade (p. ex., teste de esterilidade). Esse novo contexto reforça a necessidade de regulamentação dessa atividade.

A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999,¹² criada pela Anvisa, incumbe à agência regulamentar, controlar e fiscalizar radioisótopos para uso diagnóstico *in vivo* e radiofármacos e produtos radioativos utilizados em diagnóstico e terapia. Apesar disso, no arcabouço legislativo brasileiro, havia uma lacuna regulatória, não existindo regulamentação específica para o registro, as boas práticas de fabricação de radiofármacos e a previsão legal da classificação desses produtos como medicamentos. Devido a isso, os radiofármacos existentes não possuíam registro na Anvisa, e as empresas fabricantes,

mesmo que estatais, que estabelecesse os casos de fabricação, o que riscos para a população.

Esses produtos são medicamentos e regulados especificamente pelas agências dos países por apreensão na produção, na distribuição o que os diferencia dos medicamentos tradicionais.⁷ Observe nas agências de medicamentos (Food and Drug Administration (EMA), canadense (Health Canada), australiana (TGA), argentina (ANMAT) existe um documento sobre boas práticas de fabricação de fármacos. Entretanto, os europeus, desenvolveram as boas práticas de fabricação de radiofármacos possumo documentação dos medicamentos conforme comenta Sm

Visando ao preenchimento da regulamentação e à regulamentação das especificidades dos radiofármacos, a Anvisa o Grupo de Trabalho de Radiofármacos, instituído pelo Decreto nº 42, de 25 de janeiro de 2006, por técnicos das áreas de produção, portos, aeroportos, serviços de saúde e produtos

O objetivo do Grupo de Trabalho de Radiofármacos é elaborar propostas de regulamentação das boas práticas de fabricação de radiofármacos, classificando-os como medicamentos, o que sua fabricação deve garantir qualidade, eficácia e segurança. A comercialização no País deve ser feita pelas empresas fabricantes em acordo com as boas práticas de fabricação de medicamentos e de radiofármacos, com a colaboração de especialistas da radiofarmácia da CNEN e do Instituto de Pesquisas E

mesmo que estatais, não tinham base legal que estabelecesse os critérios de boas práticas de fabricação, o que poderia causar sérios riscos para a população brasileira.

Esses produtos são classificados como medicamentos e regulamentados com regras específicas pelas agências reguladoras de outros países por apresentarem especificidades na produção, na distribuição e na utilização, o que os diferencia dos medicamentos convencionais.⁷ Observou-se esse tratamento nas agências de medicamentos americana (Food and Drug Administration [FDA] [II]), europeia (EMA), canadense (Health Canada), australiana (TGA), portuguesa (Infarmed), argentina (ANMAT). Além disso, existe um documento específico da OMS sobre boas práticas de fabricação de radiofármacos. Entretanto, mesmo nos países europeus, desenvolveu-se a regulamentação de radiofármacos posteriormente à regulamentação dos medicamentos tradicionais, conforme comenta Smichitt-Rau.⁴

Visando ao preenchimento dessa lacuna regulatória e à regulamentação relativa às especificidades dos radiofármacos, foi criado pela Anvisa o Grupo de Trabalho de Radiofármacos, instituído por meio da Portaria nº 42, de 25 de janeiro de 2007,¹³ formado por técnicos das áreas de medicamentos, inspeção, portos, aeroportos e fronteiras, serviços de saúde e produtos para a saúde.

O objetivo do Grupo de Trabalho foi elaborar propostas de resolução de registro e boas práticas de fabricação de radiofármacos classificando-os como medicamentos, exigindo que sua fabricação seguisse critérios de qualidade, eficácia e segurança para autorizar a comercialização no País e garantindo que as empresas fabricassem os radiofármacos de acordo com as boas práticas de fabricação de medicamentos e de radiofármacos. Para isso, teve a colaboração de especialistas da área de radiofarmácia da CNEN e seus institutos: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nuclea-

res (IPEN), Instituto de Engenharia Nuclear (IEN), Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN) e Centro Regional de Ciências Nucleares (CRCN). Também teve o apoio do Conselho Federal de Farmácia, da Sociedade Brasileira de Biologia e Medicina Nuclear e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

As propostas de boas práticas de fabricação e de registro de radiofármacos foram publicadas respectivamente na forma de Consultas Públicas nº 94, de 19 de outubro de 2007¹⁴ e nº 95, de 19 de outubro de 2007,¹⁵ para recebimento de sugestões por 60 dias. Foi realizada a consolidação e a análise das contribuições recebidas, e os textos foram ajustados. Antes da publicação das resoluções da diretoria colegiada (RDC) finais, também foi realizada uma reunião com as empresas para apresentar a principal alteração realizada na minuta após a consulta pública.

A principal alteração foi a mudança do conceito de similaridade utilizado na Consulta Pública nº 95/2007,¹⁵ por não haver evidências da eficiência dos testes de similaridade para esses medicamentos e a exigência de estudos de não inferioridade. Além disso, o tratamento dispensado aos radiofármacos em vários países era o mesmo para os medicamentos biológicos, o que reforçou a necessidade da mudança, apesar de a FDA recentemente ter registrado um genérico do radiofármaco sestamibi.

Com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 63, de 18 de dezembro de 2009¹⁶ e da RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009,¹⁷ estabeleceu-se o prazo de adequação de dois anos para que as empresas passassem a seguir as regras que determinam critérios de boas práticas de fabricação e critérios mínimos de eficácia e segurança para os radiofármacos a serem comercializados no País. Para os medicamentos registrados na Anvisa no momento da publicação da RDC

nº 64/2009¹⁷, deveria ser realizada a adequação na revalidação do registro ou no prazo de dois anos caso a revalidação ocorresse em um prazo inferior a dois anos.

Com a publicação da RDC nº 66, de 9 de dezembro de 2011¹⁸, foi prorrogado por mais 2 anos o prazo de que trata o *caput* do artigo 48 da RDC nº 63/2009, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de radiofármacos e foram prorrogados por mais 3 anos os prazos trazidos no *caput* e no parágrafo primeiro do artigo 38 da RDC nº 64/2009, que dispõe sobre o registro de radiofármacos.

A Anvisa e as vigilâncias sanitárias locais realizam a fiscalização e o controle das empresas que produzem radiofármacos a fim de verificar o cumprimento da regulamentação de boas práticas de fabricação e emitir o certificado de BPF. A RDC nº 64/2009¹⁷ estabelece que a concessão do registro apenas ocorrerá após o cumprimento de testes específicos previstos na regulamentação, tendo em vista identidade, qualidade, finalidade, atividade, eficácia, segurança, risco, preservação e estabilidade desses medicamentos.

As duas RDCs estabelecem multa, proibição da comercialização de radiofármacos e cancelamento da autorização de funcionamento para as empresas que fabricam radiofármacos e que não estão de acordo com a regulamentação. Além de diminuir os riscos para a população, a regulamentação proporciona mais credibilidade e segurança para as empresas que estão entrando nesse mercado após a quebra do monopólio do Estado, e, a partir dela, é possível o monitoramento de qualidade e segurança desses medicamentos.

REGISTRO DE RADIOFÁRMACOS

A RDC nº 64/2009,¹⁷ estabelece os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no País visando a garantir a sua qualidade, segurança e eficácia. Devido à meia-vida curta de

muitos desses medicamentos e à necessidade de manipulação antes da administração, deve-se realizar o registro com os produtos que entrarão no preparo do radiofármaco quando não estiverem na forma final para uso. Portanto, devem ser registrados:

- Radiofármacos prontos para uso, incluindo radiofármacos PET, iodeto de sódio-131; citrato de gálio-67;
- Componentes não radioativos para marcação com um radionuclídeo;
- Radionuclídeos, incluindo eluatos de geradores de radionuclídeos (p. ex., pertecnetato de sódio-^{99m}Tc).

A RDC nº 64/2009¹⁷ preconiza vários testes que também são realizados para os medicamentos convencionais. Entretanto, exige algumas especificidades dos radiofármacos, as quais são descritas a seguir.

Do ponto de vista regulatório, há duas categorias de radiofármacos: o medicamento radiofármaco novo ou inovador e o medicamento radiofármaco. O **radiofármaco novo ou inovador** é o primeiro a descrever um novo mecanismo de ação ou o primeiro a apresentar comprovação de eficácia, segurança e qualidade junto à Anvisa. Inclui os radiofármacos de uso consagrado definidos a seguir.

Já o **radiofármaco** contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica e é equivalente ao radiofármaco registrado na Anvisa, podendo diferir somente em características relativas a tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

Devido à regulamentação tardia desse mercado, já existiam vários radiofármacos sendo comercializados há bastante tempo no período em que foi publicada a RDC nº

64/2009.¹⁷

fármacos c

como radioc
cializados h
suum estudo
eficácia e se
marcadas, 7
gentes liofiliz
cio-99m, list

Caso o li
para ser regi
categoria em
to biológico j
informar o n
so para realiz
Qualquer alter
dicamentos de
os assuntos pre
de alterações, i
mentos pós-regi
ção vigente.¹⁹ A
efetuar o regist
para os medica
adicionalmente
operação das en
volvidas na fabr

RELATÓRIO TÉCNICO

No relatório técnico exigências gerais físico-químicas do fármaco e exigências distintas para cada componente não devem ser exigidas para um radionuclídeo. O controle de parâmetros de natureza radioativa dessas exigências são:

- **Atividade total:** medida por unidade de produto químico.
- **Atividade específica:** medida do radionuclídeo relacionado ao elemento ou do

64/2009.¹⁷ Eles foram denominados **radiofármacos de uso consagrado** e definidos como radiofármacos que estão sendo comercializados há mais tempo no País. Eles possuem estudos publicados que comprovam sua eficácia e segurança. Incluem 14 moléculas marcadas, 7 radioisótopos primários e 16 reagentes liofilizados para marcação com tecnécio-99m, listados no anexo da resolução.

Caso o ligante do radiofármaco pronto para ser registrado, independentemente da categoria em que se enquadra, seja um produto biológico já registrado na Anvisa, deve-se informar o número do registro no processo para realizar o registro do radiofármaco. Qualquer alteração após o registro desses medicamentos deve ser solicitada de acordo com os assuntos previstos no *Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de medicamentos da legislação vigente*.¹⁹ A documentação necessária para efetuar o registro é semelhante à preconizada para os medicamentos convencionais, sendo adicionalmente solicitada a autorização para operação das empresas ou das instituições envolvidas na fabricação emitida pela CNEN.

RELATÓRIO TÉCNICO

No relatório técnico, devem constar algumas exigências gerais acerca das características físico-químicas do princípio ativo, algumas exigências distintas sobre o radiofármaco ser um componente não radioativo para marcação ou um radionuclídeo e exigências sobre o controle de parâmetros específicos relacionados à natureza radioativa do radiofármaco. Algumas dessas exigências são apresentadas a seguir:

- **Atividade total:** É a radioatividade do nuclídeo por unidade de massa do elemento ou do produto químico de interesse;
- **Atividade específica:** É radioatividade do radionuclídeo relacionada à massa unitária do elemento ou do composto;

- **Concentração radioativa:** É a radioatividade do radionuclídeo contida no volume unitário e geralmente referida como atividade por 1 mL. Como ocorre com todas as especificações envolvendo radionuclídeos, é necessário declarar a data e, no caso de radionuclídeos com meia-vida curta, a hora na qual a concentração radioativa foi determinada;
- **Pureza radionuclídica:** É a razão, expressa em porcentagem, da radioatividade do radionuclídeo em relação à radioatividade total do radiofármaco. As impurezas radionuclídicas relevantes estão listadas, com seus limites, nas monografias individuais;
- **Pureza radioquímica:** É a razão, expressa em porcentagem, de radioatividade do radionuclídeo de interesse no seu estado químico indicado em relação à radioatividade total da preparação radiofarmacêutica. As impurezas radioquímicas relevantes estão listadas, com seus limites, nas monografias individuais.

Para elaboração do relatório de produção e controle de qualidade, há muitas exigências, que são as mesmas realizadas para os medicamentos convencionais, com algumas especificidades em relação aos radionuclídeos, radiofármacos prontos para uso e componentes não radioativos para marcação. Nos casos em que é necessária a utilização de um gerador de radionuclídeos, deve-se apresentar uma descrição geral do sistema do gerador, com uma descrição detalhada dos componentes que poderiam influenciar na composição do eluato e no procedimento de eluição. Na descrição geral do sistema do gerador, devem estar incluídas todas as recomendações para uso, medidas para evitar funcionamento inadequado devido ao uso incorreto e os métodos para obtenção e manutenção da esterilidade durante a produção.

O fabricante deve especificar e justificar o prazo de validade do produto antes e após reconstituição e/ou marcação radioativa. Os estudos de estabilidade, os modelos de texto de bula e os modelos de rótulo de embalagem primária e secundária devem seguir a legisla-

ção vigente, bem como as especificidades para cada produto exigidas na RDC nº 64/2009.¹⁷

COMPROVAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Radiofármacos novos

Para elaboração de relatório clínico de segurança e eficácia dos radiofármacos novos ou inovadores, deve-se apresentar relatório de ensaios clínicos que contenha estudos clínicos de fase I, II e III realizados com o produto a ser registrado ou dados da literatura com estudos clínicos efetuados com o radiofármaco em questão e publicados em revistas indexadas (uso consagrado). Se o fármaco não for de uso consagrado, também deve apresentar a bibliografia sobre o produto e a literatura pertinente, podendo a Anvisa solicitar trabalhos que considere necessários à avaliação da documentação científica e relatório de ensaios pré-clínicos: toxicidade aguda, subaguda e crônica, toxicidade reprodutiva, atividade mutagênica, potencial oncogênico, de acordo com a legislação específica. Para análise dos estudos clínicos, devem-se observar os requisitos de acurácia, especificidade e sensibilidade para os radiofármacos diagnósticos conforme o anexo II da RDC nº 64/2009.¹⁷

Radiofármacos

Para os radiofármacos, devem-se apresentar relatório de ensaios clínicos que apresente estudos clínicos de fase I, II e III realizados com o produto a ser registrado ou estudos clínicos de não inferioridade realizados com o produto em questão e utilizando como comparador o medicamento radiofármaco novo ou inovador já registrado.

Radiofármacos de uso consagrado

Para radiofármacos de uso consagrado, devem-se apresentar dados da literatura com

estudos clínicos publicados em revistas indexadas, realizados com o radiofármaco em questão, em que foram estudadas as mesmas doses e mesmas indicações terapêuticas ou diagnósticas pretendidas no registro.

BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Segundo a RDC nº 63/2009,¹⁶ que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de radiofármacos, a produção de radiofármacos deve estar de acordo com os princípios básicos de boas práticas de fabricação de medicamentos (RDC nº 17/2010¹¹), com ênfase na parte de produtos estéreis para os radiofármacos administrados intravenosamente. A RDC nº 63/2009¹⁶ apresenta, de forma diferenciada, algumas das práticas que podem ser específicas para os radiofármacos e que são diferentes dos princípios básicos de BPF e segue o recomendado pela OMS.³

A RDC nº 63/2009¹⁶ específica para os radiofármacos foi elaborada com base nas recomendações da OMS,³ as quais são um anexo da norma de BPF principal. Por meio das BPF, estabelecem-se os padrões de fabricação mínimos para garantir segurança, identidade, concentração, qualidade e pureza do radiofármaco, incluindo os radiofármacos PET.

Na RDC nº 63/2009¹⁶ de BPF, consta que o local de produção e os indivíduos envolvidos devem estar sob a responsabilidade de um farmacêutico com formação acadêmica comprovada e experiência demonstrada em radiofarmácia e radioproteção. As pessoas que prestam apoio técnico e acadêmico devem ter experiência apropriada ou treinamento técnico para suas funções. Deve-se estabelecer um programa de capacitação contínua do pessoal envolvido na produção que contemple treinamento em boas práticas de fabricação, manuseio seguro de materiais radioativos e procedimentos de radioproteção. Esse pessoal

deve ser monitorado contaminação ou exposição. Os edifícios e as instalações, projetados, mantidos de forma adequada às operações que serão realizadas, devem conter sistemas específicos para efluentes radioativos. Cuidados devem ser tomados nas áreas produtivas de modo a ser adequado a fim de evitar a contaminação dos produtos e a exposição à radioatividade. Deve haver um sistema de ar independente para as áreas radioativas e para as áreas de produção. Deve-se realizar produção de produtos estéreis em áreas segregadas, circundadas de uma área segregada, assegurando o cumprimento quanto à qualidade apropriada. É necessário que todas as operações sejam executadas em condições de autocontenção dedicadas. Deve haver procedimentos padrão (POPs) para todas as operações realizadas. O fabricante deve detalhar, em forma detalhada, as etapas de fabricação, sinalando os pontos relevantes, precisando dar especial atenção à esterilização e funcionamento dos liofilizadores utilizados nos reagentes liofilizados. Os equipamentos de cromatografia devem, em geral, ser utilizados para preparação e purificação de radiofármacos, evitando a contaminação por radioatividade. Efeitos de radiação devem ser monitorados e o transporte deve seguir normas vigentes sanitária e radioproteção. É necessário implementar um sistema de garantia da qualidade que os radiofármacos de meia-vida curta, em geral, utilizados antes da obtenção dos resultados dos ensaios de controle (p. ex., teste de esterilidade). Neles, o fabricante deve possuir proce-

deve ser monitorado quanto a uma possível contaminação ou exposição a radiações.

Os edifícios e as instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que estejam adequados às operações que serão executadas, e deve haver sistemas específicos para a disposição dos efluentes radioativos. O sistema de ventilação das áreas produtivas dos radiofármacos deve ser adequado a fim de prevenir a contaminação dos produtos e a exposição do pessoal à radioatividade. Deve haver unidades de tratamento de ar independentes para as áreas radioativas e para as áreas não radioativas. Deve-se realizar produção de produtos radioativos estéreis em áreas sob pressão negativa circundada de uma área sob pressão positiva, assegurando o cumprimento dos requisitos quanto à qualidade apropriada do ar.

É necessário que todas as etapas de fabricação sejam executadas em áreas com sistema de autocontenção dedicado aos radiofármacos. Deve haver procedimentos operacionais padrão (POPs) para todas as operações realizadas. O fabricante deve descrever, de forma detalhada, as etapas de fabricação, assinalando os pontos relevantes do processo. É preciso dar especial atenção para limpeza, esterilização e funcionamento dos equipamentos liofilizadores utilizados na preparação de reagentes liofilizados. Os equipamentos para cromatografia devem, em geral, ser dedicados para preparação e purificação de um mesmo radionuclídeo, evitando a contaminação cruzada por radioatividade. Efetuam-se o acondicionamento e o transporte de radiofármacos segundo normas vigentes de vigilância sanitária e radioproteção.

É necessário implementar e cumprir um sistema de garantia da qualidade, uma vez que os radiofármacos de meia-vida curta são, em geral, utilizados antes da obtenção dos resultados dos ensaios de controle de qualidade (p. ex., teste de esterilidade). Nesse contexto, o fabricante deve possuir procedimentos de

liberação do produto detalhados onde estejam definidas, de forma clara, as responsabilidades do pessoal envolvido. Deve-se elaborar um programa de avaliação contínua da eficácia do sistema de garantia da qualidade. É preciso que as atribuições das áreas de garantia da qualidade e de controle de qualidade estejam organizadas em grupos separados sempre que o tamanho do estabelecimento permitir. Devem-se adequar os procedimentos de amostragem ao propósito da amostragem, ao tipo de ensaio a ser realizado e à natureza do material a ser amostrado (p. ex., um lote de tamanho pequeno e seu conteúdo radioativo).

Atenção especial deve ser dada à validação de processos, incluindo a validação dos métodos de esterilização, o controle de processo e o monitoramento dos parâmetros estabelecidos, em especial do ambiente, particularmente quando é necessário que o produto seja liberado antes da conclusão dos ensaios de controle, como ocorre com a maioria dos radiofármacos.⁷

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [atualizada em 5 ago. 2011; capturado em 30 nov. 2011]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/index.htm>.
2. Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Rev Bras Ciênc Farmac*. 2006;42(2):151-65.
3. World Health Organization. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations: thirty-seventh report. Geneva: WHO; 2003. Technical Report Series 908.
4. Schmitt-Rau K. The regulatory status of radio-pharmaceuticals in Europe. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(10):866-70.
5. Sapienza MT, Buchpieguet CA. Medicina nuclear em oncologia. In: Guimarães JRQ. Manual de oncologia. São Paulo: BBS; 2004. p. 675-83.
6. Thrall JH, Ziessman HA. Medicina nuclear. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

7. Araújo EB, Lavinas T, Colturato MT, Mengatti J. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2008;44(1):1-12.
8. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. 39. ed. São Paulo: Saraiva; 2012.
9. Brasil. Emenda Constitucional nº 49, de 8 de fevereiro de 2006. Altera a redação da alínea b e acrescenta alínea c ao inciso XXIII do caput do art. 21 e altera a redação do inciso V do caput do art. 177 da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. *Diário Oficial da União.* 9 fev 2006;Seção 1:1.
10. Brasil. Proposta de Emenda Constitucional nº 100. Dá nova redação às alíneas b e c do inciso XXIII do art. 21 da Constituição Federal, para autorizar a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos para a pesquisa e uso médicos. *Diário do Senado Federal.* 12 dez 2007;44757-60.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União.* 19 abr 2010;Seção 1:94-110.
12. Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 27 jan 1999;Seção 1:1-6.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 42, de 25 de janeiro de 2007. Institui o grupo de trabalho de radiofármacos com o objetivo de elaborar regulamentação para o registro e fiscalização destes produtos no país. *Diário Oficial da União.* 29 jan 2007;Seção 2:20-1.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 94, de 19 de outubro de 2007. Fica aberto, a contar da data de publicação desta consulta pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de resolução que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de radiofármacos. *Diário Oficial da União.* 22 out 2007;Seção 1:41.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 95, de 19 de outubro de 2007. Fica aberto, a contar da data de publicação desta consulta pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de resolução que dispõe sobre o registro de radiofármacos. *Diário Oficial da União.* 22 out 2007;Seção 1:42.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 63, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de radiofármacos. *Diário Oficial da União.* 23 dez 2009;Seção 1:73-5.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o registro de radiofármacos. *Diário Oficial da União.* 23 dez 2009;Seção 1:81-4.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 66, de 9 de dezembro de 2011. Prorroga o prazo para adequação às Resoluções da Diretoria Colegiada nº 63, de 18 de dezembro de 2009 e nº 64, de 18 de dezembro de 2009. *Diário Oficial da União.* 13 dez 2011;Seção 1:70.
19. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE nº 893, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamento pós-registro de medicamentos, em anexo. *Diário Oficial da União.* 2 jun 2003;Seção 1:48-51.

LEITURAS RECOMENDADAS

- European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products. Guideline on radiopharmaceuticals [Internet]. London: EMEA; 2007 [capturado em 30 jan. 2013]. Doc. Ref.: EMEA/CHMP/QWP/306970/2007. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003549.pdf.
- Food and Drugs Administration, Department of Health and Human Services. Code of federal Regulations: title 21: food and drugs: chapter I: Food and Drugs Administration, Department of Health and Human Services: subchapter F: diagnostic: part 601: licensing: subpart D: diagnostic radiopharmaceuticals. Silver Spring: FDA; 2012.
- Robilotta CC. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. *Rev Panam Salud Pública.* 2006;20(2-3):134-42.

DEFINIÇÃO E REQUISITOS REGULATÓRIOS

Os medicamentos junto de classes de estão inseridos nas categorias de registro genéricos, similares ou de notificação incluídos nessa categoria de medicamentos, com de grande e pequeno polieletrólitos para para terapia de re para nutrição pare rigação, solução pa pansores plasmático dos medicamentos nerais e aminoácidos

A categoria dos i foi criada por meio ria Colegiada (RDC 2003,¹ publicada p Vigilância Sanitária