

FARMACOPEIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia
Brasileira,
6ª edição

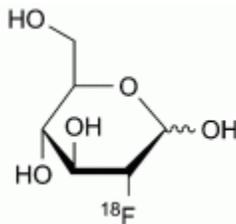
Volume II – Monografias

Radiofármacos

Brasília
2019

RADIOFÁRMACOS

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

FLUDESOXIGLICOSE (18 F), SOLUÇÃO INJETÁVEL*Fludeoxyglucosi (¹⁸F) solutio iniectionabilis*C₆H₁₁¹⁸FO₅; 181,15

fludesoxiglicose (18 F); 04114

2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glicopiranoose (2-[¹⁸F]fluoro-2-desoxi-D-glicose); 2-desoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glicose; FDG-¹⁸F

[105851-17-0]

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da radioatividade de fludesoxiglicose (18 F), na data e hora indicadas no rótulo.

DESCRIÇÃO

Solução estéril e incolor ou levemente amarelada de 2-desoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-glicose. Pode conter 2-desoxi-2-[¹⁸F]fluoro-D-manose. Pode conter agentes conservantes, estabilizantes ou tamponantes. O ¹⁸F é um radionuclídeo emissor de pósitrons e possui meia-vida física média de 111 minutos. É comumente obtido por irradiação de ¹⁸O com prótons em acelerador cíclotron e processado de forma a se obter ¹⁸F livre de carreador.

IDENTIFICAÇÃO

A. Identidade radionuclídica: proceder como indicado em *Radiofármacos (8.3)*. A meia-vida física, determinada usando-se um sistema detector adequado, está entre 105 e 115 minutos. No espectro de raios gama obtido no ensaio de *Pureza radionuclídica*, as emissões gama observadas devem corresponder ao pico de 0,511 MeV e, dependendo da geometria da medida, também ao pico soma de 1,022 MeV.

B. Identidade radioquímica: o valor de R_f do fludesoxiglicose (18 F) no cromatograma da *Solução amostra* corresponde ao do cromatograma da *Solução padrão*, conforme obtido no teste de *Pureza radioquímica*.

ENSAIOS DE PUREZA**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,5.**Pureza radioquímica.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*.

Solução padrão: dissolver 10 mg de fludesoxiglicose SQR (2-desoxi-2-fluoro-D-glicose não radioativo; PM 182,15) em 100 mL de acetonitrila:água (95:5).

Solução amostra: solução injetável de fludesoxiglicose (18 F) a ser analisada.

Fase estacionária: placa cromatográfica de camada delgada de sílica gel ativada com dimensões adequadas.

Fase móvel: solução de acetonitrila e água (95:5).

Procedimento: aplicar uma alíquota da *Solução amostra* diluída para obter uma taxa de contagem adequada para o sistema de detecção de radioatividade empregado. Aplicar aproximadamente 10 µL da *Solução padrão* na mesma placa. Desenvolver o cromatograma até que a fase móvel tenha percorrido aproximadamente três quartos do comprimento da placa. Retirar a placa cromatográfica e deixar secar. Determinar a radioatividade ao longo da placa com um detector de radiação adequado.

Determinar a localização de fludesoxiglicose aspergindo a placa cromatográfica com uma solução de ácido sulfúrico *M*, seguido de aquecimento até o aparecimento da mancha. O valor de *R_f* da *Solução amostra* corresponde ao da *Solução padrão* (aproximadamente 0,4). No mínimo, 90% da atividade total corresponde à fludesoxiglicose (18 F).

Pureza química.

Nota: os métodos e limites descritos nesta seção relacionam-se a impurezas potenciais associadas ao método de síntese empregado. Os testes específicos de pureza química descritos a seguir podem ser omitidos quando as substâncias não forem usadas ou não resultarem do processo de síntese.

Limite de aminopoliéter. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*.

Solução amostra: solução de fludesoxiglicose (18 F) a ser analisada.

Solução padrão: pesar quantidade apropriada de aminopoliéter (4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano) SQR e dissolver em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) para obter solução a 50 µg/mL.

Fase estacionária: placa cromatográfica de camada delgada de sílica gel.

Fase móvel: solução de metanol:hidróxido de amônio 30% (9:1).

Procedimento: aplicar separadamente cerca de 2,5 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* e desenvolver o cromatograma. Retirar e secar a placa à temperatura ambiente e proceder à revelação com vapor de iodo (em câmara contendo cristais de iodo).

O tamanho e a intensidade da mancha de aminopoliéter (4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano) SQR obtida a partir da *Solução amostra* não excedem aos da mancha obtida a partir da *Solução padrão*.

2-cloro-2-desoxi-D-glicose. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Equipar o cromatógrafo a líquido com detector amperométrico pulsado e coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com resina aniônica fortemente básica (10 µm); fluxo da *Fase móvel* de aproximadamente 0,5 mL/minuto.

Fase móvel: preparar 1000 mL de solução de hidróxido de sódio 0,2 M, filtrar e degaseificar borbulhando com hélio.

Soluções de adequabilidade do sistema: pesar quantidades apropriadas de fludesoxiglicose SQR e de 2-cloro-2-desoxi-D-glicose SQR e dissolver na fase móvel para obter soluções a 1 mg/mL e 0,1 mg/mL, respectivamente.

Solução amostra: solução de fludesoxiglicose (18 F) a ser analisada.

Solução padrão: solução a 0,1 mg/mL de 2-cloro-2-desoxi-D-glicose SQR em água.

Adequabilidade do sistema: injetar separadamente no cromatógrafo a *Solução padrão* e a *Solução de adequabilidade do sistema* e registrar o cromatograma de acordo com o *Procedimento*. A resolução entre o fludesoxiglicose e o 2-cloro-2-desoxi-D-glicose é, no mínimo, 1,5 e o desvio padrão relativo para injeções repetidas é, no máximo, 5%.

Procedimento: injetar separadamente volumes iguais (aproximadamente 100 µL) da *Solução padrão* e da *Solução amostra* no cromatógrafo. Registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos principais.

Calcular a quantidade em mg de 2-cloro-2-desoxi-D-glicose, em cada mL da *Solução amostra* (C_a) por meio da fórmula:

$$C_a = C_p (r_a/r_p)$$

em que

C_p é a concentração, em mg/mL, do 2-cloro-2-desoxi-D-glicose na *Solução padrão*;

r_a e r_p são as áreas dos picos de 2-cloro-2-desoxi-D-glicose, obtidas a partir da *Solução amostra* e *Solução padrão*, respectivamente.

A quantidade de 2-cloro-2-desoxi-D-glicose da *Solução amostra* (C_a) é de, no máximo, 1 mg por dose.

Solventes residuais. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. O cromatógrafo a gás é equipado com detector de ionização por chama, sistema injetor no modo *split*, na razão de 1:20 e coluna de sílica fundida revestida com polietilenoglicol de peso molecular de cerca de 15 000, com ligações cruzadas de, no mínimo, 0,50 µm de espessura de filme, de comprimento de 30 m e de diâmetro interno de 0,25 mm. O gás carreador é o hélio, com fluxo de 2 mL por minuto. Programar o cromatógrafo da seguinte forma: inicialmente, a temperatura é mantida a 40 °C por um minuto. Em seguida aumentar na razão de 40 °C por minuto até 100 °C e manter por um minuto. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 250 °C e 300 °C, respectivamente.

Solução amostra: solução de fludesoxiglicose (18 F) a ser analisada.

Solução padrão: preparar solução aquosa contendo acetonitrila a 0,01% (p/v), etanol a 0,1% (p/v) e éter a 0,1% (p/v).

Adequabilidade do sistema: injetar volume de aproximadamente 1 µL da *Solução padrão* em triplicata e registrar a resposta de identificação dos picos. A resolução entre quaisquer dois componentes é, no mínimo, 1,0 e o desvio padrão relativo para as áreas de replicatas de injeção é, no máximo, 5%.

Procedimento: injetar separadamente volumes iguais (aproximadamente 1 µL) da *Solução amostra* e da *Solução padrão*. Registrar os cromatogramas e medir a área dos picos.

Calcular a concentração de solvente residual na *Solução amostra* da seguinte forma:

$$C_a = C_p (r_a/r_p)$$

em que:

C_a = concentração de solvente na *Solução amostra* (%);

C_p = concentração de solvente na *Solução padrão* (%);

r_a/r_p = área do pico da *Solução amostra*/área do pico da *Solução padrão*.

No máximo, 0,04% de acetonitrila, 0,5% de etanol e 0,5% de éter.

Pureza radionuclídica. Proceder como indicado em *Radiofármacos (9)*. Determinar por espectrometria de raios gama, utilizando um instrumento devidamente calibrado. No espectro de raios gama obtido, no mínimo 99,5% das emissões observadas devem corresponder ao pico principal de 0,511 MeV, 1,022 MeV ou a picos de espalhamento Compton do ^{18}F .

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. A solução pode ser utilizada antes da conclusão do ensaio.

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

RADIOATIVIDADE

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

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

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

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

USO

Diagnóstico.