

**INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR**

**JAYME RODRIGUES**

**ESTUDO DA PUREZA RADIONUCLÍDICA DO IODO-123 PRODUZIDO COM O  
CÍCLOTRON CV-28 DO INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR**

**Rio de Janeiro**

**2021**

JAYME RODRIGUES

**ESTUDO DA PUREZA RADIONUCLÍDICA DO IODO-123 PRODUZIDO COM O  
CÍCLOTRON CV-28 DO INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR**

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

Orientadores: Prof. Dr. Julio Cezar Suita

Prof. Dr. César Marques Salgado

Rio de Janeiro

2021

Rodrigues, Jayme

Estudo da pureza radionuclídica do iodo-123 produzido com o cíclotron cv-28 do instituto de engenharia nuclear / Jayme Rodrigues – Rio de Janeiro: CNEN/IEN, 2021.

xii, 70f.: il.; 31 cm.

Orientadores Julio Cezar Suita e César Marques Salgado:

Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Nucleares) – Instituto de Engenharia Nuclear, PPGIEN, 2021.

1. Radiofármacos. 2. Impurezas. 3. Cíclotron. 4. Espectrometria Gama.

**ESTUDO DA PUREZA RADIONUCLÍDICA DO IODO-123 PRODUZIDO COM O  
CÍCLOTRON CV-28 DO INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR**

Jayme Rodrigues

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. Julio Cezar Suita, D.Sc.

---

Prof. César Marques Salgado, D.Sc.

---

Prof. Ademir Xavier da Silva, D.Sc.

---

Prof. Cláudio Márcio do Nascimento Abreu Pereira, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

AGOSTO DE 2021

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela vida, saúde e inteligência.

À Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), por viabilizar a minha especialização e a de outros tantos profissionais por meio deste curso, lecionado pelo seu corpo docente de notáveis.

Gostaria de agradecer aos meus orientadores, os professores Dr. Julio Cesar Suita e Dr. César Marques Salgado que demonstraram uma dedicação e paciência sem igual, desde o meu início como aluno no Instituto de Engenharia Nuclear, compreendendo todos os obstáculos que se apresentaram desde a proposta do tema até hoje, acreditando sempre no meu potencial, neste trabalho e me dando ânimo novo.

A todos os servidores do Instituto de Engenharia Nuclear, que me receberam de forma extremamente receptiva, aos meus colegas de turma, em especial a: Bruno, Fábio, José Victor e Rian, a todos os professores do programa de pós-graduação do IEN que contribuíram com a minha aquisição de conhecimentos e preparação. Ao Prof. Dr. Daniel Palma, coordenador do PPGIEN, que foi compreensivo e coerente comigo quando precisei.

Aos meu pais, Edson (*in memoriam*) e Ivany pela minha educação, apoio incondicional durante toda a minha vida, a todo amor e incentivo que me proporcionou chegar até aqui seguro e forte, sem vocês nada disso seria possível!

À minha esposa Camila e aos meus filhos Rafaela, Gabriel, Maria Eduarda e Maitê, pela compreensão, paciência, carinho, sempre me abastecendo de um amor incondicional e inexplicável nos momentos em que a força parecia desaparecer, mas tendo a certeza que estavam na torcida e sempre acreditaram em mim.

A Eletronuclear pelo integral apoio para realização deste trabalho, um agradecimento aos Srs. Ronaldo Oliveira e Ricardo Donato que deram todos os incentivos possíveis para que eu pudesse ampliar meus conhecimentos técnico-científico, especialmente a Janine minha colega de trabalho e amiga desde a graduação, sempre disponível e disposta em ajudar.

## RESUMO

O Instituto de Engenharia Nuclear (IEN) desempenha um papel de extrema importância para a nação, na produção de radiofármacos. Este fato faz com que o IEN tenha grande destaque, sendo um dos principais centros de pesquisa e produção de radiofármacos da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) que é a principal produtora de radiofármacos no Brasil. Algumas atualizações no processo de produção do IEN são necessárias para aumentar a produção dos radiofármacos, atendendo aos atuais padrões de qualidade e boas práticas de fabricação. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é a responsável para fornecer o registro aos radiofármacos consagrados, mas para isso é preciso atender a algumas exigências, e uma delas é a realização do ensaio de pureza radionuclídica, que é uma etapa do teste de estabilidade, que tem por finalidade garantir o uso seguro do radiofármaco. Um ponto que é extremamente importante na estabilidade do radiofármaco é a presença de impurezas, que podem levar a decomposição da molécula final por radiólise, desintegração do átomo radioativo, assim a avaliação da pureza radionuclídica se faz necessária, pois a partir dela que todas as impurezas são identificadas e quantificadas. Para identificar tais impurezas foi proposto este estudo detalhado que consistiu em realizar sucessivas espectrometrias gama de amostras da produção de rotina da Divisão de Radiofármacos – DIRA, para assim avaliar com extrema precisão quais as impurezas estão associadas a produção do Iodo-123 ultrapuro e qual a sua representatividade na fração total do radiofármaco produzido. As impurezas identificadas neste trabalho foram os seguintes radioisótopos: Iodo-121, Telúrio-121, Telúrio metaestável-123, Tecnécio – 96, Tecnécio metaestável – 95, Cobalto -57, Cobalto 56 e Tecnécio – 95.

**Palavras-Chave:** Radiofármacos, Impurezas, Cíclotron, Espectrometria Gama.

## ABSTRACT

The Institute of Nuclear Engineering (IEN) plays an extremely important role for the nation in the production of radiopharmaceuticals. This fact makes the IEN stand out, being one of the main radiopharmaceutical research and production centers of the National Nuclear Energy Commission (CNEN), which is one of the main radiopharmaceutical producers in Brazil. Some updates in the IEN production process are needed to increase the production of radiopharmaceuticals, meeting current quality standards and good manufacturing practices. The National Health Surveillance Agency (ANVISA) is responsible for providing registration to established radiopharmaceuticals, but for that, needs must be met, and one of them is the radionuclide purity test, which is a step in the stability test, which guarantees the safe use of the radiopharmaceutical. An extremely important point in the stability of the radiopharmaceutical is the presence of impurities, which can lead to a decomposition of the final molecule by radiolysis, disintegration of the radioactive atom, so the evaluation of radionuclide purity is necessary, since from it all impurities are identified and quantified. In order to identify such impurities, this detailed study was proposed, which consisted of carrying out successive gamma spectrometry of the routine production of the Division of Radiopharmaceuticals - DIRA, in order to assess with extreme precision which impurities are associated with the production of ultrapure <sup>123</sup>Iodine and which its representativeness is in the total fraction of the radiopharmaceutical produced. The impurities identified in this work were the following radioisotopes: Iodine-121, Tellurium-121, Metastable Tellurium-123, Technetium - 96, Metastable Technetium - 95, Cobalt -57, Cobalt 56 and Technetium - 95.

**Keywords:** Radiopharmaceuticals, Impurities, Cyclotron, Gamma Spectrometry.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo de aceleração cíclica (Lemos, 2016). .....	8
Figura 2 - Representação esquemática do cíclotron CV-28 do IEN/CNEN-RJ (Fonte: relatório interno). .....	10
Figura 3 - Cíclotron CV-28: câmara de aceleração, bobinas principais e peças polares.....	11
Figura 4 - Linha principal do CV-28: lente quadripolar e distribuidor magnético.....	11
Figura 5 - Detalhe da Mesa de controle do CV-28 (à esquerda) e linha principal de irradiação (à direita) (Fonte: relatório interno).....	12
Figura 6 - Função de excitação (seção de choque) para a reação $^{124}\text{Xe} (p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ [16]. .....	15
Figura 7 - Filosofia de Segurança do Sistema KIPROS (Fonte: relatório interno). .....	16
Figura 8 - Sistema de alvos de gás de alta pressão KIPROS para a produção de $^{123}\text{I}$ . Um sofisticado sistema de diagnóstico de feixe na frente do alvo garante um alinhamento adequado do feixe. ....	17
Figura 9 - Estação de Reagentes.....	18
Figura 10 - Unidade Química do KIPROS no interior da célula, à direita detalhe do filtro Millipore. ....	19
Figura 11 - Colunas de troca iônica blindadas. ....	19
Figura 12 - Detector de germânio de alta pureza, modelo axial, resfriado a nitrogênio líquido, utilizado em técnicas de espectrometria X e gama, em medições de laboratório. ....	27
Figura 13 - Acompanhamento da pureza radionuclídica.....	33
Figura 14 – Cálculo da pureza levando em conta a contribuição de I-122 e Te-121. ....	34
Figura 15 - Amostra de $^{123}\text{I}$ posicionada a 20 cm sobre o detector HPGe presente nas instalações da divisão de radiofármacos do IEN. ....	35
Figura 16 - formulário de determinação de pureza radionuclídica do radiofármaco $^{123}\text{I} - \text{NaI}$ . .....	37
Figura 17 - Espectrometria gama utilizada na identificação do $^{121}\text{I}$ . ....	41
Figura 18 - Espectrometria gama utilizada na identificação do radioisótopo $^{121}\text{Te}$ . ....	42
Figura 19 - Espectrometria gama utilizada na identificação do radioisótopo $^{96}\text{Tc}$ . ....	43
Figura 20 - Espectrometria gama utilizada na identificação do radioisótopo $^{95\text{m}}\text{Tc}$ . ....	44
Figura 21 - Espectrometria gama utilizada na identificação do radioisótopo $^{57}\text{Co}$ . ....	45
Figura 22 - Espectrometria gama utilizada na identificação do $^{56}\text{Co}$ . ....	46
Figura 23 - Espectrometria gama utilizada na identificação do $^{123\text{m}}\text{Te}$ . ....	47



Figura 24 - Espectrometria gama utilizada na identificação do $^{95}\text{Tc}$ . .....	48
Figura 25 - Relatório de identificação de radionuclídeos da segunda amostra, página 4.....	49
Figura 26 - Relatório de identificação de radionuclídeos da segunda amostra, página 5.....	50
Figura 27 - Histograma de comparação da quantificação as impurezas.....	51
Figura 28 - Gráfico de representação das impurezas.....	51
Figura 29 - Gráfico do decaimento das impurezas x Decaimento do Iodo-123.....	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cadência de produção com o ciclotron CV-28 do IEN.....	9
Tabela 2 - Contaminantes identificados nas amostras.....	40
Tabela 3 - Energias e abundância do radionuclídeos identificados.....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ALARA - *As Low As Reasonably Achievable* (Tão Baixo Quanto Razoavelmente Exequível)

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear

CPR - Centros Produtores de Radiofármacos

DIRA - Divisão de Radiofármacos

DSP - *Digital Signal Processor* (Processador Digital de 26 sinais)

Ge (Li) - Detectores de Germânio Dopados com Lítio

GMP - *Good Practice Manufacture*

HPGe - Detector de Germânio de Alta Pureza

HVPS - *High Voltage Power Supply* (Fonte de Alta Voltagem)

I - Iodo

IAEA - *International Atomic Energy Agency* (Agência Internacional de Energia Atômica)

IEN - Instituto de Engenharia Nuclear

KIPROS - *Karlsruhe Iodine Production System* (Sistema Karlsruhe de Produção de I)

MCA - Analisador multicanal (*Multichannel Analyser*)

MIBG - Metaiodobenzilguanidina

MS - Ministério da Saúde

Nal - Iodeto de Sódio

PET - *Positron Emission Tomography* (Tomografia por Emissão de Pósitrons)

POP - Procedimentos Operacionais Padrão

RF - Radiofrequência

RMB - Reator Multipropósito Brasileiro

SIMATIC - Controlador Lógico Programável

SMN - Serviços de Medicina Nuclear

SPECT - *Single-Photon Emission Computed Tomography* (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único)

SUS - Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>5</b>
2.1.	ACELERADORES DE PARTÍCULA .....	5
2.1.1	Breve Histórico.....	5
2.1.2	Aceleradores de Elétrons .....	6
2.1.3	Aceleradores de Van Der Graaf .....	6
2.1.4	Ciclotrons.....	6
2.1.5	Cíclotron CV-28: Princípio de Funcionamento .....	7
2.1.6	Instrumentação e Controle .....	12
2.2.	SISTEMA KIPROS PARA PRODUÇÃO DE <sup>123</sup> I ULTRA PURO .....	14
2.2.1	Princípio de Funcionamento.....	16
2.3.	BOAS PRÁTICAS NACIONAIS DE FABRICAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS .....	20
2.3.1	Pessoal.....	20
2.3.2	Instalações e Equipamentos .....	21
2.3.3	Produção.....	22
2.3.4	Documentação .....	22
2.3.5	Garantia da Qualidade e Controle de Qualidade .....	23
2.4.	BOAS PRÁTICAS INTERNACIONAIS DE FABRICAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS .....	24
2.5.	DETECTORES DE RADIAÇÃO IONIZANTE .....	25
2.5.1	Detectores Semicondutores .....	25
2.5.2	Detectores Intrínseco HPGe.....	26
2.5.3	Sistema de Medição .....	28
2.5.4	Blindagem do Detector .....	29
2.5.5	Criostato e Dewar .....	29
2.5.6	Calibração em Energia e Eficiência .....	30
2.5.7	Espectrometria Gama .....	30
<b>3.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
3.1.	PROCESSO DE OBTENÇÃO DO IODO ULTRA-PURO.....	32
3.2.	MÉTODO, AQUISIÇÃO, REGISTRO E ANÁLISE DOS ESPECTROS DE RAIOS GAMA.....	33

<b>4.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é uma especialidade médica que, utilizando métodos seguros, emprega substâncias radioativas (radiofármacos) com finalidade diagnóstica e terapêutica. Usando quantidades mínimas destes radiofármacos como ferramenta para ter acesso ao funcionamento dos órgãos e tecidos vivos, realizando exames de imagem, diagnósticos e, também, tratamentos [1].

Já os radiofármacos são medicamentos que são utilizados para fins diagnósticos ou terapêuticos, que quando pronto para o uso, contém um ou mais radionuclídeos. A utilização de radiofármacos está em franca expansão em todo o mundo e no Brasil o seu crescimento se intensificou nos últimos anos. Sua aplicação em medicina nuclear vem permitindo uma maior precisão em exames de diagnóstico precoce, proporcionando uma maior precisão na localização e determinação da extensão do câncer e aumentando a eficácia no tratamento de doenças neurológicas, neuropsiquiátricas, cardíacas e mais significativamente o câncer.

Exames radiológicos como a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (*Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT*) e mais recentemente a Tomografia por Emissão de Pósitrons (*Positron Emission Tomography - PET*), se beneficiaram com todos os avanços obtidos na medicina nuclear por meio da utilização de técnicas desenvolvidas para diagnóstico [2,3].

Os radiofármacos podem ser subdivididos em dois grupos distintos, sendo um referente aos que apresentam tempo de decaimento radioativo (meia-vida curta) inferior a duas horas, e outro para os de meia-vida acima de duas horas (meia-vida Intermediária e longa). O primeiro grupo proporciona doses radioativas muito menores aos pacientes e níveis de contaminação mais baixos ao meio ambiente [4].

Atualmente, o Brasil possui 432 serviços de medicina nuclear (SMN) distribuídos em todo o território brasileiro. Os radiofármacos fornecidos pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) demandavam cerca de um milhão e meio de procedimentos de medicina nuclear em 2015, sendo que apenas aproximadamente 30% contam com cobertura do Sistema Único de Saúde (SUS) [4].

O portfólio de radiofármacos da CNEN conta atualmente com 38 substâncias fornecidas para a área médica, sendo classificados da seguinte forma: gerador de tecnécio; radioisótopos

primários; substâncias marcadas com Iodo-123, Iodo-131, Cromo-51, Flúor-18, Samário-153, Índio-111 e Lutécio-177; reagentes liofilizados<sup>1</sup> para marcação com Tc-99m [4,5].

Os radiofármacos são produzidos e fornecidos pelos Centros Produtores de Radiofármacos (CPR), e hoje existem cerca de dez centros espalhados pelo Brasil. Os CPR abastecem os clientes, que são os SMN, onde os radiofármacos são utilizados em procedimentos diagnósticos ou terapêuticos [6].

A 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 a realização de procedimentos de medicina nuclear, como já citado, o que revela a grande importância do setor nuclear na área da medicina [7].

A nova geração de radioisótopos de meia-vida curta, produzidos em aceleradores de partículas, permite diagnósticos mais precisos e terapias mais eficazes.

Atualmente o IEN em sua Divisão de Radiofármacos (DIRA), produz um tipo de radioisótopo licenciado, o Iodo-123 (<sup>123</sup>I), usado como marcador em diversos radiofármacos, dos quais o IEN fornece dois: Iodeto de sódio (Na<sup>123</sup>I) e Metaiodobenzilguanidina (M<sup>123</sup>IBG). Todavia, vale ressaltar que o IEN tem capacidade de produzir também o radioisótopo Flúor-18 (<sup>18</sup>F), usado geralmente como marcador de Fluordesoxiglicose (<sup>18</sup>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 [8,9].

A ANVISA é a agência que regulamenta a comercialização e utilização dos Radiofármacos no Brasil, e é de fundamental importância que todos os processos envolvidos na obtenção dos radiofármacos e nos procedimentos clínicos sejam rigorosamente controlados. Uma vez que são administrados em humanos, estes precisam ser estéreis e apirogênicos, e sua eficácia deve ser comprovada em conformidade com os critérios de um medicamento convencional. Em função da necessidade deste rigoroso controle, a agência exige o registro de todos os radiofármacos usados em humanos, e ainda, que todos os segmentos no âmbito da Medicina Nuclear tenham a certificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF) ou *Good Practice Manufacture* (GMP). Portanto, as BPF aplicam-se tanto aos Serviços de Medicina Nuclear quanto aos Centros Produtores de Radiofármacos [6].

---

<sup>1</sup> Reagentes liofilizados: Reagentes que passam por processo de remoção da água por sublimação, sob pressão reduzida, a baixas temperaturas [5].

Quanto à exigência das boas práticas de fabricação, a Resolução de Diretoria Colegiada nº 63 de 2009 estabelece que:

“Art. 34. Deve 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.

§ 1º Estes equipamentos devem ser calibrados e testados em intervalos regulares, além de verificados diariamente ou antes do início da produção.

§ 2º Os resultados dos testes de verificação devem ser incluídos nos registros diários de produção.

Art. 35. Devem estar disponíveis equipamentos e dispositivos específicos para a medição da radioatividade, bem como os padrões de referência radioativa.

§ 1º Para a medida da meia-vida muito curta, a Autoridade Nacional competente deve ser contatada para a calibração do equipamento” [9].

Nos próximos anos, o Brasil poderá registrar grandes avanços na produção de radiofármacos, garantindo autossuficiência nesta área. Neste mercado, o principal risco associado deve-se à importação de alguns insumos, em especial o molibdênio-99 ( $^{99}\text{Mo}$ ). Neste caso, a CNEN é dependente da capacidade de oferta do mercado mundial, do preço real praticados naquele mercado, e também da variação cambial. A solução definitiva para esta dependência externa é o Reator Multipropósito Brasileiro (RMB) que tinha a meta de implantação prevista para 2021, mas que já não se mostra mais viável, dependendo dos novos rumos que o país tomará após a pandemia do COVID-19, e da regularidade de aporte de investimentos realizados pelo Governo Federal [4].

Até a utilização final do isótopo primário  $^{123}\text{I}$  produzido no IEN, ele passa por várias etapas de controle de qualidade, sendo o principal foco deste trabalho, a pureza radionuclídica, para compor futuramente um estudo de estabilidade visando a atualização do registro junto a ANVISA, obedecendo a todas as boas práticas de fabricação, determinados por esta agência regulatória e farmacopeias brasileira e internacionais vigentes.



## 1.1. JUSTIFICATIVA

Inicialmente, após a sua aquisição em 1974, o ciclotron CV-28 do IEN tinha como objetivo ser utilizado para pesquisa. No entanto, durante a década de 1990, iniciou-se uma política adotada pelo Instituto, que era expandir a produção de radiofármacos para escala comercial.

No ano de 1998, o Instituto iniciou a produção em escala comercial do radionuclídeo  $^{123}\text{I}$  Ultrapuro. Na molécula de iodeto de sódio, ele é usado para o diagnóstico de disfunções da tireoide, em substituição ao  $^{131}\text{I}$ , incrementando uma diminuição em até 60 vezes menos doses radiológicas aos pacientes, buscando a segurança dos pacientes e em relação ao impacto no meio ambiente ele é 6 mil vezes menor [9].

Uma outra molécula marcada com radiofármaco produzido através do  $^{123}\text{I}$ , é a molécula metaiodobenzilguanidina ( $\text{M}^{123}\text{IBG}$ ) é amplamente utilizada no diagnóstico de doenças cardíacas, atendendo a uma grande demanda no país. Hoje, o IEN fornece o iodeto de sódio e a  $\text{M}^{123}\text{IBG}$  marcados com o  $^{123}\text{I}$  ultrapuro a clínicas e hospitais de diversos estados [9].

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 ciclotron CV-28, terem sido projetados na década de 1960 e construídos na década de 1970, sua estrutura se encontra hoje em parcial desacordo com os novos critérios de produção e qualidade na fabricação preconizadas pela ANVISA e farmacopeias, havendo a necessidade fundamental de um projeto de atualização para a adequação necessária e manutenção da produção.

Entretanto existe um projeto, para atualização da planta, que contará com um novo ciclotron, o Cyclone 30XP, que irá operar com energia de 30 MeV, e irá ampliar a capacidade produtiva em até 8 vezes. Diminuindo consideravelmente os custos e reduzindo o tempo médio de irradiação do alvo de 5 para 2 horas para a produção de  $\text{M}^{123}\text{IBG}$  [8].

## 1.2. OBJETIVOS

A definição de pureza radionuclídica é dada pela razão, expressa em porcentagem, da atividade do radionuclídeo em relação à atividade total do radiofármaco [3].

O detalhamento do grau de pureza radionuclídica para o radiofármaco em questão é necessário para substanciar o referido estudo de estabilidade para submissão de renovação de pedido de concessão de registro. Esta etapa é uma exigência da ANVISA para radiofármacos consagrados, dentre as observações feitas pela agência reguladora para atendimento a legislação, uma delas

é analisar a produção e identificar os contaminantes gerados durante a mesma, uma vez que tais contaminantes impactam na estabilidade e segurança para utilização “*in vivo*”.

Quanto à exigência do estudo de estabilidade, a Resolução de Diretoria Colegiada nº 263 de 2019 estabelece que:

“Art. 2. Os radiofármacos enquadrados no art. 1º desta Resolução serão passíveis de obtenção do registro sanitário, caso apresentem os seguintes documentos:

VII - protocolo e relatório de estudo de estabilidade” [11].

Diante disto, este trabalho tem como objetivo a identificação e quantificação das impurezas geradas durante produção de  $^{123}\text{I}$  no IEN, visando embasar um estudo para confirmar a estabilidade do  $^{123}\text{I}$  Ultrapuro.

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1. ACELERADORES DE PARTÍCULA**

#### **2.1.1 Breve Histórico**

Em 1934, Ernest Lawrence criou em Berkley, Califórnia, o ciclotron. Com esta máquina tornou-se possível acelerar partículas a altas velocidades criando assim uma instabilidade nuclear, que hoje definimos como, radioatividade. O primeiro ciclotron usado para aplicações médicas foi desenvolvido na Universidade de Washington, em Saint Louis em 1941, onde isótopos radioativos de fósforo, ferro, enxofre e arsênio foram produzidos. Durante a segunda guerra mundial um ciclotron em Boston também forneceu um suprimento constante de radionuclídeos para aplicações médicas. Em meados dos anos 1950 um grupo no hospital Hammersmith, em Londres, colocou em operação um ciclotron dedicado completamente a produção de radionuclídeos [12].

Existem diversos dispositivos que permitem a geração de feixes intensos de partículas com energia variável, utilizando processos de aceleração baseados em campos elétricos, campos magnéticos e ondas eletromagnéticas. Dentre estes dispositivos, os mais difundidos são [13]:

- Aceleradores de Elétrons;
- Aceleradores de Van der Graaf;
- Ciclotrons.

### 2.1.2 Aceleradores de Elétrons

Os aceleradores de elétrons são utilizados nos hospitais, indústrias e nos institutos de pesquisa. São muito versáteis, pois, a partir de um feixe de elétrons pode-se produzir feixes de radiação de radiação de freamento (radiação eletromagnética de alta energia e espectro contínuo), ou o feixe de nêutrons, utilizando reações nucleares, para certas faixas de energia.

Os elétrons, gerados por emissão termiônica nos filamentos aquecidos, são injetados num tubo e carregados por uma onda portadora estacionária, por várias secções da máquina, até atingir a energia desejada. A onda portadora é gerada por válvulas tipo Klystron, de micro-ondas, e introduzida na máquina por meio de guias de onda. O feixe é colimado por bobinas [13].

### 2.1.3 Aceleradores de Van Der Graaf

O princípio de operação é a aceleração de partículas carregadas por campos eletrostáticos de alta voltagem. Basicamente é constituído de 3 partes principais: um Tanque pressurizado, o gerador (rotor, fontes de alimentação, correia móvel, eletrodo de alta tensão, etc.) e o acelerador propriamente dito, isto é, a fonte de íons e o tubo de aceleração, esta máquina pode acelerar desde partículas leves, como elétrons, até partículas alfa e íons pesados.

A diferença de potencial é gerada por cargas acumuladas num terminal de alta tensão de formato cilíndrico ou hemisférico. As cargas são induzidas por descarga corona, transportadas e coletadas no terminal de alta tensão por uma correia e escova metálica. Os íons positivos produzidos no terminal de alta tensão são acelerados até o potencial zero (terra). A diferença de potencial elétrico pode atingir 8 MV.

As máquinas com dois estágios de aceleração, onde os íons pesados negativos são produzidos ao potencial terra e posteriormente acelerados pelo terminal positivo, são denominadas aceleradores tipo Tandem. Nelas um íon de  $^{16}\text{O}$  pode ser acelerado até 6 MeV no primeiro estágio e atingir a energia final de 54 MeV, no segundo estágio [13].

### 2.1.4 Ciclotrons

Os ciclotrons ganharam grande importância nos últimos anos pela sua capacidade de produção de radionuclídeos de meia-vida curta, de uso crescente na medicina nuclear diagnóstica principalmente nos dispositivos de tomografia por emissão de pósitrons. A diminuição de custo e de instalação desses equipamentos pelo uso de materiais supercondutores, como por exemplo

ligas de Nióbio-Titânio, e de geradores de campo magnético de grande intensidade permitiu sua rápida difusão para instalação em hospitais e centros médicos [13].

São dispositivos que aceleram partículas carregadas, utilizando a diferença de potencial elétrico, auxiliada com campos magnéticos para defletir o feixe. É constituído de duas partes em forma de “D” [13].

O feixe de partículas é injetado no centro da máquina e é acelerado eletricamente por uma voltagem alternada, quando atravessa o intervalo entre os “D”. Sob a ação de um campo magnético, sincronizado, o feixe é defletido até cruzar e ser novamente acelerado no intervalo do outro lado do “D”. À medida que a velocidade da partícula vai aumentando, o raio do feixe também aumenta, numa trajetória em espiral, até que atinja a energia final e, então, um extrator, desloca o feixe na direção do alvo a ser bombardeado. A condição para o bom funcionamento destas máquinas é o sincronismo entre a velocidade da partícula e os campos de aceleração e deflexão. Em todas as regiões, no interior da máquina, de percurso e aceleração do feixe, devem ser providas de alto vácuo para não o perturbar. As energias obtidas chegam a 30 MeV para prótons, 25 MeV para dêuterons e 50 MeV para partículas alfa [13].

### 2.1.5 Cíclotron CV-28: Princípio de Funcionamento

O cíclotron baseia seu princípio de funcionamento na propriedade de que uma partícula, eletricamente carregada, movendo-se perpendicularmente a um campo magnético uniforme descreve uma trajetória circular 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  $\vec{v}$ , gera uma força centrípeta  $F_c = mv^2/R$ , fazendo com que a partícula descreva uma trajetória de raio  $R$ , onde  $F_c$  = Força centrípeta (N);  $v$  = velocidade ( $m.s^{-1}$ );  $R$  = Raio (m);  $m$  = massa (kg).

A intensidade desta força também pode ser escrita como  $\vec{F} = q(\vec{v} \times \vec{B})$ , e é chamada de força de Lorentz (Lemos, 2016). Como  $\vec{F}_c = \vec{F}$ , segue que  $mv^2/R = qvB$ , de onde pode-se obter o raio de curvatura da trajetória como  $R = mv/qB$ , e a velocidade  $v = qBR/m$ .

Como a velocidade angular é dada por,  $w = v/R$ , tem-se que  $w = qb/m$ , onde  $v$  é a velocidade angular ( $rad.s^{-1}$ ). Sobre a frequência, tem-se que  $w = 2\pi f$ , e por conseguinte  $f = Bq/2\pi m$ . Esta foi a proposta concebida por Lawrence, e é conhecida como, “Frequência angular de ressonância do cíclotron [14].

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  $T = 2\pi/w$ , que também é independente do raio da órbita, desde que  $\vec{B}$ , ou a razão  $q/m$  não variem [14].

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 em espiral [14].

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”. Tais eletrodos estão dispostos entre os polos de um eletroímã que gera um campo magnético uniforme. Sobre os “Dês” é aplicada uma tensão de radiofrequência (RF), estabelecendo-se desta forma um campo elétrico entre eles, que inverte a 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 dêes com velocidade constante por estarem livres da ação do campo elétrico. O campo magnético uniforme faz com que suas órbitas, neste caso, sejam circulares [14].

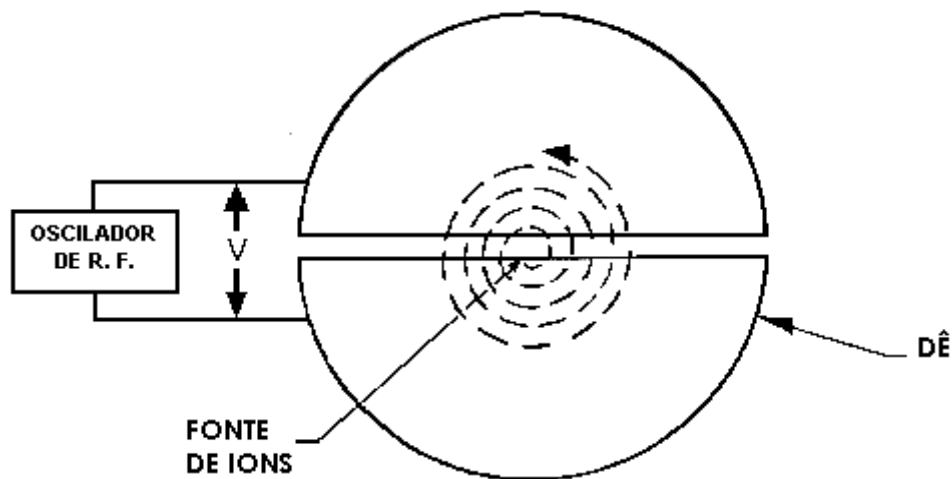


Figura 1 - Modelo de aceleração cíclica (Lemos, 2016).

O ciclotron modelo CV-28, fabricado pela "The Cyclotron Company.", foi montado e instalado no IEN em 1974, sendo na época o primeiro ciclotron compacto de energia variável instalado no país. Foi inaugurado no dia 31 de dezembro de 1974, com o propósito de ser utilizado em

pesquisa básica em física atômica e nuclear, e na produção de radioisótopos para uso em medicina nuclear, biologia, agricultura e indústria, como também em análise por ativação e estudos de danos por irradiação em materiais utilizados em reatores nucleares. O CV-28 tem capacidade de acelerar quatro tipos de partículas, as quais são produzidas a partir de gases. A tabela 1 mostra os gases utilizados e as respectivas partículas ou íons que são produzidas, como também as energias máximas para cada uma delas [15].

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

<b>Gás</b>	<b>Partícula</b>	<b>Energia Máxima</b>
Hidrogênio	Próton (p)	24 MeV
Deutério	Dêuteron (d)	14 MeV
Hélio 3	Hélio ( ${}^3\text{He}^{++}$ )	36 MeV
Hélio 4	Alfa (a)	28 MeV

Essa máquina apresenta uma boa versatilidade com relação aos tipos de partículas aceleradas, para pesquisa ela pode acelerar todas as partículas descritas na tabela 1, porém para produção de radiofármacos ela está ajustada para acelerar apenas prótons com energia máxima. Um dos principais objetivos do IEN. No caso do CV-28, são rotineiramente produzidos  $\text{Na}^{123}\text{I}$ , e MIBG. Para produzir tais radioisótopos trabalha-se com feixes de prótons a energia máxima (24 MeV) e com uma faixa de corrente que aproximada de 20  $\mu\text{A}$ . Cabe esclarecer que, como a quantidade de radioisótopo produzida é diretamente proporcional à corrente ( $\mu\text{A}$ ) e ao tempo de irradiação (horas), devido às limitações de corrente essas irradiações se estendem por um longo tempo consecutivo. Dessa forma, torna-se impraticável modificar os parâmetros operacionais da máquina necessários a experimentos para pesquisa em geral com o emprego de outros tipos de feixes, pois não haveria tempo suficiente para voltar às condições necessárias à produção rotineira de radioisótopos. Assim, as pesquisas são adaptadas para serem feitas com prótons, e com energia máxima de 24 MeV [15].

Basicamente, o ciclotron pode ser dividido em duas grandes partes principais:

- O corpo central, onde as partículas são geradas e aceleradas e as linhas de feixe, por onde o feixe de partículas é conduzido até os dispositivos que contêm os alvos a serem irradiados.

- O corpo do cíclotron possui uma câmara de vácuo, a qual é mantida com um nível de vácuo em torno de  $10^{-6}$  mbar por meio de duas bombas difusoras. Este vácuo é suficiente para ionizar apenas o gás injetado pela fonte de íons e garantir o isolamento elétrico dos eletrodos expostos às altas tensões geradas pelos sistemas de radiofrequência e de extração. Nessa câmara está situado um eletroímã com forma circular, dividido em três regiões de aproximadamente  $60^\circ$  cada, com a função de corrigir efeitos relativísticos ao longo da trajetória de aceleração das partículas [15].

As partículas são geradas por uma fonte de íons tipo "penning", montada na posição radial e localizada no centro da câmara, onde as mesmas são aceleradas.

Por se tratar de um cíclotron clássico, a extração das partículas é feita por meio de um defletor (canal eletrostático), construído em cobre e com capacidade de produzir um campo eletrostático suficientemente alto para possibilitar a extração das partículas. Após a extração, estas passam por um canal magnético e são enviadas para um distribuidor magnético, que tem a função de desviar o feixe de partículas para cada uma das sete linhas de feixe externas, posicionados a  $0^\circ$ ,  $\pm 20^\circ$ ,  $+40^\circ$  e  $\pm 60^\circ$  [15].

A Figura 2 mostra a representação esquemática do cíclotron CV-28, onde podem ser visualizadas algumas partes da máquina e de suas linhas de feixe externas [15].

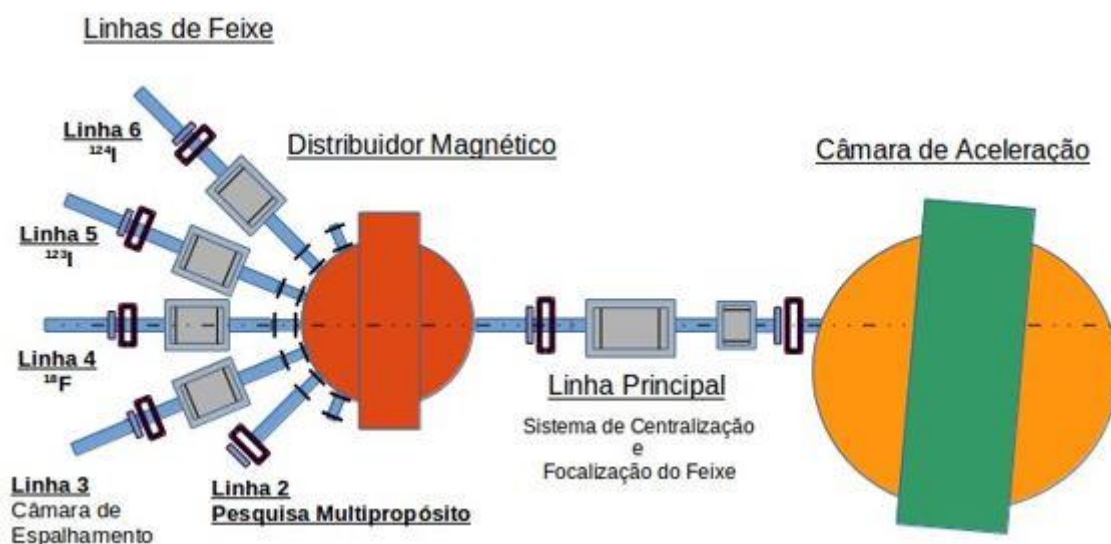


Figura 2 - Representação esquemática do cíclotron CV-28 do IEN/CNEN-RJ (Fonte: relatório interno).

Na sequência são mostrados diferentes aspectos do cíclotron CV-28, como a câmara de aceleração e bobinas principais (Figura 3), e a linha principal de irradiação com lente quadripolar e distribuidor magnético (Figura 4).

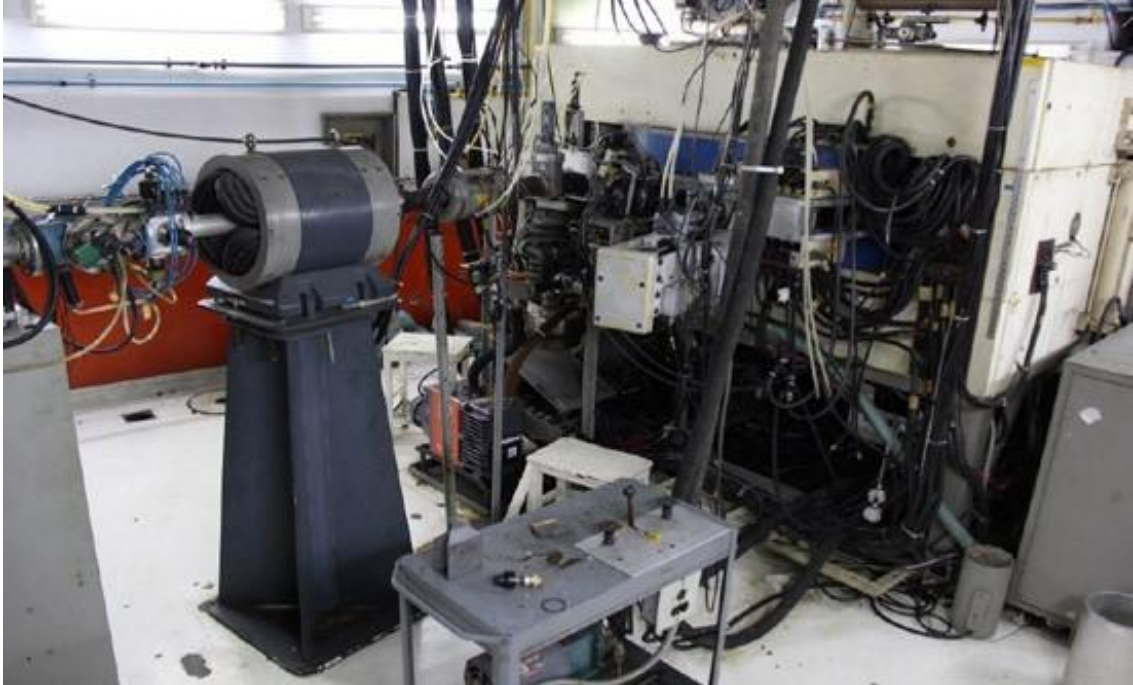


Figura 3 - Cíclotron CV-28: câmara de aceleração, bobinas principais e peças polares. (Lemos, 2016).



Figura 4 - Linha principal do CV-28: lente quadripolar e distribuidor magnético (Lemos, 2016).



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:  $10^{-5}$  T;
- Número de Dês: 2;
- Fontes de íons: *penning*.

### 2.1.6 Instrumentação e Controle

O funcionamento do ciclotron CV-28 do IEN é comandado através de uma mesa de controle e racks de instrumentos situados na sala de operação.



Figura 5 - Detalhe da Mesa de controle do CV-28 (à esquerda) e linha principal de irradiação (à direita) (Fonte: relatório interno).

Os principais sistemas de controle e operação são [14]:

- 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;
- 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.
- 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 “*magnetic 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 cíclotron;
- Medidor de Tensão de RF – Monitora a tensão dos Dês e oscilador e a tensão e corrente DC da placa da válvula osciladora. Permitem ainda o ajuste do nível de tensão dos Dês;
- 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;

Além deste painel e controle, específicos para o ciclotron, estão disponíveis os seguintes outros instrumentos de controle [14]:

- 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 Quadripolares – 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. SISTEMA KIPROS PARA PRODUÇÃO DE $^{123}\text{I}$ 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 ciclotron 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 [16].

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 [17]. Na Figura 6, é possível observar a faixa de energia onde se possui a produção ideal para produção do  $^{123}\text{I}$ , por conta da seção de choque.

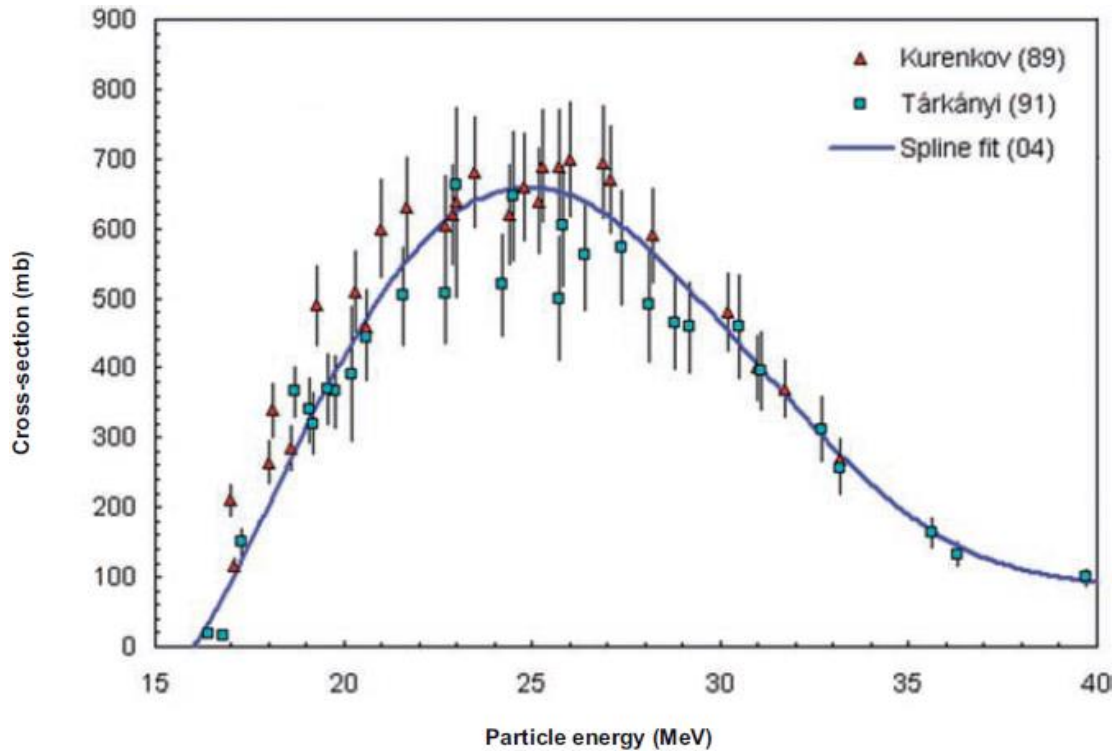


Figura 6 - Função de excitação (seção de choque) para a reação  $^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$  [17].

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*” gasoso, ver Figura 7, a fim de se reduzir as perdas de  $^{124}\text{Xe}$  ao mínimo. A câmara alvo (“*Target*”) é selada por meio de uma janela de molibdênio de  $50\ \mu\text{m}$  (“*1st foil*”). O volume de segurança (“*Safety volume*”) em frente da câmara alvo é adicionalmente selada em vácuo por meio de uma folha de molibdênio de  $25\ \mu\text{m}$  (“*2nd foil*”) [16].

Para que o feixe de prótons do ciclotron atinja o alvo ele terá que passar através do volume de segurança (“*Safety volume*”) e de duas folhas (janelas), as quais estão indiretamente refrigeradas. No caso da folha do alvo (“*1st foil*”) 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 [16].

O pior caso seria se a segunda janela se rompesse simultaneamente a primeira. Neste caso o gás se expandiria na caixa de diagnóstico (“*Diagnostic Box*”) e na linha de feixe (“*Beam line*”). 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 (“*Fast*

*closing valve*”) (13 ms) do KIPROS e do “*beam line*” do ciclotron, garantindo assim a retenção do gás na caixa de diagnóstico e bloqueando o feixe [16].

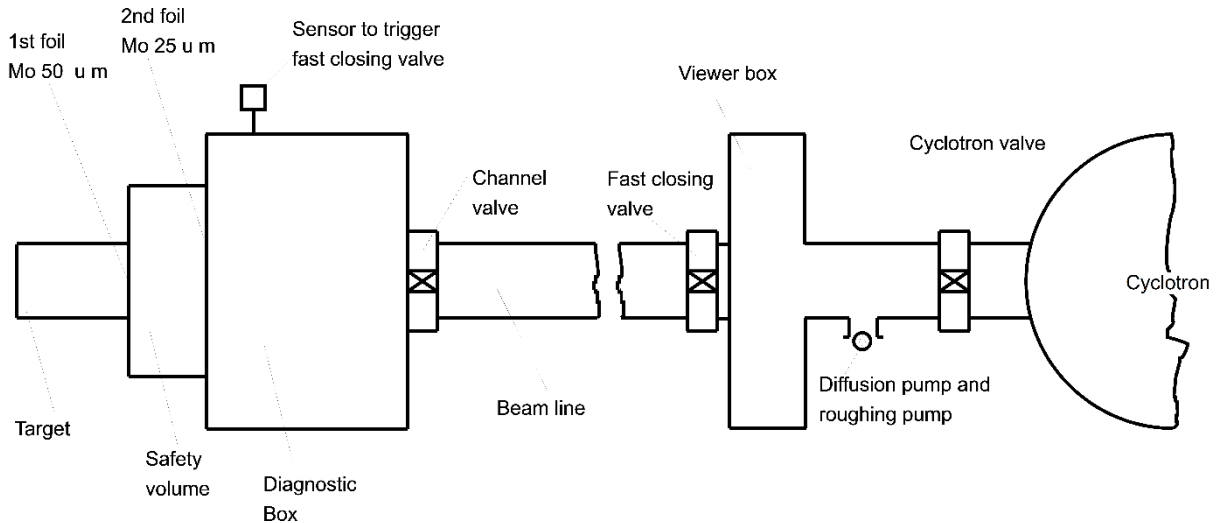


Figura 7 - Filosofia de Segurança do Sistema KIPROS (Fonte: relatório interno).

### 2.2.1 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, mostrado na Figura 8. 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 [16].

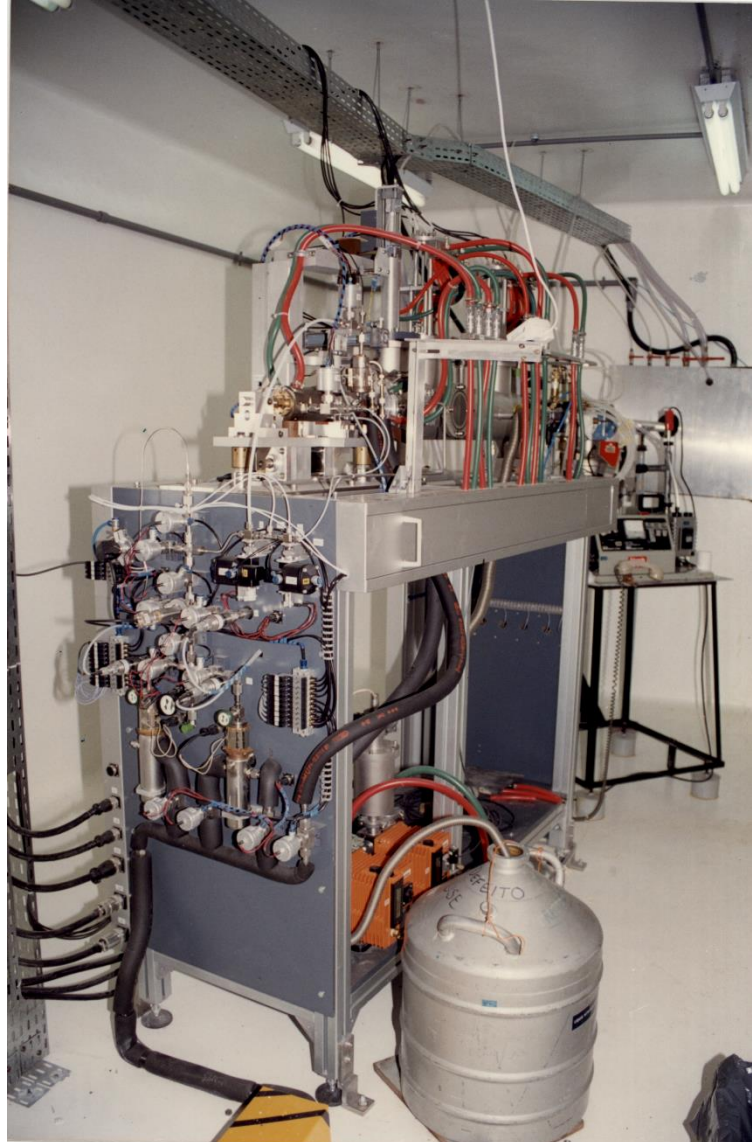


Figura 8 - Sistema de alvos de gás de alta pressão KIPROS para a produção de  $^{123}\text{I}$ . Um sofisticado sistema de diagnóstico de feixe na frente do alvo garante um alinhamento adequado do feixe.

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 [16]. 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 [16].

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 Xe<sub>(g)</sub> está conectada a uma “trap” de peneira molecular responsável pela captura de impurezas que possam ter se formado no sistema [16].

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 [16].

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 [16].

Na parte frontal da célula está instalada a estação de reagentes do sistema, Figura 9. Nela tem-se o reservatório de água ultrapura para dissolução do <sup>123</sup>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 <sup>123</sup>I após a sua concentração em uma coluna de troca iônica no interior da célula, e uma bomba dosadora [17].



Figura 9 - Estação de Reagentes.

Com a finalidade de se reter <sup>123</sup>I no caso de rompimento dos tubos de teflon estes passam por dentro de um tubo de ferro galvanizado de 3/4” de diâmetro externo, instalado nas paredes das casamatas [16].



A unidade química, como mostrada na Figura 10, 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 11 [16].

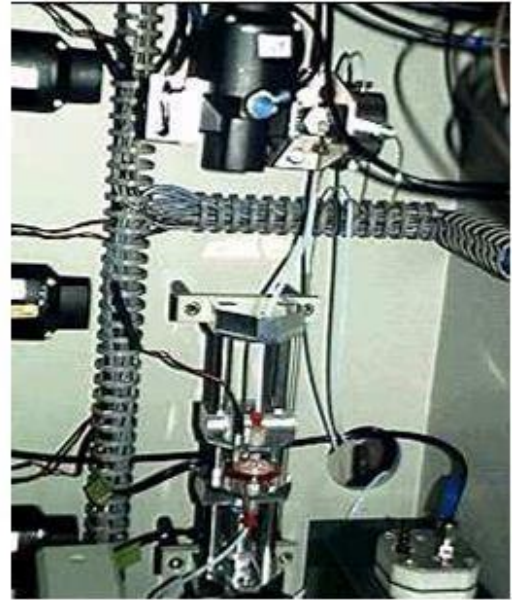


Figura 10 - Unidade Química do KIPROS no interior da célula, à direita detalhe do filtro Millipore.

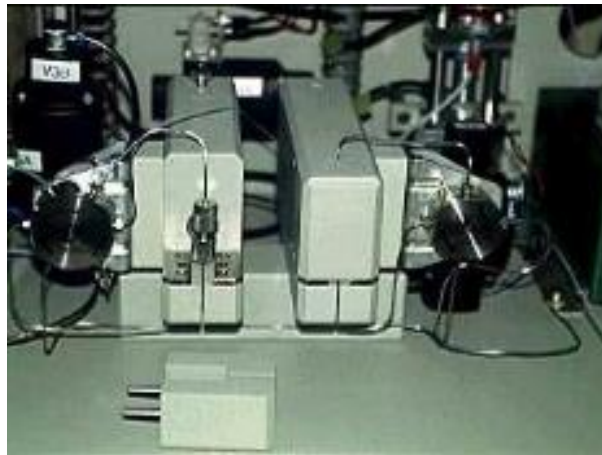


Figura 11 - Colunas de troca iônica blindadas.

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 [16].



### 2.3. BOAS PRÁTICAS NACIONAIS DE FABRICAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

A Resolução de Diretoria Colegiada Nº 63 foi publicada em 2009, seus autores colaboradores pautaram seu conteúdo nas seguintes legislações: 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, precisa-se seguir ambas, além dos padrões de proteção radiológica e segurança do trabalho.

“A Resolução RDC Nº 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” [10].

Com respeito às boas práticas de fabricação, os pontos fundamentais para o seu cumprimento são [8]:

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

#### 2.3.1 Pessoal

Deve ser estabelecido um programa de capacitação contínua para garantir a fabricação segura dos radiofármacos, que contemple o treinamento em Boas Práticas de Fabricação, manuseio seguro de materiais radioativos e práticas de radioproteção pautadas na filosofia ALARA (“*As Low As Reasonably Achievable*”), tão baixo quanto razoavelmente exequível.

A planta de 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 [10].

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 [10].

### **2.3.2 Instalações e Equipamentos**

As edificações e demais instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas.

É importante que existam 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 nas instalações, quanto no meio ambiente [10].

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.

A fabricação de radiofármacos derivados de sangue ou plasma humano deve ser realizada em área com equipamentos dedicados [10].

Quando instalação de produção utilizar um ciclotron, devem ser adotadas todas as seguintes medidas, de modo a prevenir a contaminação cruzada [10]:

- Realizar as operações de processamento e envase em áreas segregadas;
- Evitar sempre 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 material radioativo deve ser manejado dentro de área especificamente projetada e mantida sob pressão negativa [10].

É importante que existam unidades de tratamento de ar independentes para as áreas controladas 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 [10].

Os encanamentos, válvulas e filtros de ar devem ser projetados de forma que permitam processos de limpeza e descontaminação validados [10].

### **2.3.3 Produção**

Os produtos radioativos devem ser fabricados em áreas controladas e todas as operações realizadas devem ter seus Procedimentos Operacionais Padrão (POP) [10].

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 [10].

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 [10].

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 [10].

Equipamentos e dispositivos específicos para a medição da radioatividade, bem como os padrões de referência radioativa, devem estar sempre disponíveis ao uso [10].

O acondicionamento e transporte de radiofármacos deve ser realizado segundo normas vigentes de vigilância sanitária e a CNEN-NN-5.01 [10].

### **2.3.4 Documentação**

O sistema de documentação deve seguir as diretrizes contempladas na Resolução da ANVISA que disciplina as boas práticas de fabricação de medicamentos [10].

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 [10].

### 2.3.5 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) [10].

As áreas de Garantia da Qualidade e/ou Controle de qualidade devem ter as seguintes atribuições [10]:

- 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;
- Aprovar ou rejeitar matérias-primas e produtos intermediários;
- Aprovar ou rejeitar materiais de embalagem e rotulagem;
- Aprovar 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 [10].

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 [10]:

- 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.

As amostras de retenção devem ser mantidas em quantidade suficiente de cada lote de produto intermediário e do 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 [10]. 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) [10].

#### 2.4. BOAS PRÁTICAS INTERNACIONAIS DE FABRICAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

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 [18]:

- 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 [18]:

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 [18].

## 2.5. DETECTORES DE RADIAÇÃO IONIZANTE

Detector de radiação é um dispositivo que, colocado em um meio onde exista um campo de radiação, seja capaz de indicar a sua presença. Existem diversos processos pelos quais diferentes radiações podem interagir com o meio material utilizado para medir ou indicar características dessas radiações. Entre esses processos os mais utilizados são os que envolvem a geração de cargas elétricas, a geração de luz, a sensibilização de películas fotográficas, a criação de traços (buracos) no material, a geração de calor e alterações da dinâmica de certos processos químicos. Normalmente um detector de radiação é constituído de um elemento ou material sensível à radiação e um sistema que transforma esses efeitos em um valor relacionado a uma grandeza de medição dessa radiação [13].

### 2.5.1 Detectores Semicondutores

Em muitas aplicações de detecção de radiação recomenda-se uso de um meio de detecção de sólido, por ser robusto e de baixo custo, o que atualmente é uma grande vantagem. As dimensões do detector para a medição de elétrons de alta energia ou raios gama, podem ser mantidas muito menores do que o detector equivalente preenchido de gás porque as densidades sólidas são cerca de 1000 vezes maiores do que para um detector a gás [19].

Em Física do estado sólido o que diferencia um condutor, um semicondutor e um isolante é a largura da banda proibida, esta largura que representa um valor em energia. Quanto maior a largura desta banda, maior será a energia necessária a um elétron para ele escapar da banda de valência e chegar à banda de condução. Num isolante a largura da banda proibida é de cerca de 5 eV, já os semicondutores apresentam largura em torno de 1 eV, e os condutores, em temperatura ambiente, apresenta um valor pouco menor que este. Vale ressaltar que a temperatura tem papel decisivo na vida de um condutor, pois à medida que a temperatura diminui, diminui também a energia interna do sistema, tornando menor a probabilidade de um elétron sair da banda de valência e subir para a banda de condução. Muitos detectores semicondutores são resfriados a temperaturas criogênicas porque à temperatura ambiente estes materiais possuem seus elétrons da banda de valência muito “agitados” e mesmo sem receber

energia numa interação com alguma radiação ionizante, eles possuem grande probabilidade de subir à banda de condução criando a chamada corrente de fuga (ruído) e assim contaminando o resultado de uma medição. Quando um elétron passa para a banda de condução, no seu lugar fica uma ausência de elétron, que é chamada de lacuna, vacância ou buraco. Assim, surgem dois portadores de carga elétrica: o elétron que se desloca na banda de condução e a lacuna na banda de valência, pois o elétron vizinho pode ocupar a lacuna, deixando outra em seu lugar de origem e assim sucessivamente. O movimento das vacâncias acarreta em um aumento considerável na parte mais sensível do detector, isto é, aumenta a região onde a radiação deposita sua energia possibilitando uma melhor resolução [19].

Atualmente o Silício (Si), com banda proibida de 1,09 eV e o Germânio (Ge) com banda proibida de 0,79 eV são os semicondutores, disponíveis comercialmente, mais utilizados para medidas de raios gama. A principal vantagem do detector semicondutor está na energia média necessária para criar um par elétron-buraco que é cerca de 10 vezes menor do que a energia para criar um par elétron-íon, resultando numa maior resolução em energia. Outra vantagem está na densidade dos materiais, que é superior e por isso eles possuem um poder de frenamento (*stopping power*) maior do que os detectores a gás. A energia média para 20 criar um par elétron-buraco a 77 K, é de 3,76 eV para o silício e de 2,96 eV para o germânio. O grande número de pares criados propicia duas vantagens aos detectores semicondutores sob ponto de vista de resolução: diminui a flutuação estatística e a influência do ruído eletrônico, levando a uma melhor relação sinal-ruído [13, 20].

### 2.5.2 Detectores Intrínseco HPGe

Os primeiros detectores de germânio utilizados eram dopados com lítio [Ge(Li)], devido a sua boa resolução eles foram largamente utilizados para espectroscopia gama, mas foram rapidamente substituídos, principalmente por causa das dificuldades operacionais que exigiam que fossem mantidos em refrigeração à temperatura do nitrogênio líquido (77 K), mesmo quando não estavam em funcionamento, para evitar danos em sua estrutura com a migração do lítio no material. Os substitutos preferidos foram os detectores de germânio de alta pureza HPGe, que só necessitam de refrigeração quando em operação, podendo manter-se na temperatura ambiente pelo período de muitos dias sem danos ou alterações em suas condições [13].

Os detectores de germânio para espectroscopia gama são construídos geralmente na geometria cilíndrica ou coaxial, o que permite a obtenção de volumes maiores, necessários para

espectrometria gama. Os detectores citados constituem um dos tipos mais utilizados em laboratórios e indústrias, para a medição de emissores gama com baixa atividade e para identificação de radioisótopos presentes em materiais, em uma grande faixa de energia (alguns keV a 10 MeV) [13].

Existem vários modelos comerciais destes detectores, com dimensões diversas, eficiência de detecção de vários valores e configurações do tipo axial, horizontal, em formato de J, tipo poço e até portáteis, na Figura 12 apresentamos o detector de germânio de alta pureza. É bom salientar que o pré-amplificador se encontra acoplado ao detector, uma vez que necessita ser refrigerado à temperatura do nitrogênio líquido, para conseguir processar os pulsos de pequena amplitude e evitar os ruídos eletrônicos [13].



Figura 12 - Detector de germânio de alta pureza, modelo axial, resfriado a nitrogênio líquido, utilizado em técnicas de espectrometria X e gama, em medições de laboratório.

No detector HPGe quando a radiação ionizante atinge a matriz do cristal formam-se pares elétron-buraco gerando um sinal elétrico. Nesses detectores, os portadores de carga são os buracos. Eles comportam-se como se estivessem positivamente carregados e podem mover-se através da matriz cristalina quando um campo elétrico é aplicado.



Nesse detector, o cristal de germânio hiper puro (HPGe) é a parte sensível à radiação gama. Após penetração de um fóton no volume sensível ele disponibiliza energia suficiente para criar um pulso de condução reversa, que é transformado em um pulso de voltagem pelo pré-amplificador. A voltagem de polarização dos detectores HPGe são geralmente da ordem de alguns kV e são ajustadas em um ponto onde a formação da barreira de depleção está no seu valor máximo de estabilidade. Para manter a corrente de fuga reversa em níveis baixos e aceitáveis, o cristal tem que ser refrigerado a temperaturas criogênicas [20].

O cristal de germânio pode ser do tipo-p ou do tipo-n variando com a concentração de átomos receptores ou doadores no cristal, isto tem impacto considerável na curva de eficiência do detector para baixas energias, sendo o do tipo-n o mais eficiente para esta faixa de energia.

O contato elétrico do cristal para que as cargas geradas pelos raios gama absorvidos sejam recebidas como sinal elétrico é feita através da implantação de lítio e boro nas superfícies (externa e interna) do cristal. Dependendo do tipo do cristal, se n ou p, os contatos são feitos de maneiras diferentes, por exemplo no cristal tipo-p a superfície externa do cristal recebe uma camada de lítio de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , enquanto a superfície interna recebe uma camada de íons de boro implantados de 0,3  $\mu\text{m}$ . No cristal tipo-n é o contrário, a superfície externa do cristal recebe a camada de íons implantados de boro, enquanto a superfície interna recebe a camada de lítio. Devido à camada externa do cristal tipo-n ser extremamente fina, os detectores construídos com este tipo de cristal apresentam uma maior eficiência para raios gama de baixa energia (faixa dos raios X), e por isso esses detectores normalmente vêm com uma janela de berílio. Os cristais podem ter várias formas, sendo que na forma cilíndrica ainda podem ter um buraco central, o que possibilita construir cristais com maior comprimento, este tipo de cristal é chamado de coaxial [20].

### 2.5.3 Sistema de Medição

O sistema de aquisição de espectrometria de raios gama compreende os seguintes componentes:

1. Detector;
2. Fonte de alta tensão para alimentar o detector que possibilita aplicar tensão de 0 – 5 kV;
3. Amplificador que amplifica e dá forma ao pulso (gaussiana, semi-gaussiana, senoidal e etc.) de subida rápida vindo do pré-amplificador;
4. Analisador multicanal (MCA – *Multichannel Analyser*);
5. Blindagem para o detector com uma cavidade adequada para acomodar as amostras, preferivelmente construída de chumbo;

6. Microcomputador para instalação do MCA, instalação do *software* de gerenciamento do MCA e armazenamento dos dados.

O amplificador recebe um pulso de tensão nuclear do pré-amplificador e produz um pulso de tensão de saída com forma gaussiana que é registrado no MCA. O MCA mede a altura do pulso (em volts), originado no detector, que é proporcional à energia dos fótons. Um conversor analógico-digital no MCA converte o pulso de tensões em um número de canal. Cada canal corresponde a uma faixa estreita de tensão. Conforme os pulsos de tensão vão chegando ao MCA, este vai guardando na memória uma distribuição das contagens dos pulsos com respeito à altura dos pulsos. Esta distribuição arranjada em ordem crescente de altura de pulso (energia do raio gama detectado) devidamente analisado é chamada de distribuição de altura de pulso [20].

#### **2.5.4 Blindagem do Detector**

Um cuidado especial deve ser dedicado à blindagem do detector. A blindagem ideal deve utilizar “chumbo envelhecido”, assim denominado, por ser isento de impurezas radioativas, principalmente as provenientes de precipitações de testes nucleares (“*fallout*”), realizados no período de 1944 a 2000 [13].

Para blindagens com alto fator de atenuação, principalmente em relação às radiações do meio ambiente (“*background*”) deve-se usar três camadas metálicas na sua composição. A primeira camada externa, é constituída de chumbo (blocos ou peça fundida) com 5 a 10 cm de espessura, uma segunda camada de revestimento interno com espessura cerca de 5 mm de cádmio e uma terceira, de cobre ou alumínio, com cerca de 2 mm de espessura. A função da camada de cobre é de atenuar os raios X característicos emitidos pela fluorescência do chumbo, com energias entre 72 a 87 keV, devido as interações com as radiações externas. A camada de cádmio é para atenuar estas radiações do chumbo que, por sua vez, emite raios X característicos com energias entre 22 e 27 keV. O cobre atenua tais radiações, mas emite raios X característicos de 8 keV, com muito baixa intensidade [13].

#### **2.5.5 Criostato e Dewar**

Outra parte importante do sistema de detecção é o criostato, que encapsula o cristal sob vácuo para inibir a condutividade térmica entre o cristal e o ar que o envolve [11]. Mantendo assim a temperatura criogênica do cristal. É o criostato que define o tipo de geometria do detector que

também abriga o transistor de amplificação de corrente de alta impedância (FET) presente no pré-amplificador [19].

O contato entre o criostato e o dewar é feito através do “Dedo Frio”. O “Dedo Frio” é feito de uma liga especial de cobre, que é mergulhado no nitrogênio líquido contido no dewar e conectado ao cristal por um acoplamento especial, evitando a transmissão de choque mecânico. Para absorver gases, principalmente Oxigênio e Nitrogênio que podem penetrar em suas vedações com o tempo, o criostato é parcialmente preenchido com uma “peneira molecular”. Sem um vácuo perfeito, o criostato não conseguiria manter a temperatura do cristal em níveis aceitáveis e permitiria o depósito de umidade nos eletrodos do detector, causando uma produção com enorme ruído. Pois a contaminação da superfície acarreta o aumento na corrente de fuga do detector, e pode prejudicar a sua resolução em energia. A presença de água e outros contaminantes nas vizinhanças do detector geralmente será mais significativa quando o detector estiver na temperatura ambiente. Por esta razão, pode ser aconselhável manter os detectores de germânio constantemente na temperatura de nitrogênio líquido como precaução para assegurar um maior tempo de vida útil [19].

### **2.5.6 Calibração em Energia e Eficiência**

A calibração em energia é realizada através da aquisição de espectros de fontes de radionuclídeos conhecidas, fazendo a associação dos canais onde aparecem estas linhas de energia conhecida com suas respectivas energias, assim o analisador multicanal consegue distinguir e classificar as energias de forma linear, sendo possível associar um determinado canal a uma determinada energia, e conseqüentemente identificar o radionuclídeo seguindo os protocolos devidos.

A validação do sistema de detecção é feita com padrões certificados, sendo responsável por aferir confiabilidade ao sistema de detecção. O processo da validação consiste na medição de um padrão, cuja atividade é conhecida. O nível de confiabilidade aceitável estará atrelado à importância do trabalho desejado [21].

### **2.5.7 Espectrometria Gama**

Cada elemento apresenta em seu núcleo uma distribuição de densidade de níveis de energias singular, assim um fóton emitido terá uma energia característica do nuclídeo emissor.

O princípio básico da espectrometria gama consiste em medir a energia de cada fóton dos radionuclídeos da amostra, possibilitando assim a sua identificação. A espectrometria gama é

uma técnica não-destrutiva que permite identificar e quantificar as concentrações dos radionuclídeos emissores de radiação gama presentes em uma amostra, sem a necessidade de fazer tratamentos rigorosos nas amostras antes da medição, como um tratamento químico, ou algum sofisticado processo de separação física. Tal facilidade permitiu que a espectrometria gama se tornasse um método experimental fundamental na espectrometria nuclear e ferramenta valiosa na metrologia das radiações. Uma descrição simples da detecção de radiação gama utilizando a espectrometria gama é dada por JESTER (1994), que relata o seguinte:

“A detecção e análise do espectro de radiação de uma amostra radioativa podem ser consideradas um problema na teoria da informação: Os radionuclídeos da amostra que emitem raios gama de várias energias são a fonte da mensagem. O detector e sua eletrônica associada são considerados os transdutores e codificadores que convertem o sinal de radiação para um sinal elétrico. A capacidade de processamento de dados do analisador multicanal, às vezes combinada com a experiência do usuário age como receptor-decodificador e permite a recuperação da informação sobre o conteúdo de radionuclídeos da amostra” [22].

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Todo o projeto em questão foi desenvolvido no Instituto de Engenharia Nuclear, Divisão de radiofármacos – DIRA, (IEN/CNEN-RJ). As amostras de  $^{123}\text{I}$  analisadas neste estudo foram obtidas diretamente da produção de radiofármacos do IEN, utilizando o ciclotron CV-28.

A produção dos radiofármacos atinge altos níveis de atividade e por isso todo processo de obtenção ocorre dentro de células blindadas. A atividade dos radionuclídeos é a grandeza utilizada para quantificar as doses a serem enviadas aos serviços de medicina nuclear [6].

#### 3.1. PROCESSO DE OBTENÇÃO DO IODO ULTRA-PURO

O processo de obtenção consiste, basicamente, das seguintes etapas:

- Irradiação: bombardeamento do alvo de  $^{124}\text{Xe}$  com feixe de prótons de 24 MeV, para obtenção do  $^{123}\text{Cs}$  segundo via de reação  $^{124}\text{Xe} (p,2n)^{123}\text{Cs}$ ;
- Produção do  $^{123}\text{Xe}$  pelo decaimento do  $^{123}\text{Cs}$ ;
- Produção do  $^{123}\text{I}$  pelo decaimento do  $^{123}\text{Xe}$ ;
- Extração com água do  $^{123}\text{I}$ , do porta alvo, na forma química de Iodeto ( $\text{I}^-$ ), seguida de captura em coluna de troca iônica;
- Eluição do Iodeto  $^{123}\text{I}$ , com solução de Hidróxido de Sódio para obtenção do Iodeto de Sódio ( $\text{Na}^{123}\text{I}$ ).

Ao final do processo de obtenção temos o radiofármaco propriamente dito, e começa um processo para se definir a pureza radionuclídica. Os insumos utilizados foram:

- Ar comprimido;
- Nitrogênio líquido [23].

Enquanto que os equipamentos utilizados neste estudo foram:

- Adaptador para abastecimento do detector com nitrogênio líquido;
- Blindagem de chumbo revestido com cobre em geometria cilíndrica e, suporte para sua sustentação;
- Cabos coaxiais;
- Dewars para nitrogênio líquido com 30 ou 50 litros de capacidade;
- Computador com Monitor;

- Detector de HPGe da CANBERRA modelo GC2520 - Software de aquisição de dados Genie 2000 versão 3.3;
- Suporte em PVC para a colocação das amostras a 20 cm acima do detector;
- Fonte Selada de  $^{152}\text{Eu}$  (europio);
- Cíclotron CV-28: The Cyclotron Co.";
- Capela de fluxo laminar;
- Micropipetador [23].

### 3.2. MÉTODO, AQUISIÇÃO, REGISTRO E ANÁLISE DOS ESPECTROS DE RAIOS GAMA

Para se determinar a pureza radionuclídica de cada amostra produzida do radiofármaco  $^{123}\text{I}$ , é necessário realizar uma análise de espectrometria de raios gama utilizando um detector de Germânio (HPGe).

Os dados de acompanhamento das contagens dos espectros de raios gama no detector de (HPGe) são registrados na Planilha Acompanhamento Pureza Radionuclídica para que posteriormente sejam analisados e efetuados os devidos cálculos para a verificação da pureza radionuclídica do radiofármaco [24], conforme mostrado nas figuras 13 e 14.

25/06/2021; 17:27

OP1755.xls

Página 1 de 2

Acelerador: RDS111 ( ) CV-28 (X) Radiofármaco: MIBG (X)  
 OP 1755 Lote M2103231 123I ( ) Analista: Suita  
 Data: 23/03/2021 Volume da Amostra: 50 µl Atividade/Volume: 0,1 mCi/ml  
 Instante de Referência para Pureza Radionuclídica (IRPR): 11:21 h

KeV	Fonte	Dia Irr.	Dia Cont.	Inic.	Real Time	Live Time	Det.	Pos.	Canais	Espectro	Área Liq.	Erro da área
	Vi_J1	SF	23/03/21	9:25:27	2000,10	2000,00	*	1	8192	#REF!	BKG	-
159	123I	22/03/21	23/03/21	11:35:55	2035,75	2000,00	*	1	8192	Amostra MIBG OP1755 Lote M2103231.CNF	1053577	1054
212	121I	22/03/21	23/03/21	11:35:55	2035,75	2000,00	*	1	8192	Amostra MIBG OP1755 Lote M2103231.CNF	695	49
573	121Te	22/03/21	23/03/21	11:35:55	2035,75	2000,00	*	1	8192	Amostra MIBG OP1755 Lote M2103231.CNF	2	2

Posição da Amostra: (0) sobre o detector, (1) suporte posicionado 20cm acima do detector

\* HPGe (+4000V) Controle Qualidade - CG2520

Figura 13 - Acompanhamento da pureza radionuclídica.

Ordem de Produção: 1755 Lote: M2103231													121-I				
Data: 23/03/2021													$T_{(1/2)}$ [min.] =	792	127,2		
													$\lambda$ [min. <sup>-1</sup> ] =	0,00088	0,00545		
													$[(A_B/T_B)/(e_{\gamma} \cdot I_{\gamma})]$				
KeV	Data Ref	Inst.Refe	Ini.Conta	Início-Back	Real Time	Real Time	Live Time	Live Time	$E_{\gamma}$	$\epsilon_{\gamma}$	$I_{\gamma}$	Área Liq.	Erro da Área	Atividade(t)	Erro Atividade	$T(EOB)^*$	$T(EOB)^*$
		(hh:mm:ss)	(hh:mm:ss)	(min)	(seg)	(min.)	(seg)	(min.)	(keV)	eficiência absoluta		[contagens]	[contagens]	A(t)	$\sigma(A(t))$	(min)	(min)
		A	B	(B-A)			$T_V$					$A_B$	$\sigma(A_B)$	[d.p.m.]	[d.p.m.]	(Ti) + ( $\Delta t/2$ )	
159	23/03/21	11:21:00	11:35:55	14,92	265,74	4,43	260,82	4,35	159,00	0,00250	0,83	1053577,00	1053,58	116244009,62	116244,01	17,13	17,13
212	23/03/21	11:21:00	11:35:55	14,92	265,74	4,43	260,82	4,35	212,00	0,00210	0,84	695,00	48,93	90635,13	6380,71	17,12	17,13
573	23/03/21	11:21:00	11:35:55	14,92	265,74	4,43	260,82	4,35	573,00	0,00080	0,80	2,00	2,00	718,89	718,89	17,12	17,13

Cálculo da pureza levando em conta a contribuição do 121-I e 121-Te

$[A(121-I+121-Te)/A(123-I)]\%$
99,9214118

$$*T(EOB) = T_i + \tau + [\Delta t / (1 - \exp(-\lambda \Delta t))]$$

$$*\tau = 1/\lambda$$

Figura 14 – Cálculo da pureza levando em conta a contribuição de I-122 e Te-121.

Inicialmente obtém-se, com a utilização do detector de (HPGe), um espectro do Background do ambiente para a sua posterior comparação com os espectros da amostra do radiofármaco [24].

Para se obter uma resposta confiável do detector, foi realizada uma curva de eficiência do HPGe utilizando uma fonte com energia conhecida, nesse caso foi utilizada uma fonte selada de <sup>152</sup>Eu, utilizando-se os 10 fotopicos mais bem definidos, sendo o de menor energia de 122 keV e o de maior energia 1048 keV para que através desta calibração seja possível analisar os dados de contagem do espectro da amostra do <sup>123</sup>I e identificar outros radionuclídeos presentes [23].

As amostras fornecidas para análise são etiquetadas com as seguintes informações:

- ✓ Data;
- ✓ Hora de retirada da amostra;
- ✓ Volume;
- ✓ Concentração;
- ✓ Acelerador utilizado (CV-28).

Preferencialmente deve-se ter a seguinte configuração:

- ✓ Atividade Volumétrica da amostra: 0,1 mCi/ml;
- ✓ Volume da amostra: 50 µl em 1,7 mL de água.

Essa configuração permite formar uma boa estatística do fotopico, energia gama, do radiofármaco em um intervalo de tempo relativamente curto, favorecendo a análise da sua pureza radionuclídica como demonstrado na Figura 15 [24].



Figura 15 - Amostra de  $^{123}\text{I}$  posicionada a 20 cm sobre o detector HPGe presente nas instalações da divisão de radiofármacos do IEN. (AUTOR 2020).

Em média são obtidos espectros, acompanhando-se a estatística dos fotopicos, com intervalos de tempo entre de 1 minuto e 1 hora. O que estabelece uma boa estatística para a formação dos espectros do radiofármaco é o inverso da relação entre a área líquida do fotopico principal,  $AL$  pela sua incerteza,  $\delta AL$ , que deve ser menor ou igual a 1,0% para  $^{123}\text{I} - \text{NaI}$  e para  $^{123}\text{I} - \text{MIBG}$  [23] que podem ser calculados pelas Equações 1 e 2, respectivamente.

$$\left(\frac{\delta AL}{AL} \cdot 100\right) \geq 90,0\%, \text{ para } ^{123}\text{I} - \text{NaI}$$

Equação 1



$$\left(\frac{\delta AL}{AL} \cdot 100\right) \geq 97,0\%, \text{ para } {}^{123}\text{I} - \text{MIBG}$$

Equação 2

Deve-se levar em consideração que no IEN sempre haverá impureza detectável  ${}^{121}\text{I} + {}^{121}\text{Te}$ , que é confirmado após a comparação entre o espectro da amostra do radiofármaco com o espectro do Background [24].

A partir de suas áreas determinamos as atividades presentes de contaminantes ( ${}^{121}\text{I} + {}^{121}\text{Te}$ ). O produto é aprovado quando a soma das atividades dos contaminantes for inferior aos percentuais de 10% para  $\text{Na}^{123}\text{I}$  e 3% para  $\text{M}^{123}\text{IBG}$  quando comparada com a atividade do  ${}^{123}\text{I}$ . O cálculo da pureza radionuclídica é feito a seguir:

$$A(t) = \frac{\left(\frac{A_L}{T_v}\right)}{\varepsilon_\gamma X I_\gamma}$$

Equação 3

Sendo  $A(t)$  a atividade,  $AL$  a área líquida do fotopico,  $T_v$  tempo de contagem,  $\varepsilon_\gamma$  a eficiência do detector e  $I_\gamma$  a abundância na natureza para cada fotopico do radioisótopo. O erro de  $A(t)$ ,  $\delta A(t)$ , pode ser calculado da seguinte forma [23]:

$$\left(\frac{\delta A(t)}{A(t)}\right)^2 = \left(\frac{\delta\left(\frac{A_L}{T_v}\right)}{\frac{A_L}{T_v}}\right)^2 + \left(\frac{\delta\varepsilon_\gamma}{\varepsilon_\gamma}\right)^2$$

Equação 4

A relação entre as atividades da amostra do radiofármaco,  $A_A(t)$ , e a do contaminante,  $A_C(t)$ , resulta na pureza radionuclídica da amostra.

$$PR = \left[ \left(1 - \frac{A_C(t)}{A_A(t)}\right) \times 100 \right]$$

Equação 5

Registrar todas as informações pertinentes a produção, como lote do produto, ordem de serviço, número do ensaio, atividade da amostra, volume da amostra, data de recebimento e etc.,

conforme o formulário de determinação de pureza radionuclídica do radiofármaco  $^{123}\text{I} - \text{NaI}$  demonstrado na Figura 16.

	<b>DIVISÃO DE RADIOFÁRMACOS</b>	
	<b>RESULTADO DE ENSAIO</b>	Página 1 de 1 MA 008/01
<b>DETERMINAÇÃO DA PUREZA RADIONUCLÍDICA DO RADIOFÁRMACO <math>^{123}\text{I}</math>-MIBG</b>		

Produto: Radiofármaco $^{123}\text{I}$ -MIBG	Lote do produto:
Ordem de Serviço:	Nº. do ensaio:
Data de recebimento:	Volume da amostra:
Atividade Volumétrica da amostra:	Horário de calibração:

Equipamentos utilizados: Detector de cristal de Ge (Hp) da Canberra - Cont.Q. - CG2520 Sistema de Aquisição Multicanal Canberra DSA 1000 Analisador Multicanal for Windows Modelo GENIE 2000 V3.3 Canberra
Cálculos: Realizado em planilha Excel conforme MA 008/01
Critério de aceitação: Maior ou igual a 97,0%
Observações:
Resultado:
Analista: _____ Matrícula: _____
Data da análise: _____

Aprovado por: \_\_\_\_\_  
Gerente do Controle de Qualidade

Matrícula: \_\_\_\_\_

Data da Aprovação: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Os resultados reportados neste documento referem-se aos ensaios da amostra.  
Este Resultado de Ensaio só pode ser reproduzido em sua totalidade ou em parte com autorização do Laboratório.  
Dúvidas e sugestões contatar o responsável pela aprovação.

Instituto de Engenharia Nuclear  
Divisão de Radiofármacos - Laboratório de Controle da Qualidade de Radiofármacos / Bloco E  
Rua Hélio de Almeida, 75 - Cidade Universitária - Ilha do Fundão  
CEP 21941-906 - Rio de Janeiro - RJ Telefone: (21) 2173-3851 FAX: (21) 2173-3852

Figura 16 - formulário de determinação de pureza radionuclídica do radiofármaco  $^{123}\text{I} - \text{NaI}$ .

Atualmente são produzidos os radiofármacos  $\text{Na}^{123}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Adotando-se o mesmo critério de aceitação da farmacopeia americana, *United States Pharmacopeia* (USP) de 2011, as purezas radionuclídicas destes radiofármacos devem ser melhores ou iguais a 90% para o  $^{123}\text{I}$ -NaI, 97% para o  $^{123}\text{I}$ -MIBG, os cálculos serão realizados através de planilha Excel validada, demonstrada nas figuras 13 e 14 [24].

A confirmação das impurezas se deu pela interpretação da espectrometria gama, geradas durante a análise da pureza radionuclídica, o critério de definição das impurezas utilizado foi através da confirmação de um ou mais raios gamas característicos.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, serão analisados os resultados obtidos após a irradiação de duas amostras, a primeira delas, é do lote I2001038 (IEN), foi irradiada no dia 03/01/2020 e processada no dia 04/01/2020 às 18:18 horas, a atividade de  $^{123}\text{I}$ , foi medida ao término do processamento e o resultado encontrado foi de 10,4 mCi ou 384,8 MBq, uma outra medida foi realizada no dia 09/01/2020 e o resultado encontrado foi de 17,18  $\mu\text{Ci}$  ou 0,635 MBq.

A segunda amostra é do lote M2104271, foi irradiada no dia 26/04/2021 e processada no dia 27/04/2021 às 11:10 horas, a atividade de  $^{123}\text{I}$ , foi medida ao término do processamento e o resultado encontrado foi de 49,8 mCi ou 1.842,6 MBq.

Durante o processo de determinação da pureza radionuclídica da primeira amostra foram realizadas algumas espectrometrias gama, contadas por 2.000 segundos, para identificação das impurezas e determinação das concentrações das mesmas ao fim do processamento, a partir das contagens realizadas no dia 13/01/2020.

Todo radioisótopo é caracterizado pelo seu tempo de meia-vida ( $T_{1/2}$ ), expresso em unidades de tempo (segundos, minutos, horas, dias e anos) e pela sua natureza e energia de radiação. A energia pode ser expressa em eletronsvolts (eV) ou seus múltiplos [3].

Neste trabalho foram identificados oito contaminantes gerados no ciclotron CV-28 durante a produção do  $^{123}\text{I}$  Ultrapuro, através da energia dos raios gama característicos. Os contaminantes identificados foram:

- Iodo – 121;
- Telúrio – 121;
- Telúrio metaestável - 123
- Tecnécio – 96;
- Tecnécio metaestável – 95;
- Cobalto – 57;
- Cobalto – 56;
- Tecnécio – 95.

Na Tabela 2, está expressa a porcentagem de cada um dos contaminantes identificados presente nas amostras estudadas, quando extrapoladas para o instante do término do processamento e comparada com atividade medida de  $^{123}\text{I}$ .

Tabela 2 - Contaminantes identificados nas amostras.

Radionuclídeos	T <sub>1/2</sub> (d)	Concentrações de Impurezas (%)
<sup>121</sup> I	0,088	3x10 <sup>-2</sup>
<sup>121</sup> Te	19,17	3,95x10 <sup>-2</sup>
<sup>123m</sup> Te	119,2	2,85x10 <sup>-4</sup>
<sup>96</sup> Tc	4,28	3,62x10 <sup>-3</sup>
<sup>95m</sup> Tc	61	1,08x10 <sup>-3</sup>
<sup>57</sup> Co	271,74	3,09x10 <sup>-4</sup>
<sup>56</sup> Co	77,2	5,7x10 <sup>-6</sup>
<sup>95</sup> Tc	20	9,07x10 <sup>-2</sup>

Na Tabela 3 estão descritas as principais energias e abundâncias correspondentes, dos radionuclídeos identificados nas amostras estudadas, os valores de energia adquiridos no MCA apresentam pequena divergência em relação aos valores tabelados.

Tabela 3 - Energias e abundância do radionuclídeos identificados.

Radionuclídeos	Abundância (%)	Energia (keV)
<sup>121</sup> I	84,3	212,2
<sup>121</sup> Te	80,4	573,14
	17,7	507,6
	1,41	470,47
<sup>123m</sup> Te	84	159
<sup>96</sup> Tc	99,76	778,22
	98	849,86
	82	812,54
<sup>95m</sup> Tc	15,2	1126,85
	63,2	204,11
	29,9	582,08
	26,6	835,15
<sup>57</sup> Co	8,65	786,2
	85,6	122,06
	10,68	136,47
<sup>56</sup> Co	99,94	846,77
	66,46	1238,29
	14,05	1037,84
<sup>95</sup> Tc	98,3	765,78
	3,74	1073,71

A análise da primeira amostra permitiu a identificação dos seguintes radionuclídeos: Iodo –121, Telúrio – 121, Tecnécio – 96, Tecnécio metaestável – 95, que já eram previstos serem encontrados durante a produção do  $^{123}\text{I}$  Ultrapuro.

O radioisótopo  $^{121}\text{I}$  está presente no radiofármaco estudado, e tem sua origem por meio da irradiação do  $^{124}\text{Xe}$  (g), ele corresponde a uma fração percentual que representa  $3 \times 10^{-2}$ , e foi identificado através do raio gama característico principal com abundância de 84,3%, e com a de energia de 212 keV, conforme imagem de espectrometria gama apresentada na Figura 17.

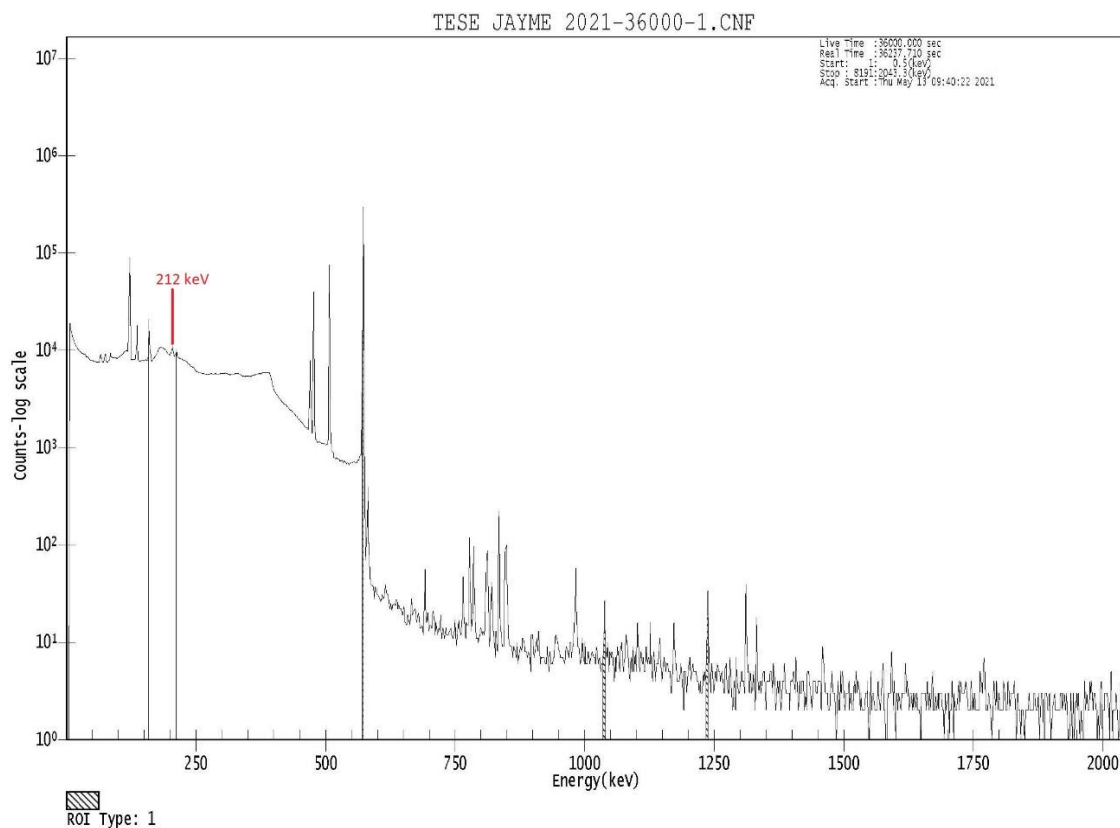


Figura 17 - Espectrometria gama utilizada na identificação do  $^{121}\text{I}$ .

O radioisótopo  $^{121}\text{Te}$  tem sua origem por meio da irradiação do  $^{124}\text{Xe}$  (g), e apresenta fração percentual no radiofármaco, neste estudo de  $3,95 \times 10^{-2}$  foi identificado através de raios gama característicos, o principal com abundância de 80,4% é o do fotopico com energia de 573,14 keV e outros dois com menor abundância, respectivamente (507,59 e 470,47 keV), conforme imagem de espectrometria gama apresentada da Figura 18.

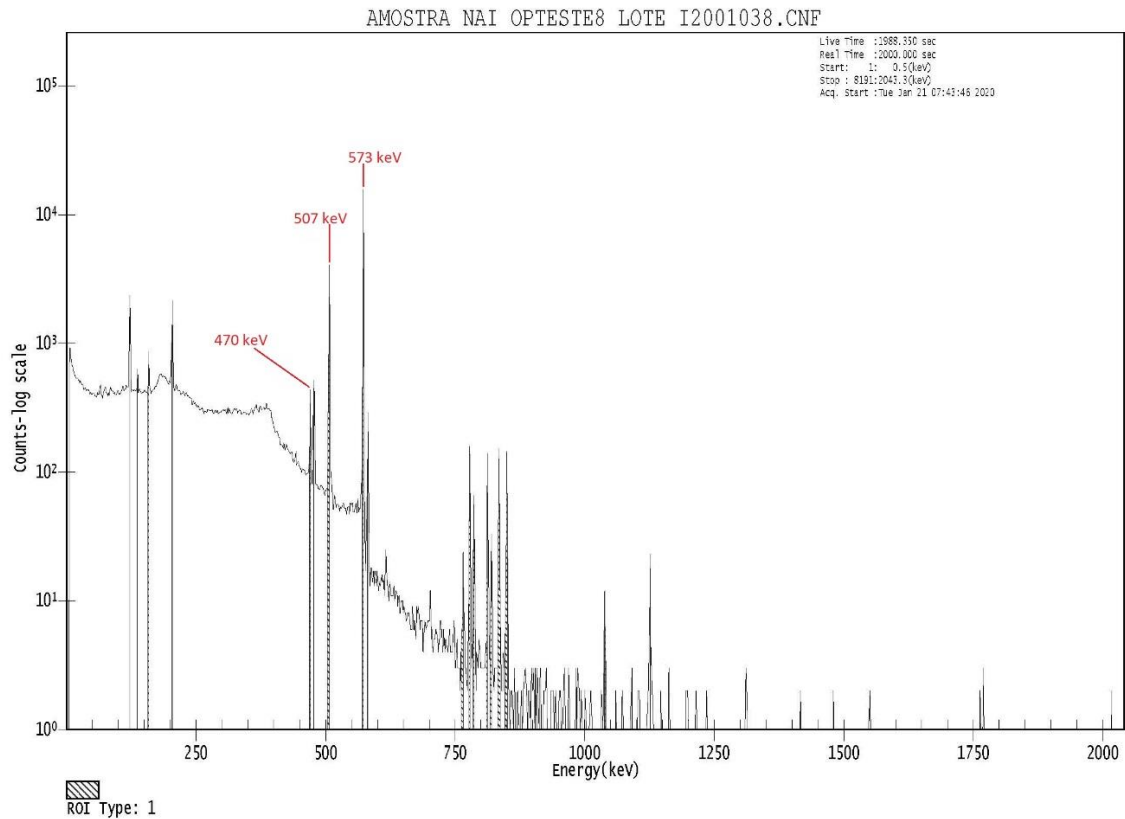


Figura 18 - Espectrometria gama utilizada na identificação do radioisótopo  $^{121}\text{Te}$ .

O radioisótopo  $^{96}\text{Tc}$  é produzido a partir da irradiação da janela de Molibdênio natural com o feixe de prótons, ele apresenta fração percentual no radiofármaco de  $3,62 \times 10^{-3}$ , e foi identificado através de raios gama característicos, o principal com abundância de 99,76% é o do fotopico com energia de 778,22 keV e outros três com menor abundância, respectivamente (849,86; 812,54 e 1126,85 keV), conforme imagem de espectrometria gama apresentada na Figura 19.

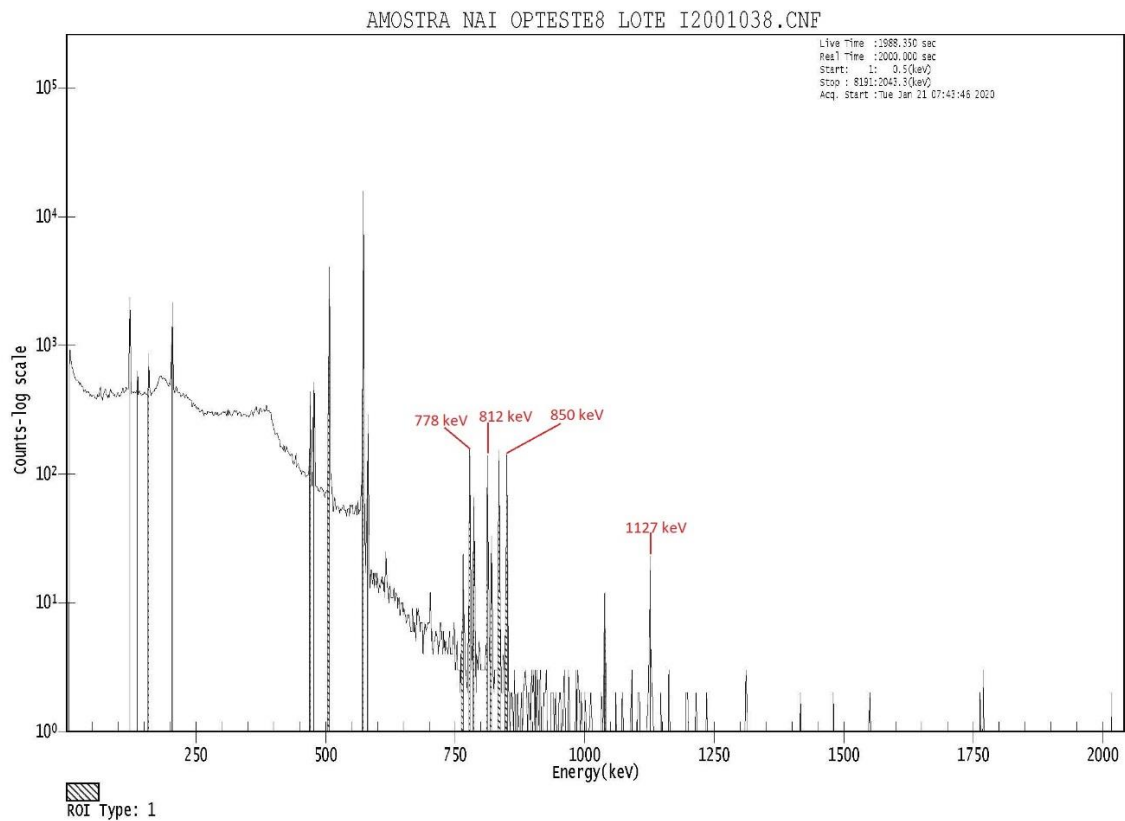


Figura 19 - Espectrometria gama utilizada na identificação do radioisótopo  $^{96}\text{Tc}$ .

O radioisótopo  $^{95\text{m}}\text{Tc}$  é produzido a partir da irradiação da janela de Molibdênio natural com o feixe de prótons, ele é uma impureza que representa na fração percentual  $1,08 \times 10^{-3}$ , no radiofármaco em estudo, e foi identificado através de raios gama característicos, o principal com abundância de 63,2% é o de energia de 204,1 keV e outros 3 com menor abundância, respectivamente (582,08; 835,15 e 786,2 keV), conforme imagem de espectrometria gama apresentada na Figura 20.



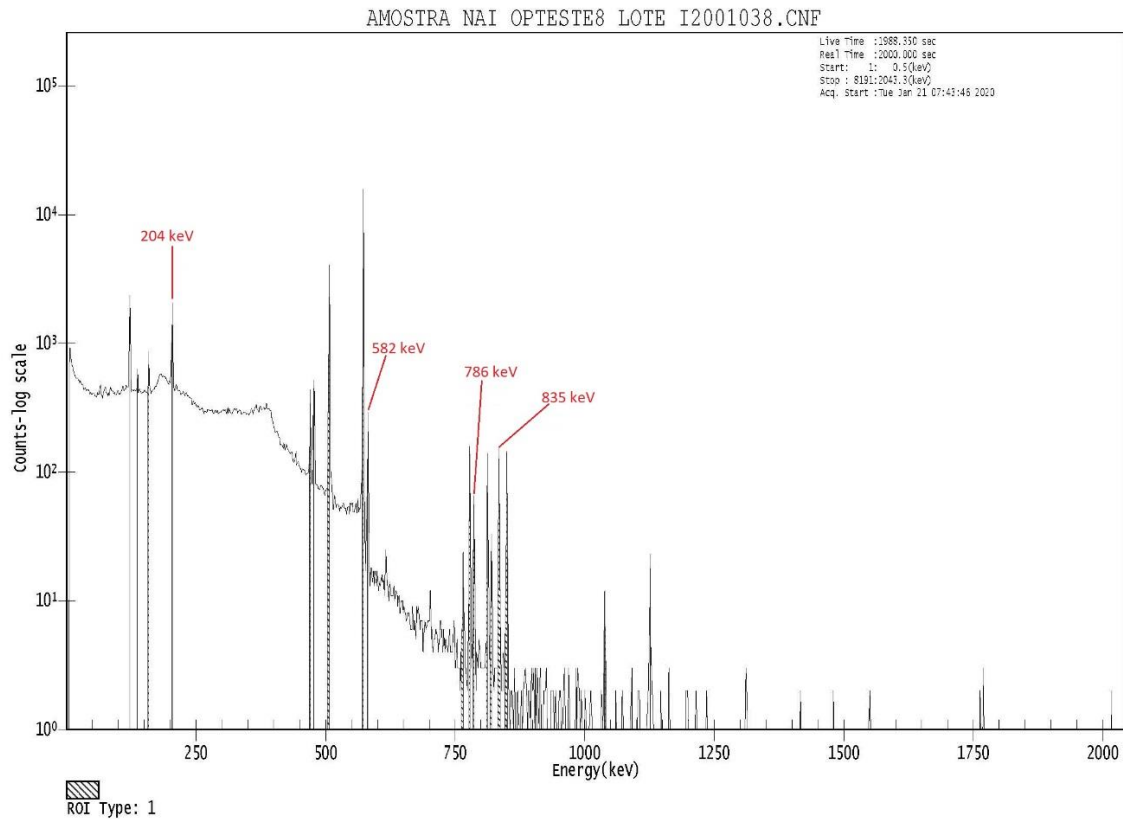


Figura 20 - Espectrometria gama utilizada na identificação do radioisótopo  $^{95m}\text{Tc}$ .

Após termos trabalhado essa primeira amostra, ainda restava um fotopico sem identificação, que era o de energia 1039 keV, a não identificação desse fotopico nos mostrou a necessidade de estender a investigação para que, através de novas análises fosse possível a identificação do maior número possível de radionuclídeos considerados impurezas.

Já de posse da segunda amostra iniciou-se então as análises para buscar a confirmação de possíveis radionuclídeos, e em paralelo busquei comparar os nossos resultados ao de um estudo similar realizado no Instituto de Pesquisas energéticas e Nucleares (IPEN) [25], após essa comparação já se tornou possível entender qual seria o melhor caminho para condução dessa investigação e quais metodologias seriam adotadas.

Após adotar um tempo de contagem de 10h na segunda amostra, foi possível perceber novos fotopicos e identificamos mais quatro radionuclídeos, são eles: Cobalto – 57, Cobalto – 56 e Telúrio metaestável – 123, Tecnécio – 95.

O radioisótopo  $^{57}\text{Co}$  é produzido na irradiação da câmara de aço inoxidável (Fe) com o feixe de prótons, ele está presente no radiofármaco estudado e ele representa a fração percentual de  $3,1 \times 10^{-4}$ , foi identificado através de raios gama característicos, o principal com abundância de

85,6%, e com energia de 122,06 keV, e outro com menor abundância e energia de 136,47 keV, conforme imagem de espectrometria gama apresentada na Figura 21.

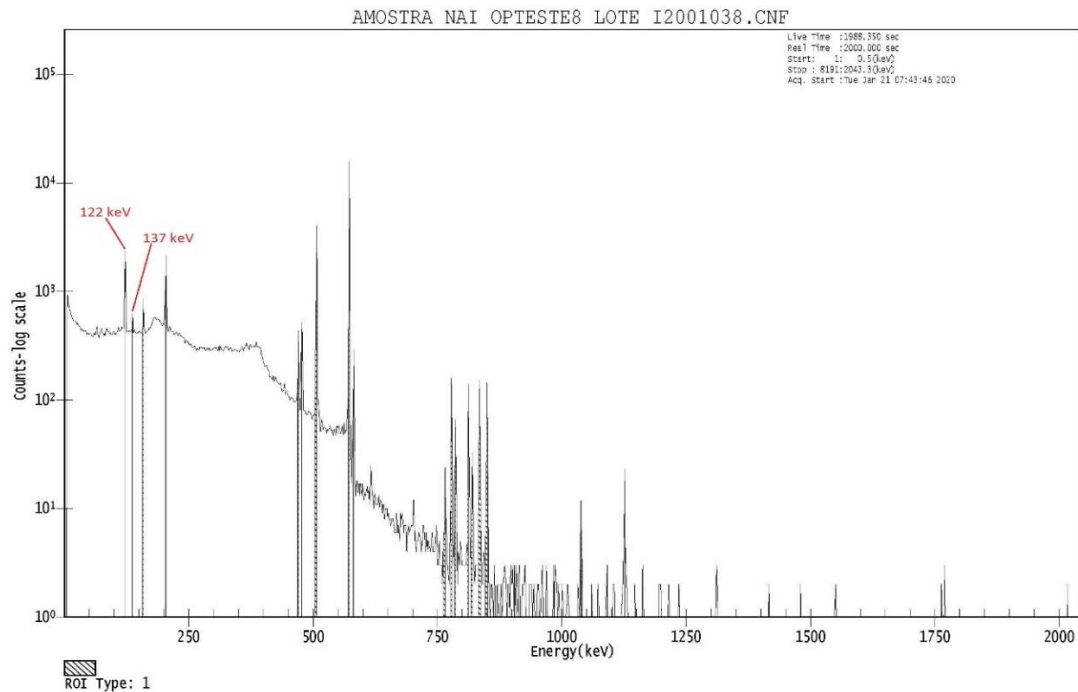


Figura 21 - Espectrometria gama utilizada na identificação do radioisótopo  $^{57}\text{Co}$ .

Com o aumento do tempo de contagem foi possível identificar a origem do fotopico de 1039 keV, que é em decorrência da presença de  $^{56}\text{Co}$ , este radionuclídeo também é produzido pela irradiação da câmara de aço inoxidável (Fe) com o feixe de prótons, houve a confirmação das energias 846,77 keV com abundância de 99,93%, 1039 keV e por fim o gama característico com energia de 1238 keV conforme apresentado na Figura 22, representando a fração percentual de  $5,7 \times 10^{-6}$ .

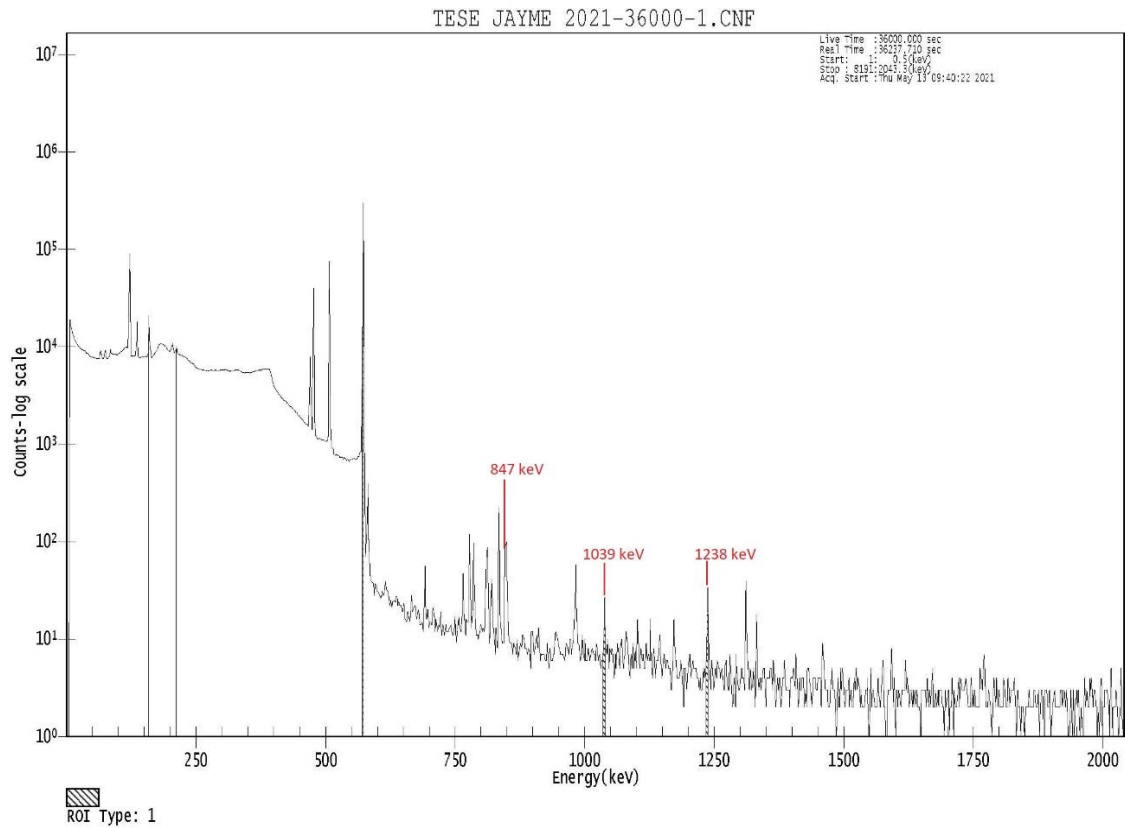


Figura 22 - Espectrometria gama utilizada na identificação do  $^{56}\text{Co}$ .

Ao continuar analisando os espectros gerados, foi observado que o fotopico de 159 keV permanecia presente, mesmo após o  $^{123}\text{I}$  já ter decaído, chegando-se a conclusão de que só poderia ser um filho do  $^{123}\text{I}$ , que nesse caso é o  $^{123\text{m}}\text{Te}$ , que também é oriundo da irradiação do  $^{124}\text{Xe}$  (g), conforme espectrometria gama apresentada na Figura 23, e representa  $2,85 \times 10^{-4}$  da fração percentual.

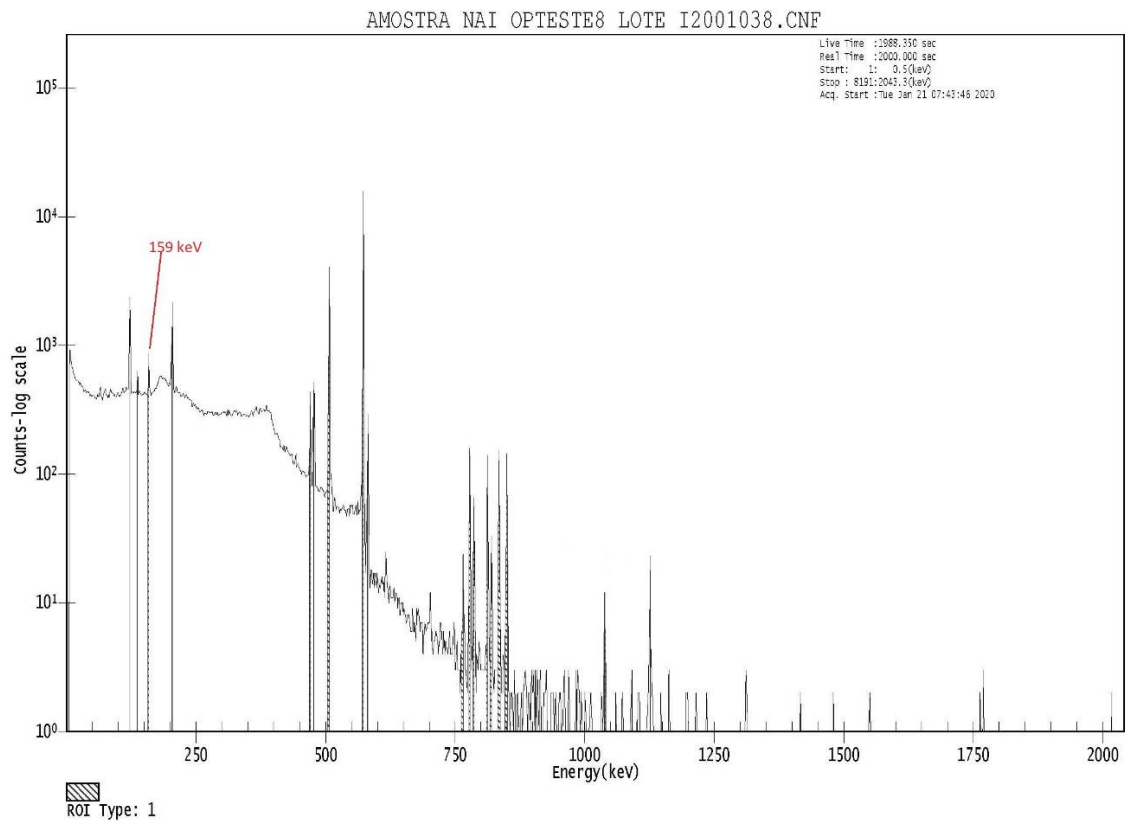


Figura 23 - Espectrometria gama utilizada na identificação do  $^{123m}\text{Te}$ .

Durante a análise da primeira amostra não foi possível identificar o  $^{95}\text{Tc}$ , pois o baixo tempo de contagem foi preponderante para não discriminar fotopicos com energias muito próximas, já na análise da segunda amostra com tempo de contagem de 10 horas foi possível obter uma maior sensibilidade e assim confirmou-se a presença do  $^{95}\text{Tc}$ , o mesmo representa  $9,07 \times 10^{-2}$  na fração percentual. Apresentou raio gama característico principal com abundância de 93,8% e energia de 765,78 keV e outro gama característico de 1073,71 keV, conforme espectrometria gama apresentada na figura 24.

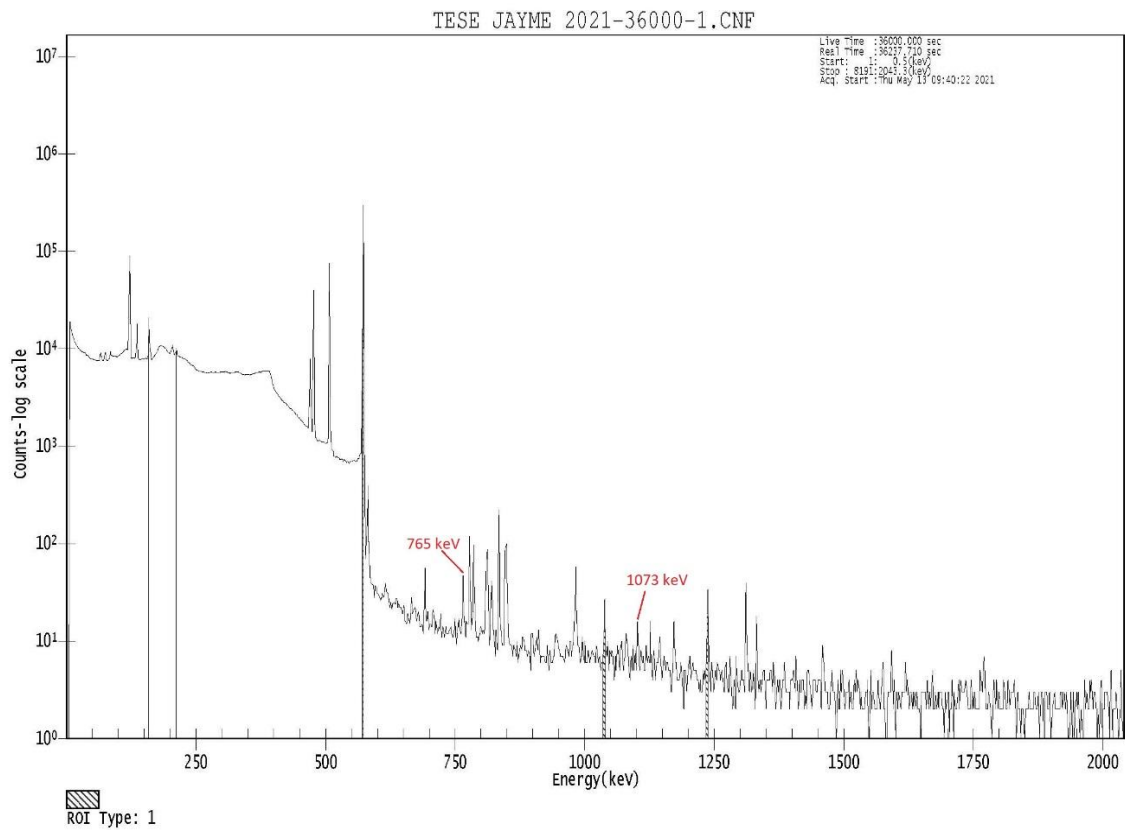


Figura 24 - Espectrometria gama utilizada na identificação do  $^{95}\text{Tc}$ .

Após descrever individualmente a identificação de cada radionuclídeo, evidenciaremos nas figuras 25 e 26, o relatório de identificação de radionuclídeos emitido pelo MCA, com a confirmação de todos os radionuclídeos produzidos junto ao  $^{123}\text{I}$  Ultrapuro.

\*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\* N U C L I D E I D E N T I F I C A T I O N R E P O R T \*\*\*\*\*  
 \*\*\*\*\*

Sample Title: Amostra NaI OP 1767 LOTE I2102021.CNF  
 Nuclide Library Used: C:\GENIE2K\CAMFILES\Jayme LMA\impurezas.

..... IDENTIFIED NUCLIDES .....

Nuclide Name	Id Confidence	Energy (keV)	Yield (%)	Activity (uCi/Unit)	Activity Uncertainty
CO-56	0.530	511.00	38.03		
		733.72	0.19		
		787.88	0.32		
		846.76*	99.93	3.400207E-05	2.569712E-06
		977.48	1.43		
		997.33	1.41		
		1037.84*	14.10	1.283270E-04	1.497625E-05
		1140.28	0.13		
		1175.10	2.30		
		1238.29*	68.40	3.062116E-05	3.266763E-06
		1335.56	0.13		
		1360.21	4.32		
		1442.75	0.17		
		1771.35	15.50		
		1810.77	0.63		
		1963.71	0.72		
		2015.18	3.18		
		2034.76	8.13		
		2113.11	0.38		
		2212.92	0.42		
		2276.36	0.12		
		2598.46	17.40		
		3009.60	0.84		
3201.95	3.03				
3253.42	7.60				
3273.00	1.81				
3451.15	0.90				
3547.93	0.20				
CO-57	0.982	122.06*	85.51	1.312753E-02	1.313382E-03
		136.48*	10.60	1.384380E-02	1.416067E-03
TC-95	0.903	204.12*	0.31	1.504464E-01	2.405993E-02
		604.04	0.31		
		765.79*	94.00	1.899001E-05	3.071167E-06
		785.93*	0.15	2.973517E-02	2.936227E-03
		869.60	0.32		
TC-95x	0.963	947.67	1.96		
		1073.71	3.75		
		204.12*	66.20	5.961641E-04	5.735001E-05
		252.95	0.64		
		511.00	0.62		
582.07*	31.40	4.383475E-04	3.195651E-05		
616.49	1.34				

Figura 25 - Relatório de identificação de radionuclídeos da segunda amostra, página 4.

Nuclide Name	Id Confidence	Energy (keV)	Yield (%)	Activity (uCi/Unit)	Activity Uncertainty
TC-95x	0.963	786.18*	9.07	4.050384E-04	3.215257E-05
		820.61*	4.93	2.987263E-04	3.448866E-05
		835.13*	27.90	4.230379E-04	2.841545E-05
		1039.25*	2.91	6.221002E-04	7.324774E-05
TE-121	0.993	65.55*	0.26	9.208130E-02	1.184733E-02
		470.47*	1.41	1.562718E-01	1.271041E-02
		507.59*	17.70	1.531396E-01	1.181084E-02
		573.14*	80.30	1.482427E-01	1.037922E-02
I-123	0.950	158.97*	83.30	3.096043E-03	3.000947E-04
		346.35	0.13		
		440.02	0.43		
		505.33	0.32		
		528.96	1.39		
		538.54	0.38		
TE-123m	0.986	159.00*	84.00	2.387617E-03	2.313822E-04

\* = Energy line found in the spectrum.  
 @ = Energy line not used for Weighted Mean Activity  
 Energy Tolerance : 1.000 keV  
 Nuclide confidence index threshold = 0.30  
 Errors quoted at 1.000 sigma

Figura 26 - Relatório de identificação de radionuclídeos da segunda amostra, página 5.

Somadas todas as impurezas obtém-se 0,1655% da totalidade do radiofármaco produzido ( $^{123}\text{I}$ ), essa pequena quantidade de impurezas proporciona algumas vantagens: Aumento na estabilidade e segurança, melhoria na imagem de exames diagnósticos e minimiza a exposição, dose absorvida pelo do paciente durante o tratamento [26].

Então após a confirmação dos radioisótopos citados, buscou-se transformar esses números em um histograma, conforme apresentado na Figura 27, para facilitar a demonstração de que essas impurezas associadas a produção o  $^{123}\text{I}$  são infimamente pequenas, podendo ser comparadas a traços e por isso a dificuldade nas identificações durante o processo de controle de qualidade de rotina para a produção.

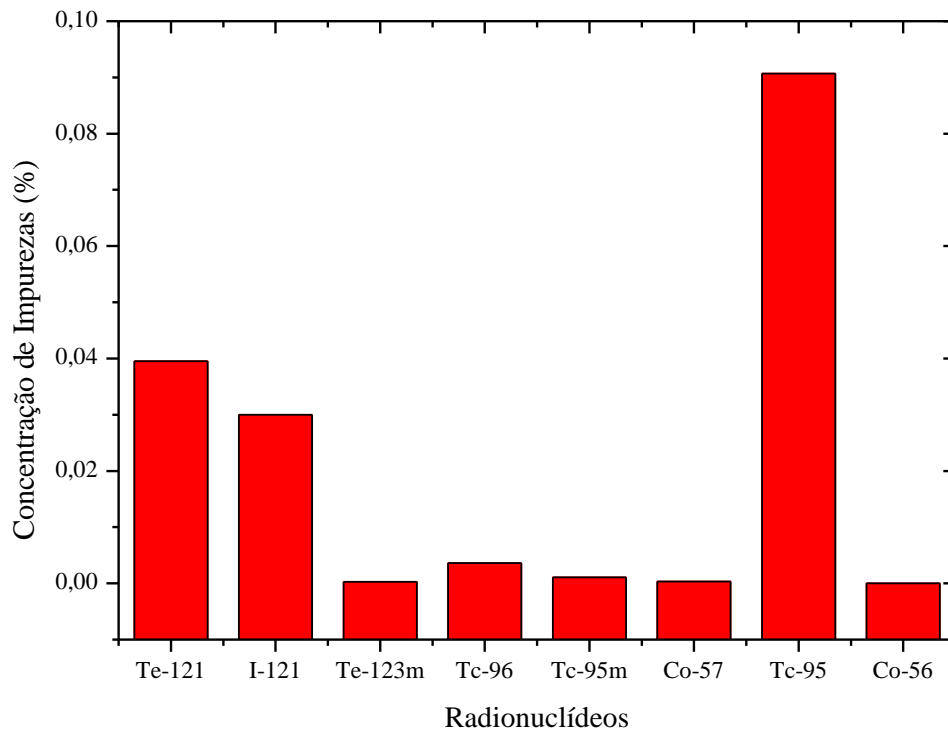


Figura 27 - Histograma de comparação da quantificação das impurezas.

Ainda buscando demonstrar a pequena representatividade das impurezas, o gráfico apresentado na Figura 28, evidencia de forma direta a representação de todos os radioisótopos identificados durante a produção  $^{123}\text{I}$  Ultrapuro realizada no IEN, destacando como as maiores contribuições para o  $^{95}\text{Tc}$ ,  $^{121}\text{Te}$  e  $^{121}\text{I}$  entre as outras impurezas.

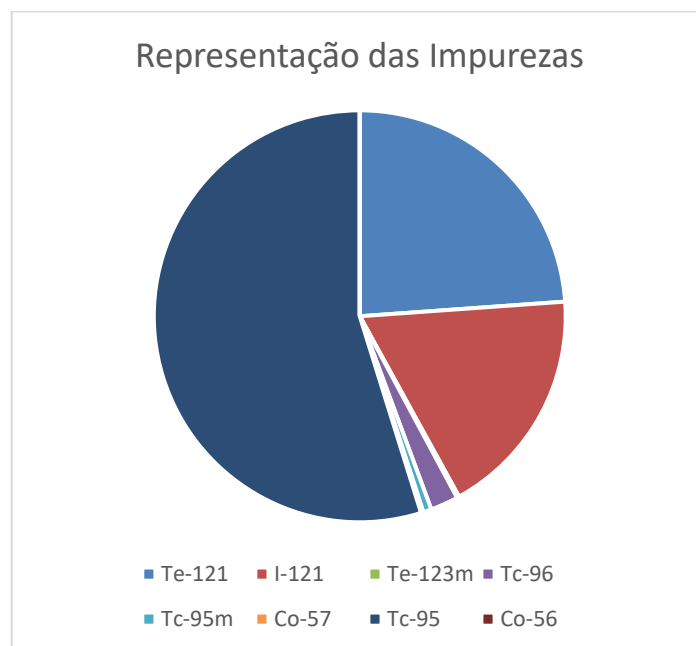


Figura 28 - Gráfico de representação das impurezas.



Levando em conta que a meia-vida do  $^{123}\text{I}$  é de 13,2 horas e que a maioria das impurezas detectadas têm meias-vidas da ordem de dezenas de dias, com o transcorrer do tempo, a concentração dessas impurezas tende a superar o limite aceitável, que é da ordem de 3% da atividade de  $\text{M}^{123}\text{IBG}$ , sendo assim é necessário acompanhar a evolução da soma das atividades das impurezas ao longo do tempo. É fundamental ter domínio sobre o tempo de validade do produto fornecido assegurando sua estabilidade e eficácia.

Atualmente no IEN a validade adotada para a  $\text{M}^{123}\text{IBG}$  é de 48 horas, com esse estudo é possível afirmar que ela se mantém estável por aproximadamente 100 horas, conforme demonstrado na Figura 29, proporcionando maior segurança aos pacientes e a possibilidade de atender a SMN's mais distantes com uma logística mais simplificada.

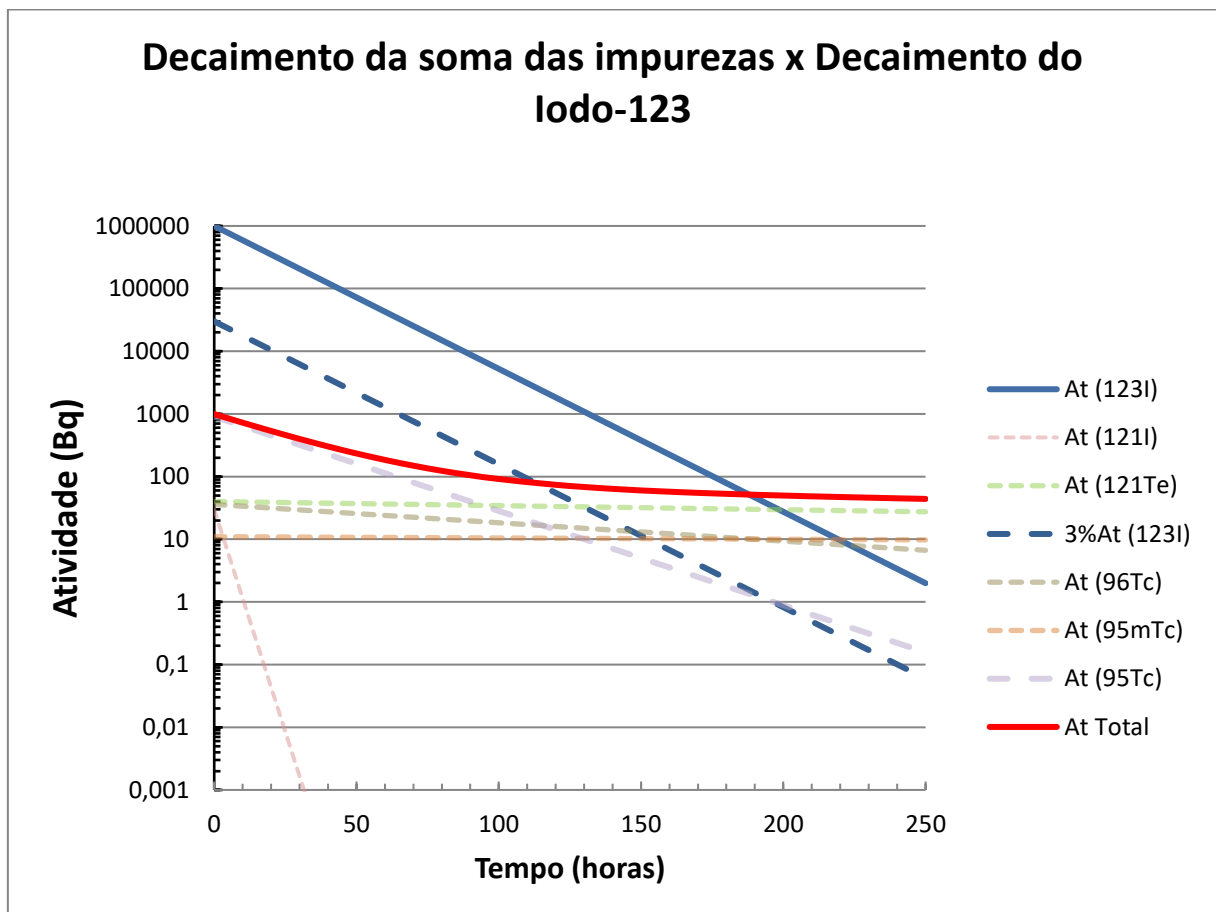


Figura 29 - Gráfico do decaimento das impurezas x Decaimento do Iodo-123.

## 5. CONCLUSÃO

Baseado nas metodologias utilizadas neste trabalho foi possível identificar oito radionuclídeos, são eles: Iodo – 121, Telúrio-121, Telúrio metaestável – 123, Tecnécio – 96, Tecnécio metaestável – 95, Cobalto – 57, Cobalto – 56 e o Tecnécio – 95, bem como suas respectivas frações percentuais na composição total do radiofármaco.

Inicialmente o software Genie 2000 utilizado pelo Multicanal identificou quatro radionuclídeos (Iodo – 121 com uma fração de  $3 \times 10^{-2}$  %, Telúrio – 121 com uma fração de  $3,95 \times 10^{-2}$  %, Tecnécio – 96 com uma fração de  $3,62 \times 10^{-3}$  % e Tecnécio metaestável – 95 com uma fração de  $1,08 \times 10^{-3}$  %,) através da biblioteca utilizada para análise.

Segundo Catanoso & Osso (2009), a quantidade de impurezas encontrada no IPEN foi de seis radionuclídeos, sendo assim percebeu-se a necessidade de intensificar as investigações para a identificação dos demais fotopicos, para tal foram realizadas novas irradiações tentando obter espectros mais representativos, o tempo de contagem passou de 2000 segundos para 10 horas, visando aumentar assim a sensibilidade do detector discriminando os fotopicos com energia mais próximas, para que desta forma fosse possível confirmar os gamas característicos dos outros radioisótopos que faltavam. Esse aumento no tempo de contagem teve o efeito esperado e foi possível identificar os seguintes radionuclídeos: Telúrio metaestável –123 com fração de  $2,85 \times 10^{-4}$  %, Cobalto – 57 com a fração de  $3,1 \times 10^{-4}$  %, Cobalto – 56 com a fração de  $5,7 \times 10^{-6}$  %, e Tecnécio –95 com a fração de  $9,07 \times 10^{-2}$  %.

Com este trabalho é possível concluir a pureza radionuclídica é de 99,83 %, constatamos ainda que com as metodologias utilizadas é possível identificar e quantificar as impurezas radionuclídicas geradas durante produção de  $^{123}\text{I}$  ultrapuro no IEN, afim de atender os critérios da pureza radionuclídica recomendados pela Farmacopeia Europeia, padrões de qualidade internos adotados pelo IEN e também para o estudo de estabilidade.

Conclui-se também neste estudo que o tempo de estabilidade da  $\text{M}^{123}\text{IBG}$  produzida no IEN, é de aproximadamente 100 horas, a partir desse tempo, o decaimento do  $^{123}\text{I}$  e o aumento da contribuição da atividade das impurezas faz com que o valor da atividade das impurezas ultrapasse 3,0% da atividade do  $^{123}\text{I}$ , limite estabelecido pelo controle da pureza radionuclídica para a  $\text{M}^{123}\text{IBG}$ .

Assim este estudo proporciona a possibilidade de continuar buscando a renovação do registro do  $^{123}\text{I}$  Ultrapuro junto à ANVISA para esse radiofármaco tão importante para a saúde coletiva, assegurando a todos os pacientes uma excelente qualidade, além da sua utilização segura.

Para trabalhos futuros, sugere-se que o mesmo estudo seja replicado para a produção do radiofármaco Fluordesoxiglicose ( $^{18}\text{FDG}$ ), buscando a definição de sua estabilidade e uma maior segurança em sua utilização.

## REFERÊNCIAS

- [1] SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR. **O que é a medicina nuclear?** Disponível em: <<https://sbmn.org.br/comunicacao/conheca-a-medicina-nuclear/>>. Acessado em: 19/05/2021.
- [2] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **FARMACOPEIA BRASILEIRA**. 6ª Edição, Volume 1, Brasília 2019.
- [3] Elaine.B.A, Tatiana.L, Maria T.C, Jair M. **GARANTIA DA QUALIDADE APLICADA À PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Vol 44, nº 1, Jan/Mar., 2008.
- [4] COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **RMB e a Produção de Radiofármacos**. 2015. Disponível em: <<http://antigo.cnen.gov.br/radiofarmacos>>. Acessado em: 29/05/2021.
- [5] DE ALMEIDA, Érika Vieira. **Estudo da degradação de reagentes liofilizados para radiodiagnóstico por Cromatografia Líquida de Alta eficiência (HPLC) e Espectrometria de Massas (MS)**. Tese de Doutorado (2015).
- [6] ANDRADE, Érica de Araujo Lima. **Rastreabilidade das Medições de Atividade do Iodo-123 e Flúor-18 realizadas nos Ativímetros dos Sistemas de Produção de Radiofármacos do Instituto de Engenharia Nuclear**. Tese de Mestrado Acadêmico (2014).
- [7] COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Quem Somos**. s.d. Disponível em: <<http://antigo.cnen.gov.br/quem-somos>>. Acessado em: 29/05/2021.
- [8] DE MIRANDA, Rian Oliveira. **Análise da rotina de produção de iodo-123 no ien e proposta de adequação para uma nova instalação de produção de radioisótopos e radiofármacos**. Tese de Mestrado Acadêmico (2019).
- [9] INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR. **Produção de Radiofármacos**. s.d. Disponível em: <<https://ien.gov.br/index.php/producao-de-radiofarmacos.html>> Acessado em 20/02/2021.

- [10] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC nº 63, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos.** Brasil: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2009.
- [11] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC nº 263, de 05 de fevereiro de 2019. Dispõe sobre o registro de medicamentos radiofármacos de uso consagrado fabricados em território nacional e sobre a alteração da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, que dispõe sobre o registro de Radiofármacos.** Brasil: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, 2019.
- [12] AGÊNCIA INTERNACIONAL DE ENERGIA ATÔMICA. **Technical reports series nº 468. Cyclotron Produced: Physical Characteristics and Production Methods.** Disponível em: < [https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/trs468\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/trs468_web.pdf)>. Acessado em: 20/10/2020.
- [13] TAUHATA, L. et al. **Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos.** 10ª revisão, IRD/CNEN, Rio de Janeiro, 2014.
- [14] 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).
- [15] INSTITUTO DE ENGENHARIA NUCLEAR. **Acelerador de partículas Cíclotron CV-28.** Disponível em: < <https://ien.gov.br/index.php/instalacoes/57-pagina-interna/188-acelerador-de-particulas-ciclotron-cv-28.html>>. Acessado em: 29/05/2021.
- [16] Braghirolli, Ana Maria Silveira. **Produção de I-123 ultra-puro com cíclotron CV-28 do IEN/CNEN-RJ.** Nota técnica do IEN (1998).
- [17] QAIM, S.M., **Target development for medical radioisotope production at a cyclotron, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 282 (1989) 289–295.**
- [18] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on Good Manufacturing Practices for radiopharmaceutical products.** WHO Technical Report Series, No. 908, 2003.

- [19] KNOLL, Glenn F. **Radiation Detection and Measurement**. 3th Edition, John Wiley & sons. 2000.
- [20] CROUTHAMEL, C.E. **Applied Gamma-ray Spectrometry**. 2th Edition rev. enl., by F. Adans and R. Dams, Oxford, New York. 1970.
- [21] CARDOSO, L. X. **Análise de radionuclídeos naturais e artificiais do solo e de produtos alimentícios do estado de Sergipe, principalmente da região do platô de Neópolis (SE)**. Tese Doutorado (2012). Programa de pós-graduação em Física, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brasil.
- [22] JESTER, W. A. **Nuclear Engineering 450 Lecture Notes**. State College, PA. 1994.
- [23] PROCEDIMENTO DE OPERAÇÃO PADRÃO, **POP 065/00: Operação do detector de raios-gama Ge(hp) canberra - GC2520 e GC2518**. Emitido em: 04/2017. IEN.
- [24] PROCEDIMENTO DE OPERAÇÃO PADRÃO, **POP MA 008-01: Ensaio de pureza radionuclídica dos radiofármacos**. Emitido em: 11/2012. IEN.
- [25] M.F. Catanoso, J.A.Osso Jr. **Evaluation of the radionuclidic purity of  $^{123}\text{I}$  and  $^{131}\text{I}$  Samples**. Iba Radiopharmasolutions, publications. 2009.
- [26] A.K.Kaliteevsky, O.N.Godisov, L.P.Mjazin, P.K.Shepelev. **HIGH PURITY IODINE-123 PRODUCED VIA P,N REACTION**. Preceedings of the 15<sup>th</sup> International Conference on Cyclotrons and their applications, Caen, France – 1998.