

Desenvolvimento de uma metodologia para análise de impurezas radionuclídicas em radiofármacos por espectrometria gama.

Eduardo Bonfim de Paula^{1,2}, **Miriam Tainá Ferreira de Araújo**², **José Ubiratan Delgado**², **Roberto Poledna**², **Ronaldo Lins**², **Anderson Leiras**², **Carlos José da Silva**², **Antônio Eduardo de Oliveira**²

¹ UNESA-Universidade Estácio de Sá, Rua André Rocha, n° 838, Bairro: Taquara, RJ, CEP: 22710-560 ² Instituto de Radioproteção e Dosimetria, Av. Salvador Allende, s/n; Bairro: Recreio dos Bandeirantes, CEP: 22780-160 – Rio de Janeiro, RJ.

E-mail: bonfim@bolsista.ird.gov.br / miriamtaina@hotmail.com

Resumo: O LNMRI vem buscando desenvolver uma metodologia para a identificação e detecção precisa de impurezas emissoras de radiação gama em nível metrológico, objetivando atender as recomendações não apenas da farmacopeia internacional, como também da CNEN e ANVISA a respeito do controle de qualidade capaz de assegurar aos pacientes que as doses recebidas pelas práticas sejam tão baixas quanto exequíveis. Como meta inicial, foi possível obter uma curva de eficiência com incerteza em torno de 1% necessária para iniciar as futuras medições de interesse aplicadas à medicina nuclear e iniciar o desenvolvimento da técnica de análise de impurezas.

Palavras-chave: Radiofármacos, impureza radionuclídica, metrologia de radionuclídeos.

Abstract: The LNMRI has sought to develop a methodology for the identification and accurate detection of gamma radiation impurities stations in metrological level, aiming to meet the recommendations not only of international pharmacopoeia, as well as the CNEN and ANVISA regarding the quality control can ensure patients the doses received by the practices are as low as feasible. As an initial target, it was possible to obtain an efficiency curve with uncertainty around 1% necessary to initiate future measurements of interest applied to nuclear medicine and to start the development of impurities analysis technique.

Keywords: radiopharmaceuticals, radionuclide impurity, radionuclide metrology, methodology of implementation.

1. INTRODUÇÃO

Os radiofármacos são preparações formadas por um ou mais radionuclídeos e uma porção farmacológica. O emprego desses radiofármacos

em medicina nuclear viabiliza o diagnóstico e terapêutica de pacientes [1]. No país a maior quantidade de medicamentos radiofarmacêuticos se deve ao ^{99m}Tc, o qual apresenta várias propriedades úteis ao paciente como um

radionuclídeo traçador de emissão gama [2]. Existem trinta e um (31) radiofármacos totalmente listados para estudos de imagem de órgãos importantes como o cérebro, miocárdio, tireoide, pulmão, fígado, bexiga, rins, esqueleto, sangue e acompanhamento bem como tratamento de tumores. Dos 31 existentes os principais utilizados no Brasil são: ^{67}Ga , ^{123}I , ^{131}I , ^{210}Tl , ^{18}F e ^{223}Ra , onde todos eles podem apresentar impurezas emissoras de radiação gama (em geral de acordo com o processo de produção) [1].

É importante ressaltar que, de acordo com a farmacopeia, estas impurezas devem não apenas ser identificadas como também quantificadas com um determinado nível de precisão. Uma fonte radioativa padronizada deve ser sempre acompanhada de uma declaração da presença de todas as impurezas radioativas possíveis e mensuráveis. É também importante que as verificações de pureza sejam continuadas ao longo do tempo durante toda a vida de trabalho de uma fonte de referência ou mesmo de um radiofármaco administrado ao paciente, uma vez que as impurezas de meias-vidas longas tem maior durabilidade e o seu teor aumenta percentualmente em relação aos radionuclídeos de meias-vidas curtas, como é o caso dos radiofármacos. Além disso, não se deve esquecer que as purezas de amostra radioativa deterioram-se continuamente por causa do próprio decaimento radioativo e devido a danos por radiação em torno do material ativo, especialmente compostos marcados. Este problema se torna mais acentuado quando se trata do caso de aplicações de radiofármacos em pacientes [1].

O radiofármaco se caracteriza por possuir meia-vida curta, porém, em seu modo de produção é comum a presença de impurezas radionuclídicas, geralmente, de meias-vidas maiores em relação ao principal. Para a maioria dos propósitos do usuário de materiais radioativos é necessário saber as suas atividades específicas ou

concentrações de atividade e pureza, as suas constantes de decaimento e a natureza das suas radiações, incluindo a energia de cada um.

Raramente, porém, seria um laboratório de padronização secundária que teria atribuição de medir ou verificar mais do que a atividade e impureza, e normalmente seria medido com equipamentos calibrados usando padrões de atividade fornecidos por laboratórios nacionais via métodos de espectrometria gama; Pureza (química e radionuclídica) deve ser da responsabilidade do centro produtor e dados nucleares são geralmente produzidos por laboratórios de metrologia nacionais, especializados, com seus parâmetros de decaimento relacionados aos radionuclídeos publicados em tabelas atualizadas de dados nucleares. Pensando nesta ótica, o LNMRI vem buscando desenvolver uma metodologia de análise dessas impurezas visando ter como produto final um documento interno onde estejam bem delineados os conceitos para a abordagem do assunto.

Alguns trabalhos recentes nos trazem análises relacionadas ao controle de impurezas que podem ser vistos no trabalho de *Ferreira et al* [2], onde por exemplo, o ^{99}Mo aparece como impureza do $^{99\text{m}}\text{Tc}$, este com meia-vida de 6 h enquanto que a impureza possui meia-vida de 66 h, ambos emitindo radiação gama. A farmacopeia americana estipula um limite de impureza em relação ao radionuclídeo principal de 0,15 mCi / mCi (15%) de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ na data de referência.

Por outro lado, a técnica de espectrometria gama não apenas identifica como quantifica radionuclídeos emissores de radiação gama uma vez que permite distinguir picos de energias bem próximos, devido ao seu alto poder de resolução. Logo, é necessário desenvolver um procedimento utilizando técnicas de espectrometria gama para assegurar que estes limites estabelecidos pela farmacopeia não sejam ultrapassados [4..10].

2. OBJETIVOS

O objetivo inicial deste trabalho era o de obter uma boa curva de eficiência com baixas incertezas associadas (em torno de 1%) como ponto de partida para o estabelecimento de uma metodologia de análise de impurezas radionuclídicas. Com isso espera-se poder viabilizar a determinação da grandeza Atividade, visando à quantificação, qualificação e determinação de parâmetros nucleares utilizando técnicas de espectrometria gama para assegurar que os limites estabelecidos pela farmacopeia não sejam ultrapassados.

2.1 Produção de Radiofármacos e a Medicina Nuclear

Em Medicina Nuclear, as radiações ionizantes são emitidas de dentro dos pacientes a partir de radionuclídeos incorporados e detectados externamente para a formação de imagens. Os radiofármacos são utilizados em procedimentos bem estabelecidos, baseados na sua incorporação seletiva pelos órgãos dentro do corpo humano [3]. Para obter sucesso no exame é preciso que o valor da Atividade aplicada seja bem

3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

3.1. Radiofármacos

São preparações que contêm um ou mais radionuclídeos que, além de atender às especificações farmacopéicas, têm sua produção, suprimento, estocagem, uso e descarte regulamentados por normas governamentais pertinentes. Emissões do radionuclídeo de escolha devem ser facilmente identificadas e percebidas por detectores nucleares para que a dose de radiação ao paciente seja necessária para a realização do processo. Cerca de 95% dos radiofármacos são usados para diagnóstico, enquanto que os 5% restantes são usados para tratamentos [2].

determinado. Um valor menor pode comprometer o diagnóstico e, portanto, a determinação da Atividade dos radiofármacos administrados aos pacientes deve ter boa exatidão. Para medi-la, os Serviços de Medicina Nuclear utilizam medidores de Atividade (ativímetros). Basicamente, este equipamento não distingue as energias e é constituído de um detector tipo poço e um sistema de processamento dos sinais ou da corrente gerada. Na parte reentrante do medidor coloca-se o radiofármaco, podendo estar acondicionado em ampolas, frascos ou seringas [2]. Para detectar a Atividade oriunda do radionuclídeo de interesse é necessário fazer o uso de outro detector adequado com resolução tal que permita identificá-los pela energia; por isto, utilizou-se aqui o detector de germânio (HPGe).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados experimentais foram obtidos através de medições realizadas no Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes – LNMRI no Instituto de Radioproteção e Dosimetria. Constitui a primeira etapa laboratorial para o desenvolvimento do trabalho: a preparação do sistema de medição através de sua calibração. Utilizou-se um sistema de espectrometria gama, constituído de um detector de germânio hiperpuro (GMX) que permite identificar radiações com energia de 10 keV a 10 MeV.

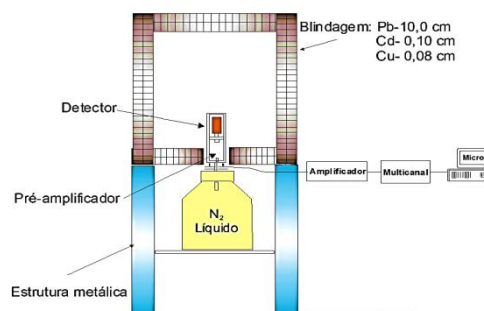


Figura 1: Sistema de espectrometria composto por detector AKIRA +Dewar +Blindagem +eletrônica associada [5].

A elaboração de uma curva de eficiência será necessária a fim de garantir a linearidade do sistema de detecção que será utilizado nas análises das impurezas.

4.1 O Método Curva de Eficiência

O método Curva de Eficiência consiste de uma metodologia para obter a eficiência de fotopico de um sistema de espectrometria gama ou X. A eficiência de fotopico é definida como a relação entre a taxa de radiação detectada pelo sistema e a taxa emitida pela fonte [6]. Com o uso de fontes padrões calibradas de energias e intensidades conhecidas, usando-se o mesmo sistema de detecção e mesma geometria de contagem, obtém-se uma curva de eficiência em função da energia, através da relação:

$$\varepsilon = \frac{S}{T.A.K.P_{\gamma}} \quad (1)$$

Onde S= área do fotopico de energia E de uma fonte padrão em (s^{-1}), T= tempo vivo de contagem (s), A= Atividade da fonte padrão em Becquerel em (s^{-1}), K= fator de decaimento do radionuclídeo da fonte padrão, P_{γ} = probabilidade de emissão da radiação gama de energia E do fotopico em (s^{-1}) [10].

Com os dados acima se obtém a curva de eficiência que será dada por meio de um ajuste de pontos experimentais pelo LABFIT® que fornecerá um ajuste matemático para cada tipo de curva. O formato do ajuste matemático da curva de eficiência utilizado é dado de modo arbitrário por quem utiliza o programa. Alguns critérios de escolha são levados em consideração tais como: comportamento físico das grandezas ou parâmetros envolvidos e a expressão matemática em que o valor do fator de correlação (r^2) do ajuste deve ser o mais próximo possível de 1.

5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Para a confecção da curva de eficiência foi utilizado o detector AKIRA de HPGGe modelo Gem-45P4 (detector com 40% de eficiência

relativa para 1.33MeV do ^{60}Co), Série: 47-JP12399A, tensão de operação positiva. Foram utilizados também os padrões radionuclídicos na geometria puntiforme de: ^{166m}Ho , ^{152}Eu , ^{133}Ba , ^{137}Cs , ^{134}Cs , ^{241}Am , ^{54}Mn e ^{22}Na para determinação dos pontos de Energia *versus* Eficiência.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta primeira etapa preliminar foram medidos durante o intervalo de tempo médio de 1 dia os padrões na geometria puntiforme numa distância fixa fonte-detector de 20 cm. É importante ressaltar que quando se executam medidas longas, estamos melhorando a taxa de contagem e diminuindo parte das incertezas associadas visto que o tempo morto é bem baixo (menor número de empilhamentos de pulso) [1].

Com as energias medidas foi possível construir uma curva de eficiência que apresentou incertezas da ordem de 1% para as eficiências calculadas. A figura 2 representa a curva de eficiência para o detector AKIRA que será utilizado nas próximas etapas.

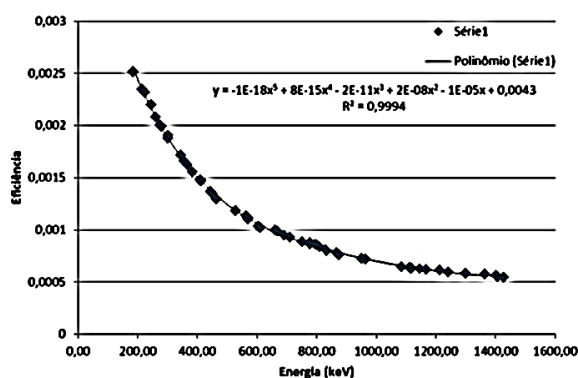


Figura 2: Curva de Eficiência obtida para o sistema de espectrometria utilizando padrões na geometria puntiforme

7. CONCLUSÕES

Nesta primeira etapa conseguimos estabelecer primeiramente um panorama geral das

bibliografias que realizaram estudos destinados à quantificação e/ou análise das impurezas radionuclídicas cada qual com um critério particular. Aqui, foi possível estabelecer uma curva de eficiência que será necessária para iniciar as futuras medições dos radiofármacos de interesse em medicina nuclear. Em critério inicial, esta etapa foi importante pois funcionará como mediadora dos próximos passos do desenvolvimento da referida metodologia de análise de impurezas radionuclídicas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Araújo, M.T.F., Poledna, R., Delgado, J.U., Silva, R.L., Iwahara, A., Silva, C.J., Tauhata, L., Oliveira, A.E., Almeida, M.C.A., Lopes, R.T., 2016. *Absolute Standardization of the impurity ^{121}Te associated to the production of the radiopharmaceutical ^{123}I* . Applied Radiation and Isotopes 109, 389-392.
- [2] Ferreira, F.C.L., Cardoso, L.X., Costa, M.J.C., Cunha, C.J., Souza, D.N., 2008. *Avaliação de ^{99}Mo em amostra de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em clínica de medicina nuclear de Sergipe*. Scientia Plena 4, 11482.
- [3] L. Carballo Silva, F. Campos Añón, M.A. Roque Alegre, C. Santos Montero, M. Martínez Seguer, M.N. Campos Llamazares, E. Marcos Segura, F. Pons Pons, 2014. *Determinación de impurezas Radionucléidicas de Európio em ^{153}Sm* . Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 33 (Supl 1), 249.
- [4] M.F. Catanoso, J.A. Osso Jr., 2009. *Evaluation of the radionuclidic purity of ^{123}I and ^{131}I samples*. Iba Radiopharmasolutions, publications.
- [5] Bernardes, E.M.O., Delgado, J.U., Tauhata, L., da Silva, C.J., Iwahara, A., Poledna, R., Paschoa, A.S., 2002. *^{166}Ho : a multi- γ standard for the calibration of the Ge spectrometers*. Appl. Radiat. Isot. 56,157-161.
- [6] De Almeida, M.C.M., Iwahara, A., Poledna, R., da Silva, C.J., Delgado, J.U., 2007. *Absolute disintegration rate and 320keV γ -ray emission probability of ^{51}Cr* . Nucl. Instrum. Method Phys. Res. A580,165-168.
- [7] LNHB/CEA, Laboratoire National Henri Becquerel, 2004. Table of Radionuclides. (www.nucleide.org/DDEP_WG/123_tables).
- [8] Lépy, M.C., Pearce, A., Sima, O., 2015. *Uncertainties in gamma-ray spectrometry*. Metrologia 52, S123-S145.
- [9] Schoetzig, U., Schrader, H., 1989. *Halbwertszeiten und Photon-Emissionen wahrscheinlichkeiten von haeufigverwendeten radionukliden*. PTB-Ra-16/3.
- [10] Silva, M.A.L., Poledna, R., Iwahara, A., Silva, C.J., Delgado, J.U., Lopes, R.T., 2006. *Standardization and decay data determination of ^{125}I , ^{54}Mn and ^{203}Hg* . Appl. Radiat. Isot. 64,1440-1445.