

INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR

Mario Villela Falcão Junior

**Equivalência Farmacêutica de Cápsulas de I-131:
Proposta de Desenvolvimento de Radiofármacos
Genéricos no Brasil**

**Rio de Janeiro
2015**

Mario Villela Falcão Junior

**Equivalência Farmacêutica de Cápsulas de I-131: Proposta de
Desenvolvimento de Radiofármacos Genéricos no Brasil**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Nucleares do Instituto de Engenharia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Ciência e Tecnologia Nucleares.

Orientador: PhD Ralph Santos Oliveira

RIO DE JANEIRO
2015

FALC Falcão Junior, Mario Villela
Equivalência Farmacêutica de Cápsulas de I-131: Proposta de Desenvolvimento de Radiofármacos Genéricos no Brasil / Mario Villela Falcão Junior – Rio de Janeiro: CNEN/IEN, 2015.

xiv, 59 f. il.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Nucleares) – Instituto de Engenharia Nuclear, PPG-IEN, 2015.
Orientador: Ralph Santos Oliveira

1. I-131. 2. Radiofármacos. 3. Câncer da Tireoide. 4. Equivalência Farmacêutica. 5. Perfil de Dissolução. I. Oliveira, Ralph Santos (Orient.). II. Título.

Equivalência Farmacêutica de Cápsulas de I-131: Proposta de Desenvolvimento de Radiofármacos Genéricos no Brasil

Mario Villela Falcão Junior

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Nucleares do Instituto de Engenharia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Mestre em Ciência e Tecnologia Nucleares.

Aprovada por:

Orientador Prof. Dr. Ralph Santos Oliveira, Ph.D - IEN

Profa. Dra Maria Angélica Vergara Wasserman - IEN

Profa. Dra. Vania Emerich Bucco de Campos - IMA/UFRJ

Profa. Dra. Maria Inês Bruno Tavares - IMA/UFRJ

RIO DE JANEIRO

2015

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, mulher da minha vida, em palavras perco totalmente a capacidade de expressar o quão grande e forte são minha gratidão e amor.

Agradeço ao Senhor Jesus e à Nossa Senhora Aparecida pelo constante auxílio e força, principalmente por colocarem em minha vida a grande amada Maria Alice, namorada, esposa, essencialmente companheira e amiga. Obrigado, Nini, meu amor por você é incondicional!

À minha Vó, famosa tia Zeca. Sinônimo de Fé! Vó, amo muito você. Obrigado por existir de forma tão intensa e presente, por ter passado valores e pelas orações.

Aos familiares.

Ao orientador, Dr. Ralph, que me acompanha desde a graduação e se mostrou sempre um grande incentivador. Sou muito grato pelos ensinamentos, esclarecimentos e toda paciência.

À Marta Albernaz, amiga, orientadora, exemplo de profissional e competência. Muito obrigado pela convivência, seriedade e sensatez.

À minha super amiga Anna Karla, inteligência, genialidade, simpatia, parceria absoluta. Mais um presente de Deus!

Aos amigos da turma 2013: Caroline, Pâmela, Roque, Filipe Vieira, Anna Karla, Alexander, Filipe Almada, Deise, Luciana, João, Mauro, Sérgio, Rezende, Ângelo Cnop, Luiz e Franciana.

Às amigas Alessandra e Bianca.

Aos amigos Paulo e Fernanda Sartori pela enorme boa vontade.

Aos senhores Almir Barbio, Maria Bernarda, Luana Sales por tanto me auxiliarem na busca por artigos.

Às senhoras Cláudia Coelho e Ana Paula, sempre solícitas.

Ao senhor Antônio Sérgio, obrigado por toda assistência.

Aos professores que, além de tudo, sempre foram amigos de muita paciência. Meu respeito e admiração, pelos senhores, é muito grande.

À CAPES, sou grato pelo suporte financeiro da bolsa de mestrado durante a realização da pós-graduação.

Àqueles que, por esquecimento, não citei, perdoem-me.

EPÍGRAFE

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre
aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)

RESUMO

Os medicamentos genéricos foram regulamentados no Brasil em fevereiro de 1999 com a publicação da Lei nº 9.787. Com esta regulamentação, a qualidade desses medicamentos precisava ser comprovada surgindo a equivalência farmacêutica como padrão estabelecido para a fabricação dos medicamentos genéricos. A intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência é garantida pela comprovação da equivalência farmacêutica, da bioequivalência, do controle de qualidade e das boas práticas de fabricação. Um dos parâmetros abordados neste trabalho é o perfil de dissolução, determinado pelas farmacopeias, que se faz de suma importância para os medicamentos sólidos orais. Nesses medicamentos a garantia da bioequivalência e a consequente biodisponibilidade são fatores determinantes. Para o diagnóstico e tratamento do câncer de tireoide, o I-131 fabricado pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN, é a única fonte disponível atualmente no Brasil. Desta forma, o presente estudo propõe de forma inédita a criação de radiofármacos genéricos no país. O objetivo deste trabalho é desenvolver uma análise envolvendo o perfil de dissolução de duas cápsulas de I-131, traçando a relação entre contagens por minuto de atividade radioativa em função do tempo. O teste de perfil de dissolução entregou resultados satisfatórios gerando padrão extremamente próximo entre as duas cápsulas fabricadas pelo IPEN, apresentando o padrão de perfil de dissolução a ser seguido para obtenção de um genérico.

Palavras-chave: Radiofármacos, genéricos, perfil de dissolução, equivalência farmacêutica, cápsulas de I-131

ABSTRACT

The generic drugs were regulated in Brazil in February 1999 with the publication of Law nº 9.787. This regulation stipulated the quality of these medicines and emerged the concepts of pharmaceutical equivalence as standard for the manufacture of generic drugs. Full interchangeability between the generic and the respective reference product is guaranteed by proof of pharmaceutical equivalence, bioequivalence, quality control and good manufacturing practices. One of the parameters discussed in this work is the dissolution profile determined by the pharmacopoeia, this parameter becomes very important for oral solid drugs. For the diagnosis and treatment of thyroid cancer, the I-131 manufactured by IPEN, is the only source currently available in Brazil. Thus, this study proposes an unprecedented manner the creation of generic radiopharmaceuticals in the country. The aim of this work is to develop and evaluate the analysis involving the dissolution profile of two I-131 capsules, tracing the relationship between counts per minute of radioactivity in function of time. The dissolution profile test gave satisfactory results generating extremely close pattern between the two capsules manufactured by IPEN, with the pattern of dissolution profile to be followed to obtain a generic drug.

Keywords: Radiopharmaceuticals, generic drugs, dissolution profile, pharmaceutical equivalence, I-131 capsules

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Processo de Carcinogênese	16
Figura 2: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados no biênio 2014/2015 por sexo, exceto pele não melanoma	17
Figura 3: Câmara Anger	24
Figura 4: a) Dissolutor Nova Ética, Modelo 299/1-1 cuba	40
Figura 4: b) Cuba de vidro com fundo côncavo	40
Figura 4: c) Cesta Metálica.....	40
Figura 4: d) Representação esquemática da cuba de dissolução e haste rotatória acoplada à cesta	40
Figura 5: Embalagem blindada contendo 2 cápsulas de I-131.....	41
Figura 6: Contador Gama Perkin Elmer 2470 modelo Wizard.....	41
Figura 7: Representação gráfica do perfil de dissolução da cápsula 1 de I-131	43
Figura 8: Representação gráfica do perfil de dissolução da cápsula 2 de I-131	44
Figura 9: Comparativo entre perfis de dissolução das cápsulas 1 e 2 de I-131	44
Figura 10: Estabilidade em 48 horas em relação ao dia do experimento	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estimativas para os anos de 2014/2015 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária	18
Tabela 2: Parâmetros para a realização do perfil de dissolução em cápsulas de I-131	39
Tabela 3: Determinação das contagens por minuto em relação aos tempos pré-determinados das cápsulas de I-131.....	43
Tabela 4: Contagens no dia do experimento e contagens obtidas nas 48 horas seguintes.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BNL - Brookhaven National Laboratories

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CAAF – Citologia aspirativa por agulha fina

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear

CNPq – Conselho Nacional de Pesquisa

CPM – Contagem por minuto

DIT- Diiodotirosinas

EQFAR - Centro de Equivalência Farmacêutica

FDA – Food and Drug Administration

g- Grama

Hr- Hora

I-131 – Radioiodo

IEA – Instituto de Energia Atômica

IEA – R1 – Reator nuclear de pesquisa presente no IPEN

IEN - Instituto de Engenharia Nuclear

INCA - Instituto Nacional de Câncer

IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

KeV – Kiloelétron-volt

Min – Minuto

MIT- Monoiodotirosinas

mL – Mililitros

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORNL- Oak Ridge National Laboratories

PAAF- Punção Aspirativa por Agulha Fina

PET - Tomografia por Emissão de Pósitrons

pH - Potencial Hidrogeniônico

PPG-IEN - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Nucleares
do Instituto de Engenharia Nuclear

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RE – Resolução Específica

RPM - Rotações por Minuto

SPECT- Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

T_{1/2} – Tempo de meia vida

T3 – Triiodotironina

T4 – Tetraiodotironina ou Tiroxina

TC – Tomografia Computadorizada

TeO₂ - Dióxido de Telúrio

TGI - Trato Gastrointestinal

TPO - Tireoperoxidase

TRIPS - Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights

TSH - Hormônio Estimulante da Tireoide

UEZO – Universidade Estadual da Zona Oeste

USP - Universidade de São Paulo

% - Porcentagem

α – Partícula Alfa

β – Partícula Beta

γ – Radiação Gama

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 CÂNCER.....	15
1.2 CARCINOGÊNESE.....	16
1.3 INCIDÊNCIA DO CÂNCER NO BRASIL	17
1.4 FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE	19
1.5 CÂNCER DA TIREOIDE	20
1.5.1 Diagnóstico do câncer da tireoide	21
1.5.2 Tratamento do câncer da tireoide.....	22
1.6 MEDICINA NUCLEAR	23
1.7 RADIOFÁRMACOS	25
1.7.1 Diagnóstico com radiofármacos	27
1.7.2 Terapia com radiofármacos.....	27
1.8 RADIOFÁRMACO I-131.....	28
1.9 PRODUÇÃO DO I-131	29
1.10 CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS	29
1.10.1 Controle de qualidade de radiofármacos	30
1.11 GENÉRICOS E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA	31
1.12 RADIOFÁRMACOS GENÉRICOS NO MUNDO	34
1.13 DISSOLUÇÃO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO	34
2. OBJETIVOS	37
2.1 OBJETIVO GERAL	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
3.1 MATERIAIS UTILIZADOS	38
3.2 EQUIPAMENTOS E INSTRUMENTOS.....	38
4. METODOLOGIA.....	39
4.1 ESTUDO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO PARA CÁPSULAS DE I-131	39
4.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE PARA CÁPSULAS DE I-131	42
4.3 PROPOSTA DE ADOÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA PARA RADIOFÁRMACOS SÓLIDOS ORAIS	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1 PERFIL DE DISSOLUÇÃO	43
5.2 ESTABILIDADE EM 48 HORAS	45
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXOS	56

1. INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

O câncer é uma das doenças que mais terroriza a sociedade. Por ser muito agressiva, é caracterizada como um estigma de mortalidade e dor. Hoje em dia, ela é denominada, cientificamente, de neoplasia, especialmente para os tumores malignos (ALMEIDA et al, 2005).

Com o poder de se multiplicar de forma veloz, essas células se apresentam de maneira agressiva e com difícil controle, o que determina a formação de tumores ou neoplasias malignas. De outra forma, um tumor benigno nada mais é do que uma massa de células que, de forma lenta, sofrem multiplicação e são semelhantes ao tecido de origem (INCA, 2003).

São inúmeros os tipos de câncer. Isso se dá pelo fato do nosso corpo ser constituído de várias células. Outro ponto importante, para diferenciar os vários tipos de câncer entre si, é a rapidez que essas células possuem de se multiplicar e invadir tecidos e órgãos mais próximos ou distantes. O câncer tem a capacidade de se desenvolver em qualquer parte do corpo, como órgãos e tecidos (INCA, 2011).

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que em 2020 aproximadamente 15 milhões de pessoas serão portadoras de alguma neoplasia. Este tipo de doença é colocado em segundo lugar nas mortes no mundo, representando 10 milhões de mortes anuais. Tanto os países desenvolvidos como os em desenvolvimento têm demonstrado aumento na taxa de mortalidade por câncer (INCA, 2007).

Os fatores de risco do câncer podem ser de origem ambiental, envolvendo aproximadamente 80% das ocorrências, ou hereditária, sendo assim, o ambiente como um todo, contemplando água, terra, ar, o ambiente ocupacional indevido, qualidade de vida e itens de consumo como alimentos, bebidas e medicamentos (ALMEIDA et al., 2005).

1.2 CARCINOGÊNESE

Células normais dividem-se, amadurecem e morrem. No câncer, essas células sofrem um processo de mutação aleatório, incapaz de correção pelo sistema imunológico, fazendo com que as mesmas se multipliquem descontroladamente e não sofram mais apoptose. A partir desse momento, as células seguem destinos diferentes ao seu processo natural e a doença se estabelece. O processo de transformação de uma célula em um tumor maligno pode levar anos e existem diferentes estágios da doença (INCA, 2004).

A carcinogênese (Figura 1), em geral, ocorre de forma lenta, podendo levar muitos anos para que um tumor possa ser detectado. Ela apresenta diversas etapas, as principais são: iniciação, promoção e progressão (ALMEIDA et al., 2005).

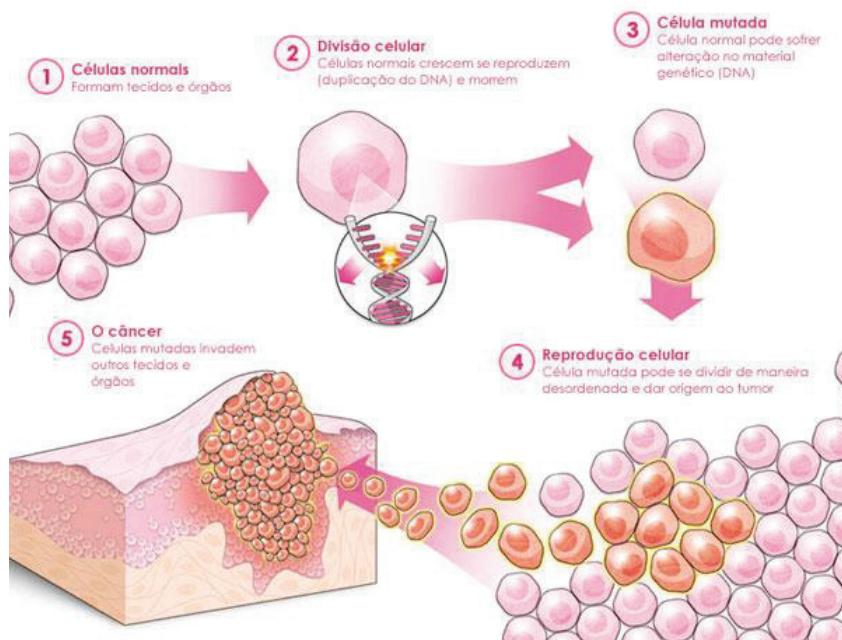


Figura 1: Processo de Carcinogênese.

Fonte: Página institucional Laboratório ACHE <http://www.ache.com.br/_img/infografico.jpg>

Na iniciação, as células são expostas a um agente oncoiniciador, resultando na modificação de alguns de seus genes e na formação de clones celulares atípicos. No estágio da promoção, esses clones sofrem o efeito de agentes oncopromotores, que os transformam em células malignas. Já a etapa da progressão é definida pela

multiplicação desordenada e irreversível da célula. Nesse estágio, o câncer, já instalado, tende a evoluir até a manifestação clínica da doença (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004).

Os principais fatores que favorecem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados de carcinógenos. Como exemplo de um importante agente carcinógeno, o tabagismo (fumo) possui constituintes que atuam nas três etapas principais da carcinogênese (ALMEIDA et al., 2005).

1.3 INCIDÊNCIA DO CÂNCER NO BRASIL

As pesquisas mais recentes em torno do câncer, com base na população mundial, tendem a aumentar nos próximos anos, tendo em vista o aumento da expectativa de vida da população. As estimativas no Brasil para os anos 2014 e 2015, realizadas pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) são de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer no Brasil (Tabela 1 e Figura 2), incluindo os casos de pele não melanoma, que é o tipo mais incidente para ambos os sexos (182 mil novos casos), seguido de próstata (69 mil), mama feminina (75 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil) (INCA, 2014).

Localização primária	casos novos	%		Localização primária	casos novos	%
Próstata	68.800	22,8%		Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%		Colôn e Reto	17.530	6,4%
Colon e Reto	15.070	5,0%		Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%		Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%		Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%		Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%		Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%		Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%		Leucemias	4.320	1,6%

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Figura 2: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados no biênio 2014/2015 por sexo, exceto pele não melanoma.

Fonte: INCA, 2014, p. 55

Estimativas de novos casos de câncer 2014/2015 INCA			
Tipo	Masculino	Feminino	Total
Próstata	68.800	-	68.800
Mama Feminina	-	57.120	57.120
Colo de útero	-	15.590	15.590
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	10.930	27.330
Côlon e Reto	15.070	17.530	32.600
Estômago	12.870	7.520	20.390
Cavidade oral	11.280	4.010	15.290
Laringe	6.870	770	7.640
Bexiga	6.750	2.190	8.940
Esôfago	8.010	2.770	10.780
Ovário	-	5.680	5.680
Linfoma de Hodgkin	1.300	880	2.180
Linfoma Não Hodgkin	4.940	4.850	9.790
Glândula Tireoide	1.150	8.050	9.200
Sistema Nervoso Central	4.960	4.130	9.090
Leucemias	5.050	4.320	9.370
Corpo do Útero	-	5.900	5.900
Pele Melanoma	2.960	2.930	5.890
Outras Localizações	37.520	35.350	72.870
Subtotal	203.930	190.520	394.450
Pele não Melanoma	98.420	83.710	182.130
Todas as Neoplasias	302.350	274.230	576.580

Tabela 1. Estimativas para os anos de 2014/2015 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.

Fonte: Instituto Oncoguia, abril 2015, <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estimativas-no-brasil/1705/1/>>

Mudanças no perfil demográfico brasileiro na última década, conhecido por envelhecimento da população, que, junto com a transformação nas relações entre os indivíduos e seu meio, mostraram uma mudança expressiva no perfil de morbimortalidade. Ocorreu redução de doenças infectocontagiosas, no entanto, as crônico-degenerativas tornaram-se alvo de atenção nos problemas de patologias e morte da sociedade brasileira (INCA, 2014).

A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) considera o crescimento de novos casos de câncer alarmante. Mundialmente conhecido e classificado como um tipo raro, o câncer de tireoide totaliza-se entre 2% e 5% em mulheres e menos de 2% nos homens. A mais recente pesquisa, no mundo, indicou a incidência de 300 mil novos casos desse tipo de tumor, sendo 68 mil no sexo masculino e 230 mil no sexo feminino (INCA, 2014).

1.4 FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE

A tireoide é uma das maiores glândulas endócrinas, pesando de 15 a 20 gramas em adultos saudáveis, e está localizada abaixo da laringe, ocupando as regiões laterais e região anterior da traquéia (GUYTON; HALL, 2006). A glândula tireoide produz os hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), que regulam os processos metabólicos do corpo, respiração celular, gasto energético total, crescimento e maturação dos tecidos e a taxa de renovação de hormônios, substratos e vitaminas. Além disso, a glândula tireoide também secreta calcitonina (WIER; FARLEY, 2006; GUYTON; HALL, 2006).

A função da glândula tireoide é a de gerar a quantidade de hormônios tiroideanos necessários para suprir a demanda dos tecidos periféricos. Isso requer uma captação diária suficiente de iodo pela tireoide, e sua oxidação pela tireoperoxidase (LARSEN et al., 2003).

A glândula é composta por um conjunto uniforme de folículos fechados por uma cápsula fina e fibrosa rodeada por capilares. Os folículos são as unidades estruturais, funcionais e de secreção da glândula tireoide. No interior dos folículos existe a substância secretora gelatinosa denominada colóide, esta é constituída por uma glicoproteína, a proteína tireoglobulina (possuindo cerca de 70 aminoácidos tirosina). Combinados com o iodo, eles irão formar os hormônios T3 e T4 (WIER; FARLEY, 2006; GUYTON; HALL, 2006).

O co-transportador sódio-iodeto é responsável pelo processo do transporte ativo de iodo das células epiteliais da tireoide. A atividade do co-transportador é um passo fundamental na síntese de hormônios pela tireoide, sendo a base efetiva do diagnóstico e terapia com I-131 para o câncer de tireoide. Desta forma, uma expressão reduzida desse co-transportador é um dos maiores indicadores do câncer de tireoide sendo, inclusive, fator de associação a metástases (WIER; FARLEY, 2006; GUYTON; HALL, 2006).

A tireoperoxidase (TPO) é uma das principais enzimas produzidas na tireoide. É sintetizada no retículo endoplasmático do tireócito e oxida iodo, facilitando assim a formação de T3 e T4. O iodo é um componente crítico de hormônios da tireoide e compõe 65% do hormônio T4 e 58% do hormônio T3. O T3 é o hormônio ativo (3

vezes a potência metabólica do T4) e o T4 é o pró-hormônio quebrado nos tecidos para formar o T3 quando necessário (WIER; FARLEY, 2006).

Passada a etapa de organificação, a tirosina permitirá a formação das monoiodotirosinas (MIT) e em seguida, a formação das diiodotirosinas (DIT). A triiodotironina (T3) é o resultado da ligação de uma molécula de MIT com uma molécula de DIT e o hormônio Tiroxina (T4) a junção de uma DIT a outra. Os hormônios tireoideanos T3 e T4 entram na corrente sanguínea por difusão passiva (GUYTON; HALL, 2006).

1.5 CÂNCER DA TIREOIDE

O câncer de tireoide compreende um amplo espectro de doenças com prognósticos variáveis, com a maioria dos pacientes tendo uma alta taxa de sobrevida. Devido ao aumento mundial da incidência de casos, a necessidade de se ter tratamento acessível e de qualidade torna-se um requisito fundamental (SIPOS; MAZZAFERRI, 2010).

Este tipo de câncer abrange um grupo de tumores com características diferentes e pode ser representado, em sua maioria, pelos seguintes casos: I) carcinoma papilífero da tireoide; II) carcinoma folicular da tireoide; III) carcinoma medular da tireoide; IV) carcinoma de tireoide anaplásico e V) carcinoma das células de Hürthle (SIPOS; MAZZAFERRI, 2010).

Cerca de 8 em 10 casos de câncer de tireoide são carcinomas papilares, também chamados de adenocarcinomas papilares ou papilíferos. Carcinomas papilares tendem a crescer muito lentamente e geralmente se desenvolvem em apenas um lobo da glândula tireoide. Mesmo que seu crescimento seja lento, carcinomas papilares muitas vezes propagam-se para os nódulos linfáticos no pescoço. Ainda assim, esse tipo de câncer, muitas vezes, pode ser tratado com sucesso e raramente são fatais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

O carcinoma da tireoide folicular é responsável por 10-32% dos carcinomas diferenciados da tireoide e, muitas vezes, é analisado em conjunto com o carcinoma papilífero, ambos são conhecidos coletivamente como carcinomas diferenciados da

tireoide por causa das semelhanças em seu comportamento clínico e conduta adotada. Esse tipo de câncer, geralmente, não se espalha para os gânglios linfáticos, contudo, pode invadir outras partes do corpo, tais como os pulmões e ossos. Esse tumor apresenta um mau prognóstico em comparação ao carcinoma papilar (CHOW et al., 2002; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

O carcinoma medular da tireoide é um tumor endócrino raro que surge a partir das células parafoliculares secretoras de calcitonina, também denominadas células C. Dada sua propensão a se espalhar para linfonodos e órgãos distantes, esse tipo de câncer tireoideano é de difícil tratamento e cura (KAZAURE; ROMAN; SOSA, 2012)

O carcinoma das células de Hürthle é classificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma variante do carcinoma folicular. É responsável por cerca de 3% dos casos de câncer de tireoide no mundo. O prognóstico pode se tornar ruim devido à dificuldade de detecção e consequente tratamento tardio (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015; GOFFREDO; ROMAN; SOSA, 2013).

Também chamado de carcinoma indiferenciado, o carcinoma anaplásico ocorre com maior frequência em idosos com faixa etária de 70 anos. É uma forma rara e muito agressiva, associada a um diagnóstico muito desfavorável. Este tipo de tumor cresce e infiltra tecidos vizinhos. Ocorrem metástases distantes para os pulmões (maior incidência), ossos e cérebro (COLLIN, 2006; CARVALHO; GRAF, 2005).

1.5.1 Diagnóstico do câncer da tireoide

Laboratorialmente, a maneira de testar, inicialmente, a função da tireoide é através da medição do nível de hormônio estimulante da tireoide (TSH) em uma amostra de sangue. Este hormônio, como o T3 e T4, normalmente apresenta valores normais. No entanto, a medição sérica do hormônio calcitonina e do antígeno carcinoembrionário se mostra importante para o diagnóstico do carcinoma medular (COOPER et al., 2009).

O diagnóstico mais importante para o câncer de tireoide é feito através de biópsia, conhecida como punção aspirativa por agulha fina (PAAF), também denominada citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), na qual células de uma área suspeita são removidas e analisadas. Esta é a forma mais simples de se descobrir que um nódulo é neoplásico, sendo a ferramenta mais confiável para o diagnóstico do câncer em nódulos de tireoide (CERUTTI, 2007; MACIEL, 1998).

Testes por imagens devem ser realizados de modo a auxiliar a encontrar áreas suspeitas. Além disso, podem auxiliar na localização primária e secundária, e na avaliação do estagiamento e re-estagiamento (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015; GHARIB, 1997).

De modo geral, técnicas como ultrassom e escaneamento por iodo radioativo ($I-131$) podem ser utilizadas na rotina médica para diagnóstico de câncer de tireoide (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

O exame por ultrassom utiliza ondas sonoras para criar imagens de partes do corpo. Os ecos resultantes das ondas sonoras enviadas criam as imagens em preto e branco vistas no monitor. Este exame pode ajudar a determinar se o nódulo da tireoide é sólido ou preenchido com fluido (os nódulos sólidos possuem maior chance de serem cancerosos). Tal exame pode também ser utilizado para determinar o número e tamanho dos nódulos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015; MACIEL, 1998).

O escaneamento com iodo radioativo consiste na administração de uma pequena quantidade de $I-131$, em geral, sob a forma farmacêutica em cápsula ou injetado na veia. Ao longo do tempo, o iodo é absorvido pela glândula tireoide ou por células de origem tireoideana espalhadas pelo corpo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

1.5.2 Tratamento do câncer da tireoide

Para os carcinomas bem diferenciados (papilífero e folicular) o tratamento adequado é a cirurgia através da tireoidectomia total ou parcial em alguns casos.

Nas outras neoplasias da tireoide, o tratamento é através da tireoidectomia total (INCA, [s.d.]).

A complementação com I-131 deve ser sempre utilizada em pacientes de alto risco, com carcinomas bem diferenciados e somente os submetidos à tireoidectomia total (MAIA et al., 2007; INCA, [s.d.]).

1.6 MEDICINA NUCLEAR

É a especialidade médica que utiliza pequenas quantidades de substâncias radioativas ou "traçadores" para diagnosticar ou tratar doenças (ROBILOTTA, 2006).

A medicina nuclear, cuja idade é incerta, teve seus primórdios estabelecidos pela descoberta de isótopos radioativos naturais por Henry Becquerel e pelos experimentos pioneiros de George de Hevesy. Em 1932, Lawrence inventou o ciclotron, possibilitando a produção de radionuclídeos artificiais através do bombardeamento de núcleos com partículas positivas aceleradas. Tal descoberta viabilizou a criação de marcadores radioativos (ROBILOTTA, 2006).

Passada a Segunda Guerra Mundial, ocorreu a descoberta de um novo isótopo radioativo, os emissores de pósitrons, e foi estudado seu uso em aplicações no campo da medicina. Hal Oscar Anger desenvolveu a primeira câmara de coincidência, um dispositivo paralelo com um detector de cintilação convencional num lado do paciente e um detector com um cristal "position-sensitive" no lado oposto. Sendo assim, após a emissão de 1 pósitron e sua consequente aniquilação, era possível a detecção em coincidência dos 2 raios gama emitidos em direções contrárias (FARIA, 2010).



Figura 3: Câmara Anger.
Fonte: Kahn (1996)

A partir do momento em que foi inserida no comércio, a câmara Anger (Figura 3) obteve várias mudanças em seus parâmetros básicos, como o uso de cristais cintiladores de menor tamanho, mais eficazes e também a introdução de novos algoritmos. Porém, na sua essência não houve alteração, sendo amparada no trinômio: cristal cintilador, fotomultiplicadoras e colimadores; o que, na maioria das vezes, acarretou em um grande custo à sensibilidade e ao aumento do tempo de obtenção e processamento das imagens (ZANDONÁ, 2013).

Em 1979, a primeira câmara SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único - foi introduzida por Ronald Jasczack. Paralelo a isto, houve um grande desenvolvimento na descoberta de novos radiofármacos (METTLER; GUIBERTEAU, 2005).

Na técnica SPECT são utilizadas gama câmaras que, unidas aos computadores realizam toda parte de tratamento de dados, auxiliando na visualização e registro das imagens (OLIVEIRA et al., 2006).

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) constitui-se em uma técnica avançada que possui alta sensibilidade na detecção. Esta técnica traz algo muito desejado para o mundo do diagnóstico, a fusão de duas especialidades, tais

como a medicina nuclear e a radiologia. O resultado é a fusão de resultados metabólicos e anatômicos. Portanto, esta combinação de um tomógrafo PET com um tomógrafo computadorizado multi-corte de transmissão veio possibilitar a junção de imagens fisiológicas com imagens anatômicas (WALKER; JARRIT, 1994; ALEXÁNDERSON et al., 2006; MALDONADO; ALENDA, 2006).

De forma resumida, a gama câmara é composta basicamente por (OLIVEIRA et al, 2006).

- Detector: é composto por um ou mais cristais de iodeto de sódio. A junção da radiação y resulta em um sinal luminoso.
- Colimador de chumbo: a escolha do colimador se faz de acordo com o estudo clínico e potencializa o sinal emitido por tubos fotomultiplicadores.

As imagens na medicina nuclear são formadas após a administração oral ou intravenosa de radiofármacos. Estas imagens formadas são analisadas para estudos de tecidos e órgãos (DILWORTH; PARROT, 1998).

Tais medicamentos com finalidade de diagnóstico e terapia, trilham caminhos funcionais e/ou metabólicos específicos no organismo, garantindo, a esse modelo de diagnóstico, um método que outros modelos não possuem. A detecção externa da radiação emitida pelo radiofármaco permite o diagnóstico precoce de muitas doenças, independente do estágio que se encontra (ROBILOTTA, 2006).

Outra enorme vantagem relaciona-se à alta sensibilidade, obtendo informações biológicas mesmo em concentrações de radiofármacos em níveis muito baixos (ROBILOTTA, 2006).

1.7 RADIOFÁRMACOS

Radiofármaco é todo medicamento que, por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade de radiação emitida, pode ser usado no diagnóstico e terapia das enfermidades, independentemente da rota de administração utilizada (ARAÚJO, 2005; OLIVEIRA et al., 2009).

De acordo com Mather (2001), a ciência da radiofarmácia é de grande importância para a especialidade da medicina nuclear. Sem os radiofármacos, procedimentos de diagnóstico e/ou terapia tornar-se-iam inviáveis (OLIVEIRA; CARNEIRO-LEÃO, 2008).

Em 1926, Blumgart e Yens mediram a circulação sanguínea humana com injeção de solução salina exposta ao radônio. Esse foi o primeiro uso de radiofármacos (BLUMGART; YENS, 1926). Mais tarde, em 1938, Hertz, Roberts e Evans utilizaram o I-128 para estudos da função tireoideana em ratos (HERTZ; ROBERTS; EVANS, 1938).

Tendo duas finalidades, os radiofármacos podem ser utilizados para fins diagnósticos, como na forma de traçadores, objetivando analisar alterações fisiológicas. Outra forma, no uso dos radiofármacos, é através da observação de um determinado processo fisiológico ou bioquímico, trazendo como resultado o tempo de sua distribuição e quantificando um processo biológico, tornando sua importância como traçador muito relevante (TEWSON; KROHN, 1998).

Os radiofármacos tiveram duas divisões históricas bem marcantes, comumente denominadas de Fase 1 conhecida como Fase Pré-Tecnécio e Fase 2 denominada Fase Pós-Tecnécio. A Fase Pré-Tecnécio foi publicada na famosa revista *Science*, em junho de 1945, através do artigo do Oak Ridge National Laboratories anunciando a disponibilidade de radionuclídeos ao setor privado. Em um curto espaço de tempo, o Brookhaven National Laboratories iniciou a produção para o setor privado (OLIVEIRA; CARNEIRO-LEÃO, 2008).

Os passos iniciais foram dados no Brasil na década de 50, mais precisamente em 1956, através de um convênio entre o Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e a Universidade de São Paulo (USP), originando o Instituto de Energia Atômica (IEA). Sua produção teve como marco o I-131. Poucos anos mais tarde, em 1963, a produção em escala foi iniciada, tendo em seguida a inserção da produção de radiofármacos (SILVA, 2002).

O uso de radiofármacos, tanto no âmbito do diagnóstico como para uso terapêutico, depende do tipo de emissão nuclear (partículas e/ou fôtons), bem como no tempo de meia vida, ou seja, o tempo necessário para que sua atividade seja reduzida à metade (OLIVEIRA et al., 2006).

1.7.1 Diagnóstico com radiofármacos

Os radiofármacos desempenham função crítica na medicina moderna, primariamente para fins diagnósticos, mas também no monitoramento da progressão de doenças, assim como na avaliação de respostas ao tratamento. O uso da tecnologia por imagem tem crescido e, consequentemente, as prescrições de medicamentos (radiofármacos em especial) com esse propósito (OLIVEIRA; SMITH; CARNEIRO-LEÃO, 2008).

A energia do fóton emitido pelo radionuclídeo na composição do radiofármaco para diagnóstico deve situar-se entre 80 - 300 keV (SAHA, 1998; OLIVEIRA et al., 2006).

Fótons, ou seja, raios com energia abaixo de 80 keV, são absorvidos pelos tecidos, não sendo captados. No entanto, ao superar a energia de 300 KeV, acarretam imagens de má qualidade (OLIVEIRA et al., 2006).

Existem duas gerações de radiofármacos, os de primeira geração, como é o caso do I-131, classificados como radiofármacos de perfusão. Esses são transportados através da corrente sanguínea atingindo o órgão alvo em conjunto com a liberação do fluxo de sangue. Já os radiofármacos de segunda geração, denominados específicos, são guiados por peptídeos e anticorpos, ligando-se a receptores celulares ou sendo carreados para a parte interna de certas células (OLIVEIRA et al., 2006).

1.7.2 Terapia com radiofármacos

Nesse caso, os radiofármacos são compostos por radionuclídeos emissores de partículas ionizantes (α , β), o efeito nocivo da radiação é utilizado para destruição de células neoplásicas. O tipo de partícula que será utilizada depende de vários fatores, entre eles, a distribuição intratumoral, tamanho do tumor, e a farmacocinética do radiofármaco (OLIVEIRA et al., 2006; ARAÚJO, 2005).

A emissão de raios γ pode acompanhar a emissão de partículas, como é o caso do I-131, no entanto, não se traduz em benefício na terapia, tendo como ponto negativo a absorção de radiação. Todavia, quando a energia de fótons γ é adequada para obtenção de imagens, constitui-se em vantagem, propiciando a visualização da biodistribuição (OLIVEIRA et al., 2006).

1.8 RADIOFÁRMACO I-131

De extrema importância para a biossíntese dos hormônios da tireoide, o iodeto, resultante da dieta, é incorporado no trato gastrointestinal (TGI), sendo captado pela tireoide a partir da corrente sanguínea (VAISMAN; ROSENTHAL; CARVALHO, 2004).

Após trabalhos de John Livingood e Glenn T. Seaborg em alvos de Telúrio e separação química, eles identificaram um novo isótopo, o I-131 descoberto na Universidade da Califórnia - Berkeley, no final dos anos 1930 (JOYCE; SWIHART, 2011).

A captação de iodo radioativo (I-131) foi um dos primeiros procedimentos da medicina nuclear diagnóstica. Foi realizado em 1940, utilizando um contador Geiger. A metodologia contemporânea foi introduzida uma década depois (MEIER; KAPLAN, 2001).

Em 1941, o I-131 foi utilizado pela primeira vez no Massachusetts General Hospital, para o tratamento de pacientes com hipertireoidismo. Esse tratamento já vem sendo empregado há décadas, sendo caracterizado como um método de fácil administração, rápido efeito e de custo reduzido (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2004).

O I-131 tem meia vida de 8.04 dias e decai para Xe-130 estável (99%) e ^{m}Xe -131 (1%) com meia vida de 11.8 dias, uma média de partícula β^- e energia de 182 KeV. O decaimento do I-131 é seguido de intensa emissão de raios gama com energia de 364 KeV (81.5%). Outros raios gama incluem 637.0 KeV (7.16%), 284.3 KeV (6.12%), 80.18 KeV (2.62%) (MEIER; KAPLAN, 2001; MUSHTAQ et al., 2013).

Possuindo custo reduzido, maior eficácia na destruição da célula tireoideana e da meia-vida, o I-131 passou a ser o isótopo de escolha, sendo largamente utilizado até os dias de hoje (SOUZA et al., 2006).

Sua descoberta inovou a avaliação e tratamento de doenças da tireoide, podendo ser considerado um dos elementos mais importantes na origem e crescimento da medicina nuclear (JOYCE; SWIHART, 2011).

O I-131 é o medicamento escolhido para diagnóstico e terapia de hipertireoidismo e câncer de tireoide. Em forma de cápsula, proporciona uma maneira adequada e segura ao ser administrado (YU et al., 2002).

1.9 PRODUÇÃO DO I-131

As fontes de produção comuns de I-131 são a fissão do Urânio-235, o que acarreta a geração de uma enorme quantidade de elementos radioativos. A outra forma demonstra-se através da captura de nêutron em alvo contendo Telúrio-130 (MUSHTAQ et al., 2013).

No Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), a produção do I-131 é feita no reator de pesquisa IEA-R1, através da seguinte reação: $^{130}\text{Te} (\text{n}, \gamma) ^{131m}\text{Te} - ^{131}\text{Te} - ^{131}\text{I}$, a irradiação ocorre em alvos contendo dióxido de telúrio (BIGNARDI, 2013).

1.10 CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS

Fazendo parte das boas práticas de fabricação (BPF), o controle de qualidade objetiva garantir que o fármaco não seja disposto para uso até que seja comprovada sua eficácia dentro de padrões estabelecidos na literatura pertinente. Tais literaturas são definidas como farmacopeias, as quais apresentam critérios devidos em suas monografias (KNAPPMANN; MELO, 2010).

A aplicação do controle de qualidade inicia-se pela averiguação das informações contidas na embalagem bem como na bula do medicamento. Os processos de controle (físico-químico e microbiológico) são de extrema importância. Desta forma, experimentos e ensaios físico-químicos comprovam e validam a qualidade de produção do medicamento (KNAPPMANN; MELO, 2010).

As matérias-primas em conjunto com os procedimentos realizados na produção de um medicamento são de extrema importância. Tendo como base todos esses cuidados em sua fabricação, o medicamento irá manter sua qualidade oferecendo eficiência e segurança. Hoje em dia, a disponibilidade de um medicamento genérico no país é bem vasta. Para que haja a intercambialidade entre o medicamento teste e o de referência, é necessária a realização de testes, onde o objetivo será comprovar a qualidade total entre ambos (PUGENS; DONADUZZI; MELO, 2008).

1.10.1 Controle de qualidade de radiofármacos

Desde a década de 1960, os radiofármacos vêm se desenvolvendo, o que se traduz em aumento na relevância dos métodos diagnósticos na medicina nuclear, devido à sua precisão, possibilitando diagnóstico precoce em doenças como o câncer. Tais benefícios só podem ser alcançados quando o processo que envolve os equipamentos, radiofármacos e profissionais, seguir padrões de alta qualidade (FARIA et al., 2011).

O controle de qualidade engloba vários testes e medidas específicas garantindo a pureza, eficácia, segurança biológica, identidade do produto e atividade ideal de um radiofármaco. Estes testes são executados em todas as etapas da fabricação (SAHA, 2010).

O teste físico-químico indica o nível de impurezas radionuclídicas e radioquímicas e determina o pH, força iônica, osmolaridade e o estado físico da amostra. Os testes biológicos indicam a esterilidade, toxicidade e apirogenicidade do material (SAHA, 2010).

1.11 GENÉRICOS E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

Denomina-se genérico o medicamento que contém o mesmo princípio ativo com dosagem idêntica e mesma forma farmacêutica, possuindo mesma via de administração e indicação de tratamento do medicamento inovador (ANVISA, 2004).

O surgimento dos medicamentos genéricos originou-se nos Estados Unidos da América (EUA), na década de 60, tendo como objetivo principal a redução dos custos, com consequente aumento da acessibilidade no uso dos medicamentos por parte da população americana, mas mantendo o tripé: qualidade, segurança e eficácia. Todavia, somente na década de 80, o mercado de genéricos nos Estados Unidos da América foi regulamentado, por meio do ato *"The Drug Price Competition and Patent Term Restoration"* servindo de base para muitos países incluindo o Brasil (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, 2011).

A política americana pavimentou o alicerce para a padronização dos genéricos; em especial para a comprovação da eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos genéricos. Nesse sentido, a Bioequivalência passou a ser o teste oficial, juntamente com a Equivalência Farmacêutica. Desta forma, a indústria de medicamentos ganhou competitividade, oferecendo genéricos com qualidade comprovada (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, 2011).

Na América Latina, essa política teve como marco o Acordo TRIPS (Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio), contudo, apenas o Brasil possui uma política de medicamentos genéricos. Alguns países, como Argentina e México, possuem uma legislação que exige a comprovação da bioequivalência, mas não associada à política de genéricos (MARÍN, 2003; DUARTE, 2012).

A regulamentação no Brasil se deu em definitivo com a publicação da Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, conhecida como Lei dos Genéricos

(ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, 2011; BRASIL, 1999).

Os medicamentos genéricos, por possuírem em suas fórmulas a composição idêntica aos medicamentos de referência, ou seja, aos que lhes deram origem, permitem, redução de gastos em pesquisas e propagandas. Com isso, diminuem consideravelmente seus preços. Devem ser no mínimo 35% mais baratos que os medicamentos de referência, porém na prática, custam 56% menos. Hoje em dia, a maior parte das doenças já pode ser tratada com a utilização dos medicamentos genéricos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, 2011; DIAS; ROMANO-LIEBER 2006).

A Lei nº 9.787, de 1999, autoriza a troca do medicamento original pelo uso do genérico sem gerar nenhum problema para a saúde do paciente. Essa troca deve ser feita apenas pelo médico ou pelo farmacêutico. O medicamento é comercializado obrigatoriamente com o nome de seu princípio ativo, em uma embalagem com tarja amarela e a letra G em destaque (PORTAL BRASIL, 2012).

No Brasil, a equivalência farmacêutica e a bioequivalência de um medicamento precisam ser comprovadas antes do seu registro como genérico (ARAÚJO et al., 2010; BRUM et al., 2012).

Equivalentes farmacêuticos são produtos que contém quantidades idênticas do mesmo princípio ativo. Isto é, mesmo sal, base ou éster da mesma molécula ativa, podendo ou não conter excipientes idênticos. Com padrões aplicáveis nos quesitos de identidade, pureza, qualidade, concentração, uniformidade de conteúdo, tempos de desintegração e dissolução. Tudo isso seguindo as especificações atualizadas da Farmacopeia Brasileira (ARAÚJO et al., 2010; PIANETTI, 2007).

De acordo com a RDC (ANVISA) Nº 31/2010 em seu Art. 2º parágrafo XIII

Equivalentes Farmacêuticos: são medicamentos que possuem a mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, na ausência desses, com outros padrões de qualidade e desempenho. Formas

farmacêuticas de liberação modificada que requerem reservatório ou excesso podem conter ou não a mesma quantidade da substância ativa, desde que liberem quantidades idênticas da mesma substância ativa em um mesmo intervalo posológico (ANVISA, 2010).

Produtos de fabricantes distintos têm gerado muitas investigações científicas nos últimos anos. Deve-se lembrar, contudo, que tanto o método de fabricação quanto a escolha das matérias-primas estão correlacionados à velocidade e dimensão em que uma forma farmacêutica fica disponível para absorção pelo organismo. Sendo assim, no momento em que um fármaco é fabricado em diferentes formas farmacêuticas, sua eficiência pode ser alterada e até mesmo tornar-se ineficaz. O fator preponderante para que não ocorra a equivalência farmacêutica, são materiais de formulações ou métodos divergentes de fabricação (STORPIRTIS, 2004).

Quando são utilizados em formas sólidas orais, as características que o fármaco possui tanto podem melhorar como dificultar a dissolução bem como as técnicas de fabricação. Sendo assim, formas sólidas que possuem rápida liberação ou que são modificadas, podem gerar irregularidades em relação à biodisponibilidade consequentemente na bioequivalência (BRUM et al., 2012).

Os centros de equivalência farmacêutica são laboratórios especializados em pesquisas e estudos para definir a equivalência farmacêutica entre os medicamentos de referência e os produtos que estão aguardando para serem registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos padrões de medicamento genérico ou medicamento similar (ANVISA, 2010; STORPIRTIS et al., 2004).

Conforme a RDC (ANVISA) Nº 31/2010 em seu Art. 2º parágrafo III

Centro de Equivalência Farmacêutica: laboratório habilitado pela Anvisa que realiza os ensaios físico-químicos mínimos e, quando aplicáveis, microbiológicos ou biológicos mínimos dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, de pelo menos uma das formas farmacêuticas: sólidas, líquidas e semi-sólidas, responsabilizando-se técnica e juridicamente pela veracidade dos dados e informações constantes dos estudos, nos termos desta Resolução, sem prejuízo das atribuições do Patrocinador do Estudo (ANVISA, 2010)

Em alguns casos, para se registrar determinados medicamentos genéricos, o teste de bioequivalência não é exigido. As soluções aquosas injetáveis por via intravenosa são um exemplo disso. Dessa forma, o fármaco já está dissolvido, garantindo 100% de biodisponibilidade (ARAÚJO et al., 2010; STORPIRTIS et al., 2004).

Existem também algumas soluções aquosas de administração oral que apresentam o fármaco já diluído e em ótimo estado para ser absorvido pelo organismo. Em outros países, esses medicamentos demonstraram não haver necessidade de comprovar a bioequivalência do genérico em comparação com o de referência para fins de registro (ARAÚJO et al., 2010; STORPIRTIS et al., 2004).

1.12 RADIOFÁRMACOS GENÉRICOS NO MUNDO

Nos Estados Unidos da América (EUA), a Bio-Nucleonics é a única empresa com foco no desenvolvimento e produção de radiofármacos genéricos, sendo aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), Comissão Reguladora Nuclear dos EUA, e pelo Conselho de Farmácia da Flórida. Essa empresa é experiente na fabricação de produtos de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e as Boas Práticas de Laboratório (BPL). O atual mercado necessita de radiofármacos genéricos a preços acessíveis. Os medicamentos passam por rigorosos testes de validação e controle de qualidade (BIO-NUCLEONICS, 2014).

Na Europa, mais precisamente em Berlim, a empresa Eckert & Ziegler, AG, especializada em produtos para o tratamento do câncer, recebeu autorização para produzir um novo marcador de câncer de próstata. Esta empresa pretende adicionar à linha de produção outros radiofármacos genéricos para exames PET (AUTHORIZATION, 2006).

1.13 DISSOLUÇÃO E PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O processo de liberação do fármaco de uma apresentação farmacêutica sólida oral pode englobar três etapas: desintegração, desagregação e dissolução.

Contudo, a dissolução é a única presente em todas as formas farmacêuticas existentes (CHORILLI et al., 2010; SERRA; STORPIRTIS, 2007).

A dissolução pode ser interpretada como o processo onde o princípio ativo ou os princípios ativos do medicamento são liberados e absorvidos pelo organismo. Estudos de dissolução passaram a ser de suma importância para garantir a qualidade das formulações farmacêuticas, da mesma forma que para assegurar a melhoria das mesmas ao longo de seu desenvolvimento. O teste de dissolução relaciona a quantidade de fármaco dissolvida em função do tempo (CHORILLI et al., 2010; MUNIZ; OLIVEIRA JUNIOR; GARCIA, 2012).

A absorção de uma forma farmacêutica sólida após administração oral depende da liberação da substância administrada, da dissolução da droga sob condições fisiológicas e da permeabilidade através do trato gastrointestinal (TGI) (UNITED STATES, 1997; LOURENÇO et al., 2013). O impacto da qualidade da dissolução de formas farmacêuticas, em especial as formas farmacêuticas sólidas orais, é enorme. Dessa forma, mister se faz necessário o desenvolvimento de testes *in vitro* que tornem possível extrapolar como a dissolução se comportará *in vivo* (ARANCÍBIA, 1991).

Testes de dissolução avaliam a performance do medicamento em equipamentos que mimetizam o trato gastrointestinal, sendo possível mensurar e realizar comparações cinéticas e de eficiência de dissolução de um produto. Existindo três modalidades de ensaios de dissolução: único ponto de coleta, dois pontos de coleta e os testes de perfis de dissolução constituídos por vários pontos de coleta. Este último entrega resultados mais conclusivos. Os ensaios de perfil de dissolução, não podem ser entendidos como simples medição da taxa de solubilidade pelo tempo de um determinado fármaco. O perfil de dissolução engloba complexidades farmacocinéticas e biofarmacêuticas que o dotam de especificidade técnica na Política Nacional dos Genéricos. Em resumo, o perfil de dissolução avalia a interface entre os diversos componentes da formulação e o solvente, e sua interação no sistema *in vivo* (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; CHORILLI et al., 2010).

É importante aprimorar ensaios de dissolução, prevendo a total eficácia do comportamento *in vivo* das formas farmacêuticas, levando em consideração não

apenas a diminuição dos custos e os trabalhos que são realizados no desenvolvimento de uma forma farmacêutica, mas também estudos clínicos e um controle de qualidade mais exigente, consequentemente, trazendo maior segurança (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

As velocidades da dissolução e da liberação *in vitro* sofrem influência de diversos elementos, que podem ser separados em três categorias: propriedades físico-químicas do fármaco, partes da forma farmacêutica e ensaio de dissolução utilizado. A eficiência de um medicamento logo depois da sua administração por via oral pode ser atingida por diversos fatores inerentes ao fármaco e suas características (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Propor teste de intercomparação (equivalência farmacêutica) para cápsulas de I-131, visando a possibilidade de radiofármacos genéricos no Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar perfil de dissolução de cápsula de I-131.
- Realizar ensaio de estabilidade em solução em 48 horas para cápsula de I-131.
- Propor, ineditamente, a adoção da equivalência farmacêutica para radiofármacos sólidos orais como método de escolha para promover a Lei de Genéricos em Radiofarmácia.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS UTILIZADOS

Para realização deste trabalho foram utilizados os materiais descritos a seguir:

- Duas cápsulas de I-131 fabricadas pelo IPEN (Lote – 511CP0004)
- Água destilada

3.2 EQUIPAMENTOS E INSTRUMENTOS

Ao realizar este trabalho científico, foram utilizados os equipamentos e instrumentos listados:

- Dissolutor de comprimidos e cápsulas Nova Ética modelo 299/1-1 cuba
- Contador gama Perkin Elmer 2470 modelo Wizard
- Seringa de 10ml
- Tubo cateter
- Aparato (cesta) para cápsulas Nova Ética

4. METODOLOGIA

O teste de dissolução (conforme Tabela 2) foi realizado de acordo com a Farmacopéia Americana - USP XXIII (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1995) para determinar o perfil de dissolução para cápsulas de I-131.

Meio de dissolução	Água destilada
Volume do meio de dissolução	900 ml
Aparelhagem	Cesta
Rotações	90 rpm
Tempos de coleta (min)	5, 15, 30, 45, 90

Tabela 2. Parâmetros para a realização do perfil de dissolução em cápsulas de I-131.

Este experimento seguiu a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 27, de 17 de maio de 2012 da ANVISA que dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos (ANVISA, 2012), bem como da Resolução – RE 899/03, de 29 de maio de 2003 da ANVISA que determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos” (ANVISA, 2003).

4.1 ESTUDO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO PARA CÁPSULAS DE I-131

Neste ensaio feito em parceria com a Universidade Estadual da Zona Oeste (UEZO), utilizou-se (Figuras 4 a, b, c) um dissolutor de comprimidos e cápsulas (NOVA ÉTICA, MOD.299/1-1 cuba) (Figura 4a) onde a cápsula de I-131 que estava armazenada na embalagem blindada (Figura 5) era inserida dentro da cesta (Figura 4c), para que a cápsula não flutuasse em meio aquoso; conectada à haste que se revolvia a 90 rotações por minuto (RPM), para solubilização da cápsula, uma vez que a cesta estava inserida na cuba disposta a uma distância de 25 ± 2mm a partir do fundo da cuba de vidro (Figura 4b).

A cuba continha 900 mL de água destilada, mantida a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Alíquotas de 1 mL eram retiradas em tempos pré-determinados (5, 15, 30, 45 e 90 minutos) através do cateter coletor. A reposição de água destilada idêntica à alíquota retirada em cada um dos tempos era realizada imediatamente após cada amostragem empregando-se o mesmo meio e mesma temperatura.

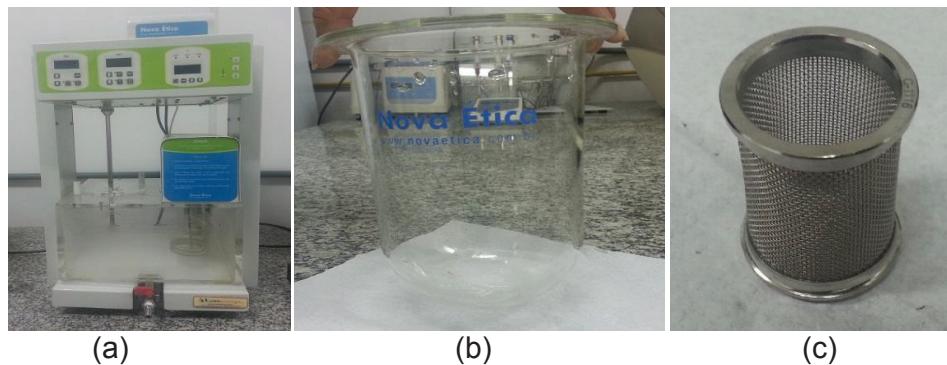


Figura 4. a) Dissolutor Nova Ética, modelo 299/1-1 cuba. (b) Cuba de vidro com fundo côncavo. (c) Cesta metálica. (d) Representação esquemática da cuba de dissolução e haste rotatória acoplada à cesta. Fonte: Farmacopéia Brasileira 4^a edição, 1998.



Figura 5. Embalagem blindada contendo 2 cápsulas de I-131.

As amostras foram dispostas em tubos de ensaio e colocadas em um contador gama para que sua radiação expressa em contagens por minuto fosse obtida (Perkin Elmer 2470 modelo Wizard) (Figura 6).



Figura 6. Contador gama Perkin Elmer 2470 modelo Wizard.

4.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE PARA CÁPSULAS DE I-131

Para cada uma das duas cápsulas analisadas, foi executado teste de estabilidade. Alíquotas de 1 mL foram retiradas da solução logo após o experimento para análise do perfil de dissolução. Sendo assim, em 93 minutos de experimento foi coletado 1 mL respectivo a cada cápsula e disposto em tubo de ensaio. Estes tubos foram reservados à temperatura ambiente pelo período de 48 horas. Passado esse tempo, ambas as amostras foram dispostas no contador gama Perkin Elmer para análise das contagens por minuto.

4.3 PROPOSTA DE ADOÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÉUTICA PARA RADIOFÁRMACOS SÓLIDOS ORAIS

O perfil de dissolução é um dos principais parâmetros para formas farmacêuticas sólidas orais a ser adotado para obtenção da equivalência farmacêutica. Portanto, o presente trabalho inicia essa proposta com o uso do I-131 em cápsula, por se tratar de uma excelente forma de administração.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

As aferições de radiação gama emitida pelas amostras das cápsulas de I-131 em tempos variados de 5 a 90 minutos, após inicio do teste de dissolução da cápsula em meio aquoso como já descrito, estão dispostas na Tabela 3.

Tempo (min)	Contagens por minuto (CPM) cápsula 1	Contagens por minuto (CPM) cápsula 2	Média das CPM
5	342817,7	353152,1	347984,9
15	555403,1	582859,6	569131,3
30	479457,2	500057,6	489757,4
45	539002,4	565274,4	552138,4
90	556182,1	584133,8	570157,9

Tabela 3. Determinação das contagens por minuto em relação aos tempos pré-determinados das cápsulas de I-131.

Para avaliar o perfil de dissolução das cápsulas foram gerados gráficos com base nos dados CPM x Tempo (min):

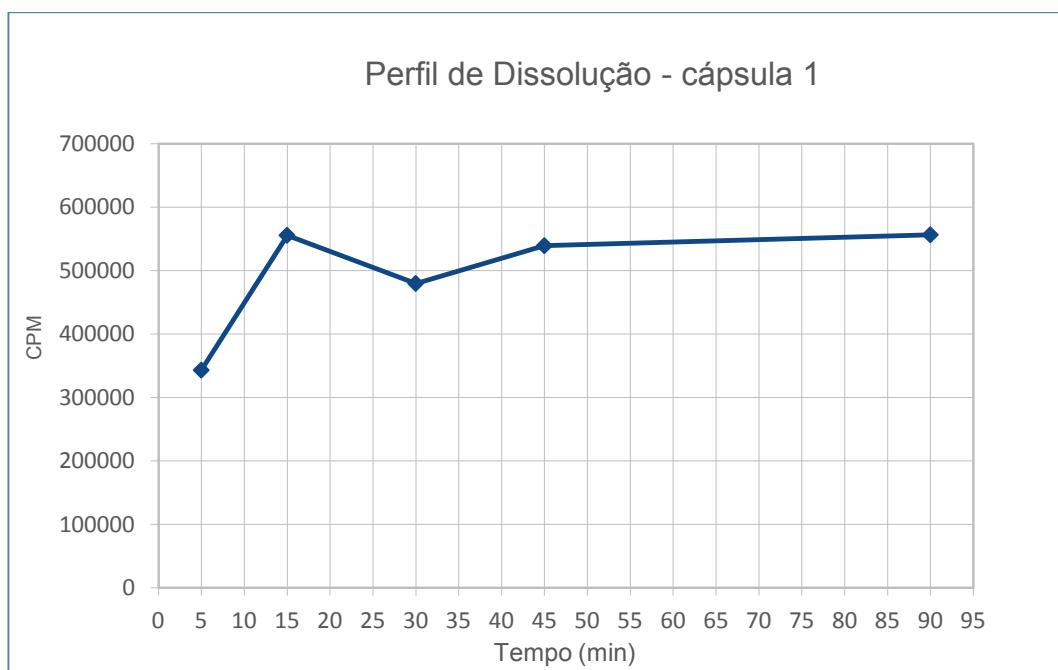


Figura 7. Representação gráfica do perfil de dissolução da cápsula 1 de I-131.

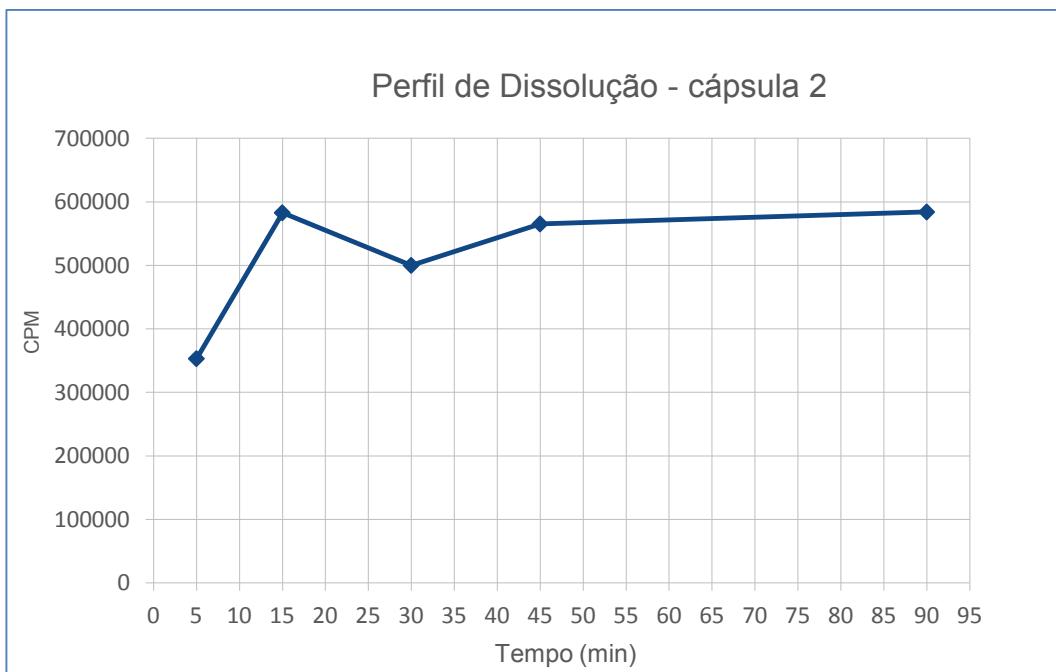


Figura 8. Representação gráfica do perfil de dissolução da cápsula 2 de I-131.

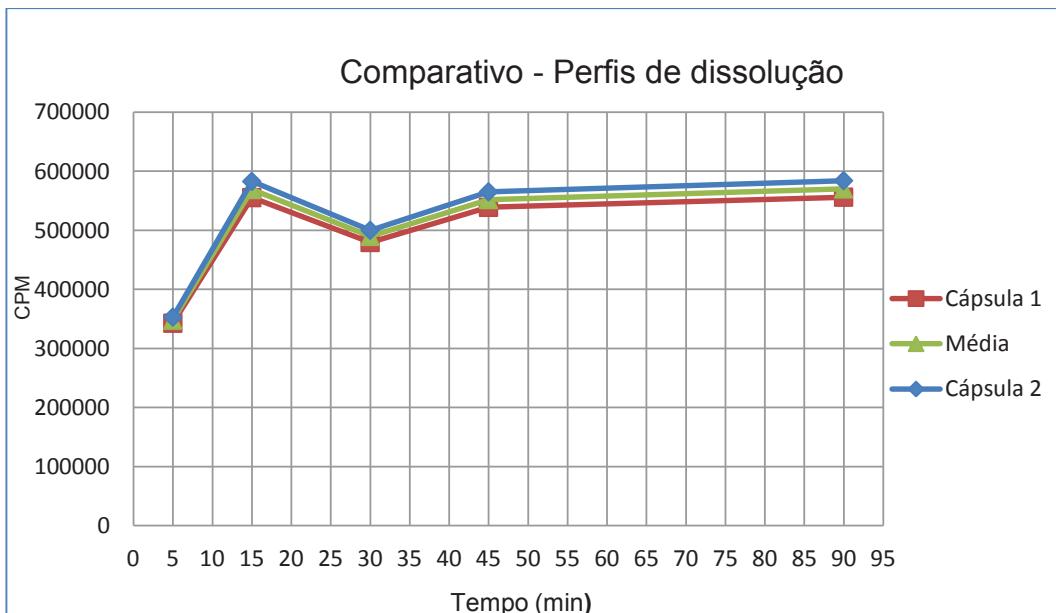


Figura 9. Comparativo entre perfis de dissolução das cápsulas 1 e 2 de I-131.

A dissolução de cápsulas compreende um processo em que se libera a forma livre do princípio ativo no meio biológico. Nesse trabalho, isso foi mimetizado ao utilizar um dissolutor de comprimidos e cápsulas. Como visualizado nas Figuras 7 e 8, as cápsulas apresentam um perfil de dissolução, onde, por volta de 30 minutos, há um leve caimento na taxa de liberação de radiação gama. Como esta taxa tem uma representatividade menor que 5% da liberação total, pode ser desconsiderada e a atividade da cápsula é tida como constante.

Esse comportamento pode ser explicado pela reversão química momentânea, onde o composto que sofre a solubilização pode ser rearranjado; neste caso, o iodo complexado pela fórmula. Portanto, o decaimento, em 30 minutos, não é um erro, é uma característica química que ocorre durante a dissolução.

Em equivalência farmacêutica, o perfil de dissolução é apenas um dos parâmetros para elaboração de um genérico. Tendo em vista que para análises futuras os padrões não podem ser diferenciados dos apresentados em 20% pelo fato do perfil de dissolução ter se mantido adequado.

O tempo para liberação do princípio ativo é constante a partir dos 45 minutos, onde ocorre a formação da curva em platô, como visto no gráfico, sendo, esse, o ponto base da liberação total.

5.2 ESTABILIDADE EM 48 HORAS

Para cada cápsula de I-131, foi coletada alíquota de 1 mL e disposta em tubo de ensaio no tempo de 93 minutos (dia do experimento), para estudo da análise da estabilidade em 48 horas.

As contagens em 93 minutos de experimento e das 48 horas seguintes são mostradas na tabela 4:

Experimento (93min)	Estabilidade (48 horas)
(Cápsula 1) CPM = 552767.8	CPM = 458842.4
(Cápsula 2) CPM = 621484.4	CPM = 517454.1

Tabela 4. Contagens no dia do experimento e contagens obtidas nas 48 horas seguintes.

O teste de estabilidade neste estudo teve como objetivo demonstrar o quanto do I-131 é realmente factível da ocorrência de uma reversão química severa a ponto de ser retirado da solução.

Como se manteve um platô, é necessário entender que a queda demonstrada em 30 minutos não ocorrerá posteriormente, ou seja, o platô será mantido. Desta forma a solução estabilizada em 48 horas demonstra que o I-131 continua presente na solução como demonstrado na Figura 10:

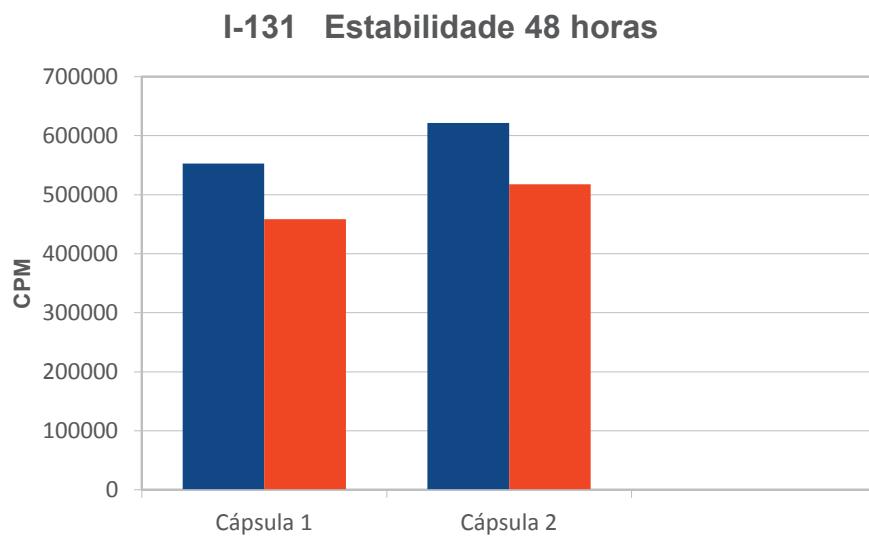


Figura 10. Estabilidade em 48 horas em relação ao dia do experimento.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho conseguiu, ainda que minimamente, estabelecer parâmetros para a aplicação da política de genéricos para radiofármacos sólidos orais.

Estudos prospectivos devem ser efetuados de modo a avaliar em escala maior a aplicação da técnica de perfil de dissolução para radiofármacos sólidos orais.

O trabalho propõe ainda um debate nacional à política de genéricos, com a inserção de novos produtos, em especial, radiofármacos.

REFERÊNCIAS

ALEXÁNDERSON, E. et al. Comparison of FDG-PET with thallium SPECT in the assessment of myocardial viability. Asegmental models analysis. **Archivos de Cardiología de Mexico**, México, v. 76, n.1, p. 9-15, 2006.

ALMEIDA, Vera Lucia de et al. Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p.118-129, 2005.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2015**. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2015.

ANDRADE, Vânia A.; GROSS, Jorge L.; MAIA, Ana L. Iodo radioativo no manejo do hipertireoidismo da doença de Graves. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 159-165, fev. 2004.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamento Genérico**. 2004. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/A%ssunto+de+Interesse/Medicamentos+genericos/Medicamento+Generico>>. Acesso em: 15 de mar. 2015.

_____. Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/564310004b60537e891f9baf8fded4db/RDC+27+12+-+Valida%C3%A7%C3%A3o+de+M%C3%A9todos+Bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 10 mar. 2015.

_____. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/89d63480474597439fb9df3fbc4c6735/RDC_31_2010_Dispo%C3%85e+sobre+a+realiza%C3%A7%C3%A3o+dos+Estudos+de+Equival%C3%A7%C3%A3o+Farmac%C3%AAutica+e+de+Perfil+de+Dissolu%C3%A7%C3%A3o+Comparativo.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 10 mar. 2015.

_____. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4983b0004745975da005f43fbc4c6735/RE_899_2003_Determina+a+publica%C3%A7%C3%A3o+do+Guia+para+valida%C3%A7%C3%A3o+de+m%C3%A9todos+anal%C3%ADticos+e+bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 15 jan. 2015.

ARANCÍBIA, A. Calidad biofarmacêutica: Estudios in Vitro y in vivo. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, Buenos Aires, v. 10, n.2, p. 123-133, 1991.

ARAÚJO, Elaine B. A utilização do elemento tecnécio-99m no diagnóstico de patologias e disfunções dos seres vivos. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, São Paulo, n. 6, jul. 2005. Disponível em: <<http://qnesc.sbj.org.br/online/cadernos/06/a08.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2015.

_____. Radiação na medicina. In: MANUAL DE BIOSSEGURANÇA - Parte 5: **Radiações**. Salvador: Diretoria de Vigilância e Controle Sanitário - DIVISA, 2001. Cap. 22, p. 401. Disponível em: <http://www.ccs.saude.gov.br/visa/publicacoes/arquivos/P5_Radia%C3%A7%C3%B5es.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2015.

ARAÚJO, Lorena U. et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 28, n. 6, p. 480-492, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS. **História**, 2011. Disponível em: <<http://www.progenericos.org.br/index.php/historia>>. Acesso em: 20 abr. 2015.

AUTHORIZATION to produce prostate cancer tracer received by Eckert & Ziegler. **Science Letter**, New York, p. 1350, 21 Mar. 2006. Disponível em: <<http://go.galegroup.com/ps/i.do?id=GALE%7CA246307728&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w&asid=e412746d0ec4b8500bda814479027cef>>. Acesso em: 15 jul. 2015.

BIGNARDI, Aline M. T. **Desenvolvimento de método de recuperação de ¹³¹I no processo de produção de ⁹⁹Mo pela fissão de ²³⁵U**. 2013. 64 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear-Aplicações) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, autarquia associada à Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.

BIO-NUCLEONICS. **About Bio-Nucleonics**. 2014. Disponível em: <<http://www.bionucleonics.com/our-company/>>. Acesso em: 15 jul. 2015.

BLUMGART, H.L.; YENS, O. C. Studies on the velocity of blood flow: I. the method utilized. **Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 4, n.1, p. 1-13, 1926.

BRASIL. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9787.htm>. Acesso em: 10 mar. 2015.

BRUM, Thiele F. de et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012.

CARVALHO, Gisah A. de; GRAF, Hans. Carcinoma indiferenciado de tireóide. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 5, p. 719-724, Oct. 2005.

CERUTTI, Janete M. Nódulos com diagnóstico de padrão folicular: marcadores biológicos são o futuro? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 5, p 832-842, 2007.

CHORILLI, M. et al. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 31, n. 1, p. 69-73, 2010.

CHOW, Sin-Ming et al. Follicular Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors and the Role of Radioiodine. **Cancer**, Hoboken, v. 95, n. 3, p. 488-498, Aug. 2002.

COLLIN, A.-C. et al. Chirurgie d'exérèse élargie et reconstruction cervicale pour cancer anaplasique de la thyroïde. À propos d'un cas. **Annales de Chirurgie**, Paris, v. 131, n. 10, p. 631-635, Dec. 2006.

COOPER, David S. et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. **Thyroid**, New York, v. 19, n. 11, p.1167-1214, Nov. 2009.

DIAS, Claudia R. C.; ROMANO-LIEBER, Nicolina S. Processo da implantação da política de medicamentos genéricos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 1661-1669, ago. 2006.

DILWORTH, J.R.; PARROT, S.J. The biomedical chemistry of thecnetium and rhenium. **Chemical Society Reviews**, London, v. 27, n. 1, p. 43- 55, 1998.

DUARTE, Isabella M. D. **Medicamentos genéricos, análise após 10 anos de Brasil**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Sociedade, Tecnologia e Meio Ambiente – Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, 2012.

FARIA, Daniele de Paula et al. Avaliação dos custos para realização de controles de qualidade de radiofármacos marcados com [99mTc]tecnécio em serviços de medicina nuclear no Brasil. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 47-51, 2011.

FARIA, Diogo A. B. **Segmentação, Reconstrução e Quantificação 3D de Estruturas em Imagens Médicas – Aplicação em Imagem Funcional e Metabólica**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto. Porto, 2010.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 1998.

GHARIB, H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 26, n. 4, p. 777–800, 1997.

GOFFREDO, Paolo; ROMAN, Sanziana A.; SOSA, Julie A. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. **Cancer**, Hoboken, v. 119, n. 3, p. 504-11, Feb. 2013.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HERTZ, S.; ROBERTS, A.; EVANS, R. D. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, Washington, v. 38, n. 4, p.510-513, 1938.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Bases Técnicas Para Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade APAC - Oncologia**. Rio de Janeiro: INCA, 2003.

_____. Brasil lidera definição de políticas de prevenção do câncer para América Latina e Caribe. 2007. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/releases/press_release_view_arq.asp?ID=1603>. Acesso em: 15 jan. 2015.

_____. **Câncer da Tireoide**, [s.d]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2187>. Acesso em: 10 jan. 2015.

_____. **Estimativa 2014. Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2015.

_____. **O que é o câncer?** 2011. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 15 jan. 2015.

_____. **TNM: classificação de tumores malignos**. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254 p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf>>. Acesso em 10 mar. 2015.

JOYCE, J. M.; SWIHART, A. Thyroid: Nuclear Medicine Update. **Radiologic Clinics of North America**, v. 49, n. 3, p.425-434, May 2011.

KAHN, J. **From Radiosotopes to Medical Imaging, History of Nuclear Medicine Written at Berkeley**. Califórnia: Berkeley Lab, 1996.

KAZAURE, Hadiza S.; ROMAN, Sanziana A.; SOSA, Julie A. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients. **Cancer**, Hoboken, v. 118, n. 3, p. 620-7, Feb. 2012.

KNAPPMANN, André L.; MELO, Eduardo B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 3, p. 3467-3476, 2010.

LARSEN, P.R. et al. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: LARSEN, P.R. et al. (eds.). **Williams Textbook of Endocrinology**. Philadelphia: WB Saunders, 2003, p. 331-373.

LOURENÇO, Felipe R. et al. Comparison of dissolution profile of extended-release oral dosage forms - two one-sided equivalence test. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 367-371, June 2013.

MACIEL, R. M. B. Carcinoma diferenciado da tireóide (Papilífero e Folicular): diagnóstico e conduta. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 299-305, Aug. 1998.

MAIA, Ana L. S. et al . Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 867-893, jul. 2007.

MALDONADO, A.; ALENDA, J. G. La imagen anatomo-metabólica PET-CT em El carcinoma de origen desconocido. **Oncología (Barcelona)**, Madrid, v. 29, n.3, p. 9-10, 2006.

MANADAS, Rui; PINA, Maria E.; VEIGA , Francisco. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARÍN, Nelly. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

MATHER, Stephen J. Innovation in radiopharmacy: Progress and constraints? **European Journal of Nuclear Medicine**, London, v. 28, n.4, p. 405-407, Oct, 2001.

MEIER, Donald A.; KAPLAN, Michael M. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 291-313, 2001.

METTLER, F. A.; GUIBERTEAU, M. J. **Essentials of nuclear medicine imaging**. New Mexico: Elsevier Health Sciences, 2005.

MUNIZ, Gabriela S. de O. ; OLIVEIRA JÚNIOR, Antônio Z.; GARCIA, Maria T. J. Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 33, n. 3, p. 361-371, 2012.

MUSHTAQ, A. et al. **Separation of fission Iodine-131**. Aug. 2013. Disponível em: <<file:///D:/Usu%C3%A1rios/tmneves/Downloads/Separation%20of%20fission%20lodge-131.pdf>>. Acesso em: 21 jul. 2015.

OLIVEIRA, Ralph S. et al. Radiofármacos, Radiofarmácia e Medicina Nuclear. **Infarma**, Brasília, v. 21, n. 9-10, p. 3-6, 2009.

OLIVEIRA, Ralph S.; CARNEIRO-LEÃO, Ana Maria A. História da radiofarmácia e as implicações da emenda constitucional n. 49. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 377-382, 2008.

OLIVEIRA, Ralph S. ; SMITH, Sheila W. ; CARNEIRO- LEÃO, Ana Maria A. Radiopharmaceuticals drug interactions: a critical review, **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 80, n..4, p. 665-675, dez. 2008.

OLIVEIRA, Rita et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2, p.151- 165, 2006.

PIANETTI, Gerson A. **Equivalência Farmacêutica**, 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bioequivalencia/eventos/i_encontro_nacional/apresentacao17.pdf. Acesso em: 15 jul. 2015.

PORTAL BRASIL. **Vendas de medicamentos genéricos no Brasil quadruplicam em dez anos**. 2012. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/08/vendas-de-medicamentos-genericos-no-brasil-quadruplica-em-dez-anos>. Acesso em: 15 jul. 2015.

PUGENS, Ana M.; DONADUZZI, Carmen M.; MELO, Eduardo B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiania, v. 5, n. 1, p. 32-45, fev. 2008. Disponível em: <<http://h200137217135.ufg.br/index.php/REF/article/viewFile/4612/3934>>. Acesso em: 20 abr, 2015.

ROBIOTTA, Cecil C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 20, n. 2/3, p. 134-142, 2006.

SAHA, Gopal B. **Fundamentals of nuclear pharmacy**. 4. ed. New York: Springer-Verlag, 1998, p. 34-170.

_____. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**. 6. ed. New York: Springer-Verlag, 2010, p.80-87.

SERRA, Cristina H. dos R.; STORPIRTIS, Silvia. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 43, n. 1, p.79-89, 2007.

SILVA, Alessandra E.; SERAKIDES, Rogéria; CASSALI, Geovanni D. Carcinogênese Hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.2, p.625-633, mar-abr, 2004.

SILVA, Nanci Costa da. Histórico das biociências nucleares: evolução das biociências nucleares no Brasil – de 1942 a 2001. **Alasbim Journal**, Santiago de Chile, v.4, n.14, p. 1-5, 2002.

SIPOS, J. A.; MAZZAFERRI, E. L. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. **Clinical Oncology**, London, v.22, n.6, p. 395-404, 2010, p. 395-404.

SOUZA, Marcus V. L. et al. Efeito do propiltiouracil sobre a eficácia da dose terapêutica de iodo radioativo ($I-131$) no hipertiroidismo por doença de graves. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 6, p. 1088-1095, dez. 2006.

STORPIRTIS, Silvia et al. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas**. Abril 2004. 19 p. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos_referencia.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2015.

TEWSON, Timothy J.; KROHN, Kenneth, A. Pet radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects. **Seminars in Nuclear Medicine**, Seattle, v. 28, n. 3, p.221-234, July 1998.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms**. Rockville: FDA, 1997. v. 1, 11p.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. Dissolution. In: UNITED STATES PHARMACOPEIA 23rd ed. rev. - THE NATIONAL FORMULARY 18th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, 1995. P. 1791-1793.

VAISMAN, Mário; ROSENTHAL, Doris; CARVALHO, Denise. Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.48, n.1, p. 9-15, fev. 2004.

WALKER, B.; JARRIT, P. Basic Sciences of Nuclear Medicine. In: MURRAY I.; ELL, P. (eds.). **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. London: Churchill Livingstone, 1994.

WIER, F. A.; FARLEY, C. L. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. **Journal of Midwifery & Women's Health**, Malden, v. 51, n. 3, p. 152–158, 2006.

YU, M.-D. et al. The Effect of Formulation on Reduced Radioiodide Thyroid Uptake. **Journal of Nuclear Medicine**, New York, v. 43, n.1, p. 56-60, Jan. 2002.

ZANDONÁ, Ednaldo A. **Quantificação da resolução do Sistema SPECTCZT através do uso da Função de Transferência Modulada (MTF).** Dissertação (Mestrado em Biologia de Processos e Sistemas) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu, 2013.

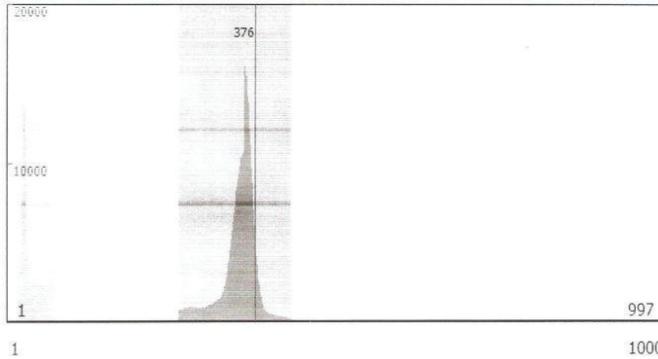
ANEXOS

Anexo A: Parâmetros obtidos do equipamento Perkin Elmer 2470 modelo Wizard

Wizard[®] Live display printout 3/25/2015

Page 1/1

Measurement type	Assay measurement
Protocol ID	3
Protocol name	Mario
Repeat	1 / 1
Time	00:00:44 / 00:01:00
Total CPM	1052296
Window CPM	1052296
Marker CPM	5235
Protocol ID	3
Name	Mario
Description	Capsula de iodo 131
Isotopes	I-131 (ID: 25) I-125 (ID: 1)
Counting time (s)	60
Repeat	1
Low counts reject	No
Max counts limit	No
Dynamic windows	Yes
Spillover correction	Yes
Background correction	Yes
Decay correction	Assay start
Export results to directory	No
Use assay calculation protocol	No



Anexo B: Teste de dissolução Farmacopeia Americana XXIII

USP 23

Physical Tests / Dissolution (711) 1791

Apparatus

The apparatus¹ consists of a basket-rack assembly, a 1000-mL, low-form beaker for the immersion fluid, a thermostatic arrangement for heating the fluid between 35° and 39°, and a device for raising and lowering the basket in the immersion fluid, at a constant frequency rate between 29 and 32 cycles per minute through a distance of not less than 5.3 cm and not more than 5.7 cm. The volume of the fluid in the vessel is such that at the highest point of the upward stroke the wire mesh remains at least 2.5 cm below the surface of the fluid and descends to not less than 2.5 cm from the bottom of the vessel on the downward stroke. The time required for the upward stroke is equal to the time required for the downward stroke, and the change in stroke direction is a smooth transition, rather than an abrupt reversal of motion. The basket-rack assembly moves vertically along its axis. There is no appreciable horizontal motion or movement of the axis from the vertical.

Basket-rack Assembly—The basket-rack assembly consists of six open-ended transparent tubes, each 7.75 ± 0.25 cm long and having an inside diameter of approximately 21.5 mm and a wall approximately 2 mm thick; the tubes are held in a vertical position by two plastic plates, each about 9 cm in diameter and 6 mm in thickness, with six holes, each about 24 mm in diameter, equidistant from the center of the plate and equally spaced from one another. Attached to the under surface of the lower plate is 10-mesh No. 23 (0.025-inch) W. and M. gauge woven stainless-steel wire cloth having a plain square weave. The parts of the apparatus are assembled and rigidly held by means of three bolts passing through the two plastic plates. A suitable means is provided to suspend the basket-rack assembly from the raising and lowering device using a point on its axis.

The design of the basket-rack assembly may be varied somewhat provided the specifications for the glass tubes and the screen mesh size are maintained.

Disks²—The use of disks is permitted only where specified in the monograph. If specified in the individual monograph, each tube is provided with a slotted and perforated cylindrical disk 9.5 ± 0.15 mm thick and 20.7 ± 0.15 mm in diameter. The disk is made of a suitable, transparent plastic material having a specific gravity of between 1.18 and 1.20. Five 2-mm holes extend between the ends of the cylinder, one of the holes being through the cylinder axis and the others parallel with it equally spaced on a 6-mm radius from it. Equally spaced on the sides of the cylinder are four notches that form V-shaped planes that are perpendicular to the ends of the cylinder. The dimensions of each notch are such that the openings on the bottom of the cylinder are 1.60 mm square and those on the top are 9.5 mm wide and 2.55 mm deep. All surfaces of the disk are smooth. If the use of disks is specified in the individual monograph, add a disk to each tube, and operate the apparatus as directed under *Procedure*.

Procedure

Uncoated Tablets—Place 1 tablet in each of the six tubes of the basket and operate the apparatus, using water maintained at 37 ± 2° as the immersion fluid unless otherwise specified in the individual monograph. At the end of the time limit specified in the monograph, lift the basket from the fluid, and observe the tablets: all of the tablets have disintegrated completely. If 1 or 2 tablets fail to disintegrate completely, repeat the test on 12 additional tablets: not less than 16 of the total of 18 tablets tested disintegrate completely.

Buccal Tablets—Apply the test for *Uncoated Tablets*. After 4 hours, lift the basket from the fluid, and observe the tablets: all of the tablets have disintegrated. If 1 or 2 tablets fail to disintegrate completely, repeat the test on 12 additional tablets: not less than 16 of the total of 18 tablets tested disintegrate completely.

Sublingual Tablets—Apply the test for *Uncoated Tablets*. Observe the tablets within the time limit specified in the individual monograph: all of the tablets have disintegrated. If 1 or 2 tablets fail to disintegrate completely, repeat the test on 12 additional tablets: not less than 16 of the total of 18 tablets tested disintegrate completely.

Hard Gelatin Capsules—Apply the test for *Uncoated Tablets*. Attach a removable 10-mesh wire cloth,³ as described under *Basket-rack Assembly*, to the surface of the upper plate of the basket-rack assembly. Observe the capsules within the time limit specified in the individual monograph: all of the capsules have disintegrated except for fragments from the capsule shell. If 1 or 2 capsules fail to disintegrate completely, repeat the test on 12 additional capsules: not less than 16 of the total of 18 capsules tested disintegrate completely.

Soft Gelatin Capsules—Proceed as directed under *Hard Gelatin Capsules*.

³ A suitable wire cloth cover is available as Van-Kel Industries Part TT-1030.

This test is provided to determine compliance with the dissolution requirements where stated in the individual monograph for a tablet or capsule dosage form, except where the label states that the tablets are to be chewed unless otherwise directed in the monograph. Where the label states that an article is enteric-coated, and a dissolution or disintegration test that does not specifically state that it is to be applied to enteric-coated articles is included in the individual monograph, the test for *Delayed-release Articles* under *Drug Release* (724) is applied unless otherwise specified in the individual monograph. Of the types of apparatus described herein, use the one specified in the individual monograph.

USP Reference Standards (11)—USP Prednisone Tablets RS (Dissolution Calibrator, Nondisintegrating). USP Salicylic Acid Tablets RS (Dissolution Calibrator, Nondisintegrating).

Apparatus 1—The assembly consists of the following: a covered vessel made of glass or other inert, transparent material¹; a motor; metallic drive shaft; and a cylindrical basket. The vessel is partially immersed in a suitable water bath of any convenient size that permits holding the temperature inside the vessel at 37 ± 0.5° during the test and keeping the bath fluid in constant, smooth motion. No part of the assembly, including the environment in which the assembly is placed, contributes significant motion, agitation, or vibration beyond that due to the smoothly rotating stirring element. Apparatus that permits observation of the specimen and stirring element during the test is preferable. The vessel is cylindrical, with a hemispherical bottom. It is 160 to 175 mm high, its inside diameter is 98 to 106 mm, and its nominal capacity is 1000 mL. Its sides are flanged at the top. A fitted cover may be used to retard evaporation.² The shaft is

¹ A suitable apparatus, meeting these specifications, is available from laboratory supply houses, from Van-Kel Industries, Inc., 36 Meridian Rd., Edison, NJ 08820, or from Hanson Research Corp., P. O. Box 35, Northridge, CA 91324.

² Disks meeting these specifications are obtainable from Van-Kel Industries, Inc.

¹ The materials should not sorb, react, or interfere with the specimen being tested.

² If a cover is used, it provides sufficient openings to allow ready insertion of the thermometer and withdrawal of specimens.

1792 (711) Dissolution / Physical Tests

USP 23

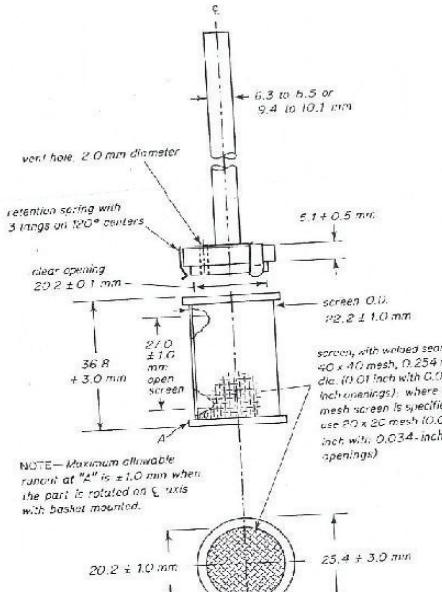


Fig. 1. Basket Stirring Element.

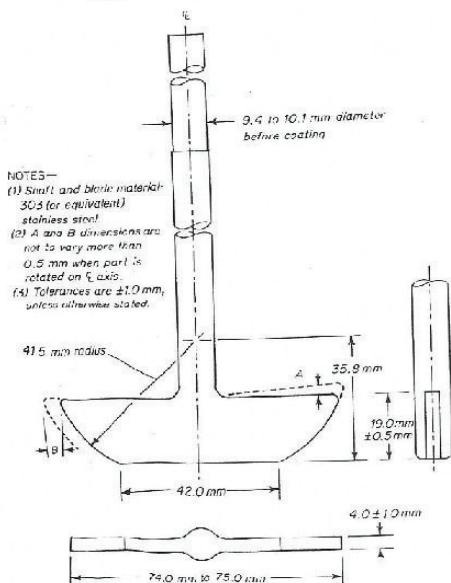


Fig. 2. Paddle Stirring Element.

positioned so that its axis is not more than 2 mm at any point from the vertical axis of the vessel and rotates smoothly and without significant wobble. A speed-regulating device is used that allows the shaft rotation speed to be selected and maintained at the rate specified in the individual monograph, within $\pm 4\%$.

Shaft and basket components of the stirring element are fabricated of stainless steel, type 316 or equivalent, to the specifications shown in Figure 1. Unless otherwise specified in the individual monograph, use 40-mesh cloth. A basket having a gold coating 0.0001 inch (2.5 μm) thick may be used. The dosage unit is placed in a dry basket at the beginning of each test. The distance between the inside bottom of the vessel and the basket is maintained at 25 ± 2 mm during the test.

Apparatus 2—Use the assembly from *Apparatus 1*, except that a paddle formed from a blade and a shaft is used as the stirring element. The shaft is positioned so that its axis is not more than 2 mm at any point from the vertical axis of the vessel and rotates smoothly without significant wobble. The blade passes through the diameter of the shaft so that the bottom of the blade is flush with the bottom of the shaft. The paddle conforms to the specifications shown in Figure 2. The distance of 25 ± 2 mm between the blade and the inside bottom of the vessel is maintained during the test. The metallic blade and shaft comprise a single entity that may be coated with a suitable inert coating. The dosage unit is allowed to sink to the bottom of the vessel before rotation of the blade is started. A small, loose piece of nonreactive material such as not more than a few turns of wire helix may be attached to dosage units that would otherwise float.

Apparatus Suitability Test—Individually test 1 tablet of the USP Dissolution Calibrator, Disintegrating Type and 1 tablet of USP Dissolution Calibrator, Nondispersing Type, according to the operating conditions specified. The apparatus is suitable if the results obtained are within the acceptable range stated in the certificate for that calibrator in the apparatus tested.

Dissolution Medium—Use the solvent specified in the individual monograph. If the *Dissolution Medium* is a buffered solution, adjust the solution so that its pH is within 0.05 unit of the pH specified in the individual monograph. [NOTE—Dissolved gases can cause bubbles to form, which may change the results of the test. In such cases, dissolved gases should be removed prior to testing.³]

Time—Where a single time specification is given, the test may be concluded in a shorter period if the requirement for minimum amount dissolved is met. If two or more times are specified, specimens are to be withdrawn only at the stated times, within a tolerance of $\pm 2\%$.

Procedure for Capsules, Uncoated Tablets, and Plain Coated Tablets—Place the stated volume of the *Dissolution Medium* in the vessel of the apparatus specified in the individual monograph; assemble the apparatus, equilibrate the *Dissolution Medium* to $37 \pm 0.5^\circ$, and remove the thermometer. Place 1 tablet or 1 capsule in the apparatus, taking care to exclude air bubbles from the surface of the dosage-form unit, and immediately operate the apparatus at the rate specified in the individual monograph. Within the time interval specified, or at each of the times stated, withdraw a specimen from a zone midway between the surface of the *Dissolution Medium* and the top of the rotating basket or blade, not less than 1 cm from the vessel wall. [NOTE—Replace the aliquot withdrawn for analysis with equal volumes of fresh *Dissolution Medium* at 37° or, where it can be shown that replacement of the medium is not necessary, correct for the volume change in the calculation. Keep the vessel covered for the duration of the test, and verify the temperature of the mixture under test at suitable times.] Perform the analysis as directed in the individual monograph.⁴ Repeat the test with additional dosage form units.

³ One method of deaeration is as follows: Heat the medium while stirring gently, to about 45° , immediately filter under vacuum using a filter having a porosity of 0.45 μm or less, with vigorous stirring, and continue stirring under vacuum for about 5 minutes. Other validated deaeration techniques for removal of dissolved gases may be used.

⁴ If test specimens are filtered, use an inert filter that does not cause adsorption of the active ingredient or contain extractable substances that would interfere with the analysis.

USP 23

Where capsule shells interfere with the analysis, remove the contents of not less than 6 capsules as completely as possible, and dissolve the empty capsule shells in the specified volume of *Dissolution Medium*. Perform the analysis as directed in the individual monograph. Make any necessary correction. Corrections factors greater than 25% of the labeled content are unacceptable.

Interpretation—Unless otherwise specified in the individual monograph, the requirements are met if the quantities of active ingredient dissolved from the units tested conform to the accompanying acceptance table. Continue testing through the three stages unless the results conform at either S_1 or S_2 . The quantity, Q , is the amount of dissolved active ingredient specified in the individual monograph, expressed as a percentage of the labeled content; both the 5% and 15% values in the acceptance table are percentages of the labeled content so that these values and Q are in the same terms.

Acceptance Table

Stage	Number Tested	Acceptance Criteria
S_1	6	Each unit is not less than $Q + 5\%$.
S_2	6	Average of 12 units ($S_1 + S_2$) is equal to or greater than Q , and no unit is less than $Q - 15\%$.
S_3	12	Average of 24 units ($S_1 + S_2 + S_3$) is equal to or greater than Q , not more than 2 units are less than $Q - 15\%$, and no unit is less than $Q - 25\%$.

(721) DISTILLING RANGE

To determine the range of temperatures within which an offical liquid distils, or the percentage of the material that distils between two specified temperatures, use Method I or Method II as directed in the individual monograph. The *lower limit* of the range is the temperature indicated by the thermometer when the first drop of condensate leaves the tip of the condenser, and the *upper limit* is the *Dry Point*, i.e., the temperature at which the last drop of liquid evaporates from the lowest point in the distillation flask, without regard to any liquid remaining on the side of the flask, or the temperature observed when the proportion specified in the individual monograph has been collected.

Note— Cool all liquids that distil below 80° to between 10° and 15° before measuring the sample to be distilled.]

METHOD I

Apparatus—Use apparatus similar to that specified for *Method II*, except that the distilling flask is of 50- to 60-mL capacity, and the neck of the flask is 10 to 12 cm long and 14 to 16 mm in internal diameter. The perforation in the upper asbestos board, if one is used, should be such that when the flask is set into it, the portion of the flask below the upper surface of the asbestos has a capacity of 3 to 4 mL.

Procedure—Proceed as directed for *Method II*, but place in the flask only 25 mL of the liquid to be tested.

METHOD II

Apparatus—Use an apparatus consisting of the following parts:

Distilling Flask—A round-bottom distilling flask, of heat-resistant glass, of 200-mL capacity, and having a total length of 17 to 19 cm and an inside neck diameter of 20 to 22 mm. Attached about midway on the neck, approximately 12 cm from the bottom of the flask, is a side arm 10 to 12 cm long and 5 mm in internal diameter, which forms an angle of 70° to 75° with the lower portion of the neck.

Condenser—A straight glass condenser 55 to 60 cm in length with a water jacket about 40 cm in length, or a condenser of other design having equivalent condensing capacity. The lower end of the condenser may be bent to provide a delivery tube, or it may be connected to a bent adapter that serves as a delivery tube.

Physical Tests / Drug Release (724) 1793

Asbestos Boards—Two pieces of asbestos board, 5 to 7 mm thick and 14 to 16 cm square, suitable for confining the heat to the lower part of the flask. Each board has a hole in its center, and the two boards differ only with respect to the diameter of the hole, i.e., the diameters are 4 and 10 cm, respectively. In use, the boards are placed one upon the other, and resting on a tripod or other suitable support, with the board having the larger hole on top.

Receiver—A 100-mL cylinder graduated in 1-mL subdivisions.

Thermometer—In order to avoid the necessity for an emergent stem correction, an accurately standardized, partial-immersion thermometer having the smallest practical subdivisions (not greater than 0.2°) is recommended. Suitable thermometers are available as the ASTM E-1 series 37C through 41C, and 102C through 107C (see *Thermometers* (21)). When placed in position, the stem is located in the center of the neck and the top of the contraction chamber (or bulb, if 37C or 38C is used) is level with the bottom of the outlet to the side-arm.

Heat Source—A small Bunsen burner or an electric heater or mantle capable of adjustment comparable to that possible with a Bunsen burner.

Procedure—Assemble the apparatus, and place in the flask 100 mL of the liquid to be tested, taking care not to allow any of the liquid to enter the side-arm. Insert the thermometer, shield the entire burner and flask assembly from external air currents, and apply heat, regulating it so that between 5 and 10 minutes elapse before the first drop of distillate falls from the condenser. Continue the distillation at a rate of 4 to 5 mL of distillate per minute, collecting the distillate in the receiver. Note the temperature when the first drop of distillate falls from the condenser, and again when the last drop of liquid evaporates from the bottom of the flask or when the specified percentage has distilled over. Correct the observed temperature readings for any variation in the barometric pressure from the normal (760 mm), adding if the pressure is lower or subtracting if the pressure is higher than 760 mm, and apply the emergent stem correction where necessary. Unless otherwise specified in the individual monograph, allow 0.1° for each 2.7 mm (0.037° per mm) of variation.

(724) DRUG RELEASE

This test is provided to determine compliance with drug-release requirements where specified in individual monographs. Use the apparatus specified in the individual monograph.

Apparatus 1 and Apparatus 2

APPARATUS 1 AND APPARATUS 2—Proceed as directed under *Dissolution* (71).

Apparatus Suitability Test, Dissolution Medium, and Procedure—Proceed as directed under *Dissolution* (71). [NOTE—Replace the aliquots withdrawn for analysis with equal volumes of fresh *Dissolution Medium* at 37° or, where it can be shown that replacement of the medium is not necessary, correct for the volume change in the calculation. Keep the vessel covered for the duration of the test, and verify the temperature of the mixture under test at suitable times.]

Extended-release Articles—General Drug Release Standard

Apparatus 3—

APPARATUS—The assembly consists of a set of cylindrical, flat-bottomed glass vessels; a set of glass reciprocating cylinders; stainless steel fittings (type 316 or equivalent) and polypropylene screens that are designed to fit the tops and bottoms of the reciprocating cylinders; and a motor and drive assembly to reciprocate the cylinders vertically inside the vessels and, if desired, index the reciprocating cylinders horizontally to a different row of vessels. The vessels are partially immersed in a suitable water bath of any convenient size that permits holding the temperature at 37 ± 0.5° during the test. No part of the assembly, including the environment in which the assembly is placed, contributes significant motion, agitation, or vibration beyond that due to the smooth, vertically reciprocating cylinder. An apparatus that permits observation of the specimens and reciprocating cylinders is