



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

Validação de Método de Pureza Radioquímica do Radiofármaco
GUAN-IPEN-131

ROBSON VIEIRA VICENTE

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na área de concentração Radiofarmácia e Medicina Nuclear.

Orientadora: Dra. Margareth Mie Nakamura Matsuda

Coorientadora: Dra. Elaine Bortoleti de Araújo

**São Paulo
2022**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde

Validação de Método de Pureza Radioquímica do Radiofármaco
GUAN-IPEN-131

ROBSON VIEIRA VICENTE

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde na área de concentração Radiofarmácia e Medicina Nuclear.

Orientadora: Dra. Margareth Mie Nakamura Matsuda

Coorientadora: Dra. Elaine Bortoleti de Araújo

**São Paulo
2022**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

VIEIRA VICENTE, R. . *Validação de Método de Pureza Radioquímica do Radiofármaco GUAN-IPEN-131*. 2022. 78 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/>> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Vieira Vicente, Robson

Validação de Método de Pureza Radioquímica do Radiofármaco GUAN-IPEN-131 / Robson Vieira Vicente; orientadora Margareth Mie Nakamura Matsuda; coorientadora Elaine Bortoleti de Araújo. - São Paulo, 2022.

78 f.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde (Medicina Nuclear e Radiofarmácia) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2022.

1. Radiofármaco. 2. Pureza radioquímica. 3. Iobenguano. 4. Validação analítica . I. Mie Nakamura Matsuda, Margareth, orient. II. Bortoleti de Araújo, Elaine, coorient. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Robson Vieira Vicente

Título: Validação de método de pureza radioquímica do radiofármaco
GUAN-IPEN-131

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre pelo programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu – Mestrado Profissional de Tecnologia das Radiações na Saúde ao IPEN-CNEN/SP na área de concentração de Radiofarmácia e Medicina Nuclear.

Data: 31/10/2022

Banca Examinadora

Prof. Dr.: Margareth Mie Nakamura Matsuda
Instituição: IPEN-CNEN/SP Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Emerson Soares Bernardes
Instituição: IPEN-CNEN/SP Julgamento: Aprovado

Prof. Dr.: Fábio Luiz Navarro Marques
Instituição: FMUSP Julgamento: Aprovado

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre manter viva a fé dentro de mim;

Aos meus pais, por serem sempre exemplos de amor, altruísmo e alegrias;

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares pelo oferecimento do curso e toda infraestrutura;

À Dra. Margareth Mie, por toda orientação ao longo do curso, paciência, dedicação e transmissão de conhecimento;

Ao professor Goro Hiromoto, por toda gentileza e auxílio com a parte estatística do trabalho;

Às equipes biomédicas nucleares do Centro Diagnóstico do Brasil e Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, por toda transmissão de profissionalismo, competência e humanismo na área da saúde;

À Tamara Michiura, por todo carinho, amizade e ensinamento transmitido em meus primeiros passos profissionais;

Aos amigos, Allef e Fabiana por toda nossa amizade, risadas e cumplicidade;

Aos colegas do curso Mestrado Profissional, que diretamente ou indiretamente ajudaram nos laços de conhecimento e engrandecimento do programa.

RESUMO

Tumores neuroendócrinos (TNE) têm suas origens nas células especializadas do sistema neuroendócrino difuso pelo corpo. A ^{131}I -MIBG cuja denominação comum brasileira é iobenguano, é um radiofármaco utilizado para diagnóstico, na detecção, localização e estadiamento de TNE e suas metástases, tais como feocromocitomas, neuroblastomas, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, e etc; sendo a meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) um análogo da guanetidina, um falso neurotransmissor, que é captado pelos neurônios adrenérgicos à semelhança da norepinefrina, mas que não participa do metabolismo intracelular. A Medicina Nuclear contribui para o diagnóstico e terapia de vários tipos de doenças em diferentes órgãos do corpo humano, o uso dos radiofármacos como agentes diagnósticos, podem fornecer informações úteis sobre um câncer em estágio inicial, ou mais avançado, além de viabilizar o prognóstico. Os ensaios de controle de qualidade (CQ) nos radiofármacos devem ser realizados conforme o preconizado nas monografias farmacopeicas nacionais e internacionais, após a preparação do radiofármaco e antes da administração no paciente. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) constituem parte do Gerenciamento da Qualidade que garante que os produtos sejam sempre fabricados e produzidos de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido. Um dos principais ensaios de CQ é a pureza radioquímica (PRQ) e o atendimento à essa especificação, é um dos requisitos para obter uma biodistribuição do radiofármaco e imageamento por SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único) ou PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons), livres de artefatos, e de dosimetria em órgãos não alvos, causados pela presença de impurezas radioquímicas. A PRQ é definida como a porcentagem total da radioatividade presente na forma química desejada em um produto farmacêutico radioativo. O objetivo deste trabalho foi revisar o protocolo de validação do método de pureza radioquímica do radiofármaco GUAN-IPEN-131 e executar a validação completa do método, incluindo realizar ensaios de seletividade, linearidade, intervalo (faixa de trabalho), precisão (repetibilidade e precisão intermediária) e robustez. Os resultados de todos os ensaios atenderam aos requisitos e a pureza radioquímica do produto foi acima de 94%. A execução do protocolo permitiu concluir que a cromatografia em papel é uma técnica adequada para uso rotineiro de controle de qualidade para determinação da pureza radioquímica da GUAN-IPEN-131.

Palavras-chave: Radiofármaco. Pureza radioquímica. Iobenguano. Validação analítica.

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NET) have their origin in the specialized cells of the neuroendocrine system diffused throughout the body. ¹³¹I-MIBG, whose Brazilian Common Denomination is iobenguane, is a radiopharmaceutical used for diagnosis, in the detection, localization and staging of NET and their metastases, such as pheochromocytomas, neuroblastomas, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, etc., and meta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) is an analogue of guanethidine, a false neurotransmitter, which is taken up by adrenergic neurons similarly to norepinephrine, but it does not participate in intracellular metabolism. Nuclear Medicine contributes to the diagnosis and therapy of various types of diseases in different organs of the human body, the use of radiopharmaceuticals as diagnostic agents can provide useful information about an early stage or more advanced cancer, in addition to enabling the prognosis. Quality control (QC) tests of radiopharmaceuticals must be performed as recommended in national and international pharmacopoeia monographs, after the preparation of the radiopharmaceutical and before administration to the patient. Good Manufacturing Practices (GMP) are part of Quality Management that ensures that products are always manufactured and produced to the appropriate quality standards for their intended use. One of the main QC assays is radiochemical purity (RCP), and compliance with this specification is one of the requirements to obtain a radiopharmaceutical biodistribution and imaging by SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) or PET (Positron Emission Tomography) free of artifacts, and of dosimetry in non-target organs, caused by the presence of radiochemical impurities. RCP is defined as the total percentage of radioactivity present in the desired chemical form in a radioactive pharmaceutical. The objective of this work was to review the validation protocol of the radiochemical purity method of the radiopharmaceutical GUAN-IPEN-131 and perform the complete validation of the method, including selectivity, linearity, interval (working range), precision (repeatability and intermediate precision) and robustness. The results of all tests met the requirements and the radiochemical purity of the product was above 94%. The execution of the protocol allowed us to conclude that paper chromatography is a suitable technique for routine quality control use to determine the radiochemical purity of GUAN-IPEN-131.

Keywords: Radiopharmaceutical. Radiochemical purity. Iobenguane. Analytical validation.

ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF: Boas Práticas de Fabricação
CLAE: Cromatografia a líquido de alta eficiência - HPLC
CP: Cromatografia em papel
Cpm: Contagem por minuto
CQ: Controle de qualidade
CT: Computer Tomography - Tomografia Computadorizada
CuSO₄: Sulfato de cobre
FDA: *Food and Drug Administration*
keV: Quilo-Elétron-volt
LET: Linear Energy Transfer - Transferência Linear de Energia
MBq: Mega Becquerel
MeV: Mega Elétron-volt
MIBG: Meta-iodo-benzil-guanidina
μCi: Microcurie
mCi: Milicurie
NaCl: Cloreto de sódio
NaOH: Hidróxido de sódio
PET: Positron Emission Tomography - Tomografia por Emissão de Póstrons
PRQ: Pureza radioquímica
RDC: Resolução da Diretoria Colegiada
RM: Ressonância Magnética
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
TLC: Cromatografia em camada delgada
TNE: Tumor Neuroendócrino

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem de corpo inteiro adquirida no plano anterior 48 h após administração da GUAN-IPEN-131 com biodistribuição normal nas glândulas salivares (GS); coração (COR.); fígado (FIG.); intestino grosso (IG) e bexiga (BX).....	24
Figura 2 - Aparelho Gama-Câmara (SPECT-CT) modelo Symbia-Siemens®. O aparelho é composto por duas cabeças onde se encontra o cristal de iodeto.	25
Figura 3 - Aparelho PET-CT modelo Discovery GE®. O aparelho difere-se do SPECT por ser um detector circular.	26
Figura 4 - Estrutura molecular Norepinefrina (esq.) e MIBG (dir.).....	27
Figura 5 - Fitas cromatográficas de papel (Whatman 3 MM).....	37
Figura 6 - Exemplo do posicionamento da fita cromatográfica dentro da cuba de vidro.	40
Figura 7 - Gráfico de dispersão dos resultados de PRQ na Precisão – Repetibilidade.	50
Figura 8 - Gráfico de dispersão dos resultados de PRQ na Precisão – Precisão Intermediária.....	52
Figura 9 - Representação do gráfico linear de linha ajustada das diluições de 5% a 120%.....	58
Figura 10 - Representação gráfica da dispersão dos resíduos.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros de validação da ANVISA.	31
Tabela 2 - Formas comerciais da GUAN-IPEN-131 pelo IPEN.....	36
Tabela 3 - Componentes e volumes das soluções para preparo de amostra de GUAN-IPEN-131 para repetibilidade.	41
Tabela 4 -Componentes e volumes das soluções para preparo de amostra de GUAN-IPEN-131 para precisão intermediária.....	42
Tabela 5 - Componentes de formulação da GUAN-IPEN-131.	43
Tabela 6 - Preparo das soluções no ensaio de seletividade.	45
Tabela 7 - Componentes e volumes de formulação para preparo dos experimentos na seletividade.....	45
Tabela 8 - Preparo e diluições de GUAN-IPEN-131 para ensaio da linearidade.	46
Tabela 9 - Componentes e volumes das soluções para preparo de amostra de GUAN-IPEN-131 para linearidade.....	47
Tabela 10 - Preparo e diluições de GUAN-IPEN-131 para ensaio de robustez.	48
Tabela 11 - Concentrações radioativas e volumes de amostra nos experimentos de robustez.....	48
Tabela 12 - Condição das variáveis do experimento de robustez.....	48
Tabela 13 - Parâmetros para estudo da repetibilidade e precisão intermediária.	49
Tabela 14 - Resultados das contagens (cpm) do ensaio de repetibilidade.....	50
Tabela 15 - Resultados das contagens (cpm) da precisão intermediária.	51
Tabela 16 - A. Resultados da PRQ do GUAN-IPEN-131 de Repetibilidade e da Precisão Intermediária e B. Desvio padrão relativo da pureza radioquímica dos dois analistas.....	52
Tabela 17 - Critérios de aceitação para o ensaio de seletividade.....	53
Tabela 18 - Contagens (cpm) dos segmentos das fitas cromatográficas dos Experimentos 1 a 5 na seletividade.....	55
Tabela 19 - Resultados de PRQ, DP e DPR das soluções testes para a seletividade.....	54

Tabela 20 - Concentrações radioativas das amostras e respectivas contagens (cpm) no ensaio de linearidade.....	56
Tabela 21 - Tratamento estatístico dos dados de linearidade. A. ANOVA, B. Coeficientes, C. Regressão, D. Resíduos.	57
Tabela 22 - A) contagens em cpm das fitas na variável R1; B) contagens em cpm das fitas na variável R2; C) contagens em cpm das fitas na variável R3.	60

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVO	16
	2.1 Geral	16
	2.2 Específicos	16
3	DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO	17
4	REVISÃO DE LITERATURA	17
	4.1 Radioatividade	17
	4.2 Radiofármaco	19
	4.2.1 Radiofármacos iodados	21
	4.3 Medicina nuclear	21
	4.3.1 Diagnóstico	22
	4.3.2 Terapia	23
	4.3.3 Gama-câmara e SPECT	23
	4.3.4 PET	25
	4.4 MIBG	26
	4.4.1 ¹²³ I	27
	4.4.2 ¹²⁴ I	28
	4.4.3 ¹³¹ I	28
	4.5 Boas práticas de fabricação de radiofármacos	29
	4.6 Validação	30
	4.7 Controle de qualidade	34
	4.8 Pureza radioquímica	34
5	MATERIAS E MÉTODOS	35
	5.1 Especificação da amostra	35
	5.2 Material e soluções utilizadas	36
	5.2.1 Material	36
	5.2.2 Soluções	37
	5.2.3 Preparo de bancada	38
	5.3 Preparo das Soluções	38
	5.3.1 Preparo do diluente - NaCl 0,9 %	38
	5.3.2 Preparo da cuba - saturação do solvente	38
	5.3.3 Preparo da amostra radioativa	38
	5.4 Ensaio	39
	5.4.1 Análise	39
	5.4.2 Leitura da radioatividade	40
	5.4.3 Cálculo	41
6	PARÂMETROS ANALÍTICOS PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS	41
	6.1 Repetibilidade e precisão intermediária	41
	6.1.1 Repetibilidade	41

6.1.2 Precisão Intermediária	42
6.2 Seletividade	43
6.2.1 Preparo das amostras para ensaio da seletividade	44
6.2.1.1 Amostra de GUAN-IPEN-131	44
6.2.1.2 Amostra da matéria-prima radioativa	44
6.2.1.3 Meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) – matéria-prima não radioativa	44
6.2.1.4 Sulfato de cobre (CuSO ₄) 1%	44
6.3 Linearidade	46
6.3.1 Preparo da Amostra	46
6.3.1.1 Diluições de GUAN-IPEN-131	46
6.4 Robustez	47
7 RESULTADOS E DISCUSÃO	49
7.1 Repetibilidade e Precisão intermediária	49
7.2 Seletividade	53
7.3 Linearidade	54
7.4 Intervalo	59
7.5 Robustez	59
7.6 Exatidão	61
8 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1 INTRODUÇÃO

Os radiofármacos são substâncias que possuem um ou mais radionuclídeos em sua composição, que exibem desintegração espontânea do núcleo instável, com emissão de partículas nucleares ou fótons; são utilizados com finalidade de diagnóstico e terapia (FDA, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2007) classifica os radiofármacos nas quatro categorias:

- Produtos radioativos prontos para uso;
- Geradores de radionuclídeos;
- Componentes não radioativos para preparações de compostos marcados com elementos radioativos;
- Precursores utilizados para marcação de outras substâncias antes da administração.

Uma vez que a maioria dos radiofármacos são medicamentos estéreis e injetáveis, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) estabelece através das RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) que a produção e o controle de qualidade (CQ) devem ser realizados em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para medicamentos convencionais (RDC 658, 2022) e também para radiofármacos (IN 128, 2022). As monografias de alguns radiofármacos estão relacionadas em farmacopeias internacionais e/ou nacionais, apresentando os métodos de CQ e as especificações; no caso dos componentes não radioativos para preparação de compostos marcados com elementos radioativos, comumente chamados de reagentes liofilizados (RL), um mínimo de testes também deve ser realizado nas clínicas de medicina nuclear, a fim de garantir a segurança e eficácia antes da administração ao paciente (IAEA, 2018).

Um dos principais ensaios de CQ é a pureza radioquímica (PRQ), e o atendimento à especificação definida em farmacopeias é um dos requisitos para

obter uma boa biodistribuição do radiofármaco no imageamento por gama câmara/SPECT ou PET, evitando-se artefatos gerados devido à presença de impurezas radioquímicas (MARQUES; OKAMOTO; BUCHPIGUEL, 2001).

A PRQ é definida como a porcentagem total da radioatividade presente na forma química desejada em um produto farmacêutico radioativo (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). De maneira geral, os radiofármacos para diagnóstico e terapia não devem apresentar porcentagem de radionuclídeo livre maior que 5% (IAE, 2017), para que assim, o paciente não seja exposto à dose radioativa desnecessária em órgãos não alvos. Impurezas radioquímicas terão padrões diferentes da biodistribuição normal e podem obscurecer a imagem diagnóstica (BRITO, 2006). O ensaio requer o uso de um sistema para separar as diferentes espécies químicas/radioquímicas presentes na preparação radiofarmacêutica e um equipamento para detectar a radiação. O método de separação no controle radioquímico mais comumente utilizado é a cromatografia, seja pela cromatografia em papel (CP) ou a cromatografia em camada delgada (CCD ou TLC), que separam as diferentes espécies com base em suas diferentes afinidades pelos solventes (fase móvel líquida) e pela fase estacionária sólida (IAEA, 2018).

A meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) é um análogo da guanetidina, um falso neurotransmissor, que é captado pelos neurônios adrenérgicos à semelhança da norepinefrina, mas que não participa do metabolismo intracelular (VALLABHAJOSULA; NIKOLOPOULOU, 2011). A ^{131}I -MIBG, cuja denominação comum brasileira (DCB) é iobenguano (^{131}I), é um radiofármaco utilizado para diagnóstico na detecção, localização, estadiamento de tumores neuroendócrinos e suas metástases, tais como feocromocitomas, neuroblastomas, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma, tumores carcinoides, carcinoma medular da tireoide, tumores de células Merckel, estudo de captação tumoral/tempo de residência para planejamento do tratamento com iobenguano (^{131}I), avaliação da resposta tumoral à terapia e confirmação da suspeita de tumor nos tecidos derivados do tecido neuroendócrino. Também na terapia de feocromocitoma inoperável, paraganglioma inoperável, tumor carcinóide

inoperável, neuroblastoma estágio III ou IV, carcinoma medular da tireoide metastática ou recorrente (IPEN, 2021).

A radioiodação da MIBG ocorre por meio de uma reação de troca isotópica. Essa reação envolve a substituição de átomos não radioativos na molécula por radioisótopos do mesmo elemento. Nesse tipo de reação, o iodo presente na molécula é substituído por iodo radioativo e catalisada por íons de cobre (Cu^{+2}) (SAHA, 1998). A MIBG pode ser marcada com iodo-123, radioisótopo emissor de radiação gama, com meia-vida física de 13 horas, ou iodo-131, radioisótopo emissor de radiação gama e beta, com energia média de 364 keV (Quilo elétron volt), e meia-vida física de 8 dias. A PRQ da ^{131}I -MIBG deve ser maior ou igual a 92% para terapia e, maior ou igual a 94% para diagnóstico segundo a Farmacopeia Europeia (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2022).

A validação analítica consiste em um método para a avaliação da PRQ e demais parâmetros, o qual fornece a investigação sistemática de um método por meio de ensaios experimentais de modo a confirmar e fornecer evidências objetivas de que os requisitos específicos para seu uso pretendido são atendidos (RDC 166, 2017).

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Executar a validação de método de pureza radioquímica do radiofármaco GUAN-IPEN-131 desenvolvido no IPEN.

2.2 Específicos

- Revisar o protocolo de validação de método de pureza radioquímica do radiofármaco GUAN-IPEN-131 para adequá-lo à RDC 166, 2017. O protocolo contemplou itens como objetivo, campo de aplicação, definições, responsabilidades, local, tipo de validação, pré-requisitos, amostragem, procedimentos e instruções de trabalho relacionadas ao método,

instrumentos e equipamentos, reagentes, parâmetros, ensaios a serem realizados e as respectivas especificações, amostras, método de análise, descrição dos resultados obtidos e cálculos. A revisão visou promover alterações na fase móvel, modificação de corte da fita cromatográfica e forma de cálculo da pureza radioquímica;

- Executar os ensaios descritos no protocolo de validação do método de pureza radioquímica do radiofármaco GUAN-IPEN-131, preencher o protocolo e realizar o tratamento estatístico conforme Guia 10, de 2017.

3 DESENVOLVIMENTO METODOLÓGICO

O trabalho teve como metodologia a validação do método de pureza radioquímica no radiofármaco GUAN-IPEN-131 que é produzido rotineiramente no IPEN, para cumprimento das exigências da ANVISA. O protocolo de validação do método de pureza radioquímica será revisado para atender à RDC 166, 2017. O protocolo contemplou itens como objetivo, campo de aplicação, definições, responsabilidades, local, tipo de validação, pré-requisitos, amostragem, procedimentos e instruções de trabalho relacionadas ao método, instrumentos e equipamentos, reagentes, parâmetros, ensaios a serem realizados e as respectivas especificações, amostras, método de análise, e descrição dos resultados obtidos e cálculos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Radioatividade

A radioatividade é a propriedade exibida por certos tipos de átomos que emitem energia e/ou partículas subatômicas espontaneamente, em essência, um atributo de núcleos atômicos individuais (GALINDO, 2022). Foi relatada pela primeira vez em 1896, pelo físico francês Henri Becquerel em sal de urânio e potássio. Logo depois, descobriu-se que todos os compostos de urânio e o próprio metal eram igualmente radioativos. Em 1898, Pierre e Marie

Curie descobriram dois outros elementos fortemente radioativos, rádio e polônio, que ocorrem na natureza (MAHAFFEY, 2015).

Substâncias radioativas emitem energias na forma de radiações ionizantes. Tais radiações dissipam sua energia ao passar pela matéria produzindo ionização e outros efeitos. A energia irradiada é a energia cinética de partículas ou energia quântica de fótons; estes são eventualmente degradados em calor (TAUHATA *et al.*, 2014). Para se tornar estável, um átomo se livra dessa energia extra, liberando-a na forma de partículas carregadas ou ondas eletromagnéticas, conhecidas como radiação (GALINDO, 2022). Os três tipos mais comuns de decaimento radiativo são alfa, beta e gama.

A partícula alfa (α) é emitida espontaneamente dos núcleos de átomos radioativos pesados com número atômico (Z) maior que 83 (OKUNO; YOSHIMURA, 2010). Quando um átomo possui o número de prótons e nêutrons elevados, o núcleo torna-se instável devido à repulsão elétrica entre os prótons, o que ocasiona a superação da força nuclear e nesses casos, o núcleo pode emitir partículas compostas por 2 prótons e 2 nêutrons, idêntica em composição ao núcleo de um átomo de hélio (VAN DUPPEN; ANDREYEV, 2018). As partículas α podem ser emitidas a partir do estado fundamental ou excitado do núcleo pai, produzindo núcleos-filhos em vários estados excitados que decaem para o estado fundamental por emissão gama (TAUHATA *et al.*, 2014).

A emissão espontânea de um elétron ou pósitron de origem nuclear, pode ser denominada como beta negativo (β^-) ou beta positivo (β^+). É o processo de caráter comum em núcleos de massa pequena, onde o excesso de prótons ou nêutrons é maior (IFUSP, 2022). Para a radiação β^- , a energia resultante do estado basal e o estado elevado de energia do núcleo gera a distribuição entre elétron e anti-neutrino, tendo após esse processo a emissão de radiação gama (TAUHATA *et al.*, 2014). Já a radiação β^+ , um núcleo rico em prótons emite um pósitron, o qual apresenta a mesma propriedade do elétron, mas com carga elétrica positiva, aniquilando-se com elétrons do meio em um processo

resultante de dois fótons gama de energia 0,511 MeV em sentidos opostos (A SERWAY; JEWETT, 2015).

A emissão de partícula α ou β de um núcleo, geralmente deixa o núcleo residual fora da configuração de equilíbrio e para atingir o estado fundamental, emite a energia excedente em forma de radiação gama (γ) (LANNUNZIATA, 2007). A radiação γ é uma forma de radiação eletromagnética, como ondas de rádio ou luz visível, mas com um comprimento de onda muito menor. É mais penetrante que a partícula alfa ou beta, capaz de atravessar materiais densos (KARMAKER *et al.*, 2021).

4.2 Radiofármaco

A ANVISA define os radiofármacos como medicamentos com a finalidade diagnóstica ou terapêutica que quando pronto para o uso, contém um ou mais radioisótopos (RDC 658, 2022). Em sua composição, o radiofármaco terá um componente radioativo ligado a um composto, sem ação farmacológica, e são, em sua grande maioria, utilizados para fins diagnósticos; mas também contemplam fins terapêuticos. Os radiofármacos destinados ao diagnóstico apresentam radionuclídeos emissores γ com energia de 80-300 keV (SAHA, 2005), uma vez que esses atributos contribuem para a redução de dose de radiação absorvida pelo paciente. Já os radiofármacos com finalidade terapêutica, emitem partículas ionizantes como alfa, beta ou elétrons de Auger, por exemplo, para tratamento de tumores. O tipo de radiação a utilizar depende do tamanho do tumor, da distribuição intratumoral e a farmacocinética do radiofármaco (THOBIAS *et al.*, 2020).

Tanto nos radiofármacos de caráter diagnóstico ou terapêutico, a meia-vida física ($T_{1/2}$) do radionuclídeo e a meia-vida biológica (T_b) de um radiofármaco devem ser adequadas para o tratamento ou tempo de exame, otimizando assim, a exposição do paciente à radiação. A meia-vida física (equação 1) é entendida como intervalo de tempo necessário para que o número de desintegrações por segundo de um isótopo radioativo caia pela metade (IAE,

2008). No campo da Medicina Nuclear, a meia-vida biológica representa a distribuição do material dentro do corpo e dos efeitos das substâncias radioativas em um determinado intervalo de tempo, considerando que a substância entrará no corpo do paciente (OLIVEIRA *et al.*, 2006). O entendimento da meia-vida biológica auxilia na estimativa de uma dada substância química introduzida em um organismo vivo, sua metabolização e eliminação. A junção da meia-vida física do radioisótopo com a meia-vida biológica denomina-se de meia-vida efetiva (equação 2) e pode ser caracterizado como o tempo que uma substância radioativa permanecerá reduzida à metade da dose inicialmente aplicada a um órgão (OKUNO; YOSHIMURA, 2010).

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda} \quad (1)$$

Onde:

$T_{1/2}$ = meia-vida física

λ = constante de radioatividade

$$T_e = \frac{T_{1/2} \times T_b}{T_{1/2} + T_b} \quad (2)$$

Onde:

T_e = meia-vida efetiva

$T_{1/2}$ = meia-vida física

T_b = meia-vida biológica

Apesar dos radiofármacos não possuírem ação farmacológica, para sua administração torna-se imprescindível que se cumpram os requisitos de produção e administração exigidos aos fármacos convencionais, além dos específicos da área nuclear através da realização dos controles de qualidade. O CQ para um radiofármaco possui particularidades, e é dependente da via de administração e da finalidade. Se for de uso endovenoso, o radiofármaco deve ser estéril, apirogênico, isotônico, de pH próximo ao fisiológico e apresentar pureza radioquímica e radionuclídica adequadas (EUROPEAN

PHARMACOPOEIA, 2022), para que substâncias indesejadas sejam minimizadas ou se localizarem fora de áreas de biodistribuição normal, evitando que ocorra degradação na qualidade da imagem adquirida ou tratamento.

4.2.1 Radiofármacos iodados

Embora cerca de 37 radioisótopos artificiais de iodo tenham sido reconhecidos, apenas um isótopo é estável, o iodo-127 (^{127}I), sendo encontrado na natureza (U.S. EPA. 2022). As características de decaimento de vários radioisótopos de iodo, iodo-123, iodo-124 e iodo-131 (^{123}I , ^{124}I e ^{131}I , respectivamente) levaram ao uso desses radioisótopos em pesquisas bioquímicas, radioimunoensaios e na obtenção de radiofármacos para a área da medicina nuclear, sendo o ^{123}I utilizado como agente diagnóstico por cintilografia e o ^{131}I como agente teranóstico (MARIN *et al.*, 2020).

A radioiodação da MIBG com ^{123}I ou ^{131}I consiste na substituição de um átomo não radioativo de uma molécula por um radioisótopo do mesmo elemento. Após seu preparo, a MIBG radioiodada deve ser conservada sob refrigeração, a fim de minimizar a reação entre esta molécula e radicais livres, eventualmente formados através da radiólise da água (WAFELMAN *et al.*, 1994).

4.3 Medicina nuclear

A Medicina nuclear tem contribuído significativamente para o diagnóstico e terapia de diversas doenças em diferentes órgãos do corpo humano, e juntamente com a oncologia, a medicina nuclear diagnóstica e terapêutica tem se tornado um dos campos de grande expansão na área da saúde. O uso de radiofármacos para imageamento é uma das áreas mais consolidadas para estudos morfofuncionais, e estes podem fornecer informações do estadiamento do câncer, além de viabilizar o prognóstico (HRICAK, 2021) e representam aproximadamente 95% de todos os procedimentos realizados em medicina nuclear (ELGAZZAR; AL-BADER, 2006).

As emissões de fótons dos radionuclídeos presentes nos radiofármacos permitem a obtenção de imagens por técnicas de cintilografia (gama-câmara), SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography ou Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único) e PET (Positron Emission Tomography ou Tomografia por Emissão de Pósitrons) (VITAL *et al.*, 2019).

4.3.1 Diagnóstico

Como ferramenta para o auxílio no diagnóstico, as imagens cintilográficas por SPECT e PET são rotineiramente utilizadas para detectar e quantificar a função do órgão, fisiologia anormal e bioquímica molecular em uma variedade de distúrbios (LU; YUAN, 2015). Radiofármacos para imageamento contêm as características de apresentarem emissão de fótons com energia de de 100-300 keV para as gama-câmara e 511 keV no PET (Figura 3). Algumas das características que tornam um radiofármaco elegível para uso diagnóstico são (IAEA, 2008):

- O radiofármaco não deve conter radiação particulada (emissão β , por exemplo) a fim de evitar aumento da exposição de radiação ao paciente – salvo uso teranóstico;
- A meia-vida física deve ser adequada ao tipo de diagnóstico pretendido;
- Os radionuclídeos não devem ser contaminados por outros radionuclídeos do mesmo elemento, e preferencialmente não ter presente a forma estável do elemento (carreador);
- O radiofármaco não deve apresentar toxicidade ou apresentar efeito fisiológico;
- Devido ao decaimento radioativo, o radiofármaco deve ser preparados para uso em curto espaço de tempo (horas ou dias) e devem apresentar especificidade para a doença ou função fisiológica que se pretende avaliar.

4.3.2 Terapia

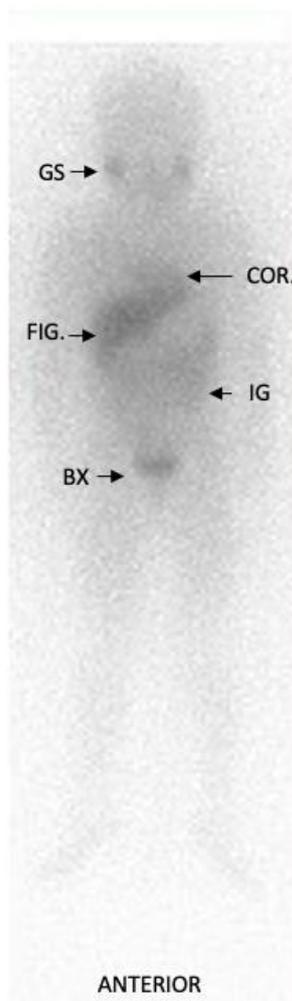
Diferente do uso diagnóstico, os radionuclídeos nos radiofármacos de uso terapêutico exercem sua função radiobiológica através da emissão de partículas eletricamente carregadas (partículas alfa, beta e elétrons Auger) com o intuito de deposição de suas energias no tecido para que essa deposição, restrita a um órgão-alvo ou célula, induza danos da radiação no entorno celular e ao DNA da célula tumoral, resultando na morte celular do tumor (LOMAX; FOLKES; ONEILL, 2013).

Cada tipo de emissão tem característica energética própria, sendo as partículas alfa com energia cinética na faixa de 0,25 a 2,3 MeV (TOMBRELLO; SENHOUSE, 1963) e as partículas beta com energia cinética de 5 a 8 MeV e (WELSH, 2007). O processo pelo qual a energia cinética é transferida para o meio é denominada de transferência linear de energia (Linear Energy Transfer - LET), que irá refletir na quantidade de energia depositada que uma partícula carregada transfere para o meio ao longo do caminho (CANHOTO, 2018).

4.3.3 Gama-câmara e SPECT

A formação de imagens planares (2D) do paciente é realizada através do uso das gamas-câmaras que são fixas em um ponto e detectam fótons γ apenas em uma direção (BADNJEVIĆ; POKVIĆ, 2020). As câmaras funcionam através da captura dos raios γ emitidos por uma fonte, que excitam os cristais de iodeto de sódio dopados com tálio presentes nos detectores. Fótons de luz obtidos por cintilação dos raios γ são então transformados em sinais elétricos, amplificados e contabilizados para formação de imagem (CHERRY; SORENSON; PHELPS, 2012).

Figura 1 - Imagem de corpo inteiro adquirida no plano anterior 48 h após administração da GUAN-IPEN-131 com biodistribuição normal nas glândulas salivares (GS); coração (COR.); fígado (FIG.); intestino grosso (IG) e bexiga (BX).



Fonte: Imagem adquirida no aparelho gama-câmara modelo Discovery 630 GE®

O SPECT (Figura 2) pode ser considerada uma modalidade da cintilografia que permite as aquisições de imagens ao redor do paciente e do órgão alvo, gerando imagens tridimensionais (3D) (CHERRY; SORENSON; PHELPS, 2012) podendo ser acoplado ou não à Tomografia Computadorizada (CT) para formação de imagens híbridas (SPECT-CT) (VITAL *et al.*, 2019). A cintilografia e o SPECT são o resultado final de um sinal a partir do radionuclídeo presente no radiofármaco que emite fóton γ com energia específica (KHARFI, 2013).

Figura 2 - Aparelho Gama-Câmara (SPECT-CT) modelo Symbia-Siemens®. O aparelho é composto por duas cabeças onde se encontra o cristal de iodeto.



Fonte: <https://www.bctechical.com/systems/symbiat/>

4.3.4 PET

O PET utiliza como formação de imagens a detecção do efeito de aniquilação dos elétrons. Radiofármacos emissores β^+ ao interagirem com elétrons do meio são aniquilados em direções diametralmente opostas, cada um com a energia específica de 511 keV na forma de fótons γ (SAHA, 2005). Esses fótons são detectados em um sistema circular (sistema de anel) ao redor do paciente, gerando uma linha de resposta de origem daqueles fótons (NADIG *et al.*, 2021) (Figura 3). Ao ser analisada a quantidade suficiente dessas linhas de resposta, aplicam-se técnicas estatísticas por computador que fazem a formação e construção da imagem 3D. (SAHA, 2005)

O número de fótons contados pelo sistema de anel, será proporcional à atividade daquele ponto, o que permite avaliar a distribuição do radiofármaco no órgão (BEYER *et al.*, 2020). O sistema de anel percorre a área de estudo do paciente, gerando imagens em 2D que são combinadas com uma modalidade 3D que pode ser a CT ou a Ressonância Magnética (RM), tendo-se assim, maior

resolução espacial que o SPECT-CT (MUSAFARGANI et al., 2018; CRIŞAN et al., 2022).

Figura 3 - Aparelho PET-CT modelo Discovery GE®. O aparelho difere-se do SPECT por ser um detector circular.



Fonte: <https://www.gehealthcare.com.br/products/molecular-imaging/discovery-mi>

4.4 MIBG

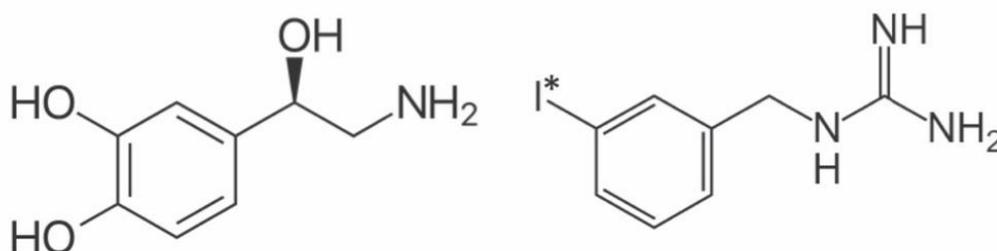
A MIBG foi desenvolvida pela primeira vez nos Estados Unidos da América no início de 1970, com intuito de gerar imagens da medula adrenal e suas doenças (AGRAWAL *et al.*, 2018). A MIBG é um análogo da guanetidina, um falso neurotransmissor, que é captado pelos neurônios adrenérgicos à semelhança da norepinefrina, mas que não participa do metabolismo intracelular (JACOBSON; TRAVIN, 2015).

O mecanismo de captação e retenção da MIBG radioiodada segue o transporte similar à captação da norepinefrina (Figura 4) presente em células cromafins adrenais, terminais pré-sinápticos e cânceres de precursores neuronais (PANDIT-TASKAR; MODAK, 2017). A captação celular da norepinefrina e MIBG nas células adrenomedulares e neuroblastoma ocorre tanto por um sistema de captação específico denominado como Captação-1 quanto por um sistema inespecífico e de difusão passiva, Captação-2 (BÖNISCH; BRÜSS, 2006). A Captação-1 é um processo ativo pela proteína transmembrana de transporte de norepinefrina, sendo um processo de alta

afinidade dependente da energia da bomba de sódio-potássio (Na^+/K^+ ATPase) (TOBES MC, et al, 1985).

Em contraste, o sistema de Captação-2 é independente de energia e resulta em acúmulo de norepinefrina de baixo nível na maioria dos tecidos (AGRAWAL *et al.*, 2018). Nas primeiras 24 h, cerca de 50% da atividade injetada de MIBG marcada com iodo é excretada na urina e cerca de 90% em 4 dias após a injeção, em pacientes com função renal normal (WISEMAN; KVOLS, 1995).

Figura 4 - Estrutura molecular Norepinefrina (esq.) e MIBG (dir.)



Fonte: QUIÑONES; WAGNER; WANG, 2020

A MIBG tem sido investigada por seu potencial no tratamento de tumores neuroendócrinos (TNEs) devido à sua boa captação e retenção seletiva por tumores diferenciados (AGRAWAL *et al.*, 2018). A MIBG pode ser marcada com ^{123}I e ^{131}I para uso exclusivo na cintilografia e com ^{124}I para uso no PET (BOMBARDIERI *et al.*, 2010; XIA *et al.*, 2017).

4.4.1 ^{123}I

O ^{123}I é um isótopo que apresenta característica de decaimento por captura eletrônica, $T_{1/2}$ de 13,22h e emissão de fótons γ de 159 keV. Com seu $T_{1/2}$ de baixa energia, o ^{123}I permite apenas o estudo do processo metabólico, sendo um radioisótopo adequado para o diagnóstico (KUMAR; GHOSH, 2021; AUDI *et al.*, 2003). Seu uso tem indicação para avaliar a função e/ou morfologia

da tireoide, por meio de cintilografia, em pacientes com a glândula tireoide, 5 a 30 % da atividade administrada se concentra na glândula nas primeiras 24 horas, com meia-vida efetiva de 8 horas. A meia-vida biológica na tireoide é de 80 dias em pacientes com função tireoidiana normal e de 5 a 40 dias em pacientes com hipertireoidismo (IPEN, 2021). A produção do ^{123}I pode ocorrer pelo método direto (CAMPOS; IETSUGY, 2012) que consiste na irradiação de um alvo como antimônio-121, telúrio-122 e telúrio-123 (^{121}Sb , ^{122}Te e ^{123}Te). Atualmente, o IPEN utiliza a metodologia própria para obtenção indireta do ^{123}I pela irradiação no ciclotron do gás ^{124}Xe isotopicamente enriquecido, a partir da reação: $^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ (IPEN, 2022).

4.4.2 ^{124}I

O ^{124}I é um isótopo emissor de pósitron que possui o $T_{1/2}$ de 4,2 dias e tem seu uso empregado em estudos de PET e sua produção através ciclotron por bombardeio de telúrio-124 (^{124}Te) com prótons em uma reação (p,n) ou por dêuterons em uma reação (d,2n) (BRAGHIROLI, 2014). A longa meia-vida física do ^{124}I o torna ideal na marcação de anticorpos para detecção e tratamento de neuroblastoma (CARVALHO, 2014). Estudos atuais demonstram que o uso em humanos do ^{124}I -MIBG em baixas doses, aponta a capacidade de detecção de tumor superior à imagem planar (ABOIAN *et al.*, 2020). Para produzir o radionuclídeo ^{124}I , por ciclotron de baixa energia, prótons e dêuterons participam das reações principais: $^{124}\text{Te}(p,n) \rightarrow ^{124}\text{I}$ e $^{124}\text{Te}(d,2n) \rightarrow ^{124}\text{I}$, respectivamente, usando óxido de telúrio enriquecido como alvo (SALODKIN; GOLOVKOV, 2020).

4.4.3 ^{131}I

O ^{131}I possui a característica de ser um emissor gama e um emissor beta. O ^{131}I decai por emissão β^- e radiação γ , com meia-vida física de 8,02 dias. A energia média das partículas β^- é de 606 keV e a energia γ de 364 keV (OKUNO; YOSHIMURA, 2010). A maior parte da produção de ^{131}I é proveniente da irradiação de nêutrons de um alvo de telúrio-130 (^{130}Te) natural em um reator

nuclear (SUMIYA, 2006). A irradiação de telúrio natural produz quase inteiramente o ^{131}I como o único radionuclídeo. A meia-vida efetiva do radioiodeto no plasma é cerca de 12 horas e cerca de 6 dias na glândula tireoide. Assim, após administração de iodeto de sódio, cerca de 40 % da atividade apresenta meia-vida efetiva de 6 horas e os remanescentes 60 % de 8 dias (IPEN, 2021).

O ^{131}I tem sua produção por reatores nucleares como subproduto da fissão do urânio-235 (^{235}U) ou por irradiação de compostos com ^{130}Te : $^{130}\text{Te} (n, \gamma) \rightarrow ^{131\text{m}}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$ (IAEA, 2003).

4.5 Boas práticas de fabricação de radiofármacos

Os radiofármacos devem ser fabricados de acordo com as diretrizes estabelecidas nas Boas Práticas de Fabricação (BPF) aplicados aos medicamentos tradicionais e aos radiofármacos (RDC 658, 2022 e IN 28, 2022). As BPF constituem parte do Gerenciamento da Qualidade que garante que os produtos sejam sempre fabricados e produzidos de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro sanitário, autorização para uso em ensaio clínico aprovado ou especificações do produto (RDC 658, 2022). As BPF dizem respeito tanto à produção quanto ao controle de qualidade (CQ) e se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida do produto, e seu cumprimento visa minimizar os riscos presentes na produção farmacêutica que podem não ser detectados na análise do produto final, a saber, contaminação cruzada (alteração ou mistura de produtos), contaminação com material particulado ou que afetem a qualidade microbiológica (RDC 658, 2022; e IN 28, 2022; WHO, 1996; BOTET, 2006).

Os produtos acabados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa em conformidade com o descrito no registro ou na autorização para uso em ensaio clínico; os componentes devem ter a pureza exigida, estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados. A garantia da qualidade é ainda mais importante na fabricação de medicamentos radiofármacos devido às suas características particulares, baixos volumes e, em algumas circunstâncias,

à necessidade de administrar o produto antes que os testes de liberação estejam concluídos (IN 128, 2022).

4.6 Validação

A validação é particularmente importante na produção de radiofármacos, pois a liberação de produtos para administração a pacientes ocorre antes que todos os resultados dos ensaios estejam finalizados, como é o caso da esterilidade, pureza radionuclídica e monitoramento ambiental (GILLINGS *et al.*, 2021). Os radiofármacos a serem administrados por via parenteral também devem obedecer aos requisitos de esterilidade que são aplicados aos medicamentos parenterais (IN 128, 2022).

A qualidade dos dados analíticos é um fator intrínseco para o sucesso do programa de desenvolvimento de um medicamento, pois além de serem utilizados no monitoramento dos estudos de estabilidade, são utilizados também no estudo de equivalência farmacêutica e no controle de qualidade do produto acabado para liberação e para a comercialização. Isto justifica a validação de metodologia analítica ser um requisito inerente aos processos de registro de medicamentos, assim como em alguns casos de alteração pós-registro (VALENTINE *et al.*, 2004).

Para obter êxito em um processo de validação alguns fatores são importantes, como profissionais habilitados e qualificados, equipamentos calibrados, ambiente laboratorial adequado, padrões e reagentes de qualidade, entre outros. O procedimento analítico deve ser validado, quando ele não for farmacopeico, isto é, quando for criado pelo próprio laboratório; quando o método for farmacopeico, mas for utilizado fora do escopo para o qual foi elaborado ou quando houver ampliação ou modificação do método farmacopeico. A validação ou revalidação, também deve ocorrer sempre que tiver alteração no processo de fabricação, quando a qualidade do produto final estiver duvidosa, em casos de equipamentos novos, ou em casos de processo analítico novo. Vale ressaltar que a rastreabilidade do estudo de validação deve ser garantida pela documentação e registro de todos os dados relevantes, tais como o

planejamento, experimento e resultados obtidos. A documentação é composta pelo Plano Mestre, Protocolo e Relatório. O Plano Mestre consiste em documento estratégico onde está descrito o cronograma de atividades e responsáveis pelo desempenho de cada tarefa, inclusive os responsáveis pela elaboração, revisão e aprovação dos documentos. O Protocolo descreve como o processo de validação deve ocorrer e o relatório corresponde à exposição dos resultados obtidos, os critérios de aceitação, comentários, declaração da validade e conclusão (BARROS, 2002).

A RDC 166 de 2017 estabelece que a validação deve garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Os parâmetros a serem avaliados dependem da aplicação analítica, conforme disposto na tabela 1:

Tabela 1 - Parâmetros de validação da ANVISA.

PARÂMETRO AVALIADO	IDENTIFICAÇÃO	TESTE DE IMPUREZAS		DOSEAMENTO -DISSOLUÇÃO (QUANTIFICAÇÃO) -UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO -POTÊNCIA
		QUANTITATIVO	ENSAIO LIMITE	
EXATIDÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
PRECISÃO REPETIBILIDADE	NÃO	SIM	NÃO	SIM
PRECISÃO INTERMEDIÁRIA	NÃO	SIM	NÃO	SIM
SELETIVIDADE	SIM	SIM	SIM	SIM
LIMITE DE DETECÇÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
LINEARIDADE	NÃO	SIM	NÃO	SIM
INTERVALO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
ROBUSTEZ				

Fonte: ANVISA-RDC 166, 2017

A precisão é uma avaliação da distribuição dos resultados entre ensaios independentes, replicados na mesma amostra, sob condições experimentais definidas. Quanto mais próximos os valores experimentais forem obtidos, maior será a precisão; geralmente é expresso como desvio padrão. Dependendo das condições em que os resultados são obtidos, podemos distinguir entre repetibilidade e precisão intermediária (BRITO *et al.*, 2003).

Repetibilidade é uma precisão de medição determinada sob um conjunto definido de condições de medição. Este conjunto de condições inclui o uso do mesmo procedimento de medição, mesmos operadores, mesmo sistema de medição, mesmas condições de operação e mesmo local, usando medições replicadas no mesmo objeto ou em objetos semelhantes em um curto período de tempo (ISO, 2004). A precisão intermediária é a concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes (RDC 166, 2017).

A seletividade encontra-se como o primeiro passo para a validação analítica dentro de um desenvolvimento em um método analítico. Tem o objetivo de avaliar se o método consegue recuperar a quantidade de ativo, conforme o preparo da amostra, sendo a capacidade de medir especificamente o fármaco na presença de outros constituintes da amostra, suas impurezas, degradantes, componentes, etc (USP, 2022). Do ponto de vista prático, uma medição analítica é considerada seletiva quando os sinais analíticos obtidos podem ser selecionados (separados de outros), e quando um valor atribuível à característica específica do analito pode ser atribuído a cada analito (FDA, 2020).

Linearidade é a capacidade de obter resultados (dentro de um determinado intervalo) que variam de maneira diretamente proporcional (linear) às mudanças na concentração (quantidade) do analito na amostra. A forma mais comum de determinar a linearidade é baseada no uso de uma curva de calibração obtida para amostras de soluções padrão com no mínimo cinco concentrações diferentes em triplicada (RDC 166, 2017). Normalmente, o coeficiente de correlação (r^2) é usado como parâmetro para a determinação da linearidade (RIBEIRO, 2009).

O Guia 10, acrescenta ainda que deve haver:

a) Representação gráfica das respostas em função da concentração do analito;

b) Gráfico de dispersão dos resíduos, acompanhado de sua avaliação estatística;

c) Equação da reta de regressão de y em x, estimada pelo método dos mínimos quadrados (equação);

d) Avaliação do coeficiente linear (b) e angular (a);

e) Avaliação correlação linear (r^2);

- Homocedasticidade;
- Nos testes estatísticos, deve ser utilizado um nível de significância de 5% (cinco por cento).

O intervalo analítico é o período do nível mais alto ao nível mais baixo que pode ser determinado com precisão usando a linearidade do método.

A capacidade de um método resistir a pequenas variações deliberadas dos parâmetros analíticos é denominada como robustez. Durante a metodologia de validação, a robustez auxilia no controle e precauções relacionadas às variações analíticas (BRITO *et al.*, 2003).

A exatidão do método pode ser avaliada através dos materiais de referência, comparação de métodos e adição de padrão (VALDERRAMA *et al.*, 2009). Define-se a exatidão como a concordância média entre o valor observado,

valor teórico obtido ou referencial, sendo expresso em erro absoluto ou relativo (SKOOG *et al.*, 2008)

4.7 Controle de qualidade

O CQ é dado como um conjunto de programação, coordenação e execução de ensaios que têm o objetivo de assegurar que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade (TAVARES *et al.*, 2014). O CQ é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória (RDC 658, 2022).

Suas atividades visam otimização de processos, redução de tempo e desperdícios, padronização de procedimentos, eliminar erros de etapas de produção, além de assegurar a qualidade do ambiente, dos insumos utilizados e do produto final. São atribuições do controle de qualidade na indústria farmacêutica, desenvolver, constituir, alterar e treinar metodologias analíticas e operações de laboratório fundamentadas em referências oficialmente reconhecidas e realização de estudos internos de validação de métodos além de emitir laudos analíticos e certificados de análise. A realização dos ensaios de controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é de extrema importância para que a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade de seus produtos sejam asseguradas junto à população (ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B., 2014).

4.8 Pureza radioquímica

PRQ é dada como a proporção da radioatividade que está presente na forma química desejada (IAEA, 2022). Uma PRQ mínima aceitável é especificada para cada radiofármaco, para que as impurezas não interfiram na qualidade da imagem ou resultem em uma dose de radiação inaceitavelmente

alta para o paciente (por exemplo, iodeto livre indo para a glândula tireoide) (ELLIS; BALLINGE, 2021). Um método comum utilizado para determinação da PRQ é a cromatografia, onde diferentes espécies são separadas com base em suas diferentes afinidades para uma variedade de fases líquidas ou sólidas (IAEA, 2022).

O procedimento mais simples e amplamente realizado utiliza a cromatografia em camada delgada (CCD) ou cromatografia em papel (CP) na qual os vários compostos podem ser separados por estarem distribuídos diferencialmente entre um suporte sólido (fase estacionária) constituído principalmente por sílica gel, na CCD e papel, em função de sua interação com a fase líquida (fase móvel) (PALAMAREVA, 2005). Os solventes cromatográficos podem ser classificados em vários grupos de seletividade e essa seletividade determina a relação do solvente com a retenção de um composto em relação a outras moléculas na mistura (REN; NATSAGDORJ; SHUN, 2022). Dependendo da natureza química, uma substância ficará mais aderida a fase estacionária ou será levado pela fase móvel à medida que ela percorrer a fase estacionária.

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é uma alternativa ao TLC devido ao maior poder de resolução entre componentes de uma amostra. Nesse processo, a amostra é injetada em um equipamento e a fase móvel, bombeada sob pressão carrega a amostra através de uma coluna (fase estacionária) (PETROVA; SAUER, 2017). Apesar da CLAE resultar em separação mais eficiente, ela requer equipamentos especializados e caros.

A medição percentual da PRQ dos radiofármacos baseia-se na detecção de radioatividade e sua mensuração através de um contador gama ou contador de poço, os quais vão permitir determinar a atividade presente na amostra (MIRANDA et al., 2019).

5 MATERIAS E MÉTODOS

5.1 Especificação da amostra

A validação de método analítico de pureza radioquímica foi realizada para o radiofármaco GUAN-IPEN-131, produzido pelo IPEN-CNEN/SP.

Apresenta denominação comum brasileira como iobenguano (^{131}I). O GUAN-IPEN-131 é uma solução injetável e incolor.

Na tabela 2, apresentam-se as formas comerciais de GUAN-IPEN-131 disponíveis no IPEN.

Tabela 2 - Formas comerciais da GUAN-IPEN-131 pelo IPEN

GUAN-IPEN-131 em MBq	GUAN-IPEN-131 em mCi
37 MBq	1 mCi
74 MBq	2 mCi
111MBq	3 mCi
185 MBq	5 mCi
370 MBq	10 mCi
3700 MBq	100 mCi
5550 MBq	150 mCi
7400 MBq	200 mCi

MBq: Megabecquerel; mCi: Milicurie

Fonte: IPEN

5.2 Material e soluções utilizadas

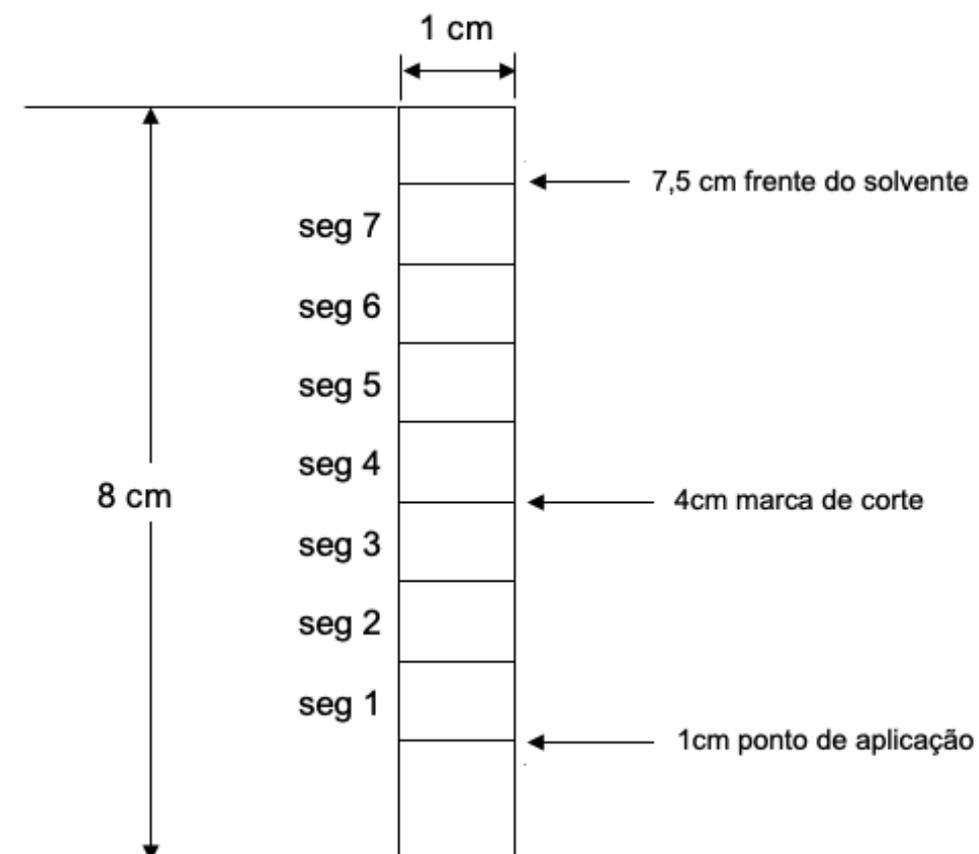
5.2.1 Material

Os seguintes materiais foram utilizados para o controle de qualidade do radiofármaco GUAN-IPEN-131:

- Amostras do radiofármaco GUAN-IPEN-131;
- Balança analítica Shimadzu;
- Balão volumétrico 100 mL;
- Calibrador de doses (Capintec, INC. – modelo CRC®-25R) para medição das radioatividade das amostras;
- Contador Gama para contagem da radioatividade das fitas cromatográficas (Perkin Elmer – modelo Cobra II)
- Cubas de vidro com tampa (50 mm x 150 mm);
- Estufa a 60 °C;

- Fita crepe, régua, tesoura;
- Fitas cromatográficas de papel (Whatman 3 MM) (Figura 5);
- Frascos limpos para preparo das diluições das amostras;
- Micropipetas de 10 μL , 100 μL e 1000 μL ;
- Ponteiras descartáveis de 10 μL , 100 μL e 1000 μL ;

Figura 5 - Fitas cromatográficas de papel (Whatman 3 MM).



Fonte: IPEN

5.2.2 Soluções

- Água purificada (Purificador Gehaka Master System - MS3000);
- Butanol PA Merck;
- Cloreto de sódio 0,9% (NaCl);

- Etanol Merck P.A;
- Hidróxido de Sódio (NaOH) 0,01N;
- MIBG ABX;

5.2.3 Preparo de bancada

Foi realizada a preparação da bancada e da capela de exaustão, com limpeza e forração da bancada com papel absorvente para evitar contaminações com material radioativo. Foi realizada a separação dos materiais, a saber, cubas de vidro e tampas com suporte para as fitas, com identificação das fitas para o ensaio a ser realizado.

5.3 Preparo das Soluções

5.3.1 Preparo do diluente - NaCl 0,9 %

0,9 g de cloreto de sódio P.A foram pesados em balança analítica, transferidos para balão volumétrico de 100 mL contendo cerca de 80 mL de água, em seguida foi completado com água purificada e homogeneizado por inversão do balão;

5.3.2 Preparo da cuba – saturação do solvente

O solvente butanol PA foi colocado nas cubas cerca de 30 minutos antes do ensaio;

Com auxílio de uma pipeta foram adicionados 3 a 4 mL da fase móvel, atentando-se para que o solvente não ultrapassasse o ponto de aplicação da amostra na fita cromatográfica; em seguida a cuba foi fechada com a tampa de vidro.

5.3.3 Preparo da amostra radioativa

A amostra radioativa foi retirada do frasco contida na blindagem de chumbo, colocado no contador de doses (curiômetro) e a atividade foi registrada;

A amostra foi levada até a capela de exaustão;

Realizou-se a diluição da amostra com o solvente para que obtivesse cerca de 1,0 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$

5.4 Ensaio

5.4.1 Análise

As fitas cromatográficas foram colocadas por cerca de 30 minutos em estufa a 60 °C antes do início dos ensaios e mantidas até o seu esfriamento em temperatura ambiente;

No centro da marca de origem da fita cromatográfica, foram aplicados 2 μL da amostra utilizando micropipeta calibrada.

As gotas da amostra radioativa foram aplicadas a uma distância de 1,0 cm acima da borda inferior da fita para o material não ficasse mergulhado no solvente quando a fita cromatográfica fosse colocada na cuba;

Com auxílio de uma pinça, a fita cromatográfica foi transferida para a cuba e posicionada na parte central da cuba, evitando que as bordas encostassem nas paredes (Figura 6).

Figura 6 - Exemplo do posicionamento da fita cromatográfica dentro da cuba de vidro.



Fonte: autor

O solvente ascendeu a fita cromatográfica por capilaridade (sem agitação ou interferência) e foi aguardado até que o nível do solvente atingisse a marca superior da fita;

A fita cromatográfica foi retirada da cuba, e levada para secagem em estufa a 60 °C.

5.4.2 Leitura da radioatividade

A fita foi cortada em segmentos de 1 cm nas marcações indicadas;

Cada segmento cortado da fita cromatográfica foi transferido para um tubo de plástico, em seguida estes foram colocados sequencialmente na estante de contagem da radioatividade em cpm no contador gama Cobra II, na faixa de energia de 200 – 500 keV.

5.4.3 Cálculo

As PRQ de GUAN-IPEN-131 foram obtidas realizando-se os cálculos apresentados na equação 3.

$$PRQ = \frac{\Sigma (Seg_2 - Seg_7)}{\Sigma (Seg_1 - Seg_7)} \times 100 \quad (3)$$

Onde:

PRQ = pureza radioquímica no radiofármaco expressa em porcentagem

Seg = contagem por minuto em segmentos da fita cromatográfica

Σ = somatória da contagem por minuto correspondente aos segmentos

6 PARÂMETROS ANALÍTICOS PARA VALIDAÇÃO DE MÉTODOS

6.1 Repetibilidade e precisão intermediária

6.1.1 Repetibilidade

O ensaio da repetibilidade foi realizado pelo analista 1 utilizando a amostra de GUAN-IPEN-131, com atividade de 1,07 mCi em 0,5 mL. Foram realizadas as etapas descritas nos itens 5.2.3, 5.3.2, 5.3.3 conforme tabela 3 para obter amostra em concentração radioativa de 1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$, seguida pelas etapas descritas nos itens 5.4.1 e 5.4.2.

Tabela 3 - Componentes e volumes das soluções para preparo de amostra de GUAN-IPEN-131 para repetibilidade.

Volume GUAN-IPEN-131 (μL)	Volume NaCl 0,9% (μL)	Volume total (μL)	Atividade solução (μCi)	Concentração radioativa ($\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$)
50	125	175	175	1

Fonte: autor

6.1.2 Precisão Intermediária

No ensaio de precisão intermediária, todas as condições utilizadas no ensaio de repetibilidade foram mantidas, com a diferença que o procedimento foi realizado pelo analista 2 no mesmo dia, evitando-se o decaimento da atividade da amostra.

O preparo da amostra seguiu o procedimento descrito no item 6.1.1, sendo retirados 50 µL de GUAN-IPEN-131 com atividade de 275 µCi, adicionados 225 µL de NaCl 0,9% para obter concentração de 1 µCi/µL. O preparo da amostra em concentração radioativa de 1 µCi/µL foi feito conforme as condições descritas na Tabela 4, seguido pelas etapas descritas nos itens 5.4.1 e 5.4.2.

Tabela 4 -Componentes e volumes das soluções para preparo de amostra de GUAN-IPEN-131 para precisão intermediária.

Volume GUAN-IPEN-131 (µL)	Volume NaCl 0,9% (µL)	Volume total (µL)	Atividade solução (µCi)	Concentração radioativa (µCi/µL)
50	225	275	275	1

Fonte: autor

Os resultados das contagens estão relacionados em resultados e discussão.

O desvio padrão foi obtido pela equação 4 e o desvio padrão relativo pela equação 5:

$$DP = \sqrt{\frac{\sum(x_i - média_x)^2}{n - 1}} \quad (4)$$

Onde:

DP= Desvio padrão

x_i = resultado de uma determinada medição

$média_x$ = a média aritmética dos “ n ”

n = número de medições

$$DPR = \frac{DP}{MD} \times 100 \quad (5)$$

Onde:

DPR = Desvio padrão relativo

MD = Média das leituras

6.2 Seletividade

A tabela 5 apresenta os componentes de formulação presentes na GUAN-IPEN-131.

Tabela 5 - Componentes de formulação da GUAN-IPEN-131.

Componentes do produto (formulação)	
Substância	Quantidade
Meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG)	2,0 a 11,0 mg
Sulfato de amônio (NH ₄) ₂ SO ₄	4 a 20 mg
Solução de etanol e água (1:1)	0,2 a 0,25 mL
Sulfato de cobre (CuSO ₄) 1%	20 a 40 µL
Iodeto de sódio	0,74 a 37 GBq (20 a 1000 mCi)
Tamanho do lote	14 mL

GBq: Gigabecquerel; mCi: Millicurie

Fonte: IPEN

6.2.1 Preparo das amostras para ensaio da seletividade

6.2.1.1 Amostra de GUAN-IPEN-131

Foram realizadas as etapas descritas nos itens 5.2.3, 5.3.2, 5.3.3 conforme Tabela 5 para obter GUAN-IPEN-131 em concentração radioativa de 1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$.

6.2.1.2 Amostra da matéria-prima radioativa

Utilizou-se IOD-IPEN-131 com atividade de 22 mCi em volume de 200 μL para preparo da amostra em concentração radioativa de 1,0 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ (Tabela 5), I-131 representa a impureza radioquímica de GUAN-IPEN-131.

6.2.1.3 Meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) – matéria-prima não radioativa

Com o auxílio de balança analítica, foram pesados 2,2 mg de MIBG. 14 mL de solução etanol e água purificada (1:1) foram adicionados e a solução foi homogeneizada.

6.2.1.4 Sulfato de cobre (CuSO_4) 1%

Com o auxílio de uma micropipeta, foram transferidos 8 μL da solução de sulfato de cobre 1% para um frasco, 14 mL de etanol, água purificada (1:1) foram adicionados e a solução foi homogeneizada.

A Tabela 6 apresenta o preparo das soluções no ensaio da seletividade e a Tabela 7 seus componentes e volumes.

Tabela 6 - Preparo das soluções no ensaio de seletividade.

Experim ento	Volume GUAN- IPEN-131 (μL)	Volume IOD-IPEN- 131 (μL)	Volume NaCl 0,9% (μL)	Volume NaOH (μL)	Volume MIBG (μL)	Volume CuSO ₄ 1% (μL)	Volume total (μL)	Atividade solução (μCi)	Concentração radioativa ($\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$)
1	120	-	448	-	-	-	568	568	1
2	-	50	-	3110	-	-	3160	3160	1
3	100	100	-	-	-	-	200	201	1
4	100	-	-	-	20	20	140	99	~1
5	-	100	-	-	20	20	140	101	~1

Fonte: autor

Tabela 7 - Componentes e volumes de formulação para preparo dos experimentos na seletividade.

Experimento	GUAN-IPEN-131	MP radioativa	MIBG	CuSO ₄ 1%
1	0,1 mL	Não	Não	Não
2	Não	0,1 mL	Não	Não
3	0,1 mL	0,1 mL	Não	Não
4	0,1 mL	Não	20 μL	20 μL
5	Não	0,1 mL	20 μL	20 μL

MP:matéria-prima

Fonte: IPEN

O Rf ou fator de retardamento relaciona a posição de um dado componente em relação à distância percorrida pela fase móvel da corrida cromatográfica e é calculado pela equação 6. É um valor adimensional.

$$Rf = \frac{d_r}{d_m} \quad (6)$$

Onde:

d_r = Distância percorrida pela substância de interesse

d_m = Distância percorrida pela frente da fase móvel

6.3 Linearidade

6.3.1 Preparo da Amostra

6.3.1.1 Diluições de GUAN-IPEN-131

No ensaio de linearidade, foram preparadas 6 diferentes soluções (diluições) de concentração radioativa variando entre 5% a 120% da concentração de trabalho de GUAN-IPEN-131, que é de 1,0 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$.

Foi utilizada GUAN-IPEN-131 com atividade de 4,35 mCi em volume 1,59 mL. Na Tabela 8 está descrito o esquema de preparo das soluções (diluições). Foram aplicados 2 μL de cada concentração radioativa em um segmento da fita cromatográfica com 1 cm de comprimento, e estes foram inseridos em tubos, colocados em estantes e levados para contagem da atividade no contador gama. O experimento foi realizado em triplicata. A Tabela mostra 9 os volumes das soluções utilizados no ensaio.

Tabela 8 - Preparo e diluições de GUAN-IPEN-131 para ensaio da linearidade.

Preparo	Diluições					
	1	2	3	4	5	6
	5% (0,05 mCi/mL)	10% (0,1 mCi/mL)	50% (0,5 mCi/mL)	80% (0,8 mCi/mL)	100% (1,0 mCi/mL)	120% (1,2 mCi/mL)
Produto GUAN-IPEN-131	Volume necessário para se obter atividade próxima a desejada.					
NaCl 0,9%	Volume necessário para diluição até a atividade necessária.					

Fonte: IPEN

Tabela 9 - Componentes e volumes das soluções para preparo de amostra de GUAN-IPEN-131 para linearidade.

Volume GUAN-IPEN-131 (µL)	Volume NaCl 0,9% (µL)	Volume total (µL)	Atividade solução (µCi)	Concentração radioativa (µCi/µL)
100	5200	5300	265	0,05
100	2580	2680	268	0,1
200	848	1048	524	0,5
200	457,5	657,5	526	0,8
200	320	520	520	1,0
200	235	435	522	1,2

Fonte: autor

Os gráficos e o tratamento estatístico obtidos com Microsoft Excel e o programa MiniTab® versão 21.1.0 estão apresentados em resultados e discussão.

6.4 Robustez

Utilizou-se GUAN-IPEN-131 com atividade de 6,59 mCi em 0,5 mL para preparo das soluções (diluições). Foram realizadas as etapas descritas nos itens 5.2.3, 5.3.3, 5.3.2 conforme Tabela 10 para obter amostras de GUAN-IPEN-131 em concentração radioativa de 1,2 e 0,5 µCi/µL, seguida pelas etapas descritas nos itens 5.4.1 e 5.4.2.

Tabela 10 - Preparo e diluições de GUAN-IPEN-131 para ensaio de robustez.

Fonte: autor

Volume GUAN-IPEN-131 (μL)	Volume NaCl 0,9% (μL)	Volume total (μL)	Atividade solução (μCi)	Concentração radioativa ($\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$)
100	37	137	165	1,2
100	210	310	155	0,5

Nas tabelas 11 e 12 estão representadas as condições de concentração radioativa e volume de aplicação de amostra para os experimentos de robustez.

Tabela 11 - Concentrações radioativas e volumes de amostra nos experimentos de robustez.

Concentração radioativa	Volume de amostra
1,2 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ (A)	5 μL (B)
0,5 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ (a)	2 μL (b)

Fonte: IPEN

Tabela 12 - Condição das variáveis do experimento de robustez.

Experimentos		
1	A	B
2	A	b
3	a	B

Fonte: IPEN

O experimento 1 foi realizado aplicando-se volume de 5 μL da amostra de GUAN-IPEN-131 em concentração de 1,2 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ na fita cromatográfica, o experimento 2 foi realizado pipetando-se 2 μL da concentração 1,2 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ e no experimento 3, foi feita aplicação de 5 μL da concentração 0,5 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$, em triplicata. Os resultados das contagens e os cálculos estão relacionados em resultados e discussão.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho realizamos a validação do método de pureza radioquímica de GUAN-IPEN-131 baseado em cromatografia papel desenvolvido pelo IPEN, diferente do descrito nas farmacopeias americana e europeia que fazem uso da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (USP, 2022; EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2022).

7.1 Repetibilidade e Precisão intermediária

A repetibilidade do método foi verificada utilizando um único lote de GUAN-IPEN-131. Foram produzidas 6 réplicas a 100% da concentração radioativa utilizada na rotina, com preparo individual, conforme descrito no item 6.1.1. e 6.1.2. Na Tabela 13 estão descritos os parâmetros e os critérios de aceitação para o ensaio:

Tabela 13 - Parâmetros para estudo da repetibilidade e precisão intermediária.

Parâmetro	Nº de amostras	Condições	Critério de aceitação	Desvio Padrão Relativo
Repetibilidade	6	Analista 1	≥ 92,0% (terapia) ≥ 94,0% (diagnóstico)	≤ 5,0%
Precisão intermediária	6	Analista 2	≥ 92,0% (terapia) ≥ 94,0% (diagnóstico)	≤ 5,0%
		Mesmo dia do analista 1		

Fonte: IPEN

As Tabelas 14 e 15 apresentam os resultados das contagens (cpm) das fitas cromatográficas de repetibilidade e precisão intermediária, respectivamente

Tabela 14 - Resultados das contagens (cpm) do ensaio de repetibilidade.

Segmento da fita	Fita 1 (cpm)	Fita 2 (cpm)	Fita 3 (cpm)	Fita 4 (cpm)	Fita 5 (cpm)	Fita 6 (cpm)
1	26419,1 (2,91%)	21654,1 (2,63%)	18184,1 (2,20%)	20119,1 (2,43%)	20104,1 (2,47%)	23149,1 (2,79%)
2	6669,1 (0,73%)	7539,1 (0,91%)	5464,1 (0,66%)	5834,1 (0,70%)	5444,1 (0,67%)	5569,1 (0,67%)
3	7514,1 (0,82%)	12009,1 (1,46%)	10484,1 (1,27%)	6879,1 (0,83%)	8169,1 (1,00%)	9269,1 (1,11%)
4	9849,1 (1,08%)	11619,1 (1,41%)	11654,1 (1,41%)	9049,1 (1,09%)	7389,1 (0,91%)	10109,1 (1,21%)
5	16844,1 (1,85%)	21079,1 (2,56%)	19059,1 (2,31%)	15014,1 (1,81%)	15109,1 (1,86%)	17989,1 (2,17%)
6	28999,1 (3,19%)	44139,1 (5,37%)	37909,1 (4,60%)	35079,1 (4,24%)	32054,1 (3,95%)	25724,1 (3,10%)
7	810704 (89,38%)	703489 (85,63%)	720874 (87,52%)	734289 (88,86%)	723054 (89,12%)	736874 (88,92%)
PRQ	97,09	97,36	97,79	97,57	97,52	97,21
M	97,42%					
DP	0,26					
DPR	0,27					

PRQ: Pureza radioquímica; M: média dos resultados; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo

Fonte: autor

A representação gráfica na Figura 7 mostra a distribuição dos resultados de PRQ do ensaio de repetibilidade.

Figura 7 - Gráfico de dispersão dos resultados de PRQ na Precisão – Repetibilidade.



Fonte: autor

Na precisão intermediária, o preparo individual de 6 réplicas a 100% da concentração das amostras de GUAN-IPEN-131 foi realizado nas mesmas condições, no mesmo dia, por outro analista, de forma independente.

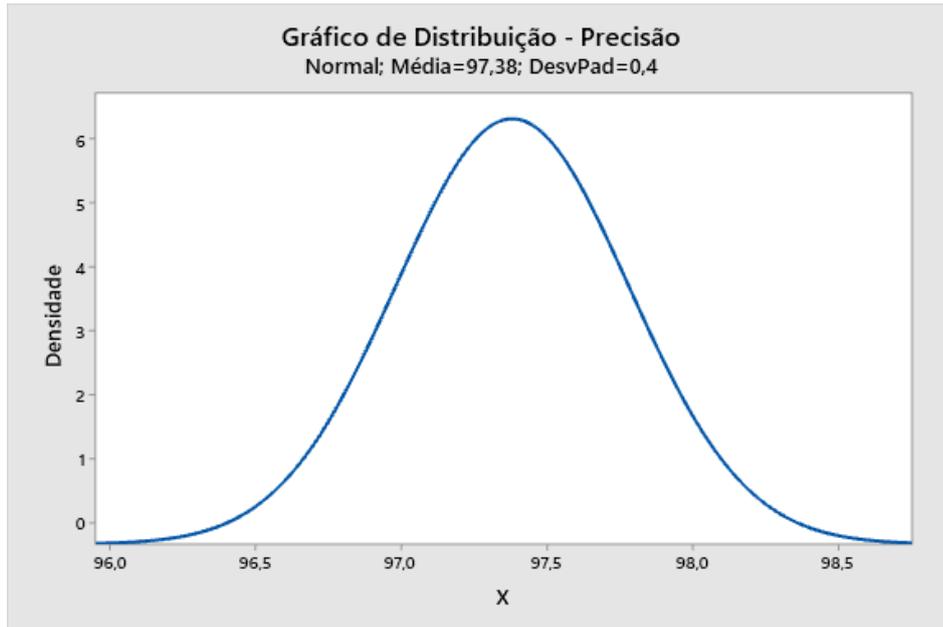
Tabela 15 - Resultados das contagens (cpm) da precisão intermediária.

Segmento da fita	Fita 1 (cpm)	Fita 2 (cpm)	Fita 3 (cpm)	Fita 4 (cpm)	Fita 5 (cpm)	Fita 6 (cpm)
1	24824,1 (2,55%)	23969,1 (2,50%)	22624,1 (2,22%)	24914,1 (2,53%)	25889,1 (2,50%)	33084,1 (3,39%)
2	6749,1 (0,69%)	7769,1 (0,81%)	7049,1 (0,69%)	9039,1 (0,92%)	5639,1 (0,54%)	9189,1 (0,94%)
3	8544,1 (0,87%)	10889,1 (1,13%)	8339,1 (0,81%)	9854,1 (1,00%)	12134,1 (1,17%)	9184,1 (0,94%)
4	11679,1 (1,20%)	14369,1 (1,50%)	12809,1 (1,25%)	15319,1 (1,56%)	13549,1 (1,31%)	77644,1 (7,97%)
5	19529,1 (2,00%)	26264,1 (2,74%)	17444,1 (1,71%)	22284,1 (2,26%)	22539,1 (2,18%)	13279,1 (1,36%)
6	43709,1 (4,49%)	56999,1 (5,96%)	55074,1 (5,41%)	62304,1 (6,34%)	64174,1 (6,21%)	26849,1 (2,75%)
7	856929 (88,16%)	815089 (85,31%)	894244 (87,87%)	838139 (85,36%)	889259 (86,06%)	804574 (82,62%)
PRQ	97,45	97,49	97,78	97,46	97,49	96,60
M	97,38%					
DP	0,40					
DPR	0,41					

PRQ: Pureza radioquímica; M: média dos resultados; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo

Fonte: autor

A representação gráfica na Figura 8 mostra a distribuição dos resultados de PRQ no ensaio de precisão intermediária.

Figura 8 - Gráfico de dispersão dos resultados de PRQ na Precisão – Precisão Intermediária.

Fonte: autor

Os resultados de PRQ, média, DP e DPR da repetibilidade e da precisão intermediária, assim como o DPR das médias de PRQ do analista 1 e do analista 2 estão relacionados nas Tabelas 16 A e B.

Tabela 16 - A. Resultados da PRQ do GUAN-IPEN-131 de Repetibilidade e da Precisão Intermediária e B. Desvio padrão relativo da pureza radioquímica dos dois analistas.

A.

Precisão	Analista 1 (Repetibilidade)	Analista 2 (Precisão Intermediária)
Pureza radioquímica (%)	97,09	97,45
	97,36	97,49
	97,79	97,78
	97,57	97,46
	97,52	97,49
	97,21	96,60
Média	97,42%	97,38%
DP	0,26	0,40
DPR	0,27	0,41

DP: Desvio Padrão; DPR: Desvio Padrão Relativo

Fonte: autor

B.

Resultados		
Analista	% PRQ - Média	DPR
1	97,42	0,02
2	97,38	

PRQ: Pureza radioquímica; DPR: Desvio Padrão Relativo

Fonte: autor

Nas Tabelas 14 e 15 os valores da repetibilidade e precisão intermediária apresentaram-se valores de PRQ que atenderam aos critérios de aceitação, sendo a média da analista 1 de 97,42% e a do analista 2 de 97,38%, e DP de 0,27 e 0,41 para os analistas 1 e 2, respectivamente. O DPR entre os resultados de PRQ dos analistas 1 e 2 foi menor que 5%, indicando que o ensaio possui repetibilidade e a mudança de analista não produz desvio significativo.

7.2 Seletividade

O objetivo deste ensaio foi verificar se o método é capaz de recuperar o ativo, na presença de impurezas radioquímicas como o iodo-131, ou de reagentes utilizados na formulação de GUAN-IPEN-131, como a matéria-prima não radioativa de MIBG e íons Cu^{2+} , colocados em excesso.

Na tabela 17 estão descritos os critérios de aceitação para o ensaio de seletividade.

Tabela 17 - Critérios de aceitação para o ensaio de seletividade.

Experimento	Leitura
1	PRQ \geq 94% diagnóstico ou 92% terapia
2	MP radioativa I-131 ($R_f = 0,0$)
3	Sem interferência da MP radioativa ($R_f = 0,0$) no R_f do produto ($R_f = 1,0$)
4	Sem interferência da MP não radioativa no R_f do produto
5	Sem interferência da MP não radioativa no R_f da MP radioativa I-131 ($R_f = 0,0$)

PRQ: Pureza Radioquímica; R_f : Fator de Retardamento; MP: Matéria-prima

Fonte: autor

Os resultados das contagens nos segmentos das fitas cromatográficas dos Experimentos 1 a 5 no ensaio de seletividade encontram-se relacionados na Tabela 19. A Tabela 18 apresenta os resultados de PRQ, DP e DPR dos Experimentos 1 e 2.

Tabela 18 - Resultados de PRQ, DP e DPR das soluções testes para a seletividade.

Experimento	Experimento 1	Experimento 2*
PRQ (média)	96,2	98,3
DP	0,20	0,35
DPR	0,20	0,35

DP: Desvio Padrão; DPR: Desvio Padrão Relativo; *calculada porcentagem da contagem do primeiro segmento da fita sobre contagem total da fita (soma das contagens dos 7 segmentos).

Fonte: autor

Os resultados dos experimentos da seletividade mostraram PRQ acima de 94% e Rf GUAN-IPEN-131 em 1,0, considerando-se contagens referentes aos segmentos 2 a 7, indicando que o solvente é capaz de carregar o produto para o final da fita, com 1 h de corrida cromatográfica. Valores de DP e DPR abaixo de 5% indicaram boa repetitividade para o ensaio com o sistema cromatográfico estudado. O experimento 2 com porcentagem acima de 98% no primeiro segmento indica que I-131 permanece na origem enquanto o produto GUAN-IPEN-131 é arrastado pelo solvente nos outros segmentos (segmentos 2 a 7). Excesso de MIBG e sulfato de cobre não alteraram o Rf do produto e da impureza radioativa.

7.3 Linearidade

Utilizou-se uma amostra de GUAN-IPEN-131 para o preparo das diferentes concentrações radioativas de maneira independente. A faixa de trabalho foi abrangente, de 0,05% a 120% da concentração de trabalho de 1,0 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$, ampliando a faixa de 80% a 120%, preconizada pela RDC 166/2017 da ANVISA.

Na tabela 20 estão relacionados os resultados da contagem (cpm) das várias concentrações radioativas.

Tabela 19 - Contagens (cpm) dos segmentos das fitas cromatográficas dos Experimentos 1 a 5 na seletividade.

Segmento da fita	Experimento 1 (GUAN-IPEN-131 + NaCl 0,9%)			Experimento 2 (IOD-IPEN-131 + NaOH)			Experimento 3 (GUAN-IPEN-131 + NaCl 0,9%) + (IOD-IPEN-131 + NaOH)			Experimento 4 (GUAN-IPEN-131 + NaCl 0,9%) + MIBG + CuSO ₄ 1%			Experimento 5 (IOD-IPEN-131 + NaOH) + MIBG + CuSO ₄ 1%		
	Leit. (Fita 1)	Leit. (Fita 2)	Leit. (Fita 3)	Leit. (Fita 1)	Leit. (Fita 2)	Leit. (Fita 3)	Leit. (Fita 1)	Leit. (Fita 2)	Leit. (Fita 3)	Leit. (Fita 1)	Leit. (Fita 2)	Leit. (Fita 3)	Leit. (Fita 1)	Leit. (Fita 2)	Leit. (Fita 3)
1	49069 (3,66%)	51384 (3,67%)	50849 (4,02%)	1257839 (98,02%)	1305709 (98,09%)	1268934 (98,74%)	232929 (13,71%)	193554 (13,01%)	206344 (13,37%)	45859 (3,29%)	48494 (3,54%)	58354 (12,45%)	802784 (94,35%)	811059 (93,35%)	737574 (89,20%)
2	13209 (0,98%)	6689 (0,47%)	11609 (0,91%)	15019 (1,17%)	16949 (1,12%)	11039 (0,85%)	36634 (2,15%)	34314 (2,30%)	39704 (2,57%)	42154 (3,02%)	38529 (2,81%)	29459 (6,28%)	32224 (3,78%)	41774 (4,80%)	66844 (8,08%)
3	18824 (1,40%)	9084 (0,64%)	13369 (1,05%)	5489 (0,42%)	1779 (0,41%)	1444 (0,11%)	25229 (1,48%)	26584 (1,78%)	34869 (2,25%)	48964 (3,51%)	45534 (3,32%)	30309 (6,47%)	5984 (0,70%)	8884 (1,02%)	10909 (1,31%)
4	18484 (1,37%)	150609 (10,76%)	21759 (1,72%)	1159 (0,09%)	694 (0,08%)	694 (0,05%)	21924 (1,29%)	25894 (1,74%)	40559 (2,62%)	85094 (6,11%)	63869 (4,66%)	43109 (9,20%)	3654 (0,49%)	3589 (0,41%)	2214 (0,26%)
5	33849 (2,52%)	28464 (2,03%)	33894 (2,68%)	734 (0,57%)	544 (0,05%)	459 (0,03%)	32489 (1,91%)	33394 (2,24%)	60974 (3,95%)	220784 (15,86%)	98364 (7,18%)	56849 (12,13%)	1439 (0,16%)	1114 (0,12%)	6424 (0,77%)
6	107504 (8,01%)	115189 (8,23%)	88949 (7,04%)	534 (0,41%)	754 (0,04%)	874 (0,06%)	87984 (5,17%)	96029 (6,45%)	201109 (13,03%)	356649 (25,63%)	275824 (20,15%)	161319 (34,43%)	1449 (0,17%)	729 (0,08%)	1094 (0,13%)
7	1099584 (82,02%)	1037174 (74,16%)	1041579 (82,53%)	2399 (0,18%)	2034 (0,18%)	1604 (0,12%)	1261734 (74,26%)	1077469 (72,44%)	959639 (62,18%)	591719 (42,53%)	797904 (58,30%)	89054 (19,01%)	3309 (0,38%)	1624 (0,18%)	1799 (0,21%)
PRQ (média)	96,2%			98,3%			Não aplicável			Não aplicável			Não aplicável		
Rf	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0 e 1,0	0,0 e 1,0	0,0 e 1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0

Leit.: Leitura; Rf: Fator de retardamento

Fonte: autor

Tabela 18 - Concentrações radioativas das amostras e respectivas contagens (cpm) no ensaio de linearidade.

Concentração Radioativa ($\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$)	Replicata 1 (cpm)	Replicata 2 (cpm)	Replicata 3 (cpm)	Soma (cpm)	Média (cpm)
0,05	64901,3	67226,3	65576,3	197703,9	65901,3
0,1	121591	118131	118471	358193	119397,6
0,5	593951	603866	593001	1790818	596939,3
0,8	962866	970306	942566	2875738	958579,3
1,0	1184096	1182906	1179306	3546308	1182102,6
1,2	1399931	1394361	1375491	4169783	1389927,6

Fonte: autor

O Guia 10, 2017 recomenda que o ajuste da equação seja feito pelo método dos mínimos quadrados (MMQ) (Art. 27.III) (ANVISA, Guia 10, 2017).

Para que o ajuste possa ser feito pelo MMQ, as seguintes condições precisam ser atendidas: modelo é linear com coeficiente angular diferente de zero, homocedasticidade das variâncias dos resíduos, resíduos seguem distribuição normal, resíduos não estão correlacionados entre si, não há *outliers* em y e $r > 0,990$. Caso as condições não sejam satisfeitas, tentar MMQ ponderados.

O teste de igualdade de variância dos resíduos (teste de Cochran) mostrou $C=0,401$ e $C_{\text{crítico}}(3,6)$ de $0,616$. Como $C < C_{\text{crítico}}(3,6)$, a homocedasticidade foi demonstrada.

A distribuição normal padronizada dos resíduos, com média zero e desvio padrão 1 (dados não descritos aqui) atesta que os resíduos do experimento seguem uma normal $N(0, s^2)$.

O teste de independência ou teste de Durbin-Watson (dados não descritos aqui) permitiram atestar que os resíduos não estão correlacionados.

Para verificar a inexistência de outliers com o teste de Grubbs, foi feito o cálculo de Z com os 18 dados obtidos no ensaio de linearidade. Z variou entre $-0,175$ até $1,376$, e valor de Z crítico é $2,65$. Como Z calculado $< Z$ crítico, e nenhum dado precisou ser rejeitado.

A análise de variância obtida pelo ANOVA resultou na Tabela 21 e Figura 9.

Tabela 19 - Tratamento estatístico dos dados de linearidade. A. ANOVA, B. Coeficientes, C. Regressão, D. Resíduos.

A. ANOVA

ANOVA	gl	SQ	MQ	F	F de significação
Regressão	1	4,56671E+12	4,56671E+12	24211,84	7,1067E-27
Resíduo	16	3017838447	188614903		
Total	17	4,56973E+12			

gl = graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados, MQ = médias quadráticas

Fonte: autor

B. Dados de Coeficientes

Coeficiente	Valor	Erro padrão	Stat t	valor-P
Coeficiente linear	10258,2	5586,951507	1,836100008	0,084996
Coeficiente angular	1164739	7485,39666	155,6015584	7,11E-27

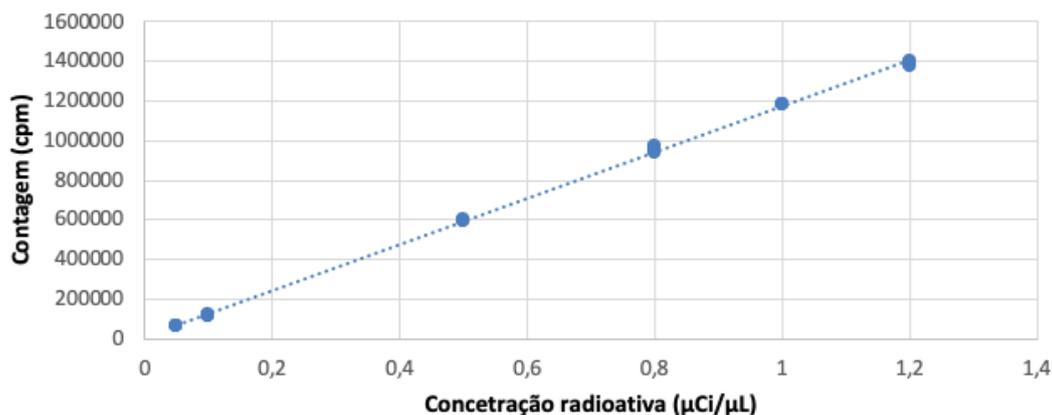
Resultou na equação: Contagem (cpm) = 10258,2 + 1164739 [concentração radioativa] (Figura 9).

C. Dados de Regressão

R correlação	0,99967
R-determinação (r^2)	0,99934
R-quadrado ajustado	0,999298
Erro padrão	13733,71
Número de observações	18

Fonte: autor

Figura 9 - Representação do gráfico linear de linha ajustada das diluições de 5% a 120%

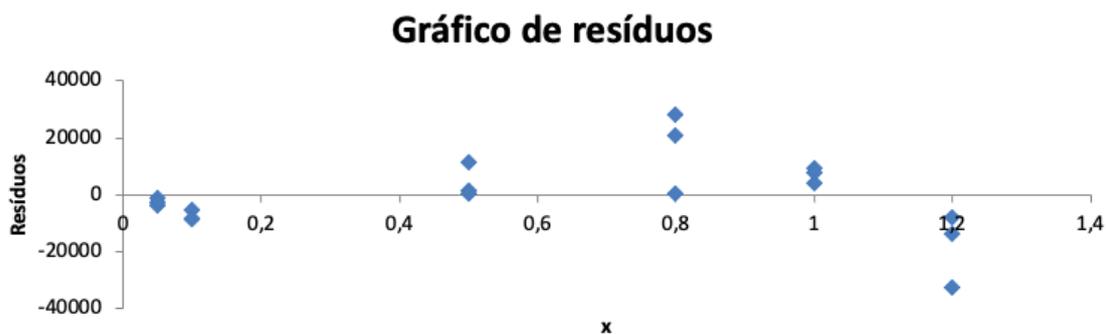


Fonte: autor

A regressão linear entre os dados de contagem (cpm) e concentração radioativa de GUAN-IPEN-131 resultou em r^2 está acima de 0,99, atendendo ao critério mínimo estabelecido pela RCD 166 de 2017.

A dispersão de resíduos caracteriza-se pela a distribuição normal ou próxima do normal dos dados em torno do eixo 0 das variâncias. Quando os pontos estão distribuídos aleatoriamente em torno e próximos a 0 em ambos os lados, ou seja, os resíduos mostram-se independentes um do outro, sem nenhum comportamento ou tendência, é indício de que a variância constante dos resíduos é homoscedástica. A Figura 10 mostra a representação gráfica dos resíduos.

Figura 10 - Representação gráfica da dispersão dos resíduos.



Fonte: autor

O teste de igualdade de variância dos resíduos (teste de Cochran) mostrou $C=0,401$ e $C_{crítico}$ (3,6) de 0,616. Como $C < C_{crítico}$ (3,6), a homocedasticidade foi demonstrada.

A distribuição normal padronizada dos resíduos, com média zero e desvio padrão 1 (dados não descritos aqui) atesta que os resíduos do experimento seguem uma normal $N(0,s^2)$.

O teste de independência ou teste de Durbin-Watson (dados não descritos aqui) permitiram atestar que os resíduos não estão correlacionados.

Para verificar a inexistência de outliers com o teste de Grubbs, foi feito o cálculo de Z com os 18 dados obtidos no ensaio de linearidade. Z variou entre -0,175 até 1,376, e valor de Z crítico é 2,65. Como Z calculado $<$ Z crítico, nenhum dado precisou ser rejeitado.

7.4 Intervalo

Os resultados das curvas de calibração mostram que o modelo linear foi adequado aos pontos entre 5 % a 120% da concentração radioativa de 1,0 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$, o que corresponde à faixa de trabalho adequada para o ensaio de pureza radioquímica do ^{131}I , permitindo a quantificação de GUAN-IPEN-131 e impureza de I-131.

7.5 Robustez

O ensaio da robustez buscou avaliar o efeito de variações de volume que podem ocorrer em função da forma de aplicação da amostra e também a concentração radioativa, na PRQ de GUAN-IPEN-131.

Os dados de PRQ estão apresentados na Tabela 22 e os cálculos no ANEXO 1.

Tabela 20 - A) contagens em cpm das fitas na variável R1; B) contagens em cpm das fitas na variável R2; C) contagens em cpm das fitas na variável R3.

Condições das Variáveis A+B (R1)			Condições das Variáveis a+B (R2)			Condições das Variáveis A+b (R3)			
Segmento da fita	Fita 1 (cpm)	Fita 2 (cpm)	Fita 3 (cpm)	Fita 1 (cpm)	Fita 2 (cpm)	Fita 3 (cpm)	Fita 1 (cpm)	Fita 2 (cpm)	Fita 3 (cpm)
1	190545 (4,07%)	185410 (3,89%)	101510 (4,57%)	106075 (4,62%)	197620 (4,25%)	103010 (4,66%)	75550,4 (4,72%)	89510,4 (5,50%)	88815,4 (4,32%)
2	57010,4 (1,21%)	69255,4 (1,45%)	38175,4 (1,75%)	37905,4 (1,65%)	57265,4 (1,23%)	34830,4 (1,57%)	25500,4 (1,59%)	30700,4 (1,88%)	72830,4 (3,54%)
3	63410,4 (1,35%)	83235,4 (1,74%)	19250,4 (0,86%)	35720,4 (1,55%)	33600,4 (0,72%)	3555,4 (0,16%)	29830,4 (1,86%)	29355,4 (1,80%)	370,4 (0,01%)
4	61800,4 (1,32%)	80000,4 (1,68%)	40450,4 (1,82%)	36200,4 (1,57%)	81815,4 (1,76%)	47265,4 (2,13%)	42175,4 (2,63%)	32885,4 (2,02%)	53315,4 (2,59%)
5	94610,4 (2,02%)	151180 (3,17%)	59760,4 (2,69%)	66940,4 (2,91%)	163820 (3,52%)	7415,4 (0,33%)	59495,4 (3,72%)	60090,4 (3,69%)	72150,4 (3,51%)
6	201390 (4,30%)	340335 (7,15%)	126330 (5,69%)	201145 (8,76%)	256515 (5,52%)	161880 (7,32%)	79540,4 (4,97%)	193195 (11,89%)	141415 (6,88%)
7	4011581 (85,71%)	3848726 (80,88%)	1831975 (82,61%)	1811300 (78,91%)	3853036 (83,80%)	1852295 (83,80%)	1286920 (80,48%)	1188775 (73,13%)	1625660 (79,12%)
PRQ	95,92%	96,10%	95,42%	95,37%	95,74%	95,33%	95,27%	94,49%	95,67%

Fonte: autor

Os resultados de PRQ acima do critério de aceitação maior ou igual a 95% confirmaram robustez do método proposto, e não apresentaram interferência com as variações propostas de concentração radioativa e volume.

7.6 Exatidão

Este ensaio não foi realizado, pois não há substância química de referência farmacopeica (SQRF) para avaliar a capacidade do método analítico em recuperar o ativo, que no caso trata-se de GUAN-IPEN-131.

8 CONCLUSÃO

O presente trabalho da validação de pureza radioquímica de GUAN-IPEN-131 pelo uso da cromatografia em papel mostrou-se seletivo, com repetibilidade, precisão intermediária, linear e robusto, na detecção da principal impureza radioquímica da GUAN-IPEN-131.

A validação do método de pureza radioquímica de GUAN-IPEN-131 realizou ensaios para parâmetros estabelecidos pela ANVISA e obteve resultados conforme os critérios de aceitação estabelecidos. Os resultados da execução do protocolo de validação do método de pureza radioquímica de GUAN-IPEN-131 com sistema formado por cromatografia em papel e solvente butanol mostraram seletividade, sem interferências dos componentes da formulação, linear na ampla faixa estudada, com precisão e robusto às variações de concentração radioativa e volume de amostra. A validação de método analítico faz parte das BPF e o cumprimento deste requisito garante a qualidade do produto para a administração segura aos pacientes.

Este trabalho contribuiu para ampliar a literatura na temática de validação de métodos analíticos para radiofármacos, que atualmente, se mostra carente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOIAN, Mariam S.; HUANG, Shih-Ying; HERNANDEZ-PAMPALONI, Miguel; HAWKINS, Randall A.; VANBROCKLIN, Henry F.; HUH, Yoonsuk; VO, Kieuhoa T.; GUSTAFSON, W. Clay; MATTHAY, Katherine K.; SEO, Youngho. 124I-MIBG PET/CT to Monitor Metastatic Disease in Children with Relapsed Neuroblastoma. *Journal Of Nuclear Medicine*, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 43-47, 15 maio 2020. Society of Nuclear Medicine.

<http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.120.243139>. Disponível em:

<https://jnm.snmjournals.org/content/62/1/43.abstract>. Acesso em: 22 jun. 2022.

Acesso em: 09 fev. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC 63: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos. Brasília: ANVISA, 2009. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0063_18_12_2009.html. Acesso em: 08 maio 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RDC 738: Registro, notificação, importação e controle de qualidade de radiofármacos. Brasília: ANVISA, 2022. Disponível em:

<https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=01/08/2022&jornal=515&pagina=127&totalArquivos=184> Acesso em: 01 out 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). RESOLUÇÃO Nº 38, DE 4 DE JUNHO DE 2008: Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo". 2008. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0038_04_06_2008.html. Acesso em: 04 fev. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guia: Tratamento estatístico para validação analítica. Brasília, 2017

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6a Ed. Brasília, 2019.

AGRAWAL, Archi; RANGARAJAN, Venkatesh; SHAH, Sneha; PURANIK, Ameya; PURANDARE, Nilendu. MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies. *The British Journal Of Radiology*, [S.L.], v. 91, n. 1091, p. 20180103, nov. 2018. British Institute of Radiology. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20180103>.

A SERWAY, Raymond; JEWETT, John W. *Physics for Scientists and Engineers*, Vol. 2, Technology Update. [S.I.]: Cengage Learning, 2015. 896 p.

AUDI, G.; BERSILLON, O.; BLACHOT, J.; WAPSTRA, A.H.. The Nubase evaluation of nuclear and decay properties. *Nuclear Physics A*, [S.L.], v. 729, n. 1, p. 3-128, dez. 2003. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nuclphysa.2003.11.001>.

BADNJEVIĆ, Almir; POKVIĆ, Lejla Gurbeta. Imaging. Clinical Engineering Handbook, [S.L.], p. 509-513, 2020. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-813467-2.00078-x>.

BARROS, C. B.; Validação de métodos analíticos. *Biológico*, v. 64, n. 2, p.175-177, 2002.

BEYER, Thomas; BIDAUT, Luc; DICKSON, John; KACHELRIESS, Marc; KIESSLING, Fabian; LEITGEB, Rainer; MA, Jingfei; SUNDAR, Lalith Kumar Shiyam; THEEK, Benjamin; MAWLAWI, Osama. What scans we will read: imaging instrumentation trends in clinical oncology. *Cancer Imaging*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-38, 9 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40644-020-00312-3>. Disponível em: <https://cancerimagingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40644-020-00312-3#citeas> Acesso em: 18 out. 2022.

BÖNISCH, H.; BRÜSS, M.. The Norepinephrine Transporter in Physiology and Disease. *Neurotransmitter Transporters*, [S.L.], p. 485-524, 2006. Springer-Verlag. http://dx.doi.org/10.1007/3-540-29784-7_20.

BOTET, J. Boas práticas em instalações e projetos farmacêuticos, tradução e revisão de Júlio R. do Amaral, Airton Wilges de Guide pratique pour lês projets d'installations pharmaceutiques. São Paulo: RCN editora, 2006. 360p.

BOMBARDIERI, Emilio; GIAMMARILE, Francesco; AKTOLUN, Cumali; BAUM, Richard P.; DELALOYE, Angelika Bischof; MAFFIOLI, Lorenzo; MONCAYO, Roy; MORTELMANS, Luc; PEPE, Giovanna; RESKE, Sven N.. 131I/123I-Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, [S.L.], v. 37, n. 12, p. 2436-2446, 20 jul. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-010-1545-7>. Disponível em: https://eanm.org/publications/guidelines/gl_onco_mibg_1.pdf Acesso em: 20 out. 2022.

BRAGHIROLI, Ana Maria Silveira. Produção de I-124 com uso de nanomateriais e sua biodistribuição em animais. 2014. 109 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências na Área de Saúde Pública, Faculdade Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/36142/ve_Ana_Maria_ENSP_2014;jsessionid=2998CAC11555463C144D067A057F7F24?sequence=2. Acesso em: 12 out. 2022.

BRITO, Nataline Mesquita; JUNIOR, Ozelito Possidônio de Amarante; Polese, Luciana; RIBEIRO, Maria Lúcia. VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS: ESTRATÉGIA E DISCUSSÃO. *Pesticidas e Meio-Ambiente*, Curitiba, v. 13, n. 1, p. 129-126, 2003. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/pesticidas/article/viewFile/3173/2546> Acesso em: 01 dez. 2022.

BRITO, L. C. . Controle de qualidade de Radiofármacos. 2006. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra). Disponível em:

http://www.sbpnet.org.br/livro/56ra/banco_conf_simp/textos/laviniabrito.htm
Acesso em: 10 out. 2022.

CAMPOS, Débora Nunes de; IETSUGU, Marjorie do Val. COMPARAÇÃO ENTRE 123I E 131I NA TERAPIA E NO DIAGNÓSTICO. Jornada Científica e Tecnológica da Fatec Botucatu, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-3, 25 out. 2012. Disponível em:
<http://www.jornacitec.fatecbt.edu.br/index.php/IJTC/IJTC/paper/viewFile/405/276>. Acesso em: 12 out. 2022.

CARVALHO, Érico Bennemann. Revisão dos principais radiofármacos utilizados no Brasil e suas aplicações na detecção e terapia de patologias. 2014. 81 f. , 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/124326> Acesso em: 12 out. 2022.

CARDIOLOGIA, Arquivos Brasileiros de. Cintilografia miocárdica para estudo da inervação simpática. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 86, p.18-20, abr. 2006. FapUNIFESP (SciELO).
Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006000700007&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 01 mar. 2020.

CANHOTO, João de Figueiredo. LET- and Radiation Quality-dependence of the complexity of DNA damages. 2018. 46 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Física, Departamento de Física, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018. Disponível em:
https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36798/1/ulfc125223_tm_João_Canhoto.pdf Acesso em: 12 out. 2022.

CHERRY, Simon R.; SORENSON, James A.; PHELPS, Michael E.. PHYSICS in NUCLEAR MEDICINE. 4. ed. Filadelfia: Elsevier, 2012. 546 p.
CUADROS-RODRÍGUEZ, L.; ROMERO, R.; BOSQUE-SENDRA, J. M.. The Role of the Robustness/Ruggedness and Inertia Studies in Research and Development of Analytical Processes. Critical Reviews In Analytical Chemistry, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 57-69, jan. 2005. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.1080/10408340590947934>

CRIȘAN, George; MOLDOVEAN-CIOROIANU, Nastasia Sanda; TIMARU, Diana-Gabriela; ANDRIEȘ, Gabriel; CĂINAP, Călin; CHIȘ, Vasile. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: a literature review over the last decade. International Journal Of Molecular Sciences, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 5023, 30 abr. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23095023>.

DHINGRA, Jitesh; HALKAR, Raghuveer. I-131 MIBG therapy has been used as the first line therapy in pheochromocytoma. The Journal Of Nuclear Medicine. Estados Unidos, p. 1448-1452. mar. 2020. Disponível em:
https://jnm.snmjournals.org/content/61/supplement_1/1452. Acesso em: 03 mar. 2021.

ELGAZZAR, Abdelhamid H.; AL-BADER, Abdullatif. Basis of Therapeutic Nuclear Medicine. The Pathophysiologic Basis Of Nuclear Medicine, [S.L.], p.

521-539, 2006. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-47953-6_22.

ELLIS, Beverley; BALLINGE, Jim. Radiochemical Purity testing. U.K. Radiopharmacy Group, Londres, v. 3, p. 1-19, 2021. Disponível em: https://cdn.ymaws.com/www.bnms.org.uk/resource/resmgr/ukrg/resources/2021_information_resources_r.pdf Acesso em: 12 out. 2022.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. Council of Europe. 10th ed. Strasbourg: EDQM, 2022

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics, 2015. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Analytical-Procedures-and-Methods-Validation-for-Drugs-and-Biologics.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2022.

GALINDO, Andrea (Australia). What is Radiation? IAEA Office of Public Information and Communication. Disponível em: <https://www.iaea.org/newscenter/news/what-is-radiation>. Acesso em: 07 maio 2022.

GILLINGS, Nic; HJELSTUEN, Olaug; BALLINGER, Jim; BEHE, Martin; DECRISTOFORO, Clemens; ELSINGA, Philip; FERRARI, Valentina; PEITL, Petra Kolenc; KOZIOROWSKI, Jacek; LAVERMAN, Peter. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Ejnmri Radiopharmacy And Chemistry*, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-22, 12 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s41181-021-00123-2>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7881071/pdf/41181_2021_Article_123.pdf. Acesso em: 21 out. 2022.

HRICAK, Hedvig; ABDEL-WAHAB, May; ATUN, Rifat; LETTE, Miriam Mikhail; PAEZ, Diana; A BRINK, James; DONOSO-BACH, Lluís; FRIJA, Guy; HIERATH, Monika; HOLMBERG, Ola. Medical imaging and nuclear medicine: a lancet oncology commission. *The Lancet Oncology*, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 136-172, abr. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30751-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30751-8).

INSTITUTO DE FÍSICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (IFUSP). Decaimento Beta. Disponível em: <https://portal.if.usp.br/fnc/pt-br/página-de-livro/decaimento-beta> Acesso em: 01 out. 2022

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES (IPEN). Bula Profissional da Saúde. IODIPEN-131. Disponível em: https://www.ipen.br/portal_por/conteudo/geral/BULA%20IOD-IPEN-131%20Profissional%20da%20saude.pdf Acesso em 01 de março de 2021.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES (IPEN). Documentação Interna de Radioisótopos. 2022.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES (IPEN).
Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN. IOD-IPEN-123. Disponível em:
https://www.ipen.br/portal_por/conteudo/centro_de_radiofarmacia/bulas/BULA_IOD-IPEN-123_Profissional_da_saude.pdf Acesso em: 05 maio 2021.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES (IPEN). Bula Profissional da Saúde. GUAN-IPEN-131.
Disponível em: https://www.ipen.br/portal_por/conteudo/geral/BULA%20GUAN-IPEN-131%20Profissional%20da%20saude.pdf Acesso em 01 de fevereiro de 2021.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA). Radiochemical Purity. Disponível em:
https://humanhealth.iaea.org/HHW/Radiopharmacy/VirRad/Quality_Control_Procedures/Quality_Control_Module/Radiochemical_Purity/index.html Acesso em: 04 fev. 2021.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA): Manual for Reactor Produced Radioisotopes. Vienna, Austria. 2003. Disponível em: https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1340_web.pdf Acesso em 12 out. 2022

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA). Safety Standards, 2008, Vienna. Advisory Material for the IAEA Regulations for the Safe Transport of Radioactive Material: Safety Guide. Vienna: IAE, 2008. 404 p.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA). Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy, IAE, Vienna, 2008.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY SAFETY STANDARDS, 2017, Vienna. Determination and Interpretation Of Characteristic Limits For Radioactivity Measurements. Vienna: IAEA., 2017. 404 p.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Quality control in the production of radiopharmaceuticals / International Atomic Energy Agency. 1856. ed. Vienna: IAEA. Library Cataloguing In Publication Data, 2018. Disponível em: <https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1856web.pdf> Acesso em: 05 maio 2022.

INTERNACIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION (ISO). International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM). 3 ed. Geneva: ISO, 2004. 55

JACOBSON, ARNOLD F.; TRAVIN, Mark I.. Impact of medications on mIBG uptake, with specific attention to the heart: comprehensive review of the literature. *Journal Of Nuclear Cardiology*, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 980-993, 15 maio 2015. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12350-015-0170-z>.

KARMAKER, Nanda; MARAZ, Kazi M.; ISLAM, Farhana; HAQUE, Md. Marjanul; RAZZAK, Md.; MOLLAH, M.Z.I.; FARUQUE, M. R. I.; KHAN, Ruhul A.. Fundamental characteristics and application of radiation. *Gsc Advanced Research And Reviews*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 064-072, 30 abr. 2021. GSC Online Press. <http://dx.doi.org/10.30574/gscarr.2021.7.1.0043>. Disponível em: <https://gsconlinepress.com/journals/gscarr/sites/default/files/GSCARR-2021-0043.pdf>. Acesso em: 20 out. 2022.

KHARFI, Faycal. Principles and Applications of Nuclear Medical Imaging: a survey on recent developments. *Imaging And Radioanalytical Techniques In Interdisciplinary Research - Fundamentals And Cutting Edge Applications*, [S.L.], p. 4-28, 13 mar. 2013. InTech. <http://dx.doi.org/10.5772/54884>.

KONIECZKA, P., & NAMIEŚNIK, J. (2018). *Quality Assurance and Quality Control in the Analytical Chemical Laboratory: A Practical Approach* (2nd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315295015>

KUMAR, Krishan; GHOSH, Arijit. Radiochemistry, Production Processes, Labeling Methods, and ImmunoPET Imaging Pharmaceuticals of Iodine-124. *Molecules*, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 414, 14 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26020414>.

LANNUNZIATA, Michael F.. Gamma- and X-Radiation — Photons. *Radioactivity*, [S.L.], p. 187-215, 2007. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-044452715-8.50006-2>.

LOMAX, M.e.; FOLKES, L.K.; O'NEILL, P.. Biological Consequences of Radiation-induced DNA Damage: relevance to radiotherapy. *Clinical Oncology*, [S.L.], v. 25, n. 10, p. 578-585, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2013.06.007>.

LU, F. M., & YUAN, Z. (2015). PET/SPECT molecular imaging in clinical neuroscience: recent advances in the investigation of CNS diseases. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 5(3), [S.L.] p. 433–447, 2015. PubMed. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.03.16> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426104/> Acesso: 12 out. 2022

MAHAFFEY, James. *Atomic Accidents: A history of nuclear meltdowns and disasters from the Ozark Mountains to Fukushima*. Nova Iorque: Pegasus Books, 2015. 464p.

MAHONEY DW, MCGOUGH CG. Criteria for selecting an alternative RCP testing method. In: *QC Validation Subcommittee Section on Nuclear Pharmacy Practice APhA-APPM. Alternative Radiochemical Purity Testing Procedures for the Compounded Radiopharmaceuticals Approved from 1988 – 1997*. Washington, DC: APhA; 1998:6 –14.

MARIN, José Flávio Gomes; NUNES, Rafael F.; COUTINHO, Artur M.; ZANIBONI, Elaine C.; COSTA, Larissa B.; BARBOSA, Felipe G.; QUEIROZ, Marcelo A.; CERRI, Giovanni G.; BUCHPIGUEL, Carlos A.. *Theranostics in*

Nuclear Medicine: emerging and re-emerging integrated imaging and therapies in the era of precision oncology. *Radiographics*, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 1715-1740, out. 2020. Radiological Society of North America (RSNA).
<http://dx.doi.org/10.1148/rg.2020200021>. Disponível em:
<https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/rg.2020200021>. Acesso em: 20 out. 2022.

MARQUES, Fabio Luiz Navarro; OKAMOTO, Miriam Roseli Yoshie; BUCHPIGUEL, Carlos Alberto. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-99m e seus controles de qualidade. *Radiologia Brasileira*, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 233-239, ago. 2001. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-39842001000400011>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rb/a/mrGwJg6TmmYtqBNs5GGfWRB/abstract/?lang=pt>
Acesso em: 13 out. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, dispõe sobre a validação de métodos analíticos. Disponível em:
https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19194581/do1-2017-07-25-resolucao-rdc-n-166-de-24-de-julho-de-2017-19194412 Acesso em: 09 fev. 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html Acesso em: 09 fev. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 658, de 30 de março de 2022, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242> Acesso em: 08 maio. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RE, Nº899, de 29 de maio de 2003, Guia Para Validação de Métodos Analíticos e Bionalíticos Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/res0899_29_05_2003.html Acesso em: 09 fev. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Instrução Normativa IN Nº128 de 31 de março de 2022, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação Complementares a Medicamentos Radiofármacos.
Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/uploads/files/8e1f-diego-silva/2022/Anvisa/RDC%20BPF%20-%20Anvisa/file%20-%20Copy%20.pdf>. Acesso em: 17 maio. 2022.

MIRANDA, Ana Cláudia Camargo; DURANTE, Ana Claudia Ranucci; FUSCALDI, Leonardo Lima; BARBOZA, Marycel Figols de. Current Approach in Radiochemical Quality Control of the ^{99m}Tc -Radiopharmaceuticals: a mini-review. *Brazilian Archives Of Biology And Technology*, [S.L.], v. 62, p. 1-6, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4324-2019180545>. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2019180545>. Acesso em: 21 out. 2022.

MUSAFARGANI, Sikkandhar; GHOSH, Krishna Kanta; MISHRA, Sachin; MAHALAKSHMI, Pachaiyappan; PADMANABHAN, Parasuraman; GULYÁS, Balázs. PET/MRI: a frontier in era of complementary hybrid imaging. *European Journal Of Hybrid Imaging*, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 1-28, 25 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s41824-018-0030-6>. Disponível em: <https://ejhi.springeropen.com/articles/10.1186/s41824-018-0030-6#citeas> Acesso em: 20 out. 2022.

NADIG, Vanessa; HERRMANN, Ken; MOTTAGHY, Felix M.; SCHULZ, Volkmar. Hybrid total-body pet scanners—current status and future perspectives. *European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging*, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 445-459, 14 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05536-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-021-05536-4#citeas>. Acesso em: 20 out. 2022.

OKUNO, Emico; YOSHIMURA, Elisabeth. Física das Radiações. São Paulo: Editora Oficina de Textos, 2010. 296 p.

OLIVEIRA, Rita; SANTOS, Delfim; FERREIRA, Domingos; COELHO, Pedro; VEIGA, Francisco. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 151-165, jun. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/RjFqKQxWrfCHv8Z4hqqq68m/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 01 jun. 2022.

PALAMAREVA, M.D.. LIQUID CHROMATOGRAPHY | Overview. *Encyclopedia Of Analytical Science*, [S.L.], p. 106-112, 2005. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b0-12-369397-7/00313-7>.

PANDIT-TASKAR, Neeta; MODAK, Shakeel. Norepinephrine Transporter as a Target for Imaging and Therapy. *Journal Of Nuclear Medicine*, [S.L.], v. 58, n. 2, p. 1-15, set. 2017. Society of Nuclear Medicine. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.116.186833>. Disponível em: https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/58/Supplement_2/39S.full.pdf Acesso em: 20 out. 2022.

PETROVA, Olga E.; SAUER, Karin. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)-Based Detection and Quantitation of Cellular c-di-GMP. *C-di-Gmp Signaling*, [S.L.], p. 33-43, 2017. Springer New York. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7240-1_4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5702474/pdf/nihms919318.pdf> Acesso em: 13 out. 2022.

QUIÑONES, Antonio J. López; WAGNER, David J.; WANG, Joanne. Characterization of Meta-Iodobenzylguanidine (mIBG) Transport by Polyspecific Organic Cation Transporters: implication for mibg therapy. *Molecular Pharmacology*, [S.L.], v. 98, n. 2, p. 109-119, 2 jun. 2020. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/mol.120.119495>. Disponível em: <https://molpharm.aspetjournals.org/content/molpharm/98/2/109.full.pdf> Acesso em: 25 jul. 2022.

RIBEIRO, Samuel de Oliveira. *Métodos Quantitativos em Biologia I* / Samuel de Oliveira Ribeiro -- São Cristóvão: Universidade Federal de Sergipe, CESAD, 2009.

ROCHA, Euclides Timóteo da; ALVES, Wilson Eduardo Furlan Matos; VERSCHURE, Derk O.; VERBERNE, Hein J. The use of Cardiac 123I-mIBG Scintigraphy in Clinical Practice: the necessity to standardize!. *International Journal Of Cardiovascular Sciences*, [S.L.], v. 6, n. 30, p. 534-540, jun. 2017. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170070>.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DE QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. *Uningá Review*, [S. l.], v. 20, n. 2, 2014. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1593>. Acesso em: 15 oct. 2022.

SAHA, Gopal B.; *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 4th ed. United States of America:Springer. 1998. ISBN 0-387-98341-4.

SAHA, Gopal B.; *Basics of PET Imaging: physics, chemistry, and regulations*. Cleveland: Springer, 2005. 219 p.

SALODKIN, S. S.; GOLOVKOV, V. M.. Cyclotron Production of Iodine-124. *Russian Physics Journal*, [S.L.], v. 62, n. 12, p. 2347-2353, abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11182-020-01987-8>.

SANTOS-OLIVEIRA, Ralph. *Radiofarmácia*. São Paulo: Atheneu, 2010. 155 p.

SHEIKHOLISLAM, Zahra *et al.* A convenient Simple Method for Synthesis of Meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Iranian Journal Of Pharmaceutical Research*, Irã, v. 4, n. 12, p. 729-733, ago. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920697/pdf/ijpr-12-729.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2021.

SKOOG, D. A.; WESR, D. M.; CROUCH, S. R. *Fundamentos de Química Analítica*. 8ª ed. São Paulo: Cengage Learning, 2008.

STREBY, KERI A.; SHAH, Nilay; RANALLI, Mark A.; KUNKLER, Anne; CRIPE, Timothy P.. Nothing but NET: a review of norepinephrine transporter expression

and efficacy of ^{131}I mibg therapy. *Pediatric Blood & Cancer*, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 5-11, 30 ago. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25200>.

SUMIYA, Luiz Carlos do Amaral. ESTUDO DE PARÂMETROS RELEVANTES NA IRRADIAÇÃO DE ^{124}Xe , VISANDO A OTIMIZAÇÃO NA OBTENÇÃO DE ^{123}I ULTRA PURO NO CICLOTRON CYCLONE-30 DO IPEN-CNEN/SP. 2006. 83 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (Ipen), São Paulo, 2006. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85131/tde-06062007-164028/publico/LuizCarlosASumiya.pdf>. Acesso em: 21 out. 2022.

TAUHATA, Luiz *et al.* Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos: 10a revisão abril/2014 - Rio de Janeiro - IRD/CNEN. Rio de Janeiro: Comissão Nacional de Energia Nuclear, 2014. 343 f. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/documentos/FundamentosCORv10.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2022.

TAVARES, JAMILLE A. LOPES, LIRA, Renata F. de, & Santos, Marcus Aurelio P. dos (2014). Evaluation of quality control of radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine service. International joint conference Radio 2014, Brasil

THOBIAS, Bianca de Oliveira; SILVA, Mary-Anne Teixeira; MARTINS, Grazielle da Costa; CORREIA, Flavion Salles; SILVA FILHO, Wilson Seraine; REIS JUNIOR, Juraci Passos; PELEGRINELI, Samuel Queiroz. Estudo bibliográfico sobre o uso do Radiofármaco para tratamento paliativo de dores em metástase óssea. *Brazilian Journal Of Health Review*, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 5671-5687, 2020. *Brazilian Journal of Health Review*. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n3-135>. Disponível em: <file:///C:/Users/bp561798/Downloads/admin,+ART.+135+BJHR.pdf>. Acesso em: 10 out. 2022.

TOMBRELLO, T. A.; SENHOUSE, L. S.. Elastic Scattering of Alpha Particles from Helium. *Physical Review*, [S.L.], v. 129, n. 5, p. 2252-2258, 1 mar. 1963. American Physical Society (APS). <http://dx.doi.org/10.1103/physrev.129.2252>.

United States Pharmacopeia (USP). 1225 Validation of Compendial Procedures. Disponível em: http://www.ofnisystems.com/wp-content/uploads/2013/12/USP36_1225.pdf Acesso em: 12 ou. 2022

United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA). Radionuclide Basics: Iodine. Disponível em: <https://www.epa.gov/radiation/radionuclide-basics-iodine>. Acesso em: 19 out. 2022.

VAIDYANATHAN, Ganesan; ZALUTSKY, Michael R.. The Radiopharmaceutical Chemistry of the Radioisotopes of Iodine. *Radiopharmaceutical Chemistry*, [S.L.], p. 391-408, 2019. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-98947-1_22.

VALENTINI, S.R.; SOMMER W.A.; MATIOLI, G. Validação de métodos analíticos. *Arquivos do Mudi*, v.11, n. 2, p. 26-31, 2007.

VALDERRAMA, P.; BRAGA, J. W. B.; POPPI, R. J. Estado da arte de figuras de mérito em calibração multivariada. *Química Nova*, Vol. 32, No. 5, 1278-1287, 2009.

VALLABHAJOSULA, Shankar; NIKOLOPOULOU, Anastasia. Radioiodinated Metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. *Seminars In Nuclear Medicine*, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 324-333, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2011.05.003>.

VAN DUPPEN, P.; ANDREYEV, A. N.. Alpha Decay and Beta-Delayed Fission: tools for nuclear physics studies. *The Euroschool On Exotic Beams - Vol. 5*, [S.L.], p. 65-116, 2018. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-74878-8_3.

VITAL, K. D.; LIMA, W. G.; PESSOA, R. M.; FERNANDES, S. O.; CARDOSO, V. N. Radiofármacos e suas aplicações. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 69–79, 2019. Disponível em: <https://bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/80> Acesso em: 21 out. 2022.

WAFELMAN, Amon R.; HOEFNAGEL, Cornelis A.; MAES, Robert A.A.; BEIJNEN, Jos H.. A comparison of the radiochemical stability of different iodine-131 labelled metaiodobenzylguanidine formulations for therapeutic use. *Applied Radiation And Isotopes*, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 183-189, fev. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0969-8043\(94\)90009-4](http://dx.doi.org/10.1016/0969-8043(94)90009-4).

WELSH, James S.. Beta Decay in Science and Medicine. *American Journal Of Clinical Oncology*, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 437-439, ago. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.coc.0000258753.09234.0c>.

WISEMAN, Gregory A.; KVOLS, Larry K. Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. *Seminars In Nuclear Medicine*, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 272-278, jul. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0001-2998\(95\)80016-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0001-2998(95)80016-6).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2007). Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. vol. 2, good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. *WHO* Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43532/9789241547086_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 01 out. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2019). International Atomic Agency (IAEA)/WHO guidelines on good manufacturing practices for radiopharmaceutical products. *WHO Drug Information*, 33 (3), 395 - 409. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330869>.

XIA, Jia; ZHANG, Hang; HU, Qun; LIU, Shuang-You; ZHANG, Liu-Qing; ZHANG, Ai; ZHANG, Xiao-Ling; WANG, Ya-Qin; LIU, Ai-Guo. Comparison of diagnosing and staging accuracy of PET (CT) and MIBG on patients with neuroblastoma: systemic review and meta-analysis. *Current Medical Science*, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 649-660, out. 2017. Springer Science and Business Media

LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11596-017-1785-x>. Disponível em: <https://kd.nsf.gov.cn/paperDownload/19909411331.pdf>. Acesso em: 20 out. 2022.

United States Pharmacopeia Convention Committee of Revision (USP), United States Pharmacopeia - National Formulary. 45th ed. United States Pharmacopeial Convention, 2022

ANEXO 1 (Cálculos)

1. Precisão

A. Repetibilidade

Demonstração dos cálculos utilizados:
<p>Amostra 1</p> $(26419,1 + 6669,1 + 7514,1 + 9849,1 + 16844,1 + 28999,1 + 810704) = 906998,6$ $(6669,1 + 7514,1 + 9849,1 + 16844,1 + 28999,1 + 810704) = 880579,5$ $PR = 880579,5/906998,6 \times 100 \rightarrow 0,9709 \times 100 = 97,09$ <p>Pureza Radioquímica (%): 97,09%</p>
<p>Amostra 2</p> $(21654,1 + 7539,1 + 12009,1 + 11619,1 + 21079,1 + 44139,1 + 703489) = 821528,6$ $(7539,1 + 12009,1 + 11619,1 + 21079,1 + 44139,1 + 703489) = 799874,5$ $PR = 799874,5/821528,6 \times 100 \rightarrow 0,9736 \times 100 = 97,36$ <p>Pureza Radioquímica (%): 97,36%</p>
<p>Amostra 3</p> $(18184,1 + 5464,1 + 10484,1 + 11654,1 + 19059,1 + 35079,1 + 734289) = 823628,6$ $(5464,1 + 10484,1 + 11654,1 + 19059,1 + 35079,1 + 734289) = 805444,5$ $PR = 2190895/2200955 \times 100 \rightarrow 0,9779 \times 100 = 97,79$ <p>Pureza Radioquímica (%): 97,79%</p>
<p>Amostra 4</p> $(20119,1 + 5834,1 + 6879,1 + 9049,1 + 15014,1 + 35079,1 + 734289) = 826263,6$ $(5834,1 + 6879,1 + 9049,1 + 15014,1 + 35079,1 + 734289) = 80644,5$ $PR = 80644,5/826263,6 \times 100 \rightarrow 0,9756 \times 100 = 97,52$ <p>Pureza Radioquímica (%): 97,52%</p>
<p>Amostra 5</p> $(20104,1 + 5444,1 + 8169,1 + 7389,1 + 15109,1 + 32054,1 + 723054) = 811323,6$ $(5444,1 + 8169,1 + 7389,1 + 15109,1 + 32054,1 + 723054) = 791215,5$ $PR = 791215,5/811323,6 \times 100 \rightarrow 0,9752 \times 100 = 97,52$ <p>Pureza Radioquímica (%): 97,52%</p>
<p>Amostra 6</p> $(23149,1 + 5569,1 + 9269,1 + 10109,1 + 17989,1 + 25724,1 + 736874) = 8286836$ $(5569,1 + 9269,1 + 10109,1 + 17989,1 + 25724,1 + 736874) = 805534,5$ $PR = 805534,5/8286836 \times 100 \rightarrow 0,9721 \times 100 = 97,21$ <p>Pureza Radioquímica (%): 97,21%</p>

B. Precisão intermediária

Demonstração dos cálculos utilizados:		
Amostra 1		
$(24824,1 + 6749,1 + 8544,1 + 11679,1 + 19529,1 + 43709,1 + 856929) = 971963,6$		
$(6749,1 + 8544,1 + 11679,1 + 19529,1 + 43709,1 + 856929) = 947139,5$		
$PR = 947139,5/971963,6 \times 100 \rightarrow 0,97445 \times 100 = 97,45$		
Pureza Radioquímica (%): 97,45 %		
Amostra 2		
$(23969,1 + 7769,1 + 10889,1 + 14369,1 + 26264,1 + 56999,1 + 815089) = 955348,6$		
$(7769,1 + 10889,1 + 14369,1 + 26264,1 + 56999,1 + 815089) = 931379,5$		
$PR = 931379,5/955348,6 \times 100 \rightarrow 0,9749 \times 100 = 97,49$		
$PRQ = 100 - 0,493 = 99,50$		
Pureza Radioquímica (%): 97,49%		
Amostra 3		
$(22624,1 + 7049,1 + 8339,1 + 12809,1 + 17444,1 + 55074,1 + 894244) = 1017583,6$		
$(7049,1 + 8339,1 + 12809,1 + 17444,1 + 55074,1 + 894244) = 994959,5$		
$PRQ = 994959,5/1017583,6 \times 100 \rightarrow 0,99776 \times 100 = 99,78$		
Pureza Radioquímica (%): 99,78%		
Amostra 4		
$(24914,1 + 9039,1 + 9854,1 + 15319,1 + 22284,1 + 62304,1 + 838139) = 981853,6$		
$(9039,1 + 9854,1 + 15319,1 + 22284,1 + 62304,1 + 838139) = 956939,5$		
$PRQ = 956939,5/981853,6 \times 100 \rightarrow 0,9746 \times 100 = 97,46$		
Pureza Radioquímica (%): 97,46%		
Amostra 5		
$(25889,1 + 5639,1 + 12134,1 + 13549,1 + 22539,1 + 64174,1 + 889259) = 1033183,6$		
$(5639,1 + 12134,1 + 13549,1 + 22539,1 + 64174,1 + 889259) = 107294,5$		
$PRQ = 107294,5/1033183,6 \times 100 \rightarrow 0,9749 \times 100 = 97,49$		
Pureza Radioquímica (%): 97,49%		
Amostra 6		
$(33084,1 + 9189,1 + 9184,1 + 77644,1 + 13279,1 + 26849,1 + 804574) = 973803,6$		
$(9189,1 + 9184,1 + 77644,1 + 13279,1 + 26849,1 + 804574) = 940719,5$		
$PRQ = 940719,5/973803,6 \times 100 \rightarrow 0,9660 \times 100 = 96,60$		
Pureza Radioquímica (%): 96,60%		

Resultados		
Analista	Média (% PR)	DPR
1	97,46	0,02
2	97,38	

2. Robustez

Demonstração dos cálculos utilizados:
<p>Amostra A + B</p> <p>Cont. Seg 2 ao 7 / Seg 1 ao 7</p> <p>A1: $4680347,6 / 4489802,6 \times 100 = 99,66$</p> <p>A2: $4572732/4643672,2 \times 100 = 97,74\%$</p> <p>A3: $2115942/ 2217451,6 \times 100 = 95,42\%$</p>
<p>Amostra A + b</p> <p>Cont. Seg 2 ao 7 / Seg 1 ao 7</p> <p>A1: $1523462/1599012 \times 100 = 95,28\%$</p> <p>A2: $1535002/1624512 \times 100 = 94,49\%$</p> <p>A3: $1965742/ 1965742 \times 100 = 95,68\%$</p>
<p>Amostra a + B</p> <p>Cont. Seg 2 ao 7 / Seg 1 ao 7</p> <p>A1: $2189212/ 2295287 \times 100 = 95,37\%$</p> <p>A2: $4446052/ 4643672,2 \times 100 = 97,74\%$</p> <p>A3: $2107242/ 2210251,6 \times 100 = 95,33\%$</p>

Condições das variáveis				
Variável		Experimentos		
		1	2	3
A	a	A	A	a
B	b	B	b	B
Resultados		R1 (95,81)	R2 (96,15)	R3 (95,15)

3. Linearidade

$$y = ax + b$$

onde:

a = coeficiente angular;

b = coeficiente linear.

4. Seletividade

Demonstração dos cálculos utilizados:
<p>Solução Teste 1 (GUAN-IPEN-131 + NaCl 0,9%)</p> <p>Soma da Cont. Seg 2 ao 7 / Soma da Cont. Seg 1 ao 7</p> <p>Fita 1: $1291454/ 1340523 = 0,9633956$</p> <p>Fita 2: $1347209/1398593 = 0,92632602$</p> <p>Fita 3: $1211159 / 1262008 = 0,9597079$</p> <p>Média = 96,2</p>

Solução Teste 2 (IOD-IPEN-131 + NaOH)

Soma da Cont. Seg 2 ao 07 / Soma da Cont. Seg 1 ao 7

Fita 1: $25334 / 128173 = 0,0197432$ ($100 - 2,0 = 98$)

Fita 2: $22754 / 1328463 = 0,0171281$ ($100 - 0,0171294 = 98,03$)

Fita 3: $16114 / 1285048 = 1,3$ ($100 - 1,3 = 98,7$)

Média = 98,7

Solução Teste 3 (GUAN-IPEN-131 + NaCl 0,9%) + (IOD-IPEN-131 + NaOH)

Soma da Cont. Seg 2 ao 7 / Soma da Cont. Seg 1 ao 7

Fita 1: $1465994 / 1698923 = 0,8628961$

Fita 2: $2418761 / 2427527 = 0,996389$

Fita 3: $2497820 / 2506221 = 0,996648$

Média = 0,996178