

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE ENERGIA NUCLEAR
COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR
CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIAS NUCLEARES DO NORDESTE

**Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e
Nucleares**

**ESTABILIDADE DE RADIOFÁRMACOS SOB A INFLUÊNCIA DE
VARIAÇÕES DE UMIDADE RELATIVA**

ELAINE VASCONCELOS DOS SANTOS

Orientadora: Profa. Dra. Mércia Liane de Oliveira

Recife, PE
Janeiro, 2015

ELAINE VASCONCELOS DOS SANTOS

**ESTABILIDADE DE RADIOFÁRMACOS SOB A INFLUÊNCIA DE
VARIAÇÕES DE UMIDADE RELATIVA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares, para obtenção do título de Mestre em Tecnologias Energéticas e Nucleares.

Orientadora: Profa. Dra. Mércia Liane de Oliveira

Recife, PE
Janeiro, 2015

Catálogo na fonte
Bibliotecário Carlos Moura, CRB-4 / 1502

S237e

Santos, Elaine Vasconcelos dos.

Estabilidade de radiofármacos sob a influência de variações de umidade relativa. / Elaine Vasconcelos dos Santos. - Recife: O Autor, 2015.

58 f. : il., tabs.

Orientadora: Profa. Dra. Mércia Liane de Oliveira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CTG. Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares, 2015.

Inclui referências bibliográficas.

1. Sestamibi-^{99m}Tc. 2. ECD-^{99m}Tc. 3. FDG-¹⁸F. 4. Pureza radioquímica. 5. pH. I. Oliveira, Mércia Liane de, orientadora. II. Título.

UFPE

CDD 616.07575 (21. ed.)

BDEN/2015-10

ESTABILIDADE DE RADIOFÁRMACOS SOB A INFLUÊNCIA DE VARIAÇÕES DE UMIDADE RELATIVA

Elaine Vasconcelos dos Santos

APROVADA EM: 23.01.2015

ORIENTADORA : Profa. Dra. Mércia Liane de Oliveira

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Elvis Joacir de França – CRCN-NE/CNEN

Prof. Dr. Joelan Ângelo de Lucena Santos – CRCN-NE/CNEN

Profa. Dra. Juliana Batista da Silva CDTN/CNEN

Visto e permitida a impressão

Coordenador(a) do PROTEN/DEN/UFPE

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Dra. Mércia Liane de Oliveira, pela ética e profissionalismo com que me conduziu a realizar este trabalho e pela atenção que me foi dispensada muitas vezes, inclusive fora do seu horário de expediente.

Meus agradecimentos se estendem:

Ao Dr. João Eudes Nascimento, pela boa vontade ao fornecer o suporte técnico necessário para a realização das análises em laboratório.

À Dra. Lorena Pozzo pelo fornecimento de amostras do radiofármaco ECD.

Ao Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco e Hospital das Clínicas pelo auxílio na marcação e fornecimento de radiofármacos para análise.

Aos Drs. Joelan A. L. Santos, Elvis J. França e Dras. Rebeca Cantinha e Juliana B. da Silva pelas observações e sugestões que contribuíram para o desenvolvimento e aprimoramento deste trabalho.

A todos os funcionários da Divisão de Produção de Radiofármacos que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho, em especial a Timóteo, Valderes, Dr Roberto e Elias por atuarem diretamente na produção e disponibilização das amostras de FDG-¹⁸F.

Aos meus pais e meus irmãos pelo apoio e compreensão em todos os momentos, inclusive os de ausência.

Ao meu marido, Fábio Neves, pelo carinho e paciência, e principalmente por acreditar na minha capacidade, me incentivando sempre a alcançar novos desafios.

Aos estudantes e amigos queridos do CRCN-NE, pelo apoio e companheirismo, em especial à Wellington Andrade, por todas as vezes que se prontificou a me auxiliar e Natália Nascimento, por estar presente nos melhores e piores momentos.

Ao Departamento de Energia Nuclear (UFPE), pelo aprendizado adquirido.

Ao Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE), pela infraestrutura oferecida para realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo suporte financeiro.

Agradeço a Deus, por me permitir vivenciar este momento de realização.

RESUMO

Radiofármacos são traçadores radioativos utilizados na Medicina Nuclear, compostos por um fármaco com afinidade por órgãos ou processos metabólicos específicos e um radionuclídeo. Enquanto retidos no corpo do paciente, podem ser detectados e mapeados fornecendo informações quanto à presença de patologias ou disfunções na área em estudo. Entre os mais utilizados se destacam os radiofármacos marcados com ^{99m}Tc e ^{18}F . A cinética de distribuição destes compostos no organismo pode ser afetada em decorrência da influência de fatores ambientais na estabilidade do medicamento. Conforme a legislação sanitária brasileira, estudos de estabilidade devem ser conduzidos e um dos parâmetros a serem avaliados é a umidade relativa. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da umidade na estabilidade de radiofármacos marcados com ^{99m}Tc e ^{18}F por meio de determinações periódicas da pureza radioquímica e do pH de amostras de Sestamibi- ^{99m}Tc , ECD- ^{99m}Tc e FDG- ^{18}F . As medições da pureza radioquímica foram feitas por meio de cromatografia em camada delgada utilizando as fases móveis e estacionárias descritas nas bulas dos medicamentos ou em compêndios oficiais. A medida do pH das amostras foi realizada utilizando-se papel indicador de pH. As amostras de radiofármacos marcados com ^{99m}Tc foram submetidas a umidades de 20% e 90% e analisadas ao longo de 24h. As amostras de FDG- ^{18}F foram submetidas a umidades de 20% a 90% e as análises foram conduzidas por 10 h. Os resultados obtidos para o radiofármaco Sestamibi- ^{99m}Tc indicaram não haver influência da umidade relativa a que o medicamento foi submetido. Já os resultados obtidos para o ECD- ^{99m}Tc mostram um perfil de decomposição radiolítica mais acelerado se comparado ao Sestamibi- ^{99m}Tc , e sugerem a influência de umidades relativas altas (90%) na estabilidade do composto. As amostras de FDG- ^{18}F não apresentaram variação significativa dentro da faixa de valores de umidade testados, o radiofármaco manteve-se apto para uso durante todo o período de testes (10h).

Palavras – chave: Sestamibi- ^{99m}Tc ; ECD- ^{99m}Tc ; FDG- ^{18}F ; pureza radioquímica; pH.

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are radioactive tracers utilized in nuclear medicine and consist of a radionuclide labeled with a drug with affinity for specific organs or metabolic processes. Administered to the patients, radiopharmaceuticals can be detected and mapped providing information about diseases or disorders in the studied area. The most utilized radiopharmaceuticals for diagnostics purposes are those labeled with ^{99m}Tc e ^{18}F . The distribution kinetics of those compounds in the body can be affected due to the influence of environmental factors (such as temperature) on the drug stability. According to Brazilian health legislation, stability studies should be conducted taking into account the influence of relative humidity, although there was not found evidences of such influence on radiopharmaceuticals stability. The objective of this study was to evaluate the influence of humidity on the stability of radiopharmaceuticals labeled with ^{99m}Tc and ^{18}F through periodic determinations of the radiochemical purity and the pH on Sestamibi- ^{99m}Tc , ECD- ^{99m}Tc and FDG- ^{18}F samples. Measurements of radiochemical purity were carried out by means of thin layer chromatography using the mobile and stationary phases described in official compendia or in accordance to the radiopharmaceutical producer instructions. The pH measurement was performed using pH indicator papers. Samples of radiopharmaceuticals labeled with ^{99m}Tc were submitted to humidity of 20% and 90% and tested during 24h. FDG- ^{18}F samples were submitted to humidity from 20% up to 90% and analyzes were conducted during 10 h. The results for Sestamibi- ^{99m}Tc radiopharmaceutical indicated no influence of the relative humidity on this drug stability. The results obtained to ECD- ^{99m}Tc samples showed a faster radiolytic decomposition profile compared to Sestamibi- ^{99m}Tc , suggesting the influence of high relative humidity (90%) on the stability of this compound. The ^{18}F -FDG samples showed no significant variation on their radiochemical purity and pH within the range of humidity tested, remaining suitable for use the time period considered in this study (10h).

Keywords: ^{99m}Tc -Sestamibi; ^{99m}Tc -ECD; ^{18}F -FDG; radiochemical purity; pH..

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Esquema de decaimento do ^{99}Mo a ^{99}Tc	17
Figura 2- Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ e esquema de eluição.....	18
Figura 3- Estrutura molecular do FDG- ^{18}F	21
Figura 4- Esquema geral de uma reação nucleofílica.	22
Figura 5- Síntese do FDG- ^{18}F por substituição nucleofílica.	22
Figura 6- Análise de pH.....	35
Figura 7– Técnica de cromatografia em camada delgada e radiocromatógrafo.....	36
Figura 8 - Cromatogramas referentes ao radiofármaco Sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. (a) e (b) controle no tempo zero; (c) e (d) controle armazenado em UR ambiente por 24 horas (b); (e) e (f) amostra submetida a UR20% por 24 horas... ..	38
Figura 9- Cromatogramas referentes ao radiofármaco Sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. (a) e (b) controle de no tempo zero; (c) e (d) controle armazenado em UR ambiente por 24 horas.	39
Figura 10- Cromatogramas referentes ao radiofármaco Sestamibi- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. (a) e (b) análise da amostra submetida a UR90% por 24 horas.	40
Figura 11- Cromatogramas referentes ao radiofármaco ECD- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. (a) e (b) controle no tempo zero; (c) e (d) controle armazenado em UR ambiente por 24 horas; (e) e (f) amostra submetida a UR20% por 24 horas	41
Figura 12 - Cromatogramas referentes ao radiofármaco ECD- $^{99\text{m}}\text{Tc}$. (a) e (b) controle no tempo zero; (c) e (d) controle armazenado em UR ambiente por 24 horas; (e) e (f) amostra submetida a UR90% por 24 horas	42
Figura 13 - Cromatogramas referentes ao radiofármaco FDG- ^{18}F . (a) controle no tempo zero; (b) controle armazenado em UR ambiente por 10 horas; (c) amostra submetida a UR20% por 10 horas	43
Figura 14 - Cromatogramas referentes ao radiofármaco FDG- ^{18}F . (a) controle no tempo zero; (b) controle armazenado em UR ambiente por 10 horas; (c) amostra submetida a UR30% por 10 horas.	44
Figura 15 - Cromatogramas referentes ao radiofármaco FDG- ^{18}F . (a) controle no tempo zero; (b) controle armazenado em UR ambiente por 10 horas; (c) amostra submetida a UR90% por 10 horas	45

Figura 16- Perfil de decomposição radiolítica de amostras de Sestamibi- ^{99m} Tc armazenadas a (a) 40°C e 20% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 24 horas. Avaliação pareada ao controle.....	48
Figura 17- Comparação entre as médias referentes ao controle e às amostras de Sestamibi- ^{99m} Tc armazenadas a (a) 40°C e 20% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 24 horas.	49
Figura 18 - Perfil de decomposição radiolítica de amostras de ECD- ^{99m} Tc armazenadas a (a) 40°C e 20% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 24 horas. Avaliação pareada ao controle.....	49
Figura 19– Comparação entre as médias referentes ao controle e às amostras de ECD- ^{99m} Tc armazenadas a (a) 40°C e 20% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 24 horas	50
Figura 20- Perfil de decomposição radiolítica de amostras de FDG- ¹⁸ F armazenadas a (a) 40°C e 30% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 10 horas. Avaliação pareada ao controle	51
Figura 21– Comparação entre as médias do controle e das amostras de FDG- ¹⁸ F armazenadas a (a) 40°C e 30% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 10 horas....	51
Figura 22– (a) Perfil de decomposição radiolítica e (b) comparação entre as médias referentes ao controle e às amostras de FDG- ¹⁸ F armazenadas a 40°C e 30% UR durante 10 horas	52
Figura 23– (a) Perfil de decomposição radiolítica e (b) comparação entre as médias referentes ao controle e às amostras de FDG- ¹⁸ F armazenadas a 40°C e 20% UR durante 10 horas	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Radionuclídeos utilizados em medicina nuclear e suas aplicações em diagnóstico.....	16
Tabela 2 – Principais radiofármacos marcados com ^{99m}Tc	19
Tabela 3 - Descrição de testes de controle de qualidade para radiofármacos de ^{99m}Tc da Farmacopéia Americana (USP) e Farmacopéia Européia (EP).	23
Tabela 4 - Descrição de testes de controle de qualidade para FDG- ^{18}F da Farmacopéia Americana (USP), Farmacopéia Britânica (BP) e Farmacopéia Européia (EP).....	24
Tabela 5 - Parâmetros para realização de estudos de estabilidade.....	26
Tabela 6 - Principais produtos de radiólise.	31
Tabela 7 - Sistemas para análises cromatográficas de Sestamibi- ^{99m}Tc , ECD- ^{99m}Tc e FDG- ^{18}F	37
Tabela 8 - Descrição do percentual de PRQ (média \pm desvio padrão) e impurezas referentes ao radiofármaco ECD- ^{99m}Tc	46
Tabela 9 - Descrição do percentual de PRQ (média \pm desvio padrão) e impurezas referentes ao radiofármaco Sestamibi- ^{99m}Tc	46
Tabela 10 – Descrição da PRQ% (média \pm desvio padrão) e ^{18}F referentes ao FDG- ^{18}F	47
Tabela 11 – Resultados de pH de amostras e controle de FDG- ^{18}F submetidos a variações de umidade entre 20 e 90%.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Al^{3+}	Ion Alumínio
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BP	Farmacopéia britânica
^{11}C	Carbono - 11
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
CIDG	Clorodesoxiglicose
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DOT- ^{177}Lu	Octreotato marcado com lutécio-177
e^-	Elétron
e_{aq}^-	Elétron hidratado
ECD- ^{99m}Tc	Etileno dicisteína dietil éster
EDTMP- ^{153}Sm	Ácido etilenodiaminotetrametileno difosfórico marcado com samário-153
EP	Farmacopéia Européia
^{18}F	Flúor-18
FDG	Fludesoxiglicose
FDM	Fludesoximanose
^{67}Ga	Gálio – 67
GBq	Giga Bequerel
H	Hidrogênio
H^+	Íon hidrogênio
HÁ- ^{153}Sm	Hidroxiapatita marcada com samário-153
HÁ- ^{90}Y	Hidroxiapatita marcada com ítrio-90
HMPAO- ^{99m}Tc	Hexametilpropileno oxima marcado com o tecnécio-99m
H_2O	Molécula da água
H_2O^+	Molécula de água ionizada
H_2O^*	Molécula de água excitada
H_3O^+	Íon hidrônio
H_2O_2	Peróxido de Hidrogênio
^{123}I	Iodo - 123

^{131}I	Iodo - 131
^{111}In	Índio - 111
IAEA	International Atomic Energy Agency
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
keV	kilo elétron volt
K_2CO_3	Carbonato de Potássio
MBq	Mega bequerel
MeV	Mega elétron volt
μCi	Micro Curie
mCi	Mili Curie
^{99}Mo	Molibidênio – 99
$^{99}\text{MoO}_4^{2-}$	Íon molibidato
^{13}N	Nitrogênio – 13
^{20}Ne	Neônio-20
^{15}O	Oxigênio – 15
^{18}O	Oxigênio – 18
OH	Radical hidroxila
OH^-	Íon Hidroxido
PET	Do inglês <i>Positron Emission Tomography</i>
pH	Potencial Hidrogeniônico
ppm	Partes por milhão
PRQ	Pureza radioquímica
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
RF	Fator de Retenção
SPECT	Do inglês <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
^{201}Tl	Tálio - 201
^{99m}Tc	Tecnécio – 99 metaestável
TcO_2	Tecnécio colóide
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	Íon Pertecnetato
USP	Farmacopéia Americana
UR	Umidade relativa
UV	Ultravioleta

Sumário

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1	Medicina Nuclear.....	15
2.1.1	Radiofármacos marcados com ^{99m}Tc	16
2.1.2	Fludesoxiglicose (FDG- ^{18}F)	20
2.2	Controle de Qualidade.....	22
2.3	Estabilidade de Medicamentos	25
2.3.1	Estabilidade de medicamentos na forma líquida.....	26
2.3.2	Fatores que influenciam a estabilidade de radiofármacos	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	34
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5	CONCLUSÕES	54
	REFERÊNCIAS.....	55

1 INTRODUÇÃO

O anseio por realizar diagnósticos mais exatos utilizando técnicas menos invasivas foi um dos fatores de maior influência no desenvolvimento da medicina ao longo dos anos. A possibilidade de visualizar estruturas internas do corpo humano sem a necessidade de intervenções cirúrgicas parecia impossível até a descoberta dos raios-X por Roentgen em 1895. Este fato representou um marco na área médica e, até os dias atuais, inovações tecnológicas baseadas na interação da radiação com o organismo são desenvolvidas.

A medicina nuclear é uma especialidade médica que utiliza traçadores radioativos na detecção e/ou tratamento de patologias e alterações funcionais. Características de cada traçador, como a versatilidade e grau de especificidade, são determinantes para seu uso. Entre os radiofármacos mais utilizados atualmente destacam-se os marcados com ^{99m}Tc , utilizados em cintilografias baseadas na técnica SPECT (do inglês *Single Photon Emission Computer Tomography*), e o $\text{FDG-}^{18}\text{F}$, amplamente difundido em exames PET (do inglês *Positron Emission Tomography*) (FAWDRY, 2007; ZOLLE, 2007; OLIVEIRA, LEÃO, 2008).

Uma vez que a degradação de medicamentos pode levar à perda do efeito terapêutico ou aumento da toxicidade, ensaios para determinação da estabilidade de radiofármacos devem ser realizados, levando em consideração fatores intrínsecos e extrínsecos que possam afetar a estabilidade desses medicamentos.

Segundo a Publicação RE nº 01 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Guia para realização de estudos de estabilidade, publicada em 29 de Julho de 2005, "a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem" (BRASIL, 2005). Ainda de acordo com esta Publicação, a umidade deve ser levada em consideração em estudos de estabilidade de qualquer medicamento, inclusive radiofármacos. No entanto, não foram encontradas evidências científicas desta influência na estabilidade destes compostos na literatura.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da umidade relativa na estabilidade de radiofármacos marcados com ^{99m}Tc e ^{18}F por meio de determinações periódicas da pureza radioquímica e do pH. Para tanto, foram testadas amostras de Sestamibi- ^{99m}Tc , ECD- ^{99m}Tc e FDG- ^{18}F e as determinações seguiram métodos farmacopeicos e/ou validados, em conformidade às legislações farmacêuticas vigentes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Medicina Nuclear

A medicina nuclear é uma especialidade médica que se destaca pela sua capacidade de fornecer informações fisiológicas e metabólicas de órgãos e tecidos por meio da administração ao paciente de quantidades mínimas de traçadores radioativos. Tais traçadores são denominados radiofármacos e consistem em preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para uso, contém um ou mais radionuclídeos (BRASIL, 2008).

Embora também esteja presente na área terapêutica e de pesquisa, este ramo da radiologia é primordialmente diagnóstico e se diferencia das modalidades convencionais pela capacidade de identificar precocemente patologias que provavelmente não seriam identificadas por avaliação anatômica, a menos que já estivessem em estágio avançado (ARAÚJO et al., 2008). Ao ser administrado ao paciente, o radiofármaco é atraído para o órgão ou processo metabólico específico ficando temporariamente retido no local de estudo. As emissões decorrentes do material radiativo presente no medicamento atravessam o corpo do paciente e interagem com os detectores formando a imagem (OLIVEIRA et al., 2006).

A escolha de um radiofármaco para utilização, seja em diagnóstico ou terapia, depende de suas propriedades físico-químicas, que irão determinar a afinidade do composto ao órgão em estudo, metabolização e eliminação do organismo. No caso dos radionuclídeos, a escolha será determinada pelo tipo e pela faixa de energia da radiação que emitem, mas também deve atender a alguns critérios, como tempos de meia-vida adequados às condições de uso, alta atividade específica, emissões com energia bem definida assim como viabilidade de aquisição (THRALL; ZIESSMAN, 2003).

Costa (1999) ressalta que os procedimentos terapêuticos utilizando radiofármacos representam apenas 5% das aplicações e são destinados, em sua maioria, ao tratamento do câncer de tireóide e hipertireoidismo (^{131}I). Mais recentemente, observou-se o crescimento do uso de radiofármacos no tratamento de outras patologias, como artrite reumatoide (HA-samário-153 e HA-ítrio-90) e tumores neuroendócrinos (DOT-lutécio-177) (IPEN, 2015). Os principais

radionuclídeos utilizados para diagnóstico em medicina nuclear são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Radionuclídeos utilizados em Medicina Nuclear e suas aplicações em diagnóstico

Radionuclídeo	T _{1/2}	Energia de emissão (keV)	Aplicações
^{99m} Tc	6h	140	Cintilografia de glândulas salivares, fígado, baço, óssea, renal, hepatobiliar, miocárdica e cerebral.
¹³¹ I	193h	364	Cintilografia e estudo de captação tireoidiana.
¹²³ I	13h	159	Cintilografia e estudo de captação tireoidiana.
⁶⁷ Ga	78h	93, 185, 300, 394	Detecção de doença inflamatória
¹¹¹ In	67h	171, 245	Detecção de doença inflamatória. Grande variedade de ligações a receptores e localização de tumores.
²⁰¹ Tl	73h	135, 167	Cintilografia de perfusão miocárdica
¹⁸ F	110 min	511	Análise de viabilidade miocárdica, localização de tumores e estudos do cérebro.

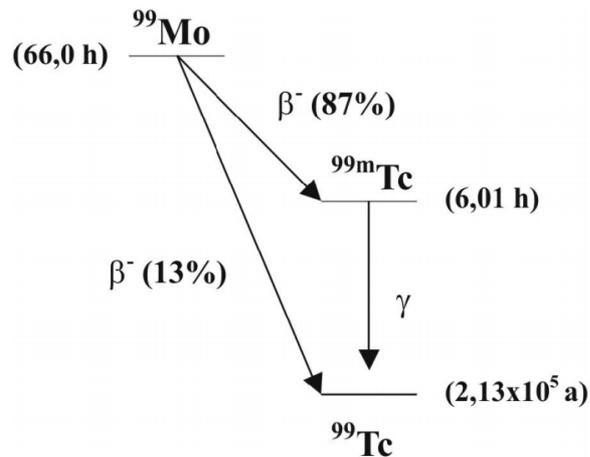
Fonte: Adaptado de TRHALL; ZIESSMAN, 2003.

Entre os radiofármacos mais utilizados se destacam os marcados com ^{99m}Tc que correspondem a mais de 80% das aplicações clínicas e, embora em menor escala, os radiofármacos marcados com ¹⁸F (MARQUES et al., 2001).

2.1.1 Radiofármacos marcados com ^{99m}Tc

O tecnécio, ou elemento 43, foi descoberto em 1937 por Carlo Perrier e Emílio Segrè em amostra obtida pelo Berkeley Radiation Laboratory (atualmente, Lawrence Berkeley Radiation Laboratory). Trata-se de um elemento artificial que pode ser obtido por decaimento do elemento pai, o ⁹⁹Mo (subproduto da fissão do ²³⁵U em reator nuclear) ou por irradiação em ciclotron bombardeando-se o alvo de molibdênio com feixe de deutérios. O esquema de decaimento do ⁹⁹Mo a ^{99m}Tc pode ser observado na Figura 1 (ZOLLE, 2007; NAS, 2009).

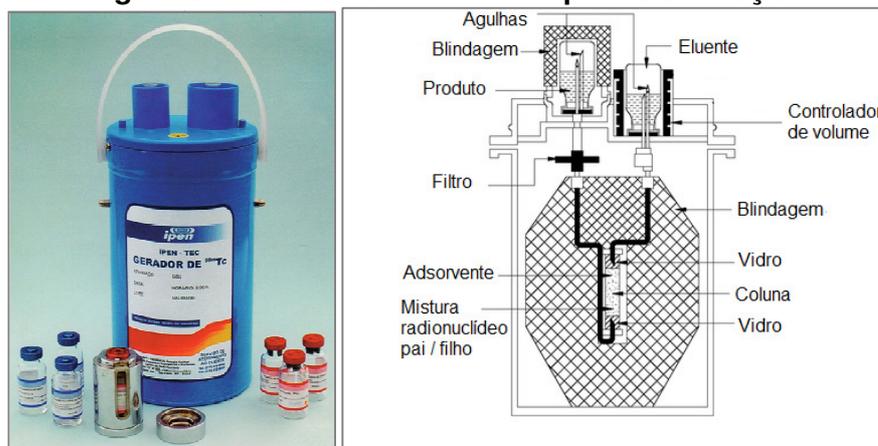
Figura 1- Esquema de decaimento do ^{99}Mo a ^{99}Tc



Fonte: MARQUES et al., 2001.

Dezoito anos após a descoberta deste radionuclídeo, foi introduzido na prática clínica o gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, por Richards e colaboradores do Brookhaven National Laboratories (NY). O surgimento desse sistema de aquisição representou um marco na medicina nuclear, uma vez que tornava possível a obtenção do material de forma prática e com custo reduzido (OLIVEIRA, LEÃO, 2008). Neste sistema, o elemento “pai” é inserido na forma de molibdato ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$), o qual decai para pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$). As espécies são separadas por meio de uma coluna cromatográfica empacotada com óxido de alumínio. No processo de eluição, o $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ fica retido na coluna enquanto o $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, juntamente ao seu isômero não radioativo $^{99}\text{TcO}_4^-$, são extraídos do gerador. Antes da associação do eluato do gerador ao fármaco, é necessária a análise deste material a fim de identificar e quantificar possíveis impurezas que são caracterizadas por excesso de íons de Al^{3+} arrastados da coluna, $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ não retido e compostos de tecnécio com estados de oxidação diferentes do desejado, como pertecnetato livre ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) e tecnécio colóide (TcO_2) (MARQUES et al., 2001). O gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ e seu esquema de eluição são apresentados na Figura 2.

Figura 2- Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ e esquema de eluição



Fonte: Medicina Nuclear¹

A marcação dos fármacos com tecnécio é realizada por meio da adição de determinados volumes de eluato de gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ a kits frios industrializados. O eluato do gerador provê o tecnécio em seu estado máximo de oxidação (VII), na forma do ânion pertecnetato (TcO_4^-). Neste estado, o tecnécio não pode se ligar a nenhuma molécula. Para realização da síntese é adicionado um ligante adequado com a finalidade de reduzir e estabilizar o estado de oxidação do tecnécio. Quando o processo de estabilização não ocorre de forma adequada pode ser observada a formação de tecnécio colóide (TcO_2) em meio aquoso (ZOLLE, 2007).

Os kits são compostos por um ingrediente ativo e um agente redutor, responsável por alterar o estado de valência do íon pertecnetato, mas também podem conter outros excipientes ou aditivos como agentes antimicrobianos e antioxidantes. Atualmente são liofilizados e o envase é realizado por meio de dispositivo estéril. Desta forma, é possível garantir a sua estabilidade por longos períodos. Geralmente possuem prazo de validade de um ano, desde que sejam mantidas as condições de temperatura e umidade especificadas pelo fabricante (ZOLLE, 2007). Os principais radiofármacos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ estão descritos na Tabela 2.

¹ Disponível em: <<http://qnint.sbg.org.br/qni/visualizarTema.php?idTema=51>> Acesso em 04 dez. 2014.

Tabela 2 – Principais radiofármacos marcados com ^{99m}Tc

Agente	Aplicações
^{99m}Tc -pertechnetato de sódio	Detecção de divertículo de Meckel: cintilografia de glândulas salivares e tireoide
^{99m}Tc -pirofosfato	Infarto agudo do miocárdio
^{99m}Tc -difosfonato	Cintilografia óssea
^{99m}Tc -macroagregado de albumina (MAA)	Cintilografia de perfusão pulmonar; periférica e regional; cintilografia de perfusão arterial
^{99m}Tc -soroalbumina humana	Imagem do compartimento sanguíneo
^{99m}Tc -pentetato (ácido dietilenotriaminopentacético-DTPA)	Cintilografia renal e do trato urinário; ventilação pulmonar
^{99m}Tc -gluco-heptonato	Cintilografia renal
^{99m}Tc -ácido dimercaptossuccínico (DMSA)	Cintilografia do córtex renal
^{99m}Tc -sestamibi	Cintilografia de perfusão miocárdica; imagem de mama
^{99m}Tc - ácido diisopropiliminodiacético (DISIDA)	Cintilografia hepatobiliar
^{99m}Tc -etilenodicisteína dietil éster (ECD)	Cintilografia de perfusão cerebral

Fonte: IPEN², 2015

A utilização de radiofármacos de tecnécio associada ao uso da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) é de grande utilidade na detecção de uma variedade de doenças. No presente estudo, foram avaliados os radiofármacos ECD- ^{99m}Tc e Sestamibi- ^{99m}Tc destinados ao diagnóstico de distúrbios do sistema nervoso central e problemas cardiovasculares, respectivamente.

Estes compostos são classificados como de segunda geração. A este grupo pertencem aqueles radiofármacos compostos por moléculas lipofílicas, neutras ou complexos positivamente carregados marcados com tecnécio que permitem estudos de perfusão cerebral e do miocárdio, bem como a investigação e quantificação da função tubular renal (IAEA, 2008). Em cintilografia cerebral, radiotraçadores lipofílicos neutros são usados para exames de perfusão devido à sua capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica e ficarem retidos no parênquima cerebral. Um desses compostos é o ECD- ^{99m}Tc (etilenodicisteína dietil éster) capaz de se

² Disponível em: <https://www.ipen.br/conteudo/upload/201409191614110.planilha_ipen_prod_serv_20140919.pdf> Acesso em 03 Jan. 2015

distribuir em diferentes regiões do cérebro em função do fluxo cerebral, permitindo a visualização de anomalias no órgão (ZOLLE, 2007; VALLABHAJOSULA et al., 1989).

O Sestamibi-^{99m}Tc, também classificado como de segunda geração, é um complexo lipofílico catiônico que se acumula no tecido miocárdico viável. Sua captação é proporcional à taxa de perfusão miocárdica, sendo utilizado na avaliação de doenças das artérias coronárias, diferenciação do miocárdio normal e anormal, avaliação de pacientes com suspeita de infarto e doenças coronarianas isquêmicas (IAEA, 2008; ZOLLE, 2007).

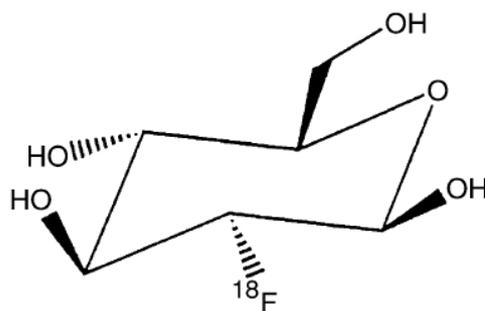
2.1.2 Fludesoxiglicose (FDG-¹⁸F)

Radiofármacos utilizados em tomografia por emissão de pósitrons possuem em sua estrutura um radionuclídeo emissor de pósitrons. Os principais elementos radioativos utilizados são Flúor-18, Oxigênio-15, Nitrogênio-13, Carbono-11 e Rubídio-82. Quando associados ao carreador adequado, fornecem informações sobre o metabolismo cerebral, disfunções cardíacas, neurológicas e ósseas, sendo úteis no diagnóstico de doenças psiquiátricas como esquizofrenia e mal de Parkinson e ainda na detecção de tumores em estágio inicial (SAHA, 2003).

O fludesoxiglicose (¹⁸F) ou FDG-¹⁸F, é o radiofármaco mais utilizado mundialmente em exames PET, em avaliações de patologias do miocárdio, cérebro e também na detecção precoce de diversos tipos de câncer (FAWDRY, 2007).

Segundo Yu (2006), “trata-se de um análogo da glicose do qual o grupo hidroxila do carbono 2 foi substituído por um átomo de flúor radioativo” e sua estrutura molecular é mostrada na Figura 3. O FDG-¹⁸F é absorvido pelas células por difusão facilitada e fosforilado pela hexoquinase para 2-deoxi-D-glicose-6-fosfato (2-DG-6-P), mas não pode ser metabolizado devido à ausência do grupo hidroxila do carbono 2, que é essencial para a próxima etapa da via metabólica, ficando retido na célula (YU, 2006; BAUMANN, 2000).

Figura 3- Estrutura molecular do FDG-¹⁸F.



FDG

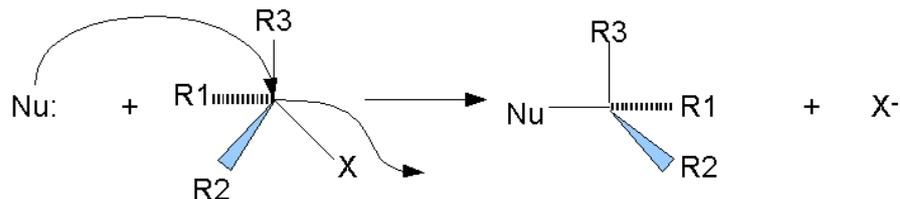
Fonte: DANTAS, 2013

O FDG-¹⁸F foi utilizado pela primeira vez em humanos em 1976, por meio de uma colaboração entre cientistas do Instituto Nacional da Saúde, da Universidade da Pensilvânia, e do Laboratório Nacional Brookhaven. A síntese foi feita por fluoração eletrofílica e com rendimento de 8% e tempo de síntese de 2 horas (FOWLER; IDO, 2002). Apesar do rendimento baixo e tempo de síntese longo, foi a partir desta produção que o FDG-¹⁸F começou a se destacar como um aliado na formação de imagens. Com o avanço da tecnologia PET, os esforços para tornar as técnicas de produção de radiofármacos mais viáveis em escala industrial trouxeram avanços significativos ao longo do tempo.

A produção antes realizada por reação do tipo $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ em alta pressão de gás neônio foi substituída pelo bombardeamento de ^{18}O (na forma de água) por prótons acelerados com reação do tipo $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$, utilizada até os dias atuais nos centros de produção.

A síntese também sofreu modificações. O processo de fluoração eletrofílica foi substituído pelo método de substituição nucleofílica, que se mostrou mais eficiente com a utilização de aminopoliéter como catalisador. Esta técnica promoveu um aumento de 50% de rendimento e diminuição do tempo da síntese para 50 minutos (FOWLER; IDO, 2002). O processo se baseia em adicionar uma molécula altamente carregada negativamente (molécula nucleofílica) a uma molécula que possui um grupo de saída, caracterizado por uma ligação química instável. O esquema geral de uma reação nucleofílica pode ser observado Figura 4, onde (Nu) corresponde à molécula nucleofílica e (X-) à molécula de saída.

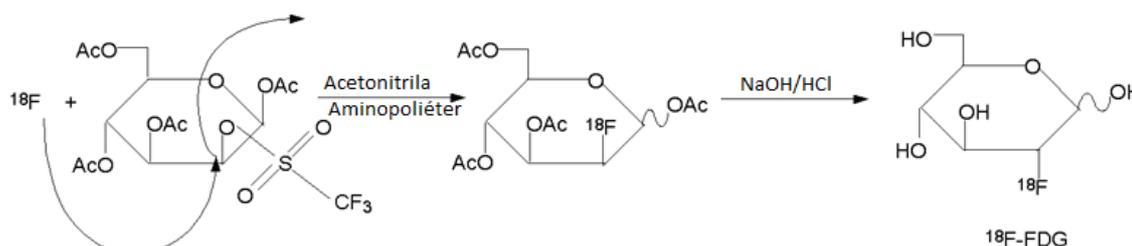
Figura 4- Esquema geral de uma reação nucleofílica



Fonte: YU, 2006.

Atualmente, durante o processo de síntese, o ^{18}F é extraído da mistura aquosa proveniente do ciclotron e eluído com uma solução aquosa de acetonitrila (CH_3CN) contendo carbonato de potássio (K_2CO_3) e uma quantidade equimolar de aminopoliéter. Como pode ser observado na Figura 5, o íon fluoreto ^{18}F reage com o precursor triflato de manose (1,3,4,6-O-Acetil-2-O-trifluorometanosulfonil-beta-D-manopiranosose), molécula similar ao $\text{FDG-}^{18}\text{F}$ exceto pela presença de grupo triflato no carbono 2 e presença de grupos acetil nos carbonos 1, 3, 4 e 6, e promove uma quebra da ligação carbono-oxigênio, substituindo o triflato presente no carbono 2 e criando uma ligação carbono-flúor. Este processo leva a uma inversão estereoquímica do carbono 2, dando à molécula uma configuração de glicose. Finalmente os grupos acetil são removidos por hidrólise, dando origem ao composto $\text{FDG-}^{18}\text{F}$ (CRCN, 2013).

Figura 5- Síntese do $\text{FDG-}^{18}\text{F}$ por substituição nucleofílica



Fonte: YU, 2006

2.2 Controle de Qualidade

O controle de qualidade consiste na avaliação de parâmetros físico-químicos e microbiológicos que vão atestar se o produto está de acordo aos padrões apropriados para utilização (BRASIL, 2005). A legislação brasileira estabelece, tanto para empresas produtoras de radiofármacos (radiofarmácias) quanto para os

serviços de medicina nuclear que se utilizam dessas substâncias, requisitos de qualidade para os medicamentos ali fabricados e/ou manipulados visando à segurança de pacientes, trabalhadores e indivíduos do público.

A Resolução RDC 38/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) dispõe sobre a instalação e funcionamento de serviços de medicina nuclear *in vivo* e estabelece que sejam realizados testes de controle de qualidade do eluato dos geradores e dos radiofármacos, seguindo orientações dos fabricantes, evidências científicas ou compêndios oficiais (BRASIL, 2008).

Posteriormente, foram publicadas as Resoluções RDC 63/2009 e 64/2009 que abrangem as boas práticas de fabricação e os requisitos legais para registro de radiofármacos junto ao órgão regulador (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2009b).

A qualidade de um radiofármaco está diretamente relacionada ao seu rendimento de marcação, que pode ser medido pela quantidade de atividade livre presente no composto. A presença de espécies radioativas com arranjos diferentes do desejado podem ocasionar alterações na biodistribuição, interferindo na informação clínica e ainda aumentar desnecessariamente a dose de radiação ao paciente (ZOLLE, 2007).

No Brasil, a utilização de monografias estrangeiras como guia para métodos e critérios de aceitação, com relação aos aspectos físico-químicos e microbiológicos, é permitida pela ANVISA, uma vez que a Farmacopéia Brasileira não apresenta monografias específicas para radiofármacos.

Nas Tabelas 3 e 4 estão descritos os testes de controle de qualidade mencionados nas principais farmacopéias para radiofármacos de ^{99m}Tc e $\text{FDG-}^{18}\text{F}$, respectivamente.

Tabela 3 - Descrição de testes de controle de qualidade para radiofármacos de ^{99m}Tc da Farmacopéia Americana (USP) e Farmacopéia Européia (EP).

Testes	Descrição do método	USP	EP
pH	Aplicar uma amostra do radiofármaco sobre o papel indicador da fita de pH. Aguardar 30 segundos e comparar a cor adquirida pela fita com a escala padrão na embalagem.	4,0–7,0	4,0–8,0
Pureza radioquímica	Por meio da cromatografia em camada delgada, aplicar alíquota da amostra a 2 cm do fundo da placa de sílica gel, secar e acomodá-la na fase móvel. Encerrar a corrida a 5 cm do ponto de aplicação. Determinar a atividade proveniente do composto marcado.	90%	95%
Endotoxinas bacterianas	Utilizar método turbidimétrico ou cromogênico para determinação de endotoxinas bacterianas utilizando reagente Lisado de amebócito de <i>Limulus</i> .	Não mais que 175/V unidades por mL de injeção	Menos que 175/V unidades por mL de injeção.

Fonte: MARQUES et al., 2001.

Tabela 4 - Descrição de testes de controle de qualidade para FDG-¹⁸F da Farmacopéia Americana (USP), Farmacopéia Britânica (BP) e Farmacopéia Européia (EP).

Testes	USP	BP	EP
Aparência	Não consta	Solução límpida, incolor ou levemente amarelada.	Solução límpida, incolor ou levemente amarelada.
Identidade Radionuclídica	Determinação de sua meia-vida. Entre 105 e 115 minutos.	Determinação de sua meia-vida. Entre 105 e 115 minutos.	Determinação de sua meia-vida. Entre 105 e 115 minutos.
Pureza Radionuclídica	Método: Espectrometria de raios gama. Não menos que 99,5% das emissões gama devem corresponder a 0,511 MeV e 1,022 MeV.	Método: Espectrometria de raios gama. A: Não menos que 99,5% das emissões gama devem corresponder a 0,511 MeV e 1,022 MeV. B: Determinar a quantidade de ¹⁸ F e impurezas radionuclídicas com meia vida maior que 2 horas. A radioatividade total devido às impurezas não deve ser maior que 0,1%.	Método: Espectrometria de raios gama. A: Não menos que 99,5% das emissões gama devem corresponder a 0,511 MeV, 1,022 MeV. B: Determinar a quantidade de ¹⁸ F e impurezas radionuclídicas com meia vida maior que 2 horas. A radioatividade total devido às impurezas não é maior que 0,1%.
Identidade Radioquímica	Método: Cromatografia em camada delgada. O valor de RF de FDG- ¹⁸ F corresponde ao obtido com a solução padrão de FDG- ¹⁸ F obtido no teste de pureza radioquímica.	Método: Cromatografia líquida de alta eficiência. Examinar o cromatograma obtido no teste A para pureza radioquímica. O pico principal no radiocromatograma obtido com a solução teste de FDG- ¹⁸ F é similar ao RF do pico obtido com a solução padrão.	Método: Cromatografia líquida de alta eficiência. Examinar o cromatograma obtido no teste A para pureza radioquímica. O pico principal no radiocromatograma obtido com a solução teste de FDG- ¹⁸ F é similar ao RF do pico obtido com a solução padrão.
Pureza Radioquímica	Método: Cromatografia em camada delgada. O RF de FDG- ¹⁸ F corresponde ao RF da solução padrão (~0,4); a radioatividade de FDG- ¹⁸ F não é menor que 90% da radioatividade total.	A: Método: Cromatografia líquida de alta eficiência. como descrito para impurezas A. Limites: ¹⁸ F da forma de FDG- ¹⁸ F e FDM- ¹⁸ F: mínimo de 95% da radioatividade total. FDM- ¹⁸ F: mínimo de 10% da radioatividade total. B: Método: Cromatografia em camada delgada ¹⁸ F na forma de FDG- ¹⁸ F e FDM- ¹⁸ F: mínimo 95% da radioatividade total.	A: Método: Cromatografia líquida de alta eficiência. como descrito para impurezas A. Limites: ¹⁸ F da forma de FDG- ¹⁸ F e FDM- ¹⁸ F: mínimo de 95% da radioatividade total. FDM- ¹⁸ F: mínimo de 10% da radioatividade total. B: Método: Cromatografia em camada delgada. ¹⁸ F na forma de FDG- ¹⁸ F e FDM- ¹⁸ F: mínimo 95% da radioatividade total.
pH	Entre 4,5 e 7,5	Entre 4,5 e 8,5	Entre 4,5 e 8,5
Endotoxinas Bacterianas	Não mais que 175/V unidades de endotoxinas por mL de injeção.	Menos que 175/V unidades de endotoxinas por mL de injeção.	Menos que 175/V unidades de endotoxinas por mL de injeção.
Pureza Química	A: Aminopoliéter: Método: Cromatografia em camada delgada. O tamanho e intensidade do ponto obtido na solução teste não excede o obtido com a solução padrão.	B: Aminopoliéter: Spot Test. A porção central do ponto da solução teste é menos intensa que do que o obtido com a solução padrão.	B: Aminopoliéter: Spot Teste. A porção central do ponto da solução teste é menos intensa que do que o obtido com a solução padrão.
Solventes Residuais	Método: Cromatografia Gasosa. Não mais que 0,04% de acetonitrila, 0,5% de éter e 0,5% de etanol.	Método: Cromatografia Gasosa. Porém, não especifica quais solventes procurar. Remete ao capítulo geral 5.4.	Método: Cromatografia Gasosa. Porém, não especifica quais solventes procurar. Remete ao capítulo geral 5.4.
Esterilidade	Teste padrão de esterilidade USP.	Teste padrão de esterilidade BP.	Teste padrão de esterilidade EP.
Radioatividade	Utiliza um sistema calibrado para determinar a radioatividade em MBq (ou mCi/mL).	Utiliza um sistema calibrado para determinar a radioatividade em MBq (ou mCi/mL).	Utiliza um sistema calibrado para determinar a radioatividade em MBq (ou mCi/mL).

Fonte: FELTES; MILÃO, 2011.

2.3 Estabilidade de Medicamentos

É determinado por lei que todo medicamento, para comercialização e uso, seja registrado junto à autoridade sanitária competente. Desta forma, se faz obrigatória a obtenção de todas as informações sobre o produto, detalhes da produção, controle de qualidade, segurança e eficácia, antes da sua comercialização. O órgão nacional responsável por estabelecer as diretrizes para solicitação e liberação de registros de medicamentos no Brasil é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O estudo de estabilidade é pré-requisito para obtenção de registro e para determinação do prazo de validade do medicamento. A estabilidade de um produto farmacêutico pode ser definida como o período em que uma formulação, armazenada em embalagem específica, consegue manter suas especificações físicas, químicas, microbiológicas e toxicológicas. Para que seja considerada estável, a substância deve conservar suas propriedades essenciais inalteradas ou alteradas apenas em proporções aceitáveis (BROSSARD et al., 2013).

Segundo a Publicação RE Nº01 da ANVISA, Guia para realização de estudos de estabilidade, publicado em 29 de Julho de 2005, "a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem" (BRASIL, 2005). Ainda de acordo com a essa publicação, todo fármaco comercializado no Brasil deve passar por um estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou um estudo de estabilidade acelerado de 6 meses (BRASIL, 2005). Para os medicamentos sob a forma líquida, os testes devem obedecer aos parâmetros descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Parâmetros para realização de estudos de estabilidade

Forma Farmacêutica	Temperatura de Armazenamento	Temperatura e Umidade	
		Acelerado	Longa Duração
Líquida	15-30°C	40 ± 2°C 75 ± 5%UR	30 ± 2°C 75 ± 5%UR
Todas as formas farmacêuticas	2-8°C	25 ± 2 °C 60 ± 5%UR	5 ± 3°C

Fonte: BRASIL, 2005

Considerando-se as meias-vidas dos radiofármacos utilizados em medicina nuclear, o seguimento desta Resolução no que diz respeito ao prazo de duração dos testes torna-se inviável. Segundo a RDC 64/2009 da ANVISA (BRASIL, 2009), neste caso deve-se garantir que dados relativos a, no mínimo, cinco pontos de teste, incluindo o ponto inicial, sejam obtidos. Outra observação importante, segundo a mesma Resolução, é para "os radiofármacos preparados em frascos multidose, a estabilidade seguida da retirada sucessiva de doses, simulando o uso real do produto, deve ser investigada e estabelecida comparando com a data de validade proposta" (Brasil, 2009b).

2.3.1 Estabilidade de medicamentos na forma líquida

A perda de estabilidade ocorre quando reações químicas espontâneas ou desencadeadas por determinados fatores, induzem fenômenos de hidrólise e oxidação-redução. Em formas líquidas, especificamente, podem ocorrer alterações físicas como o aparecimento de turbidez, precipitação, descoloração, viscosidade ou separação de fases em sistemas dispersos. De acordo com Brossard e colaboradores (2013), os fenômenos e/ou fatores que comprometem a estabilidade de fármacos na forma líquida são:

Hidrólise: Ocorre quando íons H⁺ e OH⁻ provenientes da dissociação das moléculas de água se fixam à substância provocando decomposição da mesma. Além da decomposição do ingrediente ativo, as alterações no pH também podem promover oxidação uma vez que muitas destas reações são dependentes do pH do meio.

Oxidação-redução: O oxigênio presente no ar ambiente pode causar problemas de instabilidade e este efeito pode ser potencializado dependendo do pH. É possível minimizar estes efeitos indesejáveis utilizando alguns artifícios eficientes como substituir o ar por um gás inerte, como nitrogênio, ajustar o pH com o uso de um tampão ou adicionar à formulação um agente quelante ou antioxidantes.

Fotólise: Consiste no processo de degradação provocado pela incidência de luz na substância. Dependendo da molécula a degradação é diretamente proporcional à intensidade e comprimento de onda da luz incidente. Os raios UV atuam como catalisadores nos processos de hidrólise e oxidação. Este problema pode ser evitado protegendo a formulação da luz, utilizando embalagens adequadas para esta finalidade.

Racemização e epimerização: Ocorrem em menor proporção em relação aos demais processos de degradação. No entanto, quando ocorrem, podem causar redução na atividade terapêutica de moléculas quirais com atividade farmacológica mais elevada em um dos enantiômeros.

Riscos de precipitação: A precipitação de ingredientes ativos ou excipientes desestabilizados, em soluções, não depende exclusivamente de problemas de saturação e podem ocorrer a qualquer momento e em circunstâncias diversas. Por exemplo: moléculas com baixa solubilidade em água são dissolvidas utilizando co-solventes (como etanol, propileno glicol ou diferentes polietilenoglicóis), o que era inicialmente uma solução otimizada pode dar origem à precipitação. Um segundo caso são as dissoluções de ácidos fracos ou bases que dependem diretamente do pH do meio. Nestes casos a utilização de tampões é muitas vezes essencial e qualquer erro na capacidade de tamponamento ou alterações na diluição pode promover precipitação.

Riscos de sorção: Durante o período de armazenamento podem ocorrer interações entre a substância farmacêutica e os materiais da embalagem. Este fenômeno é representado por dois tipos de interação: adsorção e absorção. Adsorção é uma interação superficial em que moléculas de gás ou líquido se fixam à embalagem primária do produto farmacêutico. Quando a substância penetra no material da

embalagem caracteriza-se a absorção. A adsorção resulta de interações entre os grupos funcionais do ingrediente ativo e sítios de ligação na superfície do material. Superfícies compostas por polímeros, celulose e plástico costumam ser adsorventes. A absorção é um fenômeno lento, portanto, mais difícil de ser controlado. Ocorre comumente em moléculas de natureza lipofílica que entram em contato com materiais de estrutura predominantemente amorfa como polivinil cloreto. As formulações com baixa concentração de ingrediente ativo estão mais sujeitas às consequências dos fenômenos de sorção. Uma vez que os sítios de ligação na superfície do material são limitados, o impacto relativo sobre a quantidade disponível em baixas concentrações de ingrediente ativo será proeminente em comparação às altas concentrações.

Riscos de lixiviação: Lixiviação consiste na extração de substâncias presentes em componentes sólidos por meio de dissolução. Devem ser tomados cuidados especiais na escolha dos materiais de embalagem e dispositivos médicos para administração de medicamentos. Aditivos presentes nestes materiais podem ser tóxicos e ao migrar para a preparação, trazem riscos à saúde do paciente e podem interferir na estabilidade do fármaco. Um exemplo é a lixiviação de plastificantes provenientes do cloreto polivinílico (usado em dispositivos de infusão e conta-gotas).

Instabilidade microbiológica: É caracterizada pelo desenvolvimento de microrganismos dentro do material podendo ocorrer por contaminação durante o processo de produção e envase ou por violação da integridade da embalagem.

pH: O controle do pH do meio é de fundamental importância para a solubilização e biodisponibilidade de ingredientes ativos. Em muitos casos é necessária a utilização de soluções tampão a fim de proporcionar maior estabilidade. No entanto, estas preparações podem ter os valores de pH alterados com o tempo e conseqüentemente ter sua estabilidade comprometida. As taxas de degradação são comprovadamente maiores em valores extremos.

Surfactantes: Agem como protetores do ingrediente ativo em grupos hidrolíticos. No entanto, podem formar misturas em solução, prendendo o ingrediente ativo e alterando sua biodisponibilidade.

Temperatura: É um dos fatores de maior influência na estabilidade de medicamentos. Variações de temperatura afetam as substâncias de maneira diversa. Em alguns casos, um aumento de 10°C pode acelerar de 2 a 5 vezes as reações de degradação. Em outros casos é a queda da temperatura que desencadeia a degradação. Para a maioria das moléculas, no entanto, a cinética de degradação segue a Lei de Arrhenius.

Umidade: Segundo Yoshioka e Stella (2000), os mecanismos que envolvem as reações químicas provocadas pela umidade são complexos e geralmente são determinados pelo estado físico das moléculas. A água pode interagir com a substância farmacêutica de duas maneiras. Primeiramente, funcionando como um reagente, provocando reações químicas como hidrólise, hidratação e isomerização e outras reações químicas bimoleculares. Estas reações promovem a formação de radicais livres como os íons hidróxido (OH^-) e hidrônio (H_3O^+) e nestes casos, a taxa de degradação do fármaco será diretamente proporcional à concentração de água e destes produtos da reação. A água pode ser adsorvida em medicamentos na forma sólida dissolvendo a superfície da substância, alterando seu estado físico e reatividade.

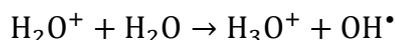
2.3.2 Fatores que influenciam a estabilidade de radiofármacos

No caso dos radiofármacos, um fator importante a ser levado em conta na avaliação da estabilidade do medicamento é o fenômeno conhecido por radiólise, que consiste na dissociação das moléculas de água na presença de radiação ionizante. Tal efeito pode ser mais pronunciado em concentrações radioativas mais altas.

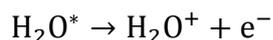
As emissões radioativas depositam energia no meio provocando ionização e excitação. Com a quebra da molécula, os elétrons termalizam e se tornam elétrons hidratados enquanto os íons reagem entre si e com outras moléculas do meio formando sub-produtos. O processo de radiólise ocorre por etapas e promove alterações físicas, físico-químicas e químicas nas moléculas. A primeira etapa é a mudança física, que ocorre após a interação da radiação, com a formação dos produtos H_2O^+ ; H_2O^* e elétrons livres provenientes da absorção de energia pela molécula por meio de ionização ou excitação (TURNER, 2007).

Na busca por uma condição de maior estabilidade energética, estas moléculas podem reagir com moléculas vizinhas, emitir um elétron Auger ou se dissociarem formando novas espécies. Os elétrons livres liberados na ionização se ligam às moléculas de água por atração eletrostática e tornam-se elétrons hidratados. Estas reações correspondem ao estágio físico-químico e são mostradas abaixo:

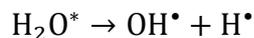
Reação 1: Reação com molécula de água formando um íon hidrônio e um radical hidroxil.



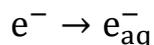
Reação 2: Liberação de energia pela emissão de um elétron Auger.



Reação 3: Dissociação da molécula.



Reação 4: Elétrons liberados na ionização se unem a moléculas de água por ligação eletrostática, tornando-se elétrons hidratados (TURNER, 2007).



O último estágio da radiólise é o químico e pode ser representado pela interação entre os produtos das reações do estágio anterior (físico-químico). Os principais produtos destas reações são mostrados na Tabela 6, na qual se pode observar a presença de radicais livres como: OH^\bullet , e_{aq}^- e H^\bullet (TURNER, 2007).

Tabela 6 - Principais produtos de radiólise

$\text{OH} + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
$\text{OH} + e_{\text{eq}}^- \rightarrow \text{OH}^-$
$\text{OH} + \text{H} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$
$\text{H}_3\text{O}^+ + e_{\text{aq}}^- \rightarrow \text{H} + \text{H}_2\text{O}$
$e_{\text{aq}}^- + e_{\text{aq}}^- + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$
$e_{\text{aq}}^- + \text{H} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^-$
$\text{H} + \text{H} \rightarrow \text{H}_2$

Fonte: TURNER, 2007

A degradação de fármacos na presença de água, está diretamente relacionada à formação de íons como OH^- (íon hidróxido) e H_3O^+ (íon hidrônio).

Além da concentração radioativa, outros fatores que influenciam a estabilidade de radiofármacos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$, segundo a literatura, são:

Tipo do embalagem primária: Koslowsky e colaboradores (2001) avaliaram a estabilidade do $\text{ECD-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ e $\text{HMPAO-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ estocados em seringas por 8 horas. A pureza radioquímica (PRQ) das amostras de $\text{ECD-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ permaneceu acima de 94% durante todo o período de experimento independentemente de terem sido armazenadas em seringas ou na embalagem original. As amostras de $\text{HMPAO-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ mostraram maior instabilidade em relação ao $\text{ECD-}^{99\text{m}}\text{Tc}$, apresentando decréscimo de 18,6% da PRQ, quando estocadas em embalagem original, e de 26% quando estocadas em seringas. As amostras foram mantidas em temperatura e umidade ambientes.

Em 2008, Mansanet e colaboradores estudaram a estabilidade do $\text{HMPAO-}^{99\text{m}}\text{T}$ acondicionado em embalagem original e em seringas em função do tempo de armazenamento e da concentração radioativa. Os resultados indicaram que a PRQ das amostras marcadas com 1110 MBq (30 mCi) e armazenadas em embalagem original decresceu de 93,1% para 91,1% após 4h. As amostras acondicionadas em seringas apresentaram uma perda de PRQ mais acentuada (chegando a 88,7% após 4h). Os autores ressaltam que este efeito é ainda mais acentuado em concentrações de atividade mais elevadas. A conclusão do estudo foi que provavelmente o contato com a agulha nas seringas contribuiu para a redução da PRQ das amostras de $\text{HMPAO-}^{99\text{m}}\text{T}$ avaliadas.

Diferentes fabricantes de kits liofilizados: A estabilidade do radiofármaco Sestamibi- ^{99m}Tc obtido a partir de diferentes kits liofilizados foi estudada por Sanchez e colaboradores (2009). Foram testados kits fornecidos por três diferentes fabricantes para a marcação do ^{99m}Tc . Todas as amostras foram preparadas segundo as instruções contidas nas bulas dos fabricantes e a PRQ foi avaliada após 8h e 24h. Todas as amostras apresentaram resultados de PRQ superiores a 90% para atividades na faixa entre 738 mCi a 774 mCi. As amostras foram mantidas em temperatura e umidade ambientes.

Volume de eluente, concentração de atividade e temperatura de armazenamento: Em 2013, Sriyani e Zainuddin publicaram um estudo de estabilidade do ^{99m}Tc -glutathiona (^{99m}Tc -GSH) considerando: o efeito do volume (1, 2, 4, 6, 7, 8 e 10 mL) de $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$, mantendo a atividade inalterada (10mCi); o efeito da concentração de atividade (5, 10, 20, 30 e 40 mCi, para o volume de 2 mL; e 10, 20, 30, 40, 50 e 70 mCi, para o volume de 7mL) do radiofármaco, mantendo o volume final constante (2mL); e o efeito do tempo de armazenamento (até 5h após a marcação) para dois valores de temperatura ($25 \pm 1^\circ\text{C}$ e $4 \pm 1^\circ\text{C}$). Os autores observaram que apenas para volumes acima de 4 mL, as amostras apresentaram perda de estabilidade (PRQ). Para os demais parâmetros (atividade e temperatura de armazenamento), as amostras mantiveram-se com PRQ adequadas para uso.

Para o radiofármaco FDG- ^{18}F , os estudos a cerca da estabilidade da molécula e dos fatores que influenciam esta estabilidade estão sumarizados abaixo:

Temperatura e pH: Kruijer e Knight (2003) e Karwath et al. (2005) demonstraram que amostras expostas a temperaturas elevadas (acima de 130°C), mesmo que por poucos minutos, apresentavam perfil de decomposição acelerado. Esta decomposição poderia ainda ser diminuída (ou até mesmo desprezível), em ambiente alcalino.

Concentração de atividade: Conforme citado anteriormente, a radiação emitida pelo radiofármaco contribui para a degradação por meio da radiólise. Segundo Jimenez et al. (2006), a diluição das amostras, adicionando-se soro fisiológico, reduz

esse efeito, o que foi comprovado por meio de determinações do ^{18}F em amostras avaliadas ao longo de 5 horas em temperatura ambiente.

Etanol: O etanol utilizado na formulação apresenta um papel importante conferindo estabilidade ao composto radionuclídeo e fármaco. Entretanto, os estudos encontrados na literatura divergem sobre a concentração ideal de etanol para a estabilidade do produto final (JACOBSON et al., 2009; FAWDRY, 2007).

Mais recentemente, Dantas e colaboradores (2013) mostraram importantes fatos a cerca da estabilidade do $\text{FDG-}^{18}\text{F}$ produzido por hidrólise alcalina e esterilizado por membrana filtrante (sem o uso de altas temperaturas) (DANTAS et al., 2013):

1. Com relação às temperaturas, foram simuladas as temperaturas de transporte e armazenamento a 5°C , 25°C e 40°C . Os resultados obtidos mostraram que estas temperaturas não influenciam significativamente a estabilidade do $\text{FDG-}^{18}\text{F}$;
2. Com relação à concentração de atividade, foi estudado o intervalo de 0,74 a 4,82 GBq/mL (20 a 130 mCi/mL). Neste intervalo, os resultados obtidos mostraram que não há influência significativa da radiólise na degradação da molécula;
3. Com relação à concentração de etanol, a partir dos resultados obtidos, foi possível determinar que uma concentração de 0,1% de etanol ao fim da síntese é suficiente para garantir a estabilidade da molécula por 16 h. Além disso, pode-se concluir que concentrações maiores de etanol (até 0,4%) não causam efeito significativo no sentido de aumentar e/ou prolongar a estabilidade do $\text{FDG-}^{18}\text{F}$.

Apesar da determinação da ANVISA, por meio da RE N^o01/2005, para que sejam realizados estudos levando em consideração a umidade na estabilidade dos radiofármacos, ainda não foram encontradas evidências científicas desta influência.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho foi realizado o estudo do efeito da umidade relativa na estabilidade de radiofármacos. Foram utilizadas amostras dos radiofármacos Sestamibi-^{99m}Tc e ECD-^{99m}Tc, e amostras de FDG-¹⁸F. A escolha dos radiofármacos para teste foi baseada na disponibilidade do material. Amostras de ECD-^{99m}Tc foram fornecidas pelo IPEN e as de Sestamibi-^{99m}Tc por serviços de medicina nuclear locais. Ambos foram marcados nos próprios serviços de acordo com a disponibilidade de eluato radioativo, o que impossibilitou a padronização das concentrações radioativas. As amostras de FDG-¹⁸F foram produzidas na Divisão de Radiofármacos do Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste. Foram utilizadas amostras com concentrações nas seguintes faixas: 15 a 48 mCi/mL para Sestamibi-^{99m}Tc, 40 a 48 mCi/mL para ECD-^{99m}Tc, e 100 a 190 mCi/mL para FDG-¹⁸F.

As análises consistiram na determinação periódica de pH e pureza radioquímica de amostras e controle de cada radiofármaco. Após a marcação, foi realizado o fracionamento da amostra inicial, separando-se uma alíquota para controle e uma fração que foi submetida às condições de temperatura e umidade controladas, utilizando-se a câmara climática EthikTechnology (modelo 420/CLDTS 150). A alíquota de controle foi armazenada à temperatura e umidade ambientes.

As determinações de pH e pureza radioquímica foram realizadas no momento do recebimento da amostra (tempo zero) e mais cinco vezes durante o tempo total do experimento, que durou 24 horas, para os radiofármacos Sestamibi-^{99m}Tc e ECD-^{99m}Tc, e 10 horas, para o FDG-¹⁸F, devido ao tempo de meia vida do ¹⁸F ser consideravelmente menor quando comparado ao ^{99m}Tc. A cada análise realizada, os resultados da amostra foram comparados ao controle.

Este processo foi repetido variando o valor de umidade relativa a que as amostras foram submetidas na câmara climática. Os radiofármacos Sestamibi-^{99m}Tc e ECD-^{99m}Tc foram testados nas umidades relativas de 20 e 90%; e o FDG-¹⁸F, em 20, 30, 40, 55, 70 e 90%. Em todas as análises, a câmara climática foi ajustada para manter a temperatura de 40°C, sendo aceitáveis variações inerentes ao equipamento na faixa de $\pm 2^\circ\text{C}$.

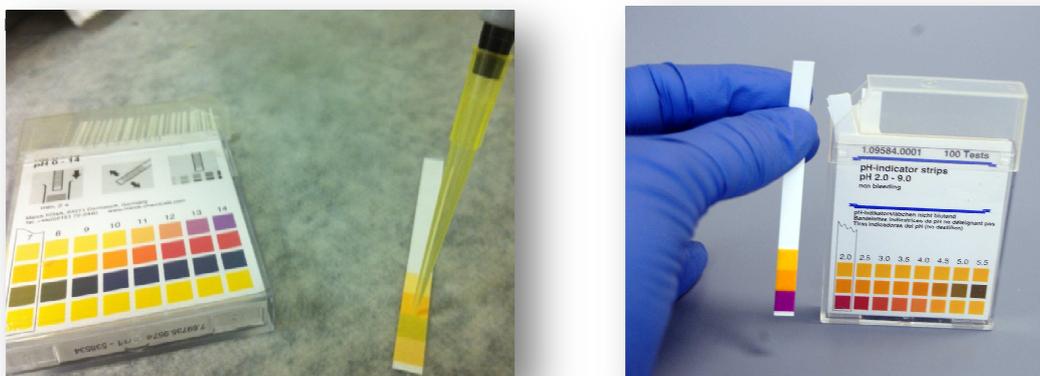
O delineamento metodológico deste trabalho foi baseado no guia para realização de estudos de estabilidade de medicamentos (Resolução Nº01/2005 da ANVISA) e na Resolução 64/2009 que dispõe sobre o registro de radiofármacos.

Os resultados de PRQ do controle e amostras foram comparados por meio de gráficos Box e Whisker.

A seguir, estão descritos os materiais e os métodos que foram utilizados na realização de cada teste.

Determinação de pH: Foi utilizado para realização deste teste papel indicador de pH Merck® (2,0 a 9,0) com divisão de escala de 0,5. Foi retirada alíquota da amostra e depositada no papel, quantidade suficiente para cobrir toda a superfície colorida do mesmo. O pH da amostra foi obtido comparando-se a cor obtida no papel em que foi aplicado o radiofármaco com a coloração padrão presente na embalagem (Figura 6). Os valores obtidos foram comparados aos valores padronizados nos compêndios oficiais e nas bulas dos medicamentos. Os valores de referência são apresentados nas tabelas 3 e 4.

Figura 6- Análise de pH.



Fonte: A autora, 2014

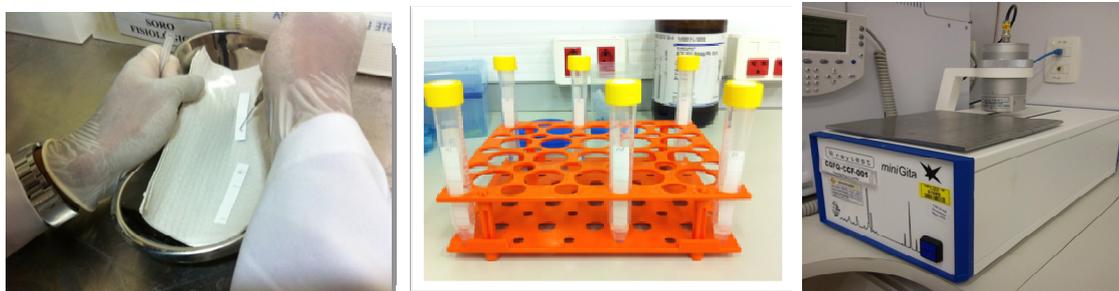
Determinação da Pureza Radioquímica: Para realização deste teste foi utilizada técnica de cromatografia em camada delgada (Figura 7). O princípio da cromatografia consiste em separar substâncias de acordo com seu grau de afinidade pela fase estacionária (placa) na presença de fase móvel adequada. Esta afinidade determinará o quanto a substância “caminhará” pela fase estacionária, possibilitando a determinação do fator de retenção (RF). O RF corresponde à razão entre a

distância percorrida pela amostra e distância percorrida pela fase móvel, conforme Equação 1.

$$RF = \frac{\text{distância percorrida pela amostra}}{\text{distância percorrida pela fase móvel}} \quad (1)$$

A pureza radioquímica (PRQ) das amostras de Sestamibi- ^{99m}Tc , ECD- ^{99m}Tc e FDG- ^{18}F foi avaliada com o objetivo de identificar as concentrações do complexo marcado e das principais impurezas responsáveis pela degradação dos compostos. Para os radiofármacos marcados com ^{99m}Tc , foram quantificadas as presenças de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ livre e $^{99m}\text{TcO}_2$; para FDG- ^{18}F , foram quantificadas as presenças de ^{18}F livre e de derivados parcialmente acetilados. Nas análises do Sestamibi- ^{99m}Tc , a primeira corrida utilizando papel Whatman e metanol, isolou o $^{99m}\text{TcO}_2$ na origem da placa (ponto de aplicação, $RF \sim 0,0$) permitindo a sua identificação e quantificação. Na segunda corrida utilizando-se sílica gel e NaCl 0,9%, o $^{99m}\text{TcO}_4^-$ livre foi isolado na frente (final da corrida, $RF \sim 1,0$). Nas análises do ECD- ^{99m}Tc , papel Whatman e acetona foram utilizados na primeira corrida para isolar $^{99m}\text{TcO}_2$ na origem e sílica gel e NaCl 20% para isolar $^{99m}\text{TcO}_4^-$ livre na frente. Para o FDG- ^{18}F , foi feita apenas uma corrida cromatográfica, utilizando-se sílica gel e acetonitrila/água, visando isolar ^{18}F ($RF=0,0$), FDG- ^{18}F ($RF=4,0$) e derivados parcialmente acetilados ($RF=1,0$). As fases estacionárias e móveis utilizadas e os analitos identificados em cada cada corrida estão descritas na tabela 7.

Figura 7– Técnica de cromatografia em camada delgada e radiocromatógrafo.



Fonte: a autora, 2014

Tabela 7 - Sistemas para análises cromatográficas de Sestamibi-^{99m}Tc, ECD-^{99m}Tc e FDG-¹⁸F.

Radiofármacos	Fases estacionárias	Fases móveis	Analitos
Sestamibi- ^{99m} Tc	Papel Whatman	Metanol	Sestamibi- ^{99m} Tc+ ^{99m} TcO ₄ ⁻ (RF 1,0)
	Sílica gel	NaCl 0,9%	Sestamibi- ^{99m} Tc+ ^{99m} TcO ₂ (RF 0,0)
ECD- ^{99m} Tc	Papel Whatman	Acetona	ECD- ^{99m} Tc+ ^{99m} TcO ₄ ⁻ (RF 1,0)
	Sílica gel	NaCl 20%	ECD- ^{99m} Tc+ ^{99m} TcO ₂ (RF 0,0)
FDG- ¹⁸ F	Sílica gel	Acetonitrila/água (95:5)	¹⁸ F (RF 0,0)
			FDG- ¹⁸ F (RF 4,0) Derivados parcialmente acetilados (RF 1,0)

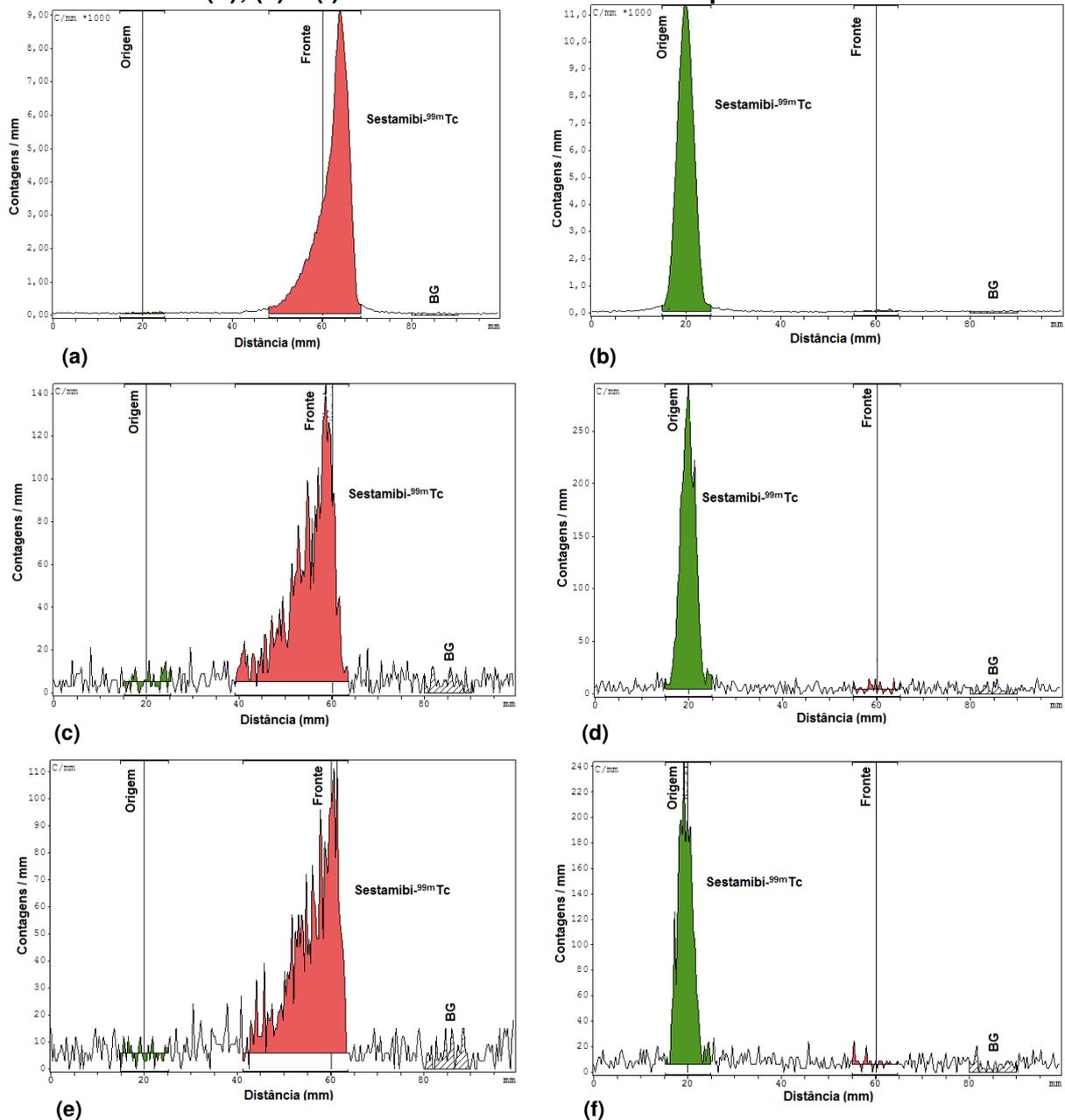
Fonte: A autora, 2014

Para realização da técnica, alíquotas de 2 µL foram aplicados a 2 cm da base da placa, local descrito como a origem da corrida cromatográfica. A área de aplicação foi seca com jato de ar frio e as placas foram acondicionadas em fases móveis adequadas (conforme descrito na Tabela 7). Aguardou-se tempo necessário para que a fase móvel atingisse a linha estabelecida para término da corrida cujas distâncias adotadas foram 5 cm para os radiofármacos Sestamibi-^{99m}Tc e ECD-^{99m}Tc, e 8 cm para o FDG-¹⁸F.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A sequência de cromatogramas representados na Figura 8 (a, b, c, d, e e f) corresponde a corridas cromatográficas para controle e amostras de Sestamibi-^{99m}Tc submetidas a umidade relativa de 20%. Para obtenção dos cromatogramas à esquerda da figura foram utilizados papel Whatman e metanol como fase móvel e para os da direita, sílica gel e NaCl 0,9%.

Figura 8 - Cromatogramas referentes ao radiofármaco Sestamibi-^{99m}Tc. (a) e (b) controle no tempo zero; (c) e (d) controle armazenado em UR ambiente por 24 horas (b); (e) e (f) amostra submetida a UR20% por 24 horas.



As Fig. 8(a) e 8(b) correspondem aos cromatogramas obtidos para o controle no tempo zero; as Fig. 8(c) e 8(d) correspondem ao controle armazenado em UR ambiente por 24 horas; e, por fim, as Fig. 8(e) e 8(f) correspondem à análise da amostra submetida a UR 20% por 24 horas. Pode-se observar nos cromatogramas da Figura 8 que não houve formação de picos referentes às impurezas para a umidade relativa de 20%; os picos apresentados correspondem ao composto Sestamibi- ^{99m}Tc complexado.

A sequência de cromatogramas representados nas Figuras 9 (a, b, c, e d) e Figura 10 (a e b) corresponde a corridas cromatográficas para controle e amostras de Sestamibi- ^{99m}Tc submetidas a umidade relativa de 90%.

Figura 9- Cromatogramas referentes ao radiofármaco Sestamibi- ^{99m}Tc . (a) e (b) controle de no tempo zero; (c) e (d) controle armazenado em UR ambiente por 24 horas.

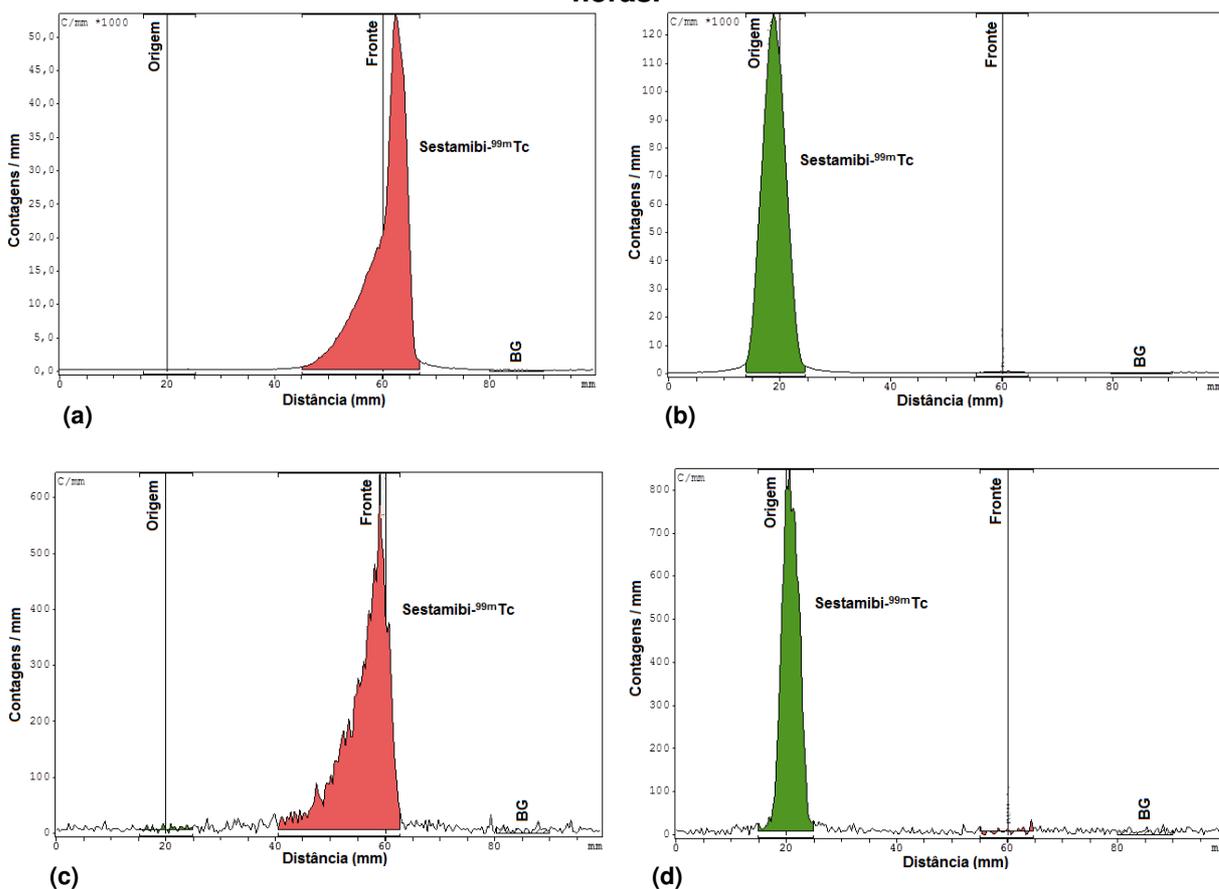
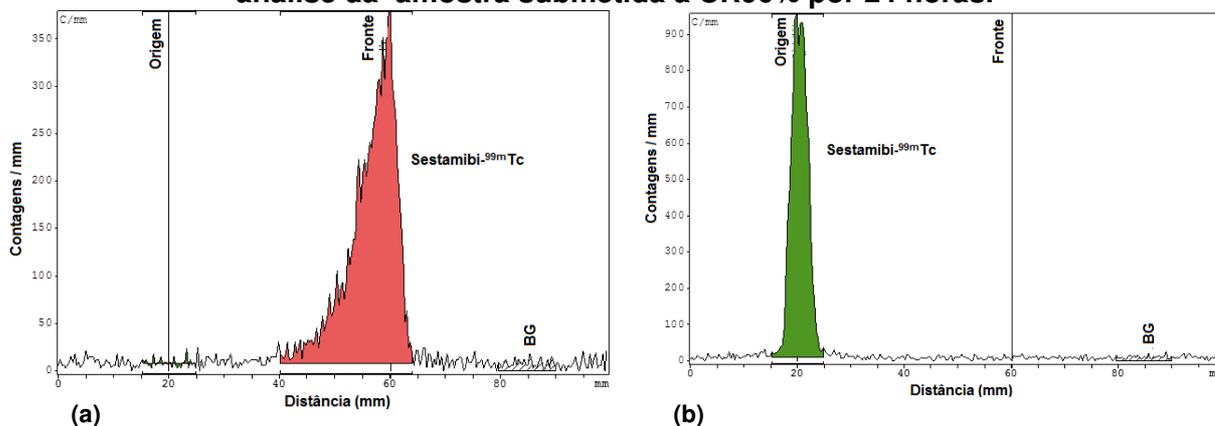


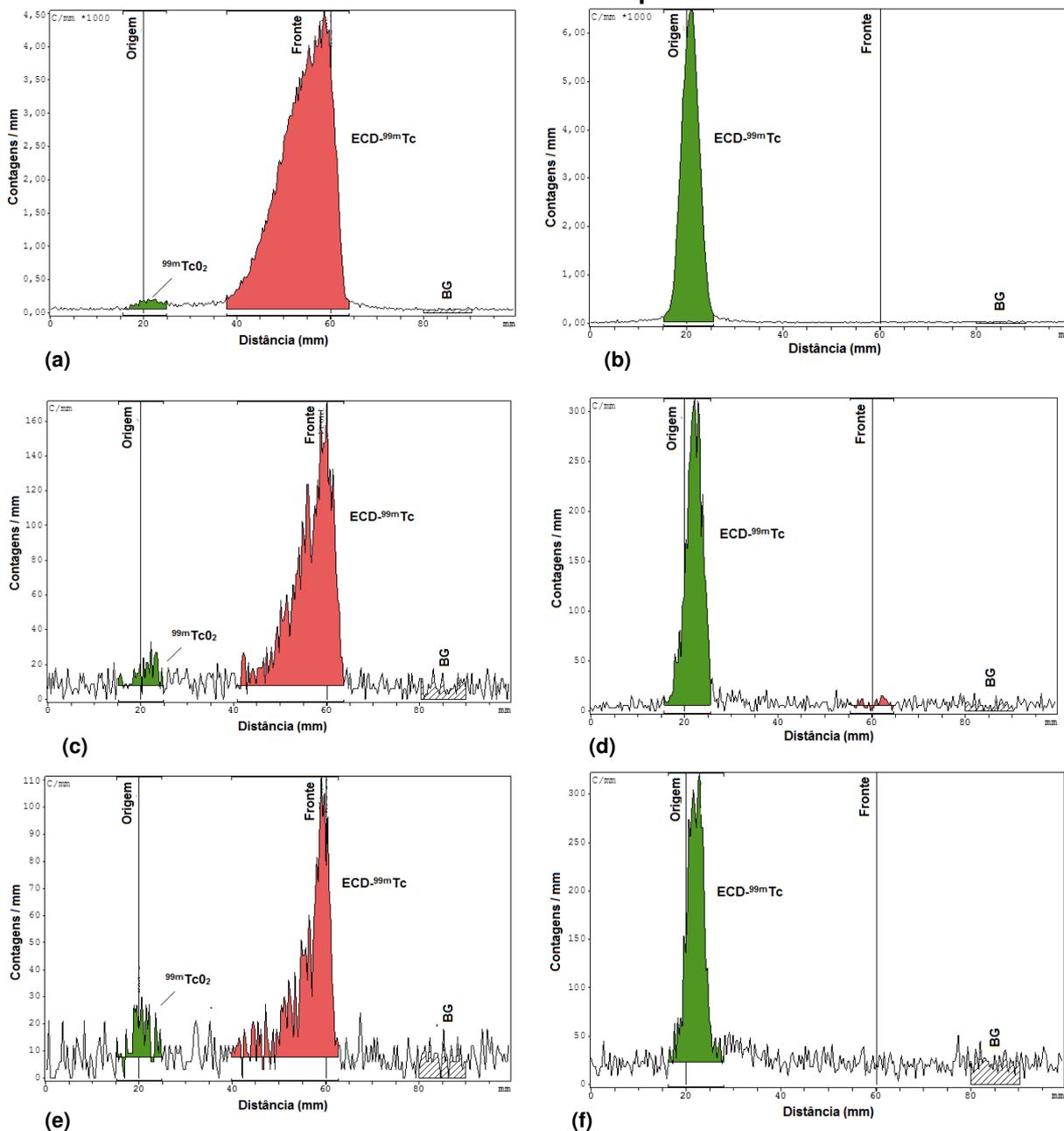
Figura 10- Cromatogramas referentes ao radiofármaco Sestamibi-^{99m}Tc. (a) e (b) análise da amostra submetida a UR90% por 24 horas.



A variação de umidade para 90% não pareceu afetar o comportamento das amostras, visto que também não foram gerados picos referentes aos produtos de degradação para controle e amostras. O comportamento dos cromatogramas permanece igual quando comparados aos obtidos com UR 20%.

A sequência de cromatogramas representados na Figura 11 (a, b, c, d, e, e f) corresponde a corridas cromatográficas do controle e amostras de ECD-^{99m}Tc submetidas a umidade relativa de 20%. Os cromatogramas à esquerda correspondem a corridas realizadas em papel Whatman e acetona como fase móvel; os da direita, foram obtidos utilizando-se sílica gel e NaCl 20%.

Figura 11- Cromatogramas referentes ao radiofármaco ECD-^{99m}Tc. (a) e (b) controle no tempo zero; (c) e (d) controle armazenado em UR ambiente por 24 horas; (e) e (f) amostra submetida a UR20% por 24 horas.

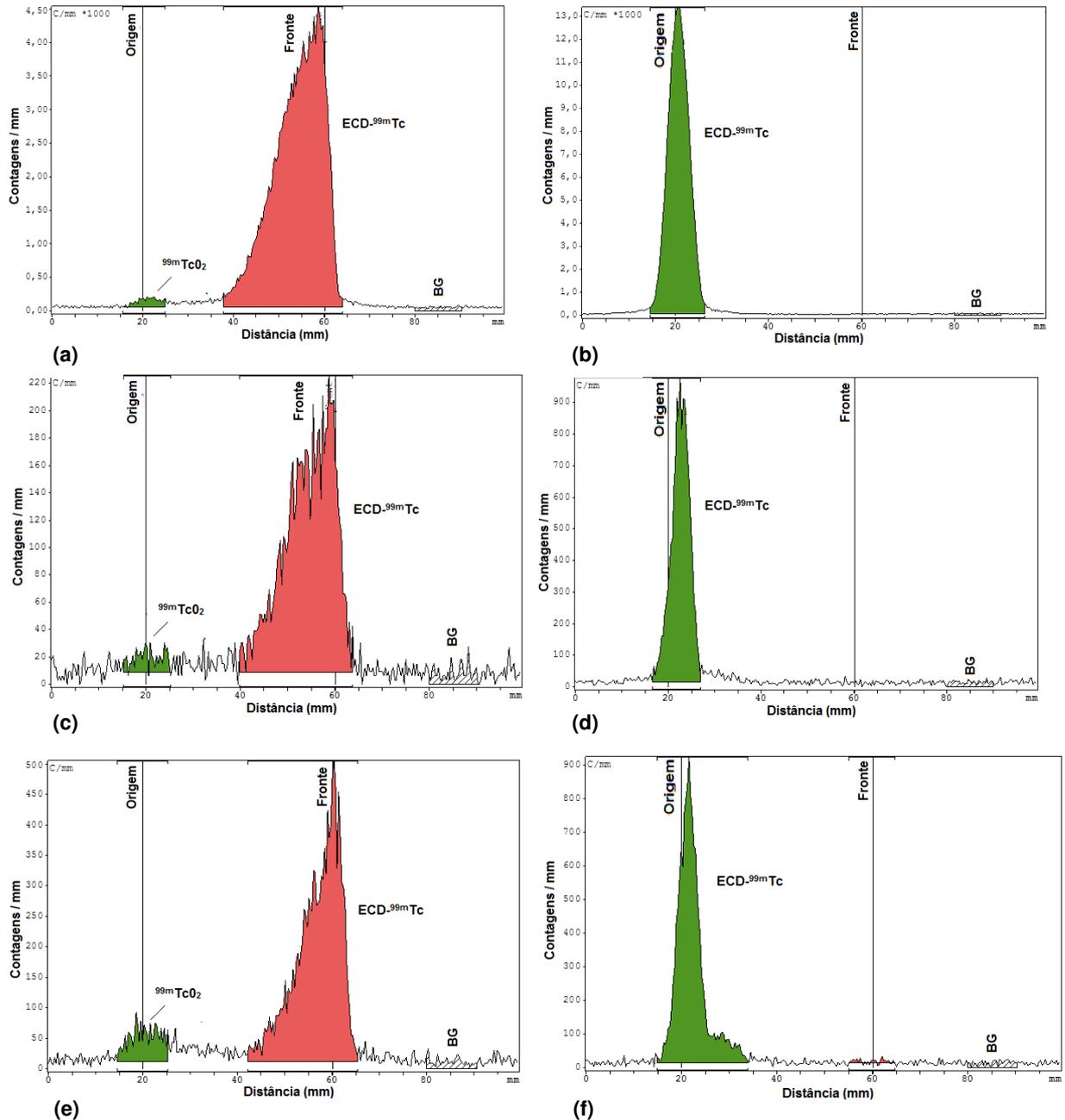


As Figuras 11(a) e 11(b) correspondem à análise do controle no tempo zero. Em Fig. 11(a) é possível observar a presença de picos correspondentes ao $^{99m}\text{TcO}_2$, retido na origem da placa cromatográfica (20 mm; RF 0,041), e ao complexo marcado ECD- ^{99m}Tc associado à possível presença de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ livre (60mm; RF 1,008). No cromatograma Fig. 11(b), observa-se apenas o pico correspondente ao composto marcado, sem percentual significativo de $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Na sequência, os cromatogramas das Fig. 11(c), (d), (e) e (f), referentes às análises de controle e

amostra no final do experimento, reproduzem a mesma tendência; no entanto, o pico referente ao $^{99m}\text{TcO}_2$ na origem aumenta progressivamente.

A sequência de cromatogramas representados na Figura 12 (a, b, c, d, e e f) corresponde a corridas cromatográficas do controle e amostras de ECD- ^{99m}Tc submetidas a umidade relativa de 90%.

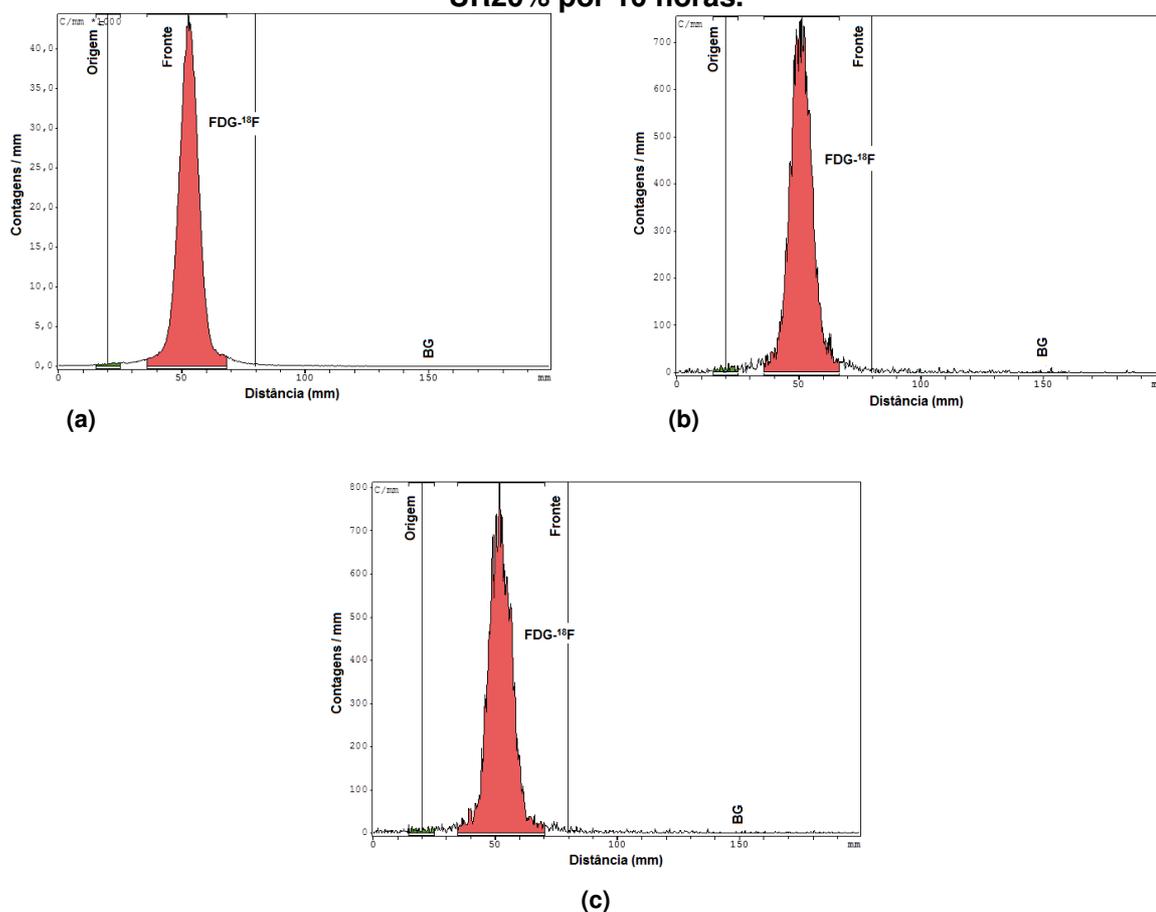
Figura 12- Cromatogramas referentes ao radiofármaco ECD- ^{99m}Tc . (a) e (b) controle no tempo zero; (c) e (d) controle armazenado em UR ambiente por 24 horas; (e) e (f) amostra submetida a UR90% por 24 horas.



Os resultados para ECD- ^{99m}Tc submetidos a umidade relativa 90% reproduziram comportamento semelhante aos resultados obtidos para umidade 20%, apresentando pico de $^{99m}\text{TcO}_2$ na origem que aumenta de intensidade no decorrer do estudo, tanto para o controle quanto para as amostras. Os cromatogramas indicaram a presença de tecnécio hidrolisado reduzido ($^{99m}\text{TcO}_2$) como principal impureza responsável pela perda de PRQ do radiofármaco.

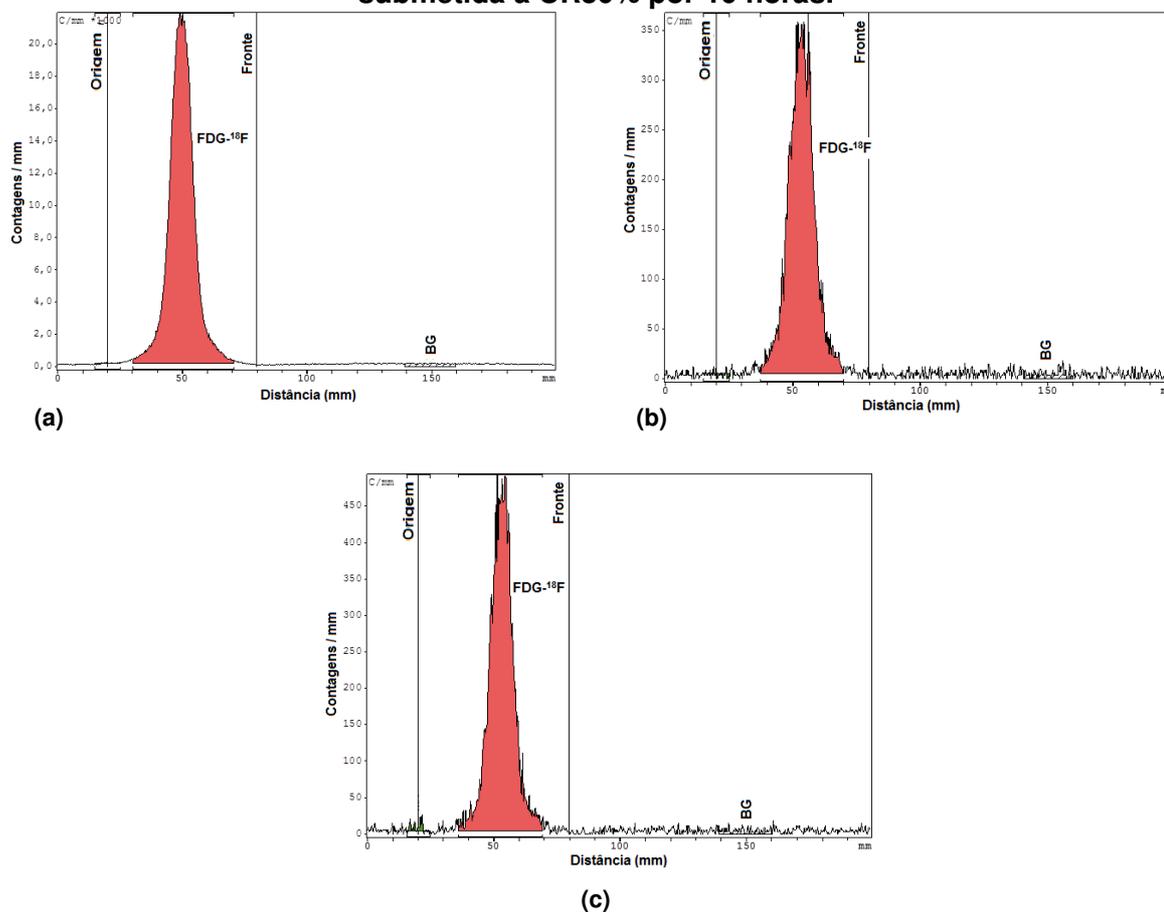
A sequência de cromatogramas representados na Figura 13 (a, b e c) corresponde a corridas cromatográficas do controle e amostras de FDG- ^{18}F submetidas a umidade relativa de 20%. Em 13(a) é demonstrado resultado do controle no tempo zero; 13(b) corresponde ao controle armazenado em UR ambiente por 10 horas e 13(c) corresponde à análise da amostra submetida a UR 20% por 10 horas.

Figura 13 - Cromatogramas referentes ao radiofármaco FDG- ^{18}F . (a) controle no tempo zero; (b) controle armazenado em UR ambiente por 10 horas; (c) amostra submetida a UR20% por 10 horas.



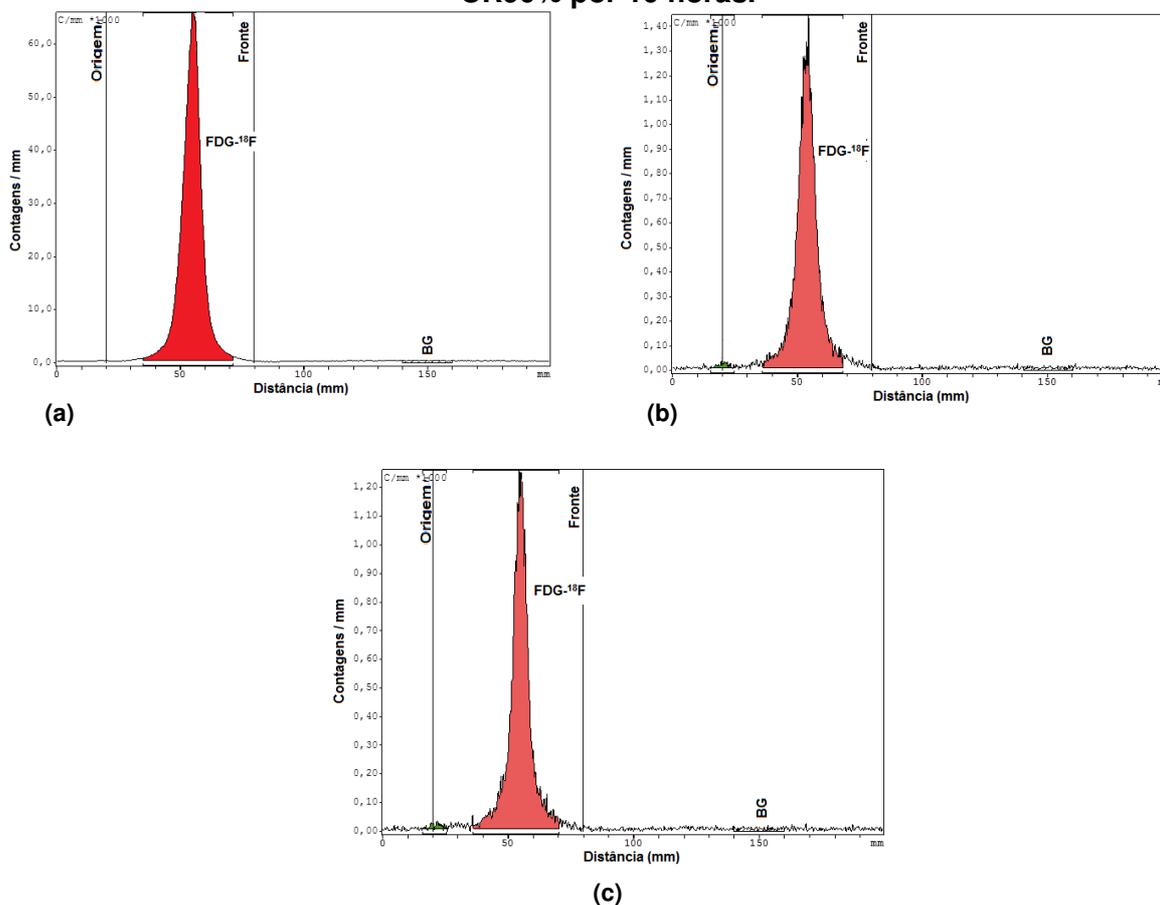
Na Figura 14 são demonstrados os cromatogramas referentes ao controle e amostras submetidas a UR 30% por 10 horas.

Figura 14 - Cromatogramas referentes ao radiofármaco FDG-¹⁸F . (a) controle no tempo zero; (b) controle armazenado em UR ambiente por 10 horas; (c) amostra submetida a UR30% por 10 horas.



Os cromatogramas representados na Figura 15 (a, b e c) correspondem a corridas cromatográficas do controle e amostras de FDG-¹⁸F submetidas a umidade relativa de 90%. Os resultados mostrados em Figura 15(a) e (b) correspondem ao controle no tempo zero e após 10 horas, respectivamente. O resultado apresentado em Figura 15(c) corresponde à análise da amostra após 10 horas.

Figura 15 - Cromatogramas referentes ao radiofármaco FDG-¹⁸F. (a) controle no tempo zero; (b) controle armazenado em UR ambiente por 10 horas; (c) amostra submetida a UR90% por 10 horas.



Todos os cromatogramas de FDG-¹⁸F apresentaram um único pico proeminente que corresponde ao radiofármaco complexado. Quantidades mínimas de radioatividade proveniente do ¹⁸F livre se concentraram na origem nos cromatogramas mostrados nas Figuras 14(c), 15(b) e 15(c) com percentuais de 0,71; 0,74 e 0,90%, respectivamente. Não foram observados picos correspondentes à derivados parcialmente acetilados (RF igual a 1,0).

Nas Tabelas 8, 9 e 10 estão descritos os percentuais de PRQ e impurezas identificadas nas análises dos radiofármacos ECD-^{99m}Tc, Sestamibi-^{99m}Tc, e FDG-¹⁸F respectivamente.

Tabela 8 - Descrição do percentual de PRQ (média \pm desvio padrão) e impurezas referentes ao radiofármaco ECD-^{99m}Tc

Radiofármaco	Pontos de teste	PRQ		^{99m} TcO ₂		^{99m} TcO ₄	
		Controle	Amostra	Controle	Amostra	Controle	Amostra
ECD- ^{99m} Tc UR 20%	T0	97,6 \pm 1,4	97,6 \pm 1,4	2,4 \pm 1,4	2,4 \pm 1,4	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
	T1	97,4 \pm 1,4	95,84 \pm 0,76	2,7 \pm 1,4	4,00 \pm 0,62	0,00 \pm 0,00	0,15 \pm 0,15
	T2	97,1 \pm 1,1	95,61 \pm 0,94	2,9 \pm 1,1	4,37 \pm 0,91	0,00 \pm 0,00	0,02 \pm 0,03
	T3	96,79 \pm 0,84	96,06 \pm 0,44	3,13 \pm 0,97	3,89 \pm 0,38	0,08 \pm 0,13	0,05 \pm 0,09
	T4	96,2 \pm 1,6	97,00 \pm 0,37	3,8 \pm 1,6	2,98 \pm 0,41	0,00 \pm 0,00	0,02 \pm 0,03
	T5	95,7 \pm 1,8	88,69 \pm 0,90	3,8 \pm 2,1	11,31 \pm 0,90	0,54 \pm 0,51	0,00 \pm 0,00
ECD- ^{99m} Tc UR 90%	T0	98,62 \pm 0,16	98,62 \pm 0,16	1,38 \pm 0,16	1,38 \pm 0,16	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
	T1	97,67 \pm 0,24	97,67 \pm 0,24	2,33 \pm 0,24	2,33 \pm 0,24	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
	T2	97,21 \pm 0,15	96,35 \pm 0,19	2,79 \pm 0,15	3,65 \pm 0,19	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
	T3	97,68 \pm 0,54	94,03 \pm 0,27	2,32 \pm 0,54	5,97 \pm 0,27	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
	T4	96,42 \pm 0,57	92,55 \pm 0,44	3,58 \pm 0,57	7,45 \pm 0,44	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
	T5	96,7 \pm 1,2	88,8 \pm 1,3	3,3 \pm 1,2	10,2 \pm 1,4	0,00 \pm 0,00	1,0 \pm 1,1

Tabela 9 - Descrição do percentual de PRQ (média \pm desvio padrão) e impurezas referentes ao radiofármaco Sestamibi-^{99m}Tc

Radiofármaco	Pontos de teste	PRQ		^{99m} TcO ₂		^{99m} TcO ₄	
		Controle	Amostra	Controle	Amostra	Controle	Amostra
Sestamibi- ^{99m} Tc UR 20%	T0	99,32 \pm 0,11	99,32 \pm 0,11	0,330 \pm 0,062	0,330 \pm 0,062	0,353 \pm 0,040	0,353 \pm 0,040
	T1	99,11 \pm 0,17	99,11 \pm 0,17	0,53 \pm 0,13	0,53 \pm 0,13	0,36 \pm 0,19	0,36 \pm 0,19
	T2	99,18 \pm 0,26	98,97 \pm 0,19	0,430 \pm 0,071	0,68 \pm 0,33	0,39 \pm 0,21	0,36 \pm 0,32
	T3	99,00 \pm 0,13	98,95 \pm 0,17	0,59 \pm 0,13	0,70 \pm 0,11	0,40 \pm 0,26	0,35 \pm 0,14
	T4	99,000 \pm 0,044	98,40 \pm 0,90	0,473 \pm 0,035	1,03 \pm 0,60	0,527 \pm 0,021	0,58 \pm 0,32
	T5	97,6 \pm 1,4	98,91 \pm 0,32	0,73 \pm 0,25	0,82 \pm 0,32	0,18 \pm 0,24	0,310 \pm 0,071
Sestamibi- ^{99m} Tc UR 90%	T0	99,520 \pm 0,053	99,520 \pm 0,053	0,217 \pm 0,012	0,217 \pm 0,012	0,263 \pm 0,042	0,263 \pm 0,042
	T1	99,340 \pm 0,044	99,340 \pm 0,044	0,323 \pm 0,050	0,323 \pm 0,050	0,337 \pm 0,059	0,337 \pm 0,059
	T2	99,277 \pm 0,084	98,86 \pm 0,24	0,353 \pm 0,055	0,72 \pm 0,14	0,37 \pm 0,10	0,43 \pm 0,14
	T3	99,23 \pm 0,14	98,95 \pm 0,13	0,34 \pm 0,12	0,570 \pm 0,052	0,433 \pm 0,051	0,48 \pm 0,12
	T4	98,94 \pm 0,59	99,110 \pm 0,061	0,61 \pm 0,56	0,447 \pm 0,049	0,450 \pm 0,036	0,443 \pm 0,012
	T5	98,69 \pm 0,51	98,2 \pm 1,6	0,28 \pm 0,14	0,9 \pm 1,0	1,02 \pm 0,52	0,88 \pm 0,76

Tabela 10 – Descrição da PRQ% (média±desvio padrão) e ¹⁸F referentes ao FDG-¹⁸F

Radiofármaco	Pontos de teste	PRQ						¹⁸ F					
		Controle			Amostra			Controle		Amostra			
FDG- ¹⁸ F UR 20%	T0	99,313	±	0,038	99,313	±	0,038	0,687	±	0,038	0,687	±	0,038
	T1	99,20	±	0,10	99,327	±	0,032	0,80	±	0,10	0,673	±	0,032
	T2	99,060	±	0,026	98,980	±	0,090	0,940	±	0,026	1,020	±	0,090
	T3	98,893	±	0,061	98,95	±	0,23	1,107	±	0,061	1,05	±	0,23
	T4	98,870	±	0,079	98,960	±	0,060	1,130	±	0,079	1,040	±	0,060
	T5	98,86	±	0,16	98,95	±	0,28	1,14	±	0,16	1,05	±	0,28
FDG- ¹⁸ F UR 30%	T0	99,917	±	0,025	99,917	±	0,025	0,083	±	0,025	0,083	±	0,025
	T1	99,937	±	0,065	99,710	±	0,082	0,063	±	0,065	0,290	±	0,082
	T2	99,840	±	0,070	99,583	±	0,055	0,160	±	0,070	0,417	±	0,055
	T3	99,793	±	0,051	99,643	±	0,075	0,207	±	0,051	0,357	±	0,075
	T4	99,853	±	0,092	99,52	±	0,10	0,147	±	0,092	0,48	±	0,10
	T5	99,990	±	0,010	99,51	±	0,19	0,010	±	0,010	0,49	±	0,19
FDG- ¹⁸ F UR 30% REPETIÇÃO	T0	99,350	±	0,035	99,350	±	0,035	0,650	±	0,035	0,650	±	0,035
	T1	98,973	±	0,083	98,773	±	0,045	1,027	±	0,083	1,227	±	0,045
	T2	98,957	±	0,067	98,77	±	0,11	1,043	±	0,067	1,23	±	0,11
	T3	98,95	±	0,41	98,610	±	0,062	1,05	±	0,41	1,390	±	0,062
	T4	98,913	±	0,042	98,750	±	0,036	1,087	±	0,042	1,250	±	0,036
	T5	99,057	±	0,040	98,853	±	0,021	0,943	±	0,040	1,147	±	0,021
FDG- ¹⁸ F UR 40%	T0	100,00	±	0,0	100,00	±	0,0	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00
	T1	99,797	±	0,025	99,753	±	0,021	0,203	±	0,025	0,247	±	0,021
	T2	99,737	±	0,086	99,66	±	0,12	0,263	±	0,086	0,34	±	0,12
	T3	99,62	±	0,17	99,52	±	0,23	0,38	±	0,17	0,48	±	0,23
	T4	99,74	±	0,25	99,67	±	0,13	0,26	±	0,25	0,33	±	0,13
	T5	99,47	±	0,32	99,51	±	0,10	0,53	±	0,32	0,49	±	0,10
FDG- ¹⁸ F UR 55%	T0	99,980	±	0,026	99,980	±	0,026	0,020	±	0,026	0,020	±	0,026
	T1	99,71	±	0,11	99,663	±	0,015	0,29	±	0,11	0,337	±	0,015
	T2	99,480	±	0,082	99,360	±	0,052	0,520	±	0,082	0,640	±	0,052
	T3	99,35	±	0,12	99,293	±	0,085	0,65	±	0,12	0,707	±	0,085
	T4	99,247	±	0,068	99,16	±	0,11	0,753	±	0,068	0,84	±	0,11
	T5	99,21	±	0,10	99,060	±	0,035	0,79	±	0,10	0,940	±	0,035
FDG- ¹⁸ F UR 70%	T0	99,963	±	0,032	99,963	±	0,032	0,037	±	0,032	0,037	±	0,032
	T1	99,653	±	0,012	99,400	±	0,069	0,347	±	0,012	0,600	±	0,069
	T2	99,507	±	0,055	99,00	±	0,12	0,493	±	0,055	1,00	±	0,12
	T3	99,117	±	0,055	98,38	±	0,19	0,883	±	0,055	1,62	±	0,19
	T4	98,96	±	0,15	98,510	±	0,072	1,04	±	0,15	1,490	±	0,072
	T5	99,070	±	0,079	98,38	±	0,35	0,930	±	0,079	1,62	±	0,35
FDG- ¹⁸ F UR 90%	T0	100,00	±	0,00	100,00	±	0,00	0,00	±	0,00	0,00	±	0,00
	T1	100,00	±	0,00	99,87	±	0,23	0,00	±	0,00	0,13	±	0,23
	T2	99,74	±	0,23	99,65	±	0,30	0,26	±	0,23	0,35	±	0,30
	T3	99,510	±	0,020	99,320	±	0,082	0,490	±	0,020	0,680	±	0,082
	T4	99,75	±	0,43	99,36	±	0,58	0,25	±	0,43	0,64	±	0,58
	T5	99,39	±	0,56	99,42	±	0,51	0,61	±	0,56	0,58	±	0,51

De acordo com os dados apresentados nas Figuras 16(a) e 16(b) e Tabela 8, amostras de Sestamibi-^{99m}Tc, com pureza radioquímica inicial acima de 99,2%, permaneceram estáveis por 24 horas, apresentando resultados maiores que 97% no fim do experimento, para ambos os valores de umidade testados. Como pode ser observado na Figura 16, o desvio padrão dos resultados aumenta progressivamente com o tempo. Tal ocorrência pode ser justificada pelo fato de que as medições de atividades baixas sofrem maior interferência de ruído. Neste caso, especificamente, a análise corresponde à amostra de menor concentração radioativa deste estudo que apresentou valor de atividade de 1,7 μ Ci no final do experimento. As Figuras 17(a) e 17(b) demonstram uma comparação entre o controle e amostras submetidas às umidades 20% e 90%, respectivamente. As caixas dos gráficos (box) correspondem ao intervalo de valores de médias \pm erro padrão e os limites das hastes indicam o maior e o menor valor não discrepante do conjunto. Para ambos os valores de umidade testados os dados de amostra e controle de Sestamibi-^{99m}Tc demonstraram perfil semelhante. Esta semelhança é evidenciada pela interseção entre os conjuntos de dados no gráfico Box e Whisker.

Figura 16- Perfil de decomposição radiolítica de amostras de Sestamibi-^{99m}Tc armazenadas a (a) 40°C e 20% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 24 horas. Avaliação pareada ao controle.

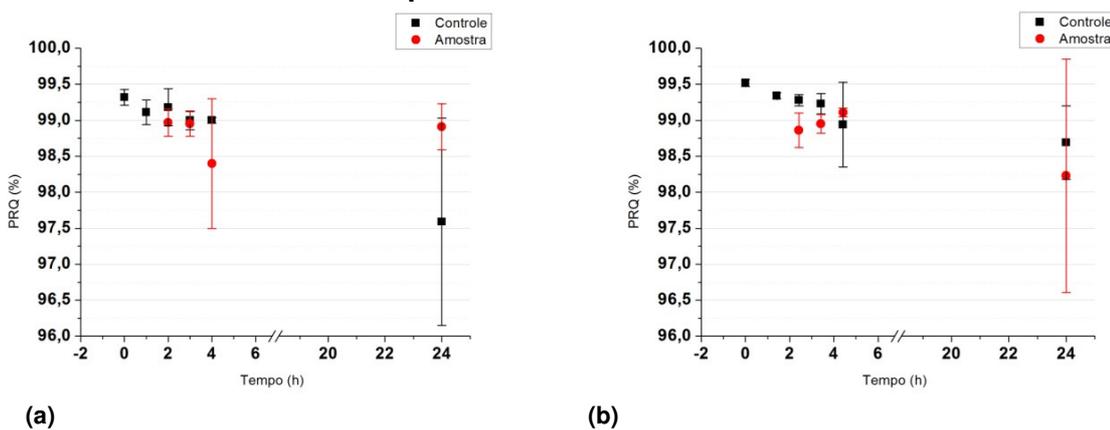
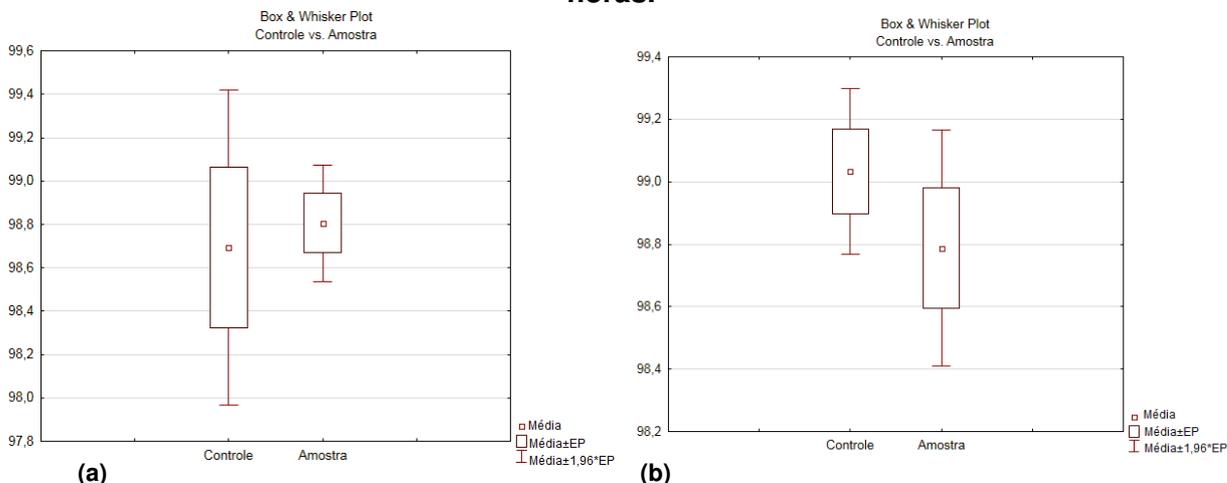
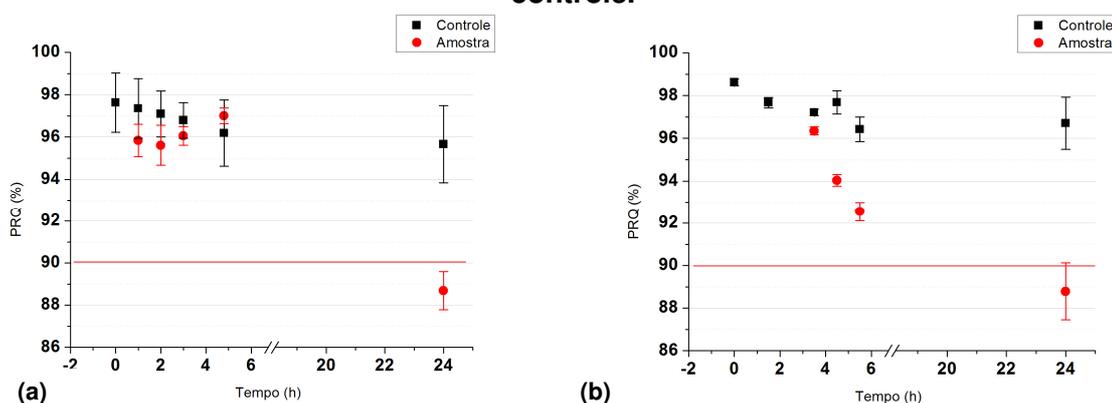


Figura 17- Comparação entre as médias referentes ao controle e às amostras de Sestamibi-^{99m}Tc armazenadas a (a) 40°C e 20% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 24 horas.



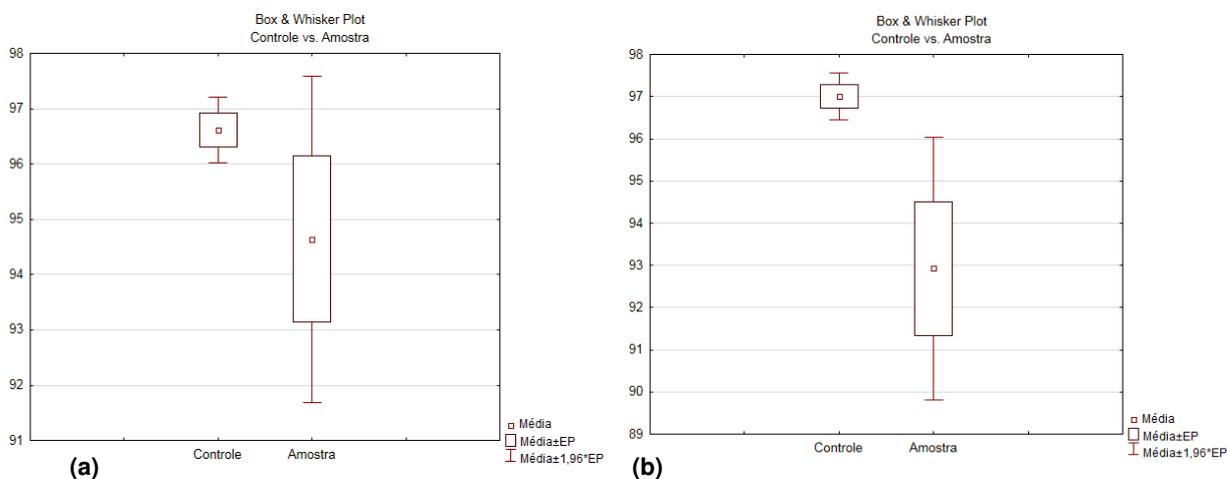
Amostras de ECD-^{99m}Tc submetidas à umidade relativa de 20% tinham pureza radioquímica inicial de 97,6% que após 24 horas decresceu para 88,7% (Fig. 18a). Quando submetidas à umidade relativa de 90%, a pureza radioquímica das amostras de ECD-^{99m}Tc decresceu de 98,6% para 88,8% no final do experimento (Fig. 18b). As amostras de ECD-^{99m}Tc avaliadas após 24 horas foram as únicas a apresentar valores de pureza radioquímica inferiores ao limite de aprovação de 90% estabelecido em farmacopéia. A análise dos resultados das amostras de ECD-^{99m}Tc no presente estudo sugere um perfil de decomposição radiolítica acelerado em comparação ao controle e ao Sestamibi-^{99m}Tc. Na Figura 18, a linha horizontal em vermelho destaca o limite de aprovação estabelecido em farmacopéia. O controle foi avaliado em paralelo em ambos os casos.

Figura 18 - Perfil de decomposição radiolítica de amostras de ECD-^{99m}Tc armazenadas a (a) 40°C e 20% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 24 horas. Avaliação pareada ao controle.



A comparação entre as médias dos dados de controle e amostras de ECD- ^{99m}Tc , para ambos os valores de umidade testados, são demonstradas nas figuras 19(a) e 19(b). Em 19(a), as médias de controle e amostras submetidas a umidade 20% variam em um mesmo intervalo, evidenciando comportamento semelhante. O mesmo não ocorre em 19(b) onde os gráficos evidenciam comportamento distinto entre controle e amostras submetidas a UR 90%.

Figura 19– Comparação entre as médias referentes ao controle e às amostras de ECD- ^{99m}Tc armazenadas a (a) 40°C e 20% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 24 horas.



Para as amostras de FDG- ^{18}F , não foi observado decréscimo de pureza radioquímica superior a 2% em nenhum dos valores de umidade relativa testados. As amostras se mantiveram estáveis no período de 10 horas, apresentando percentuais de pureza radioquímica consideravelmente superiores aos limites de aprovação estabelecidos em compêndios oficiais (USP 90%, EP 95%, BP 95%). Os resultados também se mostraram precisos (desvio padrão menor que 2%) ao longo do estudo. Os resultados estão em concordância aos valores reportados por Dantas e colaboradores (2013), que testaram a estabilidade de amostras de FDG- ^{18}F ao longo de 16 horas, tratadas com estabilizante etanol em concentrações de 0,1%-0,4%, submetidas a temperaturas de 5, 25 e 40°C e concentrações radioativas de 20-130 mCi/mL (0,74-4,82 GBq/mL), e com Ferreira e colaboradores (2009) que avaliaram a estabilidade do FDG- ^{18}F em temperatura ambiente ao longo de 10 horas em concentrações radiativas de 8-19 mCi/mL (0,3 - 0,7 GBq/mL). Em ambos os estudos as amostras se mantiveram estáveis até o fim do experimento mas como

não foram mantidas em ambientes com umidade controlada, a influência deste parâmetro não pôde ser avaliada. A Figura 20 demonstra o perfil de decomposição radiolítica do controle e das amostras de FDG-¹⁸F submetidas a UR 30 % e 90% e a Figura 21 demonstra uma comparação entre as médias de controle e amostras.

Figura 20- Perfil de decomposição radiolítica de amostras de FDG-¹⁸F armazenadas a (a) 40°C e 30% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 10 horas. Avaliação pareada ao controle.

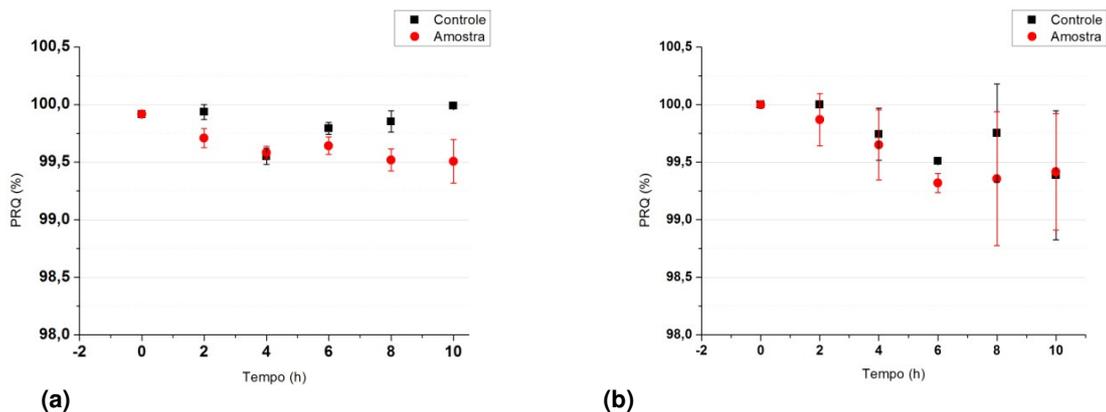
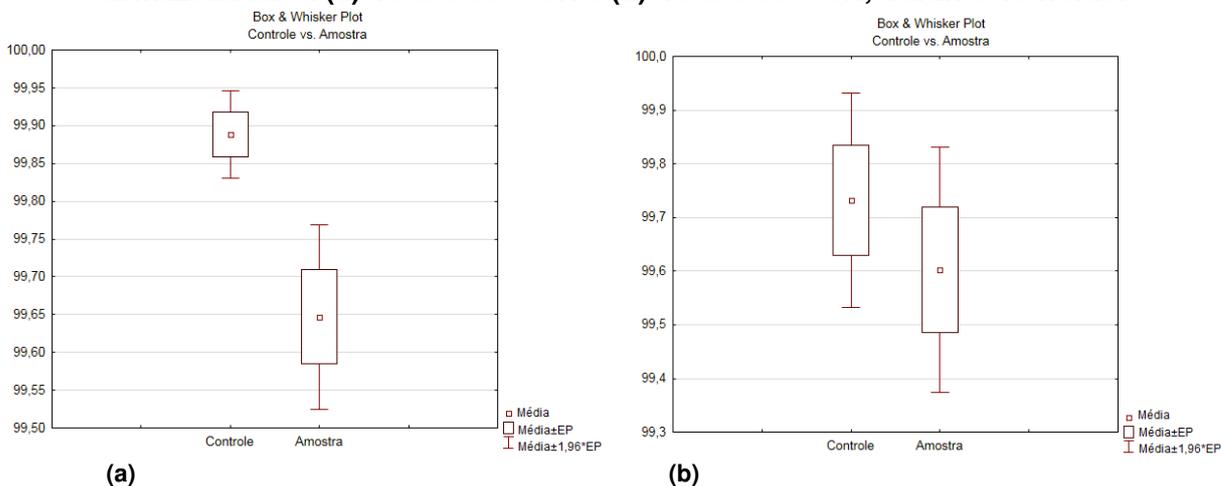


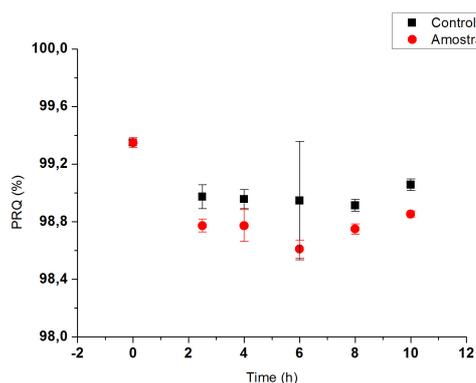
Figura 21– Comparação entre as médias do controle e das amostras de FDG-¹⁸F armazenadas a (a) 40°C e 30% UR e (b) 40°C e 90% UR, durante 10 horas.



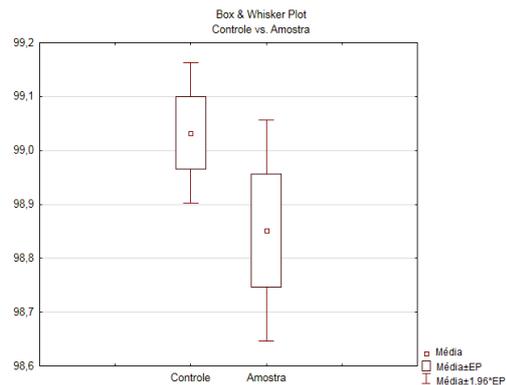
A representação gráfica dos resultados de FDG-¹⁸F na Figura 21 indica que para o valor de umidade de 90% (21b), as médias do controle e amostra apresentaram comportamento semelhante. O comportamento foi o mesmo para as umidades de 40, 55 e 70%. No entanto, para a umidade de 30% (21a), os gráficos indicam que as médias de controle e amostra divergem entre si, sugerindo uma possível influência de umidades relativas mais baixas na estabilidade do

radiofármaco. No intuito de esclarecer este resultado o experimento com UR 30% foi repetido e uma medida adicional com UR 20% foi realizada. Nas Figuras 22 e 23 é possível observar que a nova análise na UR 30% e a medição realizada a UR 20%, não reproduziram o mesmo comportamento da medição anterior.

Figura 22– (a) Perfil de decomposição radiolítica e (b) comparação entre as médias referentes ao controle e às amostras de FDG-¹⁸F armazenadas a 40°C e 30% UR durante 10 horas.

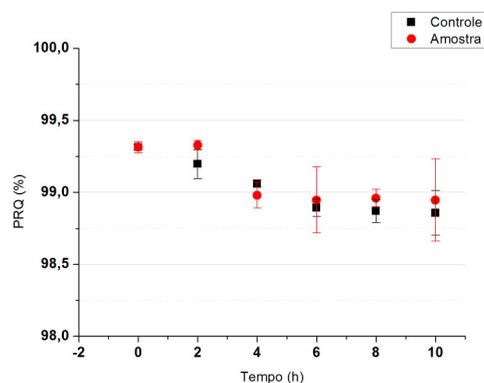


(a)

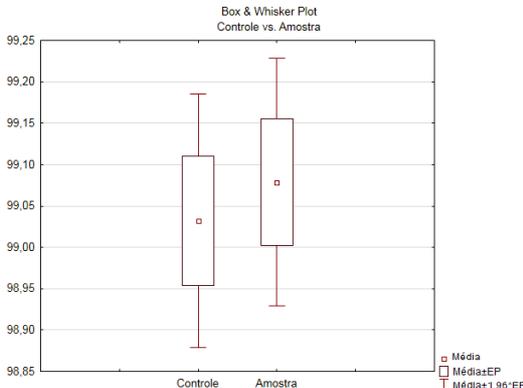


(b)

Figura 23– (a) Perfil de decomposição radiolítica e (b) comparação entre as médias referentes ao controle e às amostras de FDG-¹⁸F armazenadas a 40°C e 20% UR durante 10 horas.



(a)



(b)

A possibilidade de interferência da umidade relativa de 30% na estabilidade do composto não parece ser coerente, uma vez que a repetição do experimento bem como a análise a 20% UR não reproduziram o mesmo comportamento. Tal amostra também apresentou valores de pH inferiores aos demais, como pode ser observado na Tabela 10.

O pH das amostras e controle do radiofármaco Sestamibi-^{99m}Tc se manteve estável ao longo do experimento, apresentando resultados entre 5,0 e 6,0 independentemente do tempo de experimento e valor de umidade testado. As amostras de ECD-^{99m}Tc apresentaram comportamento semelhante com valores entre 7,5 e 8,0. Em ambos os casos os valores se mantiveram em acordo ao patamar estabelecido pelas farmacopéias (entre 5,0-6,0 para Sestamibi-^{99m}Tc e 6,5-7,5 para ECD-^{99m}Tc). A variação de 0,5 foi considerada aceitável por estar em concordância à limitação de resolução do método. Na Tabela 10 são apresentados os resultados de pH do controle e amostras de FDG-¹⁸F.

Tabela 11 – Resultados de pH de amostras e controle de FDG-¹⁸F submetidos a variações de umidade entre 20 e 90%.

FDG- ¹⁸ F	UR 20		UR 30		UR 30 REP		UR 40		UR 55		UR 70		UR 90	
	Controle	Amostra	Controle	Amostra	Controle	Amostra	Controle	Amostra	Controle	Amostra	Controle	Amostra	Controle	Amostra
T0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
T1	8,0	8,0	6,5	7,0	8,0	8,0	7,5	8,0	8,0	8,0	7,5	8,0	7,5	7,5
T2	7,5	7,5	7,0	7,0	8,0	8,0	8,0	8,0	7,5	8,0	8,0	8,0	8,0	7,5
T3	8,0	8,0	7,5	7,0	8,0	8,0	8,0	8,0	7,5	7,5	7,5	8,0	8,0	8,0
T4	8,0	8,0	6,5	7,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
T5	8,0	8,0	6,5	7,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	7,5	7,5	8,0	8,0

Todos os valores se mantiveram entre 7,5-8,0 com exceção da primeira medição a 30% UR, na qual foram encontrados resultados entre 6,5 e 7,0 (exceto para o tempo zero, quando o pH medido para as amostras e para o controle foi igual a 8,0). Tais variações não indicam influência da umidade testada no composto, uma vez que foram mais significativas no controle do que na amostra. Ao repetir a medição a 30% UR, os resultados de pH se mantiveram invariavelmente em 8,0. As variações de pH do controle e amostras de FDG-¹⁸F se mantiveram em acordo aos limites estabelecidos pelas farmacopéias Européia e Britânica (4,5-8,5). A farmacopéia americana estabelece valores entre 4,5 e 7,5.

5 CONCLUSÕES

- A influência da umidade relativa na estabilidade do radiofármaco Sestamibi-^{99m}Tc, avaliada por meio de medidas de pureza radioquímica e de pH, foi considerada desprezível frente aos resultados obtidos neste trabalho.
- O radiofármaco ECD-^{99m}Tc parece ser mais sensível aos fatores ambientais quando comparado ao Sestamibi-^{99m}Tc. Os resultados sugerem que o radiofármaco permanece aprovado para uso por aproximadamente 5 horas em ambas as condições de umidades testadas (20 e 90%). Este período de estabilidade corresponde aproximadamente ao prazo de validade do composto, que é de 4 horas. A partir deste período, a perda de pureza radioquímica da amostra torna-se mais evidente, indicando possível influência de umidades relativas altas (90%) na estabilidade do composto, uma vez que as amostras apresentaram perfil de decomposição acentuado em relação ao controle.
- Para o FDG-¹⁸F os resultados sugerem que o radiofármaco apresenta estabilidade físico-química ao longo de 10 horas quando submetido a variações de umidade relativa na faixa de 20% a 90%, para temperaturas de 40°C, na faixa de concentração radioativa testada. As variações propostas neste estudo não afetam significativamente a estabilidade do composto, uma vez que, todas as amostras, apresentaram resultados de pureza radioquímica e pH em acordo aos compêndios oficiais aceitos pela ANVISA.
- Recomenda-se que os estudos de estabilidade sejam realizados em condições ambientais que simulem os ambientes onde os radiofármacos serão armazenados na rotina dos serviços de medicina nuclear e que as recomendações dos fabricantes em relação ao prazo de validade dos compostos sejam rigorosamente seguidas.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, E.B.; LAVINAS, T.; COLTURATO, M.T.; MENGATTI, J. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 1, jan./mar. 2008.

BAUMMAN, B.B.; HAMACHER, K.; OBERDORFER, F.; STEINBACH, J. Preparation of fluorine-18 labelled sugars and derivatives and their application as tracer for positron-emission-tomography. **Carbohydrate Research**, n. 327, p.107-118, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. **Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005**. Guia para realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 01 ago. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. **Resolução RDC nº. 38, de 04 de junho de 2008**. Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear *in vivo*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 04 jun. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. **Resolução RDC nº. 63, de 18 de dezembro de 2009**. Dispões sobre Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 dez. 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. **Resolução RDC nº. 64, de 18 de dezembro de 2009**. Dispões sobre Registro de Radiofármacos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 dez. 2009b.

BROSSARD, D.; LEGROS, V.C.; MANCIET, S.C.; SOUVERAIN, S.F.; LAGARCE, F.; ODOU, P.; ROY, S.; SADEHIPOUR, F.; SOUTOU, V. **Methodological guidelines for stability studies pharmaceutical preparations – Part 1: liquid preparations**. 1ª Edição, Paris: Société Française de Pharmacie Clinique, 2013.

COSTA, A.M. **Métodos de calibração e de intercomparação de calibradores de dose utilizados em serviços de medicina nuclear**. 2014. 80 f. Dissertação de mestrado em Tecnologia Nuclear - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

CRCN – Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste. Radiofarmácia-FDG. Site institucional. Disponível em < http://www.crcn.gov.br/sitecrcn/crcn_fdg.html> Acesso em 10 Maio 2013.

DANTAS, N.M.; NASCIMENTO, J.E.; MAGALHÃES, N.S.S.; OLIVEIRA, M.L. Radiolysis of 2-[¹⁸F] Fluoro-2-deoxy-d-glucose ([¹⁸F]-FDG) and the role of ethanol, radioactive concentration and temperature of storage. **Applied Radioation and Isotopes**, v. 72, n. 158, 2013.

EP, **European Pharmacopoeia**. 6. ed. [S.I.], 2008.

FAWDRY, R.M. 2007. Radiolysis of 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and the role of reductant stabilisers. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 65, n. 11, p. 1193–1201, 26 June 2007.

FELTES, P.K., MILÃO, D., Controle de Qualidade do Radiofármaco Fludesoxiglicose (18F): comparação prática entre os testes requeridos nas Farmacopéias Britânica, Européia e Americana, **Revista de Graduação**, v. 4, n. 2, 2011.

FERREIRA, S.Z., SILVA, J.B., WAQUIL, S.S., CORREIA, R.F. Stability Study of 2-[¹⁸F] Fluoro-2-deoxy-d-glucose (¹⁸FDG) stored at room temperature by physicochemical and microbiological assays. In: **International Nuclear Atlantic Conference**. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Energia Nuclear, 2009.

FOWLER, J.S., IDO, T., Initial and subsequent approach for the synthesis of ¹⁸F-FDG. **Seminars in Nuclear Medicine**, v.32, n.1, p. 6-12, 2002.

IAEA – Agência Nacional de Energia Atômica, **Technetium-99m radiopharmaceuticals: manufacture of kits**. 1^o Edição. Vienna, 2008.

IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. <https://www.ipen.br/conteudo/upload/201409191614110.planilha_ipen_prod_serv_20140919.pdf> Acesso em 03 jan. 2015.

JACOBSON, M. S.; DANKWART, H. R.; MAHONEY, D. W. Radiolysis of 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F] FDG) and the role of ethanol and radioactive concentration. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 67, p. 990-995, 2009.

JIMENEZ, R.; ROCO, E.; CAMPOS, A.; CORDERO, R.; LIARTE, T.; BENITEZ, S.; BAJEN, L.; FERRAN, S.; PUCHAL, A.; GAMEZ, C. Influence of radioactive concentration and storage on radiochemical purity of ¹⁸F-FDG. **Revista Española de Medicina Nuclear**, v. 25, n. 1, p. 20-25, 2006.

KARWATH, P.; SARTOR, J.; GRIES, W.; WODARSKI, C.; DITTMAR, C.; BIRSACK, H. J.; GUHLKE, S. Steam Sterilization and Automatic Dispensing of [¹⁸F] fludeoxyglucose (FDG) for injection. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 62, p. 577–586, 2005.

KOLOWSKY, L.I.; BRAKE, S.E.; BITNER, S.J. Evaluation of the Stability of ^{99m}Tc-ECD and Stabilized ^{99m}Tc-HMPAO Stored in Syringes. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 29, p. 197-200, 2001.

KRUIJER, P.; KNIGHT, H. **Method for obtaining a 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-deoxy-glucose solution**, n. EP 1356827 A1, 2003.

MANSANET, M.C.P.; CALABUIG, E.C.; FONTESTAD, J.F.; OJEDA, M.D.R.; NOVALES, P.S.; SANCHEZ, P.A.; TEROL, M.C.C.; MONFORTE, R.S. Stability of Stabilized ^{99m}Tc-D, L-HMPAO Stored in Vials and Syringes. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 4, 2008.

MARQUES, F.L.N.; OKAMOTO, M.R.Y.; BUCHPIGUEL C.A. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de Tecnécio-99m e seus controles de qualidade. **Radiologia Brasileira**, v. 34, n. 4, p. 233-239, 2001.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, abr./jun. 2006.

OLIVEIRA, R.S.; LEÃO, A.M.A.C. História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, jul/set. 2008.

SAHA, B.G. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**. 5. ed. New York: Springer, 2003.

SANCHEZ, C.; ZIMMER, M.; CUTRERA, P.; McDonald, N.; SPIES S. Radiochemical purity and stability of generic Tc-99m Sestamibi Kits. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 2235, May, 2009.

SRIYANI, M.E.; ZAINUDDIN, N. Physicochemical and Biological Analisis of 99mTc-Glutatione Radiopharmaceuticals. **Atom Indonesia**, v. 39, n. 2, p. 82-87, 2013.

TRHALL, J.H.; ZIESMANN, H.A. **Medicina Nuclear**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2003.

TURNER, J.E. **Atoms, Radiation, and Radiation Protection**. 3. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.

NAS – National Academy of Sciences of the United States, **Medical Isotope Production Without Highly Enriched Uranium**, 2009. Disponível em <http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12569&page=R1> Acesso em 01 de Abril 2015.

USP, United States Pharmacopeia Convention. **U.S. Pharmacopeia 32 & National Formulary 27**. [S.l.], 2009.

VALLABHAJOSULA, S.; ZIMMERMAN, R.E.; STRITZKE, P.; MENA, I.; HELLMAN R.S.; TIKOFSKY, R.S.; STABIN, M.G.; MORGAN R.A.; GOLDSMITH, S.J. Technetium-99m ECD: A New Brain Imaging Agent: In Vivo Kinetics and Biodistribution Studies in Normal Human Subjects. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 30, p. 599-604, 1989.

YOSHIOKA, S.; STELLA, V.S. **Stability of Drugs and Dosage Forms**. 1^o Edição. New York: Kluwer Academic Publishers, 2000.

YU, S. Review of 18F-FDG synthesis and quality control. **Biomedical Imaging and Intervention Journal**, 2006. Disponível em <<http://www.bijj.org/2006/4/e57>> Acesso em 03 Maio 2013.

ZOLLE, I. **Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine**. 1. ed. Berlin: Springer, 2007.