

# “O estado da arte na produção de radiofármacos no Brasil”

---

**Jair Mengatti**

Diretor de Produtos e Serviços

IPEN-CNEN/SP

" XI ENAN "

26 de novembro de 2013

Recife, Pernambuco



Ministério da  
Ciência, Tecnologia  
e Inovação



## Radiofármaco

---

***" De acordo com a RDC nº 63 da ANVISA, São denominados como Radiofármaco todas preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos. Compreendem também os componentes não-radioativos para marcação e os radionuclídeos, incluindo os componentes extraídos dos geradores de radionuclídeos."***

# Emenda constitucional 49 publicada em 09/02/2006

---

- *"..sob regime de permissão, são **autorizadas a produção, comercialização** e utilização de radioisótopos **de meia-vida igual ou inferior a duas horas.."***
  
- *"..sob regime de permissão, são **autorizadas a comercialização** e a utilização de **radioisótopos para a pesquisa e usos médicos, agrícolas e industriais.."***

# Radiofármacos em uso no País

Produto	Uso
Iodeto de sódio – $^{123}\text{I}$	Oral
Iodeto de sódio – $^{131}\text{I}$ capsulas	
Iodeto de sódio – $^{131}\text{I}$	
Citrato de gálio– $^{67}\text{Ga}$	Injetável
Cloreto de tálio– $^{201}\text{Tl}$	
Cromato de sódio– $^{51}\text{Cr}$	
Gerador $^{99}\text{Mo}$ – $^{99\text{m}}\text{Tc}$	
Sulfato de sódio $^{35}\text{S}$	<i>In vitro</i>
Ácido fosfórico– $^{32}\text{P}$	
Fosfato de sódio – $^{32}\text{P}$	

# Radiofármacos em uso no País

## Reagentes liofilizados para marcação com $^{99m}\text{Tc}$

MDP	Fitato
DTPA	SAH
PIRO	Dextran-500
ECD	Dextran-70
MAA	DISIDA
DMSA	GHA
Estanho coloidal	EC

# Radiofármacos em uso no País

Moléculas marcadas	
MIBG – $^{131}\text{I}$	MIBG – $^{123}\text{I}$
Octreotideo – $^{111}\text{In}$	Octreotato – $^{177}\text{Lu}$
EDTMP – $^{153}\text{Sm}$	HA – $^{153}\text{Sm}/^{90}\text{Y}$
SAH – $^{51}\text{Cr}$	SAH – $^{131}\text{I}$
EDTA – $^{51}\text{Cr}$	IOH – $^{131}\text{I}$
FDG – $^{18}\text{F}$	Lipiodol – $^{131}\text{I}$

# Produção - IPEN

RADIONUCLÍDEO	PRODUÇÃO DO RADIONUCLÍDEO	RADIONUCLÍDEO	PRODUÇÃO DO RADIONUCLÍDEO
<b>Tecnécio-99m</b> <b>Gerador</b>	Molibdênio-99 produzido em Reator Nuclear Pesquisa  • 100% importado	<b>Flúor-18</b> - <b>FDG</b> - <b>Fluoreto</b>	Ciclotron • 100% nacional
		<b>Índio-111</b>	Ciclotron • Importado
		<b>Cromo-51</b> - <b>Cromato</b> - <b>EDTA</b>	
<b>Iodo-131</b> - <b>NaI</b> - <b>Moléculas</b>	Reator Nuclear • 40% importado • 60% nacional – produzido no reator IEA-R1	<b>Gálio-67</b> - <b>Citrato</b>	Ciclotron • 100% nacional ou Importado
<b>Iodo-123</b> - <b>NaI</b> - <b>Moléculas</b>	Ciclotron • 100% nacional	<b>Tálio-201</b> - <b>Cloreto</b>	

# Produção - IPEN

RADIONUCLÍDEO	PRODUÇÃO DO RADIONUCLÍDEO
<b>Iodo-131</b> - NaI - Moléculas	<b>Reator Nuclear</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 40% importado</li><li>• 60% nacional – produzido no reator IEA-R1</li></ul>
<b>Samário-153</b> - EDTMP - Hidroxiapatita	<b>Reator Nuclear</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 100% nacional</li></ul>
<b>Ítrio-90</b> - Citrato - Hidroxiapatita	<b>Reator Nuclear</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Importado</li></ul>
<b>Lutécio-177</b> - DOTATATE	<b>Reator Nuclear</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Importado</li></ul>



# **BRASIL** - Utilização de radiofármacos

---

- ***360 Clínicas de Diagnóstico e Hospitais de Medicina Nuclear.***
- ***75% localizados nas regiões Sul e Sudeste do Brasil.***
- ***72 PET instalados, outros a serem licenciados***
- ***33 hospitais com quartos p/ terapia***
- ***aproximadamente 1.800.000 pacientes/ ano***

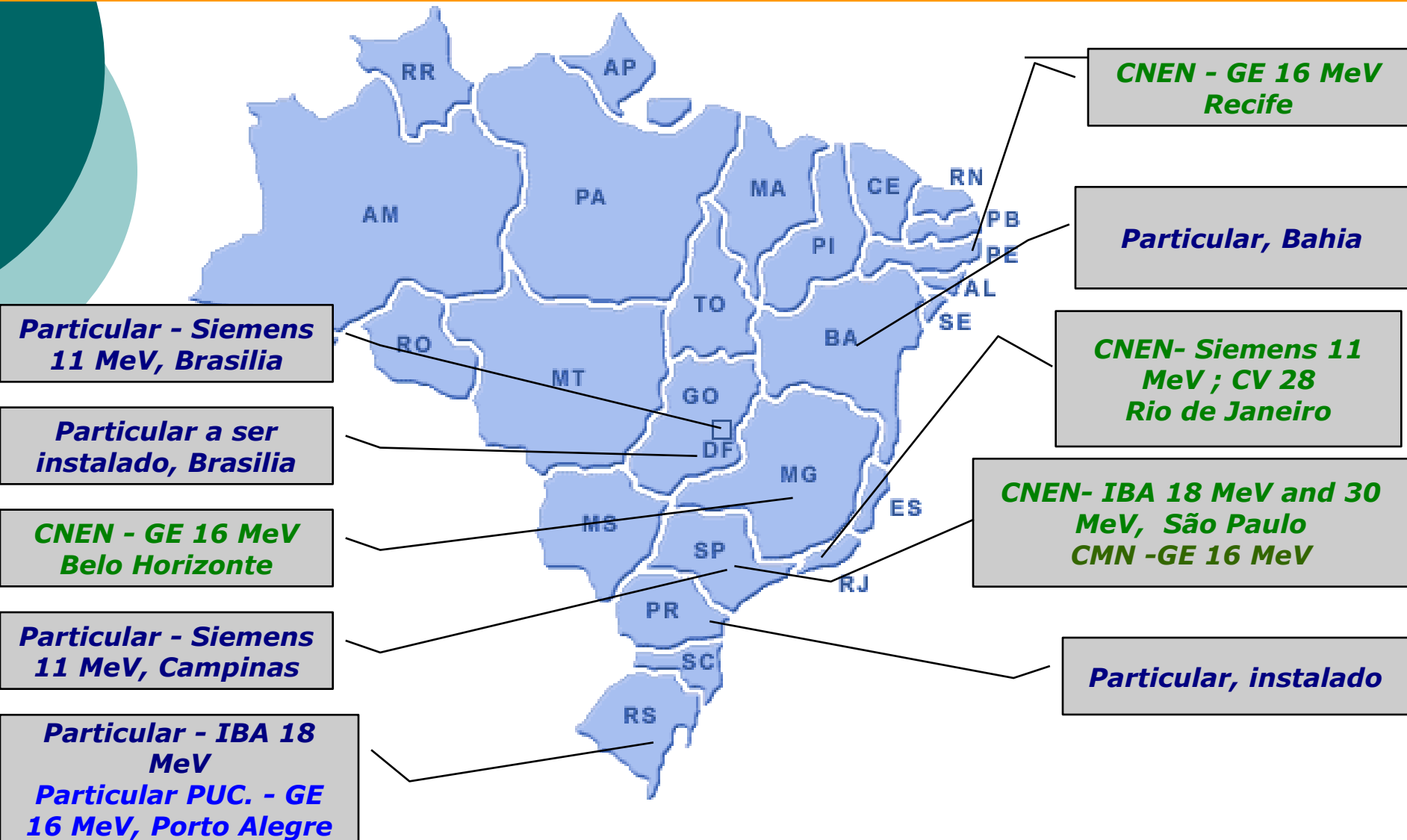
# BRASIL – Instalações de PET/CT instalados



**PET/CT no Brasil = 72**

*.....até 2011*

# BRASIL – Instalações de ciclotrons em 2011





---

## **Novos Radiofármacos em desenvolvimento no país**



# Previsão do número de pacientes Oncológicos nos Estados Unidos

## Estimated New Cases\*

			Males	Females			
Prostate	240,890	29%			Breast	230,480	30%
Lung & bronchus	115,060	14%			Lung & bronchus	106,070	14%
Colon & rectum	71,850	9%			Colon & rectum	69,360	9%
Urinary bladder	52,020	6%			Uterine corpus	46,470	6%
Melanoma of the skin	40,010	5%			Thyroid	36,550	5%
Kidney & renal pelvis	37,120	5%			Non-Hodgkin lymphoma	30,300	4%
Non-Hodgkin lymphoma	36,060	4%			Melanoma of the skin	30,220	4%
Oral cavity & pharynx	27,710	3%			Kidney & renal pelvis	23,800	3%
Leukemia	25,320	3%			Ovary	21,990	3%
Pancreas	22,050	3%			Pancreas	21,980	3%
<b>All Sites</b>	<b>822,300</b>	<b>100%</b>	<b>All Sites</b>	<b>774,370</b>	<b>100%</b>		

## Estimated Deaths



			Males	Females			
Lung & bronchus	85,600	28%			Lung & bronchus	71,340	26%
Prostate	33,720	11%			Breast	39,520	15%
Colon & rectum	25,250	8%			Colon & rectum	24,130	9%
Pancreas	19,360	6%			Pancreas	18,300	7%
Liver & intrahepatic bile duct	13,260	4%			Ovary	15,460	6%
Leukemia	12,740	4%			Non-Hodgkin lymphoma	9,570	4%
Esophagus	11,910	4%			Leukemia	9,040	3%
Urinary bladder	10,670	4%			Uterine Corpus	8,120	3%
Non-Hodgkin lymphoma	9,750	3%			Liver & intrahepatic bile duct	6,330	2%
Kidney & renal pelvis	8,270	3%			Brain & other nervous system	5,670	2%
<b>All Sites</b>	<b>300,430</b>	<b>100%</b>	<b>All Sites</b>	<b>271,520</b>	<b>100%</b>		

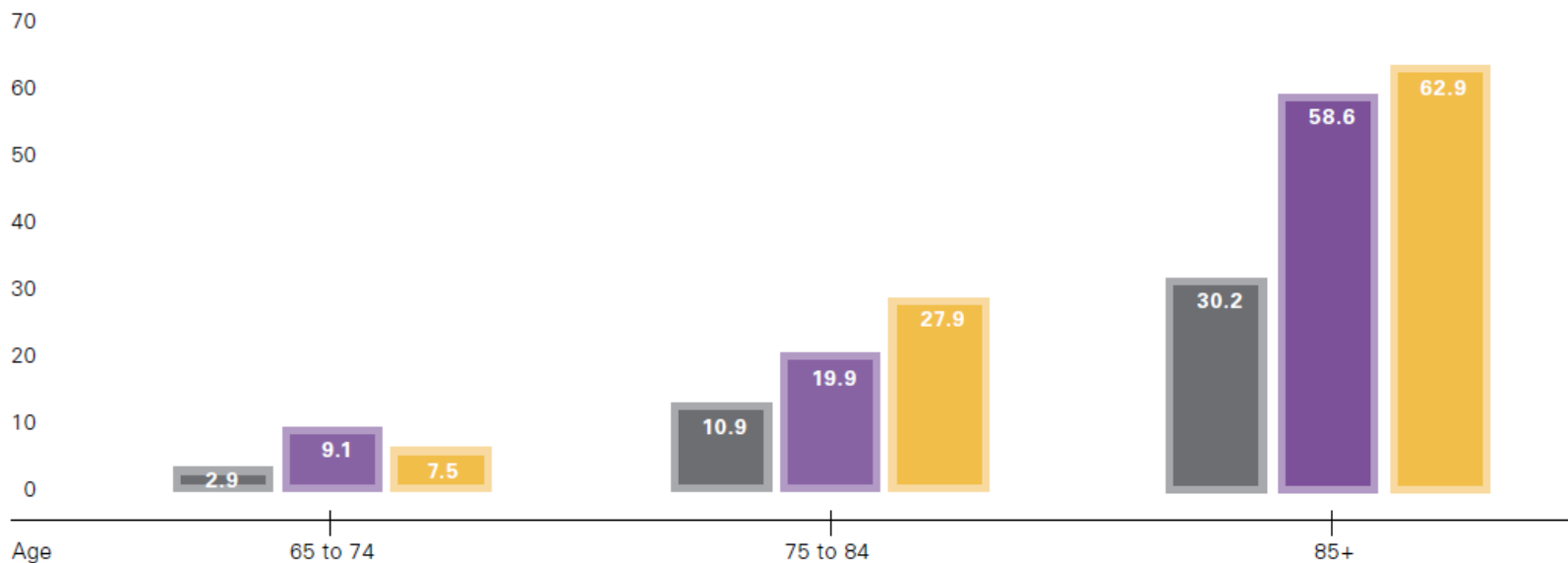
FIGURE 1. Ten Leading Cancer Types for the Estimated New Cancer Cases and Deaths By Sex, United States, 2011.

\*Estimates are rounded to the nearest 10 and exclude basal and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

# Proporção de pacientes com Alzheimer nos Estados Unidos

FIGURE 1 PROPORTION OF PEOPLE AGE 65 AND OLDER WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS

Percentage ■ White ■ African-American ■ Hispanic

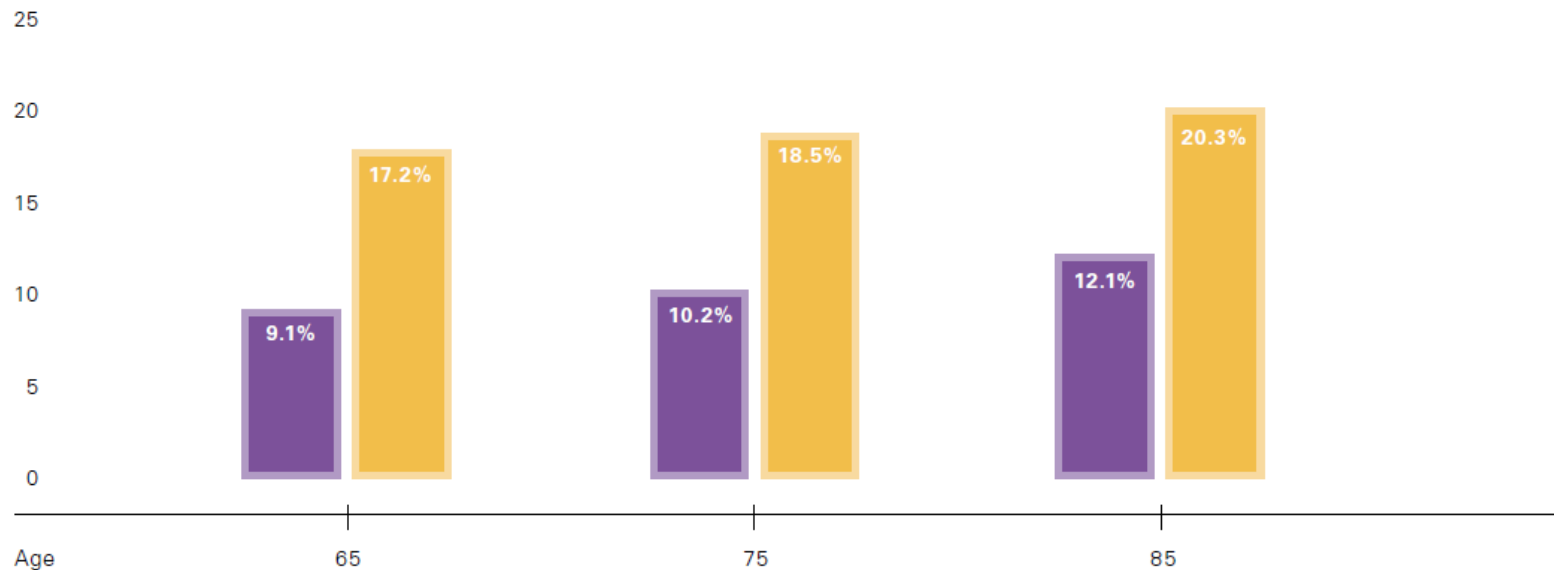


Created from data from Gurland et al. <sup>(103)</sup>

# Estimativa do tempo de vida dos pacientes com Alzheimer nos Estados Unidos

FIGURE 2 ESTIMATED LIFETIME RISKS FOR ALZHEIMER'S, BY AGE AND SEX, FROM THE FRAMINGHAM STUDY

Percentage ■ Men ■ Women



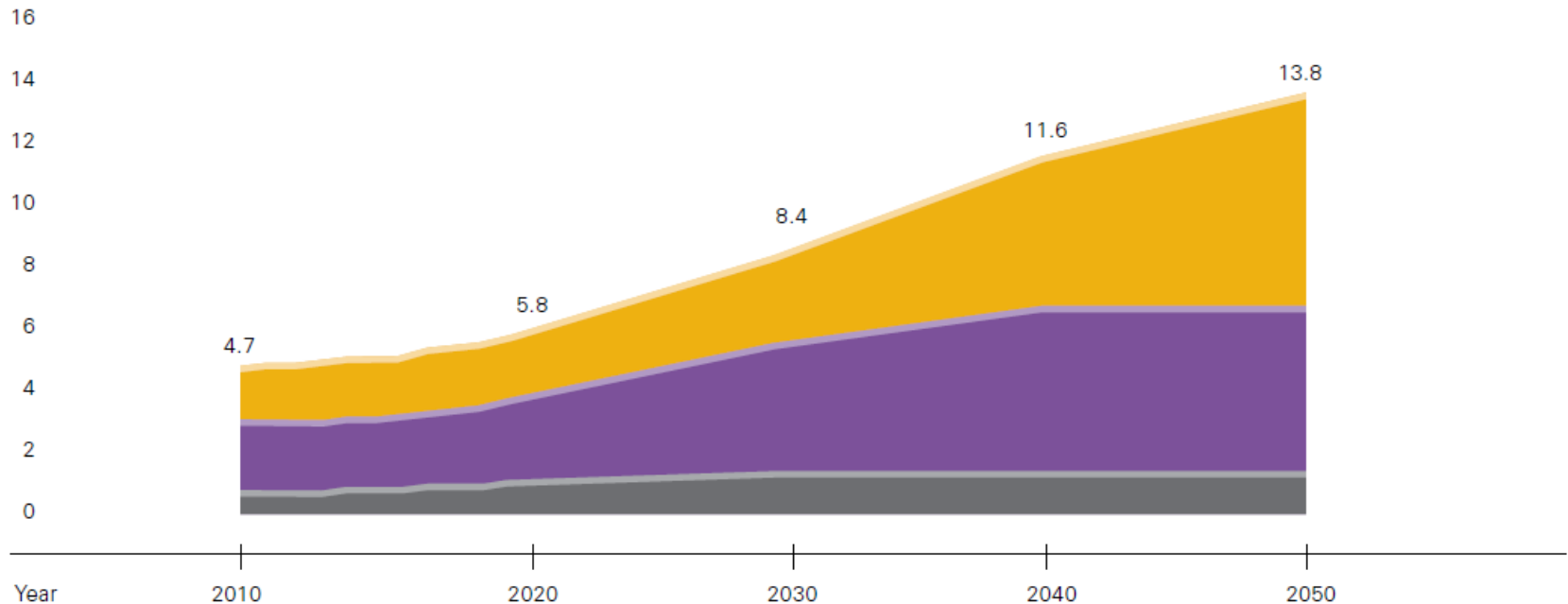
Created from data from Seshadri et al. <sup>(110)</sup>

# Estimativa do número de portadores de Alzheimer nos Estados Unidos

**FIGURE 4** PROJECTED NUMBER OF PEOPLE AGE 65 AND OLDER (TOTAL AND BY AGE GROUP) IN THE U.S. POPULATION WITH ALZHEIMER'S DISEASE, 2010 TO 2050

Millions of people with Alzheimer's

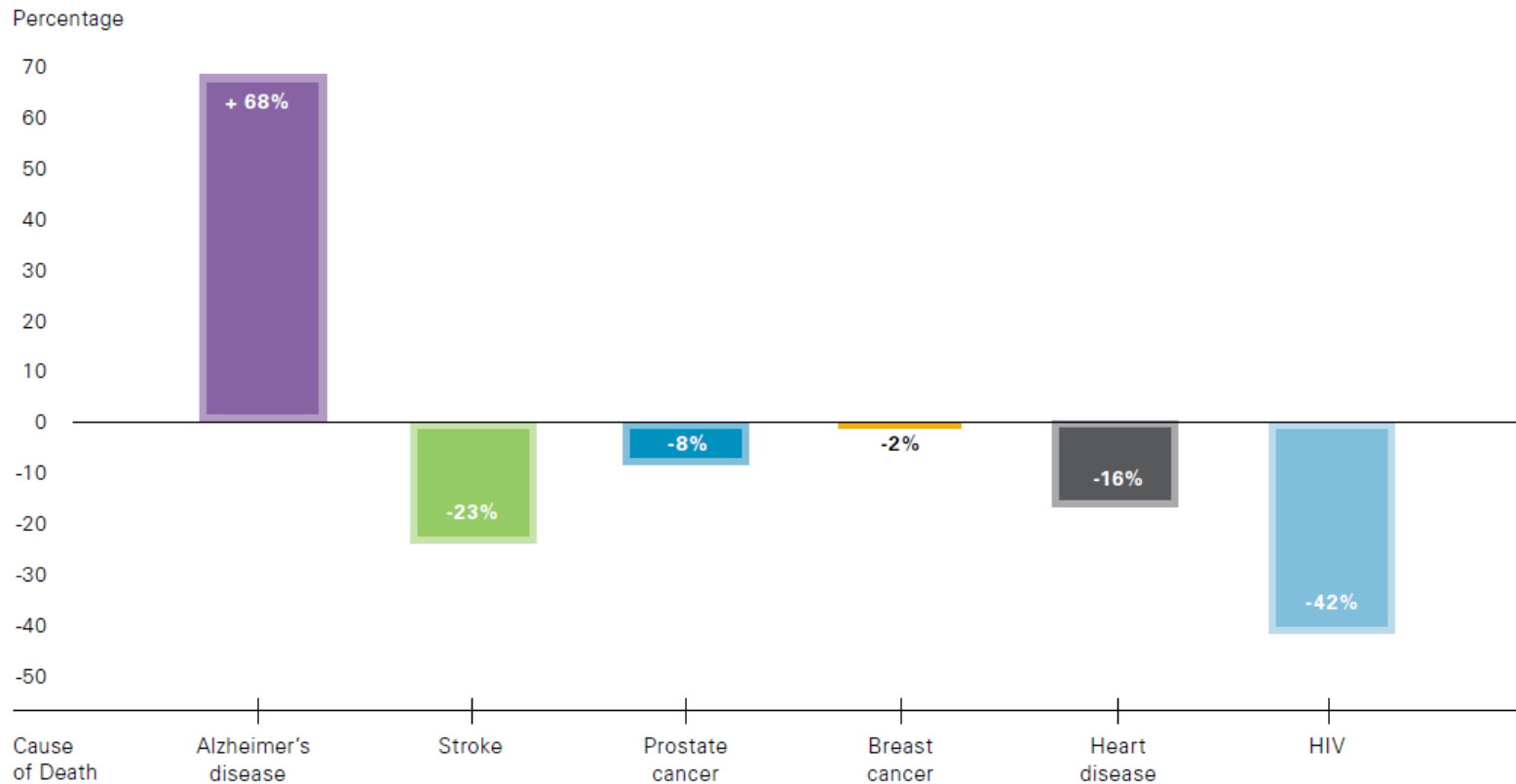
■ Ages 65-74   ■ Ages 75-84   ■ Ages 85+





# Estimativa das causas de morte nos Estados Unidos

FIGURE 5 PERCENTAGE CHANGES IN SELECTED CAUSES OF DEATH (ALL AGES) BETWEEN 2000 AND 2010



Created from data from the National Center for Health Statistics.<sup>(113,124)</sup>

# Novos radioisótopos emissores de pósitron

---

- Cu-64
- Ga-68
- I-124
- Zr-89
- C-11 (meia vida 20 minutos)

*Potencial para desenvolvimento de novos radiofármacos para aplicação em PET*

## ***Novos radiofármacos para SPECT e PET em desenvolvimento***

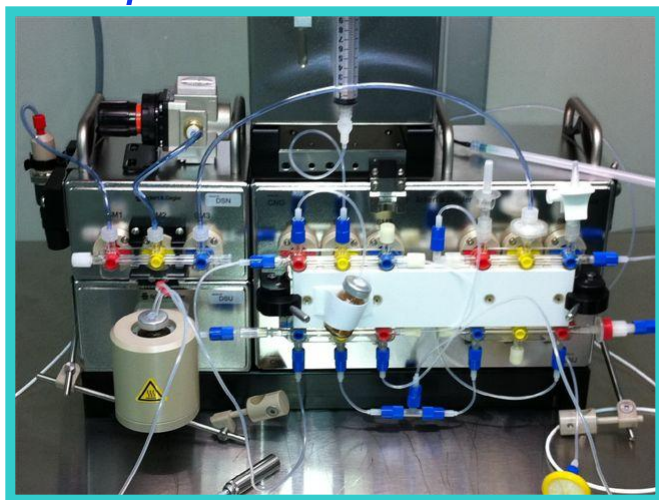
---

- **$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATO**
- **$^{68}\text{Ga}$ - PMSA**
- **$^{64}\text{Cu}$ -DOTATOC**
- **$^{64}\text{Cu}$ -ATSM**
- **$^{64}\text{Cu}$ -PTSM**
- **$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TATO/TOC**
- **$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3**
- **$^{90}\text{Y}$ -DOTATATO**
- **Biomoléculas (anticorpos) marcados com  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$**

# Dotatato-<sup>68</sup>Ga: *diagnóstico de tumores neuroendócrinos*

---

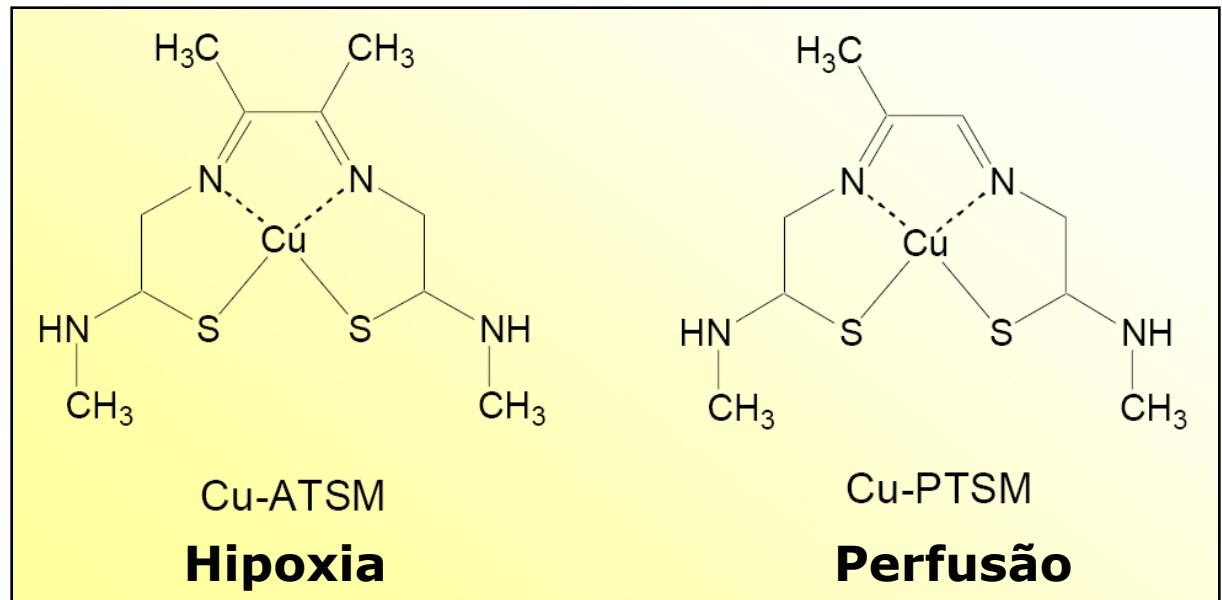
- ✓ Processo de marcação e controle de qualidade desenvolvido e validado.
- ✓ Desenvolvimento do estudo pré-clínico
- ✓ *Fase atual do projeto – solicitando autorização a ANVISA para iniciar Teste clínico*



# Radiofármacos de PET

## ○ $^{64}\text{Cu}$

- **Produção nacional:**  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$
- **Alvos, separação química**
- **Marcação:** **Dotatoc** (*em desenvolvimento*) / **ATSM**



# Produção de $^{64}\text{Cu}$ no IPEN - Resultados Preliminares

---

✓  $^{64}\text{Ni}$  eletrodepositado em disco de Ag

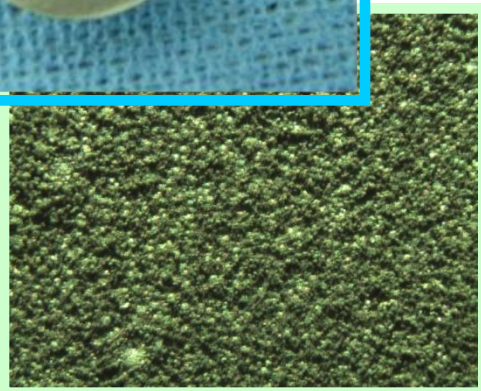
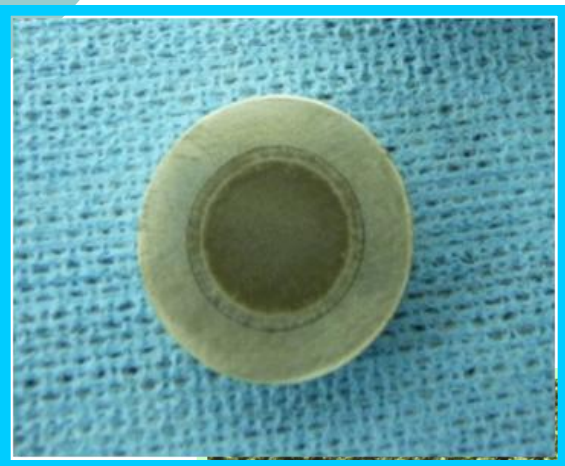
✓  $^{64}\text{NiSO}_4$ : 10 - 20 mg / 6 mL

✓ Cíclotron: Cyclone 30

✓ Energia: 20MeV

✓ Corrente de feixe: 20 $\mu\text{A}$

✓ Tempo: 1h



✓ Recuperação do  $^{64}\text{Ni}$  após purificação: >90%

✓ Recuperação da atividade de  $^{64}\text{CuCl}_2$ : >70%

✓ Pureza radionuclídica do  $^{64}\text{Cu}$ : >99,99%

✓ Pureza radioquímica do  $^{64}\text{CuCl}_2$ : >96%

✓ **Pureza radioquímica do  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATOC: >99%**

# Novos produtos de PET – F-18

---

## Radiofármacos para diagnóstico:

**FLT-<sup>18</sup>F**: tumores cerebrais, não acumula em tecido inflamado, cancer de próstata – **Fase de validação**

**Acetato-<sup>18</sup>F**: carcinoma de célula renal e hepatomas, câncer de próstata e mama – **Fase de validação**

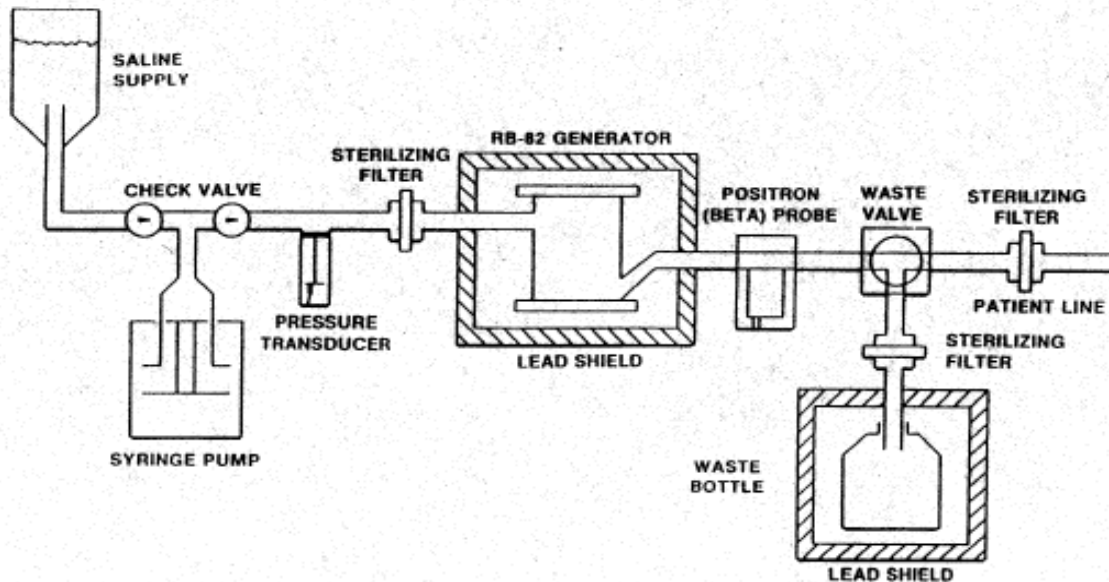
**Colina-<sup>18</sup>F**: câncer de próstata - **Desenvolvimento**

**MISO-<sup>18</sup>F**: hipóxia – **início estudos 2014**

**DOPA-<sup>18</sup>F**: Estudos cerebrais - Parkinson – **início estudos 2014**

# Radiofármacos de PET

- Gerador de  $^{82}\text{Sr}(25\text{ d})$ - $^{82}\text{Rb}$  (1,25 min)
  - Desenvolvimento do gerador
  - Módulo de infusão

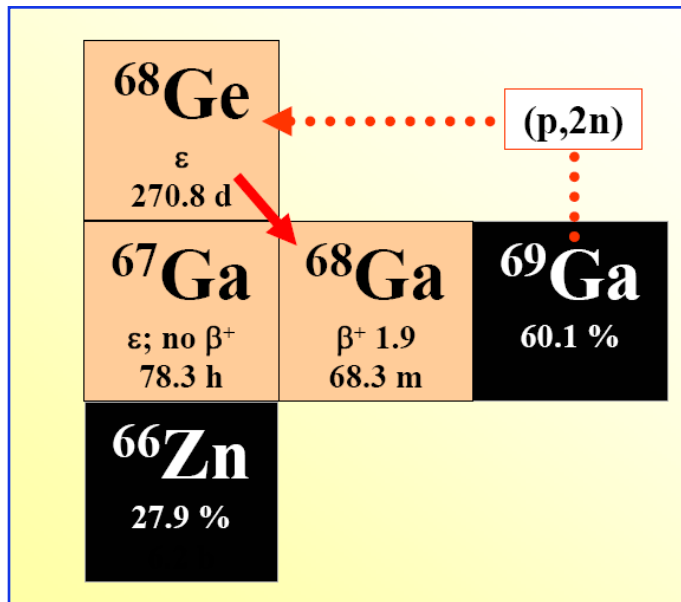


Infusion System Schematic.



# Radiofármacos de PET

- Gerador de  $^{68}\text{Ge}$  (271 d) -  $^{68}\text{Ga}$  (68,3 min)



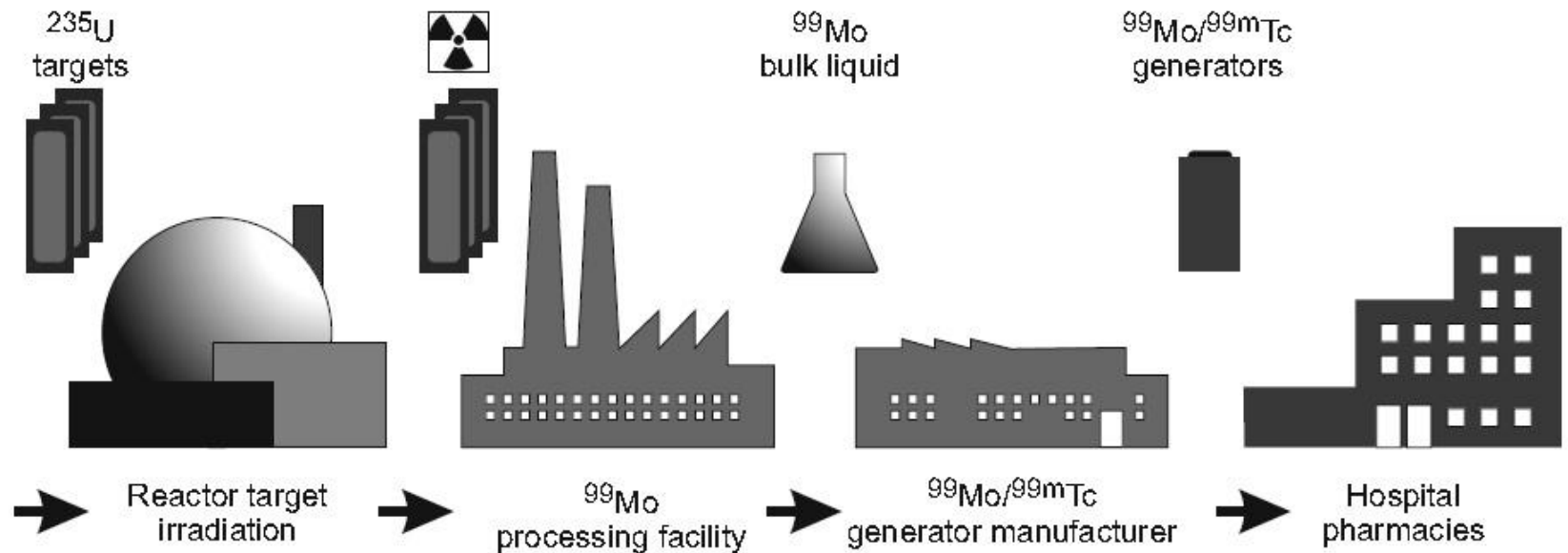
# Novos radiofármacos utilizados em outros países

---

- ✓ Radioisótopo alfa emissor Ra-223 utilizado para tratamento de Câncer nos ossos (Alpharadin).
- ✓ Radioisótopos Pb-212, Bi-212 e Ac-225 utilizados em terapias de câncer em geral e na região do abdômen.
- ✓ Fluorbetapir-F18 utilizado no diagnóstico de Alzheimer.
- ✓ Fluorestradiol-F18 para diagnóstico de câncer de mama.
- ✓ Flurpiridaz-F-18 para estudos miocárdicos.
- ✓ Lymphoseek (marcado com Tc-99m) para diagnóstico de linfonodos em pacientes com câncer de mama e melanoma.

# Principais dificuldades na produção de novos radiofármacos

- ✓ Construção do Reator de Produção de Radioisótopos – RMB para reduzir a demanda na importação de radioisótopos.



# Principais dificuldades na produção de novos radiofármacos

---

- ✓ Falta no país de um acelerador Ciclotron de alta energia - 70 MeV.



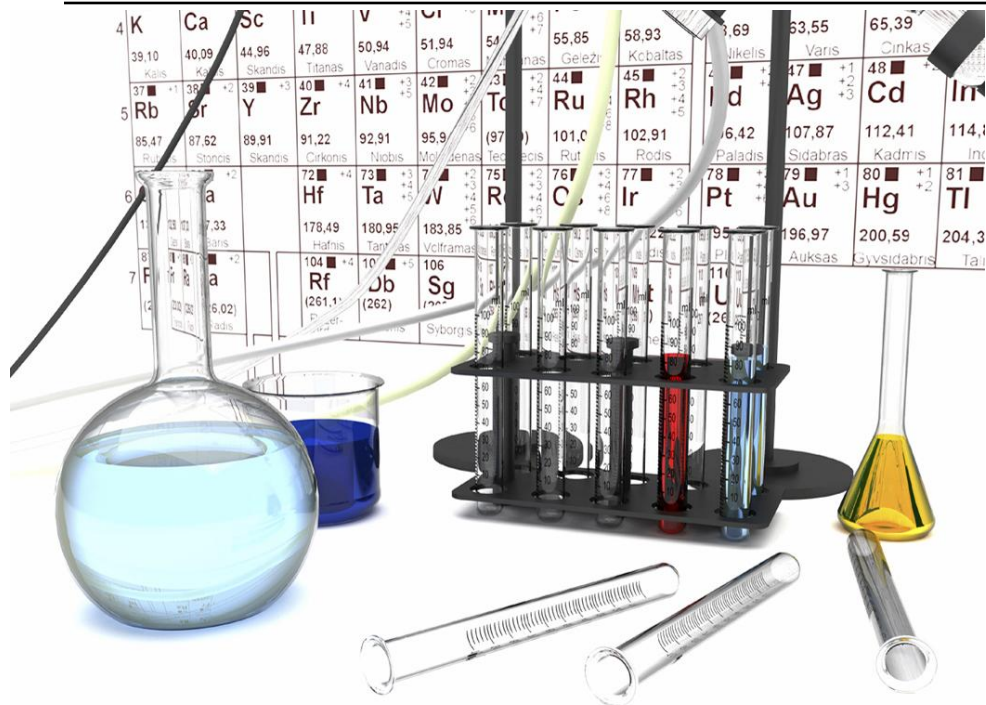
# Principais dificuldades na produção de novos radiofármacos

---

- ✓ Legislação relacionada a produção de radiofármacos.
- **RESOLUÇÃO-RDC-38** de 4 de junho de 2008 - sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear "in vivo" (*incluindo Radiofarmácia Hospitalar*).
- **RESOLUÇÃO-RDC-39** de 5 de junho de 2008 - sobre Regulamentação para realização de Pesquisa Clínica no País.
- **RESOLUÇÃO-RDC-64** de 18 de dezembro de 2009 - trata sobre o Registro de Radiofármacos.
- **RESOLUÇÃO-RDC-63** de 18 de dezembro de 2009 - sobre as Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos.

# Adequação das instalações para atender a RDC-63 da ANVISA





Obrigado pela atenção

[mengatti@ipen.br](mailto:mengatti@ipen.br)