



O registro de radiofármacos no Brasil

Radiopharmaceuticals registration in Brazil

Recebido em 12/07/2010

Aceito em 20/06/2011

Soraya M. Zandim Maciel D. Ferreira*, Juliana B. da Silva, Marina B. Silveira

Comissão Nacional de Energia Nuclear, Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

O registro sanitário de medicamentos pode ser entendido como a atividade pela qual a autoridade sanitária avalia os resultados das investigações realizadas com uma substância ativa, suas características químico-farmacêuticas e a capacidade produtiva da empresa, visando outorgar ou não a autorização para sua comercialização. Embora os radiofármacos sejam tradicionalmente empregados na clínica e em pesquisas, o registro dessa classe de medicamentos foi introduzido recentemente no Brasil com a publicação da RDC n° 64/2009 pela Anvisa. No presente trabalho, a legislação que trata do registro de radiofármacos no Brasil será objeto de estudo. Propõe-se uma abordagem detalhada das etapas envolvidas no registro de radiofármacos em observância às normas vigentes, além de sua avaliação à luz de outras normas sanitárias internacionais correspondentes.

Palavras-chave: Radiofarmácia, legislação de medicamentos, Vigilância Sanitária.

ABSTRACT

Medicine registration can be conceived as an important duty performed by health regulatory authorities to analyze the information on a drug investigation, its chemical and pharmaceutical properties and the enterprise capabilities in order to grant or not the marketing authorization. Although radiopharmaceuticals have a long tradition of clinical and research applications, the register of this class of medicines was introduced recently in Brazil with the publication of RDC n° 64/2009 by Anvisa. This work aims the study of Brazilian legislation related to radiopharmaceutical registration. Besides, a detailed approach of the registration activities regarding both national and international regulatory requirements is proposed.

Keywords: Radiopharmacy, drug legislation, Health Surveillance.

INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico no setor farmacêutico trouxe inestimáveis benefícios à coletividade. Ao mesmo tempo, emerge a necessidade de se incrementar o sistema de vigilância de medicamentos ante os efeitos indesejáveis que esses produtos apresentam. Nesse contexto, o registro sanitário é um dos instrumentos de que a vigilância sanitária dispõe para controlar a entrada em circulação de todos os medicamentos e constitui a base das informações sobre eles para o Sistema de Vigilância Sanitária (Said, 2004).

O registro foi definido pela Lei n° 6.360/76 como a “inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, com a indicação do nome, fabricante, da

procedência, finalidade e de outros elementos que o caracterizem” (Brasil, 1976). Complementação de tal definição foi conferida pelo decreto n° 79.094/77, segundo o qual, “o registro é um instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo (Brasil, 1977).

De acordo com o decreto n° 3.961/2001 o registro é um “ato privativo do órgão ou da entidade competente do Ministério da Saúde, após avaliação e despacho concessivo

* **Contato:** Soraya M. Zandim M. D. Ferreira, Comissão Nacional de Energia Nuclear, Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos, 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.e-mail: somafe@cdtn.br.

do seu dirigente, destinado a comprovar o direito de fabricação e de importação de produto submetido ao regime da Lei n° 6.360, de 1976, com a indicação do nome, do fabricante, da procedência, da finalidade e dos outros elementos que o caracterize” (Brasil, 2001). O registro pode ainda ser concebido como a intervenção da autoridade sanitária em um momento anterior à entrada dos produtos no mercado e deve ser pensado em consonância com outros instrumentos de vigilância aplicados nos momentos posteriores à comercialização (Said, 2004).

A importância e a obrigatoriedade do registro de medicamentos podem ser atribuídas à necessidade de avaliação das propriedades terapêuticas do medicamento em relação aos seus efeitos adversos (análise risco/benefício e eficácia/segurança), à necessidade de o sistema de vigilância sanitária dispor de informações detalhadas sobre os produtos comercializados no país, à construção de base de dados capaz de direcionar as políticas regulatórias e subsidiar as políticas de fomento à pesquisa, produção e capacitação de recursos humanos (Said, 2004).

A inclusão dos radiofármacos dentre as classes de produtos sujeitos ao registro é objeto de estudo deste trabalho. Embora a regulamentação dos radiofármacos seja recente na legislação sanitária nacional (RDC n° 63/2009 e RDC n° 64/2009), sua produção no Brasil remonta a 1959, quando o Instituto de Energia Atômica (atual Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) iniciou a produção experimental de ¹³¹Iodo (Araujo et al., 2008).

De um modo geral, os radiofármacos podem ser definidos como substratos que contêm um átomo radioativo em sua estrutura, utilizados para fins de diagnóstico e terapia em humanos, sendo a maior parte deles (95%) destinada ao diagnóstico em medicina nuclear (Saha, 2004). Os radiofármacos para diagnóstico consistem em moléculas marcadas com isótopos emissores de radiação gama (usados para tomografia computadorizada de fóton único) ou de pósitrons (para tomografia por emissão de pósitrons). Os radiofármacos para diagnóstico são usualmente empregados em baixas concentrações. Consistem num método não-invasivo que permite a avaliação da doença e sua evolução, além do monitoramento da eficácia terapêutica. Os radiofármacos para terapia, por sua vez, são moléculas destinadas a fornecer doses de radiação ionizante a regiões acometidas. As principais dificuldades da radioterapia são a disponibilidade de isótopos apropriados e de técnicas que permitam a localização específica dos tecidos acometidos, a exemplo dos tumores. Doses terapêuticas de radiação podem ser direcionadas à região de interesse por três métodos: irradiação de feixe externo, implante de “sementes radioativas” ou administração sistêmica (Liu, 2004).

A riqueza da capacidade diagnóstica em medicina nuclear pode ser atribuída à diversidade de radiofármacos disponíveis e potenciais (Thrall, 2003). Os radiofármacos são, usualmente, constituídos da combinação entre um fármaco e um radionuclídeo, responsáveis por sua biodistribuição e, consequentemente, por sua aplicação clínica. A escolha do fármaco deve ser baseada em sua localização preferencial em um dado órgão ou tecido e em

sua participação numa determinada função fisiológica. O componente radioativo, por sua vez, deve ser escolhido levando-se em consideração a natureza da radiação emitida, a facilidade de detecção pela instrumentação disponível e a mínima dose de radiação para o paciente (Saha, 2004).

As preparações radiofarmacêuticas incluem os radiofármacos, os geradores de radionuclídeos, os kits e os precursores de radiofármacos. Os radiofármacos são medicamentos que, quando prontos para uso, contêm um ou mais radionuclídeos. Os geradores de radionuclídeos compreendem quaisquer sistemas contendo um radionuclídeo-pai, a partir do qual é gerado um radionuclídeo-filho, usado em uma preparação radiofarmacêutica. Os kits incluem as preparações que são reconstituídas com ou combinadas a radionuclídeos para obtenção de uma preparação radiofarmacêutica final. Por fim, os precursores de radiofármacos consistem nos radionuclídeos produzidos para marcação de outras substâncias antes de sua administração (European Pharmacopoeia 6.0, 2008).

O uso de radiofármacos faz com que as técnicas de imagem em medicina nuclear sejam extremamente vantajosas. Ao contrário de outras técnicas de imagem como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a ultrassonografia, baseadas nas alterações estruturais dos órgãos e tecidos, os procedimentos de medicina nuclear permitem o mapeamento da função fisiológica e da atividade metabólica, permitindo diagnosticar precocemente muitas doenças, além de possibilitar avaliações e estudos de um mesmo órgão ou sistema em seus aspectos tanto macroscópicos quanto moleculares (Robillota, 2006).

CENÁRIO INTERNACIONAL

A ordem social contemporânea é marcada por profundas transformações realçadas pela globalização. Surge uma nova dinâmica espaço-temporal no processo de internacionalização dos riscos sanitários. Nesse quadro, a vigilância sanitária constitui um campo de saberes e práticas que adquire cada vez mais importância no processo civilizatório, porquanto se insere no escopo das ações do Estado, em resposta aos riscos sanitários. É inegável a influência decisiva dos Estados centrais, como Estados Unidos da América (EUA), União Européia (UE) e Japão, nos processos regulatórios internacionais, no sentido de “harmonização” das regras sanitárias no mercado mundial de medicamentos (Souza, 2007). Diante disso, destaca-se a necessidade de se estudarem as principais regulamentações internacionais que regem a produção e a comercialização de radiofármacos, como forma de contextualização dos avanços sanitários nacionais nessa área.

Na Europa, durante bastante tempo, os radiofármacos estiveram isentos de regulamentação. Normas de radioproteção e monografias farmacopéicas eram adotadas. Em 1989, entretanto, a diretiva 343/1989 estendeu as regras dos demais medicamentos aos radiofármacos, resultando na obrigatoriedade de registrar, num prazo de dois anos, cerca de cinquenta radiofármacos já comercializados há mais de vinte anos (The Council of the European Communities, 1989). Por um lado, a indústria

envolvida na fabricação de radiofármacos não apresentava experiência com os dossiês de registro. Por outro lado, a execução de todos os protocolos, inclusive o de ensaios pré-clínicos e clínicos, requeria anos. De modo a solucionar esses entraves, um procedimento simplificado foi aceito pelos órgãos reguladores: um arquivo abrangendo dados farmacológicos, toxicológicos e clínicos baseados em dados disponíveis ou publicados na literatura e dados relacionados à produção, embalagem e rotulagem tiveram que ser enviados por cada fabricante (Salvadori, 2008).

Dificuldades foram prontamente evidenciadas ao se aplicar as normas tradicionais aos compostos radioativos. As particularidades dos radiofármacos como o número limitado de itens por lote e a necessidade de várias produções por semana tornaram o alinhamento com os demais medicamentos mais difícil (Salvadori, 2008). Com o advento da tomografia por emissão de pósitrons (PET), empregando radionuclídeos de meia-vida ultracurta, a demanda por normas mais específicas tornou-se ainda mais evidente (Decristoforo, 2007). Os radiofármacos são, atualmente, considerados um grupo especial de medicamentos na Europa. Seu preparo e utilização são regulados pelas diretivas da UE, além das regulamentações e normas adotadas pelos Estados-membro. A taxa de adoção das diretivas varia entre cada Estado-membro, permitindo a introdução de mudanças, desde que o escopo geral e os limites de cada diretiva sejam preservados (Verbruggen et al., 2008).

Recentemente, o Comitê de Radiofarmácia da Associação Européia de Medicina Nuclear (EANM, 2007; EANM, 2010) publicou guias especificamente relacionados à produção de radiofármacos (“Guidelines on current good Radiopharmacy Practice in the Preparation of Radiopharmaceuticals” e “Guidance on current good Radiopharmaceutical Practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals”). O principal objetivo foi a obtenção de um documento consensual que especificasse as necessidades das preparações radiofarmacêuticas em hospitais e instituições acadêmicas, não apenas destinados a pesquisa e ensaios clínicos, bem como a aplicações rotineiras em medicina nuclear. De modo a atender a demandas específicas, duas partes distintas foram incluídas: a parte A que trata dos radiofármacos preparados a partir de geradores e kits e a parte B contendo outros radiofármacos preparados em pequena escala, mas não exclusivamente para aplicações em PET (Decristoforo, 2007).

Nos EUA, os compostos radioativos são regulados pelo Food and Drug Administration (FDA). Em 2008, o FDA adicionou a subparte D que trata dos radiofármacos destinados ao diagnóstico à parte 601 (intitulada licenciamento) do subcapítulo F (biológicos) do Code of Federal Regulations (CFR) 21. Nas seções 601.30 a 601.35 são abordados o escopo, a definição, as indicações, a avaliação de eficácia e de segurança dos radiofármacos para diagnóstico. Em 2009, esse conteúdo foi renumerado como a parte 315 (Radiofármacos para diagnóstico) do subcapítulo D (Fármacos para uso humano) do CFR 21 (FDA, 2009a). O FDA também publicou, recentemente, um guia específico sobre boas práticas de fabricação aplicadas aos radiofármacos PET. Esse guia tem por

objetivo auxiliar os fabricantes de radiofármacos PET na compreensão das diretrizes adotadas pelo FDA no que diz respeito ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Esse documento trata dos recursos, procedimentos e documentação aplicáveis às unidades produtoras de radiofármacos PET para fins acadêmicos e comerciais (FDA, 2009b).

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 2008) publicou o texto final sobre radiofármacos a ser adicionado à Farmacopéia Internacional 4ª edição. De acordo com esse documento, as instalações e procedimentos destinados à produção, à utilização e ao armazenamento de radiofármacos estão sujeitos ao licenciamento pelas autoridades regionais e/ou nacionais competentes. O licenciamento requer o cumprimento das normas aplicáveis às preparações farmacêuticas e daquelas aplicáveis aos materiais radioativos, o que implica a observância das BPF e de procedimentos de segurança para o manuseio e a produção de radioisótopos, conforme disposições da Agência Internacional de Energia Atômica.

O Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), criado em 1995, consiste num acordo entre as autoridades sanitárias de diversos países e atua principalmente no campo das BPF. O Guia de Boas Práticas de Fabricação publicado pelo PIC/S em setembro de 2009 incluiu um anexo (3) para abordar as especificidades relacionadas à produção de radiofármacos. As farmacopéias, por sua vez, são utilizadas como material de referência complementar pelos fabricantes de radiofármacos e pelas autoridades sanitárias, para atestar se a qualidade de um radiofármaco é adequada para aplicação clínica. Tradicionalmente, as farmacopéias tratam da definição dos padrões de qualidade de preparações farmacêuticas e, atualmente, incluem várias preparações radiofarmacêuticas, com destaque para a farmacopéia americana (The United States Pharmacopeia) e a européia (The European Pharmacopoeia).

CENÁRIO NACIONAL

No Brasil, o órgão de vigilância sanitária responsável pela concessão de registros e por estabelecer os requisitos necessários à sua solicitação é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Desde a sua criação por meio da lei nº 9.782/1999, muitos avanços na legislação sanitária nacional têm sido observados (Brasil, 1999). Segundo Nishioka (2006), o registro de medicamentos no Brasil está bem regulamentado, podendo necessitar de pequenos ajustes, mas sendo comparável em conteúdo à regulamentação de outras agências reguladoras mais avançadas.

As principais classes de produtos sujeitos a vigilância sanitária cujo registro é requerido e as respectivas normas foram listadas na Tabela 1.

Conforme se pode observar na Tabela 1, a maioria das normas que regulamentam o registro sanitário no país é nova ou passou por atualização nos últimos anos. A regulamentação do registro de radiofármacos foi publicada pela primeira vez em 2009 (RDC nº64/2009), embora tenha sido objeto de discussão desde 2007, com a publicação da Consulta Pública nº 95/2007 pela Anvisa (Brasil, 2007e). A regulamentação do registro de radiofármacos no país acompanhou acontecimentos

históricos relativamente recentes que permitiram a ampliação da produção dessa classe de medicamentos no Brasil.

Tabela 1. Classes de medicamentos sujeitos ao registro sanitário e normas correspondentes

Classe de medicamento	Legislação
Biológico (Brasil, 2005a)	RDC n° 315/2005
Específico (Brasil, 2003a)	RDC n° 132/2003
Fitoterápico (Brasil, 2010)	RDC n° 14/2010
Genérico (Brasil, 2007a)	RDC n° 16/2007
Homeopático (Brasil, 2007c)	RDC n° 26/2007
Insumo farmacêutico ativo (Brasil, 2009e)	RDC n° 57/2009
Notificação simplificada (Brasil, 2009b)	IN n° 3/2009
Novo (Brasil, 2003b)	RDC n° 136/2003
Radiofármaco (Brasil, 2009g)	RDC n° 64/2009
Similar (Brasil, 2007b)	RDC n° 17/2007

A produção e comercialização de radioisótopos e radiofármacos foi durante anos monopólio da União, uma vez que o artigo 21 da Constituição Federal previa que “explorar os serviços e instalações nucleares de qualquer natureza e exercer monopólio estatal sobre a pesquisa, a lavra, o enriquecimento e reprocessamento, a industrialização e o comércio de minérios nucleares e seus derivados” era competência da União. Em 2006, entretanto, a publicação da emenda constitucional n° 49 alterou o referido artigo e excluiu do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta (igual ou inferior a 2 horas), para usos médicos, agrícolas e industriais. A aprovação dessa emenda constitucional implicou o aumento de investimentos da iniciativa privada nesse setor e a criação de novas unidades produtoras de radiofármacos no país (Brasil, 2006). Diante da possibilidade do aumento da oferta de radiofármacos no mercado, surgiu a necessidade de maior controle sanitário sobre estes produtos, de modo a proteger a saúde da população, dando ensejo a publicação das consultas públicas n° 94/2007 e n° 95/2007 (Brasil, 2007d; Brasil, 2007e) e, posteriormente, das RDC n° 63/2009 e n° 64/2009 (Brasil, 2009f; Brasil, 2009g).

ETAPAS DO REGISTRO DE RADIOFÁRMACOS

Para fins de registro, os radiofármacos foram classificados pela Anvisa como medicamentos radiofármacos novos ou inovadores, medicamentos radiofármacos e medicamentos radiofármacos de uso consagrado. O medicamento radiofármaco novo ou inovador corresponde ao medicamento radiofármaco comercializado no mercado nacional composto por, pelo menos um fármaco ativo, sendo o primeiro a descrever um novo mecanismo de ação ou o primeiro a ter comprovado eficácia, segurança e qualidade junto à Anvisa. O medicamento radiofármaco é aquele que contém o mesmo princípio ativo, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do radiofármaco novo ou inovador, ou de uso consagrado registrados na Anvisa, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma

do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial. O medicamento radiofármaco de uso consagrado, por sua vez, foi definido como um radiofármaco novo ou inovador que está sendo comercializado há mais tempo no país, possui estudos publicados que comprovam sua eficácia e segurança e está listado no Anexo I da RDC n° 64/2009.

Medidas antecedentes ao registro

Apenas radiofármacos enquadrados como medicamentos radiofármacos novos ou inovadores devem necessariamente apresentar resultados de ensaios clínicos antes da solicitação de registro. Neste caso, os ensaios clínicos a serem conduzidos devem ser submetidos à anuência prévia da Anvisa mediante a apresentação dos documentos previstos na legislação específica para pesquisa clínica (RDC n° 39/2008) e documentos complementares (art. 21 RDC n° 64/2009) (Brasil, 2008).

Documentação para o registro

Um dossiê deve ser encaminhado à Anvisa de forma eletrônica e física pela empresa solicitante do registro. No dossiê de registro devem constar: os formulários de petição de registro 1 e 2, o comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou o comprovante de isenção, as cópias do Alvará Sanitário e da Autorização de Funcionamento da Empresa, o certificado de responsabilidade técnica, a autorização da CNEN, a lista de países onde o produto está registrado, a cópia do certificado de registro do produto emitido pela autoridade sanitária do país de origem (para produtos importados), a cópia do protocolo de notificação da produção de lotes-piloto, conforme IN n° 2/2009 (Brasil, 2009a), a cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (para produtos nacionais) e informações sobre Encefalopatia Espongiforme Transmissível, quando aplicável (Brasil, 2002). A documentação deve incluir também o relatório clínico de eficácia e segurança, o relatório técnico sobre o produto, o relatório de produção e controle de qualidade, os resultados do estudo de estabilidade, o relatório de farmacovigilância (nos casos requeridos pela RDC n° 4/2009), a proposta de bula (conforme RDC n° 47/2009) e os modelos de rótulo para embalagem primária e secundária (conforme RDC n° 71/2009) (Brasil, 2009c; Brasil, 2009d; Brasil, 2009h).

Embora os documentos supracitados sejam requisitos comuns para o registro de um radiofármaco qualquer que seja a sua classificação, destaca-se que o relatório clínico de eficácia e segurança e o estudo de estabilidade apresentam diferentes requisitos em função da categoria do radiofármaco a ser registrado. As associações também são tratadas de modo particular. No caso de produtos constituídos por associação de duas ou mais substâncias ativas ou duas ou mais apresentações em uma mesma embalagem para uso concomitante ou seqüencial, o proponente deverá fornecer evidência científica que comprove a eficácia e a segurança da associação e demonstre seu benefício e racionalidade. Os resultados de estudos farmacológicos entre os princípios ativos associados e cada princípio ativo isolado que garantam que a eficácia dos princípios ativos em associação não é afetada, além de ensaios clínicos controlados para cada

indicação terapêutica, provando que as associações com as mesmas atividades têm um efeito aditivo ou sinérgico sem aumento dos riscos quando comparados com cada princípio ativo isoladamente devem ser apresentados.

Medidas pós-registro

Ao longo do tempo, um produto pode sofrer modificações, as quais devem ser comunicadas pelo detentor do registro à Anvisa, onde serão analisadas e autorizadas ou não. Essas alterações pós-registro incluem, entre outras, a mudança ou a inclusão de um novo local de fabricação, a mudança de excipientes, alterações de embalagem e rotulagem, o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, novas concentrações, novas indicações terapêuticas, ampliações de indicação e alterações de texto de bula.

Renovação do registro

O registro de medicamentos é concedido por cinco anos e deve ser renovado após esse período. Dentre os possíveis benefícios advindos dessa conduta destacam-se a manutenção do registro atualizado dos produtos disponíveis no mercado, a eventual redução do número de especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado decorrente da avaliação das vendas pelos fabricantes no momento da renovação do registro e a reavaliação da relação risco/benefício e das reações adversas, com base nas informações de uso após o início de sua comercialização. A renovação de registro é, portanto, uma oportunidade importante para revisão do comportamento do medicamento quando exposto ao consumo (Said, 2004). Todas as empresas, no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade do registro já concedido, deverão apresentar à Anvisa, para efeito de renovação de registro os seguintes documentos: formulários de petição devidamente preenchidos, comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou comprovante de isenção, certificado de Responsabilidade Técnica, comprovante de comercialização por forma farmacêutica, última versão de bula impressa que acompanha o produto em suas embalagens comerciais, lista das alterações e/ou inclusões pós-registro ocorridas durante o último período de validade do registro do produto, acompanhados de cópia do Diário Oficial da União ou cópia do protocolo das petições correspondentes, os respectivos laudos do controle de qualidade de três lotes importados nos últimos três anos (para produtos importados), dados relativos aos estudos de fase IV (se houver) e dados de farmacovigilância de acordo com o modelo "Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs da International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use" (ICH, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os medicamentos não podem ser concebidos como bens de consumo, mas como insumos estratégicos na assistência à saúde dos cidadãos (Arrais, 2004). Nesse sentido, o registro sanitário apresenta-se como uma ferramenta extremamente importante, pois prevê a avaliação criteriosa de informações essenciais acerca de um determina do

produto (dados de produção, controle de qualidade, condições de uso, segurança e eficácia) pelo órgão sanitário competente, antes de sua comercialização e consumo no país.

As atividades de pesquisa e produção de radiofármacos vêm ganhando notoriedade tanto no cenário internacional quanto no nacional, o que resultou numa série de iniciativas para sua regulamentação. A avaliação de dados históricos relacionados à legislação que rege o registro de radiofármacos demonstra que, embora se verifiquem particularidades adotadas entre os diversos países, as normas e os guias publicados convergem para uma abordagem específica para essa classe de medicamentos e para a adoção das BPF aplicadas ao seu processo fabril.

No Brasil, a criação de uma norma (RDC nº64/2009) com diretrizes específicas para o registro de radiofármacos representou um grande avanço do ponto de vista sanitário e social. A oferta de radiofármacos no país mostra-se crescente, sobretudo após a promulgação da Emenda Constitucional nº49/2006, que pôs fim ao monopólio da produção e comercialização de radiofármacos pela União, permitindo, portanto, a ampliação do número de fabricantes no mercado.

É válido destacar ainda que o processo de registro deve ser considerado em consonância com outros instrumentos de controle sanitário sobre a cadeia do medicamento (pesquisa e desenvolvimento, produção, circulação e consumo), numa perspectiva de integralidade das ações de vigilância sanitária, com o fim último de promoção e proteção da saúde da população.

REFERÊNCIAS

- Araujo E, Lavinas T, Colturato M, Mengatti J. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 44(1): 1 – 12, 2008.
- Arrais P. Epidemiologia do consumo de medicamentos e eventos adversos no município de Fortaleza-CE. 2004. Salvador. 227 p. Dissertação (Doutorado). Universidade Federal da Bahia.
- Blankenberg F, Strauss H. Nuclear medicine applications in molecular imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 16: 352 – 361, 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.
- Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977.
- Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.
- Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 305, de 14 de novembro de 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 132, de 29 de maio de 2003a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 136, de 29 de maio de 2003b.

- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 315, de 26 de outubro de 2005a.
- Brasil. Presidência da República. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Emenda Constitucional nº 49, de 8 de fevereiro de 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 16, de 2 de março de 2007a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17, de 2 de março de 2007b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 30 de março de 2007c.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública (CP) nº 94, de 19 de outubro de 2007d.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública (CP) nº 95, de 19 de outubro de 2007e.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 39, de 5 de junho de 2008.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa (IN) nº 2, de 30 de março de 2009a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa (IN) nº 3, de 28 de abril de 2009b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 4, de 10 de fevereiro de 2009c.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 8 de setembro de 2009d.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 57, de 17 de novembro de 2009e.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 63, de 18 de dezembro de 2009f.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 64, de 18 de dezembro de 2009g.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 71, de 22 de dezembro de 2009h.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 14, de 31 de março de 2010.
- The Council of the European Communities. Directive 89/343/EEC of 3 May 1989. Extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC and laying down additional provisions for radiopharmaceuticals. Official Journal, 25 may 1989.
- Decristoforo C. Challenges in the Small-Scale Preparation of Radiopharmaceuticals - A European Perspective. FABAD J. of Pharmaceutical Science. 32: 131 – 138, 2007.
- EANM. European Association of Nuclear Medicine. Guidelines on current good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the Preparation of Radiopharmaceuticals. Disponível em: < https://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf >. Acesso em: 5 jul. 2010.
- EANM. European Association of Nuclear Medicine. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for small-scale preparation of radiopharmaceuticals. Disponível em: <https://www.eanm.org/scientific_info/guidelines/5_EJN_MMI_Guidance_cGRPPfulltext_05_2010.pdf>. Acesso em: 5 jan. 2011.
- European Pharmacopoeia 6.0. Strasbourg: Council of Europe, 2008.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). Radiopharmaceuticals: production and availability. General Conference of the International Atomic Energy Agency (IAEA), 51. 10p. Viena, Áustria. 2007.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs (PSUR). ICH Expert Working Group, 2003. Disponível em: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA477.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2010.
- Liu S. The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals. Chem. Soc. Rev. 33: 445 – 461, 2004.
- Nishioka S. Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil. Prática Hospitalar. 45: 13 – 17, 2006.
- Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S). Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products – Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals. Disponível em: <<http://www.picscheme.org/publication.php?id=4>>. Acesso em: 10 jan. 2011.
- Robillota C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health 20 (2/3): 134 – 142, 2006.
- Saha G. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 5th ed. New York: Springer, 2004. 383 p.
- Said D. Registro Sanitário de Medicamentos: uma experiência de revisão. 2004. Rio de Janeiro. 156 p. Dissertação (Mestrado). Fundação Oswaldo Cruz.
- Salvadori P. Radiopharmaceuticals, drug development and pharmaceutical regulations in Europe. Curr. Radiopharm. 1: 7 – 11, 2008.

Souza G. Trabalho em Vigilância Sanitária: o controle sanitário da produção de medicamentos no Brasil. 2007. Salvador. 217 p. Dissertação (Doutorado). Universidade Federal da Bahia.

Thrall J, Ziessman H, Penas M. Medicina nuclear. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 408 p.

United States Food and Drug Administration (FDA). Code of Federal Regulations 21 – Part 315 Diagnostic Radiopharmaceuticals, 2009a. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=315>>. Acesso em: 13 jul. 2010.

United States Food and Drug Administration (FDA). Guidance PET Drugs — Current Good Manufacturing Practice (CGMP). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2009b. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070306.pdf>>. Acesso em: 13 jul. 2010.

Verbruggen A, Coenen H, Deverre J, Guilloteau D, Langstrom B, Salvadori P, Halldin C. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. *Eur. J. of Nucl. Med. Mol. Imaging* 35(11): 2144 – 51, 2008.

World Health Organization (WHO). Radiopharmaceuticals – Final text for addition to the International Pharmacopoeia. Document QAS/08.262/Final, 2008. Disponível em: <http://www.radiofarmacia.org/docs/RADIOPHARMACEUTICALS_SUPPLEMENTARY_INFORMATION.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2010.