

INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR

ANDRE AURELIANO MOREIRA DAMASCENO

ESTUDO PARA O AUMENTO DO PRAZO DE VALIDADE DE RADIOFÁRMACOS:
CONTRIBUIÇÕES À ANÁLISE DA EXTEMPORANEIDADE RADIOFARMACÊUTICA

RIO DE JANEIRO

2023

ANDRE AURELIANO MOREIRA DAMASCENO

ESTUDO PARA O AUMENTO DO PRAZO DE VALIDADE DE RADIOFÁRMACOS:
CONTRIBUIÇÕES À ANÁLISE DA EXTEMPORANEIDADE RADIOFARMACÊUTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Nucleares do Instituto de Engenharia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências em Engenharia Nuclear - Profissional em Aplicações de Técnicas Nucleares na Indústria, Saúde, Segurança e Meio Ambiente

Orientador: Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira

Rio de Janeiro

2023

DAMA Damasceno, Andre Aureliano Moreira.

Estudo para o aumento do prazo de validade de radiofármacos:
contribuições à análise da extemporaneidade radiofarmacêutica / Andre
Aureliano Moreira Damasceno – Rio de Janeiro: CNEN/IEN, 2023.

xvi, 51f. : il. ; 31 cm

Orientador: Ralph Santos-Oliveira

Dissertação (mestrado) – Instituto de Engenharia Nuclear, PPGIEN,
2023.

1. Radiofarmácia. 2. Radionuclídeo. 3. Estabilidade. 4. Controle de
qualidade.

**"ESTUDO PARA O AUMENTO DO PRAZO DE VALIDADE DE
RADIOFÁRMACOS: CONTRIBUIÇÕES À ANÁLISE DA
EXTEMPORANEIDADE RADIOFARMACÊUTICA"**

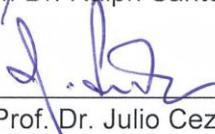
Andre Aureliano Moreira Damasceno

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
TECNOLOGIA NUCLEARES DO INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR DA COMISSÃO
NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS
PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM APLICAÇÕES DE TÉCNICAS NUCLEARES
NA INDÚSTRIA, SAÚDE, SEGURANÇA E MEIO AMBIENTE.

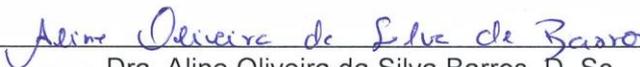
Aprovada por:



Prof. Dr. Ralph Santos Oliveira, Ph.D.



Prof. Dr. Julio Cezar Suita, D. Sc.



Dra. Aline Oliveira da Silva Barros, D. Sc.



Dra. Marta de Souza Albernaz, D. Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

MAIO 2023

À Emanuele, de quem eu absurdamente exigi esforços somente factíveis por intermédio de uma estranha Força Divina chamada amor; e a quem dedicarei a eternidade para exercer amor.

À minha família, que acredita em mim muito mais do que eu mereço.

AGRADECIMENTOS

A Deus, grande qual leão, tranquilo qual cordeiro e próximo qual amigo.

À Emanuele Nunes Ferreira Damasceno, ao Heitor Ferreira Damasceno e à Helena Ferreira Damasceno, minhas razões e motivações de tudo.

À minha mãe, Rosa Helena Damasceno, que sempre acreditou, investiu e incentivou. À memória de meu pai, Josias Moreira de Oliveira.

Aos meus familiares e amigos Abel Teixeira dos Santos, Artur Damasceno Moreira, Denise Pereira de Luna Tibães, Dóra Nunes Ferreira, Juliana Nunes Ferreira de Luna Tibães, Laurean Damasceno, Manoel Ferreira, Ricardo Pereira de Luna Tibães, Robson de Souza Tibães e Theodora Genésio Nunes.

À memória de meus avós, Aureliano Damasceno e Roza Gonçalves Damasceno, por ainda me darem a honra das visitas nos sonhos. Encontrar-nos-emos nas estrelas.

Aos colegas José Augusto Bordim de Carvalho Júnior e Marta de Souza Albernaz, responsáveis por abrirem as portas da radiofarmácia para mim.

Ao Ralph Santos-Oliveira, por acreditar em mim e me dar esta grande oportunidade.

Aos colegas Bernardo Giecht Rodrigues Costa, Elisabeth Assis Martins Machado, Fagner Santos do Carmo Toledo, Fernanda Gamelheira de Andrade, Filipe Leal Portilho, Íris Pilegi Domingues, Joana Angélica Avena de Oliveira e Souza, Pamella da Silva Sampaio, Priscila da Silva Nunes, Priscilla Joplin Telles Ciodaro, Rosangela Donato, Sara Rhaissa Rezende dos Reis, Thais Emanuelle Tavares Pompeu de Lima e Thaís Ligiéro Braga.

Ao caro Alexandre Barbosa Soares, cujas bondade e disposição serão sempre lembradas (e sem as quais esse trabalho não teria sido realizado).

À Seção de Medicina Nuclear do Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG), em nome de Jayme Alberto Mendes e subordinados: Fellipe Fernandes Simões, Jailson Pereira Soares, Juliana Santana Pinheiro, Letícia Barros de Assis, Luísa de Marco Pereira, Moisés Bonifácio das Neves, Priscilla Romano Gaspar, Rosinete Silva Dias e Othniel Marins Marques.

À Divisão Farmacêutica do HFAG, em nome de sua chefia e subordinados.

Aos colegas Bruna Dias de Moraes, Cristina Rodrigues Felix, Elaine Maria Fabrício Lopes, Fagner Chagas Rother, Luana Soares Jorge, Lucas Romero Galvão Silva, Mônica Mello Carvalho, Rogéria Maria de Souza Santos, Roseane Cristina Melo e Ryenne Bañolas Bueno.

Aos docentes, colaboradores e colegas discentes do Instituto de Engenharia Nuclear.

Nada na vida deve ser temido, somente compreendido. Agora é hora de compreender mais para temer menos.

Marie Skłodowska-Curie

RESUMO

Radiofármacos são medicamentos constituídos de um radionuclídeo que se liga a um componente não-radioativo. Seu uso está bem consolidado, desde os primórdios na segunda metade do século XX até os dias atuais, nos quais surgem novas moléculas, técnicas de preparo e aplicações diagnósticas e terapêuticas. De forma geral, os radiofármacos apresentam tempo de prateleira curto, devido tanto aos efeitos das emissões nucleares, quanto ao tempo de meia vida do radioisótopo. Além disso, seu custo pode ser elevado para nações que não detêm ou que possuem somente uma parte da cadeia de produção desses elementos radioativos, dependendo assim da importação desses itens para atender suas demandas. Nesse contexto, o desenvolvimento de técnicas que otimizem a utilização desses fármacos, para que sejam utilizados de maneira segura e economicamente eficiente, é de suma importância. Neste estudo, avaliou-se a estabilidade de dois radiofármacos, a saber, ^{99m}Tc -DTPA e ^{99m}Tc -MDP, em condições de preparo e tempo diversas, a fim de que se verificasse a possibilidade de se estender o seu tempo de prateleira. Como resultado, constatou-se que, mesmo após 24 horas da radiomarcção, as preparações poderiam se manter estáveis. Esse fato se mostra promissor para que se tenha o melhor aproveitamento possível desses compostos, estabelecendo-se como um marco relevante para o campo da radiofarmácia.

Palavras-chave: radiofarmácia, radionuclídeo, estabilidade, controle de qualidade.

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are drugs consisting of a radionuclide that binds to a non-radioactive component. Its use is well established, from the beginnings in the second half of the 20th century to the present day, in which new molecules, preparation techniques and diagnostic and therapeutic applications appear. In general, radiopharmaceuticals have a short shelf life, due to both the effects of nuclear emissions and the half-life of the radioisotope. In addition, their cost can be high for nations that do not have or that have only part of the production chain of these radioactive elements, thus depending on the importation of these items to meet their demands. In this context, the development of techniques that optimize the use of these drugs, so that they are used safely and economically efficiently, is of paramount importance. In this study, the stability of two radiopharmaceuticals, namely ^{99m}Tc -DTPA and ^{99m}Tc -MDP, was evaluated under different conditions of preparation and time, in order to verify the possibility of extending their shelf life. As a result, it was found that, even after 24 hours of radiolabeling, the preparations could remain stable. This fact is promising for the best possible use of these compounds, establishing itself as a relevant milestone for the field of radiopharmacy.

Keywords: radiopharmacy, radionuclide, stability, quality control.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: CSB blindada para manipulação de radiofármacos	20
Figura 2: decaimento radioativo do ^{99}Mo	28
Figura 3: representação do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	29
Figura 4: modernas gamacâmaras: a) Siemens; b) GE.....	30
Figura 5: desenho esquemático de um radiofármaco	32
Figura 6: grupos funcionais do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mais comuns: a) nitrido, b) oxo, c) dióxido, d) trióxido e e) tricarbonila.....	33
Figura 7: principais reações e produtos da radiólise da água	35
Figura 8: estrutura molecular do MDP	36
Figura 9: comparação estrutural entre pirofosfato e bisfosfonatos.....	36
Figura 10: imagem de corpo inteiro (<i>whole body</i>) obtida com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, a: normal; b: com lesões metastásicas	37
Figura 11: complexo de coordenação $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP	37
Figura 12: cintilografia renal com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA evidenciando diferença de captação entre os rins	38
Figura 13: comparação estrutural entre EDTA e DTPA	39
Figura 14: complexo de coordenação $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (A) +4 e (B) +5	39
Figura 15: estrutura do ligante bifuncional tilmanocepte	40
Figura 16: esquema de CCD para radiofármacos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$	42
Figura 17: fotografia de frascos-ampola de kits comerciais de MDP e DTPA.....	46
Figura 18: modelo de placa cromatográfica utilizada nos experimentos	48
Figura 19: fotografia de placa de celulose para CCD utilizada nos experimentos.....	48
Figura 20: fotografia de cuba para CCD utilizada nos experimentos.....	49
Figura 21: fotografia do calibrador de dose utilizado nos experimentos	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: grupos de atividades desenvolvidas pela farmácia	26
Tabela 2: emissões γ do ^{99m}Tc	28
Tabela 3: Insumos utilizados para os experimentos com $^{99m}\text{Tc-MDP}$	47
Tabela 4: Insumos utilizados para os experimentos com $^{99m}\text{Tc-DTPA}$	47
Tabela 5: PRq de $^{99m}\text{Tc-MDP}$ para diferentes atividades ao longo do tempo.....	51
Tabela 6: PRq de $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ para diferentes atividades ao longo do tempo.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANSN	- Autoridade Nacional de Segurança Nuclear
Anvisa	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APhA	- <i>American Pharmacists Association</i>
BPF	- Boas práticas de fabricação
BPM	- Boas práticas de manipulação
BPMF	- Boas práticas de manipulação em farmácias
BPMPE	- Boas práticas de manipulação de produtos estéreis
BPMPH	- Boas práticas de manipulação de preparações homeopáticas
BP	- Farmacopeia Britânica (<i>British Pharmacopoeia</i>)
BPS	- <i>Board of Pharmacy Specialities</i>
BUD	- Data de validade após manipulação (<i>beyond-use date</i>)
CA	- Califórnia
CCD	- Cromatografia em camada delgada
CDTN	- Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
Chr.	- Cromatografia (<i>chromatography</i>)
CLAE	- Cromatografia líquida de alta eficiência
CNEN	- Comissão Nacional de Energia Nuclear
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CQ	- Controle de qualidade
CRCN-NE	- Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste
CRF	- Conselho Regional de Farmácia
CSB	- Cabine de segurança biológica
DOU	- Diário Oficial da União
EANM	- <i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EP	- Farmacopeia Europeia (<i>European Pharmacopoeia</i>)
EUA	- Estados Unidos da América
FAPERJ	- Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FDA	- <i>United States Food and Drug Administration</i>
GE	- <i>General Electric Company</i>
HEU	- Urânio altamente enriquecido (<i>highly enriched uranium</i>)

HFAG	- Hospital de Força Aérea do Galeão
IAEA	- Agência Internacional de Energia Atômica (<i>International Atomic Energy Agency</i>)
IC	- Intervalo de confiança
IEN	- Instituto de Engenharia Nuclear
IOE	- Indivíduo ocupacionalmente exposto
IPEN	- Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares
LEU	- urânio pouco enriquecido (<i>low-enriched uranium</i>)
MCTI	- Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações
MME	- Ministério de Minas e Energia
MS	- Ministério da Saúde
n ^o ; n.	- Número
NE	- Norma experimental
NN	- Norma nuclear
NR	- Norma regulatória
OMS	- Organização Mundial de Saúde
p	- Valor-p
p.	- Página
PA	- Para análise
PDS	- Pós-doutorado sênior
PET	- Tomografia por emissão de pósitrons (<i>positron emission tomography</i>)
pH	- Potencial hidrogeniônico
PRq	- Pureza radioquímica
RCP	- Pureza radioquímica (<i>radiochemical purity</i>)
RDC	- Resolução de diretoria colegiada
RMB	- Reator Multipropósito Brasileiro
SBRAFH	- Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar
SD	- Desvio padrão (<i>standard deviation</i>)
SF	- Solução fisiológica de cloreto de sódio
SMN	- Serviço(s) de medicina nuclear
SMNU	- Seção de Medicina Nuclear
SNM	- <i>Society of Nuclear Medicine</i>
SP	- São Paulo
SPR	- Supervisor de proteção radiológica

SUS	- Sistema Único de Saúde
TFG	- Taxa de filtração glomerular
TLC	- Cromatografia em camada delgada (<i>thin layer chromatography</i>)
UERJ	- Universidade Estadual do Rio de Janeiro
UEZO	- Fundação Centro Universitário Estadual da Zona Oeste
USA, U.S.	- Estados Unidos da América (<i>United States of America</i>)
USP	- Farmacopeia dos Estados Unidos (<i>United States Pharmacopoeia</i>)
V.	- Volume
vs.	- Versus
WHO	- Organização Mundial de Saúde (<i>World Health Organization</i>)

LISTA DE SÍMBOLOS

Bq	- Becquerel
°C	- Grau Celsius
cm	- Centímetro
cm ³	- Centímetro cúbico
GBq	- Gigabecquerel
h, hs	- Hora
h	- Constante de Planck
$h\nu$	- Energia do fóton; quantum de energia; produto da constante de Planck e da frequência da radiação
kBq	- Quilobecquerel
keV	- Quiloeletronvolt
MBq	- Megabecquerel
mg	- Miligrama
ml	- Mililitro
nm	- Nanômetro
s	- Segundo
$t_{1/2}$	- Tempo de meia-vida
α	- Nível de significância
β^+	- Pósitron
β^-	- Radiação beta
γ	- Radiação gama
λ	- Constante de decaimento radioativo
μl	- Microlitro
ν	- Frequência da radiação
\pm	- Intervalo de confiança
$>$	- Maior
\geq	- Maior ou igual
®	- Marca registrada
%	- Porcento
DMSA	- Succímer (ácido <i>meso</i> -2,3-dimercaptossuccínico)
DTPA	- Ácido pentético/ pentetato de sódio (ácido dietilenotriaminopentacético)

e^-	- Elétron
EDTA	- Ácido etilenodiaminotetracético
FDG	- Fluordesoxiglicose
MDP	- Ácido medrônico/ medronato de sódio (metilendifosfonato)
Mibi	- Metoxi-isobutilisonitrila
^{18}F	- Flúor-18
H_2O	- Água
H_2O^*	- Água em estado excitado
H_2O^+	- Cátion água; <i>oxoniumyl</i>
H_3O^+	- Hidrônio; hidroxônio
HO^\bullet	- Radical hidroxila
H^\bullet	- Radical hidrogênio
^{99}Mo	- Molibdênio-99
O	- Oxigênio
O^\bullet	- Radical oxigênio
O_2^\bullet	- Radical dioxigênio
Re	- Rênio
^{186}Re	- Rênio-186
^{188}Re	- Rênio-188
RGDfK	- Ácido 2-[(2S,5R,8S,11S)-8-(4-aminobutil)-5-benzil-11-[3-(diaminometilideneamino) propil]-3,6,9,12,15-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentazaciclopentadec-2-il] acético
^{99}Ru	- Rutênio-99
Sn^{2+}	- Íon estanoso
$\text{Sn}(\text{OH})_4$	- Hidróxido estânico
SnCl_2	- Cloreto estanoso
Tc	- Tecnécio
^{99}Tc	- Tecnécio-99
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	- Tecnécio-99 metaestável
$^{99\text{m}}\text{TcO}_2$	- Dióxido de tecnécio-99 metaestável
$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	- Íon pertecnetato-99 metaestável
^{235}U	- Urânio-235
x	- Multiplicação; versus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	RADIOFARMÁCIA.....	17
1.1.1	Radiofarmácia industrial	18
1.1.2	Radiofarmácia hospitalar	19
1.1.3	Radiofarmácia centralizada.....	21
1.2	LEGISLAÇÃO EM RADIOFARMÁCIA	21
1.2.1	Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).....	22
1.2.2	Autoridade Nacional de Segurança Nuclear (ANSN).....	24
1.2.3	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).....	25
1.3	TECNÉCIO-99 METAESTÁVEL	27
1.3.1	Radiofármacos com tecnécio-99m.....	31
1.3.1.1	Medronato de sódio (^{99m} Tc)	35
1.3.1.2	Pentetato de sódio (^{99m} Tc)	37
1.4	CONTROLE DE QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS	40
2	DESENVOLVIMENTO	45
2.1	OBJETIVO	45
2.1.1	Objetivo geral.....	45
2.1.2	Objetivos específicos	45
2.2	METODOLOGIA.....	45
2.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
3	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICE A: artigo científico	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 RADIOFARMÁCIA

Historicamente, costuma-se relacionar o início da radiofarmácia com os resultados dos estudos e descobertas de Wilhelm Conrad Röntgen, Henri Becquerel, Marie Skłodowska-Curie e Pierre Curie, entre o final do século XIX e o início do século XX, bem como com o início do uso de radionuclídeos em humanos, conduzido por Hermann Blumgart e Otto C. Yens, a partir da década de 1920 (PATTON, 2003, p. 1; SANTOS-OLIVEIRA, CARNEIRO-LEÃO, 2008, p. 377).

O conceito de *nuclear pharmacy* (radiofarmácia, ou farmácia nuclear, tradução livre) foi introduzido nos EUA pela primeira vez na década de 1960 (BRASIL et al., 2012, p. 279). Anteriormente, também nos EUA, a Emenda Constitucional de 1938 intitula a classe de radiofármacos como uma classe de medicamentos como as demais tradicionais; enquanto que, na Europa, tal movimento somente surge na década de 1960 (SANTOS-OLIVEIRA, 2010, p. 17, 19). Nos anos 1970, a *United States Food and Drug Administration* (FDA), a agência regulatória de medicamentos e alimentos dos EUA, formaliza a regulação de radiofármacos de fato como medicamentos (BRUGAROLAS et al., 2020, p. 35S). Em 1976, o *Board of Pharmacy Specialities* (BPS) foi criado como uma divisão autônoma da *American Pharmacists Association* (APhA), a fim de regulamentar as especialidades e as certificações de especialistas farmacêuticos nos EUA. A radiofarmácia foi a primeira especialidade criada pelo órgão, no ano de 1978 (BPS, 2023).

Notavelmente, a década de 1970 também evidenciou grandes avanços no uso de novos radionuclídeos e no desenvolvimento de radiofármacos (BRUGAROLAS et al., 2020, p. 35S). Dentre esses radionuclídeos, vale destacar o tecnécio-99 metaestável (^{99m}Tc). Estima-se que seus compostos marcados são correspondentes a aproximadamente 80% dos radiofármacos utilizados em medicina nuclear (BANERJEE, PILLAI, RAMAMOORTHY, 2001, p. 260). Santos-Oliveira e Carneiro-Leão (2008, p. 378) mencionam a separação histórica entre a “fase I ou fase pré-tecnécio” e a “fase II ou fase pós-tecnécio”, com destaque no desenvolvimento do gerador de tecnécio, obtido a partir do molibdênio-99 (^{99}Mo), na utilização dos radiofármacos.

A radiofarmácia pode ser definida como uma subespecialidade da medicina nuclear (SANTOS-OLIVEIRA, 2010, p. 1), sendo, de fato, indispensável para esta (MATTER, 2020, p. 405). A APhA (2023) diz que a radiofarmácia “prepara e dispensa doses de radiofármacos específicas por paciente, para imagens diagnósticas ou procedimentos terapêuticos, para utilização em departamentos de medicina nuclear hospitalares ou clínicas”.

A *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) apresenta duas definições de radiofarmácia. A de van den Broek (2008, p. 4), em tradução livre, diz o seguinte:

A radiofarmácia é uma especialidade multidisciplinar na qual a medicina, a física e a farmácia estão envolvidas. A radiofarmácia é uma parte integral do departamento de medicina nuclear e sua principal responsabilidade é a preparação de radiofármacos com alta qualidade, base para investigações de alta qualidade na medicina nuclear (VAN DEN BROEK 2008, p. 4).

Já Farstad (2008, p. 6) cita, em tradução livre, a definição abaixo:

A radiofarmácia engloba os estudos relacionados às atividades farmacêutica, química, física, aspectos bioquímicos e biológicos dos radiofármacos. A radiofarmácia compreende um entendimento racional do projeto, preparação e controle de qualidade dos radiofármacos, a relação entre as propriedades físico-químicas e biológicas dos radiofármacos e sua aplicação clínica, bem como a química dos radiofármacos e questões relacionadas ao gerenciamento, seleção, armazenamento, distribuição e uso adequado de radiofármacos (FARSTAD, 2008, p. 6).

A radiofarmácia deve ser planejada de forma a atender tanto aos princípios de proteção radiológica, com áreas e equipamentos de contagem e monitoramento adequados, quanto aos de boas práticas de manipulação de medicamentos (IAEA, 2008, p. 1). Para tal, há de se observar a legislação vigente, que estabelece padrões a serem respeitados no espaço físico e nos procedimentos dos trabalhadores (ANVISA, 2007; 2008a; 2008b; CNEN, 2013; 2014a; 2018).

1.1.1 Radiofarmácia industrial

A radiofarmácia industrial pode ser definida como aquela que disponibiliza insumos radiofarmacêuticos em lotes, como radiofármacos prontos para o uso, geradores de radionuclídeos e componentes não-radioativos para marcação com um componente radioativo (kits), a radiofarmácias hospitalares e centralizadas. Também podem ser englobadas nessa

classificação as unidades com cíclotrons (CNEN, 2022c), que produzem radiofármacos como o iodo-131 (^{131}I) e também radioisótopos de tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) inferior a 2 horas, como o emissor de pósitron (β^+) flúor-18 (^{18}F) (HANSEN, BENDER, p. 267, 268).

A produção de radiofármacos deve seguir normas que garantam a segurança dos produtos. A resolução de diretoria colegiada (RDC) 63, de 2009 (ANVISA, 2009b), foi a primeira a versar sobre as boas práticas de fabricação de radiofármacos, juntamente com a RDC 64, também de 2009 (ANVISA, 2009c), que tratava do registro de radiofármacos. Essas resoluções foram revogadas e deram lugar a outras no decorrer dos anos, sendo atualmente a RDC 738, de 2022, que “dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos” (ANVISA, 2022b), a norma vigente a tratar dos referidos assuntos. A produção também precisa se alicerçar nas boas práticas de fabricação de medicamentos, regidas pela RDC 658, de 2022 (ANVISA, 2022a).

1.1.2 Radiofarmácia hospitalar

A Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH) apresenta a seguinte definição de radiofarmácia hospitalar:

A radiofarmácia hospitalar é uma unidade clínica e administrativa, supervisionada por farmacêutico, ligada a um serviço de medicina nuclear e/ou a uma farmácia central. A prática de radiofarmácia combina conhecimentos de farmacologia, farmacotécnica, manipulação de substâncias radioativas e radioproteção. (SBRAFH, 2019, p. 9)

Somado a isso, a SBRAFH (2019, p. 11) a define como o local que “adquire, prepara, dispensa produtos radiofarmacêuticos e garante a qualidade [do] uso diagnóstico ou terapêutico em pacientes encaminhados para a medicina nuclear [a] serviço de um hospital”. Na radiofarmácia hospitalar, o radiofarmacêutico exerce atividades clínicas, com vistas ao cuidado do paciente, e administrativas, com foco em processos seguros, gestão de recursos humanos, atendimento às normas legais, economicidade e sustentabilidade (SBRAFH, 2019, p. 9, 10).

A radiofarmácia hospitalar deve possuir espaço físico adequado, com local para preparo dos radiofármacos, para paramentação e higienização e para estocagem de radiofármacos, assim como equipamentos e materiais necessários para as operações (ANVISA, 2008a). Deve-se atentar à disposição e aos materiais componentes das bancadas (aço inoxidável ou madeira

cobertos por plástico laminado), do piso (materiais removíveis, para pronta substituição em caso de derramamento), das pias (aço inoxidável, fundas o suficiente para evitar respingos) e dos exaustores (filtros que absorvam partículas e gases) (SAHA, 2010, p. 176-178). Fluxos laminares, em cabines de segurança biológica (CSB) blindadas, são indicados para manobras assépticas de manipulação dos insumos (figura 1) (RABILLER et al., 2020, p. 376).

Os locais de estocagem, tanto dos radionuclídeos quanto dos rejeitos, devem possuir composição de concreto e chumbo. Equipamentos adequados para as atividades de controle de qualidade (pH, cromatografia, tamanho de partículas etc.), manipulação, preparo e contagem de atividade das amostras, monitoramento de áreas, armazenamento e blindagem são indispensáveis para as atividades (SAHA, 2010, p. 176-178). Rejeitos devem ser segregados de acordo com o radionuclídeo, natureza da radiação, estado físico, concentração e taxa de exposição, até atingirem seus limites de dispensa (ANVISA, 2018a).



Figura 1: CSB blindada para manipulação de radiofármacos

Fonte: Rabiller et al., 2020, p. 376.

1.1.3 Radiofarmácia centralizada

A NN 6.13 define a radiofarmácia centralizada como aquela que “prepara, manipula, fraciona e dispensa radiofármacos prontos para uso” (CNEN, 2022c). A radiofarmácia centralizada possui o mesmo padrão de serviço da radiofarmácia hospitalar. No entanto, seu funcionamento se baseia no fornecimento unitário de doses de radiofármaco a um ou vários serviços de medicina nuclear (SMN), sendo a centralizada uma radiofarmácia externa, diferentemente da hospitalar. (OZKER, 2007, p. 385).

1.2 LEGISLAÇÃO EM RADIOFARMÁCIA

A radiofarmácia no Brasil tem seu funcionamento legal alicerçado essencialmente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), pela Autoridade Nacional de Segurança Nuclear (ANSN) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Enquanto esta enfoca aspectos sanitários, aquelas se propõem a dispor sobre a proteção radiológica.

A CNEN iniciou seus trabalhos em 1956 (BRASIL, 1956; CNEN, 2022b). Em 1962, foi transformada em uma autarquia federal, com a publicação da lei nº 4.118, que “dispõe sobre a política nacional de energia nuclear, cria a Comissão Nacional de Energia Nuclear, e dá outras providências” (BRASIL, 1962). Atualmente, a CNEN é subordinada ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI).

O órgão trata de forma integral sobre a utilização da energia nuclear em território nacional, sendo a medicina nuclear uma das suas várias áreas de gerência. Além de atuar no planejamento, na orientação, na supervisão e no estabelecimento de normas e regulamentos em radioproteção (CNEN, 2022b), também vinha desempenhando atividades de fiscalização que, nos termos da lei nº 14.222, de 2021, passarão a ser exercidas pela ANSN (BRASIL, 2021).

Ademais, a CNEN atua na produção de radiofármacos e radioisótopos. Até 2006, a União detinha a exclusividade dessa atividade, na figura dos institutos apoiados pela CNEN: Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN), Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE), Instituto de Engenharia Nuclear (IEN) e Instituto de Pesquisas Energéticas Nucleares (IPEN) (SANTOS-OLIVEIRA, CARNEIRO-LEÃO, 2008, p.

379). Com o advento da emenda constitucional n° 49 (BRASIL, 2006), alterou-se a alínea b e se acrescentou uma alínea c no *caput* do artigo 21, bem como se formulou uma nova redação ao inciso V do *caput* do artigo 177. Essas mudanças visaram à exclusão do monopólio da União da produção, da comercialização e da utilização de radioisótopos com $t_{1/2}$ curta (igual ou inferior a 2 horas), para usos médicos, agrícolas e industriais (SANTOS-OLIVEIRA, CARNEIRO-LEÃO, 2008, p. 379). Isso fez com que ciclotrons privados pudessem produzir esses isótopos (CNEN, 2020a, p. 6).

A Anvisa é vinculada ao Ministério da Saúde (MS). É uma autarquia especial federal criada em 1999 (BRASIL, 1999a), baseada nos preceitos das leis n° 8.080 (BRASIL, 1990a) e n° 8.142 (BRASIL, 1990b). A lei n° 9782, que originou a agência, traz a seguinte descrição, em seu artigo sexto, sobre sua incumbência:

A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras. (BRASIL, 1999a)

Dessarte, a Anvisa atua nas instalações de radiofarmácia, assim como nas de medicina nuclear, visando à manutenção de procedimentos que garantam a segurança sanitária de usuários e trabalhadores dos serviços. Ela o faz de forma centralizada, pela edição de normas sobre matérias de sua competência (BRASIL, 1999b), como RDC ou outras publicações, e de forma descentralizada, através das ações das vigilâncias sanitárias estaduais e municipais, que recebem apoio técnico e financeiro da União (BRASIL, 1990a).

1.2.1 Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN)

A CNEN se utiliza de normas regulatórias (NR) que balizam o funcionamento de suas áreas afins, de forma a promover a segurança radiológica aos indivíduos ocupacionalmente expostos (IOE) e ao ambiente. Algumas dessas NR produzem efeitos diretamente no serviço da radiofarmácia.

Tratando de requisitos necessários para o licenciamento das instalações radiativas, a norma nuclear (NN) 6.02 foi publicada em 2011 e teve sua última resolução em 2020. Ela

aborda tópicos como classificação das instalações, estrutura, operação e o uso de fontes de radiação seladas e não seladas, assim como as instalações radiativas para produção de radioisótopos (CNEN, 2022a).

A norma NN 6.11 aborda “requisitos de segurança e proteção radiológica em instalações produtoras de radioisótopos com aceleradores cíclotrons”. Publicada em 2020, versa sobre o processo de licenciamento, as responsabilidades nas instalações, a segurança e a proteção radiológica, o projeto e operação da instalação, as sanções e outras disposições (CNEN, 2020b).

A norma NN 3.01 teve sua primeira publicação em 2005 e sua última resolução publicada em 2014. Ela define requisitos de proteção radiológica, além de discorrer sobre manuseio, produção, posse, utilização, transporte, armazenamento e deposição de materiais e fontes radioativas. Também trata da exposição ocupacional, médica e do público e ações em emergências ou exposições crônicas (CNEN, 2014a).

Concebida em 2005, a norma experimental (NE) 3.02 trata da implantação e do funcionamento de serviços de radioproteção, fornecendo informações para sua implantação no tocante a instalações, equipamentos e recursos humanos. Também, norteia ações visando ao controle de insumos, do meio ambiente e de áreas e trabalhadores do serviço. Sua resolução mais recente data de setembro de 2018 (CNEN, 2018).

Específica para SMN, a norma NN 3.05 trata sobre a proteção radiológica nesse setor. A norma estabelece incumbências aos profissionais atuantes no serviço, a saber: o titular responsável legal, o responsável técnico, o supervisor de proteção radiológica (SPR) e os profissionais qualificados/ IOE. Requisitos operacionais de um SMN, tais como as instalações físicas, os instrumentos de medição da radiação e equipamentos de diagnóstico e também os testes de aceitação e de controle de qualidade são elencados nesse regulamento. No âmbito da proteção radiológica, abordam-se o recebimento de fontes radioativas, a monitorização individual (IOE) e de superfícies, o treinamento dos IOE, a manipulação e administração de radiofármacos para diagnóstico e terapia, as exposições médicas e a internação e alta de pacientes em terapia. O gerenciamento de rejeitos também é discutido, discorrendo-se sobre locais para armazenamento temporário, casos de dispensa de rejeitos radioativos e registros e inventários relacionados. A norma foi concebida em 1989 e teve sua resolução mais recente em dezembro de 2013 (CNEN, 2013).

Recém publicada no Diário Oficial da União (DOU), a norma NN 6.13, de dezembro de 2022, traz a inovação de ser a primeira a abordar a radiofarmácia centralizada, distinguindo-a da industrial (da qual a norma também aborda). Distingue-a também dos “laboratórios de manipulação de fontes não seladas, os quais são parte integrante de SMN, estando estes

submetidos ao escopo da norma CNEN NN 3.05” (CNEN, 2022c). Além disso, informa que não trata de instalações produtoras com aceleradores cíclotrons, tema abordado pela norma NN 6.11 (CNEN, 2020b). Ela trata de explicitar seus objetivos e campo de aplicação e de abordar o licenciamento, as responsabilidades nas instalações, os requisitos de segurança e proteção radiológica, as sanções e outras disposições (CNEN, 2022c).

Com publicação em 1985 e última atualização em 2014, a norma NN 8.01 trata do gerenciamento dos rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação e dos de $t_{1/2}$ muito curto. Nesta, estabelecem-se os campos de aplicação, as classificações dos rejeitos radioativos e os requisitos básicos de sua gerência e outras disposições (CNEN, 2014b).

1.2.2 Autoridade Nacional de Segurança Nuclear (ANSN)

A ANSN foi criada em 2021 (BRASIL, 2021) com a finalidade de ser um órgão que assume as responsabilidades da regulação, da fiscalização e do licenciamento das atividades relacionadas à energia nuclear no Brasil, enquanto que a CNEN segue com serviços de pesquisa e desenvolvimento. De fato, a ANSN é fruto da fissão da CNEN, a fim de atender a convenções internacionais no tocante à separação de competências regulatórias das ações de caráter executivo (BRASIL, 2023).

Além disso, a criação da ANSN trouxe modernizações ao setor nuclear, já que algumas premissas datavam ainda dos anos de criação da CNEN (BRASIL, 2023). Vinculada ao Ministério de Minas e Energia (MME), a autoridade é uma autarquia federal cujo objetivo é “monitorar, regular e fiscalizar a segurança nuclear e a proteção radiológica das atividades e das instalações nucleares, materiais nucleares e fontes de radiação no território nacional, nos termos do disposto na Política Nuclear Brasileira e nas diretrizes do governo federal” (BRASIL, 2021).

1.2.3 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

A Anvisa produz diversos textos que servem de base legal para a regulamentação do funcionamento e da fiscalização dos serviços de saúde de modo geral (BRASIL, 1999b). No contexto da radiofarmácia hospitalar e da medicina nuclear, destacam-se diretrizes concernentes a estrutura, responsabilidades, preservação de padrões sanitários e disposição de rejeitos.

A RDC nº 38, de 2008, é a regulamentação que aborda os parâmetros sobre a instalação e o funcionamento dos SMN em território nacional. A resolução expõe condições gerais (organização, recursos humanos, responsabilidades e atribuições, infraestrutura, equipamentos e produtos), procedimentos clínicos, preparação e administração de radiofármacos, proteção radiológica, registros, notificação/ investigação de eventos adversos, limpeza e descontaminação, gerenciamento de resíduos, garantia da qualidade, desativação de serviços e outras disposições. No tocante aos recursos humanos, a norma destaca que “o serviço que produzir radiofármacos para uso próprio deve possuir farmacêutico capacitado” (ANVISA, 2008a), que consolida, em termos legais, a importância do radiofarmacêutico na prática da radiofarmácia.

A RDC nº 738, de 2022, dispõe sobre o registro, a notificação, a importação e o controle de qualidade dos radiofármacos. Ela se aplica a radiofármacos prontos para uso, componentes não-radioativos para marcação e precursores radiofarmacêuticos, incluindo-se nestes os eluatos de geradores. A resolução trata de requisitos para os radiofármacos isentos de registro, regularizados mediante notificação, de requisitos para registro de radiofármacos, da importação e controle de qualidade dos radiofármacos importados e de outras disposições (ANVISA, 2022b).

A RDC 658, de 2022, aborda as boas práticas de fabricação de medicamentos. Ela engloba diversos aspectos, como o sistema da qualidade farmacêutica, pessoal, instalações e equipamentos, documentação, produção, controle de qualidade, atividades terceirizadas, reclamações e recolhimento do produto, autoinspeção e outras disposições (ANVISA, 2022a).

A RDC 67, de 2007, “dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias” (ANVISA, 2007). Dessarte, é de suma importância para o ato do preparo de radiofármacos, com o manuseio de radionuclídeos e

componentes não-radioativos – *kits frios* – para as mais diversas vias de administração (endovenosa, oral etc.). Válido é destacar o texto referente ao objetivo da norma:

Este Regulamento Técnico fixa os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e officinais das farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos, aquisição e controle da qualidade da matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das preparações, além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando à garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional. (ANVISA, 2007)

A norma divide em grupos as atividades desenvolvidas pelas farmácias de manipulação, conforme a tabela 1.

A resolução informa ainda que o “responsável pela manipulação, inclusive pela avaliação das prescrições é o farmacêutico, com registro no seu respectivo Conselho Regional de Farmácia” (ANVISA, 2007), elencando, a partir dessa afirmação, as incumbências que esse profissional deve assumir no estabelecimento ao qual presta serviço, como, por exemplo, a avaliação das prescrições antecedente às manipulações, citada no fragmento em destaque acima.

Tabela 1: grupos de atividades desenvolvidas pela farmácia

Grupos	Atividade/ natureza dos insumos manipulados
Grupo I	Manipulação de medicamentos a partir de insumos/matérias primas, inclusive de origem vegetal.
Grupo II	Manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico
Grupo III	Manipulação de antibióticos, hormônios, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial.
Grupo IV	Manipulação de produtos estéreis
Grupo V	Manipulação de medicamentos homeopáticos
Grupo VI	Manipulação de doses unitárias e unitarização de dose de medicamentos em serviços de saúde

Fonte: Anvisa, 2007.

A RDC 87, de 2008 (ANVISA, 2008b), e a RDC 21, de 2009 (ANVISA, 2009a), foram publicadas para dar nova redação a alguns artigos da RDC 67, de 2007.

A RDC 222, de 2018, dispõe sobre os resíduos de serviços de saúde. Nesta resolução, os resíduos são divididos em 5 grupos, de A a E, sendo o grupo C o dos rejeitos radioativos. Estes resíduos devem ser acondicionados de acordo com o radionuclídeo e natureza da radiação,

até que atinjam seus respectivos níveis de dispensa. A partir daí, devem ter rótulos informativos de sua natureza radiológica retirados e ser destinados ao descarte relativo à sua classificação (perfurocortante, químico etc.). (ANVISA, 2018a).

1.3 TECNÉCIO-99 METAESTÁVEL

O tecnécio (Tc) foi o primeiro elemento químico artificialmente produzido. Não há isótopos estáveis do Tc e os maiores $t_{1/2}$ de suas espécies são significativamente menores que a idade da Terra. O que quer dizer que qualquer traço desse material proveniente da ocasião da formação do nosso planeta já decaiu e, nos dias atuais, ele não existe de forma natural no ambiente (ALBERTO, BRABAND, NADEEM, 2020, p. 954; DE JONGE, PAUWELS, 1996, p. 342).

Dmitri Ivanovic Mendeleev e Julius Lothar Meyer, no desenvolvimento das primeiras tabelas periódicas de elementos químicos, na década de 1860, já previam nelas “espaços vazios”, sendo referentes, de fato, a átomos que posteriormente seriam descobertos. O espaço vazio referente ao elemento de número atômico 43 foi finalmente preenchido, em 1937, ao ser concebido após estudos de cientistas como Ernest Orlando Lawrence, Carlo Perrier e Emilio Segrè (DE JONGE, PAUWELS, 1996, p. 336-340).

O Tc é um metal de transição, pertencente ao grupo 7, juntamente com o manganês e com o rênio (Re), com o qual compartilha mais similaridades. Os isótopos mais estáveis do Tc têm $t_{1/2}$ da ordem de 10^6 anos (DUATTI, 2021, p. 73, 74). O isótopo ^{99}Tc possui $t_{1/2}$ de 211.500 anos ($6,674 \times 10^{12}$ s). Na radiofarmácia, o ^{99}Tc é obtido como subproduto da eluição do gerador de tecnécio ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$), decaindo diretamente do ^{99}Mo ou do $^{99\text{m}}\text{Tc}$, tornando-se uma impureza na solução. O ^{99}Tc compete com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no momento da radiomarcagem, interferindo na eficácia do radiofármaco no organismo (LOVELESS, MORGAN, 2021, p. 121).

Pelo $t_{1/2}$ relativamente alto, o ^{99}Tc é útil para desenvolver estudos concernentes à sua química e à do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (ABRAM, ALBERTO, 2006, p. 1.486-1.487). O Re também tem sido utilizado para elucidação em laboratório de, por exemplo, estruturas espaciais dos compostos de coordenação de Tc, devido às semelhanças químicas e ao fato de possuir isótopos estáveis, obtendo-se a vantagem de se trabalhar sem radioatividade (ALBERTO, BRABAND, NADEEM, 2020, p. 955; DUATTI, 2021, p. 77-79).

O ^{99m}Tc é o isótopo de interesse na radiofarmácia. Seu $t_{1/2}$ é de 6,0067 horas (21.624,1 s), emitindo radiação gama (γ) com energia de 140,511 keV a uma taxa de 88,5%, conforme visto na tabela 2 (BÉ et al., 2004, p. 183, 186). Ele é obtido rotineiramente a partir do ^{99}Mo no gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. A Figura 2 mostra o diagrama de decaimento desde o ^{99}Mo , passando pelos isótopos de Tc e decaindo até o isótopo estável rutênio-99 (^{99}Ru).

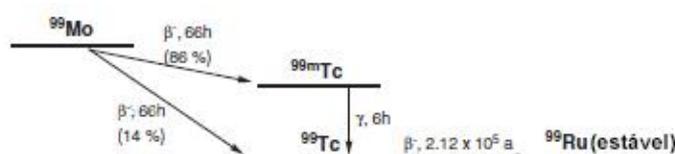


Figura 2: decaimento radioativo do ^{99}Mo

Fonte: Abram, Alberto, 2006, p. 1.487.

Tabela 2: emissões γ do ^{99m}Tc

Emissões γ	Energia (keV)	Fótons por 100 desintegrações
$\gamma_{2.1}$ (Tc)	2,1726	$7,4 \times 10^{-9}$
$\gamma_{1.0}$ (Ru)	89,6	$1,04 \times 10^{-3}$
$\gamma_{1.0}$ (Tc)	140,511	88,5
$\gamma_{2.0}$ (Tc)	142,683	$2,3 \times 10^{-2}$
$\gamma_{2.1}$ (Ru)	232,7	$8,4 \times 10^{-6}$
$\gamma_{2.0}$ (Ru)	322,4	$9,6 \times 10^{-5}$

Fonte: Bé et al., 2004, p. 186.

Até a década de 1950, o ^{99m}Tc não se mostrava como um bom candidato para o uso em medicina nuclear. Apesar de sua emissão gama ser considerada ideal, não havia condições práticas para seu uso devido ao seu baixo $t_{1/2}$. Foi em 1957, no entanto, que L. Stang desenvolveu o gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, sendo rapidamente adaptado para uso médico (BANERJEE, PILLAI, RAMAMOORTHY, 2001, p. 260; EARLY, 1995, p. 657).

O princípio de um gerador é o de se utilizar um radionuclídeo pai, ^{99}Mo , com alto $t_{1/2}$, como meio de obtenção de um radionuclídeo filho, ^{99m}Tc , de menor $t_{1/2}$, que esteja pronto para uso. O radionuclídeo filho é extraído pela passagem de solvente em coluna cromatográfica (eluição), na qual o radionuclídeo pai se encontra (SANTOS-OLIVEIRA, 2010, p. 23).

O gerador possui a vantagem de poder ser facilmente transportado para os SMN, possibilitando a obtenção do ^{99m}Tc nestes locais. Uma vez obtido, o ^{99m}Tc pode ser usado para a preparação de radiofármacos ao ser adicionado aos kits frios – os quais foram concebidos justamente pela possibilidade da radiomarcagem *in loco*. Ademais, a grande diversidade química

apresentada pelo ^{99m}Tc permitiu o desenvolvimento de inúmeros radiofármacos para utilização em medicina nuclear (PAPAGIANNOPOULOU, 2017, p. 502).

O gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ consiste numa coluna de alumina com ^{99}Mo adsorvido, em sistema estéril e apirogênico e se utilizando de manobras assépticas, aos moldes do esquema apresentado na figura 3 (SANTOS-OLIVEIRA, 2010, p. 38).

O ^{99}Mo possui $t_{1/2}$ de 2,7479 dias (237.418 s) (BÉ et al., 2004, p. 173). Segundo Cutler e Schwarz (2014, p. 1.208), esse radionuclídeo foi comumente produzido por fissão utilizando-se de urânio altamente enriquecido (HEU), cujo teor de urânio-235 (^{235}U) é maior ou igual a 20%. Atualmente, esse panorama se inverteu, com a produção majoritariamente a partir de urânio pouco enriquecido (LEU), ou seja, abaixo de 20% de teor de ^{235}U (WNN, 2023).

Futuramente, pesquisa e produção de radiofármacos serão ampliadas com a construção do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB) (CNEN, 2023a). A produção do país é atualmente dependente da importação de materiais, sobretudo do ^{99}Mo . Dessa forma, a dependência do aporte do mercado mundial influencia tanto na disponibilidade, quanto no preço dos produtos. Com a operação do RMB, um dos objetivos a serem alcançados é justamente a independência nacional para obtenção dos produtos da cadeia de produção, otimizando questões financeiras e logísticas (CNEN, 2023b).

No gerador, ^{99}Mo origina ^{99m}Tc , com rendimento de 86%, e ^{99}Tc , a uma taxa de 14% (ABRAM, ALBERTO, 2006, p. 1.487). Ao se eluir solução fisiológica de cloreto de sódio (SF) pela coluna, o ^{99}Mo permanece adsorvido e o ^{99m}Tc gerado é carregado.

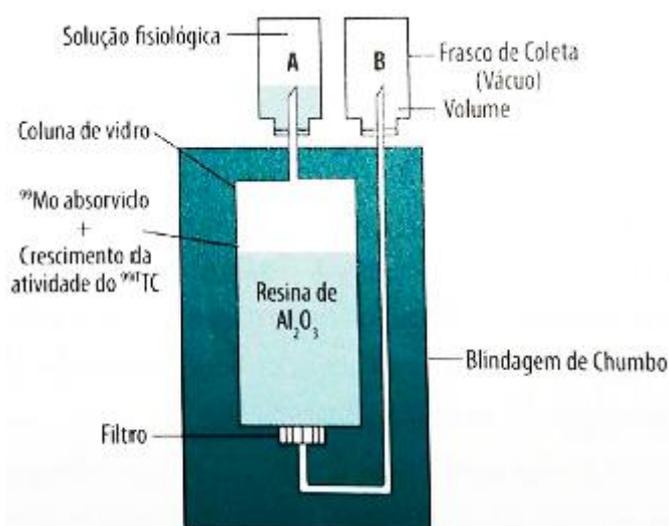


Figura 3: representação do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

Fonte: Santos-Oliveira, 2010, p. 38.

O $t_{1/2}$, a emissão γ e a energia do ^{99m}Tc se adaptam de forma ótima aos trabalhos em medicina nuclear. As 6 h de decaimento são suficientes para todo o processo, desde sua obtenção no gerador, passando pela radiomarcagem e chegando à administração ao paciente do radiofármaco e a obtenção das imagens. Quanto à radioproteção, os pacientes se mantêm expostos por um período relativamente pequeno; de igual forma, os IOE se expõem por um tempo relativamente baixo aos insumos e rejeitos gerados na radiofarmácia (COSTA, ILEM-ÖZDEMIR, SANTOS-OLIVEIRA, 2019, p. 1761; GREEN, 2012, P. 67; SAHA, 2010, p. 101).

Injetado no paciente, o radiofármaco – molécula traçadora marcada pelo ^{99m}Tc – chega aos órgãos ou sistemas pelo qual tem afinidade, interagindo metabolicamente com estes. Os fótons são emitidos pelo radiofármaco do sítio onde se encontra até o meio externo. A radiação é então recebida por detectores conectados a um complexo sistema de processamento, conhecido como gamacâmara, que é exemplificado nas imagens da figura 4 (KHALIL, 2021, p. 233).

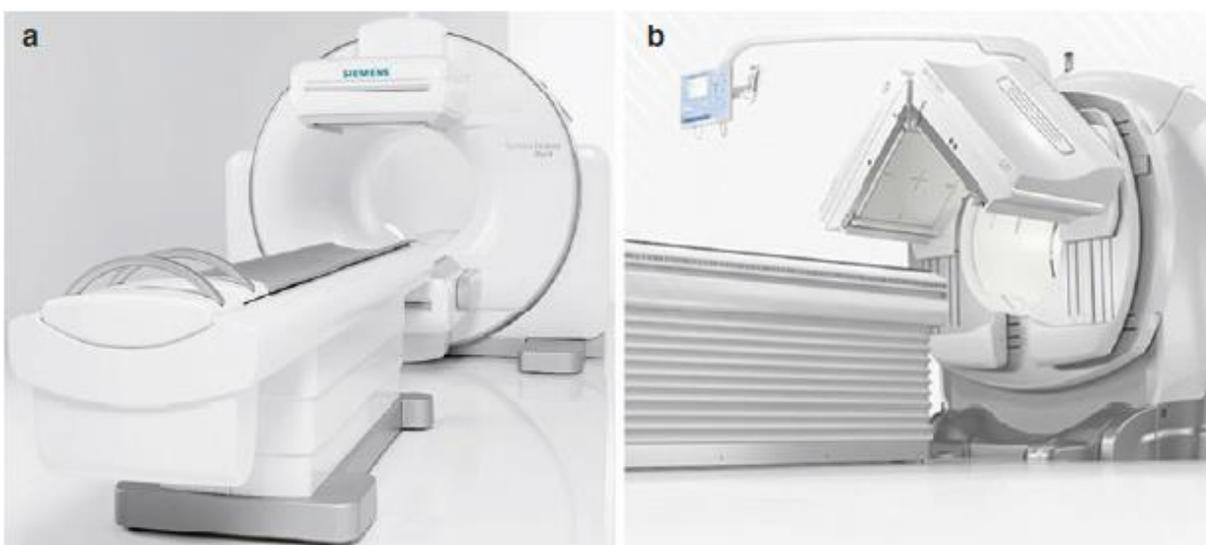


Figura 4: modernas gamacâmaras: a) Siemens; b) GE

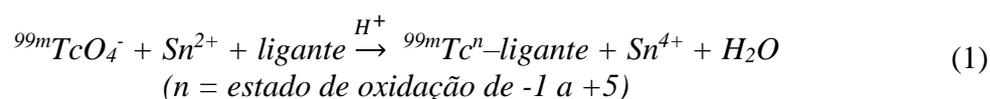
Fonte: Khalil, 2021, p. 251.

O ^{99m}Tc pode se apresentar em diversos estados de oxidação: do -1 ao +7, envolvendo ganho ou perda de elétrons dos orbitais 5s e 4d. Não existe ^{99m}Tc de forma livre em meio aquoso. Após a eluição do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, ele se apresenta predominante na forma de pertechnetato, ou tetraoxopertechnetato, $^{99m}\text{TcO}_4^-$, no estado de oxidação +7. (DUATTI, 2021, p. 79). De forma geral, há maior prevalência de ^{99m}Tc nos estados +7, +5 e +4. Estados de oxidação +5, +3 e +1 são os mais presentes nos complexos de coordenação utilizados em medicina

nuclear (BAUTERS et al., 2020, p. 9.608; COSTA, ILEM-ÖZDEMIR, SANTOS-OLIVEIRA, 2019, p. 1763).

Para a formação de complexos de coordenação, é mister a redução do ^{99m}Tc para estados de oxidação mais baixos, utilizando-se agentes redutores. Dentre os disponíveis, um dos mais utilizados é o cloreto estanoso, SnCl_2 , onde o íon estanoso (Sn^{2+}) é o agente redutor (DUATTI, 2021, p. 80). Outros agentes redutores são o boroidreto de sódio (NaBH_4) e o ditionito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) (VARANI et al., 2022, p. 1.524).

Os agentes redutores induzem à redução do $^{99m}\text{TcO}_4^-$ que proporciona a substituição dos átomos de O pelos ligantes de interesse. Nesse processo, o ^{99m}Tc atua como um ácido de Lewis, recebendo em seus orbitais os pares de elétrons dos ligantes, que funcionam como bases de Lewis (DUATTI, 2021, p. 80-81). Em (1), tem-se o esquema geral da reação de oxirredução e complexação com ^{99m}Tc , com Sn^{2+} como exemplo de agente redutor, adaptado de Marques, Okamoto, Buchpiguel (2001, p. 233).



É ideal que se provejam quantidades otimizadas do agente redutor na solução. Tendo como exemplo o Sn^{2+} , o seu excesso, frente ao ligante, junto com o excesso de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, pode propiciar a formação de coloides de $^{99m}\text{TcO}_2$ e de $\text{Sn}(\text{OH})_4$, que são insolúveis e grandes (50-200 nm) e, portanto, potencialmente perigosos se administrados ao paciente (DUATTI, 2021, p. 80-81). As partículas coloidais podem se acumular em órgãos e sistemas como, por exemplo, nas células do sistema reticuloendotelial, no baço, nos pulmões e na medula óssea, modificando a biodistribuição do radiofármaco, formando trombos e comprometendo seriamente suas funções (DUATTI, 2021, p. 80; VARANI et al., 2022, p. 1.524).

1.3.1 Radiofármacos com tecnécio-99m

O tecnécio-99m teve seu uso em medicina nuclear iniciado na década de 1960, na forma de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, utilizado em cintilografias da tireoide. Logo em sequência, os primeiros

radiofármacos marcados com ^{99m}Tc , na forma de complexos de coordenação com moléculas orgânicas, também foram desenvolvidos (ABRAM, ALBERTO, 2006, p. 1.488).

Vermeulen et al. (2019, p. 341) apresentam um diagrama (figura 5) com a estrutura básica de um radiofármaco: uma molécula direcionadora ou vetor, um radionuclídeo, para aplicação diagnóstica ou terapêutica, e um ligante do radionuclídeo, que pode ser a própria molécula vetor ou uma molécula destacada.

A respeito dos complexos de coordenação, Costa, Ilem-Özdemir, Santos-Oliveira (2019, p. 1.764) citam dois tipos distintos: os complexos tecnécio-marcados e os tecnécio-essenciais. Os tecnécio-marcados têm um vetor ligado ao complexo ^{99m}Tc -ligante. Esses vetores podem ser peptídeos, anticorpos, células sanguíneas ou nanopartículas, cuja função é direcionar a estrutura do radiofármaco a um sítio específico. Os tecnécio-essenciais são desenvolvidos com o arranjo de ligantes ao redor do núcleo de ^{99m}Tc , sendo esses ligantes responsáveis pela estabilização do radionuclídeo e pela atividade farmacocinética do radiofármaco.

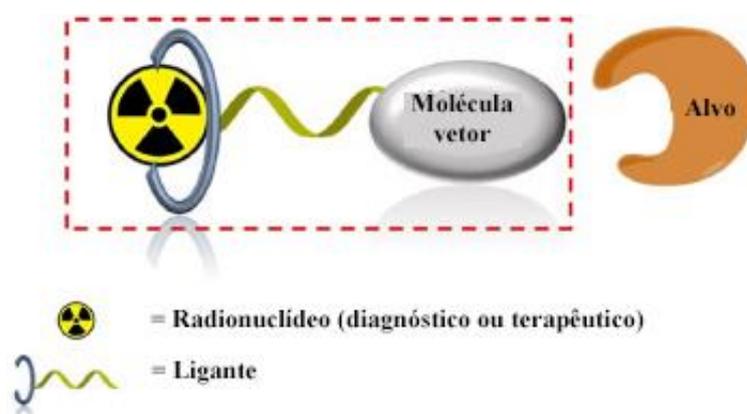


Figura 5: desenho esquemático de um radiofármaco

Fonte: Vermeulen et al., 2019, p. 341.

Os núcleos metálicos, ou grupos funcionais, exercem influência nos diversos estados de oxidação, nos diferentes ligantes e nas geometrias que os complexos de coordenação assumem em solução. A figura 6 expõe diferentes grupos, os quais são os mais comumente utilizados em medicina nuclear. (ALBERTO, BRABAND, NADEEM, 2020, p. 955-956; DUATTI, 2021, p. 82).

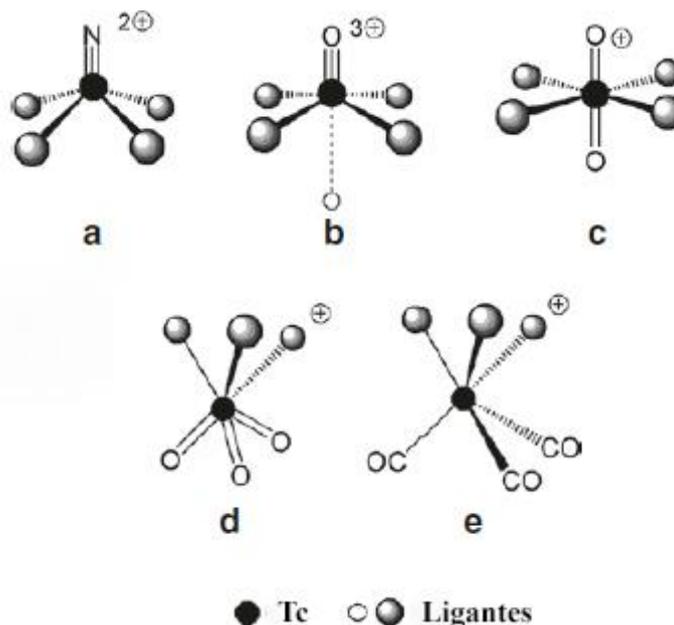


Figura 6: grupos funcionais do ^{99m}Tc mais comuns: a) nitrido, b) oxo, c) dioxo, d) trioxo e e) tricarbonila

Fonte: Duatti, 2021, p. 82 (modificado).

Hoje há radiofármacos em uso e em fase de estudos com propostas receptor-específicas, utilizando-se de pequenas moléculas ou de proteínas e peptídeos. O tetrafluorborato tetramibi cuproso (mibi = metoxi-isobutilisonitrila), utilizado para a obtenção do radiofármaco ^{99m}Tc -sestamibi, é um exemplo de pequena molécula radiomarcada para fins diagnósticos, com uso na cintilografia de perfusão miocárdica. Análogos de somatostatina radiomarcados são exemplos de peptídeos, utilizados para geração de imagens e tratamento de tumores neuroendócrinos. (VERMEULEN et al., 2019, p. 341-343). Há também propostas *teranósticas*, nas quais se utilizaria, por exemplo, ^{99m}Tc , emissor γ , para propósito diagnóstico, em combinação com ^{186}Re ou ^{188}Re , emissor β^- , com ação terapêutica. (KOZIOROWSKI, BALLINGER, 2021, p. 312). Um exemplo é a proposição do uso de complexos bifuncionais conjugados a octreotato e RGDfK cíclico a compostos de coordenação de ^{99m}Tc e ^{186}Re ou ^{188}Re (NORTH et al., 2017).

A fim de se proporcionar condições ideais para a preparação e manutenção da estrutura dos radiofármacos, há a necessidade de se utilizar outros compostos que agem em conjunto com o radionuclídeo e seus ligantes. Pode ser necessário o uso de soluções tampão e outros excipientes, como ácidos ou bases, para preservar um pH ideal à solução. O tampão Tris [tris(hidroximetil)aminometano] e tampões de fosfato são exemplos de materiais utilizados (SAHA, 2010, p. 112). No processo de redução do ^{99m}Tc , o pH tem grande importância, ao passo que agentes redutores possuem seu funcionamento em faixas de potencial hidrogeniônico

específicas. O SnCl_2 requer condições ácidas, enquanto que o NaBH_4 é mais efetivo em meio alcalino (COSTA, ILEM-ÖZDEMIR, SANTOS-OLIVEIRA, 2019, p. 1.778).

Costa, Ilem-Özdemir, Santos-Oliveira (2019, p. 1.778) também explicitam a crucial influência do pH na estrutura espacial de radiofármacos ao citarem o exemplo do succímer (DMSA). Em pH alcalino (≥ 8), todos os grupos tiol do ligante reagem com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, formando um complexo pentacoordenado, no qual o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ possui estado de oxidação +5. Já em pH ácido (em torno de 3), duas moléculas de DMSA se ligam ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$, cada uma com três ligações covalentes, no que resulta em um complexo hexacoordenado assimétrico, com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ apresentando estado de oxidação +3. O comportamento *in vivo* de ambos também difere, sendo o primeiro acumulado nos rins e em tecidos moles e o segundo, em proteínas do túbulo proximal.

Também, devem estar disponíveis substâncias antioxidantes, estabilizantes e bactericidas, que previnam a radiólise, a hidrólise e o crescimento bacteriano. O etanol, a *N*-terc-butil- α -fenilnitrona, ácido ascórbico e o ascorbato de sódio, o ácido gentísico e os citratos são exemplos de estabilizantes e antioxidantes. O álcool benzílico é um exemplo bactericida, mas também diminui os efeitos da radiólise, assim como os citados anteriormente. Além disso, a diluição da solução contendo a espécie radioativa também se mostra eficiente para a diminuição da radiólise (SCOTT et al., 2009, p. 91-93; SAHA, 2010, p. 111-112).

Sobre a radiólise, é importante citar que se trata de um fenômeno decorrente da desestabilização de moléculas por radiação ionizante, com a formação de novas espécies (FÉRON, 2012, p. 33). O aumento da prevalência desse evento é maior quanto maior for o $t_{1/2}$ e a atividade específica do radionuclídeo. Há, então, o aumento de impurezas radioquímicas, (com prevalência de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ e $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$ em preparações contendo $^{99\text{m}}\text{Tc}$), e diminuição do tempo de prateleira dos radiofármacos, sobretudo na presença de O (SAHA, 2010, p. 95-96, 155).

Além da radiólise propriamente dita, existe a autorradiólise, que consiste em emissões do radionuclídeo para a própria estrutura do radiofármaco, e a radiólise indireta, na qual há a formação de radicais livres no solvente (LOVELESS, MORGAN, 2021, p. 121). Elétrons solvatados (hidratados), cátions H_2O^+ e H_3O^+ e moléculas de água excitadas (H_2O^*), bem como os radicais HO^{\cdot} , H^{\cdot} , $\text{O}_2^{\cdot-}$ e O^{\cdot} , são obtidos no processo de radiólise indireta em meio aquoso (ARNHOLD, 2020, p. 26). O mecanismo de formação das espécies em água é mostrado na figura 7.

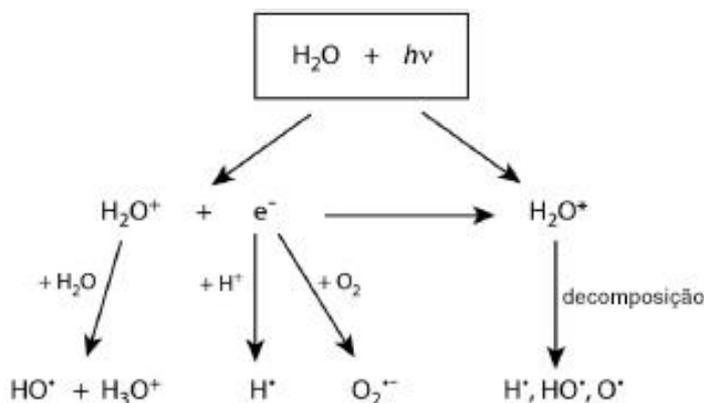


Figura 7: principais reações e produtos da radiólise da água

Fonte: Arnhold, 2020, p. 26.

Tauhata et al. (2014, p. 121) fornecem exemplos de reações de espécies formadas após radiólise em meio aquoso com moléculas, representadas por M , as quais podem ser as constituintes do radiofármaco, *in vitro* ou *in vivo*, ou dos órgãos e tecidos vivos.



1.3.1.1 Medronato de sódio (^{99m}Tc)

O medronato de sódio (^{99m}Tc), ou metilenodifosfonato de sódio (^{99m}Tc) (^{99m}Tc -MDP), é um dos radiofármacos mais utilizados para a realização da cintilografia óssea. O ácido medrônico, conforme apresentado na figura 8, é uma molécula pertencente à classe de medicamentos bisfosfonatos (VAN DEN WYNGAERT et al., 2016, p. 1.728).

Os bisfosfonatos são relatados na literatura desde a década de 1890. Possuem estrutura química semelhante à do pirofosfato (figura 9), tendo seus primeiros estudos e uso farmacológico na prevenção da reabsorção de hidroxiapatita, no tecido ósseo, na década de 1970 (BARBOSA, PAZ, BRAGA, 2021, p. 1.261). Atualmente, os bisfosfonatos são utilizados para o tratamento da osteoporose, da doença de Paget, da osteólise associada a tumores, e de

cânceres de mama e próstata. Bisfosfonatos injetáveis são efetivos no manejo da hipercalemia (FRIEDMAN, 2012, p. 1.295).

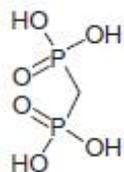


Figura 8: estrutura molecular do MDP

Fonte: Ballinger, 2021, p. 103.



Figura 9: comparação estrutural entre pirofosfato e bisfosfonatos

Fonte: Barbosa, Paz, Braga, 2021, p. 1.261.

A maioria dos processos patológicos ósseos, como traumas, neoplasias, infecções, artrites etc., induzem aumento da vascularização e do remodelamento ósseo. Isso faz com que haja o aumento da captação dos bisfosfonatos nas regiões que apresentam os agravos citados (figura 10). Esses locais se tornam, portanto, evidenciados nas cintilografias que se utilizam de radiofármacos à base dessas moléculas (VAN DEN WYNGAERT et al., 2016, p. 1.726). Há também a captação em macrófagos associados a tumores em lesões não-ósseas, em sarcomas e adenocarcinomas com acúmulo de cálcio e em câncer de próstata. Por fim, há indicações na reumatologia, como na artrite reumatoide e demais processos inflamatórios; em doenças metabólicas ósseas, como na doença de Paget ou na osteogênese imperfeita; e no monitoramento de tratamentos (BARBOSA, PAZ, BRAGA, 2021, p. 1.264-1.266; RATHMANN et al., 2019, p. 315; VAN DEN WYNGAERT et al., 2016, p. 1.725-1.726).

Presume-se que o ^{99m}Tc -MDP é absorvido no tecido ósseo via interação do O livre do ligante com íons de cálcio da superfície da hidroxiapatita (COSTA, ILEM-ÖZDEMIR, SANTOS-OLIVEIRA, 2019, p. 1.780). O radiofármaco possui rápida absorção pelo tecido ósseo e igualmente rápida eliminação dos tecidos moles após infusão intravenosa (VAN DEN WYNGAERT et al., 2016, p. 1.726).

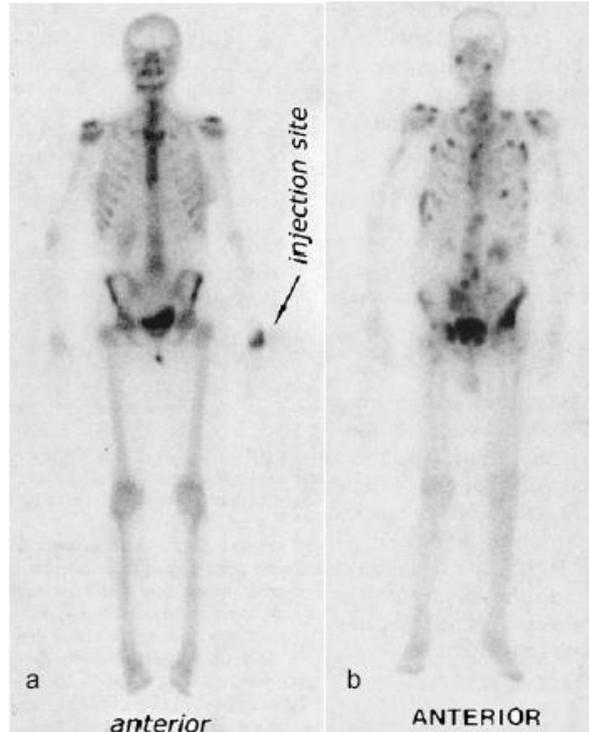


Figura 10: imagem de corpo inteiro (*whole body*) obtida com ^{99m}Tc -MDP, a: normal; b: com lesões metastásicas

Fonte: Saha, 2010, p. 300-301.

O mecanismo mais aceito para a formação do ^{99m}Tc -MDP é o da quelatação de duas moléculas de MDP ao ^{99m}Tc no seu estado de oxidação +4, como explicitado na figura 11 (RATHMANN et al., 2019, p. 314).

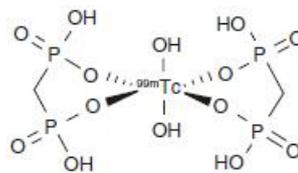


Figura 11: complexo de coordenação ^{99m}Tc -MDP

Fonte: Rathmann, et al., 2019, p. 315.

1.3.1.2 Pentetato de sódio (^{99m}Tc)

O pentetato de sódio (^{99m}Tc), ou ácido dietilenotriaminopentacético (^{99m}Tc) (^{99m}Tc -DTPA) é classificado na categoria de radiofármacos agentes da filtração glomerular

(BLAUFOX et al., 2018, p. 2.220) sendo um dos radiofármacos de escolha para se proceder à mensuração da taxa de filtração glomerular (TFG) (BALLINGER, 2021, p. 108). Na figura 12 (SAHA, 2010, p. 294), tem-se um exemplo de imagem adquirida na cintilografia renal.

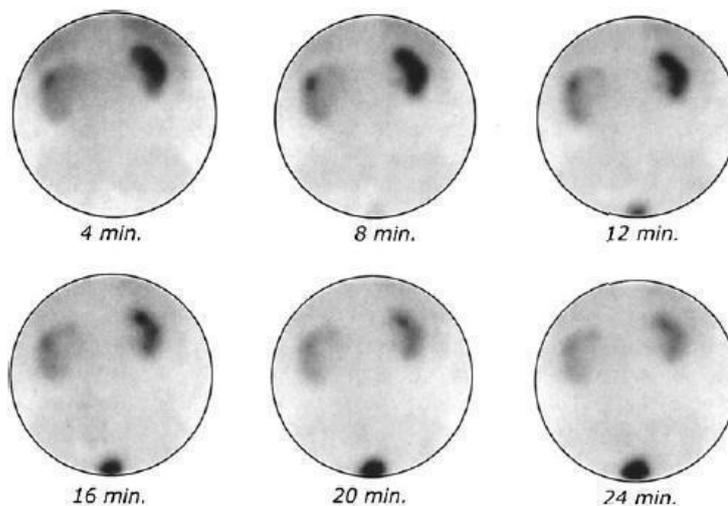


Figura 12: cintilografia renal com ^{99m}Tc-DTPA evidenciando diferença de captação entre os rins

Fonte: Saha, 2010, p. 294.

O ^{99m}Tc-DTPA é, exclusivamente, filtrado pelos glomérulos, sem secreção tubular nem reabsorção (TAYLOR, 2014, p. 608). Com uma taxa de ligação a proteína plasmática entre 5-10 % (BLAUFOX et al., 2018, p. 2.220) e uma baixa massa molecular, reúne propriedades ideais que favorecem sua filtração (KOWALSKY, FALEN, 2004, p. 634).

É possível também avaliar a perfusão e a viabilidade renal, além de se detectar lesões intracranianas associadas à vascularização e ao comprometimento da barreira hematoencefálica (pois não há permeabilidade do DTPA na barreira hematoencefálica íntegra) (BLAUFOX et al., 2018, p. 2.223; RATHMANN et al., 2019, p. 316).

O DTPA é um agente quelante de metais, pertencente ao grupo dos ácidos aminocarboxílicos, derivado de etilenodiaminas (ARTS et al., 2018, p. 197), compartilhando, como exemplificano na figura 13, características estruturais químicas com demais moléculas do grupo (SILLANPÄÄ, 1997, p. 86). Tominaga et al. (2021, p. 284) relatam que agentes quelantes tiveram seu uso como antídoto para a intoxicação por metais pesados iniciado durante a Segunda Guerra Mundial. Desde então, vários quelantes utilizados como antídotos foram desenvolvidos, sendo a sua ação baseada na ligação (quelação) do metal pelo agente e na excreção do complexo formado. Quelatos de DTPA foram desenvolvidos como radiofármacos

justamente se aproveitando de suas propriedades bem conhecidas de excreção de quelatos de metais por filtração glomerular (KOWALSKY, FALEN, 2004, p. 242).

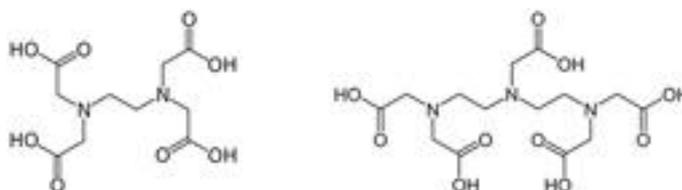


Figura 13: comparação estrutural entre EDTA e DTPA

Fonte: Sillanpää, 1997, p. 86.

A estrutura do ^{99m}Tc -DTPA ainda permanece incerta. Dilworth e Parrott (1998, p. 48-49) relatam estruturas distintas para o estado de oxidação +4, como um ligante hexadentado, e +5, como pentadentado contendo um núcleo $\text{Tc} = \text{O}$ (figura 14). Saha (2010, p. 106), no entanto, informa que o estado presumível de oxidação do ^{99m}Tc seja +4, mas, em pH ácido, torna-se +3.

O DTPA é capaz de compor estruturas de agentes quelantes bifuncionais, ligando-se a um metal, como o ^{99m}Tc , e a uma macromolécula, formando um complexo metal-quelato-macromolécula (SAHA, 2010, p. 92). Um exemplo de complexo é o tilmanocepte (figura 15), formado por manose, que se acumula em receptores específicos de macrófagos em linfonodos, e DTPA, que se liga ao ^{99m}Tc , ambos ligados a um arcabouço de dextrano (DUATTI, 2021, p. 96; MWAGIRU et al., 2022, p. 2.608).

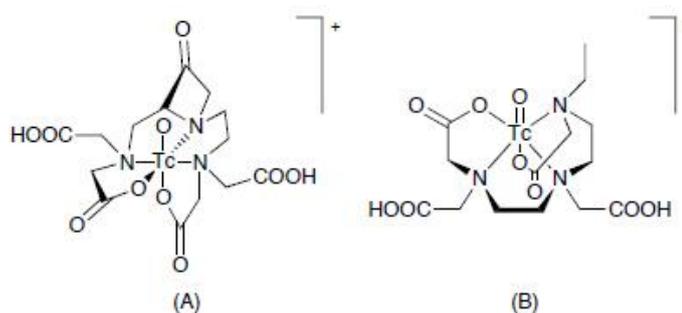


Figura 14: complexo de coordenação ^{99m}Tc -DTPA (A) +4 e (B) +5

Fonte: Dilworth, Parrott, 1998, p. 49.

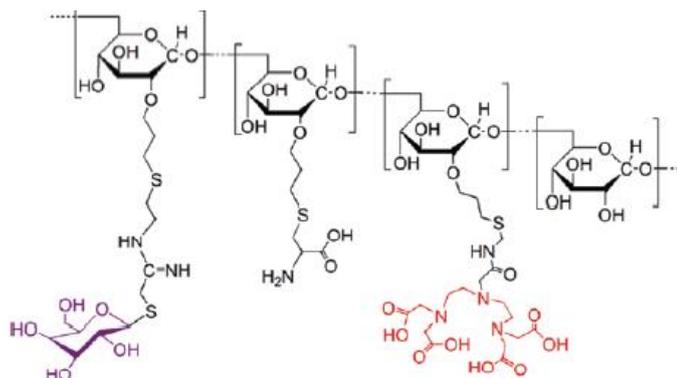


Figura 15: estrutura do ligante bifuncional tilmanocepte

Fonte: Duatti, 2021, p. 96.

1.4 CONTROLE DE QUALIDADE DE RADIOFÁRMACOS

Uma definição de controle de qualidade (CQ) pode ser extraída do artigo 13, seção 3, da RDC nº 658, de 2022, que versa sobre diretrizes gerais de boas práticas de fabricação (BPF) de medicamentos (ANVISA, 2022a):

O controle de qualidade é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória. (ANVISA, 2022a)

Esta definição exposta se assemelha em muito àquela apresentada pela EANM (ELSINGA et al., 2010, p. 1053).

Interessante é complementar, nos termos da definição presente na RDC nº 234, de 2018, que o CQ objetiva que medicamentos, produtos biológicos e insumos farmacêuticos satisfaçam critérios de atividade, pureza, eficácia e segurança (ANVISA, 2018b).

A RDC nº 658 orienta que, para execução do CQ, disponha-se de instalações, pessoal e procedimentos adequados para testes de insumos e locais de trabalho; proceda-se ao recolhimento adequado dos insumos para verificação; haja validação de métodos; realize-se registros de todas as atividades afins; garanta-se a conformidade do produto acabado com seu registro; vincule-se a liberação de lotes à certificação legal; e se mantenham amostras dos insumos para possíveis verificações futuras (BRASIL, 2022a).

A RDC nº 738, de 2022, é a norma que trata especificamente sobre radiofármacos. Em seu conteúdo, aborda requisitos para registro, para isenção de registro e para a importação e CQ dos radiofármacos. O CQ de produtos terminados ou em embalagem primária deve ocorrer antes da importação, realizado pelo fabricante, devendo a importadora os realizar quando o fabricante não apresentar os requisitos expostos na legislação. Se a empresa fabricante, em território nacional, importa produtos a granel, ela também deve ficar responsável pelo CQ (ANVISA, 2022b).

Farstad (2008, p. 10) informa que o CQ de radiofármacos pode se utilizar de todos os procedimentos utilizados no CQ de fármacos não-radioativos. Pela sua natureza radioativa, que pode lhe conferir curtos $t_{1/2}$, os radiofármacos devem se submeter a testes que sejam rápidos e efetivos.

De Blois et al. (2019, p. 2) dizem que o CQ de radiofármacos deve abranger critérios para o registro de novos medicamentos e citam o rendimento radioquímico e a pureza radioquímica (PRq) como tais critérios. Segundo os autores, rendimento radioquímico é a “razão da atividade de um radionuclídeo específico em um determinado produto, depois de sua separação ou marcação, pela atividade presente originalmente no material empregado na separação ou marcação”. Por sua vez, PRq é definida como a “razão da atividade de um radionuclídeo, em uma espécie química presente em um material, pela atividade total de todas as espécies químicas nas quais o radionuclídeo se apresenta nesse material”.

Papagiannopoulou (2017, p. 503-504) descreve ensaios de radiocromatografia como úteis para a determinação do PRq. Para radiofármacos marcados com ^{99m}Tc , por exemplo, é utilizada a cromatografia em camada delgada (CCD) de duas formas (figura 16): a primeira, com fase estacionária de papel ou de sílica e fase móvel com solvente apolar, como a propanona, tendo o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ livre no front da coluna cromatográfica; e a segunda, com fase estacionária também de papel ou sílica e fase móvel aquosa, como SF, com $^{99m}\text{TcO}_2$ mantendo-se na origem da coluna. As porcentagens das atividades de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$ são subtraídas da atividade total para se obter a PRq. A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) pode ser também utilizada, permitindo analisar todas as espécies químicas em um único cromatograma. Por fim, tem-se a eletroforese, na qual se separam as espécies pelos gradientes de carga.

A Farmacopeia Brasileira dedica uma seção para radiofármacos em seu primeiro volume. Nela, contêm-se informações gerais desses medicamentos (ANVISA, 2019a, p. 793-811). Ela também dispõe de monografias de 5 radiofármacos em seu segundo volume, nas quais se encontram os variados testes requeridos para o CQ (ANVISA, 2019b).

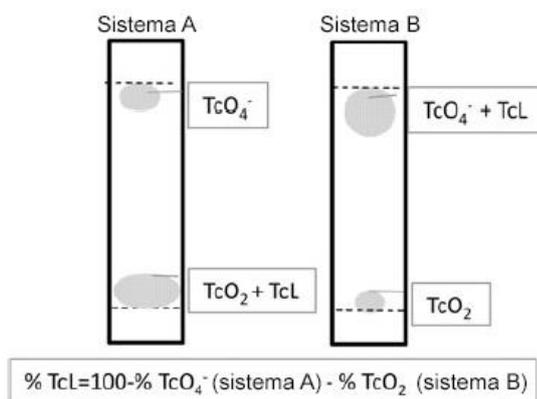


Figura 16: esquema de CCD para radiofármacos marcados com ^{99m}Tc

Fonte: Papagiannopoulou, 2017, p. 504.

Dentre os ensaios para CQ descritos na Farmacopeia Brasileira, estão: pH, pureza radioquímica e radionuclídica, limite da presença de determinadas espécies químicas e solventes residuais, esterilidade, endotoxinas bacterianas, distribuição biológica, radioatividade, embalagem e armazenamento (ANVISA, 2019b).

A Farmacopeia Internacional, produzida pelo Departamento de Medicamentos Essenciais e Produtos de Saúde da Organização Mundial de Saúde (OMS), apresenta ensaios para CQ semelhantes aos da Farmacopeia Brasileira. Além disso, possui monografias de 27 radiofármacos (WHO, 2022). Em sua edição do ano de 2020, a Farmacopeia Britânica (BP) contava com 79 monografias (BP, 2020 apud THOTA et al., 2021, p. 156); a Farmacopeia Europeia (EP), décima edição, de 2017, 80 monografias (EP, 2017 apud THOTA et al., 2021, p. 157); e a Farmacopeia dos EUA (USP), edição nº 43, de 2020, 39 monografias (USP, 2020 apud THOTA et al., 2021, p. 157). Vale lembrar que o surgimento de mais fontes oficiais ao longo do tempo, desde a década de 1980 em diante, com metodologias para a realização dos testes, reforça mais a importância de os testes serem rotineiramente adotados (BALLINGER, BLOWER, 2011, p. 761; THOTA et al., 2021, p. 161).

Como o radiofármaco é instável devido ao decaimento radioativo, seu prazo de validade deve levar em consideração o $t_{1/2}$ do radionuclídeo que marca o medicamento. Além disso, o fenômeno da radiólise induz decomposição do radiofármaco e demais componentes em solução. Sua energia e natureza da radiação emitida, bem como a atividade específica, influenciam no seu período de validade (ANVISA, 2019a, p. 795-797). Tendo em mente tais características inerentes aos radiofármacos, é de suma importância reafirmar que historicamente, desde os anos 1980, testes de CQ têm possibilitado que novas formulações de

radiofármacos, radionuclídeos e kits frios fossem desenvolvidas a fim de potencializar suas propriedades (BALLINGER, BLOWER, 2011, p. 761).

A *Society of Nuclear Medicine* (SNM) traz importantes definições sobre o *beyond-use date* (BUD), que seria a data de validade de um produto após ter sido manipulado. Segundo a SNM, “radiofármacos não deveriam ser utilizados após a data ou tempo de validade recomendada pelo fabricante ao menos que testes de CQ demonstrem que o produto ainda mantém as especificações da convenção da USP no ato de seu uso”. Ainda há recomendações que dizem respeito, por exemplo, à classificação de risco descrita na USP, à pureza radioquímica e aos limites de ^{99}Mo e idade do eluato (CALLAHAN et al., 2007, p. 273; SNM, 2022).

Um artifício utilizado para se prolongar a utilização de kits, sem que os seus componentes sejam afetados pelos efeitos da radiação, é o chamado fracionamento. O método consiste na reconstituição do kit com SF sem a presença do radionuclídeo, visando ao maior aproveitamento do kit (MARQUES, OKAMOTO, BUCHPIGUEL, 2001, p. 235). Lerthirunwong, Cheng, Hladik (1992) relatam ter obtido sucesso ao fracionarem kits contendo DTPA e MDP, reconstituindo-os e os mantendo sob congelamento, obtendo-se entre 5 e 10 alíquotas para posterior radiomarcção.

Com vistas também à economicidade, alguns ensaios que utilizam eluatos com atividades de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ superiores àquelas determinadas pelos fabricantes dos kits têm sido realizados, como o de Hung, Harold, Gibbons (1996) na obtenção de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi.

A preocupação com a otimização do uso de radiofármacos é pertinente. Os exames de cintilografia, como, por exemplo, a renal e a óssea, nos quais se utilizam, respectivamente, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, são classificados no Sistema Único de Saúde (SUS) como de alta complexidade (SIGTAP, 2023). Essa classificação é relativa à alta tecnologia e alto custo envolvidos (POZZO et al., 2014, p. 142). Seus insumos são em grande parte obtidos via importação. O ^{99}Mo utilizado para a confecção do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, provém de um dos 6 únicos países responsáveis por sua produção global (CNEN, 2020a, p. 6).

Até 2014, esses exames eram predominantemente atendidos no Brasil pela rede privada de saúde, sobretudo na região Sudeste do país, a de maiores índices de desenvolvimento e renda (POZZO et al., 2014, p. 144-146).

Contudo, estima-se que o custo da realização de CQ em radiofármacos com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é entre 0,5% a 10% do valor que o SMN obtém pelo exame, podendo ainda ser dividido pelo número de pacientes que podem ser atendidos por unidade de kit que teve o CQ realizado (FARIA et al., 2011). Mesmo que a questão financeira seja um aspecto de grande

preponderância na medicina nuclear, os dados apresentados vão de contra a quaisquer argumentos que questionem a necessidade da realização rotineira dos testes de CQ baseado no custo (BALLINGER, BLOWER, 2011, p. 761).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 OBJETIVO

2.1.1 Objetivo geral

O objetivo geral do trabalho foi verificar a possibilidade de extensão do tempo de validade dos radiofármacos ^{99m}Tc -DTPA e ^{99m}Tc -MDP.

2.1.2 Objetivos específicos

Avaliar a estabilidade do ^{99m}Tc -DTPA e do ^{99m}Tc -MDP, radiomarcados com diversas atividades de ^{99m}Tc , depois de decorridos 0 s, 3.600 s (1 h), 7.200 s (2 h), 14.400 s (4 h), 28.800 s (8 h) e 86.400 s (24 h). Para tanto, foram feitos ensaios de PRq em CCD.

2.2 METODOLOGIA

Foram realizados experimentos para averiguar a PRq dos radiofármacos ^{99m}Tc -MDP e ^{99m}Tc -DTPA. Os estudos foram realizados na radiofarmácia da Seção de Medicina Nuclear (SMNU) do Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG), no período compreendido entre 04 de janeiro e 03 de maio de 2022. Utilizaram-se vidrarias, solventes e demais materiais e insumos tanto da SMNU do HFAG quanto do Laboratório de Nanorradiofármacos do IEN. Os insumos farmacêuticos, o radionuclídeo e o calibrador de dose utilizados foram cedidos pela SMNU do HFAG.

O radiofármaco ^{99m}Tc -MDP foi produzido a partir de seu kit, contendo 10 mg de ácido medrônico, 2 mg de ácido paraminobenzoico e 1,2 mg de cloreto estanso di-hidratado na forma de pó liofilizado (RPHOSTEO, 2018). Por sua vez, o ^{99m}Tc -DTPA também foi preparado partindo-se de seu kit que contém 10 mg de ácido pentético, 1 mg de ácido ascórbico, 1,44 mg de cloreto de cálcio di-hidratado e 0,5 mg de cloreto estanso di-hidratado (DTPA, 2020; RPHNEFRO, 2020). A figura 17 mostra os kits frios comerciais utilizados.



Figura 17: fotografia de frascos-ampola de kits comerciais de MDP e DTPA

Fonte: O autor (2022).

Utilizou-se solução de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ obtida por gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. A amostra radioativa foi obtida sempre da segunda eluição do gerador. Para a determinação da quantidade de radionuclídeo a ser utilizada na marcação dos kits, as bulas dos kits foram consultadas. As soluções foram preparadas com volume de 5 cm^3 de SF que é o máximo de volume preconizado nas bulas. Ainda em consonância com as bulas, tomou-se por base a atividade máxima, em GBq, que o fabricante recomenda a cada kit. A partir dessa atividade, foram preparadas 4 soluções de radiofármaco, com as quantidades relativas de 1/4, 1/2, 1 e 2 vezes a atividade máxima de cada (tabelas 3 e 4). As soluções foram preparadas utilizando-se manobras assépticas preconizadas nas legislações vigentes (ANVISA, 2007; ANVISA, 2008b). A atividade máxima do ^{99m}Tc -MDP, segundo o fabricante, deve ser de 12,95 GBq (RPHOSTEO, 2018), enquanto a do ^{99m}Tc -DTPA, de 5,55 GBq (DTPA, 2020; RPHNEFRO, 2020).

Tabela 3: Insumos utilizados para os experimentos com ^{99m}Tc -MDP

Soluções de ^{99m}Tc -MDP					
Atividade de ^{99m}Tc em GBq (relativo à atividade máxima) em 5 cm ³ de SF					
Data	Insumo	Lote	Validade	pH solução	Atividade (GBq/5 cm ³)
04-05/01/2022	RPHOsteo [®]	M000000605	19/03/2022	5 – 6	3,3078 (1/4)
	IPEN-TEC [®]	201IP0931	13/01/2022		
05-06/04/2022	RPHOsteo [®]	M000000640	23/12/2022	5	6,549 (1/2)
	IPEN-TEC [®]	214IP0673	14/04/2022		
15-16/03/2022	RPHOsteo [®]	M000000605	19/03/2022	5 – 6	12,728 (1)
	IPEN-TEC [®]	211IP1225	25/03/2022		
01-02/03/2022	RPHOsteo [®]	M000000605	19/03/2022	6	25,419 (2)
	IPEN-TEC [®]	209IP0628	10/03/2022		

Fonte: O autor (2022).

Tabela 4: Insumos utilizados para os experimentos com ^{99m}Tc -DTPA

Soluções de ^{99m}Tc -DTPA					
Atividade de ^{99m}Tc em GBq (relativo à atividade máxima) em 5 cm ³ de SF					
Data	Insumo	Lote	Validade	pH solução	Atividade (GBq/5 cm ³)
11-12/01/2022	RPHNefro [®]	A000000545	21/09/2022	5 – 6	1,6169 (1/4)
	IPEN-TEC [®]	202IP0932	20/01/2022		
03-04/05/2022	DTPA [®]	A000000542	23/07/2022	5 – 6	2,8157 (1/2)
	IPEN-TEC [®]	218IP1640	12/05/2022		
08-09/03/2022	DTPA [®]	A000000542	23/07/2022	5 – 6	5,9385 (1)
	IPEN-TEC [®]	209IP0628	07/03/2022		
29-30/03/2022	DTPA [®]	A000000542	23/07/2022	5 – 6	11,137 (2)
	IPEN-TEC [®]	213IP1665	08/04/2022		

Fonte: O autor (2022).

Foram utilizadas celulose em papel para cromatografia Whatman[®] grau 1 Chr, como fase estacionária, e propanona para análise (PA), como fase móvel, para a realização de CCD, conforme preconizado nas bulas dos kits (DTPA, 2020; RPHNEFRO, 2020; RPHOSTEO, 2020) e na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019b). Também relativo às referências citadas, da celulose em papel foram fabricadas placas de, no total, 6,5 cm de altura por 1 cm de largura. A origem se situa a 1 cm da borda inferior e o *front*, a 0,5 cm da borda superior, estabelecendo-se uma altura de 5 cm para a corrida, conforme a figura 18. A região de corrida foi dividida em

4 segmentos, vistos nas figuras 18 e 19, chamados de “T1”, “T2”, “B1” e “B2”, somente para fins práticos do tratamento dos dados, sendo “T” alusivo ao topo da placa e “B”, à base.

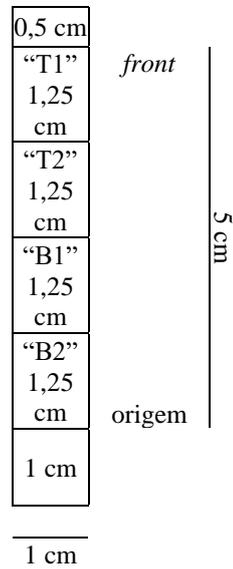


Figura 18: modelo de placa cromatográfica utilizada nos experimentos

Fonte: O autor (2022).

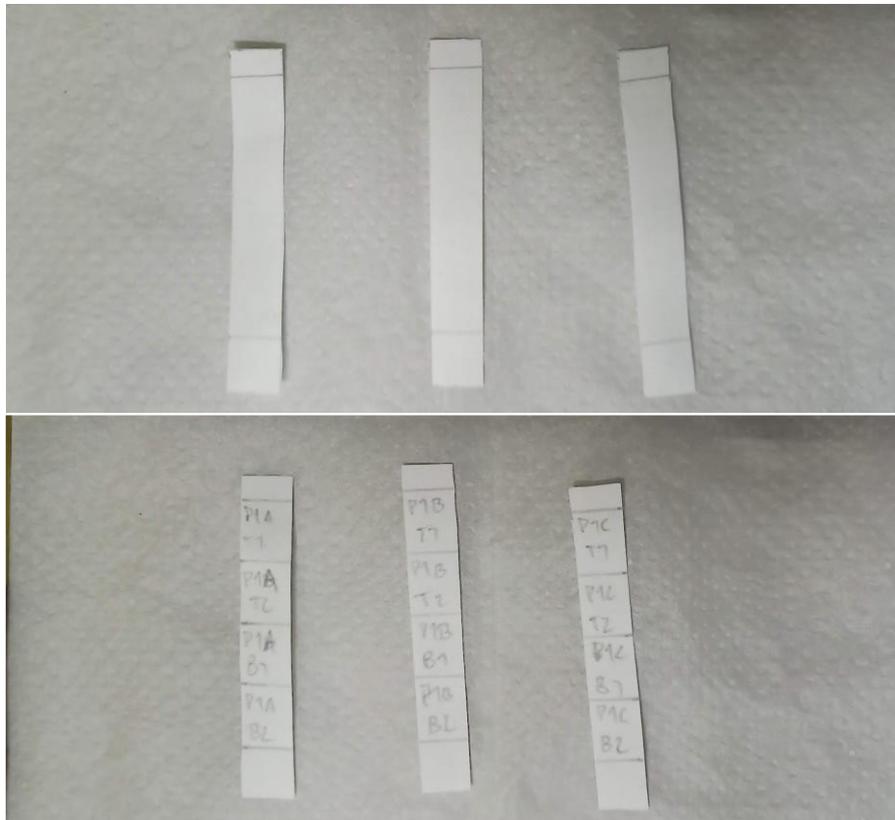


Figura 19: fotografia de placa de celulose para CCD utilizada nos experimentos

Fonte: O autor (2022).

A cuba cromatográfica consiste num tubo de ensaio de vidro com fundo elíptico, com 10 cm de altura e 1,5 cm de diâmetro e tampa de acrílico de 1,9 cm de diâmetro, cobrindo o tubo por fora (figura 20).

Após as corridas cromatográficas, as placas de celulose foram cortadas nas divisões pré-estabelecidas e cada porção foi aferida em calibrador de dose de radioisótopos Capintec® CRC-SR, do tipo de poço (figura 21).



Figura 20: fotografia de cuba para CCD utilizada nos experimentos

Fonte: O autor (2022).



Figura 21: fotografia do calibrador de dose utilizado nos experimentos

Fonte: O autor (2022).

As soluções de radiofármacos descritas anteriormente foram submetidas a averiguação de pH no ato de sua preparação. Dessas soluções, foi colhida uma amostra, conforme determinada na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019b), para realização, em triplicata, de CCD lançando-se mão dos materiais já citados. As CCD foram realizadas no tempo 0, em 1 hora (3.600 s), 2 horas (7.200 s), 4 horas (14.400 s), 8 horas (28.800 s) e 24 horas (86.400 s). Totalizaram-se, portanto, 6 CCD em 24 horas para cada uma das 8 soluções de radiofármacos preparadas. Durante o decorrer das análises, as amostras foram mantidas a temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C), ao abrigo da luz.

Uma amostra de 0,1 cm³ da solução de ^{99m}TcO₄⁻, colhida logo após a eluição do gerador ⁹⁹Mo/ ^{99m}Tc, foi mantida para que, em paralelo à realização das CCD, fosse aferida no calibrador de dose, a fim de se estabelecer a linearidade do ^{99m}Tc utilizado para a radiomarcagem.

Ao fim da realização de cada CCD, a placa, após evaporada a fase móvel, foi cortada nas 4 divisões pré-estabelecidas (figuras 18 e 19) e cada fragmento foi aferido no calibrador de dose. Os valores obtidos, em kBq, foram utilizadas para se calcular a PRq dos radiofármacos, de forma semelhante ao preconizado nas bulas dos kits (DTPA, 2020; RPHNEFRO, 2020; RPHOSTEO, 2020) e na Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019b), seguindo a fórmula apresentada em (6).

$$PRq = \frac{\textit{atividade em "B2"}}{\textit{atividade total da placa}} \quad (6)$$

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

^{99m}Tc-DTPA e ^{99m}Tc-MDP são dois dos radiofármacos preparados em radiofarmácias hospitalares mais comumente utilizados. Esse trabalho avaliou a influência da atividade de ^{99m}Tc e do passar do tempo pós-preparação desses radiofármacos nas suas PRq.

Os resultados estão explicitados nas tabelas 5 e 6. A análise t-teste dos valores médios de PRq de ^{99m}Tc-MDP não mostraram diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os quatro grupos de atividade de ^{99m}Tc (3,31 Gq, 6,55 GBq, 12,73 GBq e 25,42 GBq) nem entre os diferentes tempos decorridos. Para o radiofármaco ^{99m}Tc-DTPA, a análise t-teste evidenciou diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os valores médios de PRq dos grupos com diferentes atividades

de ^{99m}Tc : 1,62 GBq x 2,82 GBq; 1,62 GBq x 11,14 GBq; e 2,82 GBq x 5,94 GBq. Análise t-teste também apresentou diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os tempos decorridos 0 s (1,62 GBq x 2,82 GBq; 2,82 GBq x 5,94 GBq); e 7.200 s (2 h), 28.800 s (8 h) e 86.400 s (24 h) entre os grupos 1,62 GBq e 5,94 GBq.

Tabela 5: PRq de ^{99m}Tc -MDP para diferentes atividades ao longo do tempo

PRq em porcentagem de ^{99m}Tc -MDP				
Atividade de ^{99m}Tc em GBq (relativo à atividade máxima) em 5 cm ³ de SF				
t (s)	3,31 GBq (1/4)	6,55 GBq (1/2)	12,73 GBq (1)	25,42 GBq (2)
0	100%	99,16 ± 0,44%	99,91 ± 1,16%	99,88 ± 0,17%
3.600	100%	99,72 ± 0,11%	100%	100%
7.200	100%	99,41 ± 0,40%	100%	100%
14.400	100%	99,74 ± 0,28%	100%	100%
28.800	100%	100%	100%	100%
86.400	100%	100%	100%	100%

Fonte: O autor (2022)

Tabela 6: PRq de ^{99m}Tc -DTPA para diferentes atividades ao longo do tempo

PRq em porcentagem de ^{99m}Tc -DTPA				
Atividade de ^{99m}Tc em GBq (relativo à atividade máxima) em 5 cm ³ de SF				
t (s)	1,62 GBq (1/4)	2,82 GBq (1/2)	5,94 GBq (1)	11,14 GBq (2)
0	97,54 ± 4,27%	82,93 ± 4,25%	97,24 ± 2,18%	91,77 ± 8,69%
3.600	97,28 ± 4,71%	89,99 ± 13,57%	98,13 ± 0,67%	92,00 ± 6,97%
7.200	100%	90,83 ± 12,24%	97,47 ± 0,41%	96,91 ± 4,49%
14.400	97,95 ± 3,55%	81,58 ± 17,39%	94,22 ± 5,47%	98,82 ± 1,22%
28.800	100%	99,82 ± 0,32	98,94 ± 0,54%	93,30 ± 6,77%
86.400	100%	78,19 ± 13,66%	94,67 ± 1,27%	93,97 ± 6,74%

Fonte: O autor (2022)

Diante do exposto, verifica-se que o aumento da atividade de 3,31 GBq para 25,42 GBq não afetou negativamente a PRq de 3.600 s (1 h) para 24 h nos experimentos com ^{99m}Tc -MDP. Seus valores de PRq foram sempre superiores a 99 %. Trabalhos anteriores também obtiveram alta PRq (97,79 ± 0,9%) para ^{99m}Tc -MDP apenas até 4 h decorridas com altas atividades (7,4–9,25 GBq) (BERNARDES et al., 2005, p. 3).

Por outro lado, os resultados com ^{99m}Tc -DTPA mostraram que os melhores valores de PRq (100%) foram obtidos com a menor atividade (1,62 GBq). O aumento da atividade de 1,62 GBq para 2,82 GBq diminuiu significativamente a PRq, obtendo-se o menor resultado (78,19 ± 13,66%) em 24 h. De maneira contrastante, o aumento da atividade de 2,82 GBq para 5,94 GBq aumentou significativamente a PRq (> 90%) ao longo do tempo. Suspeita-se que esse comportamento inesperado ocorre devido à influência de fatores externos dos quais não se tem

controle, como o volume necessário de eluato para se obter o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ com a atividade requerida para a radiomarcção. Além disso, a PRq se torna $> 90\%$ com a maior atividade (11,14 GBq) ao longo do tempo, porém, significativamente menor do que a obtida com a menor atividade (1,62 GBq). Provavelmente, a PRq diminui a altas atividades devido à radiólise. Outros estudos obtiveram PRq alta para $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ com 1,1 GBq, contudo apenas depois de 5 e 6 h após a preparação (REHLING, 1988, p. 606-608).

Ambos, $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ e $^{99m}\text{Tc-MDP}$ foram armazenados em temperatura ambiente em frascos selados, ao abrigo da luz. Além disso, manobras para que se evitasse entrada de ar foram adotadas no momento da retirada das alíquotas dos radiofármacos para o controle de qualidade. O fabricante recomenda armazenamento prévio sob refrigeração, entre $2\text{ }^\circ\text{C}$ e $8\text{ }^\circ\text{C}$, exceto após radiomarcção: armazenamento em temperatura ambiente por 8 h para o $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ e em temperatura ambiente por 10 h para o $^{99m}\text{Tc-MDP}$. Bom salientar que a temperatura é um fator ambiental que pode comprometer a estabilidade desses radiofármacos.

3 CONCLUSÃO

A necessidade de se aumentar o tempo de prateleira no pós-preparo de radiofármacos é de grande importância para nações de baixa e média renda, cujos recursos são escassos e os preços se tornam elevados.

Como conclusão, sugere-se o preparo do ^{99m}Tc -MDP com 25,42 GBq de ^{99m}Tc a fim de se expandir seu tempo de prateleira em 24 h com uma alta PRq (100%) após 1h de preparação. Essa atividade é o dobro daquela recomendada pelo fabricante (RPHOSTEO, 2020). Contudo, o maior tempo de prateleira, com maior PRq (100%), para o ^{99m}Tc -DTPA em 24 h decorridas foi alcançado usando-se um quarto da atividade recomendada pelo fabricante (DTPA, 2020; RPHNEFRO, 2020). ^{99m}Tc -DTPA também pode ser preparado utilizando-se o dobro (11, 14 GBq) da atividade recomendada pelo fabricante com > 90% de PRq após 24 h decorridas. Esses resultados auxiliam em muito na redução de despesas, muito conveniente para países subdesenvolvidos e em desenvolvimento.

Os dados obtidos sugerem que a PRq de ambos os radiofármacos estudados foi satisfatória em um período de 24 h. Mesmo que de forma preliminar, esses representam um importante resultado, demonstrando que é possível estender o tempo de prateleira dos radiofármacos por longos períodos, respeitando as propriedades físico-químicas do radionuclídeo associado e se mantendo um armazenamento adequado. A estabilidade microbiológica é um outro parâmetro que deve ser tomado em conta para o prolongamento do tempo de prateleira.

Metodologias adicionais de realização dos testes, como a utilização CLAE, podem ser empregadas para elucidar de forma mais clara pontos ainda inconclusivos no estudo. De igual modo, os testes podem ser estendidos a outros radiofármacos que tenham grande uso na prática clínica dos SMN.

REFERÊNCIAS

ABRAM, Ulrich; ALBERTO, Roger. Technetium and rhenium - coordination chemistry and nuclear medical applications. **J. Braz. Chem. Soc.** V. 17, n. 8, p. 1486-1500, dez. 2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução-RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html. Acesso em: 21 dez. 2022.

_____. Resolução-RDC nº 38, de 04 de junho de 2008. Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de serviços de medicina nuclear “in vivo”. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0038_04_06_2008.html. Acesso em: 14 dez. 2022.

_____. Resolução-RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o regulamento técnico sobre as boas práticas de manipulação em farmácias. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0087_21_11_2008.html. Acesso em: 21 dez. 2022.

_____. Resolução-RDC nº 21, de 20 de maio de 2009. Altera o item 2.7, do anexo III, da resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_21_2009_.pdf/72802227-cca9-49a7-8534-2d553836a579. Acesso em: 14 fev. 2023.

_____. Resolução-RDC nº 63, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de radiofármacos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0063_18_12_2009.html. Acesso em: 15 fev. 2023.

_____. Resolução-RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o registro de radiofármacos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0064_18_12_2009.html. Acesso em: 15 fev. 2023.

_____. Resolução-RDC nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2018/rdc0222_28_03_2018.pdf. Acesso em: 21 dez. 2022.

_____. Resolução-RDC nº 234, de 20 de junho de 2018. Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá outras providências. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3086248/%281%29RDC_234_2018_COMP.pdf/b866b3a9-34c9-4b84-8760-80063d606954. Acesso em: 25 mar. 2023.

_____. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019.

_____. **Farmacopeia Brasileira**, volume 2, radiofármacos. 6. ed. Brasília: Anvisa, 2019.

_____. Resolução-RDC nº 658, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6415119/RDC_658_2022_.pdf/aff5cdd7-4ad1-40e8-8751-87df566e6424. Acesso em: 14 fev. 2023.

_____. Resolução-RDC nº 738, de 28 de julho de 2022. Dispõe sobre o registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6469089/RDC_738_2022_.pdf/bb64a637-a7a0-4aea-bcda-38518f36d523. Acesso em: 14 fev. 2023.

ALBERTO, Roger; BRABAND, Henrik; NADEEM, Qaisar. Bioorganometallic technetium and rhenium chemistry: fundamentals for applications. **Chimia (Aarau)**. V. 74, n. 12, p. 953-959, dez. 2020.

AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION. Nuclear pharmacy. Disponível em: <https://www.pharmacist.com/Practice/Patient-Care-Services/Nuclear>. Acesso em: 13 abr. 2023.

ARNHOLD, Jürgen. Role of reactive species in destructions. In: _____. **Cell and tissue destruction: mechanisms, protection, disorders**. 1. ed. Academic Press, 2020.

ARTS, Josje et al. Should DTPA, an aminocarboxylic acid (ethylenediamine-based) chelating agent, be considered a developmental toxicant? **Regul. Toxicol. Pharmacol.** V. 97, p. 197-208, ago. 2008.

BALLINGER, James R. Radiopharmaceuticals in clinical diagnosis and therapy. In: KHALIL, Magdy M. **Basic sciences of nuclear medicine**. 2. ed. Cham: Springer, 2021.

BALLINGER, James R.; BLOWER, Philip J. Radiochemical purity testing of ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals: how much is enough? **Nucl. Med. Commun.** V. 32, n. 9, p. 761-763, maio 2011.

BANERJEE, Sharmila; PILLAI, Maroor Raghavan Ambikalmajan; RAMAMOORTHY, Natesan. Evolution of Tc-99m in Diagnostic Radiopharmaceuticals. **Semin. Nucl. Med.** V. 31, n. 4, p. 260-277, out. 2001.

BARBOSA, Jéssica S., PAZ, Filipe A. Almeida, BRAGA, Susana Santos. Bisphosphonates, old friends of bones and new trends in clinics. **J. Med. Chem.** V. 64, p. 1.260-1.282, fev. 2021.

BAUTERS, Stephen et al. Signatures of technetium oxidation states: a new approach. **Chem. Commun.** V. 56, p. 9.608-9.611, jul. 2020.

BÉ, Marie-Martine. et al. **Table of radionuclides** (vol. 1 – A = 1 to 150). Sèvres: Bureau International des Poids et Mesures, 2004.

BERNARDES, Dulcila M. Lessa et al. **Preparation and quality control of ^{99m}Tc-MDP**. Santos: International Nuclear Atlantic Conference, 2005.

BLAUFOX, M. Donald et al. The SNMMI and EANM practice guideline for renal scintigraphy in adults. **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.** V. 45, n. 12, p. 2.218-2.228, ago. 2018.

BOARD OF PHARMACY SPECIALITIES. History. Disponível em: <https://www.bpsweb.org/about-bps/history/>. Acesso em: 08 fev. 2023.

BRASIL. Lei nº 40.110, de 10 de outubro de 1956. Cria a Comissão Nacional de Energia Nuclear, e dá outras providências. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1950-1959/decreto-40110-10-outubro-1956-332774-norma-pe.html>. Acesso em: 30 out 2022.

_____. Lei nº 4.118, de 27 de agosto de 1962. Dispõe sobre a política nacional de energia nuclear, cria a Comissão Nacional de Energia Nuclear, e dá outras providências. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2021/Lei/L14222.htm#art41. Acesso em: 30 out. 2022.

_____. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm. Acesso em: 11 nov. 2022.

_____. Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8142.htm. Acesso em: 11 nov. 2022.

_____. 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. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm. Acesso em: 11 nov. 2022.

_____. Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999. Aprova o regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/d3029.htm. Acesso em: 14 dez. 2022.

_____, Emenda Constitucional no.49. Altera a redação da alínea b e acrescenta alínea e 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, Brasília, 8 fev. 2006. Seção 1, p.1.

_____. Lei nº 14.222, de 15 de outubro de 2021. Cria a Autoridade Nacional de Segurança Nuclear (ANSN). Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.222-de-15-de-outubro-de-2021-352709951>. Acesso em: 30 out 2022.

_____. Sancionada lei de criação da Autoridade Nacional de Segurança Nuclear. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/energia-minerais-e-combustiveis/2021/10/sancionada-lei-de-criacao-da-autoridade-nacional-de-seguranca-nuclear>. Acesso em: 15 fev. 2023.

BRASIL, Marcelo Pau et al. Hospital nuclear pharmacy survey: preliminary aspects in Brazil. **J. Young. Pharm.** V. 4, n. 4, p. 279-281, out. 2012.

BRUGAROLAS, Pedro et al. Fifty years of radiopharmaceuticals. **J. Med. Nucl. Technol.** V. 48, n. 2, p. 34S-39S, jun. 2020.

CALLAHAN, Ronald J. et al. Procedure guideline for the use of radiopharmaceuticals 4.0. **J. Med. Nucl. Technol.** V. 35, n. 4, p. 272-275, dez. 2007.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Norma CNEN NN 3.05**. Requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de medicina nuclear. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/cnen/pt-br/aceso-rapido/normas/grupo-3/grupo3-nrm305.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2022.

_____. **Norma CNEN NN 3.01.** Diretrizes básicas de proteção radiológica. Rio de Janeiro: CNEN, mar. 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/cnen/pt-br/aceso-rapido/normas/grupo-3/grupo3-nrm301.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2022.

_____. **Norma CNEN NN 8.01.** Gerência de rejeitos radioativos de baixo e médio níveis de radiação. Rio de Janeiro: CNEN, abr. 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/cnen/pt-br/aceso-rapido/normas/grupo-8/grupo8-nrm801.pdf>. Acesso em: 11 dez. 2022.

_____. **Norma CNEN NE 3.02.** Serviços de radioproteção. Rio de Janeiro: CNEN, set. 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/cnen/pt-br/aceso-rapido/normas/grupo-3/grupo3-nrm302.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2022.

_____. **Instalações Radiativas.** Rio de Janeiro: GCMI/DRS/CNEN, 2020. Disponível em: <http://antigo.cnen.gov.br/images/cnen/documentos/drs/cgmi/Instalacoes-Radiativas-v4.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2022.

_____. **Norma CNEN NN 6.11.** Requisitos de segurança e proteção radiológica em instalações produtoras de radioisótopos com aceleradores cíclotrons. Rio de Janeiro: CNEN, out. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/cnen/pt-br/aceso-rapido/normas/grupo-6/grupo6-nrm611.pdf>. Acesso em: 11 dez. 2022.

_____. **Norma CNEN NN 6.02.** Licenciamento de instalações radiativas. Rio de Janeiro: CNEN, mar. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/cnen/pt-br/aceso-rapido/normas/grupo-6/NormaCNENNN6.02.pdf>. Acesso em: 11 dez. 2022.

_____. Institucional. Disponível em: <https://www.gov.br/cnen/pt-br/aceso-a-informacao/institucional>. Acesso em: 30 out 2022.

_____. **Norma CNEN NN 6.13.** Requisitos de segurança e proteção radiológica em instalações de radiofarmácias centralizadas e industriais. Rio de Janeiro: CNEN, dez. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/cnen/pt-br/aceso-rapido/normas/grupo-6/grupo6-nrm613.pdf>. Acesso em: 11 dez. 2022.

_____. O que é o RMB - Reator Multipropósito Brasileiro. Disponível em: <https://www.gov.br/cnen/pt-br/rmb/o-que-e-o-rmb-reator-multiproposito-brasileiro>. Acesso em: 15 fev. 2023.

_____. RMB e a produção de radiofármacos. Disponível em: <http://antigo.cnen.gov.br/radiofarmacos>. Acesso em: 28 fev. 2023.

COSTA, Bianca; ILEM-ÖZDEMİR, Derya; SANTOS-OLIVEIRA, Ralph. Technetium-99m metastable radiochemistry for pharmaceutical applications: old chemistry for new products. **J. Coord. Chem.** V. 72, n. 11, p. 1759-1784, jul. 2019.

CUTLER, Cathy S.; SCHWARZ, Sally W. Diversification in the supply chain of $^{99\text{m}}\text{Mo}$ ensures a future for $^{99\text{m}}\text{Tc}$. **J. Nucl. Med.** V. 55, n. 7, p. 1.208-1.213, maio 2014.

DE BLOIS, Erik et al. Radiochemical and analytical aspects of inter-institutional quality control measurements on radiopharmaceuticals. **EJNMM Radiopharm. Chem.** V. 4, n. 3, p. 1-13, jan. 2019.

DE JONGE, F. F. A.; PAUWELS, Ernest K. J. Technetium - the missing element. **Eur. J. Nucl. Med.** V. 23, n. 3, p. 336-344, mar. 1996.

DILWORTH, Jonathan R.; PARROTT, Suzanne J. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. **Chem. Soc. Rev.** V. 27, p. 43-55, jan. 1998.

DTPA. Porto Alegre: MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda, 2020.

DUATTI, Adriano. Fundamentals of technetium-99m radiopharmaceutical chemistry. In: KHALIL, Magdy M. **Basic sciences of nuclear medicine**. 2. ed. Cham: Springer, 2021.

EARLY, Paul J. Use of diagnostic radionuclides in medicine. **Health Phys.** V. 69, n. 5, p. 629-661, nov. 1995.

ELSINGA, Philip et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.** V. 37, p. 1049-1062, mar. 2010.

FARIA, Daniele de Paula et al. Avaliação dos custos para realização de controles de qualidade de radiofármacos marcados com [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]tecnécio em serviços de medicina nuclear no Brasil. **Radiol. Bras.** V. 44, n. 1, p. 47-51, jan./fev. 2011.

FARSTAD, Brit. Chapter 1 – Radiopharmacy technology. In: EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE. **The radiopharmacy. A technologist's guide**. Viena, EANM, 2008.

FÉRON, Damien. Overview of nuclear materials and nuclear corrosion science and engineering. In: _____. **Nuclear corrosion science and engineering**. Woodhead Publishing, 2012.

FRIEDMAN, Peter A. Fármacos que afetam a homeostasia dos íons minerais e a renovação óssea. In: BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

GREEN, Christopher H. Technetium-99m production issues in the United Kingdom. **J. Med. Phys.** V. 37, n. 2, p. 66-71, jun. 2012.

HANSEN, Søren Baarsgaard; BENDER, Dirk. Advancement in production of radiotracers. **Semin. Nucl. Med.** V. 52, n. 5, p. 266-275, maio 2022.

HUNG, Joseph C.; HEROLD, Thomas J. GIBBONS, Raymond. Optimal conditions of ^{99m}Tc Eluate for the Radiolabeling of ^{99m}Tc -Sestamibi. **Nucl. Med. Biol.** V. 23, n. 5, p. 599-503, jul. 1996.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Operational guidance on hospital radiopharmacy: a safe and effective approach**. Viena, 2008.

KHALIL, Magdy M. Elements of gamma camera and SPECT systems. In: _____. **Basic sciences of nuclear medicine**. 2. ed. Cham: Springer, 2021.

KOWALSKY, Richard J.; FALEN, Steven W. **Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine**. 2. ed. Washington: American Pharmacists Association, 2004.

KOZIOROWSKI, Jacek; BALLINGER, James. Theragnostic radionuclides: a clinical perspective. **Nucl. Med. Mol. Imaging.** V. 65, n. 4, p. 306-314, dez. 2021.

LERTHIRUNWONG, Chinda; CHENG, Kenneth T.; HLADIK, William B. A Study of the concept of non-radioactive unit-dosed reagent kits [cold unit doses (CUDS)] as an efficient and cost-saving method for ^{99m}Tc radiopharmaceutical preparation. **Nucl. Med. Biol.** N. 7, p. 727-735, mar. 1992.

LOVELESS, Vivian. MORGAN, Susan, H. Quality assurance and quality control of Tc-99m radiopharmaceuticals. In: KHALIL, Magdy M. **Basic sciences of nuclear medicine**. 2. ed. Cham: Springer, 2021.

MARQUES, Fabio Luiz Navarro; OKAMOTO, Miriam Roseli Yoshie; BUCHPIGUEL, Carlos Alberto. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-99m e seus controles de qualidade. **Radiol. Bras.** V. 34, n. 4, p. 233-239, ago. 2001.

MARQUES, Fabio Luiz Navarro; FARIA, Daniele de Paula; FERREIRA, Roberta Morgado. Radiofarmácia. In: HIRONAKA, Fausto Haruki et al. **Medicina nuclear: princípios e aplicações**. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

MATTER, Stephen J. Innovation in radiopharmacy: progress and constraints? **Eur. J. Nucl. Med.** V. 28, n. 4, p. 405-407, out. 2020.

MWAGIRU, Derek et al. Tilmanocept as a novel tracer for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in melanoma and oral cancer. **ANZ J Surg.** V. 92, n. 10, p. 2607-2612, out. 2022.

NORTH, Andrea J. et al. Rhenium and technetium-oxo complexes with thioamide derivatives of pyridylhydrazine bifunctional chelators conjugated to the tumour targeting peptides octreotate and cyclic-RGDfK. **Inorg. Chem.** V. 56, n. 16, p. 9.725-9.741, ago. 2017.

OZKER, K. Nuclear pharmacy practices in the United States of America. In: International Atomic Energy Agency. **Trends in radiopharmaceuticals (ISTR-2005): Proceedings of an International Symposium**. V. 2. Viena, 2007.

PAPAGIANNPOULOU, Dionysia. Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. **J. Label. Compd. Radiopharm.** V. 60, p. 502-520, jun. 2017.

PATTON, Dennis D. The birth of nuclear medicine instrumentation: Blumgart and Yens, 1925. **J. Nucl. Med.** V. 44, n. 8, p. 1362-1365, ago. 2003.

POZZO, Lorena et al. O SUS na medicina nuclear do Brasil: avaliação e comparação dos dados fornecidos pelo Datasus e CNEN. **Radiol. Bras.** V. 47, n. 3, p. 141-148, jun. 2014.

RABILLER, G. et al. Radiofarmacia hospitalaria en Argentina durante la pandemia de COVID-19. Criterios y fundamentos para la organización del trabajo. **Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.** V. 39, n. 6, p. 375-379, set. 2020.

RATHMANN, Stephanie M. et al. The radiopharmaceutical chemistry of technetium-99m. In: LEWIS, Jason S.; WINDHORST, Albert D.; ZEGLIS, Brian M. **Radiopharmaceutical chemistry**. 1. ed. Cham: Springer, 2019.

REHLING, M. Stability, protein binding and clearance studies of [^{99m}Tc]DTPA. Evaluation of a commercially available dry-kit. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.** V. 48, p. 603-609, mar. 1988.

RPHNEFRO. Porto Alegre: MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda, 2020.

RPHOSTEO. Porto Alegre: MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda, 2018.

SAHA, Gopal B. **Fundamentals of nuclear pharmacy**. 6. ed. Nova Iorque: Springer, 2010.

SANTOS-OLIVEIRA, Ralph. **Radiofarmácia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010.

SANTOS-OLIVEIRA, Ralph; CARNEIRO-LEÃO, Ana Maria dos Anjos. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. **Braz. J. Pharm. Sci.** V. 44, n. 3, p. 377-382, jul./set. 2008.

SCOTT, Peter J. H. et al. Studies into radiolytic decomposition of fluorine-18 labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography. **Appl. Radiat. Isot.** V. 67, n. 1, p. 88-94, jan. 2009.

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 26 mar. 2023.

SILLANPÄÄ, Mika. Environmental fate of EDTA and DTPA. **Rev. Environ. Contam. Toxicol.** V. 152, p. 85-111, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR. **Padrões mínimos para radiofarmácia hospitalar**. São Paulo, 2019.

SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE. **Recommendations for beyond-use dates (BUD) for Tc-99m radiopharmaceuticals**. Disponível em: https://s3.amazonaws.com/rdcms-snm/production/public/docs/BUDs_for_Tc99m_radiopharmaceuticals.pdf. Acesso em: 15 nov. 2022.

TAUHATA, Luiz et al. **Radioproteção e dosimetria: fundamentos**. 10. ed. Rio de Janeiro: Instituto de Radioproteção e Dosimetria, 2014.

TAYLOR, Andrew T. Radionuclides in nephrourology, part 1: radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. **J. Nucl. Med.** V. 55, n. 4, p. 608-615, fev. 2014.

THOTA, Prasad et al. A comparative study of pharmacopoeial quality standards and regulations of radiopharmaceuticals. **Indian J. Nucl. Med.** V. 36, n. 2, p. 153-162, abr./jun. 2021.

TOMINAGA, Takato et al. Effects of the chelating agent DTPA on naturally accumulating metals in the body. **Toxicol. Lett.** V. 350, p. 283-291, out. 2021.

VAN DEN BROEK, Wim. Foreword. *In: EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE. The radiopharmacy. A technologist's guide.* Viena, EANM, 2008.

VAN DEN WYNGAERT, T. et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.** V. 43, n. 9, p. 1.723-1.738, jun. 2016.

VARANI, Michela et al. Methods for radiolabelling nanoparticles: SPECT use (part 1). **Biomolucules.** V. 12, n. 10, p. 1.522-1.540, out. 2022.

VERMEULEN, Koen et al. Design and challenges of radiopharmaceuticals. **Semin. Nucl. Med.** V. 49, p. 339-356, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The International Pharmacopoeia.** 11. ed. Genebra: World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#p/home>. Acesso em: 26 mar. 2023.

WORLD NUCLEAR NEWS. Mo-99 production reaches non-proliferation milestone. Disponível em: <https://www.world-nuclear-news.org/Articles/Mo-99-production-reaches-non-proliferation-milesto>. Acesso em: 31 maio 2023.

APÊNDICE A: artigo científico

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 221 (2022) 115024



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-pharmaceutical-and-biomedical-analysis



Short communication

Exploiting the extemporaneousness of radiopharmaceuticals: Radiolabeling stability under diverse conditions

André Damasceno^a, Martha Sahylí Ortega Pijeira^a, Eduardo Ricci-Junior^b, Luciana Magalhães Rebelo Alencar^c, Derya İlem-Özdemir^d, Ralph Santos-Oliveira^{a,e,*}

^a Brazilian Nuclear Energy Commission, Nuclear Engineering Institute, Laboratory of Nanoradiopharmaceuticals and Synthesis of Novel Radiopharmaceuticals, Rio de Janeiro 21941906, Brazil

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Rio de Janeiro 21941-902, RJ, Brazil

^c Federal University of Maranhão, Laboratory of Biophysics and Nanosystems, Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís, MA 65080-805, Brazil

^d Department of Radiopharmacy, Faculty of Pharmacy, Ege University, 35040 Bornova, Izmir, Turkey

^e Rio de Janeiro State University, Laboratory of Radiopharmacy and Nanoradiopharmaceuticals, Rio de Janeiro 23070200, Brazil



ARTICLE INFO

Keywords:
Radiopharmacy
Radionuclide
Stability
Quality control

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are radioactive drugs, with a very short shelf life, in most of the cases. The number of proceedings using radiopharmaceuticals increases each day worldwide and for many countries the price of radiopharmaceuticals can represent a limitation in the offer of this drug for more patients. Nonetheless, the shortage of important radionuclides is a serious issue and may also affect the use and distribution of these drugs for more patients globally, especially in low and middle income countries. In this direction, the need to avoid waste of these drugs is crucial. In this study we have evaluated the stability of two radiopharmaceuticals (MDP and DTPA) under different conditions in order to propose the extension of shelf life. The results showed that it is possible to have stable radiopharmaceuticals (both MDP and DTPA) even 24hs post labeling process when storage properly. The data may represent an advance in the field of Radiopharmacy, providing news perspectives for radiopharmaceuticals shelf life.

1. Introduction

Radiopharmaceuticals are a class of drug, defined by the presence of one or more radionuclides in the molecule. These drugs, can be infused, ingested, inhaled, or injected to the patient [1,2]. The radiopharmaceuticals can be used for imaging, therapy and more recently theranostic purposes [3–5].

Considering the regulatory side, injectable radiopharmaceuticals must fulfill a series of conditions, which include: sterility, apyrogenicity, chemical and physical-chemical stability and main radiolabeling quality control, which includes radiochemical and radionuclide purity [6]. This situation is especially sensitive at in-house productions (hospitals and clinics), where radiopharmaceuticals are daily prepared, under the influence of multiple factors (temperature variations, variability on the manipulators, variation in humidity, and many other) that can alter the final quality of the drug [7].

In order to assure the quality of the final product, some quality

control assays are requested to be performed. Among the several quality controls assay, the radiochemical purity testing (RCP) is considered a mandatory step in the process of radiopharmaceutical synthesis according to national laws and guidelines in compliance with specific countries directives [8–11].

Another important aspect related to the RCP and an issue for in-house radiopharmaceuticals production is the shelf life of the final solution. In most of the cases, the shelf life of the radiopharmaceutical is based on the physical half-life of the radioisotope and the stability of the radiopharmaceutical under specific storing conditions like oxidative conditions and/or radiolysis. In the first case the use of specific compounds like ascorbic acid may be used to avoid oxidation [12–14]. Radiolysis, the radiopharmaceutical decomposition induced by the direct or indirect effect of radiation, is a critical parameter that must be reduced in order to increase the stability of the radiopharmaceuticals. Radiolysis depends on the radionuclide concentration, the chemical structure of the radiopharmaceutical, the position of the radiolabel, and

* Correspondence to: Brazilian Nuclear Energy Commission-Nuclear Engineering Institute Rio de Janeiro/RJ, Brazil Rua Hélio de Almeida, 75, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, Brazil.

E-mail addresses: roliveira@ien.gov.br, presidenciaradiofarmacia@gmail.com (R. Santos-Oliveira).

<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115024>

Received 27 June 2022; Received in revised form 26 August 2022; Accepted 27 August 2022

Available online 30 August 2022

0731-7085/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

the molar activity [15,16]. Ascorbic acid/sodium ascorbate and ethanol are anti-oxidant stabilizers that completely inhibit radiolytic decomposition, acting as free radical scavengers [15,16].

The great majority of radiopharmaceuticals has a very limited shelf-life (most of them in hours), which for low-income and middle-income countries represents a source of expenses. Although the recommendation of the Society of Nuclear Medicine (USA) that in some cases and after careful analysis and validation the shelf-life could be extended in some cases [17], very few has been done in the last few years to improve the shelf-life of radiopharmaceuticals prepared in-house.

^{99m}Tc Methylene diphosphonate (^{99m}Tc TcMDP) and ^{99m}Tc diethylenetriamine penta-acetic acid (^{99m}Tc TcDTPA) are radiopharmaceuticals worldwide used in the daily routine for decades owing to their cheap cost, availability and excellent sensitivity [18–22]. ^{99m}Tc TcMDP is used for whole-body bone scintigraphy [19,21] whereas ^{99m}Tc TcDTPA is used for detecting functional abnormalities in the urinary tract [18,23]. Therefore, in this study, we have tested the RCP of the radiopharmaceuticals ^{99m}Tc TcMDP and ^{99m}Tc TcDTPA, which are mostly used in Brazil, under different conditions in order to assess the stability.

2. Materials and methods

2.1. Reagents

All reagents, solvents and Whatman paper no. 1 were purchased from Sigma-Aldrich, Brazil. Technetium-99 m (^{99m}Tc) solution was acquired from IPEN generator (São Paulo, Brazil) with the kits of MDP and DTPA.

2.2. Preparation of ^{99m}Tc TcMDP and ^{99m}Tc TcDTPA

MDP and DTPA were provided as ready-for-labeling kits by IPEN-SP (São Paulo, Brazil). The MDP kit was labeled with activities varying from 3.31 to 35.42 GBq and DTPA kit were labeled with activities varying from 1.62 to 11.14 GBq. All activities were measured in a Capintec CRC®–25R dose calibrator (Mirion Technologies, USA).

2.3. Thin Layer Paper chromatography conditions

The chromatography was proceeded by spotting 5 μL of the radiopharmaceutical 1 cm above the strip bottom and developing in the mobile phase (0,7 ml) until the eluent front had reached the upper mark, already made 1 cm below the strip top. Then, the strips were cut into four pieces and measured (Fig. 1). Whatman n° 1 paper (14 cm \times 1 cm) was used as stationary phase and, as mobile phase was used acetone (Sigma-Aldrich, Brazil). The TLC was conducted in 0, 1 h (3600 s), 2 h (7200 s), 4h (14,400 s), 8 h (28,800 s) and 24 h (86,400 s). All analyses

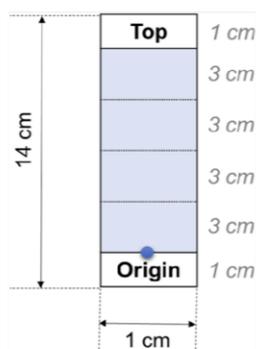


Fig. 1. Schematic model of TLC. The blue circle represents the radiopharmaceutical spot at the origin.

were done in triplicate.

2.4. Statistical analysis

The results of RCP were expressed as the mean \pm standard deviation (SD). The statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8.01 Software (San Diego, CA, USA). Data was analyzed by paired t test and multiple t tests. The outliers were removed before analyzing the data. A p-value $<$ 0.05 was considered statistically significant.

3. Results and discussion

Both ^{99m}Tc TcMDP and ^{99m}Tc TcDTPA are the most commonly used radiopharmaceuticals prepared in-house in Brazil. In the present work, we evaluated the influence of the activity of technetium-99 m and the elapsed time after the preparation of these radiopharmaceuticals on their RCP.

The results are presented in Tables 1 and 2. The t-test analysis of the mean RCP values of ^{99m}Tc Tc-MDP did not show significant differences ($p >$ 0.05) among the four groups of activity (3.31 Gq, 6.55 GBq, 12.73 GBq and 25.42 GBq) neither among the different elapsed times. For the radiopharmaceutical ^{99m}Tc TcDTPA, the t-tests analysis showed significant differences ($p <$ 0.05) between the mean RCP values of the groups with different activity doses: 1.62 GBq vs. 2.82 GBq, 1.62 GBq vs. 11.14 GBq, and 2.82 GBq vs. 5.94 GBq. Multiple t test analysis also displayed significant differences ($p <$ 0.05) among the elapsed times 0 h (1.62 GBq vs. 2.82 GBq, 2.82 GBq vs. 5.94 GBq), and 2 h, 8 h, 24 h between the groups 1.62 GBq and 5.94 GBq.

Therefore, the increase of the activity from 3.31 GBq to 25.42 GBq did not negatively affect the RCP from 1 h to 24 h in the case of ^{99m}Tc TcMDP. Here, the RCP values of ^{99m}Tc -MDP were always $>$ 99 %. Previous works had reported high RCP ($97.79 \pm 0.9\%$) for ^{99m}Tc TcMDP only up to 4 h of elapsed time using higher activities (7.4–9.25 GBq) [24].

On the other hand, the outcomes with ^{99m}Tc TcDTPA showed that the best values of RCP (100%) were obtained with the lowest activity (1.62 GBq). The increase of the activity from 1.62 GBq to 2.82 GBq significantly decreased the RCP, getting the lowest result ($78.19 \pm 13.66\%$) at 24 h. In contrast, the increase of the activity from 2.82 GBq to 5.94 GBq significantly improved the RCP ($>$ 90 %) over time. We hypothesized that this unexpected behavior might be due to the influence of external factors that we did not control such as the volume used from the eluate sodium pertechnetate (^{99m}Tc NaTcO₄) with the desired activity for radiolabeling. Moreover, the RCP was $>$ 90 % with the highest activity (11.14 GBq) over time, but significantly lower than the ones using the lowest activity (1.62 GBq). Probably, the RCP decrease at

Table 1

Radiochemical purity of ^{99m}Tc TcMDP at different activities over time up to 24 h with 95% confidence interval.

Time (h)	Radiochemical purity in percentage of ^{99m}Tc TcMDP \pm SD			
	^{99m}Tc activity in GBq (relative to maximum activity) in 5 ml of saline solution			
	3.31 GBq (1/4)	6.55 GBq (1/2)	12.73 GBq (1)	25.42 GBq (2)
0	100%	99.16 \pm 0.44 %	99.91 \pm 0.16%	99.88 \pm 0.17 %
1	100%	99.72 \pm 0.11 %	100 %	100 %
2	100%	99.41 \pm 0.40 %	100 %	100 %
4	100%	99.74 \pm 0.28 %	100 %	100 %
8	100%	100%	100 %	100 %
24	100%	100%	100 %	100 %

In parentheses is represented the activity relationship with the maximum activity recommended by the manufacturer for radiolabeling (12.73 GBq), per 5 ml of saline solution.

Table 2

Radiochemical purity of [^{99m}Tc]TcDTPA at different activities over time up to 24 h with 95 % confidence interval.

Radiochemical purity in percentage of [^{99m}Tc]TcDTPA \pm SD				
^{99m}Tc activity in GBq (relative to maximum activity) in 5 ml of saline solution				
Time (h)	1.62 GBq (1/4)	2.82 GBq (1/2)	5.94 GBq (1)	11.14 GBq (2)
0	97.54 \pm 4.27 %	82.93 \pm 4.25 %	97.24 \pm 2.18 %	91.77 \pm 8.69 %
1	97.28 \pm 4.71 %	89.99 \pm 13.57 %	98.13 \pm 0.67 %	92.00 \pm 6.97 %
2	100% %	90.83 \pm 12.24 %	97.47 \pm 0.41 %	96.91 \pm 4.49 %
4	97.95 \pm 3.55 %	81.58 \pm 17.39 %	94.22 \pm 5.47 %	98.82 \pm 1.22 %
8	100% %	99.82 \pm 0.32 %	98.94 \pm 0.54 %	93.30 \pm 6.77 %
24	100% %	78.19 \pm 13.66 %	94.67 \pm 1.27 %	93.97 \pm 6.74 %

In parentheses is represented the activity relationship with the maximum activity recommended by the manufacturer for radiolabeling (5.94 GBq), per 5 ml of saline solution.

the higher activities is due to the radiolysis. Other reports had stated high RCP for [^{99m}Tc]TcDTPA with 1.1 GBq, but only up to 5 and 6 h after the preparation [25].

In conclusion, we suggested preparing [^{99m}Tc]TcMDP with 25.42 GBq of technetium-99 m in order to expand its shelf-life until 24 h with a very high RCP (100%) post 1 h of the preparation. This activity is twice that of the one recommended by the local kit manufacturer (IPEN, Brazil). In contrast, a longer shelf-life for [^{99m}Tc]TcDTPA with the highest RCP (100%) at 24 h of elapsed time is afforded by using a quarter (1.62 GBq) of the activity recommended by the kit manufacturer. Still, [^{99m}Tc]TcDTPA could be prepared using twice (11.14 GBq) of activity recommended by the kit manufacturer with > 90% RCP at 24 h of elapsed time. These findings greatly help to reduce expenses, which is very welcome in low-income and middle-income countries.

In addition, both radiopharmaceuticals [^{99m}Tc]TcMDP and [^{99m}Tc]TcDTPA were stored in a refrigerator at 2–8 °C and kept in sealed bottles out of the light. Furthermore, air entry was always avoided when an aliquot of the radiopharmaceuticals was taken out for quality control. Our kit manufacturer recommends the previous storage conditions with exception of the temperature after radiolabeling; for instance, store at 15–30 °C up to 4 h for [^{99m}Tc]TcMDP and 6 h for [^{99m}Tc]TcDTPA, respectively. Therefore, the storage temperature is an environmental factor that could also compromise the stability of these radiopharmaceuticals.

4. Conclusion

The necessity to increase the shelf life of post-prepared radiopharmaceuticals is of great importance for low and middle-income countries, where the supply is scarce and the price is very high.

Our data suggest that the radiochemical purity for the both radiopharmaceuticals evaluated was stable in a period of 24 h. Although preliminary, this is may represent an important finding, demonstrating that is possible to extend the shelf life of radiopharmaceuticals stored under refrigeration for long periods, respecting, the physical-chemical properties of the associated radionuclide, and also, storing them under refrigeration. Microbiological stability is another key parameter that must be taken into account to prolong the shelf life.

CRedit authorship contribution statement

André Damasceno: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Validation, Formal analysis, Investigation, Writing – original draft, Writing - review & editing. **Martha Sahylí Ortega Pijera:** Formal

analysis, Validation, Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Luciana Magalhães Rebelo Alencar:** Methodology, Writing – original draft, Formal analysis. **Eduardo Ricci-Junior:** Methodology, Writing – original draft, Formal analysis. **Derya İlem-Özdemir:** Methodology, Writing – original draft, Formal analysis. **Ralph Santos-Oliveira:** Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Resources, Data curation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Visualization, Supervision, Funding acquisition.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data Availability

Data will be made available on request.

Acknowledgment

This study was funded by Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ) (Cientista do Nosso Estado: E-26/200.815/2021; Rede NanoSaúde: E-26/010.000981/2019, Pesquisa na UEZO: E-26/010.002362/2019; Temáticos: E-26/211.269/2021, Infraestrutura e Pesquisa na UEZO e UERJ: E-26//211.207/2021, Bolsa de Pós Doutorado Senior (PDS): E-26/202.320/2021); CNPq (Bolsa de Produtividade 1B: 301069/2018-2) to Ralph Santos-Oliveira; National Nuclear Energy Commission (Bolsa de Pós-doutorado CNEN: 01341.011064/2021-71) to Martha Sahylí Ortega Pijera.

References

- [1] C.A. Kunos, R. Howells, A. Chauhan, Z.W. Myint, M.E. Bernard, R. El Khouli, J. Capala, Radiopharmaceutical Validation for Clinical Use, *Front. Oncol.* 11 (2021), 630827.
- [2] V. Loveless, S.H. Morgan, Quality assurance and quality control of Tc-99m radiopharmaceuticals, in: M.M. Khalil (Ed.), *Basic Sci. Nucl. Med.*, Springer, Cham, 2021.
- [3] O. Manabe, T. Kikuchi, A.J.H.A. Scholte, M. El Mahdini, R. Nishii, M.R. Zhang, E. Suzuki, K. Yoshinaga, Radiopharmaceutical tracers for cardiac imaging, *J. Nucl. Cardiol.* 25 (2018) 1204–1236.
- [4] A.L. Kesner, L. Bodei, Modern radiopharmaceutical dosimetry should include robust biodistribution reporting, *J. Nucl. Med.* 59 (2018) 1507–1509.
- [5] J. Koziorowski, J. Ballinger, Theragnostic radionuclides: a clinical perspective, *QJ, Nucl. Med. Mol. Imaging* 65 (2021) 306–314.
- [6] C. Maioli, G. Lucignani, A. Strinchini, L. Tagliabue, A. Del Sole, Quality control on radiochemical purity in Technetium-99m radiopharmaceuticals labelling: three years of experience on 2280 procedures, *Acta Bio Med. Atenei Parm.* 88 (2017) 49.
- [7] J.R. Ballinger, P.J. Blower, Radiochemical purity testing of 99mTc-labelled radiopharmaceuticals: how much is enough? *Nucl. Med. Commun.* 32 (2011) 761–763.
- [8] P. Elsinga, S. Todde, I. Penuelas, G. Meyer, B. Farstad, A. Favre Chauvet, R. Mikolajczak, G. Westera, T. Gmeiner-Stopar, C. Decristoforo, Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37 (2010) 1049–1062.
- [9] E. de Blois, R.M.S. de Zanger, H.S. Chan, M. Konijnenberg, W.A.P. Breeman, Radiochemical and analytical aspects of inter-institutional quality control measurements on radiopharmaceuticals, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 4 (2019) 1–13.
- [10] C. Maier, G. Westera, [Quality control of radiopharmaceuticals], *Pharm. Unserer Zeit* 34 (2005) 506–513.
- [11] P. Thota, A. Thota, M.K. Pandey, P. Sarma, B. Medhi, R.K. Sharma, J. Prakash, A. K. Teofia, A comparative study of pharmacopoeial quality standards and regulations of radiopharmaceuticals, *Indian J. Nucl. Med. IJNM Off. J. Soc. Nucl. Med. India* 36 (2021) 153–162.
- [12] R.J. Callahan, H.M. Chilton, J.A. Ponto, D.P. Swanson, H.D. Royal, A.D. Bruce, Procedure guideline for the use of radiopharmaceuticals 4.0, *J. Nucl. Med. Technol.* 35 (2007) 272–275.
- [13] Radiopharmaceuticals, *Legis. basis: Dir. 65/65/EEC, 75/318/EEC Amend., Dir. 89/343/EEC (1991) 175–184.* (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/radiopharmaceuticals_en.pdf).

- [14] J.F. Castner, D.D. Zdzankiewicz, J.E. Anderson, EP2419096A2 - Stabilization of radiopharmaceutical compositions using ascorbic acid, 2015. <https://patents.google.com/patent/EP2419096A2/en> (accessed June 24, 2022).
- [15] K. Vermeulen, M. Vandamme, G. Bormans, F. Cleeren, Design and challenges of radiopharmaceuticals, *Semin. Nucl. Med.* 49 (2019) 339–356.
- [16] P.J.H. Scott, B.G. Hockley, H.F. Kung, R. Manchanda, W. Zhang, M.R. Kilbourn, Studies into radiolytic decomposition of fluorine-18 labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography, *Appl. Radiat. Isot.* 67 (2009) 88–94.
- [17] SNM Committee on Pharmacopeia, SNM Commission on Radiopharmaceuticals, Recommendations for Beyond-Use Dates (BUD) for Tc-99m Radiopharmaceuticals, (n.d.) 1–4. https://s3.amazonaws.com/rdcms-snm/production/public/docs/BUDs_for_Tc99m_radiopharmaceuticals.pdf.
- [18] M.I.S. Elden, W.A. Diab, M.E. A. Farid, Role of radioisotope ^{99m}Tc and scintillation gamma camera in assessment of multiple renal functional indices using two different carriers DTPA & MDP, *IOSR, J. Appl. Phys.* 6 (2014) 51–57.
- [19] L. Zhang, Q. He, T. Zhou, B. Zhang, W. Li, H. Peng, X. Zhong, L. Ma, R. Zhang, Accurate characterization of ^{99m}Tc -MDP uptake in extraosseous neoplasm mimicking bone metastasis on whole-body bone scan: contribution of SPECT/CT, *BMC Med. Imaging* 19 (2019) 1–9.
- [20] D.D. Felix, J.C. Gore, T.E. Yankeelov, T.E. Peterson, S. Barnes, J. Whisenant, J. Weis, S. Shoukoui, J. Virostko, M. Nickels, J.O. McIntyre, M. Sanders, V. Abramson, M.N. Tantawy, Detection of breast cancer microcalcification using ^{99m}Tc -MDP SPECT or Osteosense 750EX FMT imaging, *Nucl. Med. Biol.* 42 (2015) 269–273.
- [21] W. Langsteger, A. Rezaee, C. Pirich, M. Beheshti, ^{18}F -NaF-PET/CT and ^{99m}Tc -MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer, *Semin. Nucl. Med.* 46 (2016) 491–501.
- [22] J.A. Simonsen, K. Thilising-Hansen, P.F. Højlund-Carlsen, O. Gerke, T.L. Andersen, Glomerular filtration rate: comparison of simultaneous plasma clearance of ^{99m}Tc -DTPA and ^{51}Cr -EDTA revisited, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 80 (2020) 408–411.
- [23] A.A. Al-Nahhas, R.A. Jafri, K.E. Britton, K. Solanki, J. Bomanji, S. Mather, M. A. Carroll, M. Al-Janabi, V. Fruscianta, B. Ajdinovic, F. Fiore, S. Demena, C. C. Nimmon, Clinical experience with ^{99m}Tc -MAG3, mercaptoacetyl triglycine, and a comparison with ^{99m}Tc -DTPA, *Eur. J. Nucl. Med.* 14 (1988) 453–462.
- [24] D.M.L. Bernardes, C.E. Castanheira, J.A. de Castro, J. Mengatti, E. Muramoto, C. R. Pereira, I. Vicente, Preparation and quality control of ^{99m}Tc -MDP, *Int. Nucl. Atl. Conf. Ina., Assoc. Bras. De. Energ. Nucl. - ABEN, St., Braz.* (2005) 1–6.
- [25] M. Rehling, Stability, protein binding and clearance studies of [^{99m}Tc] DTPA. Evaluation of a commercially available dry-kit, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 48 (1988) 603–609.