

**INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR**

**RIAN OLIVEIRA DE MIRANDA**

**ANÁLISE DA ROTINA DE PRODUÇÃO DE IODO-123 NO IEN E PROPOSTA DE  
ADEQUAÇÃO PARA UMA NOVA INSTALAÇÃO DE PRODUÇÃO DE  
RADIOISÓTOPOS E RADIOFÁRMACOS**

**Rio de Janeiro**

**2019**

RIAN OLIVEIRA DE MIRANDA

**ANÁLISE DA ROTINA DE PRODUÇÃO DE IODO-123 NO IEN E PROPOSTA DE  
ADEQUAÇÃO PARA UMA NOVA INSTALAÇÃO DE PRODUÇÃO DE  
RADIOISÓTOPOS E RADIOFÁRMACOS**

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 em Engenharia Nuclear – Profissional em Aplicações de Técnicas Nucleares.

Orientadores: Prof. Dr. Celso Marcelo Franklin Lapa  
Prof. Dr. Julio Cezar Suita

Rio de Janeiro  
2019

DE MIRANDA Oliveira, Rian

Análise da rotina de produção de iodo-123 no ien e proposta de adequação para uma nova instalação de produção de radioisótopos e radiofármacos / Rian Oliveira de Miranda – Rio de Janeiro: CNEN/IEN, 2019.

xii, 53f. : il.; 31 cm.

Orientadores: Celso Marcelo Franklin Lapa e Julio Cezar Suita

Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Nucleares) – Instituto de Engenharia Nuclear, PPGIEN, 2019.

1. Radiofármacos. 2. Produção de Radiofármacos. 3. Cíclotron. 4. Otimização

**ANÁLISE DA ROTINA DE PRODUÇÃO DE IODO-123 NO IEN E PROPOSTA DE  
ADEQUAÇÃO PARA UMA NOVA INSTALAÇÃO DE PRODUÇÃO DE  
RADIOISÓTOPOS E RADIOFÁRMACOS**

Rian Oliveira de Miranda

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA NUCLEARES DO INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA NUCLEARES.

Aprovada por:

---

Prof. Celso Marcelo Franklin Lapa, D.Sc.

---

Prof. Julio Cezar Suita, D.Sc.

---

Prof. Francisco Fernando Lamego Simões Filho, D.Sc.

---

Prof. Lídia Vasconcellos de Sá, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

FEVEREIRO DE 2019

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu pai, por todo o apoio e incentivo incondicional aos meus estudos desde o princípio, à minha família em geral, por todo carinho e amor, e à minha mãe que, apesar de já não estar mais presente nesse mundo em que vivemos, sempre foi e sempre será minha fonte de inspiração, responsável por fazer de mim a pessoa que sou hoje.

À Comissão Nacional de Energia Nuclear (IEN/CNEN), por tornar possível a minha especialização e a de outros profissionais através deste curso lecionado pelo seu rico corpo docente.

A todos os professores, pesquisadores e funcionários do Curso de Mestrado Acadêmico do IEN.

E, em especial, aos professores DSc. Celso Marcelo Franklin Lapa, meu orientador, e DSc. Julio Cezar Suita, meu coorientador, por todo o incentivo, atenção, dedicação, paciência e orientação segura, pois sem os mesmos a realização deste trabalho não teria sido possível. Sendo assim, gostaria de dizer: muito obrigado!

## RESUMO

A Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) é a principal produtora de radiofármacos no Brasil, sendo o Instituto de Engenharia Nuclear (IEN) um de seus principais centros de pesquisa e produção. Estes radiofármacos são utilizados em medicina nuclear para diagnóstico e terapia de doenças realizando aproximadamente um milhão e meio de procedimentos por ano no país. Porém, o Brasil ainda não é autossuficiente para suprir a demanda nacional, gerando necessidade de importação e conseqüente dependência de outros países. Neste cenário, o IEN tem papel fundamental no suprimento de radiofármacos para todo o país. Porém, devido a ser uma instalação antiga, construída na década de 70, hoje sua estrutura se encontra inadequada quanto às boas práticas de fabricação preconizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e às regras que a legislação do país impõe para a produção de radiofármacos, havendo necessidade fundamental de um projeto de atualização. Com o objetivo de se adequar e aumentar a capacidade de produção e pesquisa do país, uma nova planta de produção a ser construída e integrada às instalações já existentes do IEN, junto a um novo Cíclotron de 30 MeV, se encontra em processo de detalhamento para aprovação pelo Ministério da Saúde (MS). Sendo assim, é proposto uma análise da capacidade produtiva desta planta em conformidade com os princípios das boas práticas de fabricação adotadas nacionalmente, a fim de definir a produção diária e propor uma rotina otimizada, além de cumprir com as exigências normativas impostas pela CNEN e ANVISA quanto a uma instalação de produção de radiofármacos. Outrossim, é feito um levantamento dos materiais e insumos utilizados e do seu fluxo de movimentação, sendo possível avaliar detalhadamente como o processo de produção ocorre ao longo da planta, passando pelo cíclotron, controle de qualidade, dentre outras etapas, até chegar à expedição. O número de funcionários envolvidos e necessários em cada uma dessas etapas também é analisado. Como resultado, o IEN/CNEN terá no futuro um processo de produção com seu fluxo de materiais e pessoas bem definido e padronizado, baseado na nova instalação, com a flexibilidade de produzir diversos radioisótopos necessários na medicina nuclear, obtendo maior eficiência na sua operação e dimensionamento da sua capacidade para atender a demanda.

**Palavras-Chave:** Radiofármacos, Produção de Radiofármacos, Cíclotron, Otimização.

## ABSTRACT

The National Nuclear Energy Commission (CNEN) is the main producer of radiopharmaceuticals in Brazil, and the Institute of Nuclear Engineering (IEN) is one of its main research and production centers. These radiopharmaceuticals are used in nuclear medicine for diagnosis and therapy of diseases performing approximately one and a half million procedures per year in the country. However, Brazil is not yet self-sufficient to supply the national demand, generating a need for imports and consequent dependence on other countries. In this scenario, IEN plays a fundamental role in radiopharmaceuticals supply for the whole country. However, due to having an old installation, built in the 70's, its structure today is inadequate regarding good manufacturing practices recommended by the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA) and the rules that the country's legislation imposes for the production of radiopharmaceuticals, so an update project is necessary. In order to adapt and increase production capacity and improve research in the country, a new production plant to be built and integrated to existing IEN facilities together with a new cyclotron 30 MeV is in the detailing process for approval by the Ministry of Health (MS). Thus, it is proposed an analysis of the productive capacity of this plant in accordance with the principles of good manufacturing practices adopted nationally in order to define daily production and propose an optimized routine, in addition to comply with the normative requirements imposed by CNEN and ANVISA about an installation for the production of radiopharmaceuticals. Moreover, an overall review is made of the materials and inputs used and their work flow, and it is possible to evaluate in detail how the production process occurs throughout the plant, cyclotron, quality control, among other steps, until arriving at the expedition. The number of employees involved and required in each steps is also analyzed. As a result, the IEN / CNEN will in the future have a production process with its well defined and standardized flow of materials and people, based on the new installation, with the flexibility to produce several radioisotopes required in nuclear medicine, obtaining a greater efficiency in its operation and sizing their capacity to meet demand.

**Keywords:** Radiopharmaceuticals, Radiopharmaceuticals Production, Cyclotron, Optimization.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo de aceleração cíclica (Lemos, 2016). .....	7
Figura 2 - Detalhe da Mesa de controle do CV-28 e linha principal de irradiação. ....	8
Figura 3 - Função de excitação para a reação $^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ . ....	12
Figura 4 - Filosofia de Segurança do Sistema KIPROS. ....	13
Figura 5 - Sistema de alvos de gás de alta pressão KIPROS para a produção de I-123. Um sofisticado sistema de diagnóstico de feixe na frente do alvo garante um alinhamento adequado do feixe. ....	14
Figura 6 - Estação de Reagentes. ....	15
Figura 7 - Unidade Química do KIPROS no interior da célula, a direita detalhe do filtro Millipore. ....	16
Figura 8 - Colunas de troca iônica blindadas. ....	16
Figura 9 - Layout da nova planta de produção que atende aos requisitos da ANVISA quanto às BPF. ....	39
Figura 10 - Fluxograma da transição de áreas de acordo com cada atividade. ....	41
Figura 11 - Fluxograma dos procedimentos de controle de qualidade. ....	43
Figura 12 - Fluxograma dos insumos de produção até se tornarem produtos acabados. ....	45
Figura 13 - Análise comparativa da rotina de produção atual entre o CV-28 e o Cyclone 30XP (C-30XP). ....	48
Figura 14 - Capacidade de produção do Cyclone 30XP com a rotina ideal proposta. ....	49



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cadência de produção com o ciclotron CV-28. ....	37
Tabela 2 - Quadro de Áreas. ....	40
Tabela 3 - Cadência de produção com o ciclotron 30XP. ....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	- Boas Práticas de Fabricação
CNEN	- Comissão Nacional de Energia Nuclear
Cs	- Césio
DIRA	- Divisão de Radiofármacos
FDG	- Fluordesoxiglicose
GE	- <i>General Electric</i>
I	- Iodo
IAEA	- <i>International Atomic Energy Agency</i> (Agência Internacional de Energia Atômica)
IEN	- Instituto de Engenharia Nuclear
KIPROS	- <i>Karlsruhe Iodine Production System</i> (Sistema Karlsruhe de Produção de I)
MIBG	- Metaiodobenzilguanidina
MS	- Ministério da Saúde
Nal	- Iodeto de Sódio
PET	- <i>Positron Emission Tomography</i> (Tomografia por Emissão de Pósitrons)
POP	- Procedimento Operacional Padrão
RF	- Radiofrequência
SPECT	- <i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i> (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único)
WHO	- <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)
Xe	- Xenônio

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1.	JUSTIFICATIVA .....	2
1.2.	OBJETIVOS .....	3
1.3.	METODOLOGIA.....	4
<b>2.</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>6</b>
2.1.	CÍCLOTRON CV-28.....	6
<b>2.3.1</b>	<b>Princípio de Funcionamento.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Cíclotron Convencional e Focalização do Feixe de Partículas Aceleradas .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Características do Cíclotron CV-28 do IEN.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Instrumentação e Controle .....</b>	<b>8</b>
2.2.	IBA RADIOPHARMA™ SOLUTIONS E O CYCLONE® 30XP .....	10
2.3.	SISTEMA KIPROS PARA PRODUÇÃO DE IODO <sup>123</sup> ULTRA PURO .....	11
<b>2.3.1</b>	<b>Princípio de Funcionamento.....</b>	<b>13</b>
2.4.	DIRETRIZES NACIONAIS SOBRE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE PRODUTOS RADIOFARMACÊUTICOS .....	17
<b>2.4.1</b>	<b>Pessoal.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Instalações e Equipamentos .....</b>	<b>18</b>
<b>2.4.3</b>	<b>Produção .....</b>	<b>19</b>
<b>2.4.4</b>	<b>Documentação .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4.5</b>	<b>Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade.....</b>	<b>20</b>
2.5.	DIRETRIZES INTERNACIONAIS SOBRE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE PRODUTOS RADIOFARMACÊUTICOS .....	22
<b>2.5.1</b>	<b>Princípios .....</b>	<b>22</b>
<b>2.5.2</b>	<b>Força de Trabalho .....</b>	<b>23</b>
<b>2.5.3</b>	<b>Instalações e equipamentos.....</b>	<b>24</b>
<b>2.5.4</b>	<b>Produção.....</b>	<b>26</b>
<b>2.5.5</b>	<b>Rotulagem.....</b>	<b>27</b>
<b>2.5.6</b>	<b>Registros de produção e distribuição.....</b>	<b>29</b>
<b>2.5.7</b>	<b>Garantia de qualidade e controle de qualidade .....</b>	<b>29</b>
<b>3.</b>	<b>ANÁLISE COMPARATIVA DA PRODUÇÃO DE IODO<sup>123</sup> ATUAL NO IEN COM A FUTURA INSTALAÇÃO A SER INTEGRADA .....</b>	<b>32</b>

3.1	ANÁLISE DA PRODUÇÃO DE IODO-123 [ <sup>123</sup> I] ATUAL.....	32
3.1.1	<b>Aspectos da Operação e Manutenções Preditivas e Corretivas.....</b>	<b>37</b>
3.2	ANÁLISE DA PRODUÇÃO DE IODO <sup>123</sup> NA NOVA INSTALAÇÃO E DO SEU FLUXO DE MATERIAIS E PESSOAS .....	38
3.2.1	<b>Acesso à Planta de Produção .....</b>	<b>41</b>
3.2.2	<b>Análise do Controle de Qualidade.....</b>	<b>42</b>
3.2.3	<b>Análise da Produção e Expedição .....</b>	<b>43</b>
4.	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
5.	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Agência Internacional de Energia Atômica (*International Atomic Energy Agency* - IAEA), os radiofármacos são radioisótopos ligados a moléculas biológicas capazes de participar das funções de órgãos, tecidos ou células específicas do corpo humano. Essas drogas radioativas podem ser utilizadas para o diagnóstico e, cada vez mais, para o tratamento de doenças, principalmente nas áreas de oncologia e cardiologia <sup>[1]</sup>.

Ainda segundo a IAEA, os radioisótopos podem ser produzidos pela irradiação de um alvo específico utilizando um reator de pesquisa nuclear ou um acelerador de partículas, como ciclotrons, responsáveis pelo desenvolvimento de mais de 100 radiofármacos <sup>[2]</sup>. Estes radiofármacos, quando emissores de raios gama, são utilizados para obter imagens de órgãos ou tecidos de interesse, em um processo chamado de cintilografia. Um tipo de dispositivo médico conhecido como gama câmara é capaz de detectar os raios gama emitidos pelo radioisótopo gerando, de maneira não invasiva, imagens que refletem a função do órgão ou tecido sob investigação <sup>[1]</sup>. Outro uso dos radiofármacos, agora emissores de partículas  $\alpha$  (alfa) e  $\beta^-$  (beta), é na terapia por radionuclídeos, onde o órgão alvo capta o material radioativo responsável pela destruição de células doentes.

Tal como acontece com qualquer medicamento, os radiofármacos devem ser produzidos em condições cuidadosamente controladas e testados quanto à sua qualidade antes de serem administrados aos pacientes, utilizando procedimentos operacionais normalizados e validados <sup>[2]</sup>.

A produção de radiofármacos envolve o manuseio de grandes quantidades de substâncias radioativas e, ainda, algum processamento químico. Embora ainda em escala relativamente pequena em comparação com a produção de produtos farmacêuticos convencionais, essa envolve uma série de aspectos que podem ser bastante restritivos para os fabricantes em pequena escala. Esses incluem a operação e manutenção de instalações de processamento, cumprindo os códigos de boas práticas de fabricação em vigor, assegurando sistemas eficazes de garantia e controle de qualidade, transporte de material radioativo e registro dos produtos junto às autoridades sanitárias competentes <sup>[2]</sup>.

A Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), autarquia federal, é a principal fornecedora de radiofármacos do Brasil, sendo o Instituto de Engenharia Nuclear (IEN), localizado no Rio de Janeiro, um dos seus principais centros de pesquisa e de produção, propiciando ao todo a realização de aproximadamente um milhão e meio de procedimentos de

medicina nuclear por ano no país, o que revela a grande importância do setor nuclear na área da medicina [3].

A nova geração de radioisótopos de meia-vida curta, produzidos em aceleradores de partículas, permite diagnósticos mais precisos e terapias mais eficazes com doses de radiação menores para os pacientes, além de níveis mais baixos de contaminação do ambiente.

Atualmente o IEN produz apenas um tipo de radioisótopo, o  $^{123}\text{I}$ , usado como marcador em diversos radiofármacos, dos quais o IEN fornece dois: Iodeto de sódio ( $\text{Na}^{123}\text{I}$ ) e Metaiodobenzilguanidina ( $\text{M}^{123}\text{IBG}$ ) [4]. Todavia, vale ressaltar que o IEN tem capacidade de produzir também o radioisótopo Flúor-18, usado geralmente como marcador de Fluordesoxiglicose ( $^{18}\text{FDG}$ ), porém, devido a necessidade de adequação às novas normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre boas práticas de fabricação e ao fato de o setor privado já suprir por um menor preço esse radiofármaco, o fornecimento a hospitais e clínicas do mesmo foi momentaneamente suspenso em 2018.

Todavia, com a melhora da qualidade de vida das pessoas e o desenvolvimento de novas tecnologias, a idade média da população brasileira vem aumentando [5] e assim também a possibilidade do surgimento de novas doenças que necessitem da medicina nuclear para seu diagnóstico e tratamento. Por decorrência deste aumento crescente na demanda por serviços de medicina nuclear, o país não consegue atingir sua autossuficiência para suprir a demanda nacional, gerando a necessidade de importação de produtos e consequente dependência da produção de outros países [6].

Ademais, dentro de todo esse cenário, o IEN como um fornecedor desses radiofármacos possui a necessidade fundamental de se adequar às boas práticas de fabricação e aumentar sua capacidade de produção e pesquisa através da instalação de um novo acelerador ciclotron.

### 1.1. JUSTIFICATIVA

Inicialmente, o ciclotron CV-28 do IEN tinha seu uso voltado exclusivamente para pesquisas. Entretanto, no início dos anos noventa, a política adotada no instituto foi de tornar a produção de radiofármacos mais ampla, alcançando escala comercial.

Um dos radioisótopos produzidos em ciclotron mais utilizado é provavelmente o  $^{123}\text{I}$ . Substituiu gradualmente o  $^{131}\text{I}$  como o isótopo de escolha para radiofármacos de diagnóstico contendo radio-iodo, já que acarreta em uma dose de radiação muito menor para o paciente e a energia de raios gama de 159 keV é ideal para uso diagnóstico por uma gama câmara. O raio

gama penetra no tecido de forma muito eficaz sem uma dose excessiva de radiação. Por conta disto, muitos produtos radiofarmacêuticos foram rotulados usando  $^{123}\text{I}$  e os números só vem aumentando.

Atualmente, a divisão de radiofármacos do IEN desempenha um papel fundamental atendendo às redes de hospitais públicos e privados de todo o Brasil. Contudo, por conta da sua instalação e o Cíclotron terem sido projetados na década de 1960 e construídos na década de 1970, sua estrutura se encontra hoje inadequada quanto às boas práticas de fabricação preconizadas pela ANVISA, havendo a necessidade fundamental de um projeto de atualização.

A motivação deste trabalho foi dada pelo interesse em analisar a produção e o fluxo de materiais e pessoas de uma nova instalação com cíclotron, submetida ao Ministério da Saúde (MS) e que vem a ser integrada às instalações já existentes no IEN, com o propósito de adquirir o tempo ideal de produção, uma vez que os custos envolvidos estão também relacionados ao tempo gasto com movimentações desnecessárias que impactam sobre o valor global do produto.

Esta análise engloba o detalhamento do processo produtivo, descrevendo o passo a passo de como é elaborado o  $^{123}\text{I}$ , que atualmente é o principal radioisótopo produzido no IEN, explicitar o tempo de cada etapa do processo junto aos procedimentos pelos quais esse radioisótopo irá passar até se tornar um radiofármaco, e comparar o tempo médio com o que se espera ter com o novo cíclotron de 30 MeV da instalação que virá a ser integrada. Outrossim, serão elaborados fluxogramas contendo os fluxos de pessoas, materiais e controle de qualidade dessa nova instalação, a fim de manter o processo em funcionamento por meio da padronização e minimização de desvios na execução das atividades e assegurar que as ações tomadas para a garantia da qualidade sejam padronizadas e executadas conforme o planejado.

## 1.2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo a análise operacional da produção de  $^{123}\text{I}$  no IEN, detalhando o passo a passo de todas as atividades, a fim de esclarecer os insumos necessários, os procedimentos de extração deste radioisótopo do alvo, seu controle de qualidade, obtendo-se também a quantidade de funcionários exigidos para uma operação segura e eficaz.

Ademais, foram elaborados fluxogramas que examinam todo o caminho que pessoas e materiais percorrem, além de como os procedimentos de controle de qualidade serão

executados na nova instalação para produção de radioisótopos e radiofármacos a ser construída no IEN. Esta irá adequar o IEN às boas práticas de fabricação da ANVISA, junto a um novo ciclotron de 30 MeV, proporcionando uma vasta gama de radioisótopos a serem produzidos em conjunto a uma eficiência e economia de energia significativa.

Trata-se de um projeto que incorpora uma nova radiofarmácia e um novo ciclotron às instalações já existentes na Divisão de Radiofármacos do IEN, que hoje conta com o ciclotron RDS-111, este porém fora de funcionamento devido a necessidade de manutenção, e o ciclotron CV-28 de 24 MeV de prótons (The Cyclotron Co.) que deverá ser destinado à realização de pesquisas após a implantação do novo equipamento que está por vir com este projeto.

Por fim, é proposta uma rotina de produção ideal para ambas as instalações com uma avaliação comparativa entre a eficiência e tempo de produção do CV-28 e do novo ciclotron, definindo assim a capacidade de produção diária esperada com a nova instalação e ciclotron implementados.

### 1.3. METODOLOGIA

Primeiramente, foi executado um *briefing* sobre a importância da produção de  $^{123}\text{I}$  para o IEN e de como o mercado de radiofármacos se encontra atualmente no Brasil após a quebra do monopólio da União na produção e comercialização, referente ao grupo de radiofármacos que apresentam tempo de decaimento radioativo (meia vida) inferior a 2 horas, pela Emenda Constitucional nº 49, de 2006, o que permitiu a entrada de produtores privados neste segmento. A tendência deste segmento é de crescimento cada vez maior no número de produtores no país, já que em função da sua meia vida muito baixa, a instalação de produção deve ficar próxima ao local de uso.

Após esta primeira análise, tendo em vista a competitividade atual do mercado, foi estabelecido que não compensaria fazer o estudo incluindo a retomada do fornecimento de fluorodesoxiglicose (FDG- $^{18}\text{F}$ ) pelo IEN, já que os custos intrínsecos ligados à produção deste radiofármaco, como a remuneração da sua mão de obra, o torna bem acima ao praticado pela iniciativa privada.

A elaboração da análise de toda a produção atual do IEN, junto a comparação entre a capacidade produtiva presente e futura, ficou centrada então no  $^{123}\text{I}$ , que pode ser utilizado também para marcar a molécula de metaiodobenzilguanidina, e que apresenta tempo de



decaimento superior a 2 horas, grupo em que a produção, a princípio, permanece sob regime de monopólio da União, exercido pela CNEN.

Posteriormente, descreveu-se o ponto de partida para a produção de um radiofármaco, dado pelo requerimento do cliente através do serviço de atendimento no site do instituto. Assim, foi possível descrever os principais dados que o funcionário da instalação terá a sua disposição para montar o plano de produção.

Em seguida, tendo o conhecimento da quantidade total a ser fornecida no dia, se deu início ao detalhamento de como é feito o  $^{123}\text{I}$  e a formação ideal do corpo de trabalho envolvido em cada etapa do processo, de modo a obter o tempo de duração para cada um dos procedimentos operacionais padrões envolvidos na cadeia produtiva.

Por fim, a planta da nova instalação de produção de radioisótopos e radiofármacos é apresentada para que se possa traçar o fluxo ideal de pessoas, materiais e insumos, e controle de qualidade. Desta forma, uma vez que não ocorrerá grandes mudanças na maneira como a produção do  $^{123}\text{I}$  será conduzida, foi possível realizar a comparação entre o tempo de duração total da produção atual com a que será obtida com o novo ciclotron de 30 MeV, juntamente à redução de custos envolvidos e ampliação do atendimento, podendo atender a maiores quantidades e, conseqüentemente, à mais hospitais e procedimentos diagnósticos.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. CÍCLOTRON CV-28

#### 2.3.1 Princípio de Funcionamento

O princípio de funcionamento do ciclotron baseia-se na propriedade de que uma partícula, eletricamente carregada, movendo-se perpendicularmente a um campo magnético uniforme descreve um círculo com uma velocidade angular constante. Em outras palavras, a força magnética exercida sobre uma partícula de carga  $q$ , movendo-se com uma velocidade  $\vec{v}$ , em um campo magnético  $\vec{B}$ , gera uma força centrípeta  $F_c = \frac{mv^2}{R}$ , fazendo com que a partícula descreva uma trajetória de raio  $R$ , onde:  $F_c$  = Força centrípeta (N);  $v$  = velocidade (m.s<sup>-1</sup>);  $R$  = Raio (m);  $m$  = massa (Kg) (Lemos, 2016).

A intensidade desta força também pode ser escrita como  $\vec{F} = q(\vec{v} \times \vec{B})$ , e é chamada de força de Lorentz. Como  $\vec{F}_c = \vec{F}$ , segue que  $\frac{mv^2}{R} = qvB$ , de onde pode-se obter o raio de curvatura da trajetória como  $R = \frac{mv}{qB}$ , e a velocidade  $v = \frac{qBR}{m}$  [7].

Como a velocidade angular é dada por,  $w = \frac{v}{R}$ , tem-se que  $w = \frac{qB}{m}$ , onde  $w$  é a velocidade angular (rds.s<sup>-1</sup>). Sobre a frequência, tem-se que  $w = 2\pi f$ , e, por conseguinte  $f = \frac{Bq}{2\pi m}$ . Esta foi a proposta concebida por Lawrence, e é conhecida como, “Frequência angular de ressonância do ciclotron” [7].

No caso particular de velocidades não relativísticas, a velocidade angular e a frequência são independentes da velocidade da partícula e, conseqüentemente, o tempo gasto para cada revolução será  $T = \frac{2\pi}{w}$ , que também é independente do raio da órbita, desde que  $\vec{B}$ , ou a razão

$\frac{q}{m}$  não variem [7].

Com este princípio, basta uma pequena quantidade de energia, fornecida de modo cíclico, para que as partículas carregadas acelerem, atingindo uma energia cinética final elevada. Obviamente, para cada acréscimo na energia da partícula há também um acréscimo no raio da órbita circular transformando-a em uma órbita espiralada [7].

O arranjo básico desta aceleração cíclica está ilustrado na Figura 1 onde têm-se os dois eletrodos formados por dois semicírculos ocios, chamados de “dês”. Estes eletrodos foram colocados entre os pólos de um eletroímã que produz um campo magnético uniforme. Sobre os dês é aplicada uma tensão de radiofrequência (RF), estabelecendo-se desta forma um campo elétrico entre eles, que troca de polaridade a cada passagem das partículas, sendo estas aceleradas todas as vezes que atravessam o espaço entre os dês devido à diferença de potencial existente. As partículas circulam no interior dos dês com velocidade constante por estarem livres da ação do campo elétrico. O campo magnético uniforme faz com que suas órbitas, neste caso, sejam circulares [7].

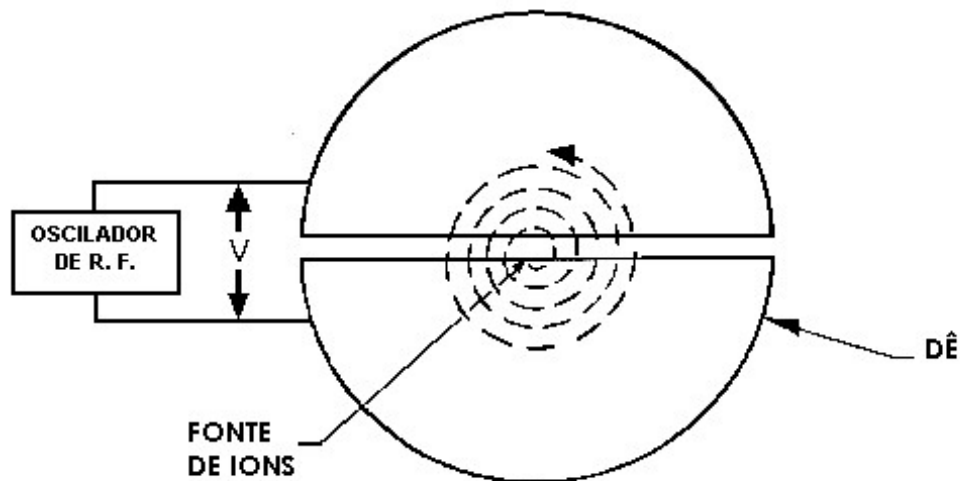


Figura 1 - Modelo de aceleração cíclica (Lemos, 2016).

Para cada etapa de aceleração (passagem entre os dês) os raios das órbitas aumentam até o limite do campo magnético uniforme. A energia final será, então a soma da energia ganha a cada passagem pelo campo elétrico gerado pela tensão de R.F. aplicada entre os dês, desde que a frequência da tensão de aceleração seja igual à frequência de revolução da partícula  $w_p = w_{R.F.}$  [7].

### 2.1.2 Ciclotron Convencional e Focalização do Feixe de Partículas Aceleradas

Os ciclotrons convencionais podem ser aperfeiçoados utilizando técnicas para alterações das características do feixe de partículas aceleradas. Estas técnicas permitem focalização do feixe de partículas, pois além da força radial exercida pelo campo magnético, surge uma força

perpendicular ao plano da órbita das partículas fazendo com que aquelas que tenham se afastado do plano médio central retornem a este plano. Esta força é denominada de força focalizadora axial, aumenta a eficiência da irradiação, e é relativamente simples de ser implementada. Uma descrição detalhada pode ser encontrada em vasta literatura especializada [7].

### 2.1.3 Características do Cíclotron CV-28 do IEN

O cíclotron CV-28 fabricado pela “The Cyclotron Co.”, Figura 2, foi montado e instalado no Instituto de Engenharia Nuclear (Ilha do Fundão) durante o ano de 1974, sendo na época o primeiro cíclotron compacto de energia variável. Foi inaugurado no dia 31 de dezembro de 1974. Suas principais características são:

- Tipo: isócrona;
- Peso: 23 toneladas;
- Diâmetro polar: 96 cm;
- Raio de extração: 40,64 cm;
- Número de setores: 3;
- Campo magnético médio: 18.500 gauss;
- Estabilidade do campo magnético: 10-5;
- Número de dês: 2;
- Fontes de íons: penning.

### 2.1.4 Instrumentação e Controle

O funcionamento do cíclotron CV-28 do IEN é comandado através de uma mesa de controle e racks de instrumentos situados na Sala de Operação.



Figura 2 - Detalhe da Mesa de controle do CV-28 e linha principal de irradiação.

Os principais sistemas de controle e operação são <sup>[7]</sup>:

- Painel de Medida de Vácuo - Indica a pressão na câmara de aceleração do ciclotron. Um dispositivo de intertravamento não permite a operação do sistema de radiofrequência quando a pressão da câmara de aceleração atinge um valor acima do valor limite de operação;
- Painel de Controle da Fonte de Íons – Indica a corrente e a tensão do arco elétrico e a pressão do gás para a fonte de íons. Este controle permite o ajuste de corrente, taxa do fluxo de gás, e a posição mecânica do “*puller*”;
- Painel *ON-OFF* Geral – Lâmpadas indicadoras de estado “*ready*” e “*ON*” e interruptores liga/desliga (“*ON-OFF*”) estão disponíveis para os sistemas de água de refrigeração, filamento do oscilador, gás da fonte de íons e para as fontes de alimentação do magneto, das bobinas de perfil, do ânodo, do arco da fonte de íons e do defletor eletrostático;
- Painel de Controle de Distribuição de Potência – Provido de disjuntores de proteção e controle para os circuitos individuais de controle de 115 volts AC;
- Painel de Medida de Tempo de Operação – Indica o tempo total integrado de operação para a fonte de íons e para o filamento da válvula osciladora.
- Painel de Medida da Corrente do Feixe – Mede a corrente do feixe de partículas com auxílio de chave seletora e de escala;
- Painel de Controle do Defletor – Mede e permite o ajuste da posição e da tensão do defletor eletrostático;
- Painel da Corrente do Magneto – Indica e permite os ajustes grosso e fino das correntes das bobinas principais do magneto;
- Controle da Bobina Harmônica – Ajusta o azimute e a “*magnitude bump*” magnético provocados pelas bobinas harmônicas e de centralização;
- Controle da Posição da Fonte de Íons – Propicia o ajuste da posição da fonte de íons;
- Controle de Posição – Controle para ajustes da posição da ponta de prova (*probe*) e do canal magnético;
- Medidor de Frequência – Mostrador digital indicando a radiofrequência de operação do ciclotron;

- Medidor de Tensão de RF – Monitora a tensão dos Dee's e oscilador e a tensão e corrente DC da placa da válvula osciladora. Permitem ainda o ajuste do nível de tensão dos Dee's;
- Controle da Radiofrequência – Permite o ajuste remoto dos parâmetros de sintonia do oscilador e do ressonador;
- Controle da Bobina de Perfil – Mostradores digitais indicam as correntes das bobinas de perfil, harmônica, centralização e principal. Permite o ajuste das correntes de cada um dos quatro conjuntos das bobinas de perfil;
- Os controles são arrumados para uma operação em sequência, com intertravamentos para prevenir danos e garantir uma operação segura com um mínimo de treinamento dos operadores.

Além dos painéis e controles acima, específicos para o cíclotron, estão disponíveis os seguintes outros instrumentos de controle [7]:

- Painel de Medida de Vácuo das Linhas de Irradiação – Indica a medida da pressão nas linhas de irradiação;
- Integrador – Mede a carga integrada do feixe de partículas;
- Fontes de Alimentação das Lentes Quadrupolares – Permite o ajuste da posição e da focalização do feixe de partículas;
- Painel do Imã Distribuidor – Controla e posiciona o feixe em uma das sete linhas de irradiação disponíveis;
- Painel dos Colimadores de 4 Setores – indica, para cada linha de irradiação, a distribuição da corrente do feixe nos 4 setores dos colimadores.

## 2.2. IBA RADIOPHARMA™ SOLUTIONS E O CYCLONE® 30XP

A necessidade de troca do CV-28 por um novo cíclotron se deve ao fato deste já estar no seu final de vida, com limitações de uma tecnologia obsoleta e sem suporte técnico especializado (a empresa fornecedora deste equipamento declarou falência ainda nos anos 80), por isso, devido a estas ameaças, se propôs a instalação também de um novo cíclotron, identificando-se também que o ideal seria o Cyclone 30XP em razão de sua capacidade de produzir feixes de partículas alfas, além de prótons.

A IBA RadioPharma™ Solutions, fornecedora do Cyclone 30XP, trabalha com a produção e fornecimento de cíclotrons de 18 a 70 MeV de energia para produção de radiofármacos para PET e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*single-photon emission computed tomography* - SPECT). Além de equipamentos de produção como cíclotron, sistemas de alvo, sintetizadores, sistemas de controle, entre outros, a IBA desenvolve projetos completos de criação de centros de produção de radiofármacos em concordância com BPF [8]. Conforme a IBA, o Cyclone® 30XP é um cíclotron de energia variável que acelera prótons de 15 a 30 MeV e é capaz de fornecer duplo feixe de prótons, feixes de deutério e alfa, além da capacidade de atualização para versões de maiores intensidades de corrente, caso necessário. Além disso, oferece intensidades garantidas de 400µA, 750µA e 1500µA. O feixe alfa de 30 MeV é adequado para produzir isótopos como  $^{211}\text{At}$ , um emissor alfa promissor para uso radioterapêutico. Enquanto o próton e o deutério são acelerados no modo de íons negativos e extraídos com o sistema de *stripping*, o feixe alfa positivo ( $\text{He}^{++}$ ) é acelerado e extraído no modo iônico positivo usando um defletor eletrostático. Ademais, por conta da faixa de energia de 15 a 30 MeV, o cíclotron possui flexibilidade para produzir uma série de radioisótopos como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{68}\text{Ge}$ , dentre outros [8].

### 2.3. SISTEMA KIPROS PARA PRODUÇÃO DE IODO $^{123}$ ULTRA PURO

O  $^{123}\text{I}$  é produzido através da reação nuclear  $^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$  no cíclotron CV-28 do IEN utilizando-se o sistema KIPROS (*Karlsruhe Iodine Production*). A estrutura básica deste sistema é composta por uma caixa de diagnóstico de feixe, uma unidade química, uma câmara alvo com um trocador de janela, um “*rack*” com o controle eletrônico baseado no programador lógico programável e dois terminais de computador [9].

Segundo Syed M. Qaim (1989), a dissipação de energia dos alvos e a transferência eficiente de calor é um dos principais requisitos na construção de alvos. Ele também enfatizou a necessidade de dados nucleares precisos para projetar alvos de maneira eficiente [10]. Na Figura 3, é possível observar a faixa de energia onde se possui a produção ideal por conta da seção de choque.

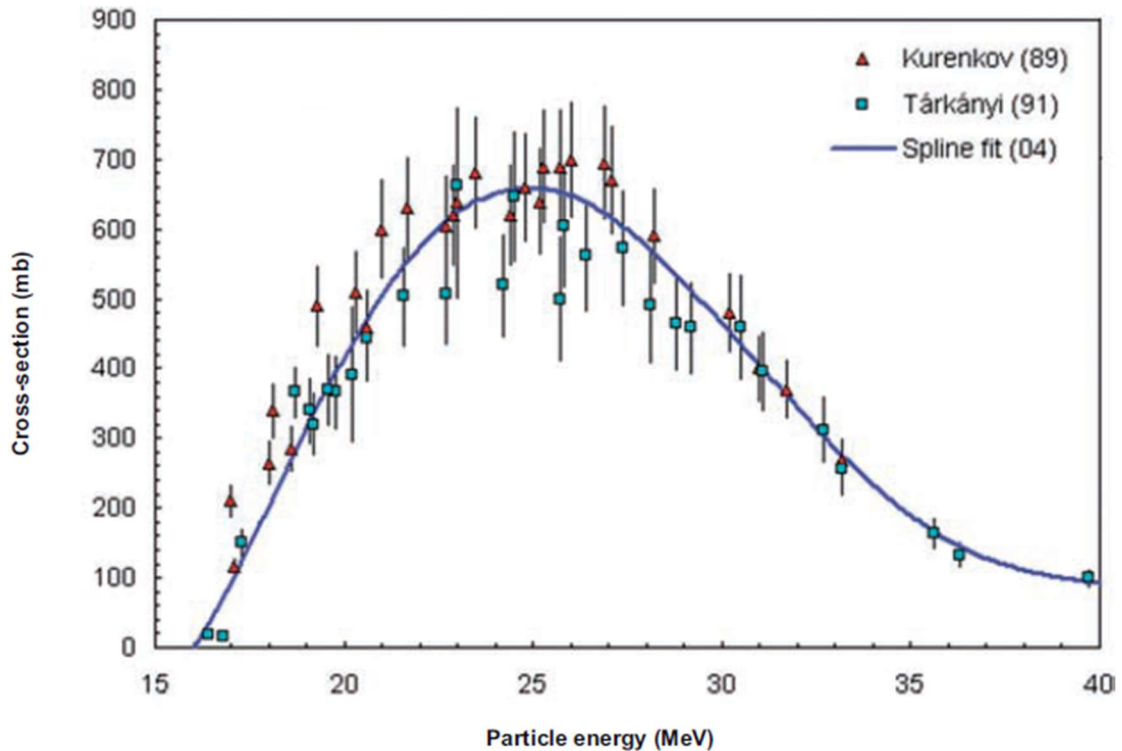


Figura 3 - Função de excitação para a reação  $^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ .

Como o gás xenônio enriquecido é um insumo caro e de difícil obtenção, além de atender uma filosofia de segurança o KIPROS trabalha com sistema de “*multi-trap*” gasosa, Figura 4, a fim de se reduzir as perdas de  $^{124}\text{Xe}$  ao mínimo. A câmara alvo é selada por meio de uma janela de molibdênio de 50  $\mu\text{m}$ . O volume de segurança em frente da câmara alvo é adicionalmente selada em vácuo por meio de uma folha de molibdênio de 25  $\mu\text{m}$  [9].

Para que o feixe de prótons do ciclotron atinja o alvo ele terá que passar através do volume de segurança e de duas folhas (janelas), as quais estão indiretamente refrigeradas. No caso da folha do alvo se romper, o gás se expande no volume de segurança. O gás Xe pode então ser recuperado pelos procedimentos criogênicos padrões de transferência gasosa para frasco de estocagem [9].

O pior caso seria se a segunda janela se rompesse simultaneamente a primeira. Neste caso o gás se expandiria na caixa de diagnóstico e na linha de feixe. A fim de se prevenir a expansão do gás em direção do sistema de bombas e do ciclotron, existe um sensor que monitora a pressão na caixa de diagnóstico. Ao detectar aumento de pressão, o controlador lógico programável manda o comando de fechamento da válvula rápida (13 ms) do KIPROS e do “*beam gate*” do ciclotron, garantindo assim a retenção do gás na caixa de diagnóstico e bloqueando o feixe [9].



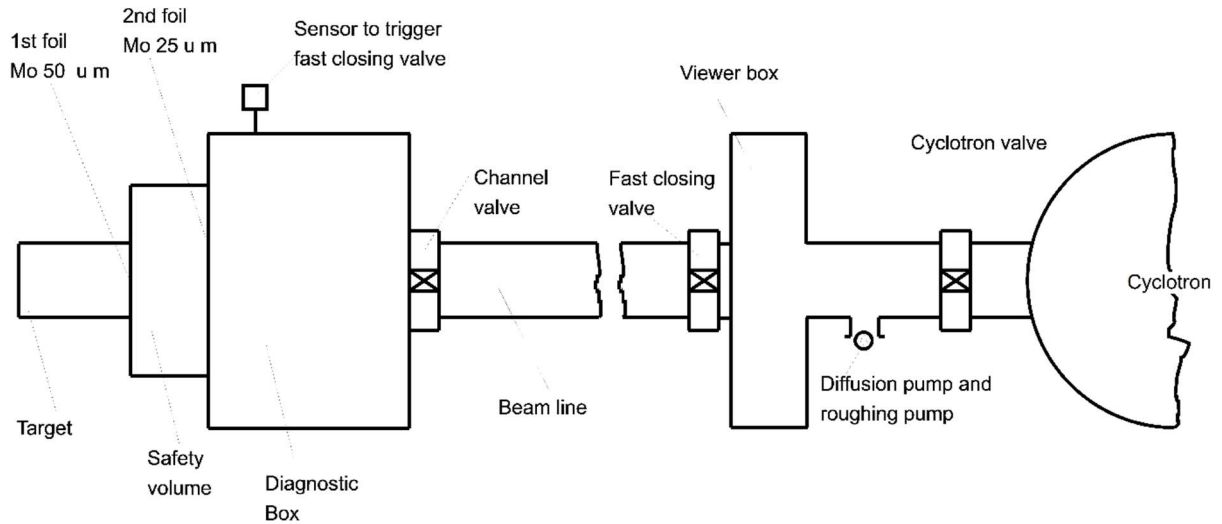


Figura 4 - Filosofia de Segurança do Sistema KIPROS.

### 2.3.1 Princípio de Funcionamento

Na casamata do KIPROS está alojado a caixa de diagnóstico de feixe e câmara alvo de alta pressão com o trocador de janela automática, Figura 5. O “rack” do controle eletrônico está instalado na sala de controle do ciclotron bem como um dos terminais de computador. A unidade química, para concentração da atividade de  $^{123}\text{I}$  produzido, está alojada no interior da respectiva célula de processamento no laboratório de produção de radiofármacos, bem como o segundo terminal de computador <sup>[9]</sup>.

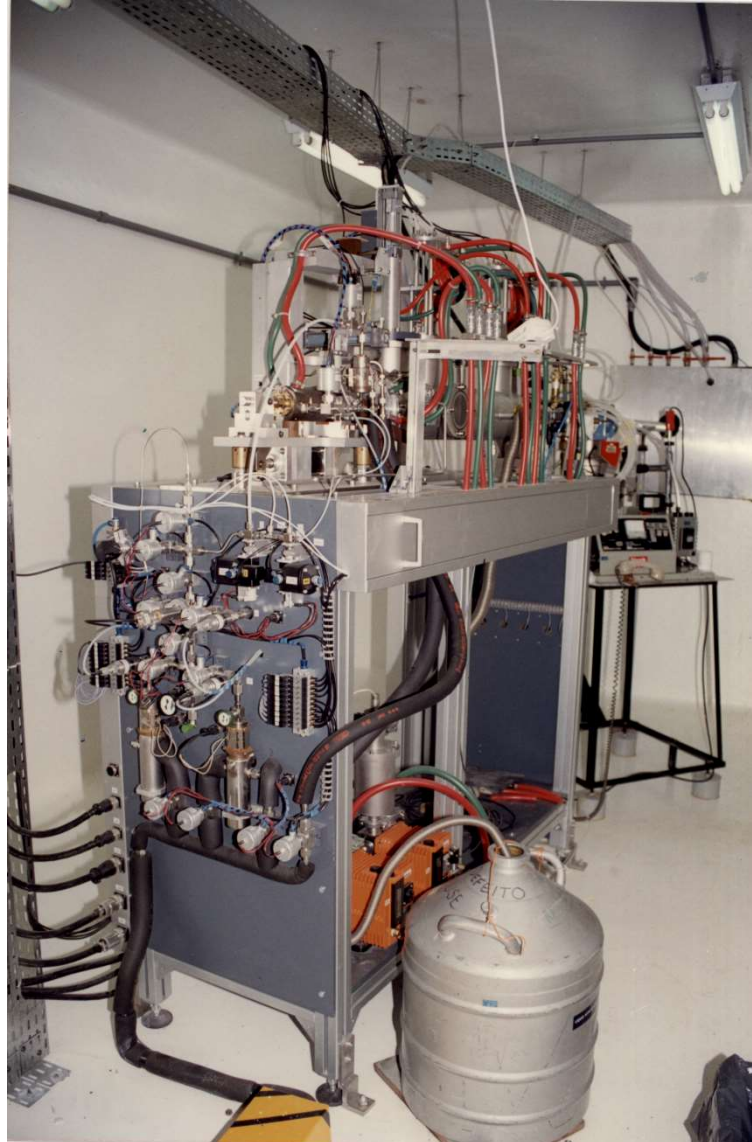


Figura 5 - Sistema de alvos de gás de alta pressão KIPROS para a produção de I-123. Um sofisticado sistema de diagnóstico de feixe na frente do alvo garante um alinhamento adequado do feixe.

O Controlador Lógico Programável, SIMATIC S5 da Siemens (que está no “*rack*” de controle), que é utilizado no sistema de Controle do processo de produção do  $^{123}\text{I}$ , utiliza a linguagem de programação STEP 5, linguagem específica para automação de processos industriais [9].

A caixa de diagnóstico de feixe é composta de dois colimadores de quatro setores, um “*beam stop*”, a câmara alvo, um volume de segurança (“*safety volume*”), todos estes componentes são refrigerados com água gelada, para atender as necessidades operacionais, oriunda do sistema contínuo integrante das facilidades do ciclotron. O controle deste efluente é feito por um sensor capacitivo através de uma ventoinha que detecta o fluxo de água e o SIMATIC controla este sinal [9].

O sistema de vácuo do KIPROS está conectado a um sistema de filtros, e este ao sistema de exaustão da casamata. Além disto a bomba responsável pela purificação do gás xenônio está conectada a uma “*trap*” de peneira molecular responsável pela captura de impurezas que possam ter se formado no sistema [9].

A caverna 5, casamata do KIPROS, e a célula de processamento contendo a unidade química são completamente estanques sendo mantida nos seus interiores uma subpressão de no mínimo 40 mm c.a. em relação ao ambiente. A estanqueidade da caverna 5 é garantida pela instalação de portas herméticas [9].

A entrada e saída de materiais de qualquer espécie na caverna 5 ou na célula de processamento são realizadas sem perda do confinamento e de maneira remota, através do controlador lógico programável (SIMATIC) e em algumas operações unitárias na célula com pinças [9].

A unidade criogênica responsável pelo fornecimento do nitrogênio líquido, e o gás hélio utilizados no processo ficam na área experimental das instalações, tendo sua entrada e saída no processo controlada pelo SIMATIC [9].

Na parte frontal da célula está instalada a estação de reagentes do sistema, Figura 6. Nela temos o reservatório de água ultrapura para dissolução do  $^{123}\text{I}$  produzido, uma bomba peristáltica que faz sua transferência através de um tubo de teflon de 1/8” de diâmetro externo até a câmara alvo na caverna 5, o hidróxido de sódio para eluição do  $^{123}\text{I}$  após a sua concentração em uma coluna de troca iônica no interior da célula, e uma bomba dosadora [9].



Figura 6 - Estação de Reagentes.

Com a finalidade de se reter  $^{123}\text{I}$  no caso de rompimento do tubo de teflon estes passam por dentro de um tubo de ferro galvanizado de  $\frac{3}{4}$ " de diâmetro externo, instalado nas paredes das casamatas [9].

A unidade química, Figura 7, para concentração de  $^{123}\text{I}$  alojada no interior da célula de processamento recebe o iodo dissolvido em água vindo da estação alvo pelo capilar em colunas de troca iônica blindadas, Figura 8 [9].



Figura 7 - Unidade Química do KIPROS no interior da célula, a direita detalhe do filtro Millipore.

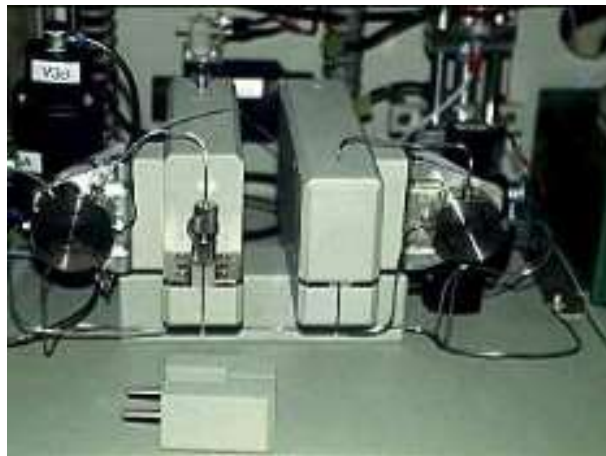


Figura 8 - Colunas de troca iônica blindadas.

No interior da célula de processamento tem-se ainda um calibrador de dose, uma roda distribuidora, um alíquotador de amostra (telebureta), um lacrador e deslacrador de frascos tipo penicilina [9].

## 2.4. DIRETRIZES NACIONAIS SOBRE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE PRODUTOS RADIOFARMACÊUTICOS

A Resolução RDC N° 63, de 18 de dezembro de 2009, da ANVISA possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem observados na fabricação de radiofármacos, que deve cumprir com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de Radiofármacos e também com os princípios básicos de BPF de Medicamentos <sup>[11]</sup>.

Como a RDC N° 63 foi publicada somente em 2009, os autores basearam seu conteúdo nos seguintes documentos: diretrizes sobre Normas de qualidade nacional e internacional, referentes às BPF para medicamentos injetáveis; RDC 210/03 que se refere às BPF aplicada aos medicamentos em geral, além dos padrões de proteção radiológica e segurança do trabalho <sup>[11]</sup>.

Com respeito às boas práticas de fabricação, os pontos fundamentais para o seu cumprimento são <sup>[11]</sup>:

- Pessoal;
- Instalações e Equipamentos;
- Produção;
- Documentação;
- Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade.

### 2.4.1 Pessoal

Para garantir a fabricação segura dos radiofármacos, deve ser estabelecido um programa de capacitação contínua do pessoal que contemple o treinamento em Boas Práticas de Fabricação, manuseio seguro de materiais radioativos e procedimentos de radioproteção <sup>[11]</sup>.

O local da produção e seu pessoal devem estar sob a responsabilidade de um farmacêutico com formação acadêmica comprovada e experiência demonstrada em radiofarmácia e radioproteção. Além disso, a liberação de lotes para o uso deve ser aprovada somente por este profissional responsável, o qual deve possuir experiência na produção de radiofármacos <sup>[11]</sup>.

O pessoal que realiza operações de manuseio de produtos radioativos ou executa tarefas em áreas limpas ou assépticas deve ser cuidadosamente selecionado, para assegurar que sejam seguidos os princípios de BPF e não devem apresentar qualquer doença ou condição que possa comprometer a integridade do produto. Nas áreas limpas ou assépticas deve estar presente apenas o pessoal mínimo necessário para a execução do trabalho <sup>[11]</sup>.

A movimentação do pessoal entre as áreas radioativas e não radioativas pode ser realizada desde que as normas de segurança de radioproteção sejam estritamente respeitadas <sup>[11]</sup>.

Os registros de treinamento devem ser mantidos e devem ser realizadas avaliações da eficácia do programa de treinamento <sup>[11]</sup>.

Todo o pessoal envolvido em atividades de produção, manutenção e controle de qualidade de produtos radioativos deve seguir estritamente as Normas estabelecidas para o manuseio destes produtos e deve ser monitorado quanto a possível contaminação e/ou exposição às radiações <sup>[11]</sup>.

#### **2.4.2 Instalações e Equipamentos**

Os edifícios e as instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas (ANVISA, 2009).

Deve haver sistemas específicos para a disposição dos efluentes radioativos. Estes sistemas devem ser efetivos e cuidadosamente mantidos, de forma a prevenir a contaminação ou a exposição de pessoas a resíduos radioativos, tanto dentro como fora das instalações <sup>[11]</sup>.

As pias devem ser excluídas das áreas assépticas e a iluminação, os sistemas de ar condicionado e ventilação devem ser projetados de forma a manterem temperatura e umidade relativa satisfatórias, que assegurem o conforto térmico do pessoal que trabalha com vestimenta protetora <sup>[11]</sup>.

Os edifícios e instalações devem ser mantidos em bom estado de conservação, de forma a serem revisados regularmente, operações de manutenção e reparos devem ser realizadas sempre que necessário e com a segurança de que tais operações não representem qualquer risco à qualidade dos produtos <sup>[11]</sup>.

O sistema de ventilação das áreas produtivas dos radiofármacos deve ser adequado, de forma a prevenir a contaminação dos produtos e a exposição do pessoal à radioatividade (ANVISA, 2009).

A fabricação de radiofármacos derivados de sangue ou plasma humano deve ser realizada em área com equipamentos dedicados <sup>[11]</sup>.

As autoclaves utilizadas nas áreas produtivas de radiofármacos devem ser providas de proteção adequada, de forma a minimizar a exposição dos operadores à radiação <sup>[11]</sup>.

Todos os recipientes que contenham substâncias radiofarmacêuticas, independentemente do estágio de produção em que se encontrem, devem estar corretamente identificados por rótulos bem fixados <sup>[11]</sup>.

Em uma instalação de produção com ciclotron, devem ser adotadas todas as seguintes medidas, de modo a prevenir a contaminação cruzada <sup>[11]</sup>:

- Realizar as operações de processamento e envase em áreas segregadas;
- Evitar a fabricação simultânea de mais de um produto radioativo, a não ser que as áreas sejam efetivamente segregadas;
- Realizar a transferência de material por meio de antecâmara, extração de ar, troca de uniformes e cuidadosas operações de lavagem e descontaminação do equipamento;
- Instalar mecanismos de proteção quanto aos riscos de contaminação por recirculação de ar não tratado ou por reingresso acidental de ar extraído;
- Utilizar sistemas fechados de fabricação;
- Prevenir a formação de aerossóis;
- Utilizar recipientes esterilizados.

Qualquer radioatividade deve ser manejada dentro de área especificamente projetada e mantida sob pressão negativa <sup>[11]</sup>.

Deve haver unidades de tratamento de ar independentes para as áreas radioativas e não radioativas. O ar proveniente das áreas onde ocorram operações envolvendo materiais radioativos deve ser extraído através de filtros apropriados, que sejam verificados periodicamente quanto ao desempenho <sup>[11]</sup>.

Os encanamentos, válvulas e filtros de ar devem ser projetados de forma que permitam processos de limpeza e descontaminação validados <sup>[11]</sup>.

### **2.4.3 Produção**

Os produtos radioativos devem ser fabricados em áreas controladas e todas as operações realizadas devem ter seus Procedimentos Operacionais Padrão (POP) <sup>[11]</sup>.

As especificações de matéria-prima devem incluir detalhes de sua fonte, origem e, quando aplicável, método de produção e ensaios de controle de qualidade utilizados para assegurar a sua adequação para o uso proposto <sup>[11]</sup>.

Deve ser dada consideração especial ao processo de validação dos métodos de esterilização. Equipamentos para cromatografia devem, em geral, ser dedicados para a preparação e purificação de um ou vários produtos marcados com o mesmo radionuclídeo, de forma a evitar a contaminação cruzada por radioatividade <sup>[11]</sup>.

Deve ser dada consideração especial à limpeza, esterilização e funcionamento dos equipamentos liofilizadores utilizados na preparação de reagentes liofilizados. No caso de reagentes liofilizados rotulados, o processo de liofilização deve ser realizado sob condições assépticas <sup>[11]</sup>.

Existe a necessidade também de ser elaborada uma lista dos equipamentos mais críticos (tais como balanças, estufas de despirogenização, calibradores de dose, filtros esterilizantes, etc.), cujos erros na leitura ou funcionamento podem potencialmente causar um prejuízo ao paciente que receberá o produto final <sup>[11]</sup>.

Equipamentos e dispositivos específicos para a medição da radioatividade, bem como os padrões de referência radioativa, devem estar sempre disponíveis ao uso <sup>[11]</sup>.

O acondicionamento e transporte de radiofármacos deve ser realizado segundo normas vigentes de vigilância sanitária e radioproteção <sup>[11]</sup>.

#### **2.4.4 Documentação**

O sistema de documentação deve seguir as diretrizes contempladas na Resolução da ANVISA que disciplina as boas práticas de fabricação de medicamentos <sup>[11]</sup>.

Devem ser mantidos registros separados de recebimento, armazenamento, uso e descarte de materiais radioativos, conforme a legislação vigente sobre radioproteção, fora os registros de distribuição de todos os produtos <sup>[11]</sup>.

#### **2.4.5 Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade**

Um sistema de Garantia da Qualidade, conforme contemplado na Resolução da ANVISA que disciplina as boas práticas de fabricação de medicamentos, deve ser estritamente implementado e cumprido, uma vez que os radiofármacos são, em geral, utilizados antes da obtenção dos resultados dos ensaios de controle de qualidade (por exemplo, teste de esterilidade) <sup>[11]</sup>.

As áreas de Garantia da Qualidade e/ou Controle de qualidade devem ter as seguintes atribuições <sup>[11]</sup>:

- Preparar instruções detalhadas para cada teste e análise;
- Assegurar a adequada identificação e segregação de amostras de testes para evitar misturas e contaminação cruzada;



- Assegurar que o monitoramento ambiental, a qualificação de equipamentos e a validação dos processos sejam realizados apropriadamente de modo a permitir a avaliação da adequação das condições de fabricação;
- Liberar ou rejeitar matérias-primas e produtos intermediários;
- Liberar ou rejeitar materiais de embalagem e rotulagem;
- Liberar ou rejeitar cada lote de produto acabado;
- Avaliar a adequabilidade das condições sob as quais as matérias-primas, produto intermediário e produto acabado são armazenados;
- Avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos acabados e, quando necessário, das matérias-primas e dos produtos intermediários;
- Estabelecer as datas de expiração, com base no período de vida útil relacionado às condições específicas de armazenamento;
- Estabelecer e revisar os procedimentos de controle e das especificações;
- Assumir a responsabilidade pelas amostras de retenção de radiofármacos;
- Assumir a responsabilidade pela manutenção adequada dos registros de distribuição de radiofármacos.

As atribuições das áreas de Garantia da Qualidade e de Controle de Qualidade devem estar organizadas em grupos separados, sempre que o tamanho do estabelecimento permitir <sup>[11]</sup>.

O laboratório de Controle de Qualidade deve estar localizado separadamente da área de produção e a realização de todos os ensaios qualitativos e quantitativos estabelecidos nas especificações de matéria-prima pode ser substituída pela análise dos certificados emitidos pelo fornecedor desses materiais, desde que observadas as seguintes condições <sup>[11]</sup>:

- Haja um histórico confiável de produção;
- Todos os fabricantes/fornecedores de matéria-prima devem estar qualificados e devem obrigatoriamente ser auditados regularmente;
- Pelo menos um ensaio específico de identificação seja realizado pelo fabricante do produto radiofarmacêutico.

Deve ser mantida quantidade suficiente de amostras de retenção de cada lote de produto intermediário e de produto acabado, sob as condições de armazenamento apropriadas, de forma a permitir a repetição dos ensaios ou a verificação dos já realizados, caso seja necessário <sup>[11]</sup>.

Os procedimentos de amostragem devem ser adequados para o propósito da amostragem, tipo de ensaios a serem realizados e natureza do material a ser amostrado (por exemplo, um lote de tamanho pequeno e seu conteúdo radioativo) <sup>[11]</sup>.

## 2.5. DIRETRIZES INTERNACIONAIS SOBRE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE PRODUTOS RADIOFARMACÊUTICOS

Os procedimentos regulatórios necessários para controlar os produtos radiofarmacêuticos são em grande parte determinados pelas fontes desses produtos e pelos métodos de fabricação. Procedimentos de fabricação dentro do escopo destas diretrizes incluem <sup>[12]</sup>:

- A preparação de radiofármacos em radiofarmácias hospitalares;
- A preparação de radiofármacos em radiofarmácias centralizadas;
- A produção de radiofármacos em centros e institutos nucleares ou por fabricantes industriais;
- Preparação e produção de radiofármacos em centros de tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Os radiofármacos podem ser classificados em quatro categorias <sup>[12]</sup>:

1. Produtos radioativos prontos para uso;
2. Geradores de radionuclídeos;
3. Componentes não radioativos (“kits”) para a preparação de compostos marcados com um componente radioativo (geralmente o eluato de um gerador de radionuclídeo);
4. Precursores utilizados para marcação radioativa de outras substâncias antes da administração (por exemplo, amostras de pacientes).

Produtos radiofarmacêuticos incluem compostos inorgânicos, compostos orgânicos, peptídeos, proteínas, anticorpos monoclonais e fragmentos, e oligonucleotídeos marcados com radionuclídeos com meia vida de alguns segundos a vários dias <sup>[12]</sup>.

### 2.5.1 Princípios

Os radiofármacos devem ser fabricados de acordo com os princípios básicos das boas práticas de fabricação (BPF). As questões abrangidas por estas orientações devem, por conseguinte,

ser consideradas como suplementares aos requisitos gerais de BPF e dizem especificamente respeito à produção e controle de radiofármacos. Na preparação destas diretrizes, foi dada a devida consideração às diretrizes nacionais e internacionais de segurança contra radiação [12]. Devido às suas meias-vidas curtas, muitos radiofármacos são liberados e administrados aos pacientes logo após sua produção, de modo que o controle de qualidade pode às vezes ser retrospectivo. A adesão estrita às BPF é, portanto, obrigatória [12].

### **2.5.2 Força de Trabalho**

O estabelecimento industrial, seja radiofármaco hospitalar, radiofarmácia centralizada, centro ou instituição nuclear, fabricante industrial ou centro de PET, e seu pessoal deve estar sob o controle de uma pessoa que tenha um histórico comprovado de desempenho acadêmico junto com um nível comprovado de conhecimento prático e experiência em radiofarmácia e proteção radiológica. O pessoal acadêmico e técnico de apoio deve ter a necessária formação pós-graduada ou técnica e experiência apropriada à sua função [12].

O pessoal necessário para trabalhar em áreas radioativas, limpas e assépticas deve ser selecionado com cuidado, para assegurar que possam ser confiáveis para observar os códigos de prática apropriados e não estejam sujeitos a qualquer doença ou condição que possa comprometer a integridade do produto. Os exames de saúde do pessoal devem ser solicitados antes do emprego e periodicamente depois disso. Quaisquer alterações no estado de saúde pessoal (por ex., em hematologia) podem requerer a exclusão temporária da pessoa à exposição à radiação [12].

Somente o número mínimo de pessoal necessário deve estar presente em áreas limpas e assépticas quando o trabalho está em andamento. O acesso a estas áreas deve ser restrito durante a preparação de produtos radiofarmacêuticos, kits ou instalações estéreis. Os procedimentos de inspeção e controle devem ser conduzidos fora dessas áreas, tanto quanto possível [12].

Durante o dia de trabalho, o pessoal pode passar entre áreas radioativas e não radioativas somente se as regras de segurança do controle de radiação forem respeitadas [12].

A liberação de um lote pode ser aprovada somente por um farmacêutico ou pessoa com qualificações acadêmicas registradas oficialmente como uma pessoa qualificada e com experiência na fabricação de radiofármacos [12].

Para garantir a fabricação segura de radiofármacos, o pessoal deve ser treinado em BPF, o manuseio seguro de materiais radioativos e procedimentos de segurança contra radiação. Eles

também devem ser obrigados a fazer cursos periódicos e receber treinamento para acompanhar os últimos desenvolvimentos em seus campos <sup>[12]</sup>.

Os registros de treinamento devem ser mantidos e avaliações periódicas da eficácia dos programas de treinamento devem ser feitas <sup>[12]</sup>.

Todo o pessoal envolvido na produção, manutenção e testes deve seguir as diretrizes relevantes para o manuseio de produtos radioativos e ser monitorado para possível contaminação e / ou exposição à radiação <sup>[12]</sup>.

### **2.5.3 Instalações e equipamentos**

Como princípio geral, os edifícios devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de acordo com as operações a serem executadas dentro deles. Os laboratórios para o manuseio de materiais radioativos devem ser especialmente projetados para levar em consideração aspectos de proteção contra radiação além da limpeza e esterilidade. As superfícies internas (paredes, pisos e tetos) devem ser lisas, impermeáveis e livres de rachaduras, permitindo uma fácil limpeza e descontaminação. Os drenos devem ser evitados sempre que possível e, a menos que seja essencial, devem ser excluídos das áreas assépticas <sup>[12]</sup>.

Sistemas específicos de descarte devem ser obrigatórios para efluentes radioativos. Esses sistemas devem ser mantidos de forma eficaz e cuidadosa para evitar a contaminação e a exposição do pessoal aos resíduos radioativos, tanto dentro como fora das instalações <sup>[12]</sup>.

Pias devem ser excluídas das áreas assépticas. Qualquer coletor instalado em outras áreas limpas deve ser de material adequado e ser regularmente higienizado. Precauções adequadas devem ser tomadas para evitar a contaminação do sistema de drenagem com efluentes radioativos <sup>[12]</sup>.

Iluminação, aquecimento, ventilação e, se necessário, ar-condicionado devem ser projetados para manter uma temperatura e umidade relativa satisfatórias para garantir o conforto do pessoal que trabalha com roupas de proteção. Os edifícios devem estar em bom estado de conservação. O estado dos edifícios deve ser revisto regularmente e as reparações executadas quando e onde necessário. Cuidados especiais devem ser tomados para assegurar que as operações de reparo ou manutenção não comprometam os produtos. As instalações devem fornecer espaço suficiente para as operações serem realizadas, permitindo um fluxo eficiente de trabalho e uma comunicação e supervisão eficazes. Todos os edifícios e salas devem estar limpos, desinfetados e livres de contaminação radioativa <sup>[12]</sup>.

A ventilação de instalações de produção de produtos radiofarmacêuticos deve atender aos requisitos para evitar a contaminação de produtos e a exposição do pessoal que trabalha com a radiação ionizante. Padrões adequados de pressão e fluxo de ar devem ser mantidos por métodos adequados de isolamento / envelopamento. Os sistemas de tratamento de ar para áreas radioativas e não radioativas devem ser equipados com alarmes para que o pessoal que trabalha no laboratório seja alertado sobre qualquer falha desses sistemas <sup>[12]</sup>.

Instalações e equipamentos dedicados devem ser usados para a fabricação de qualquer produto radiofarmacêutico derivado de sangue ou plasma humano. Autoclaves utilizados em áreas de produção de radiofármacos podem ser colocados atrás de uma blindagem de chumbo para minimizar a exposição à radiação dos operadores. Essas autoclaves devem ser verificadas quanto à contaminação imediatamente após o uso, para minimizar a possibilidade de contaminação cruzada pela radioatividade dos produtos nos próximos ciclos de autoclave <sup>[12]</sup>.

Todos os recipientes de substâncias radiofarmacêuticas, independentemente do estágio de fabricação, devem ser identificados por rótulos fixados com segurança. A contaminação cruzada deve ser evitada pela adoção de algumas ou todas as seguintes medidas <sup>[12]</sup>:

- Processamento e preenchimento em áreas segregadas;
- Evitar a fabricação de diferentes produtos ao mesmo tempo, a menos que sejam efetivamente segregados;
- Conter a transferência de material por meio de *airlocks*, extração de ar, troca de roupas e lavagem cuidadosa e descontaminação de equipamentos;
- Proteger contra os riscos de contaminação causada pela recirculação do ar não tratado ou pela reentrada acidental do ar extraído;
- Usar “sistemas fechados” de fabricação;
- Tomar cuidado para evitar a formação de aerossóis;
- Usar recipientes esterilizados.

Áreas de pressão positiva devem ser usadas para processar produtos estéreis. Em geral, qualquer radioatividade deve ser manuseada em áreas projetadas especificamente, mantidas sob pressões negativas. A produção de produtos radioativos estéreis deve, portanto, ser realizada sob pressão negativa, circundada por uma zona de pressão positiva, garantindo que os requisitos apropriados de qualidade do ar sejam atendidos <sup>[12]</sup>.

Unidades de tratamento de ar separadas devem ser usadas para áreas radioativas e não radioativas. O ar de operações envolvendo radioatividade deve ser exaurido por meio de filtros apropriados que são regularmente verificados quanto ao desempenho [12].

Tubulações, válvulas e filtros de ventilação devem ser projetados adequadamente para facilitar a limpeza e a descontaminação [12].

#### **2.5.4 Produção**

Os procedimentos operacionais padrão (POP) devem estar disponíveis para todos os procedimentos operacionais e devem ser regularmente revisados e atualizados para todas as operações de fabricação. Todas as entradas nos registros do lote devem ser iniciadas pelo operador e verificadas independentemente por outro operador ou supervisor [12].

As especificações para materiais de partida devem incluir detalhes de sua origem, origem e (quando aplicável) método de fabricação e dos controles usados para assegurar sua adequação ao uso. A liberação de um produto acabado deve estar condicionada à obtenção de resultados satisfatórios nos testes de materiais de partida. Consideração cuidadosa deve ser dada à validação dos métodos de esterilização [12].

Uma grande variedade de equipamentos é usada na preparação de radiofármacos. O equipamento para cromatografia deve, em geral, ser dedicado à preparação e purificação de um ou vários produtos marcados com o mesmo radionuclídeo para evitar a contaminação cruzada radioativa. A vida útil das colunas deve ser definida. Deve-se ter muito cuidado na limpeza, esterilização e operação do equipamento de liofilização usado na preparação de kits [12].

Uma lista de equipamentos críticos deve ser elaborada, incluindo equipamentos como balança, forno de pirogênio, calibrador de dose, filtro de esterilização, etc., onde um erro na leitura ou função poderia causar danos ao paciente que está recebendo o produto final. Estes dispositivos devem ser calibrados ou testados em intervalos regulares e devem ser verificados diariamente ou antes de iniciar a produção. Os resultados desses testes devem ser incluídos nos registros de produção diários [12].

Equipamentos específicos para medições radioativas podem ser necessários, bem como padrões de referência radioativos. Para a medição de meias-vidas muito curtas, os laboratórios nacionais devem ser contatados para calibrar o aparelho. Onde isso não for possível, abordagens alternativas, como procedimentos documentados, podem ser usadas [12].

No caso de kits de rotulagem, a liofilização deve ser realizada como um procedimento asséptico. Se um gás inerte como o nitrogênio é usado para encher os frascos, ele deve ser filtrado para remover possíveis contaminações microbianas <sup>[12]</sup>.

A distribuição, embalagem e transporte de produtos radiofarmacêuticos devem estar em conformidade com as regulamentações nacionais relevantes e diretrizes internacionais <sup>[12]</sup>.

### 2.5.5 Rotulagem

Todos os produtos devem ser claramente identificados por rótulos, que devem permanecer permanentemente presos aos contêineres em todas as condições de armazenamento. Uma área do recipiente deve ser deixada descoberta para permitir a inspeção do conteúdo. Se o recipiente final não for adequado para rotulagem, o rótulo deve aparecer em sua embalagem. As informações sobre a codificação em lote devem ser fornecidas às autoridades nacionais e / ou regionais <sup>[12]</sup>.

Os rótulos dos produtos radiofarmacêuticos devem estar em conformidade com os regulamentos nacionais e acordos internacionais. Para os radiofármacos registados, a autoridade nacional de controlo deve aprovar os rótulos <sup>[12]</sup>.

A etiqueta no recipiente deve mostrar <sup>[12]</sup>:

- a. O nome do medicamento e / ou o código de identificação do produto;
- b. O nome do radionuclídeo;
- c. O nome do fabricante ou da empresa e / ou a pessoa responsável pela colocação do medicamento no mercado;
- d. Radioatividade por dose unitária:
  - ✓ Para preparações líquidas, a radioatividade total no recipiente, ou a concentração radioativa por mililitro, numa data determinada e, se necessário, hora, e o volume de líquido no recipiente;
  - ✓ Para preparações sólidas, tais como preparações liofilizadas, a radioatividade total em uma data e, se necessário, hora;
  - ✓ Para cápsulas, a radioatividade de cada cápsula à data indicada e, se necessário, a hora e o número de cápsulas no recipiente;
  - ✓ Se for o caso, o símbolo internacional da radioatividade.

A etiqueta na embalagem deve indicar <sup>[12]</sup>:

- a) Composição qualitativa e quantitativa;

- b) Os isótopos radioativos e a quantidade de radioatividade no momento da expedição;
- c) A via de administração;
- d) O prazo de validade;
- e) Quaisquer condições especiais de armazenamento;
- f) Informações obrigatórias relacionadas com a regulamentação dos materiais radioativos.

O folheto na embalagem deve conter as informações específicas do produto e as indicações de uso. Essas informações são especialmente importantes para kits de preparação e devem incluir [12].

- a) O nome do produto e uma descrição de seu uso;
- b) O conteúdo do kit;
- c) Os requisitos de identificação e qualidade aplicáveis aos materiais de marcação radioativa que podem ser utilizados para preparar o produto radiofarmacêutico, nomeadamente:
  - ✓ As instruções para a preparação do produto radiofarmacêutico, incluindo o âmbito de atividade e o volume, juntamente com uma declaração dos requisitos de armazenamento para o medicamento radiofarmacêutico preparado;
  - ✓ Uma declaração do prazo de validade do produto radiofarmacêutico preparado;
  - ✓ As indicações e contra-indicações (gravidez, crianças, reações de droga, etc.) a respeito do radiofármaco preparado;
  - ✓ Avisos e precauções relativos aos componentes e ao produto radiofarmacêutico preparado, incluindo os aspectos de segurança da radiação;
  - ✓ Quando aplicável, a farmacologia e a toxicologia do produto radiofarmacêutico preparado, incluindo a via de eliminação e a meia-vida efetiva;
  - ✓ A dose de radiação que um paciente receberá do radiofármaco preparado;
  - ✓ As precauções a serem tomadas pelos usuários e pacientes durante a preparação e administração do produto e as precauções especiais para o descarte do recipiente e quaisquer porções não consumidas;
  - ✓ Uma afirmação do uso recomendado do radiofármaco preparado e a dosagem recomendada;
  - ✓ Uma afirmação da via de administração do radiofarmacêutico preparado;



- ✓ Se apropriado para kits específicos (ou seja, aqueles sujeitos a variabilidade além dos limites recomendados), os métodos e especificações necessários para verificar a pureza radioquímica.

### 2.5.6 Registros de produção e distribuição

Os registros de processamento de lotes de produção regulares devem fornecer uma descrição completa do histórico de fabricação de cada lote de um radiofármaco, mostrando que ele foi fabricado, testado, dispensado em recipientes e distribuído de acordo com os procedimentos escritos [12].

Registros separados para recebimento, armazenamento, uso e descarte de materiais radioativos devem ser mantidos de acordo com os regulamentos de proteção contra radiação.

Registros de distribuição devem ser mantidos. Como o retorno de produtos radioativos não é prático, o objetivo dos procedimentos de *recall* para esses produtos é impedir seu uso, em vez de um retorno real. Se necessário, o retorno de produtos radioativos deve ser realizado de acordo com os regulamentos nacionais e internacionais de transporte [12].

### 2.5.7 Garantia de qualidade e controle de qualidade

Os radiofármacos são quase sempre usados antes que todos os testes de controle de qualidade (por exemplo, testes de esterilidade, endotoxina, pureza radionuclídica, etc.) tenham sido concluídos. A implementação e a conformidade com o programa de garantia de qualidade são, portanto, essenciais [12].

Garantia de qualidade e / ou controle de qualidade devem ter as seguintes responsabilidades principais [12]:

- a) Preparação de instruções detalhadas para cada ensaio e análise;
- b) Assegurar a identificação e separação adequadas das amostras para evitar confusões e contaminação cruzada;
- c) Assegurar que o monitoramento ambiental e a validação de equipamentos e processos sejam realizados conforme apropriado para avaliar a adequação das condições de fabricação;
- d) A liberação ou rejeição de materiais de partida e produtos intermediários;
- e) A liberação ou rejeição de materiais de embalagem e rotulagem;
- f) A liberação ou rejeição de cada lote de preparação acabada;

- g) A avaliação da adequação das condições em que as matérias-primas, produtos intermédios e produtos radiofarmacêuticos acabados estão armazenados;
- h) A avaliação da qualidade e estabilidade dos produtos acabados e, quando necessário, das matérias-primas e produtos intermediários;
- i) O estabelecimento de datas de expiração com base no período de validade relacionado com as condições especificadas de armazenamento;
- j) O estabelecimento e a revisão dos procedimentos de controle e especificações;
- k) Assumir a responsabilidade pela retenção de amostras de produtos radiofarmacêuticos;
- l) Assumir a responsabilidade de manter registos adequados da distribuição dos produtos radiofarmacêuticos.

Sempre que o tamanho do estabelecimento permitir, os deveres de garantia de qualidade e controle de qualidade devem ser organizados em grupos separados. A garantia de qualidade também deve incluir o monitoramento e a validação do processo de produção <sup>[12]</sup>.

O laboratório de controle de qualidade de um fabricante deve ser separado da área de produção. O laboratório de controle deve ser projetado, equipado e de tal tamanho que seja uma entidade autônoma, com provisão adequada para o armazenamento de documentos e amostras, preparação de registros e realização dos testes necessários <sup>[12]</sup>.

O desempenho de todos os testes qualitativos e quantitativos mencionados nas especificações das matérias-primas pode ser substituído por um sistema de certificados emitido pelo fornecedor desses materiais, desde que <sup>[12]</sup>:

- a) Existe um histórico de produção confiável;
- b) O produtor ou fornecedor é regularmente auditado;
- c) Pelo menos um teste de identidade específico é realizado pelo fabricante do produto radiofarmacêutico acabado.

Amostras dos produtos intermediários e finais devem ser retidas em quantidades suficientes e sob condições de armazenamento apropriadas para permitir testes repetidos ou verificação de controle de lote. Essas amostras devem ser mantidas por um período adequado, de acordo com as vidas de prateleira dos componentes radioativos em questão. No entanto, isso às vezes pode não ser aplicável, por exemplo, para radiofármacos com meia-vida curta <sup>[12]</sup>.

Os procedimentos de amostragem podem ser adaptados à finalidade da amostragem, ao tipo de controles que estão sendo aplicados e à natureza do material que está sendo amostrado (por

exemplo, um tamanho de lote pequeno ou seu conteúdo radioativo). O procedimento deve ser descrito em um protocolo escrito <sup>[12]</sup>.

### 3. ANÁLISE COMPARATIVA DA PRODUÇÃO DE IODO<sup>123</sup> ATUAL NO IEN COM A FUTURA INSTALAÇÃO A SER INTEGRADA

#### 3.1 ANÁLISE DA PRODUÇÃO DE IODO-123 [<sup>123</sup>I] ATUAL

O relacionamento das unidades produtoras de radiofármacos da CNEN com os seus clientes é formalizado através de contrato de prestação de serviço, sendo o preço dos produtos estabelecido pela CNEN para todas as suas unidades. Estas unidades possuem um serviço de atendimento ao cliente, por e-mail ou telefone, que é o principal canal para a solicitação de fornecimento de radiofármacos. Como a frequência e atividade solicitadas dependem dos exames agendados nas clínicas ou hospitais, as solicitações são realizadas continuamente pelos clientes.

Por conseguinte, toda necessidade de produção se inicia a partir do pedido de um cliente, realizado através do site do IEN, na aba de radiofármacos, após selecionar a opção “Para pedir radiofármacos clique aqui”. Nesta janela, o solicitante preenche os campos de login e senha para então ter acesso a janela de requerimento, onde é possível informar todas as características desejadas para uma determinada data, como a atividade.

No painel da intranet o técnico pode planejar a produção acompanhando todos os pedidos feitos na semana com as suas respectivas datas de entrega, de forma que até sexta-feira já se tenha definido todo o plano de produção da semana seguinte. Também é possível visualizar a quantidade solicitada e quantidade fornecida, registrada após o envio, o número da ordem de serviço, o Código Fiscal de Operações e Prestações das saídas de mercadorias (intermunicipal e interestadual), além de apresentar o contato individual de cada um dos hospitais para comunicar eventuais imprevistos que possam acarretar em atraso na entrega.

Após ter o plano de produção definido, começam os preparativos para o início da produção do <sup>123</sup>I, a qual possui três etapas:

- Irradiação;
- Processamento Químico com o Sistema KIPROS de produção;
- Controle de Qualidade.

Sendo assim, a primeira etapa da produção é a irradiação na semana seguinte ao fechamento do plano de produção. A irradiação precisa anteceder a produção em, no mínimo, 6 horas devido à sequência de decaimento da mesma, já que a produção de <sup>123</sup>I se inicia a partir de um núcleo estável de Xenônio-124, material raro na natureza com abundância de 0,0952%, sendo

necessário levar o enriquecimento isotópico deste material a 99,9% para a sua utilização, se tornando assim o primeiro grande insumo necessário para o produto final (já enriquecido).

Antes de se iniciar a irradiação, diversos parâmetros precisam ser checados para se garantir a segurança e eficiência do processo, a começar pelo funcionário, geralmente técnico em mecânica, que checa as utilidades como o sistema de ar condicionado, ventilação e exaustão, refrigeração com água gelada, ar comprimido, sistema de filtros, quadro elétrico, dentre outros.

Um segundo profissional, este normalmente sendo um engenheiro, é o operador do ciclotron, que liga as fontes de tensão das bobinas, fontes de íons, ajusta todos os parâmetros relacionamos à mesa de controle. É quem garante que o alvo está sendo irradiado nas condições adequadas.

O terceiro profissional é o de proteção radiológica, o qual não é o supervisor de proteção radiológica, mas tem uma especialização na área e participa da monitoração durante todo o processo de irradiação, garantindo que todos os níveis de dose estejam controlados e dentro dos padrões normais de operação da instalação, estabelecidos no plano de proteção radiológica.

Por fim, existe o operador do sistema KIPROS, totalizando assim 4 profissionais que trabalham em conjunto nesta etapa da produção, sendo que este participa tanto da etapa de operação do KIPROS quanto da irradiação, na qual ele abastece o alvo, realizando uma etapa criogênica em que se resfria o alvo, abre a válvula para armazenar o gás xenônio dentro dele, o aquece, para enfim a irradiação poder ser feita. Todos esses preparativos citados para a irradiação no ciclotron, envolvendo os 4 profissionais, leva em torno de 30 minutos. Dado o início da irradiação, este profissional anota parâmetros como temperatura, pressão do gás, corrente incidente no alvo e tempo de irradiação.

Desta forma, a sequência de produção começa a partir do Xenônio-124, atingindo a reação “ $p,2n$ ”, na qual entra um próton, porém quase instantaneamente saem dois neutrôns, obtendo-se assim o Césio-123 como resultado da primeira reação, o qual possui uma meia vida de 5,9 minutos, que decai para o Xenônio-123 com 2,06 horas de meia vida, onde se obtém o  $^{123}\text{I}$  com 13,2 horas de meia vida para o fornecimento, que, por fim, decai para o Telúrio-123 que é estável.

Esta etapa de irradiação se dá, normalmente, das 13 às 18 horas, totalizando 5 horas de irradiação. A duração dessa etapa depende da demanda de produção e do que se quer produzir, podendo variar de 2 horas até 8 horas. Após o final da irradiação, o operador desliga todo o sistema e o mesmo, a princípio, deveria ficar em espera durante as próximas 6 horas.

Porém, devido a empecilhos envolvendo a impossibilidade se ter turnos noturnos no IEN, o tempo de decaimento ideal de 6 horas acaba sendo extrapolado para 13 horas após o fim da irradiação, o que, inevitavelmente, afeta negativamente no resultado do produto final. De qualquer forma, as válvulas são fechadas e nada pode ser feito envolvendo este sistema até o início do expediente do dia seguinte, às 7 horas da manhã, aguardando o tempo de decaimento.

Por outro lado, durante esse tempo de espera, este mesmo profissional, que geralmente é um técnico em química, realiza o preparo do processo de marcação da molécula que ocorre nas células quentes, na etapa de operação, abastecendo-as com todos os insumos necessários, que são: o hidróxido de sódio, água purificada, frascos esterilizados para o armazenamento do iodo, rolhas, lacres, etiquetas e castelos de chumbo. Além de checar se a exaustão da célula está funcionando e as colunas de troca iônica, as quais devem estar operacionais e com sistemas de válvulas que liberam o iodo em volume único para ser fracionado.

Obtido o  $^{123}\text{I}$ , se dá início a segunda etapa do processo de produção, o processamento com o sistema KIPROS, onde o primeiro passo é remover esse radioisótopo da câmara alvo onde fica o gás xenônio misturado ao iodo, sendo este gás criogenicamente bombeado para fora do alvo em um recipiente de armazenamento para reutilização. Com a válvula fechada, se realiza o resfriamento do cilindro de armazenamento até que este atinja a temperatura de nitrogênio líquido para que o gás migre da câmara para este local após a abertura da válvula, sendo congelado enquanto a câmara se mantém em vácuo. Desta maneira, não há perda de iodo, pois este fica adsorvido nas paredes do alvo.

A extração do  $^{123}\text{I}$  ocorre através da injeção de água purificada, que é aquecida no interior da câmara para a remoção do iodo. Esse pequeno volume (aproximadamente 60 ml) é bombeado então através de dutos até às células de processamento. Durante esse processo, este  $^{123}\text{I}$  passa por colunas de troca iônica que o mantém retido e permite a passagem de qualquer outra impureza, como o telúrio, enviando-as diretamente para o tanque de rejeitos. Sendo assim, é feito a etapa de extração deste  $^{123}\text{I}$  retido na coluna passando uma solução de hidróxido de sódio, com características próprias de PH, obtendo assim o volume a ser fracionado e enviado às clínicas e hospitais quando o produto é o iodeto de sódio (NaI), tudo dentro da célula de processamento.

Nos casos onde se está produzindo metaiodobenzilguanidina (MIBG), ainda há a etapa de marcação dessa molécula, a qual é feita após a extração do  $^{123}\text{I}$ , dentro da célula quente, onde o material radioativo é levado para dentro de um forno. Para este procedimento, a molécula deve ser inserida na célula de processamento durante a etapa de espera, referente a irradiação.

Logo que o técnico recebe o material na célula de processamento, ele informa ao farmacêutico que trabalha na emissão de etiquetas e atendimentos de ordem de serviço qual foi a atividade total produzida para que este possa fazer todos os cálculos necessários com a finalidade de saber se, com a atividade produzida, será possível atender a todos os hospitais. Caso não seja possível, é necessário decidir quais hospitais serão atendidos com base em diversas variáveis, como a própria quantidade pedida, distância a ser percorrida até a localização do hospital, dentre outros.

Este utiliza uma planilha onde se verifica a atividade que o hospital pediu e o quanto foi produzido para que se possa calcular a alíquota a ser retirada dessa produção total, considerando ainda o tempo de decaimento até a entrega deste produto. Desta forma, é possível informar ao operador a quantidade a ser retirada (em mCi), sempre maior ao que foi pedido, para que, ao ser entregue na data requerida, o produto possua a atividade pedida.

Assim que esse profissional que trabalha na célula quente recebe a informação do farmacêutico do quanto deve ser extraído, ele realiza o fracionamento e retira aquela alíquota do total produzido, colocando-a dentro do frasco o qual é lacrado e levado para a etapa de etiquetagem. Junto a essa alíquota a ser enviada, é separada também uma alíquota para o controle de qualidade, esta em quantidades bem reduzidas, para se efetuar todos os procedimentos de controle já mencionados anteriormente.

Deste modo, a etapa de extração do  $^{123}\text{I}$  e marcação da molécula na célula quente leva em torno de 30 minutos, enquanto que para o MIBG, a duração pode chegar à 1 hora e 40 minutos.

Em paralelo, enquanto o produto é fracionado e embalado, o farmacêutico já inicia o processo de expedição com a emissão das etiquetas para evitar qualquer problema com troca de alíquotas e assim já identificar o radiofármaco logo que for recebido, para então ser entregue à expedição. Consequentemente, dois castelos são recebidos, dos quais um se encontra lacrado para ser entregue a expedição e posteriormente enviado ao hospital, e o outro aberto para ser entregue ao controle de qualidade que irá verificar se a pureza do material está adequada para o envio.

O controle de qualidade inclui testes para a identidade do produto, a pureza radionuclídica, a pureza radioquímica e a pureza biológica. A pureza do radionuclídeo é medida com um detector de germânio hiperpuro, enquanto a pureza radioquímica é determinada pelo método de cromatografia em camada delgada. A pureza biológica é verificada com o teste de Limulus.

Desse modo, a equipe recebe o castelo aberto (não lacrado) com a sua alíquota, a qual é fracionada no próprio local pelos seus profissionais para os quatro controles de qualidade necessários (físico, químico, biológico e microbiológico) e passa uma dessas alíquotas para o operador do detector de germânio hiperpuro, normalmente um físico, o qual faz o controle da pureza radionuclídica. Enquanto isso, o farmacêutico faz a pureza radioquímica, biológica e microbiológica com as outras três alíquotas. Para o MIBG, estes testes também servem para saber qual é a percentagem de iodeto no metaiodobenzilguanidina marcado.

Para que ocorra a liberação de envio do material, é preciso que todos os testes de pureza aprovem a alíquota, exceto o controle microbiológico, que leva um tempo consideravelmente maior para ser concluído, ultrapassando o período de meia vida do  $^{123}\text{I}$ . Estas etapas do controle de qualidade levam em torno de 40 minutos.

Enquanto as etapas de pureza radionuclídica e radioquímica estão em procedimento, a equipe responsável pela expedição, junto a um profissional de radioproteção, fica aguardando a aprovação da equipe de controle de qualidade para vedar o embalado, emitir as notas fiscais e liberar os veículos para o transporte. Este profissional de proteção radiológica realiza medições para verificar o nível de dose e as condições de transporte do veículo.

Após receber o castelo, o técnico responsável pela expedição o acondiciona dentro de um balde específico para transporte, com gelo seco, para enfim ser lacrado após a aprovação da equipe do controle de qualidade, que estará examinando sua alíquota. Desta forma, com a aprovação do controle de qualidade, o responsável pela expedição lacra o balde de transporte, coloca uma etiqueta final neste recipiente para que possa estar adequadamente identificado e emite a sua nota fiscal. Outras duas etiquetas são emitidas para fins de documentação.

A expedição possui um tempo médio de duração de 30 minutos, dos quais os primeiros 15 minutos correm em paralelo ao controle de qualidade, e, após as amostras serem aprovadas, ocorrem os outros 15 minutos.

Dito isto, é possível chegar aos seguintes tempos que dão a duração de toda a produção, como mostra a Tabela 1.



Tabela 1 - Cadência de produção com o ciclotron CV-28.

IODETO DE SÓDIO		MIBG	
Processo da Produção	Duração	Processo da Produção	Duração
Preparativos para a Irradiação	30 min	Preparativos para a Irradiação	30 min
Irradiação	2 h	Irradiação	5 h
Decaimento pós irradiação	13 h	Decaimento pós irradiação	13 h
Processamento	30 min	Processamento	1 h e 40 min
Controle de Qualidade	40 min	Controle de Qualidade	40 min
Expedição <sup>a</sup>	15 min	Expedição <sup>a</sup>	15 min
TOTAL:	16 h e 55 min	TOTAL:	21 h e 05 min

a: considerando apenas o tempo que não é feito em paralelo com outras etapas do processo.

Um cenário ideal de produção proposto para o MIBG, por exemplo, que possui atualmente uma demanda consideravelmente maior em relação ao NaI, teria a irradiação se iniciando às 19 h e encerrando às 0 h. Dessa forma, o tempo de decaimento radioativo pós irradiação seria apenas de 6 h, considerando o início do processamento às 6 horas da manhã, e o aproveitamento da atividade total produzida seria maior, uma vez que se deixou de perder 7 h com o decaimento após a irradiação.

### 3.1.1 Aspectos da Operação e Manutenções Preditivas e Corretivas

Toda e qualquer manutenção necessária no ciclotron é feita pelos próprios funcionários do IEN, os quais foram treinados para tais serviços, já que a empresa que o desenvolveu faliu em 1982. Todavia, graças a doação de peças de um ciclotron idêntico ao CV-28 que funcionou no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) até 1998, foi possível fazer um banco de peças para reposição, permitindo suprir qualquer eventualidade.

Com relação à monitoração para o bom funcionamento do ciclotron, existem alguns pontos críticos que são especialmente acompanhados durante a irradiação para evitar qualquer dano a sua estrutura e que venha a comprometer sua performance, que são: o defletor e seu septum (responsável pela extração do feixe de prótons da trajetória circular para a linha de feixe), a fonte de íons (que dá origem a todo o processo e atua por ionização do jato de gás, dando início a toda trajetória dos prótons), as bobinas principais (responsáveis pelo campo magnético) e a radiofrequência (responsável pelo campo elétrico que acelera os prótons).

Na mesa de controle é possível monitorar e controlar todos esses componentes, e ajustar suas correntes e tensões aplicadas (afim de se manterem dentro de determinados parâmetros). A probe, que é um dispositivo para interceptar a trajetória dos prótons ao longo do seu processo de aceleração, permite ajustar adequadamente os parâmetros de aceleração e extração. O quadro geral da mesa de controle também liga a água de refrigeração, sistemas de vácuo da câmara e das linhas de feixe, além das bobinas de ajuste do feixe. O monitoramento do alvo de Xenônio-124 para a produção de  $^{123}\text{I}$  e a corrente de feixe ao qual ele fica exposto é feito por meio de um monitor instalado ao lado da mesa de controle do CV-28.

Para determinados módulos de síntese, o serviço é contratado através de seu fabricante, a General Electric (GE). Entretanto, para as células de processamento a manutenção é realizada pelos próprios técnicos do IEN, que conta com um setor de engenharia.

### 3.2 ANÁLISE DA PRODUÇÃO DE IODO<sup>123</sup> NA NOVA INSTALAÇÃO E DO SEU FLUXO DE MATERIAIS E PESSOAS

O *layout* apresentado na Figura 9 revela como a nova instalação está projetada para ser incorporada ao prédio já existente no IEN, explorando da melhor forma o espaço disponível para construção, levando-se em conta as características do local.

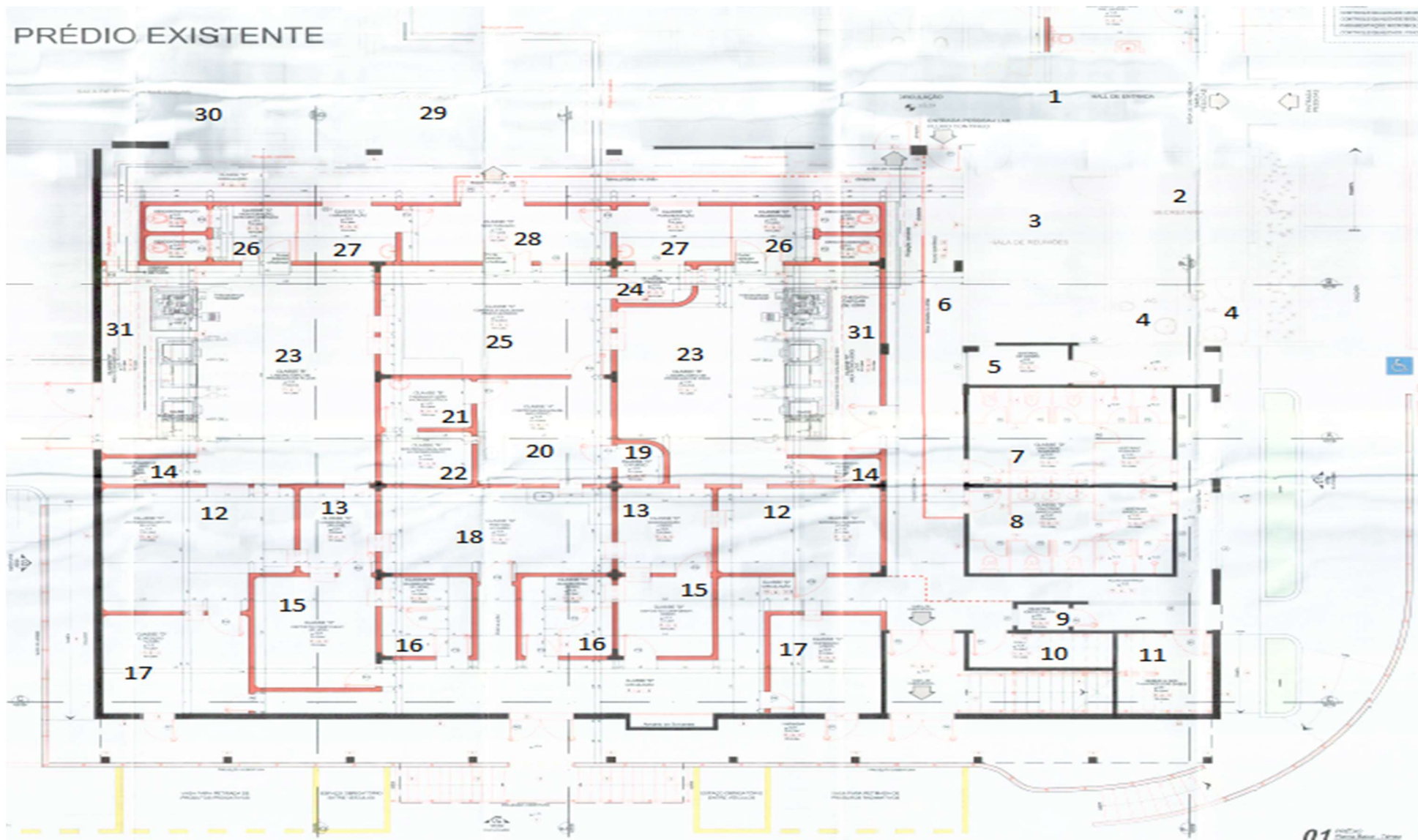


Figura 9 - Layout da nova planta de produção que atende aos requisitos da ANVISA quanto às BPF.

A partir do *layout* apresentado, é possível observar os seguintes ambientes presentes, destacados na Tabela 2.

Tabela 2 - Quadro de Áreas.

<b>Ambiente</b>	<b>Característica</b>	<b>Numeração</b>
Hall de Entrada	Uso Comum	1
Secretaria	Uso Comum	2
Sala de Reuniões	Uso Comum	3
WC.	Uso Comum	4
Central de Gases	Uso Restrito	5
Circulação dos Sanitários	Uso Restrito	6
Sanitário/Vestiário Feminino	Uso Restrito	7
Sanitário/Vestiário Masculino	Uso Restrito	8
Sala de Rejeitos	Uso Restrito	9
D.M.L.	Uso Restrito	10
Reserva dos Cilindros dos Gases	Uso Restrito	11
Sala de Acondicionamento	Uso Restrito	12
Sala de Higienização	Uso Restrito	13
Sala de Contraprova	Uso Restrito	14
Sala de Depósito de Componentes	Uso Restrito	15
Quarentena	Uso Restrito	16
Expedição	Uso Restrito	17
Preparo e Lavagem	Uso Restrito	18
Expurgo	Uso Restrito	19
Controle de Qualidade Biológico	Uso Restrito	20
Paramentação Microbiológica	Uso Restrito	21
Controle de Qualidade Microbiológico	Uso Restrito	22
Laboratórios de Produção	Uso Restrito	23
Sala de Pesagem	Uso Restrito	24
Controle de Qualidade Físico-Químico	Uso Restrito	25
Sala de Monitoração e Descontaminação	Uso Restrito	26
Sala de Paramentação	Uso Restrito	27
Sala de Monitoração	Uso Restrito	28
Sala de Controle	Uso Restrito	29
Sala de Fontes Elétricas	Uso Restrito	30
Área Técnica	Uso Restrito	31

Apresentada a planta e suas áreas, a seguir é realizada a análise do fluxo de pessoas, materiais e processo de produção desta nova instalação, com a finalidade de se obter um padrão para cada uma de suas atividades.

### 3.2.1 Acesso à Planta de Produção

A nova instalação possui quatro vias de acesso, sendo três exclusivas para a entrada e saída de pessoas, e uma para a entrada e saída de insumos e subprodutos da produção.

O fluxo de entrada de pessoas é dado pelo hall de entrada, onde se encontra o acesso principal, utilizado tanto para funcionários, quanto para possíveis visitas técnicas. Após a entrada na planta, todos se dirigem pelo corredor até os vestiários / banheiros, onde os funcionários colocam roupas próprias de acordo com suas funções antes de se dirigirem para suas áreas de trabalho.

A Figura 10 revela a transição entre cada uma das áreas da planta de acordo com as funções de cada funcionário ligadas às etapas de produção.

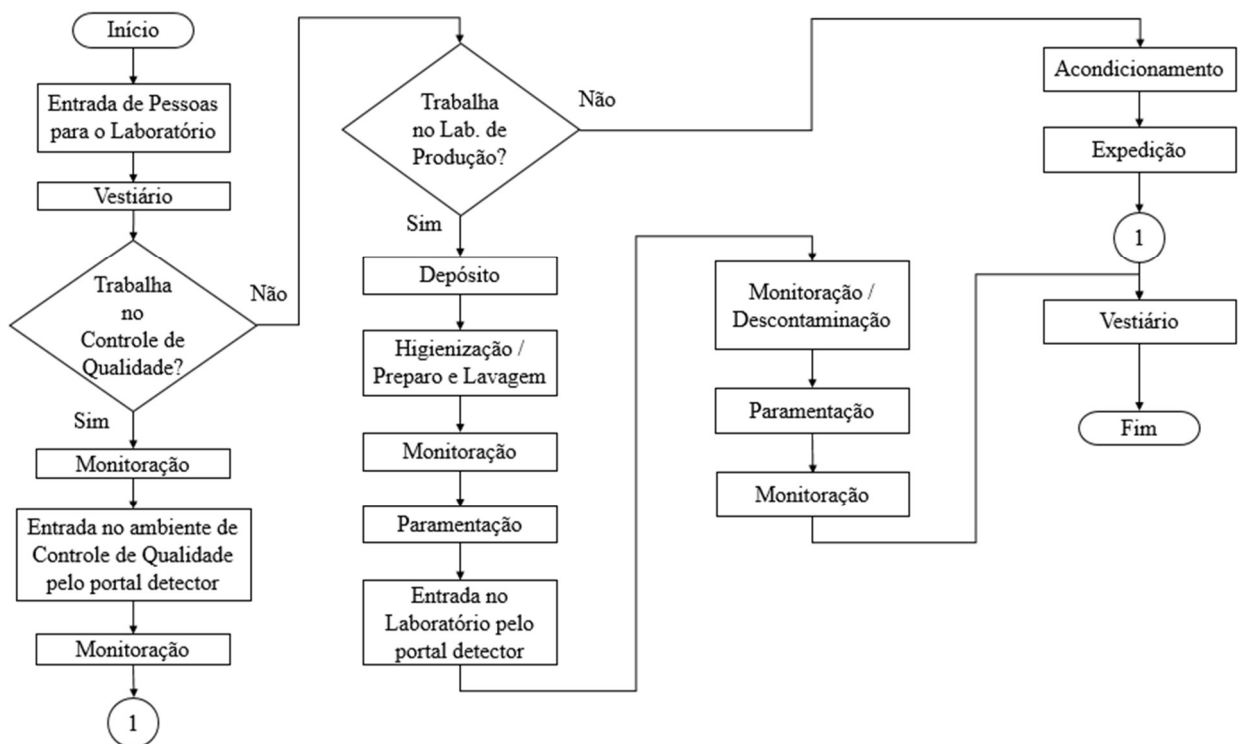


Figura 10 - Fluxograma da transição de áreas de acordo com cada atividade.

Fora a entrada e saída principal, existem outras duas saídas destinadas a emergência: uma localizada ao lado da entrada principal e outra na lateral da instalação, próxima a área de expedição, onde o fluxo de materiais é maior. No entanto, estas portas nunca devem ser usadas para entrar na área controlada, já que as mesmas são intertravadas e equipadas com

alarmes sonoros (ou visuais) que alertam a equipe caso alguma das portas estiver aberta por um longo período.

É importante destacar ainda o acesso a duas áreas da planta que é dado pelo lado de fora apenas: a sala de rejeitos (nº 9) e a central de gases (nº 5). Essas salas não possuem portas para o interior da instalação, apenas janelas que permitem a visualização do seu interior através do vidro. Ademais, um dos laboratórios está posicionado na parte posterior da planta e, por isso, a sua área técnica (nº 31) localizada atrás das células de processamento possui um acesso externo para manutenção, além do acesso interno para possíveis intervenções durante a operação.

### **3.2.2 Análise do Controle de Qualidade**

Para os indivíduos ocupacionalmente expostos (IOE) que trabalham no controle de qualidade, com a finalidade de garantir os aspectos de proteção radiológica na área controlada, a mesma deve ser acessível apenas através de um portal detector antes de iniciarem sua rotina de trabalho, passando assim pela sala de monitoração.

A área controlada inclui zonas que precisam ser controladas para garantir as boas práticas de fabricação e proteção radiológica. Portanto, a área controlada é projetada e construída de forma a fornecer proteção contra radiação e conformidade com as BPF. A área abrange as zonas de proteção contra radiação, bem como todas as áreas de produção que são usadas para trabalhar com fontes radioativas abertas. Ambos os requisitos são obtidos através de controles administrativos, como acesso controlado, segregação de espaços de trabalho e protocolos escritos como os POP, além de controles de engenharia como portas intertravadas, gradientes de pressão apropriados, um número apropriado de trocas de ar e caixas de *pass-through*.

Todos os aspectos que foram mencionados servem ao propósito de garantir não só a eficiência da planta, mas também a segurança do trabalhador. Sendo assim, seguindo um modelo de 2000 horas / ano trabalhadas, todos os procedimentos e sistemas da instalação devem garantir que o IOE não receba uma taxa de dose maior que 3  $\mu\text{Sv/h}$  dentro de uma área controlada.

Isto posto, o primeiro ambiente após a monitoração é o de controle físico-químico (nº 25), onde se encontra o detector de germânio hiperpuro para realizar o teste de pureza radionuclídica, com cromatógrafos líquidos de alta pressão e a gás. Já na área relacionada ao controle biológico (nº 20) e microbiológico (nº 22), é realizado o esfregaço e desenvolvimento da cultura de microrganismos.

Da mesma forma que o controle de qualidade é feito atualmente, ele será feito no futuro com o radiofármaco, que pode ser tanto o iodeto de sódio, quanto o MIBG, saindo da célula quente com uma alíquota para o controle de qualidade e outra para o acondicionamento e, posteriormente, expedição. O fluxograma na Figura 11 ilustra todo o procedimento adotado pelo controle de qualidade até a liberação para a expedição.

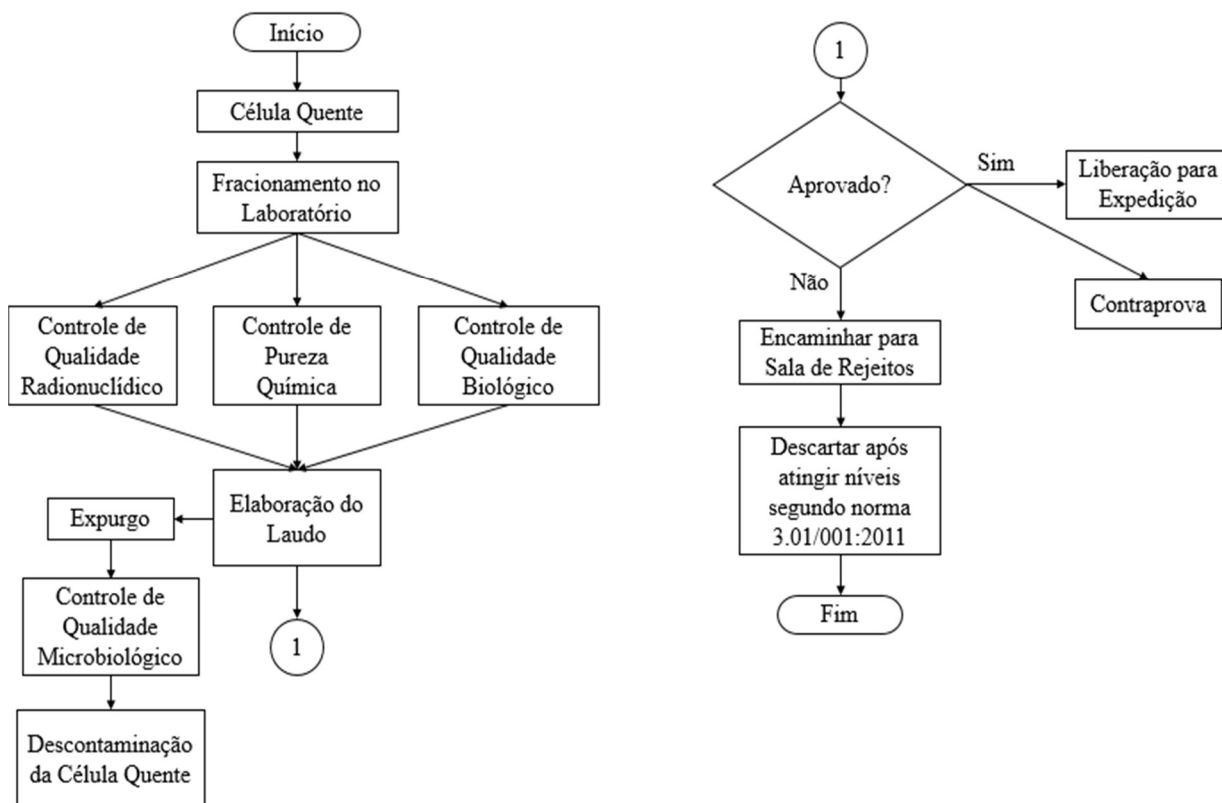


Figura 11 - Fluxograma dos procedimentos de controle de qualidade.

### 3.2.3 Análise da Produção e Expedição

No *layout* apresentado, nove salas compõem o bloco de produção (considerando o controle de qualidade como uma das etapas finais da produção): dois laboratórios de produção (nº 23), duas salas de contraprova (nº 14), uma sala de pesagem (nº 24), uma de controle de qualidade físico-químico (nº 25), uma de controle de qualidade biológico (nº 20), uma de controle de qualidade microbiológico (nº 22) e a sala de expurgo (nº 19). A instalação é projetada para garantir o manuseio ordenado de materiais e equipamentos para evitar confusões e contaminação de equipamentos e de produtos, seja devido a condições pessoais ou ambientais.

Dessa forma, as salas de paramentação (nº 27), que estão agregadas às de monitoração e descontaminação (nº 26), devem ser equipadas com armários para guarda-pó, botas, cobre sapatos, e no local da monitoração onde se tem acesso aos laboratórios de produção deve ter uma bancada de *step-over* separando a área limpa da área potencialmente contaminada. Ainda assim, através da planta é possível identificar que as salas vão possuir dois lavatórios e dois chuveiros para fins de descontaminação. Devido ao pequeno número de operadores que trabalham na área controlada de uma instalação de produção de radioisótopos, um portal detector para entrar na área é o suficiente.

A entrada de matéria-prima, como já mencionada, é dada pelo acesso lateral de recebimento e conferência, sendo conferida e enviada para amostragem, quando posteriormente vai para a quarentena (nº 16) onde é identificada e registrada no estoque para ser transferida e armazenada no depósito de componentes (nº 15). É importante destacar que quando o insumo é a molécula de guanidina para a marcação do MIBG, a mesma deve ser armazenada a frio no depósito, diferente da maioria dos outros insumos que são armazenados a temperatura ambiente.

A medida que se necessita do insumo na produção, este é levado para o ambiente de higienização (nº 13) com o propósito de ser adequadamente limpo e transportado através do *pass-through* para o laboratório de produção (nº 23). Enquanto que, na etapa de preparo e lavagem (nº 18), se trata dos frascos e lacres utilizados nas células de processamento, os quais são colocados em autoclaves para serem esterilizados e, em seguida, transferidos para o laboratório de produção abastecendo a célula quente. Nos casos em que se irá produzir MIBG, antes de abastecer a célula com a guanidina a ser marcada com o iodo, contida em frascos de 25 g, essa deve passar pela pesagem uma vez que a quantidade usada em cada produção é de 5 g, e é separada pouco antes da marcação para não degradar.

As células quentes localizadas dentro do ambiente do laboratório de produção denominado na Tabela 2 por área técnica (nº 31) possui uma divisória naval separando-o do laboratório a fim de que as portas que dão acesso ao corredor principal possam ser totalmente abertas, tendo em vista o objetivo de aproveitar o espaço para monitoração ou manutenção.

Após o fracionamento do produto final na célula quente, já no castelo de chumbo, o material é transferido para a sala de acondicionamento (nº 12) através do *pass-through*, onde é realizado todo o preparo deste produto para o transporte, quando, assim que se obtém a aprovação do controle de qualidade, ele é enviado para a expedição.

Depois que o produto passar pelo acondicionamento, com os recipientes de proteção rotulados, a expedição (nº 17) os insere nas embalagens de transporte adequadamente



rotuladas e protegidas, verifica documentos de transporte em relação ao conteúdo da embalagem e produtos junto ao profissional de radioproteção para despacho do radiofármaco. Na Figura 12, é possível observar o fluxo de todo esse processo, iniciando no recebimento dos insumos de produção até a expedição.

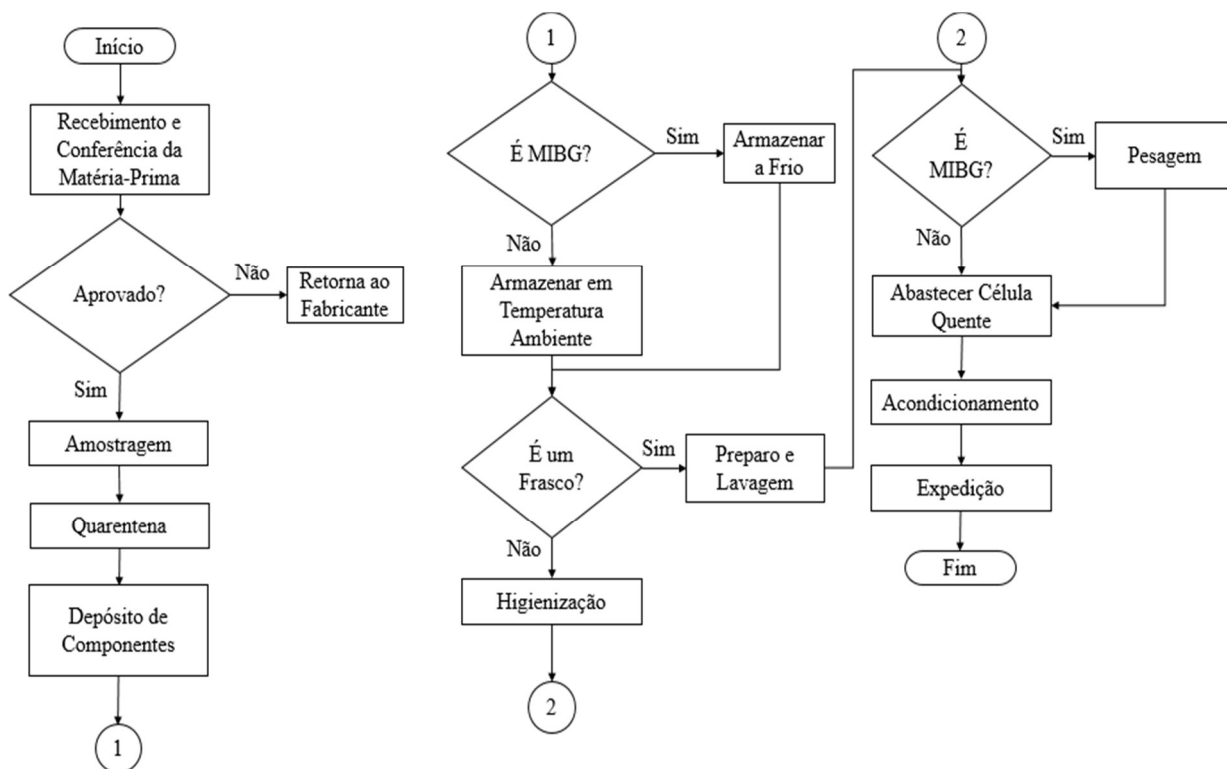


Figura 12 - Fluxograma dos insumos de produção até se tornarem produtos acabados.

Nesta nova planta com o Cyclone 30XP, a aceleração dos feixes se dará por íons negativos o que torna o princípio de operação consideravelmente diferente, principalmente na extração, já que a fonte de íons acrescenta elétrons em vez de ionizar, e o processo de deflecção presente no CV-28 não existe nesse novo ciclotron, de forma que os feixes se comportam como prótons negativos sendo um hidrogênio negativo (um átomo com um próton e dois elétrons). Outrossim, com a capacidade de energia de 30 MeV, será possível cobrir plenamente a seção de choque, a fim de atingir o estado ótimo de produção, ampliando a capacidade produtiva entre 4 e 8 vezes. Consequentemente, será possível produzir a mesma atividade total que o CV-28 produz para fornecimento aos hospitais com 12 h após o processamento, algo em torno de 100 mCi (3,7 GBq), porém, reduzindo o tempo médio de irradiação do alvo de 5 para 2 horas para a produção de MIBG.

Dessa maneira, é possível propor uma nova rotina de produção com o Cyclone 30XP, em que, considerando um cenário ideal, seria possível haver 2 irradiações em um mesmo dia. Em vez

de a irradiação ocorrer entre às 13 h e 18 h, como ocorre nos dias atuais, ela se daria início às 8 h da manhã e terminaria às 10h. Após a irradiação, haveria a espera de 6 h pelo tempo de decaimento para então iniciar a extração e todas as etapas seguintes, concluindo com a expedição por volta das 18 horas e 35 minutos. No cenário de produção do iodeto de sódio, a irradiação começaria às 9 h da manhã e terminaria às 9 horas e 48 minutos. Enquanto que a extração se iniciaria às 15 horas e 48 minutos, com a conclusão de todas as etapas até a expedição por volta das 17 horas e 13 minutos. A segunda irradiação é sugerida para ocorrer no período de 22 a 0 horas para MIBG, e de 23 horas e 12 minutos à 0 h para iodeto de sódio, quando se aguardaria até às 6 h da manhã para prosseguir com todas as etapas seguintes da cadeia produtiva, finalizando com a expedição por volta das 8 horas e 35 minutos da manhã, e 7 horas e 25 minutos, respectivamente.

Tabela 3 - Cadência de produção com o ciclotron 30XP.

IODETO DE SÓDIO		MIBG	
Processo da Produção	Duração	Processo da Produção	Duração
Preparativos para a Irradiação	30 min	Preparativos para a Irradiação	30 min
Irradiação	48 min	Irradiação	2 h
Decaimento pós irradiação	6 h	Decaimento pós irradiação	6 h
Processamento	30 min	Processamento	1 h e 40 min
Controle de Qualidade	40 min	Controle de Qualidade	40 min
Expedição <sup>a</sup>	15 min	Expedição <sup>a</sup>	15 min
TOTAL:	8 h e 43 min	TOTAL:	11 h e 05 min

a: considerando apenas o tempo que não é feito em paralelo com outras etapas do processo.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, serão analisados os resultados obtidos através da análise comparativa sobre a produção atual e futura com a nova instalação de radiofármacos e o acelerador Cyclone 30XP no IEN.

Através da observação de como se dá a produção de  $^{123}\text{I}$  na atual divisão de radiofármacos do IEN, pode-se definir os seus principais insumos diretamente ligados que abastecem as células quentes, que são: o frasco para armazenamento do iodo, junto à sua rolha e lacre, o castelo de chumbo que ajuda a conter as doses de radiação enquanto o radiofármaco não está sendo utilizado, água esterilizada, hidróxido de sódio, colunas de troca iônica, a guanidina usada na marcação do MIBG e a etiqueta para identificação do frasco.

Posto isto, se observou como é dada a transferência do material da câmara alvo para a célula quente, os procedimentos executados na célula a grosso modo, os procedimentos executados pelo controle de qualidade e a finalização de todo o ciclo produtivo com as embalagens, documentação de transporte e expedição. Através dessas etapas, foi realizado uma análise quantitativa do número ideal de funcionários para se trabalhar em cada setor, para que venha a atender aos requisitos de BPF, dados: 4 profissionais para a irradiação, outros 3 no processamento químico com o sistema KIPROS de operação (sendo o operador da célula quente o mesmo que abastece o alvo na etapa de irradiação), e 3 profissionais no controle de qualidade, totalizando 9 funcionários.

Uma vez definidas todas as etapas, foi possível apresentar a planta da nova instalação, destacando suas áreas e rotas de entrada e saída, além do fluxo de materiais e do controle de qualidade, para então fazer uma comparação entre os tempos de execução e atividade total produzida. Ganhos com o aumento da produção poderão ser alcançados devido a maior faixa de energia e corrente, dado que quanto maior a corrente que o alvo suporta, menor o tempo necessário para irradiação, alcançando assim uma taxa de produção em 2 horas similar ao que o IEN atende hoje com 5 horas de irradiação. Cabe ressaltar que, considerando a corrente máxima nominal do Cyclone 30XP, essa redução do tempo de irradiação poderia ser muito maior. Mas, por segurança do alvo e questões de proteção radiológica, foi considerada uma corrente limitada a cerca de  $30\mu\text{A}$  no alvo.

De maneira direta é possível comparar a produção atual em relação a com o Cyclone 30XP de duas maneiras: considerando que a rotina atual se mantenha no futuro, e considerando o cenário ideal com duas irradiações por dia.

Para o caso em que a rotina atual se mantenha, tem-se que a produção diária atual do IEN se encontra em cerca de 400 mCi (14,8 GBq), ao final da irradiação, para a produção de iodo-123 com 5 horas de feixe. O processamento tanto do MIBG quanto do NaI ocorre 13 horas depois, instante em que essa atividade já decaiu para cerca de 202 mCi (7,5 GBq) de iodo-123. Para a marcação do NaI quase não há perdas, o que possibilita o fornecimento aos hospitais de aproximadamente 57 mCi (2,1 GBq) 24 horas depois do processamento. No caso do processamento do MIBG, a eficiência de marcação acarreta uma perda de cerca de 30 % da atividade. Por isso a atividade de MIBG fornecida aos hospitais 24 horas após o processamento é de aproximadamente 40 mCi (1,5 GBq). Como a demanda por NaI atualmente é significativamente menor que a demanda por MIBG, suas irradiações tem um tempo de duas horas e atividade fornecida é de cerca de 20 a 25 mCi (740 a 925 MBq). Desse modo, com os dados já informados na Tabela 2 e Tabela 3, é possível observar um aumento da produção em 2,5 vezes utilizando o Cyclone 30XP, considerando o mesmo período de irradiação, como mostra a Figura 13.

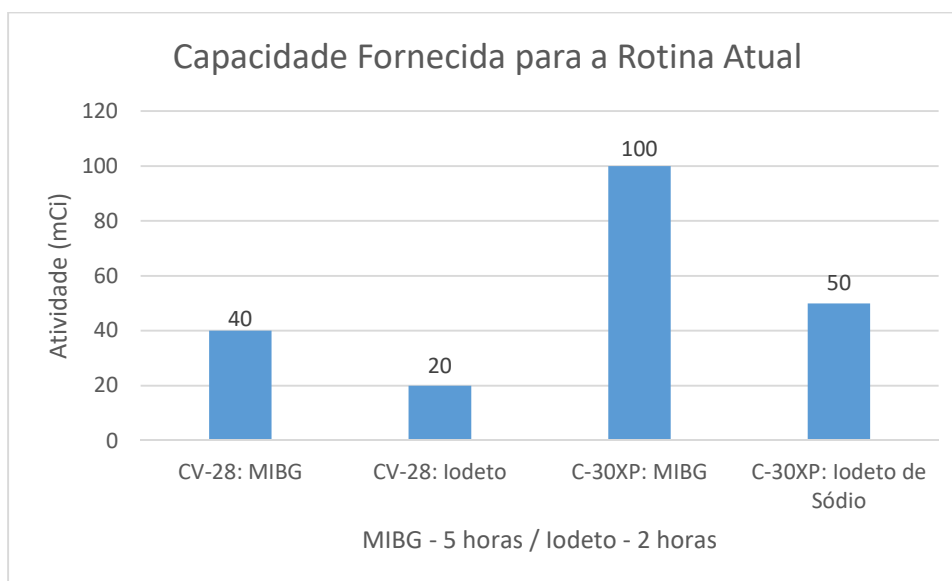


Figura 13 - Análise comparativa da rotina de produção atual entre o CV-28 e o Cyclone 30XP (C-30XP).

Um fato ainda relevante a se destacar é que deve se levar em consideração o tempo necessário para que esse radiofármaco chegue até o cliente final, de forma que essa atividade produzida, com um tempo médio de 24 h para entrega no cenário atual a partir do final da produção e 37 horas após a irradiação, se torna o equivalente a 25 % do seu total quando pronta para utilização no paciente, limitando ainda mais o suprimento da demanda pelo produto. Todos esses fatores são levados em consideração no momento do fracionamento e distribuição para

as clínicas e hospitais, de forma que todos tenham a atividade requerida no momento da execução dos exames.

No cenário em que se reproduz a rotina ideal de produção, possível apenas com o Cyclone 30XP devido a suas características intrínsecas, o IEN terá a possibilidade de ampliar ainda mais sua capacidade produtiva em razão de não haver perdas desnecessárias por tempo de espera prolongado após a irradiação. De modo que, ao final das 6 h de espera pelo decaimento radioativo, se dê início ao procedimento de acondicionamento, controle de qualidade e expedição do material.

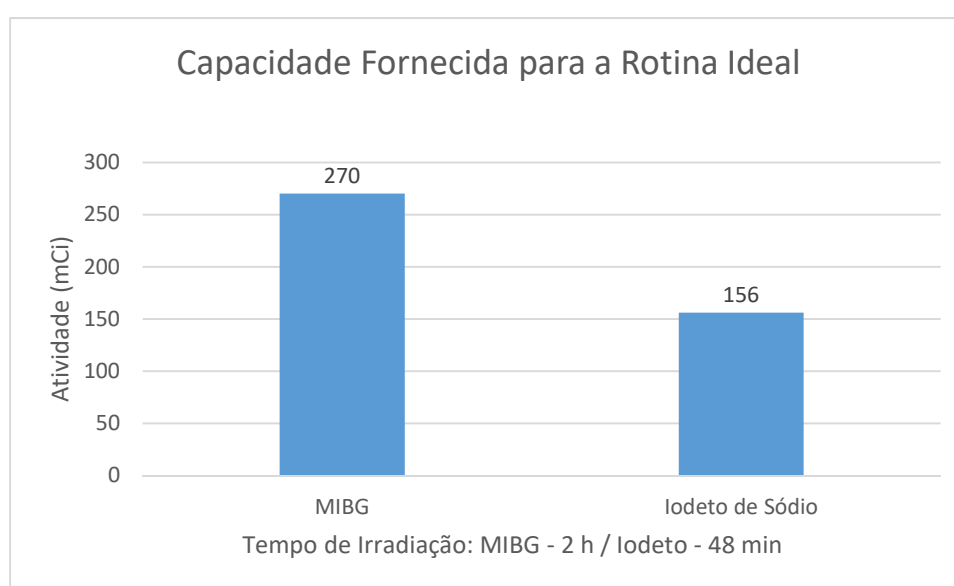


Figura 14 - Capacidade de produção do Cyclone 30XP com a rotina ideal proposta.

A Figura 14 apresenta a capacidade ideal de produção considerando-se os ganhos com o desempenho do Cyclone 30XP associado a redução do tempo de decaimento, corrente aplicada e faixa de energia, o que possibilita um incremento de até 575 % da capacidade de produção de MIBG pelo IEN para uma única irradiação de duas horas. Por conta dessa maior eficiência do ciclotron, é possível então entregar o MIBG (que leva mais tempo para ser feito) no mesmo dia em que ele é produzido, podendo ainda planejar uma nova irradiação para o período noturno. Em virtude disso, considerando que a meia vida do  $^{123}\text{I}$  é de 13,2 horas, e o tempo médio total desde a irradiação até a expedição, que seria de 8 horas e 35 min no caso do MIBG, este radiofármaco possui grandes chances de ser entregue mesmo antes de completar uma meia vida. Nesse caso então teríamos a possibilidade de duplicar essa produção, perfazendo um total de 540 mCi (20 GBq) de MIBG e 780 mCi (28,9 GBq) de NaI de capacidade de fornecimento por dia. Evidentemente, essa capacidade máxima de

fornecimento só seria possível se os hospitais e clínicas tivessem condições de usarem no mesmo dia, o que não é possível para os hospitais de fora da região metropolitana do Rio de Janeiro, em razão do transporte.

Além da otimização da produção com o novo ciclotron, é preciso considerar a redução nos custos envolvidos com fornecimento de energia elétrica que serão consideravelmente menores, por se tratar de uma tecnologia mais recente e que consome menos energia que o CV-28 construído nos anos 70. Uma das razões pela escolha do horário da irradiação noturna vem a ser o benefício pelas tarifas elétricas que são menores nesse período de 22 h e 0 h, inclusive.

## 5. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi proposta uma análise da produção de  $^{123}\text{I}$  no IEN, o qual fornece atualmente para todo o Brasil os radiofármacos MIBG e iodeto de sódio, afim de mapear seus processos e etapas trazendo informações absolutamente estratégicas sobre a sua cadeia produtiva e possibilitando não apenas maior eficiência interna, mas também ampliando as possibilidades do processo de tomada de decisões, o que inclui um projeto de expansão com uma nova instalação de produção de radioisótopos e radiofármacos, e um novo ciclotron.

Posto isto, foi apresentada a planta da nova instalação a ser integrada às instalações já existentes da divisão de radiofármacos do IEN, detalhando suas áreas e fluxos de insumos, materiais e pessoas. Dessa forma, pode-se obter algum dos elementos básicos de um Procedimento Operacional Padrão (POP), que é manter o processo em funcionamento por meio da padronização e minimização de desvios na execução das atividades, buscando assegurar que as ações tomadas para a garantia da qualidade sejam padronizadas e executadas conforme o planejado.

Dessa maneira, foi proposta uma rotina de produção ideal para ambas as instalações com uma avaliação comparativa entre a eficiência e tempo de produção do CV-28 e do Cyclone 30XP, demonstrando, assim, um aumento da capacidade de produção média diária de MIBG para até 270 mCi (10 GBq) a ser entregue ao cliente final, enquanto no cenário atual se entrega por volta de 40 mCi (1,5 GBq). Além disso, com o Cyclone 30XP existe a possibilidade de se realizar duas irradiações em um cenário ideal, fazendo com que o aumento final na produção diária possa ser até treze vezes maior do que o realizado nos dias de hoje, entregando ao todo 540 mCi (20 GBq) e propiciando um acréscimo que pode chegar a quatro vezes a abrangência nacional que o instituto possui nos dias atuais.

Portanto, se conclui que a implementação deste novo projeto no IEN irá permitir sua expansão comercial e reduzir a disparidade que se tem no presente quanto a capacidade produtiva do país não sustentar sua demanda. Ademais, irá ampliar o seu portfólio de radioisótopos, ampliando assim também a capacidade de pesquisa do país, podendo contribuir para atender diversos tipos de exames no campo da medicina nuclear e alcançar um aumento da geração de lucro do instituto, mais prestígio e maior fatia de mercado / *market share*.

Para fins de esclarecimento, é importante destacar que durante a execução desse trabalho, a planta da nova instalação foi atualizada, o que acarretou em algumas modificações no desenho das suas áreas, porém não houve nenhuma mudança que pudesse modificar o estudo realizado e nem comprometer a fidelidade deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

[1] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Diagnostic radiopharmaceuticals**. s.d. Disponível em: <<https://www.iaea.org/topics/diagnostic-radiopharmaceuticals>>. Acessado em: 04/01/2019.

[2] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Radiopharmaceutical production**. s.d. Disponível em: <<https://www.iaea.org/nuclear-science/isotopes/radiopharmaceutical-production>>. Acessado em: 04/01/2019.

[3] COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **RMB e a Produção de Radiofármacos**. s.d. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/radiofarmacos>>. Acessado em: 04/01/2019.

[4] INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR. **Radiofármacos**. s.d. Disponível em: <<http://www.ien.gov.br/index.php/radiofarmacos>>. Acessado em: 04/01/2019.

[5] IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017**. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>>. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. Acessado em: 04/01/2019.

[6] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde investirá R\$ 750 milhões em empreendimento para produção de radiofármacos**. 2018. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42902-ministerio-da-saude-investira-r-750-milhoes-em-empreendimento-para-producao-de-radiofarmacos>>. Acessado em: 04/01/2019.

[7] Lemos, Mauro Lúcio Borges. **Projeto e Desenvolvimento de um Sistema de Irradiação Multipropósito com Diagnóstico de Feixes para o Cíclotron Cv 28 do IEN**. Tese de Mestrado Acadêmico (2016).

[8] IBA RADIOPHARMA SOLUTIONS. **IBA Cyclone**. s.d. Disponível em: <<https://www.iba-radiopharmasolutions.com/products/cyclotrons>>. Acessado em: 07/12/2018.



[9] Braghirolli, Ana Maria Silveira. **Produção de I-123 ultra-puro com ciclotron CV-28 do IEN/CNEN-RJ**. Nota técnica do IEN (1998).

[10] QAIM, S.M., **Target development for medical radioisotope production at a cyclotron**, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* 282 (1989) 289–295.

[11] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº 63, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos**. Brasil: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2009.

[12] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on Good Manufacturing Practices for radiopharmaceutical products**. WHO Technical Report Series, No. 908, 2003.

