

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

AUTOMAÇÃO DE CÉLULAS DE PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

AGUINALDO DONIZETE NEGRINI

**Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear –Aplicações.**

**Orientador:
Dr. Valdir Sciani**

SÃO PAULO
2010

DEDICATÓRIA

À minha querida esposa Patrícia pelo amor, carinho e compreensão dedicados durante esta experiência enriquecedora e de plena superação e ao meu filho Pedro Henrique que nas horas mais difíceis iluminou minha vida com seu sorriso deslumbrante.

A meu futuro filho que está a caminho, presente que Deus me enviou durante este processo de aprendizado.

Aos meus pais que sempre incentivaram a continuar meus estudos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela grandeza de seu amor, por ter me dado força, saúde e fé para superar este desafio, por estar sempre ao lado daqueles que o buscam.

Ao Dr Valdir Sciani, pela orientação, o meu reconhecimento e gratidão.

Às diretorias de Radiofarmácia e Infra-estrutura do IPEN, nas pessoas Jair Mengatti e Odair Marchi Gonçalves, pelo apoio.

À todos os membros da minha família, pelo carinho.

Aos colegas de trabalho da diretoria de radiofarmácia do IPEN, Afonso dos Santos T. Lobão, Ana Lucia Villela P. Lima, Carlos Leonel Zapparoli Júnior, Chao Li Wen, Eduardo Gerulis, Enócle Melo de Oliveira, João Alberto Osso Júnior, Luis Alberto Pereira Dias, Marcos Damasceno, Maricel Figols Barbosa, por todo apoio, colaboração e incentivo.

Aos colegas da Divisão de Projeto e Fabricação do IPEN, pelo apoio e colaboração que viabilizaram este projeto.

Ao Elcio J. S. Negrini, pelas animações das imagens de transferência.

Ao Fabio Eduardo de Campos Gerente da Divisão de projeto e Fabricação, pelo apoio, colaboração e incentivo.

AUTOMAÇÃO DE CÉLULAS DE PRODUÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

AGUINALDO DONIZETE NEGRINI

RESUMO

O ^{67}Ga é um importante radiofármaco usado para identificar processos inflamatórios em doenças crônicas, diagnóstico por imagem de tumores em tecidos moles e a possibilidade de avaliar o resultado para intervenção terapêutica.

Neste trabalho desenvolveu-se um módulo de processamento de ^{67}Ga , com o objetivo de reduzir as intervenções na célula “quente”, causadas pela oxidação dos materiais metálicos e desgastes nas mangueiras das bombas peristálticas, que soltavam resíduos e bloqueavam a passagem através das válvulas utilizadas no processo. Utilizaram-se materiais como: acrílico, PVC, PEEK e teflon e vácuo como meio de transferência de fluidos líquidos na maioria dos procedimentos, com estas modificações obteve-se redução no comprimento das mangueiras de transferência, aumentando o rendimento do processo com menos intervenções para manutenção e menos tempo de exposição dos trabalhadores à radiação, garantindo a qualidade e reduzindo-se o tempo do processamento. Utilizando-se um sistema móvel para deslocamento do módulo de processamento, facilitou-se a limpeza e manutenção da célula que opera com material radioativo, atendendo-se a Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (RDC-17).

AUTOMATION OF CELLS OF RADIOPHARMACEUTICALS PRODUCTION

AGUINALDO DONIZETE NEGRINI

ABSTRACT

The ^{67}Ga is an important radiopharmaceutical used to identify inflammatory processes in chronic illnesses, diagnosis by image of tumors in soft tissues and the possibility to evaluate the result for therapeutic intervention.

In the present work a module of ^{67}Ga processing was developed with the objective to reduce the interventions in the hot cell, in order to avoid oxidation caused by metallic materials, and consuming in hoses of the peristaltic pumps, that release residues that blocked the valves used in the process. With materials such as: acrylic, PVC, PEEK e teflon and they are used vacuum as method (way) of fluid transferences instead of peristaltic pump in the majority of the procedures, with this improvements the system can make shorter the lengths of transference hoses, increasing the yield in the process with less interventions for maintenance and time exposure of the workers, guaranteeing the quality and reducing the time of the processing. using a mobile system for displacement of the processing module making in the cleanness and maintenance of the cell that works with radioactive material. Reducing the time of exposure dose of the workers in compliance with RDC-17 of ANVISA, which ruling the Good Manufacturing Practice Procedures.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVO	18
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
3.1 Produção Radioisótopo ^{67}Ga	19
3.2 Sistemas de Transferências de Fluidos Líquidos.....	21
3.2.1 Bomba de Vácuo de Êmbolo.....	22
3.2.2 Relação de Pressão (r).....	23
3.2.3 Rendimento Volumétrico (φ_v).....	23
3.2.4 Compressores e Bombas de Vácuo de Palhetas.....	24
3.2.5 Bomba Peristáltica.....	25
3.3 Componentes Pneumáticos Utilizados na Atual Célula de Processamento de ^{67}Ga – Citrato.....	26
3.3.1 Cilindros Pneumáticos.....	26
3.3.2 Guias Mecânicas.....	26
3.3.3 Terminais de Válvulas Pneumáticas.....	27
3.3.4 Unidade de Tratamento de Ar.....	28
3.3.4.1 Filtro Regulador Com Proteção Metálica.....	28
3.3.4.2 Regulador de Pressão.....	29
3.3.4.3 Filtro.....	29
3.3.4.4 Filtro Coalescente.....	29
3.3.4.5 Filtro de Carvão Ativado.....	29
3.3.4.6 Lubrificador.....	29
3.4 Sistemas de Controle	30
3.4.1 Controlador de Temperatura	30
3.4.2 Sensores Indutivos.....	33
3.4.3 Sensores Ópticos por Reflexão Difusa	34
3.5 Ciclo da Produção de citrato de ^{67}Ga Nacional	35

3.5.1	Fases para Eletrodeposição de ^{68}Zn na Placa de Cobre Niquelado	36
3.5.2	Irradiação do Alvo no Cíclotron	39
3.5.3	Sistema de Entrada do Alvo na Célula de Processamento de ^{67}Ga	41
3.5.4	Automação da Cuba de Dissolução	42
3.5.5	Sistema de Pipetagem e Lacração	45
3.5.5.1	Sistema de posicionamento (Roleta)	45
3.5.5.2	Sistema de Pipetagem	48
3.5.5.3	Sistema de Lacração	52
3.5.6	Automação da Roleta do Sistema de Pipetagem e lacração	53
3.5.7	Sistema de Esterilização	54
3.5.8	Calibrador de Dose	55
3.5.9	Sistema de Entrada e Saída de Materiais da Célula	56
3.5.9.1	Diagrama de Deslocamento x Passo	59
3.5.10	Processamento do Alvo na Dirf	61
3.5.11	Diagrama de Processo de Obtenção do ^{67}Ga (Nacional)	62
4	MATERIAIS E MÉTODOS	63
4.1	Desenvolvimento do Módulo de Processamento do ^{67}GA	65
4.2	Detalhamento do Módulo de Processamento	68
4.2.1	Mangueiras para Transferência do Produto	68
4.2.2	Coluna de Resina de Troca Iônica	69
4.2.2.1	Aplicação de Resina de Troca Iônicas em Processamento de Radioisótopos	69
4.2.2.2	Curva de Eluição	70
4.2.3	Concentrador	71
4.2.4	Condensador	72
4.2.5	Filtro de Entrada de Ar	72
4.2.6	Válvula de Controle de Fluxo	72
4.2.7	Sistema de Aquecimento por Resistência Cerâmica	73
4.2.7.1	Resistência tipo PTC	73
4.2.7.2	Curva Característica da Resistência PTC em Função do Aquecimento	74
4.2.8	Invólucro em Cobre Niquelado	75
4.2.9	Sistema de Aquecimento do Ar para Acelerar a Secagem	76
4.2.10	“Trap” de Hidróxido de Sódio	77

4.2.11	Filtro de Carvão Ativado	77
4.3	Painel de Comando Remoto	78
4.4	Automação do Processo	79
4.4.1	Controlador Lógico Programável (CLP)	79
4.4.2	Hardware	83
4.5	Automação do Módulo de Processamento ⁶⁷ Ga	87
5	RESULTADOS	90
5.1	Resultados no Processamento Químico do ⁶⁷ Ga.....	96
6	CONCLUSÃO	99
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 - Características dos principais radioisótopos usados na preparação de radiofármacos.....	16
TABELA 2 - Principais radioisótopos utilizados no diagnóstico e na terapia.....	17
TABELA 3 - Numero de chamadas (intervenções)	92
TABELA 4 - Numero de dose/ano	92
TABELA 5 - Redução das mangueiras de processamento	94
TABELA 6 - Valores obtidos com bombas peristáltica	96
TABELA 7 - Valores obtidos com vácuo	96
TABELA 8 - Produção Citrato de Gálio-67	97
TABELA 9 - Pureza Radioquímica do Citrato ⁶⁷ Ga- (n=15)	98

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 - Diagrama de um compressor de palhetas. Compressão progressiva (bocas assimétricas)	24
FIGURA 2 - Bomba peristáltica para controle de vazão.	25
FIGURA 3 - Cilindro pneumático.	26
FIGURA 4 - Cilindro pneumático anti giro	26
FIGURA 5 - Guias mecânicas de cilindros pneumáticos.	26
FIGURA 6 - Terminal válvulas para acionamento de atuadores pneumáticos ..	27
FIGURA 7 - Unidade de tratamento de ar série D.	28
FIGURA 8 - Conexões elétricas do controlador de temperatura.	31
FIGURA 9 - Exemplo para ligação de um aquecedor.	31
FIGURA 10 - Controlador de Temperatura do concentrador da célula de ^{67}Ga ..	32
FIGURA 11 - Exemplo de Rampa e Patamares do sistema de aquecimento do concentrador da célula de ^{67}Ga	32
FIGURA 12 - Sensores indutivos, (a) - sensores Festo, (b) - sensor instalado na roleta para controle do processo, detecta materiais metálicos. ...	33
FIGURA 13 - Sensores ópticos (a) – sensores ópticos Festo em dois formatos (b) – sensor óptico instalado para detectar frasco de vidro.	34
FIGURA 14 - Diagrama de sequência do processo para produção nacional do ^{67}Ga	35
FIGURA 15 - Cuba eletrodeposição do alvo de cobre niquelado.	38
FIGURA 16 - Fonte estabilizada utilizada na cuba de eletrodeposição.	38
FIGURA 17 - Alvo de ^{68}Zn na placa de cobre niquelado.	38
FIGURA 18 - Visão esquemática do interior de um ciclotron.	39
FIGURA 19 - Sistema de irradiação do alvo sólido no ciclotron.	41
FIGURA 20 - Válvula para entrada do alvo na célula de processamento com acionamento pneumático.	41
FIGURA 21 - Cuba de dissolução,(a) - posição horizontal para entrada do alvo, (b) - posição vertical para fechamento e início da dissolução, (c) - posição inclinada com entrada para baixo para retirar o alvo.	44
FIGURA 22 - Sistema de roleta com 9 frasco de 20mL.	46
FIGURA 23 - Motor de passo para posicionamento da roleta no sistema de pipetagem e lacração.....	47

FIGURA 24 - Fonte de alimentação 220VAC / 75VCC para alimentar o drive de Programação.	47
FIGURA 25 - “Drive”de programação e controle do motor de passo do sistema de pipetagem e lacração e da cuba de dissolução.	47
FIGURA 26 - Pipetadora Hamilton com as unidades de dispensa, controle e ponta pipetadora manual.	48
FIGURA 27 - Unidade de dispensa, frontal com duas seringas e chaves de preparação e interruptora.	49
FIGURA 28 - Pipetadora Microlab 540B, parte posterior onde estão as entradas de força, de comunicação serial e controle.	50
FIGURA 29 - Programação do sistema de pipetagem.	51
FIGURA 30 - Lacrador para fechamento do lacre.	52
FIGURA 31 - Lacrador com adaptação automática.	52
FIGURA 32 - Auto Clave para esterilização dos frascos de (⁶⁷ Ga)..	54
FIGURA 33 - Painel de Controle da autoclave; controla a pressão, temperatura e tempo de esterilização.	54
FIGURA 34 - (a) - calibrador de dose (b) - dispositivo de posicionamento pneumático do calibrador de dose.	55
FIGURA 35 - Painel de operação e leitura das medidas radioativas do calibrador de dose.	55
FIGURA 36 - Portas blindada e vedada fechadas.	58
FIGURA 37 - Porta blindada aberta e Porta vedada abrindo.	58
FIGURA 38 - Diagrama de deslocamento por passo das portas internas.	59
FIGURA 39 - Diagrama de deslocamento por passo das portas externas.	60
FIGURA 40 - Diagrama de processo de obtenção do ⁶⁷ Ga.	62
FIGURA 41 - Placas montadas dando forma ao módulo de processamento ⁶⁷ Ga.	65
FIGURA 42 - Tampas e Conexões, (a) conexão de saída com rosca, (b) conexão de saída em forma espigão, (c) tampa em acrílico, (d) tampa em PEEK.	65
FIGURA 43 - Montagem do Módulo, fixação das abraçadeiras de PVC e dos reservatórios.	66
FIGURA 44 - Módulo de Processamento de ⁶⁷ Ga, (a) - módulo vista diagonal, (b) - vista frontal, c) – vista ampliada dos rodízios.	67
FIGURA 45 - Mangueira em teflon.	68
FIGURA 46 - Coluna de resina de troca iônica.	69
FIGURA 47 - Curvas de eluição: separação Zn(II) e Ga (III) por troca catiônica.	70
FIGURA 48 - Concentrador para realização do processamento químico.	71

FIGURA 49 - Condensador para condensar o vapor de água do concentrador.	72
FIGURA 50 - Resistência PTC,(a) - encapsulada, (b) – sem encapsulamento.	73
FIGURA 51 - Curva característica.	74
FIGURA 52 - Invólucro em cobre niquelado para fixação do concentrador.	75
FIGURA 53 - Serpentina para aquecimento do ar.	76
FIGURA 54 - Invólucro da resistência PTC com a serpentina.	76
FIGURA 55 - Filtro de carvão ativado.	77
FIGURA 56 - Painel de controle remoto vista traseira.	78
FIGURA 57 - Painel de controle remoto vista frontal.	78
FIGURA 58 - Pirâmide da Automação.	81
FIGURA 59 - CLP PS1 Montagem Modular.	83
FIGURA 60 - Processador modelo - PS1- HCO1F, utilizado no projeto.	84
FIGURA 61 - Módulo de um conversor DC/DC	84
FIGURA 62 - Módulos digitais de entrada e saída.	85
FIGURA 63 - Barramentos, (a) - barramentos de diversos tamanhos, (b) - fixa-se em trilho DIN, (c) - conectar módulo, (d) -parafusar, (e) - plugar as conexões elétricas.	85
FIGURA 64 - Módulo gráfico e display.	86
FIGURA 65 - Módulo gráfico.	86
FIGURA 66 - Exemplo de circuito elétrico utilizado no painel de controle.....	87
FIGURA 67 - Programa que controla o processo em lista de instrução.	88
FIGURA 68 - Tela do microcomputador para acompanhamento das saídas do CLP.	88
FIGURA 69 - Acompanhamento do Processo de Produção na tela do PC.	89
FIGURA 70 - Célula antiga (a) estrutura deslocadas, (b) Bombas peristálticas, válvulas e mangueiras de processamento grandes.	90
FIGURA 71 - Módulo de processamento de ^{67}Ga , utiliza-se vácuo para Transferências.	91
FIGURA 72 - Percurso das mangueiras.	93
FIGURA 73 - Percurso da mangueira muito grande chegando a 300cm.	93
FIGURA 74 - Percurso das mangueiras.	94
FIGURA 75 - Percurso da mangueira, cerca de 40cm.	94
FIGURA 76 - Módulo de processamento de ^{67}Ga em funcionamento.....	95
FIGURA 77 - Invólucro, sistema de aquecimento do concentrador.	95

LISTA DE ABREVIações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Al ₂ O ₃	Oxido de Alumínio
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CRPQ	Centro de Reator de Pesquisa
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
Cu-99	Cobre eletrolítico
DB25	Conector com 25 pinos
DIRF	Diretoria de Radiofarmácia
DPF	Departamento de Projeto e Fabricação
⁶⁷ Ga	Gálio - 67
⁶⁸ Ge	Germânio - 68
HCl	Ácido Clorídrico
H ₂ O ₂	Água Oxigenada
H ₂ SO ₄	Acido Sulfúrico
IHM	Interface Homem Maquina
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
N ₂	Nitrogênio
NaOH	Hidróxido de Sódio
PEEK	Polyether Ether Ketone
PTFE	Politetrafluoretileno
PTC	Positive Temperature Coefficient
PVC	PolyVinyl Chloride
RF	Radiofrequência
RS/232	Recommended Standard 232

RJ11	Registered Jack-11
RDC	Resolução Diretoria Colegiada
TF	Transferina
TFR	Receptores da transferina
TTL	Transistor-Transistor Logic
VCC	Tensão Corrente Continua
⁶⁸ Zn	Zinco - 68

1. INTRODUÇÃO

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), através do Centro de Reator de Pesquisa (CRPQ) e Instalações de Aceleradores Ciclotron, irradiam diversos alvos que são processados e distribuídos na Diretoria de Radiofarmácia (DIRF). O IPEN é a Instituição pioneira na produção de radioisótopos e radiofármacos no Brasil, atualmente produz e distribui a maioria dos radiofármacos utilizados nos procedimentos em Medicina Nuclear no país.

Radiofármacos podem ser definidos simplesmente como substratos que contêm um átomo radioativo em sua estrutura, podendo ser considerados como vetores que apresentam certa especificidade para algum órgão, função fisiológica ou fisiopatológica. Por sua forma farmacêutica, quantidade e qualidade da radiação emitida, podem ser utilizadas com finalidades diagnósticas ou terapêuticas, qualquer que seja a via de administração empregada (Sorenson, Phelps, 1987; Shung et al., 1992; Chandra, 1992; Zolle, 2007).

No IPEN, atualmente são produzidos e distribuídos diversos Radioisótopos e Radiofármacos tais como o ^{18}F , ^{123}I , ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{153}Sm , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{177}Lu e ^{90}Y , que devem ser produzidos de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Os isótopos radioativos do Gálio têm sido avaliados para a aplicação médica desde 1949. Há 14 isótopos radioativos conhecidos de gálio, com massa variando entre 63 a 78. Seis deles (^{63}Ga ; ^{64}Ga ; ^{75}Ga ; ^{76}Ga ; ^{77}Ga e ^{78}Ga) têm meia vida curta não permitindo o uso como traçador em medicina nuclear. Cinco deles são emissores de partículas β^+ ou β^- de alta energia (^{65}Ga ; ^{66}Ga ; ^{70}Ga ; ^{73}Ga e ^{74}Ga). Somente dois isótopos radioativos de gálio, ^{67}Ga ($t_{1/2} = 78,1\text{h}$) e ^{68}Ga ($t_{1/2} = 68,1\text{min.}$), são conhecidos e empregados extensamente em medicina nuclear, por sua meia vida e por suas características físico-químicas. O ^{66}Ga ($t_{1/2} = 9,4\text{h}$), sendo um emissor de positrons é considerado geralmente como um contaminante, enquanto que o ^{68}Ga ($t_{1/2} = 68\text{ min}$) produzido a partir do gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, e o ^{67}Ga são empregados frequentemente, na forma química

complexada de citrato ou cloro-citrato, sendo os dois últimos utilizados em diagnósticos de alguns tumores, além da marcação de peptídeos.

A TAB. 1 apresenta as principais características dos radioisótopos usados na preparação de radiofármacos. Um exemplo é o radioisótopo ^{67}Ga que após o processamento na célula de produção de ^{67}Ga na diretoria de radiofarmácia do IPEN se transforma no produto final Citrato de Gálio.

TABELA 1 - Características dos principais radioisótopos usados na preparação de radiofármacos.

Radioisótopos	Meia vida	Energia (MeV)	Produtos
CRÔMIO	27,7 d	γ : 0,320(9,8%)	Cromato de sódio EDTA – Soro-albumina
FLUOR – 18	109,7 min	β^+ : 0,633(96,9%)	FDG
FÓSFORO – 32	14,28 d	β^- : 1,710(100%)	Fosfato de sódio Ácido fosfórico
GÁLIO – 67	3,26 d	γ : 0,93(35,4%) 0,185(22,0%) 0,300(16,5%)	Citrato de gálio
ÍNDIO – 111	2,80 d	γ : 0,171(90,9%) 0,245(94%)	DTPA-Octreotideo
ÍODO – 123	13,2 h	γ : 0,159(89,0%)	Iodeto de sódio MIBG
ÍODO – 131	8,02 d	γ : 0,364(81,6%) 0,722(1,8%) β^- : 0,608(90,4%) 0,810(0,6%)	Iodeto de sódio Cápsulas de iodeto de sódio MIBG Hippuran Soro-albumina
SAMÁRIO – 153	46,3 d	γ : 0,103(28,3%) 0,722(1,8%) β^- : 0,810(20,9%) 0,707(43,5%) 0,637(34,7%)	EDTMP HIDROXIAPATITA
TÁLIO – 201	3,05 d	γ : 0,167(10,6%) 0,135(2,8%)	Cloreto de tálio
TECNÉCIO – 99m	6,02 h	γ : 0,140(89,3%) β^- : 0,497(78,6%) 0,384(9,1%)	Gerador de tecnécio Dotatate
LUTÉCIO – 177	6,71 d	0,176(12,2%) γ : 0,113(6,4%) 0,208(11,0%)	
ÍTRIO – 90	64,1 h	β^- : 2,3(100,0%)	Citrato Hidroxiapatita

Fonte - IPEN, 2007

A TAB. 2 apresenta os radioisótopos usados em diagnóstico e terapia.

TABELA 2 - Principais radioisótopos utilizados no diagnóstico e na terapia

Radioisótopos	Diagnóstico	Terapia
CRÔMIO	X	
FLUOR – 18	X	
FÓSFORO – 32		X
GÁLIO – 67	X	
INDIO – 111	X	
ODO – 123	X	
ODO – 131	X	X
SAMÁRIO – 153		X
TÁLIO – 201	X	
TECNÉCIO – 99m	X	
LUTÉCIO – 177		X
ÍTRIO – 90		X
COBRE – 67		X

No caso do ^{67}Ga os usos em medicina nuclear em diagnósticos clínicos são:

- Imagens de tumores de tecidos moles
- Habilidade em diferenciar tumor viável de não viável e diferenciar tecido tumoral de não tumoral
- Detecção e estadiamento de doença Hodgkin
- Linfoma não-Hodgkin
- Câncer de pulmão
- Hepatoma
- Melanoma
- Abscessos (infecções)

2 OBJETIVO

O objetivo desta dissertação está relacionado com o desenvolvimento e a construção de um novo módulo para processamento do Citrato de Gálio (^{67}Ga).

Os principais aspectos relacionados ao desenvolvimento baseiam-se, não só na automação do processo, mas principalmente no incremento da eficiência, refletindo na redução do tempo para o processamento como um todo, além da confiabilidade e a segurança associada ao novo desenvolvimento.

Por outro lado, procura-se inovar em relação a novos materiais e rearranjo de equipamentos buscando-se otimização entre eficiência na produção e minimização de intervenções na célula. Assim diminuindo-se, a quantidade de rejeitos gerados e as doses de radiação recebidas pelos trabalhadores durante a manutenção.

Nesta filosofia de projeto procura-se realizar as operações químicas de forma bastante simplificada para que as falhas dos equipamentos possam ser reduzidas. Dentro deste conceito fez-se a opção por transferência de líquido por vácuo, pois, elimina os frequentes vazamentos das bombas e as falhas de seus sistemas eletromecânicos.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Produção Radioisótopo ^{67}Ga

O ^{67}Ga é um radionuclídeo produzido em ciclotron pela irradiação do zinco com prótons pela reação, $^{68}\text{Zn} (p, 2n) ^{67}\text{Ga}$, e decai por captura de elétrons, com meia vida de 78,1 horas sem emissão de raios beta para ^{67}Zn estável. O ^{67}Ga emite quatro raios gama de 93; 184; 296 e 388 keV com intensidades relativas de 40%; 24%; 22% e 7%, respectivamente. As energias dos raios gama de 184 e 296 KeV são apropriadas para a imagem com gama câmeras ou SPECT. Por sua importância na medicina nuclear, a produção de ^{67}Ga foi amplamente estudada (Hupf e Beaver, 1970; Szelecényi et al, 1991). O processo de produção do alvo e do isótopo radioativo é o mesmo do ^{66}Ga e tem sido discutida extensivamente na literatura (Dahl e Tilbury, 1972; Silvester e Thakur, 1970; Hupf e Beaver, 1970; Brown, 1971 e Neirincks e Merwe, 1971).

O uso da reação $^{68}\text{Zn} (p,2n) ^{67}\text{Ga}$ foi relatado por Nagame et al, 1978 e diversas outras investigações mencionam rendimentos do alvo para uma variedade de condições diferentes. Os alvos enriquecidos em ^{68}Zn são preparados por processo de eletrodeposição.

Por muitos anos, o citrato de ^{67}Ga é usado para a detecção de abscessos agudos e crônicos de processos inflamatórios. Este radiofármaco é aplicado ao diagnóstico por imagem de um grande número de tumores em tecidos moles (Neumann et al, 1995). Atualmente é mais usado para identificar processos inflamatórios em doenças crônicas. Mais importante do que apenas a identificação da lesão é a possibilidade de avaliar o resultado para intervenção terapêutica. Desta maneira, o ^{67}Ga permite avaliar o resultado da quimioterapia e detectar o ressurgimento do tumor. (Kaplan, 1990).

A transferência da Transferrina (TF) e seus receptores nas células tumorais é o fator mais crítico para a eficiência da captação do ^{67}Ga . (Weiner e Thakur, 1995; Weiner, 1996). Na década de 70, estudos mostraram a viabilidade de incorporação de ^{67}Ga em células tumorais em tecidos moles. Larson et al,

(1980) estenderam esta hipótese para incluir especificamente os receptores da TF da expressão (TFR) na célula cancerosa. Eles propuseram que “ tumor associado a (TFR) é a unidade funcional responsável pela afinidade química com o redionuclídeo ^{67}Ga para determinado neoplasma”. Os quais forneceram dados para os modelos “in vivo” e “in vitro” que fundamenta tal proposição.

A importância da cintilografia ^{67}Ga como uma ferramenta diagnóstica que possibilita a identificação tumoral e a diferenciação de tumores viáveis da cicatriz proveniente dos processos de quimioterapia e radioterapia. A evidência adicional demonstra a conexão entre a viabilidade da captação na célula de ^{67}Ga e a síntese do DNA (Weiner, 1996).

Conforme citado anteriormente, todos os produtos devem ser produzidos de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF), deve-se, portanto, estabelecer requisitos mínimos a serem observados na fabricação de medicamentos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010) publicou a Resolução RDC n. 17 de 16 de abril de 2010, a qual dispõe sobre as boas praticas de fabricação de medicamentos. Nela se estabelece que os equipamentos deve ser projetados, construídos, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações de processo. O projeto e a localização dos equipamentos deve minimizar os riscos de erros e permitir limpeza e manutenção adequadas para evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira ou sujeira e, evitar todos os efeitos que possam influir negativamente na qualidade dos produtos. Deve também minimizar a exposição dos trabalhadores à radiação durante o manuseio e manutenção.

Com objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem observados na fabricação de radiofármacos, a resolução – RDC N^o63, de 18 de dezembro de 2009, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009), dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos, que deve cumprir com as Boas Bráticas de Fabricação (BPF) de Medicamentos (RDC 17).

A resolução-RDC N^o64, de 18 de dezembro de 2009, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009), dispõe sobre o registro de radiofármacos com o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos.

A construção e automação de um módulo de processamento do ^{67}Ga procura facilitar a operação com a utilização de materiais adequados, tais como o acrílico, PEEK, PVC e teflon, para evitar oxidação e, facilitar a limpeza e manutenção, prevenindo resíduos indesejáveis. Além disto, a substituição das bombas peristálticas por vácuo para transferência dos produtos, visa melhorar a produção do radiofármaco. Por outro lado, reduz o percurso e o comprimento das mangueiras que transferem os reagentes dos reservatórios do módulo de processamento de citrato de ^{67}Ga .

3.2 Sistemas de Transferências de Fluidos Líquidos

As transferências de fluidos líquidos descrito nessa dissertação são feitas por intermédio de vácuo com a utilização de bomba de vácuo, exceto a transferência que passa pela coluna de resina que necessita de vazão controlada e por tanto é realizada com bomba peristáltica.

As transferências feitas por meio de vácuo se tornam mais rápidas reduzindo, assim, o tempo de processamento e maior rendimento.

Descreve-se a seguir bomba de vácuo de êmbolo, palheta e bomba peristáltica.

- Bomba de Vácuo de Êmbolo
- Compressores e Bombas de Vácuo de Palhetas
- Bombas peristálticas

3.2.1 Bomba de Vácuo de Êmbolo

A bomba de vácuo tem o mesmo princípio de funcionamento que os compressores de êmbolo.

A diferença entre ambos reside na modalidade de funcionamento, pois, enquanto o compressor aspira o ar do ambiente e o descarrega num reservatório à pressão $p > p_0$, sendo $p_0 = p_{at}$, a bomba de vácuo aspira o ar de um reservatório onde a $p < p_0$, e o descarrega no ambiente.

A pressão de descarga nesse caso é constante e aproximadamente igual a 1 kg/cm^2 (pressão atmosférica) enquanto que a pressão de aspiração é variável e tenderia a zero se o vácuo fosse perfeito. (SILVA, 1980)

A indicação do vácuo pode ser de três maneiras:

a) Pressão absoluta **p** $0 < p < p_0$

b) Depressão **d** $d = p_0 - p$ $p_0 > d \geq 0$

Teremos $d = p_0$ quando o vácuo é absoluto, e

$d = 0$ quando não há vácuo

c) grau de vácuo : **g_v**

$$g_v = \frac{p_0 - p}{p_0} \cdot 100 \quad \text{Eq.(1)}$$

em que $0 < g_v < 100\%$

Exemplificando:

Se $p = 0,05 \text{ kg/cm}^2 \text{ abs.}$ e $p_0 = 1,0 \text{ kg/cm}^2 \text{ abs.}$, vem:

- Pressão absoluta: $p = 0,05 \text{ kg/cm}^2 \text{ abs.}$

- Depressão: $d = 1,0 - 0,05 = 0,95 \text{ kg/cm}^2$

- Grau de vácuo: $g_v = \frac{p_0 - p}{p_0} \cdot 100 = \frac{0,95}{1} \cdot 100 = 95\%$

(SILVA, 1980)

3.2.2 Relação de Pressão (r)

A relação de pressão $r = p_0/p$ pode ser mais elevada do que no caso dos compressores, pois devido à rarefação do ar, a descarga do ar (em massa) e o calor trocado são pequenos.

Por outro lado, como a descarga é feita para a atmosfera, não há risco de explosão do reservatório (não há reservatório na saída) devido ao óleo.

Na realidade, a relação máxima de pressão é limitada pelo espaço nocivo, que os fabricantes procuram reduzir ao mínimo possível.

Uma bomba de vácuo pode ser fabricada para 1 ou 2 estágios.

Com um só estágio, pode-se obter, sem artifícios especiais, no limite, um vácuo de 700 mm de mercúrio ou um grau de vácuo de 92% (com vazão nula); exigindo-se ainda uma vazão apreciável, atinge-se apenas um grau de vácuo de 79%.

3.2.3 Rendimento Volumétrico (ϕ_v)

Define-se o rendimento volumétrico, da mesma forma que nos compressores, como sendo a relação entre o volume efetivamente aspirado e o volume geométrico deslocado pelo pistão.

$$\phi_v = \phi_{vt} \cdot \lambda_{\Delta p} \cdot \lambda_{\Delta t} \cdot \lambda_{fugas} \quad \text{Eq.(2)}$$

ϕ_{vt} = rendimento volumétrico teórico; $\lambda_{\Delta p}$ = perdas de cargas nas válvulas;
 $\lambda_{\Delta t}$ = aquecimento do gás aspirado; λ_{fugas} = fuga de gás.

Durante a formação do vácuo, a pressão (p), e com ela a relação de pressão (r) variam e, logo, (ϕ_v) terá que variar.

- a) Início de funcionamento: a pressão (p) no reservatório é igual à pressão (p_0) do ambiente, logo $r = 1$ e $\phi_v = 1$;
- b) Fase intermediária: pressão $p < p_0$ e $\phi_v < 1$;
- c) Fim do funcionamento: a pressão p no reservatório atingiu o valor limite p_L ditado pelo espaço nocivo, e o volume de ar aspirado é nulo, portanto $\phi_v = 0$.

3.2.4 Compressores e Bombas de Vácuo de Palhetas

Dos compressores rotativos, o mais simples, quanto à construção é o de palhetas. Compõem-se de 3 partes principais (FIG.1).

- Cilindro ou estator
- Tambor excêntrico ou rotor
- Palhetas radiais, colocadas nas ranhuras do rotor.

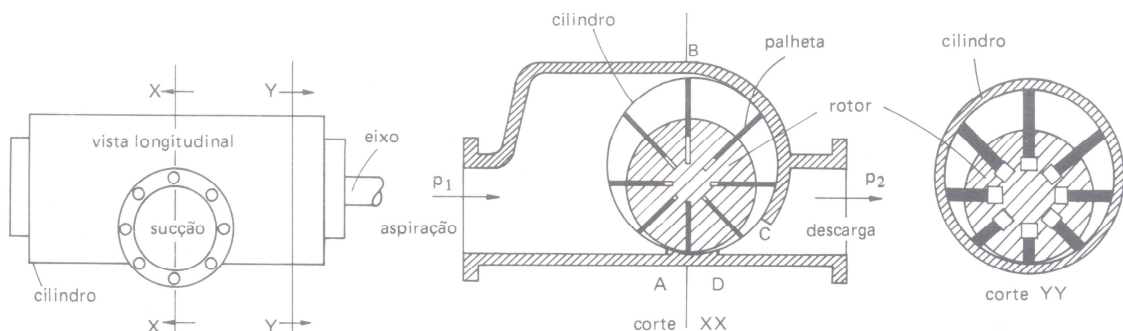
O rotor excêntrico, ao girar em torno do seu eixo, joga as palhetas contra as paredes do estator, por força centrífuga.

O volume do compartimento compreendido em 2 palhetas consecutivas varia desde zero na vizinhança da geratriz de contato do tambor e do cilindro, entre os pontos A e D, até o máximo no ponto B. Nesse intervalo ele está em comunicação com a aspiração.

A partir do ponto B, esse volume decresce até atingir o mínimo em C, quando entra em comunicação com a descarga.

A compressão se efetua progressivamente em cada compartimento, como se fosse num compressor de êmbolo sem espaço nocivo.

Quanto maior o numero de palhetas, mais fácil manter a estanqueidade. A geratriz de contato é preferivelmente sempre em baixo, pois o óleo e o peso ajudam a estanqueidade, bem como suprime todo o espaço nocivo. (SILVA, 1980)



Fonte – SILVA, 1980

FIGURA 1 – Diagrama de um Compressor de palhetas. Compressão progressiva (bocas assimétricas).

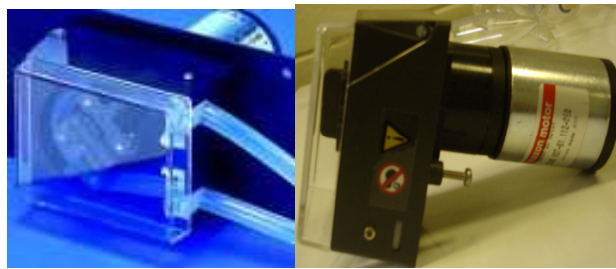
3.2.5 Bomba Peristáltica

O princípio de funcionamento de uma bomba peristáltica é muito atrativo em função das vantagens e da simplicidade.

Um elemento tubular (mangueira) de dimensões muito precisas, fabricado em diferentes tipos de elastômeros, ou termoplásticos, é alojado dentro do corpo da bomba.

Ao comprimir este elemento tubular pela ação giratória do rotor e seus correspondentes roletes ou sapatas, este recupera seguidamente sua forma inicial criando vácuo e conseqüentemente a aspiração do fluído.

O fluído penetra na cavidade formada pelos roletes que comprimem o tubo, e é empurrado em direção à saída da bomba pelo rolete seguinte (FIG. 2).



Fonte – Watson Marlow, 2010

FIGURA 2 – Bomba peristáltica para controle de vazão.

Utilizadas nas indústrias cerâmicas, de tintas e vernizes, químicas e farmacêuticas, de alimentos e bebidas, de cosméticos, de produtos de higiene e limpeza, entre outras. Destacam-se pelo alto poder de sucção e pelo manuseio de produtos abrasivos, viscosos e sensíveis, tais como massa cerâmica, tintas, esmaltes cerâmicos, látex, ovo líquido, massa de mármore, colas, polímeros, massa de cal, detergentes, geléias, mel, sangue de animal, molhos alimentícios, produtos alimentícios em geral, entre diversos outros produtos. (Tecnopump, 2010).

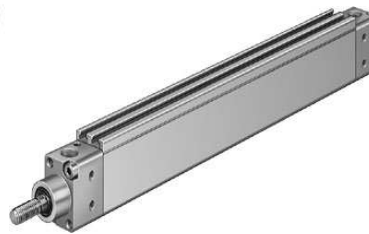
3.3 Componentes Pneumáticos Utilizados na atual Célula de Processamento de ^{67}Ga – Citrato

3.3.1 Cilindros Pneumáticos

Utiliza-se cilindro com embolo magnético no sistema de pipetagem e lacração,(FIG. 3 e 4) o cilindro atua junto com a guia linear, posicionando o lacrador em fase para efetuar o lacre. O lacrador é acionado automaticamente por meio de sensor indutivo.



Fonte Festo,2010



Fonte Festo,2010

FIGURA 3 – Cilindro pneumático. FIGURA 4 – Cilindro pneumático anti giro.

3.3.2 Guias Mecânicas

Guias mecânicas (FIG. 5), são utilizadas em conjunto com cilindro para se obter precisão nos deslocamentos, ação anti giro para a haste e maior resistência aos esforços. Adequadas, entre outras aplicações, para sistemas manipuladores de lacração e pipetagem.



Fonte Festo,2010

FIGURA 5 – Guias mecânicas de cilindros pneumáticos.

3.3.3 Terminais de Válvulas Pneumáticas

Utiliza-se no processo, terminais de válvulas, marca: Festo, modelo CPV.

Os terminais de válvulas (FIG. 6), oferecem um conceito de válvulas com varias funções incorporadas. A construção compacta oferece economia de espaço e menor peso.

O terminal de válvula CPV apresenta:

- Alto grau de integração
- Grande vazão em pouco espaço
- Multifuncional
- Transmissão flexível de sinais
- Conexões elétricas variáveis com conectores individuais, conexões multipolos, conexão “Field bus”. No processo se utiliza conexões multipolos.

Os terminais de válvulas CPV são compostos por placas de válvulas formando um bloco. Com um projeto otimizado, possibilita grandes vazões nominais em válvulas de construção compacta. São cerca de 80% mais leves e ocupam 1/3 do espaço de um terminal convencional. Asseguram descentralização, ficando mais próximos dos sensores e atuadores, reduzindo o consumo de ar comprimido, aumentando a velocidade e, conseqüentemente, gerando menores custos operacionais.

O tempo de instalação também é menor, o que contribui para a redução de custos(Festo, 2010).

O “FIELDBUS” é um protocolo desenvolvido para automação de sistemas de fabricação, visa a interligação de instrumentos e equipamentos, possibilitando o controle e monitoração dos processos.



FIGURA 6 – Terminal de válvulas para acionamento de atuadores pneumáticos.

3.3.4 Unidade de Tratamento de Ar

No processo utiliza-se unidade de tratamento de ar marca Festo, modelo série D (FIG. 7).

A unidade de tratamento série D é composta por:

- Filtro regulador com proteção metálica
- Regulador de pressão
- Filtro
- Filtro coalescente
- Filtro de carvão ativado
- Lubrificador



Fonte – Festo, 2010

FIGURA 7 – Unidade de tratamento de ar série D.

3.3.4.1 Filtro Regulador Com Proteção Metálica

Conjunto de filtro e regulador de pressão em uma só unidade. O filtro sinterizado com separador de condensados elimina as partículas de resíduos do ar comprimido, impurezas da tubulação, partículas de óxido de água condensado. A válvula reguladora de pressão mantém a pressão de trabalho constante independente das variações de pressão da rede e o consumo de ar.

3.3.4.2 Regulador de Pressão

O regulador de pressão mantém a pressão de operação constante, independente das grandes flutuações da pressão primária e do consumo de ar. Apresenta despressurização automática.

3.3.4.3 Filtro

O filtro de material sinterizado elimina impurezas da tubulação, partículas de oxido e água condensado. Por razões de segurança, o copo do filtro tem uma proteção metálica.

3.3.4.4 Filtro Coalescente

O cartucho filtrante de $0,01\mu\text{m}$ é adequado para eliminar do ar as partículas grossas, a fim de prepará-lo para uma filtragem mais fina. Os filtros coalescentes purificam o ar comprimido em 99,999% com relação a partículas de $0,01\mu\text{m}$. São ideais para controles de baixa pressão e para aplicações que necessitam de ar com alto grau de pureza.

3.3.4.5 Filtro de Carvão Ativado

Filtro indicado para remover resíduo de carbonatos, odor e aromatizantes do ar comprimido. São especialmente recomendados para aplicações nas indústrias alimentícias, de bebidas, farmacêuticas e medicinais.

3.3.4.6 Lubrificador

O lubrificador acrescenta ao ar comprimido uma neblina de óleo.

3.4 Sistemas de Controle

3.4.1 Controlador de Temperatura

Controlador de temperatura é um dispositivo utilizado em sistemas de aquecimento ou resfriamento para manter a temperatura oscilando em torno de um valor determinado de acordo com a necessidade da aplicação.

- **Características dos controladores de temperatura**

- Entrada Universal configurável por software;
- Saída de controle: rele, analógica ou pulsos;
- Duas saídas de alarme, a rele, configuráveis;
- Funções: Automático ou Manual;
- Programação de Rampas e Patamares com 62 segmentos divididos em até 32 programas;
- Auto-Sintonia dos parâmetros PID;
- Calculo da Raiz Quadrada para sinais lineares;
- “Soft – Start” Programável;
- Auto - calibração permanente;
- Comunicação Serial RS485;
- Alimentação Universal

- **Alimentação Universal:**

Características:

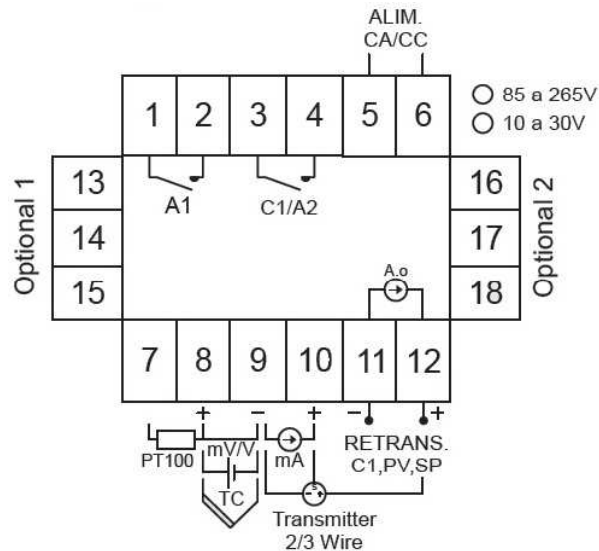
85 a 265Vca - 47 a 63Hz ou 85 a 265Vcc - Standard

10 a 30Vca - 47 a 63Hz ou 10 a 30Vcc - Opcional

Consumo: 5VA, Temperatura de Operação: -10 a 55°C

- **Conexões Elétricas**

As conexões são feitas através de bornes do tipo parafusado e localizados na parte traseira do controlador. Estes bornes permitem o uso de terminais ou condutores elétrico com secção transversal entre $0,18\text{mm}^2$ e $1,5\text{mm}^2$. Na FIG. 8 são mostrados os bornes e suas respectivas funções:

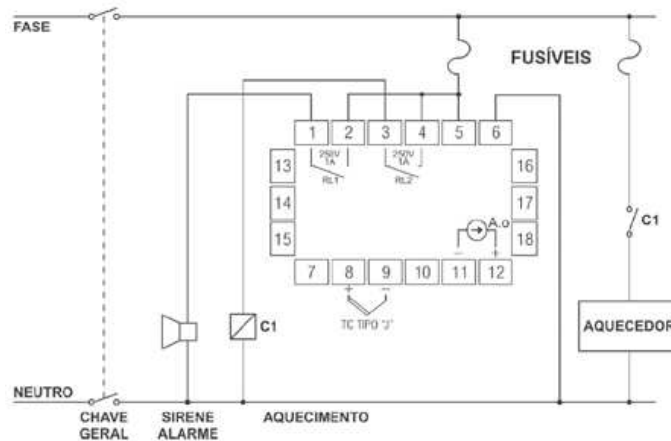


Fonte - Contemp, 2010

FIGURA 8 - Conexões elétricas do controlador de temperatura.

- **Exemplo de Ligação do Controlador CPM45**

A FIG. 9 mostra as ligações de um aquecedor, acionado pelo contator (C1), e controlado pelo CPM45.



Fonte - Contemp, 201

FIGURA 9 - Exemplo para ligação de um aquecedor.

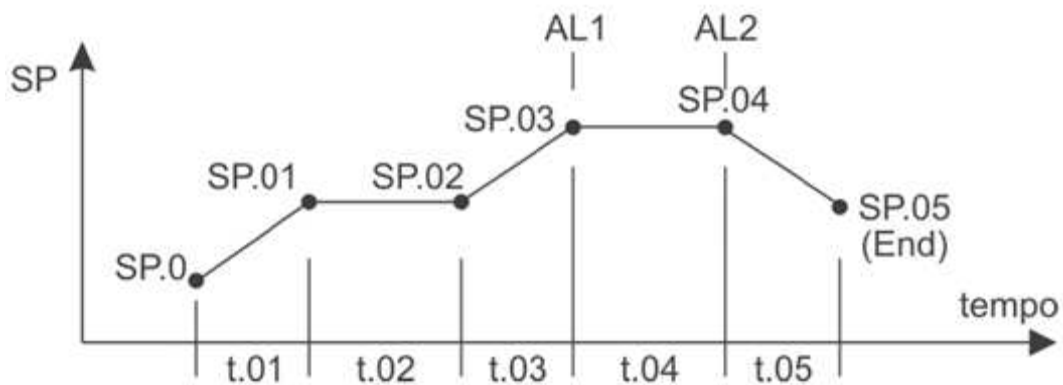
- **Exemplo de Programa de Rampas e Patamares**

O controlador de temperatura CPM45 FIG.10, permite fazer aquecimento controlado sem ultrapassar o limite de temperatura com rampas e patamares, de acordo com o processo de produção do radiofármaco ^{67}Ga . Conforme FIG.11.



Fonte - Contemp, 2010

FIGURA 10 - Controlador de Temperatura do concentrador da célula de ^{67}Ga .



Fonte Comtemp, 2010

FIGURA 11 – Exemplo de Rampa e Patamares do sistema de aquecimento do concentrador da célula de ^{67}Ga .

1º segmento em t.01 e SP.0 à SP.01, aquecimento controlado, quanto menor o tempo programado mais rápido é o aquecimento.

2º segmento em t.02 e SP.01 à SP.02, tempo para esta estabilização da temperatura.

3º segmento em t.03 e SP.02 à SP.03, aquecimento controlado, quanto maior o tempo programado, menor inclinação da rampa, o aquecimento é mais lento.

4º segmento em t.04 e SP.03 à SP.04, em SP.03, aciona o alarme AL1 e mantém a temperatura estabilizada, ao atingir o SP.04 aciona AL2, desligando o aquecimento.

5º segmento em t.05 e SP.04 à SP.05, desligamento do aquecimento, e resfriamento controlado.

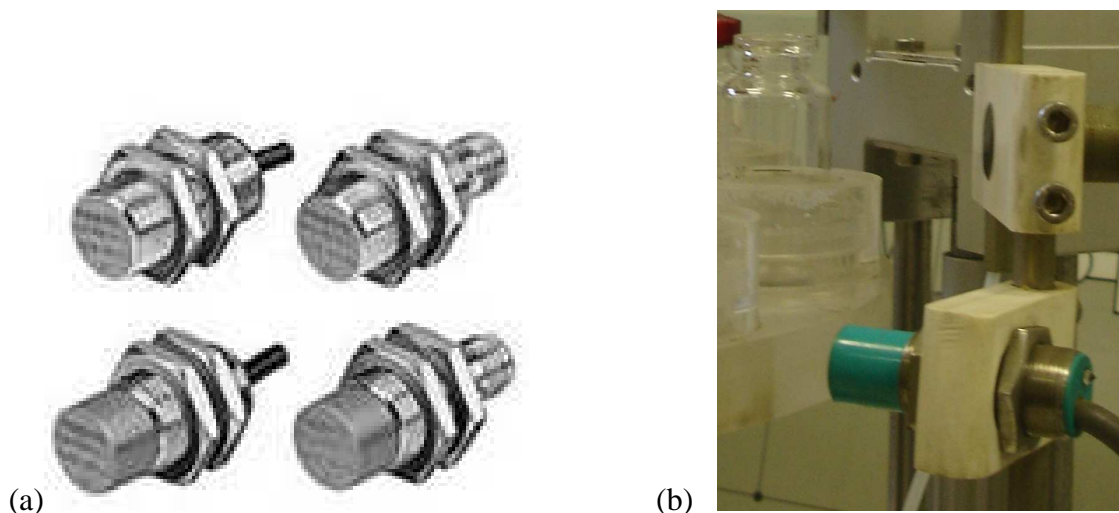
3.4.2 Sensores Indutivos

Sensores indutivos (FIG.12), são emissores de sinal que detectam, sem contato direto, movimentos de máquinas de produção e processamentos, robôs, linha de produção e dispositivos de transporte, convertendo-os em sinal elétrico.

Os sensores indutivos apresentam as seguintes características:

- Reconhece ou detecta os objetos eletrocondutores que atravessam o seu campo magnético.
- Opera sem contato, ou seja, não é exercida nenhuma força sobre o transmissor de campo magnético, nem sobre as peças a detectar.
- Não necessita de outros equipamentos para detecção. (Festo - 2010).

Por funcionarem sem contato, não há desgaste mecânico ou falhas devido a contatos sujos ou quebrados. Apresenta maior durabilidade, por funcionarem em alta frequência de comutação (até 3000Hz). Os contatos não rebatem, e com isso não emitem impulsos errôneos, são insensíveis à trepidação, podem ser montados em qualquer posição, e por ser totalmente lacrado, resultando numa alta classe de proteção.



Fonte Festo,2010

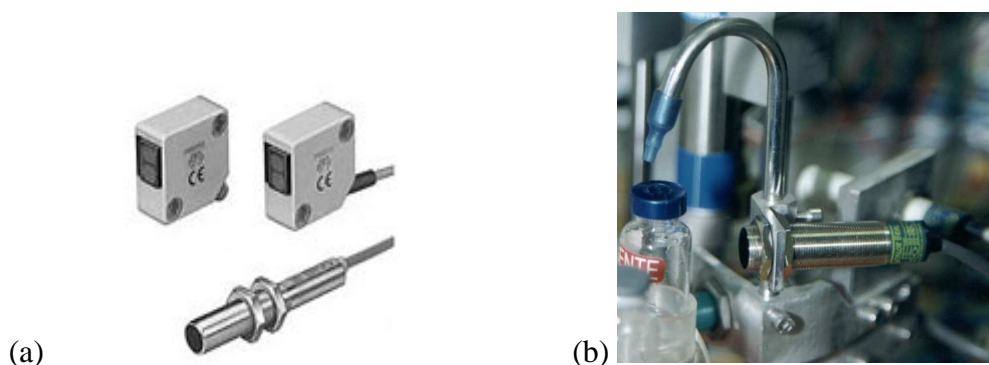
FIGURA 12 - Sensores indutivos, (a) - sensores Festo, (b) - sensor instalado na roleta para controle do processo, detecta materiais metálicos.

3.4.3 Sensores Ópticos por Reflexão Difusa

Os Sensores ópticos (FIG.13) são amplamente utilizados em automação de sistemas e coleta de dados como: detecção de presença, leitura de dados, e outras aplicações. No sistema por difusão o transmissor e o receptor são montados no mesmo invólucro. O sistema é acionado quando o objeto a ser detectado entra na zona de sensibilidade e reflete para o receptor o feixe de luz emitido pelo transmissor.

Vantagens dos sensores ópticos:

- Monitoramento remoto,
- Monitoramento contínuo,
- Medidas em lugares de difícil acesso,
- Posicionamento de objetos em áreas radioativas.
- Sensível a todos os tipos de materiais;
- Não requer contato físico;
- Vida útil elevada;
- Boa repetibilidade;
- Excelente repetibilidade e tempo de resposta.



Fonte – Festo,2010

FIGURA 13 - Sensores ópticos (a) – sensores ópticos Festo em dois formatos
(b) – sensor óptico instalado para detectar frasco de vidro na roleta.

3.5 Ciclo da Produção de citrato de ^{67}Ga Nacional

Para produção de Citrato de Gálio - ^{67}Ga tem-se que seguir as seguintes etapas:

- Eletrodeposição de ^{68}Zn na placa de cobre niquelado
- Irradiação do Alvo no Cíclotron
- Entrada na Célula Através da Válvula de Esfera
- Dissolução do alvo irradiado
- Módulo de Processamento ^{67}Ga (Objeto do estudo)
- Pipetagem e Lacração
- Esterilização
- Medidor de atividade (Câmara de Ionização)
- Sistema de Entrada e Saída de Materiais da Célula
- Embalagem

- Diagrama de sequência do processo para produção nacional do ^{67}Ga (FIG.14).

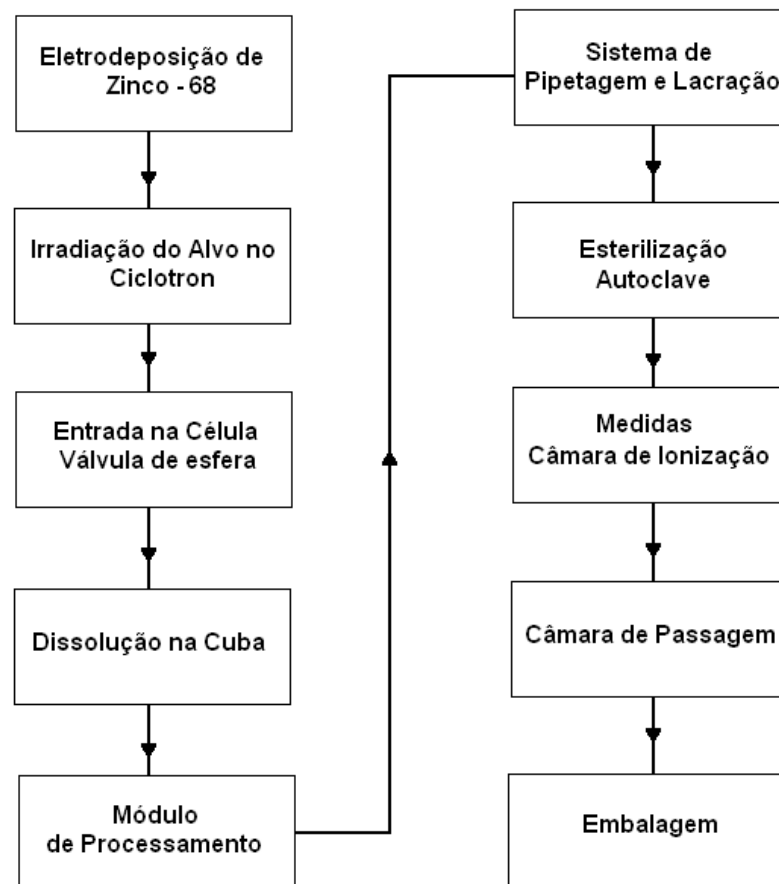


FIGURA 14-Diagrama de sequência do processo para produção nacional do ^{67}Ga .

3.5.1 Fases para Eletrodeposição de ^{68}Zn na placa de cobre niquelado

- **Preparação do alvo para eletrodeposição e irradiação**

Para a eletrodeposição de ^{68}Zn na placa de cobre niquelado necessita-se de conhecimento técnico e os materiais necessários para realização; tais como:

- Técnico treinado para realização dos procedimentos.
- Alvo de cobre eletrolítico (Cu: 99,90%) niquelado.
- Cuba para eletrodeposição.
- Estufa
- Balança Analítica
- Fonte estabilizadora
- Eletrodo de Platina
- Tetracloreto de carbono
- Solução de Ácido Sulfúrico
- Solução de Sulfato de Zinco enriquecido em ^{68}Zn
- E Demais Ferramentas e produtos utilizado na preparação, limpeza, fixação e medidas dos volumes necessários.

- **Preparo do alvo de cobre niquelado**

Para a preparação do alvo de cobre niquelado temos que ter os seguintes cuidados:

- O alvo não deverá ter amassados, riscos profundos e deve estar nas dimensões corretas para o perfeito encaixe na cuba de eletrodeposição e porta alvo do cíclotron.
- Retirar todos os resíduos, lavando o alvo com esponja, detergente e Al_2O_3 , enxaguar bem com água comum e depois com água destilada, secar o alvo para tirar toda umidade.
- Pesar o alvo
- Limpar com algodão e tetracloreto de carbono a superfície do alvo enxaguar bem com água destilada e secar com papel absorvente macio.

- encaixar o alvo na cuba de eletrodeposição e apertar os parafusos e verificar se há vazamentos.

- **Preparo do eletrólito**

Para o preparo do Eletrólito seguem-se os seguintes procedimentos:

- Separar em uma proveta 100mL de solução de H_2SO_4 .
- Colocar na cuba 50mL de solução de sulfato de zinco enriquecido com uma pipeta.
- Utilizando a mesma pipeta transferir a solução de H_2SO_4 da proveta para a cuba.
- Homogenizar o eletrólito com N_2

- **Eletrodeposição de ^{68}Zn na placa de cobre niquelado**

Para eletrodeposição de ^{68}Zn no alvo de cobre niquelado devemos proceder da seguinte forma:

- ✓ Conectar os cabos da fonte de tensão estabilizada com a cuba, ajustar o fluxo de N_2 para agitação contínua do eletrólito, ligar a fonte.
- ✓ Ajustar a corrente, anotar a voltagem e a cada dez minutos proceder de forma a desprender as bolhas formadas na interface.
- ✓ Ao finalizar o processo anotar a voltagem e o horário final.
- ✓ Abaixar a corrente gradativamente até o valor mínimo, desligar a fonte estabilizada, desconectar os cabos e desligar N_2 .
- ✓ Recolher o eletrólito em um frasco, lavar a cuba três vezes com o mínimo de água e recolher no mesmo frasco.
- ✓ Desmontar a cuba, colocar o alvo na estufa a aproximadamente $100^\circ C$ para secagem.
- ✓ Pesar o alvo, anotar a massa e enviar ao Ciclotron para irradiação.

Os principais equipamentos utilizados no procedimento para preparação e eletrodeposição de ^{68}Zn em alvo de cobre niquelado, podem ser observados conforme FIG.15,16 e 17.

A FIG.15, mostra a cuba de eletrodeposição de ^{68}Zn .

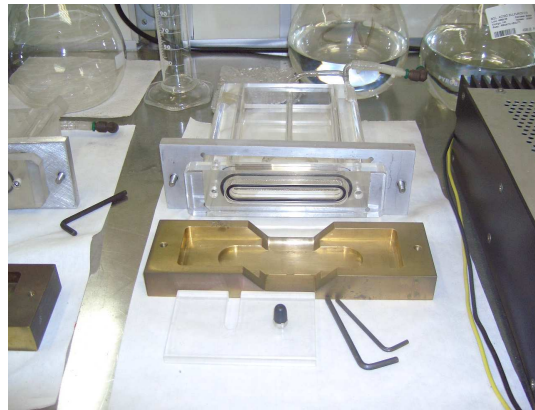


FIGURA 15 – Cuba eletrodeposição da placa de cobre niquelado.

A FIG.16 mostra a fonte estabilizadora usada na eletrodeposição do ^{68}Zn .



FIGURA 16 – Fonte estabilizada utilizada na cuba de eletrodeposição.

A FIG.17 mostra a placa de cobre niquelado com eletrodeposição de zinco (alvo).

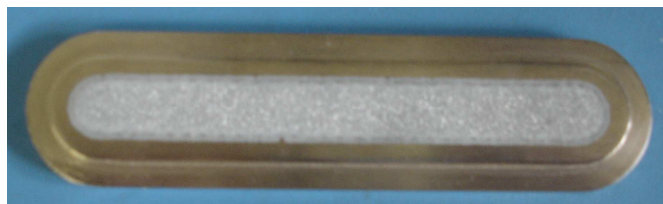


FIGURA 17 - Alvo de ^{68}Zn na placa de cobre niquelado.

3.5.2 Irradiação do Alvo no Ciclotron

Depois da eletrodeposição, o alvo é enviado ao Ciclotron onde é irradiado.

O ciclotron é um acelerador de partículas compacto que funciona da seguinte forma: duas cavidades metálicas, ocas, com o formato da letra "D" são dispostas entre os pólos de um potente eletro-ímã (FIG. 18). Estas cavidades são colocadas de forma que um dos "D's" está invertido em relação ao outro, e são conectadas entre si por meio de uma fonte de rádio-frequência (RF) que cria, no espaçamento entre as cavidades, uma onda eletromagnética estacionária, cujo campo elétrico aponta para o interior de uma ou de outra cavidade. Este campo é o único responsável pela aceleração das partículas, o campo magnético criado pelo eletro-ímã, é responsável apenas pela curvatura da trajetória das partículas no interior de cada uma das cavidades. Este conjunto é encerrado no interior de um tanque, dentro do qual é produzido alto vácuo.

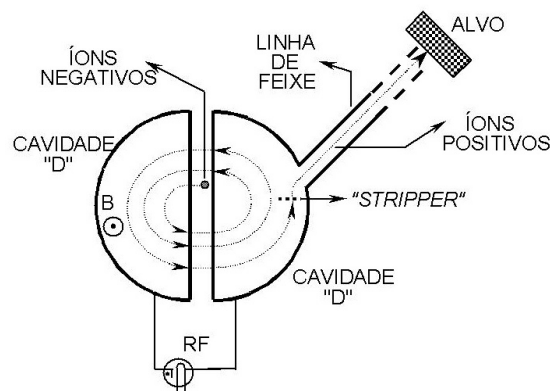


FIGURA 18 - Visão esquemática do interior de um ciclotron.

▪ Componentes básicos:

- Fonte de partículas eletrizadas (íons)
- Fonte de campo magnético intenso (~ 10⁴ Gauss)
- Fonte de rádio-frequência (~ 15 a 100 MHz e ~ 10 a 100 kV)
- Extração de partículas (eletrostática ou "stripper")
- Controle eletrostático do feixe
- Controle magnetostático do feixe ("steering")
- Lentes magnéticas para focalização (quadrupolos magnéticos)

Limitações:

- Campo magnético não homogêneo (espalhamento das partículas)
- Relatividade (perda de sincronismo com a RF)
- Partículas de pequena massa (elétrons) não são aceleradas de forma eficiente
- Partículas de grande massa são preferíveis (partícula- α , 3He^{++} , Deuteron ou prótons)

▪ **Características e Princípios de Operação**

As principais características do Sistema Cyclone-30 são:

Campo magnético fixo, frequência fixa, dois sistemas independentes de extração do feixe de prótons, capaz de produzir um ou dois potentes feixes de prótons. Energias ajustadas de forma independente para cada feixe com valores entre 18 e 30 MeV, projetado especialmente para produções rotineiras de radioisótopos, podendo também ser usado em pesquisas ou aplicações industriais. Os feixes podem ser usados para bombardear alvos colocados nas portas de saída do tanque de aceleração ou então podem ser guiados por linhas de transporte até alvos específicos.

▪ **Características do Feixe**

Tipo de íons:

Acelerados..... H -

Extraídos.....H+

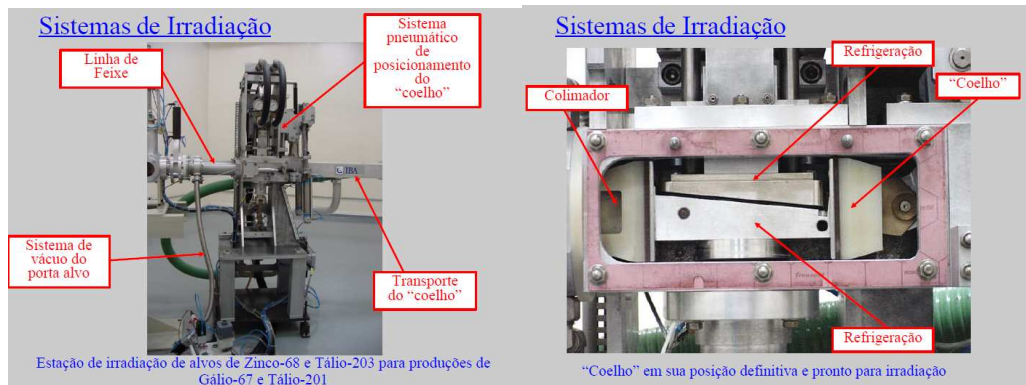
▪ **Energia ajustável:**

mínima..... 18 MeV; máxima..... 30 MeV

Corrente garantida de 350 mA; Corrente esperada > 500 mA

Até 10 portas de saída; Até 2 feixes extraídos simultaneamente

- Sistema de Irradiação de Alvo (coelho) (FIG.19).



Fonte - IPEN - 2007

FIGURA 19 - Sistema de irradiação do alvo sólido no ciclotron.

3.5.3 - Sistema de Entrada do Alvo na Célula de processamento de ^{67}Ga

- Válvula de Esfera Automática

A válvula de esfera é comandada por um cilindro giratório pneumático que faz a abertura e fechamento, com acionamento através de um botão elétrico. Uma válvula eletropneumática aciona a válvula de esfera para entrada do alvo na célula (FIG.20).

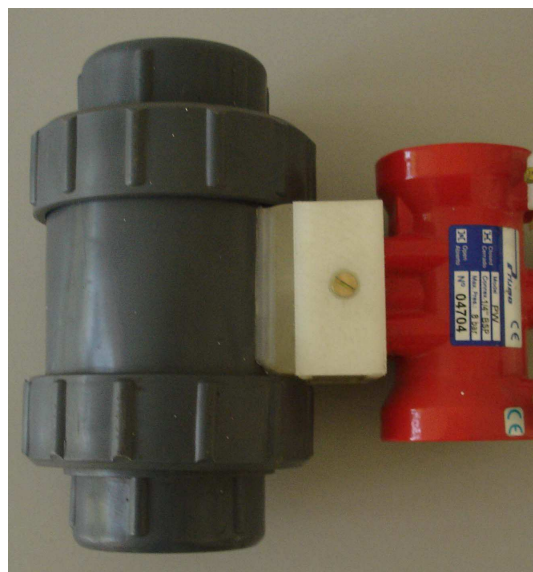


FIGURA 20 - Válvula para entrada do alvo na célula de processamento com acionamento pneumático.

3.5.4 Automação da Cuba de Dissolução

A Cuba de dissolução do alvo de ^{68}Zn é um sistema eletro-eletrônico, eletro-pneumático e mecânico, desenvolvido na Divisão de Projetos e Fabricação (DPF) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares São Paulo (IPEN-SP), para atender às demandas de produção deste radionuclídeo na DIRF.

A estrutura mecânica da cuba de dissolução consiste em suportes de PVC no qual está instalada um motor de passo, componentes pneumáticos, sistema de exaustão e sensores indutivos de controle.

Utiliza-se na construção dos sistemas, PVC e acrílico por apresentarem melhores propriedades químicas em relação aos reagentes usados no processo.

Nas juntas de vedação da cuba de dissolução foi usada borracha de silicone com formato de rabo de andorinha e do tipo estriada para maior eficiência da vedação entre o alvo e a cuba de dissolução. Utiliza-se acrílico como material construtivo da cuba de dissolução, para permitir visualizar a reação química durante o processo de dissolução e sua conclusão. Por outro lado, este material apresenta boa resistência química em relação aos reagentes de processo.

A automação do sistema de fechamento, para vedação da cuba de dissolução constitui-se de um elemento pneumático, válvula pneumática 5/2 vias duplo solenóide, válvulas de controle de fluxo e conexão para mangueira de seis milímetros, o acionamento à distancia é feito por intermédio de dois botões com acionamento elétrico.

Na automação dos movimentos da cuba de dissolução do alvo utilizou-se uma fonte de alimentação de potencia externa 75VCC marca Syncro, um motor de passo OEM-series,(Parker Compumotor, 1997). “Drive” (CLP) para motor de passo tipo OEM750 marca Parker- Compumotor, onde fica armazenado o programa, sensor indutivo e botão de comando elétrico de onde se faz toda operação à distancia. As interligações entre fonte de alimentação, drive e motor de passo, sensores e botão de acionamento, são feitas com a utilização de terminais, cabos elétricos, conector tipo DB25.

A Cuba de dissolução trabalha em três posições diferentes: horizontal com entrada frontal do alvo, vertical com entrada do alvo por cima e inclinada para trás e para baixo.

- **Programação do “drive” da Cuba de Dissolução**

A programação é feita por microcomputador, onde se inserem as variáveis para o funcionamento da cuba de dissolução, tais como:

- Velocidade,
- Aceleração,
- Distancia, posicionamento,
- Sentido de direção (horário ou anti-horário),
- “loop”
- Modo contínuo de funcionamento,
- Modo Normal de funcionamento,
- Demais funções necessárias que consta no manual de software do OEM

Séries,(Parker,1997).

Após o término da programação, o mesmo é enviado para o drive de programação OEM-750 via porta serial RS232, onde fica armazenado.

A partir desse momento com o acionamento de apenas um botão de comando elétrico o programa que se encontra no drive OEM-750 é ativado e inicia a programação em sua sequência.

Quando o sistema é ligado, o motor de passo começa a funcionar, e procura o ponto inicial que é indicado quando a cuba encontra o sensor indutivo. Este manda um sinal para o drive OEM-750 e fica parado nessa posição aguardando o comando para o próximo passo. O comando é dado com o acionamento do botão elétrico e realiza a seguinte sequência:

1ª Posição horizontal com entrada frontal.

Essa posição é para que se coloque o alvo irradiado na cuba de dissolução.

2ª Posição vertical com entrada para cima.

Fica nessa posição aguardando que se feche a cuba de dissolução através do elemento pneumático via botão de comando à distancia.

3ª Posição inclinada com entrada para baixo.

Essa posição é para retirada do alvo de cobre niquelado, pois, o zinco enriquecido e irradiado está dissolvido em solução.

- **Dissolução do alvo irradiado na Cuba**

Após retirar o alvo de cobre niquelado com a eletrodeposição de zinco e irradiado no ciclotron, do porta alvo, aciona-se o botão de comando que direciona o motor de passo para a posição horizontal para recebimento do alvo (FIG.21a). Após a colocação do alvo na cuba de dissolução, o botão de comando à distancia é acionado e a cuba desloca-se para a posição vertical (FIG.21b). Fica então aguardando o acionamento do sistema pneumático que faz a vedação do alvo com a cuba de dissolução. Após esta operação o alvo fica aguardando o início do processo de dissolução com a introdução de 13mL de Acido Clorídrico concentrado (HCl-12M). Concluída a dissolução retira-se o alvo colocando-se a cuba na posição inclinada com entrada para trás (FIG.21c).

1ª Posição horizontal.

2ª Posição vertical

3ª Posição inclinada

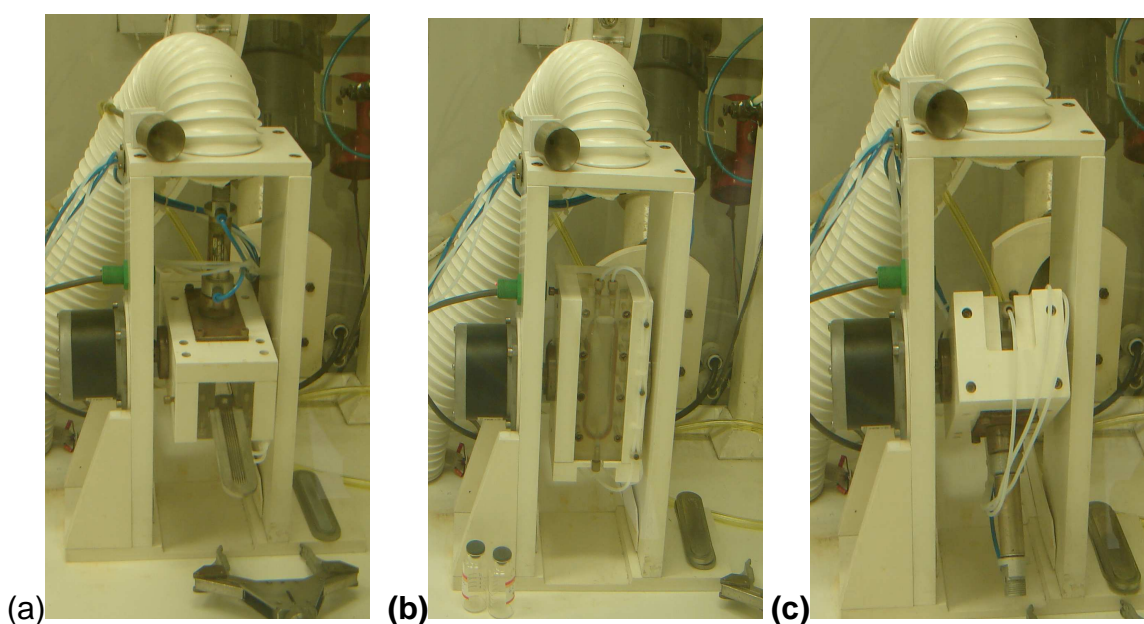


FIGURA 21 – Cuba de dissolução, (a) – posição horizontal para entrada do alvo, (b) – posição vertical para fechamento e início da dissolução, (c) – posição inclinada com entrada para baixo para retirar o alvo.

As FIG. 21 (a, b, c) apresenta a cuba de dissolução com as seguintes posições:

1ª Posição horizontal com entrada frontal.

2ª Posição vertical com entrada para cima.

3ª Posição inclinada com entrada para baixo

3.5.5 Sistema de Pipetagem e Lacração

O produto obtido e processado dentro das normas da farmacopéia, é fracionado em frascos com capacidade de 20 mL de acordo com a concentração radioativa solicitada por cada usuário (médicos). Para a realização desta operação utiliza-se um sistema de posicionamento, um sistema de pipetagem e um sistema de lacração.

O sistema de pipetagem e lacração são compostos por:

1. Sistema de Posicionamento (Roleta).
2. Sistema de Pipetagem.
3. Sistema de Lacração.

3.5.5.1 Sistema de posicionamento (Roleta)

A roleta é um disco de 30 cm de diâmetro, confeccionado em resina acrílica. A base de sustentação foi fabricada em aço inoxidável e no eixo desta base está acoplado um motor de passo que permite o posicionamento dos frascos para fracionamento e lacração. Apresenta capacidade para 9 frascos de 20mL.

O enchimento dos frascos é realizado por bomba dosadora programada. Após cada operação de enchimento coloca-se a rolha de borracha e o lacre com o auxílio de pinça de manipulação. O sistema de lacração faz parte deste conjunto.

Os equipamentos utilizados, incluindo os específicos para medida da radiação, devem ser calibrados e avaliados em intervalos regulares e devem ser conferidos diariamente, ou antes, do início da produção.

A dispensa, embalagem, rotulagem e transporte dos radiofármacos devem obedecer a regulamentações nacionais e internacionais pertinentes. (Associação Brasileira de Normas Técnicas, ABNT NBR 7500, 2009; ABNT NBR 7501, 2005; ABNT NBR 7503, 2009; IATA, 2007).

A roleta (FIG.22) foi desenvolvida, projetada e fabricada na Divisão de Projeto e Fabricação (DPF), seu desenvolvimento foi feito no setor de automação de células.

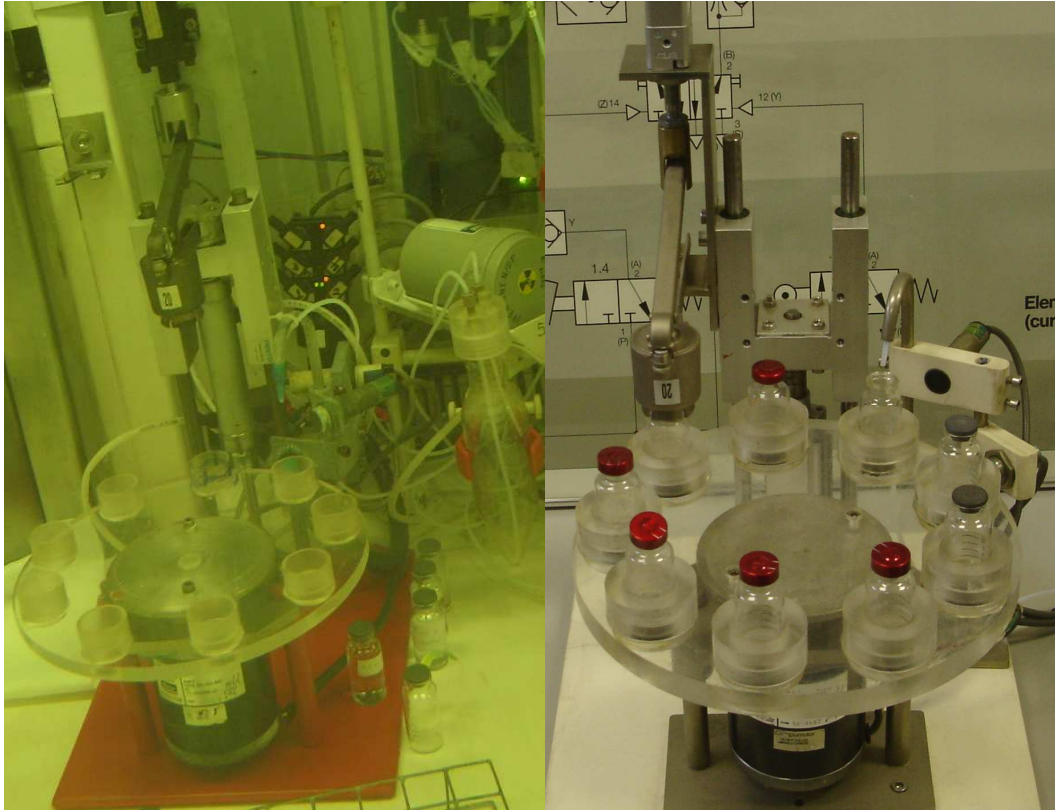


FIGURA 22 - sistema de roleta com 9 frascos de 20mL

- **Componentes da Roleta**

- Motor de Passo, “Drive”, Fonte de Alimentação

Utiliza-se motor de passo marca Parker – compumotor, mod. OEM – séries (FIG.23). Para o acionamento do motor de passo utiliza-se uma fonte de alimentação de 75Vdc da Syncro (FIG.24) e um “drive” modelo OEM750 da Parker – compumotor (FIG.25), onde são inseridas as programações feitas por microcomputador.

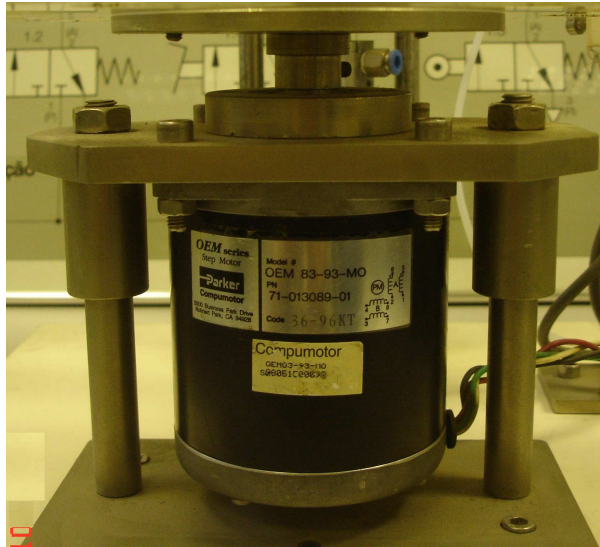


FIGURA 23 - Motor de passo para posicionamento da roleta no sistema de pipetagem e lacração

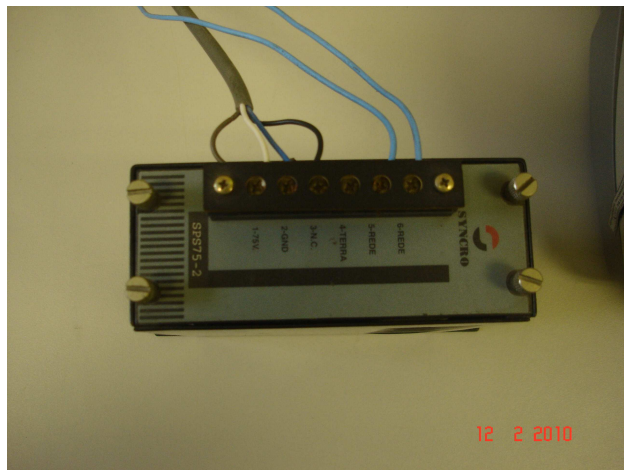


FIGURA 24 - Fonte de alimentação 220VAC / 75VCC para alimentar o drive de Programação



FIGURA 25 - "Drive" de programação e controle do motor de passo do sistema de pipetagem e lacração e da cuba de dissolução

3.5.5.2 Sistema de Pipetagem

Para a distribuição do produto final, utiliza-se uma pipetadora marca Hamilton modelo microlab 540B, um equipamento semi-automático, que dispensa líquidos com precisão de 1:25000 e é tecnicamente compatível com o processo.

A pipetadora Microlab 540B compõe-se de um “drive” e motores de passo interligados com duas seringas.

Este sistema permite executar dispensas e diluições com passos de até 1:25000, e capacidade máxima de dispensa até 50mL por ciclo. Pode ser controlado e programado por computador.

A microlab 540B compõe-se de 3 componentes (FIG. 26):

- unidade de dispensa (pipetagem) automática
- unidade de controle (não se utiliza)
- uma ponta pipetadora manual (não se utiliza)



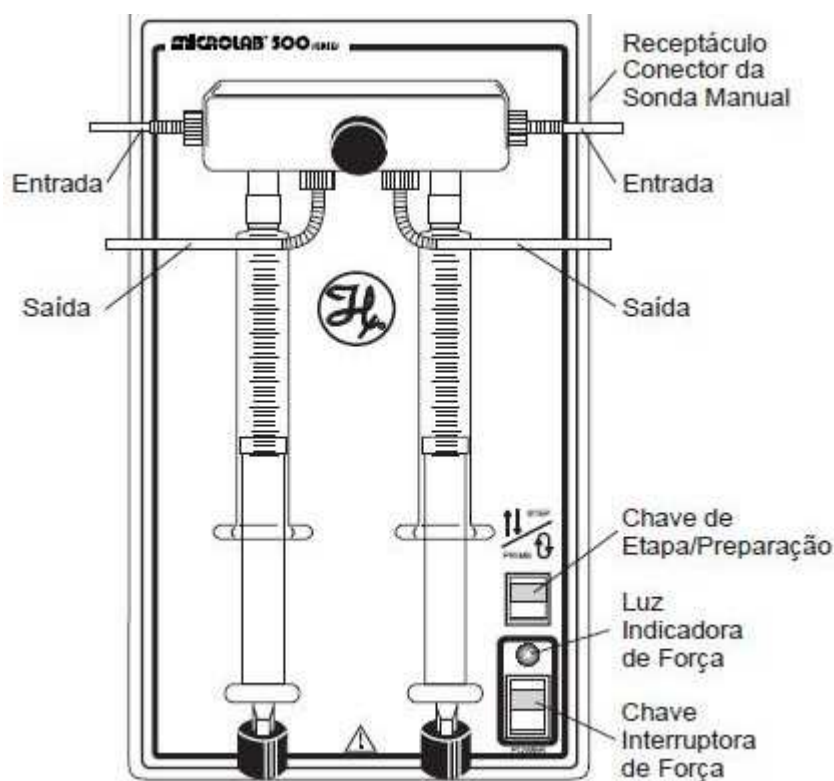
Fonte - Hamilton, 2010

FIGURA 26 - Pipetadora Hamilton com as unidades de dispensa, controle e ponta pipetadora manual

o A unidade de dispensa

A unidade de dispensa é a unidade principal do Microlab 540B, conforme FIG. 27. Esta unidade consiste de:

- motores de passo de precisão, interno
- suporte de movimentação das seringas, projetado para deslocamento das seringas de precisão da microlab 540B,
- conjunto de válvulas, que controla o fluxo de líquido de entrada saída das seringas
- interruptor de potência,
- conectores de entrada de sinal.



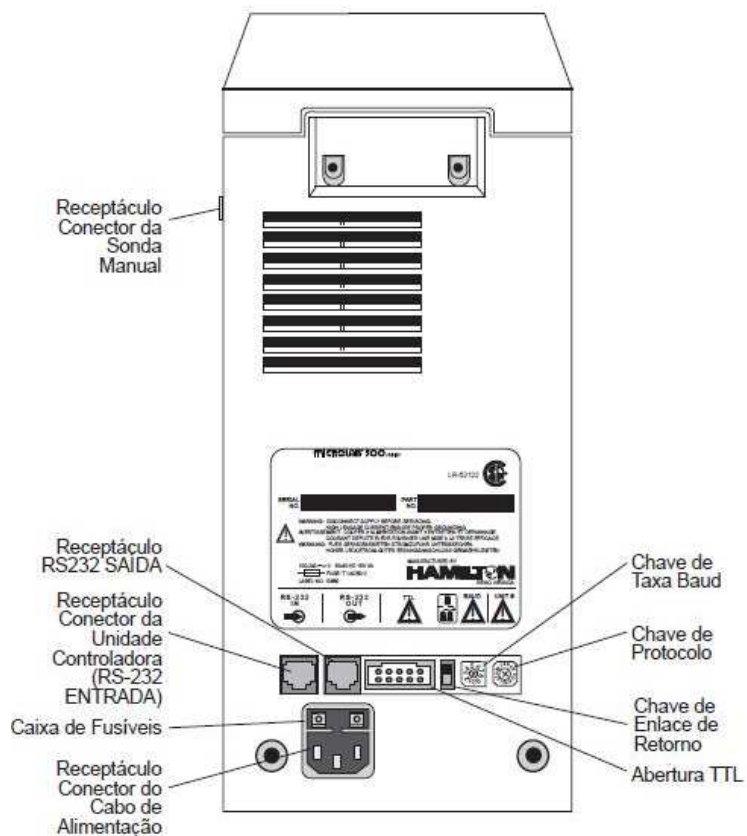
Fonte - Hamilton, 2010.

FIGURA 27 - Unidade de dispensa, frontal com duas seringas e chaves de preparação e interruptora.

○ **Selecionando Opções de Comunicações:**

Todas as portas e chaves de comunicação estão localizadas na parte posterior da unidade de dispensa (FIG.28). Estes itens compõem-se de:

- Entrada de comunicação RS/232 através de conector RJ11, utilizada para conexão de comunicação entre a unidade de dispensa e o computador.
- Saída de comunicação RS/232 através de conector RJ11.
- Porta TTL , permite que dispositivo periférico acione a unidade de dispensa, utilizando –se comando por botão de pulso.
- Chave de taxa de transmissão de sinal por segundo “baud”, utilizando o valor pré definido de 9600
- Chave de endereço e protocolo da unidade de dispensa.



Fonte - Hamilton, 2010.

FIGURA 28 - Pipetadora Microlab 540B, parte posterior onde estão as entradas de força, de comunicação serial e controle.

o Programação do Sistema de Pipetagem

Um software dedicado permite fazer a programação da pipetadora Microlab 540B por microcomputador.

A pipetadora utiliza duas seringas com volumes de 10mL e 25mL respectivamente, com as seguintes funções específicas:

- a) inicial - é o ponto inicial da pipetadora,
- b) pega - pega o produto do reservatório,
- c) devolve - devolve o produto para o reservatório.(finalidade de homogeneizar soluções),
- d) dispensa - dispensa volumes pré determinados de solução,
- e) nenhuma - modo estacionário.

Este é um software auto explicativo, conforme pode ser visto na FIG.29.

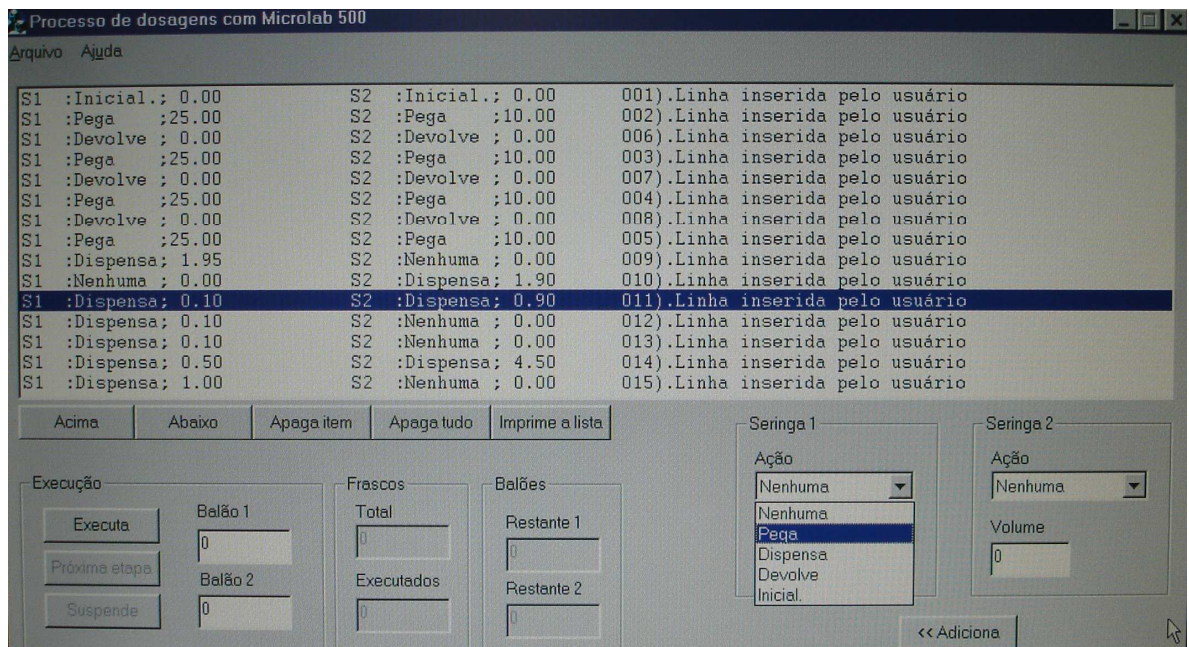


FIGURA 29 - Programação do sistema de pipetagem.

3.5.5.3 Sistema de Lacração

O Sistema de Lacração é composto por um lacrador e cilindro pneumático. Este dispositivo foi desenvolvido para fechar lacres de alumínio em frascos de vidro, o sistema funciona por acionamento remoto e automático, conforme FIG 30 e 31.

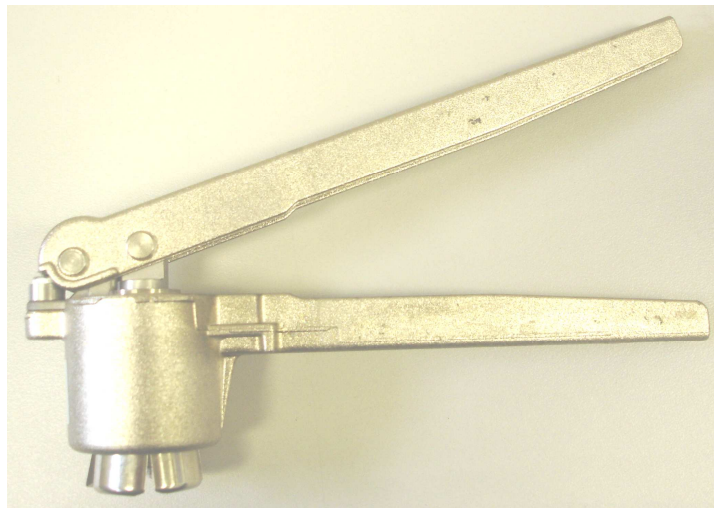


FIGURA 30 - Lacrador para fechamento do lacre.



FIGURA 31 - Lacrador com adaptação automática.

3.5.6 Automação da Roleta do Sistema de Pipetagem e lacração

Assim como a cuba de dissolução do ^{67}Ga , o sistema de pipetagem e lacração também é um sistema eletro-eletrônico, eletropneumático e mecânico, desenvolvido na Divisão de Projetos e Fabricação (DPF) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares São Paulo (IPEN-SP).

Na automação do sistema de pipetagem e lacração, utiliza-se sensores indutivos, ópticos e reles auxiliares, botão de pulso e “drive” (CLP) para motor de passo tipo OEM750 da Parker-Compumotor, onde é armazenado o programa de controle do sistema de pipetagem e lacração.

No sistema de pipetagem e lacração há intertravamento entre a roleta e o lacrador. Quando o sistema de lacração está efetuando o lacre a roleta fica impossibilitada de girar. Há também intertravamento entre o sistema de pipetagem e a roleta, se não houver frasco na roleta o sistema de dispensa não funciona. Estes intertravamentos são obtidos através dos sensores que enviam sinal para o “drive” indicando a posição do lacrador e também informando se há vidro na roleta. Obtem-se assim, uma automação segura e sem risco de contaminação da célula e dos trabalhadores.

A programação é feita por microcomputador, onde são inseridas as variáveis para o funcionamento da cuba de dissolução, tais como:

- Velocidade, Aceleração,
- Distancia, posicionamento,
- Sentido de direção (horário ou anti-horário),
- “loop”
- Modo continuo de funcionamento,
- Modo Normal de funcionamento,
- Demais funções necessárias que constam no manual de software do

OEM Séries.

Após o término da programação, o mesmo é enviado para o “drive” de programação OEM-750 via porta serial RS232, onde fica armazenado.

A partir desse momento com o acionamento de um botão de comando elétrico o programa que se encontra no drive OEM-750 é ativado e começa a seqüência da programação.

3.5.7 Sistema de Esterilização

- **Autoclave**

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão no Brasil responsável pela regulamentação e fiscalização de produção de medicamentos injetáveis, estabelece duas categorias para operações de fabricação de produtos estéreis.

- quando o produto é envasado e fechado em seu recipiente primário e em seguida esterilizado.

- quando o produto é esterilizado através de filtração e envasamento em recipiente previamente esterilizado.

No caso do Citrato de Gálio (^{67}Ga), este se encaixa na primeira categoria. Para tanto, um eficiente sistema de esterilização deve ser empregado.

Após a dispensa e lacração os frascos são colocados na autoclave para esterilização, por um período de 20 minutos a 121°C (FIG.32 e 33).

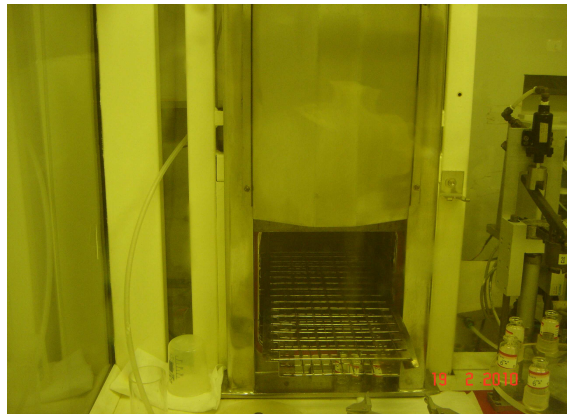


FIGURA 32 - Autoclave para esterilização dos frasco de Citrato de Gálio (^{67}Ga).



FIGURA 33 - Painel de Controle da autoclave, controla a pressão, temperatura e tempo de esterilização.

3.5.8 Calibrador de Dose

Através do calibrador de dose (FIG.34), faz-se as medidas radioativas do alvo irradiado de ^{68}Zn , do cloreto de Gálio importado e do produto final, permite calcular o fracionamento do produto e o rendimento do processamento.

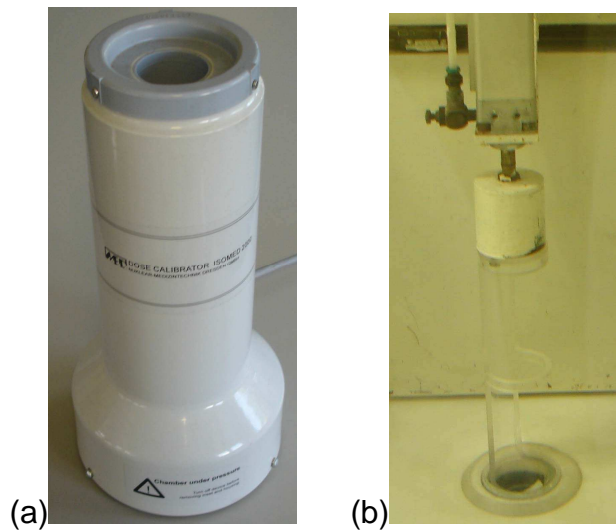


FIGURA 34 - (a) - calibrador de dose (b) - dispositivo de posicionamento pneumático do calibrador de dose.

As leituras das medidas radioativas das frações distribuídas, são efetuadas através do painel de operação do calibrador de dose (FIG. 35).



FIGURA 35 - Painel de operação e leitura das medidas radioativas do calibrador de dose.

3.5.9 Sistema de Entrada e Saída de Materiais da Célula

Com a finalidade de garantir as condições de biocontenção do ambiente interno, uma câmara de passagem é inserida na célula de processamento.

O Sistema de Entrada e Saída ou Câmara de Passagem é composto por duas portas internas, duas portas externas, quatro elementos pneumáticos, uma válvula de esfera e sensores de indução magnética.

As portas internas possuem uma porta vedada cuja função é impedir que impurezas possam entrar na célula de produção de ^{67}Ga ; e uma porta blindada que impede que a radiação atinja o trabalhador que coloca ou retira o material da câmara de passagem.

As portas externas também possuem uma porta vedada e uma porta blindada. A porta vedada é utilizada para impedir a entrada do ar contaminado, pois, a célula opera com depressão de 20 a 50 mmca; e a porta blindada impede a saída de radiação para o exterior da célula. As operações são realizadas por intermédio de botões elétricos, válvulas pneumáticas e válvulas de controle de fluxo.

De acordo com os requisitos das BPF relativos à produção de fármacos estéreis, os mesmos devem ser produzidos em áreas limpas e a entrada para estas áreas deve ser feita por meio de câmaras de passagem de pessoal e de equipamentos/materiais. As áreas limpas devem ser mantidas com padrão de limpeza e fornecimento de ar com características adequadas ao processamento, proveniente de filtros de alta eficiência. Isto protege o produto da contaminação microbiológica do ambiente (Nash, 2003; Jimenez, 2004; Botet, 2006; Zolle, 2007).

- **Automação da Câmara de Passagem**

Projeta-se e desenvolve-se a automação da câmara de passagem para manter a depressão no interior da célula de processamento de ^{67}Ga durante as transferências de materiais e produtos utilizados na produção do radiofármaco ^{67}Ga .

Para manter-se a depressão faz-se o intertravamento entre portas internas e portas externas, isto é, quando a porta interna está aberta, as portas externas mantêm-se fechadas, para garantir a segurança dos trabalhadores e manter a classificação da célula de acordo com os requisitos da norma ISO 14.644 e em conformidade com a RDC-17 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Estas normas classificam as condições do ar nos ambientes de produção de produtos injetáveis.

No projeto de automação da câmara de passagem utiliza-se:

- cilindros pneumáticos
- válvulas pneumáticas de duplo solenóide 5/2 vias
- válvulas de controle de vazão
- sensores indutivos
- reles auxiliares
- temporizadores eletrônicos
- válvulas de esfera com comando pneumático
- botões de pulso com acionamento elétrico

Portas internas da câmara de passagem fechadas (FIG.36). Seu deslocamento é efetuado através de cilindros pneumáticos.

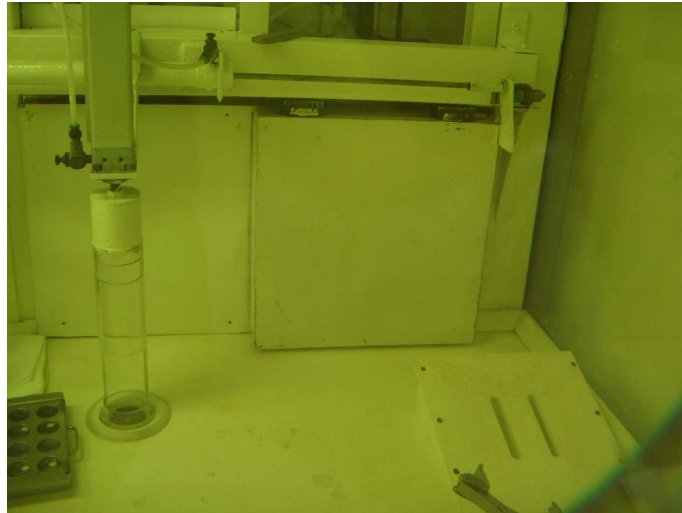


FIGURA 36 - Portas blindada e vedada fechadas.

Na FIG.37, observa-se a porta interna blindada aberta e a porta interna vedada abrindo.

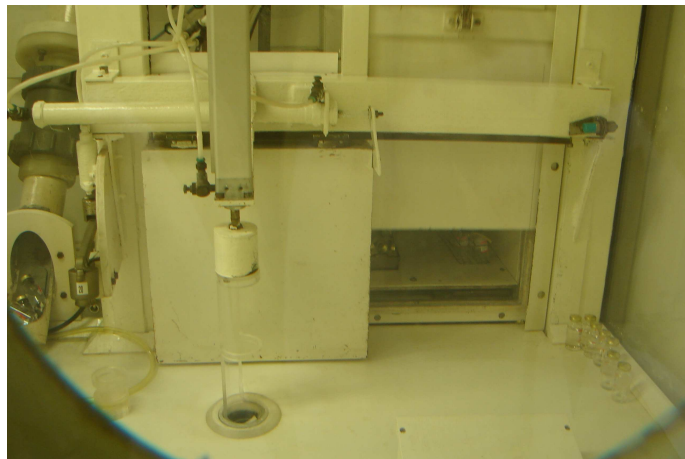


FIGURA 37 - Porta blindada aberta e Porta vedada abrindo.

Através dos diagramas de deslocamento por passo, pode-se entender o funcionamento das portas internas, portas externas, válvula de esfera, e o intertravamento elétrico.

3.5.9.1 Diagrama de Deslocamento x Passo

- **Ao iniciar-se a abertura das portas Internas**

Ao iniciar-se a abertura das portas internas obtém-se o seguinte diagrama de deslocamento por passo (FIG.38):

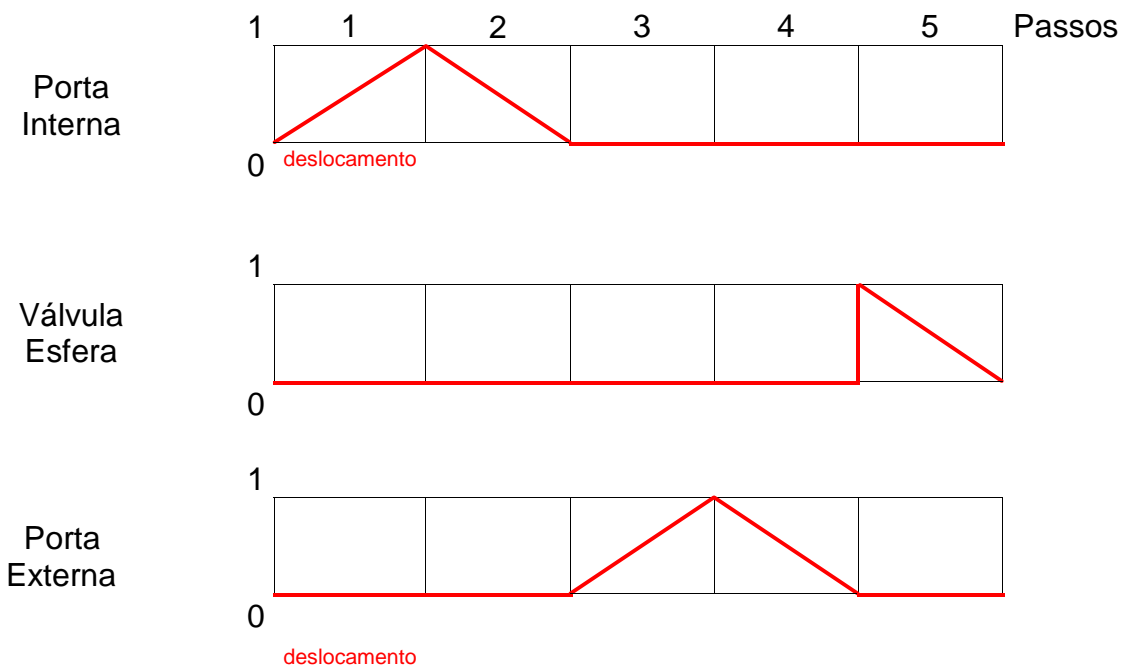


FIGURA 38 - Diagrama de deslocamento por passo das portas internas

1º passo – Abertura das portas internas, por intermédio do botão de comando elétrico, as portas externas permanecem fechadas devido ao intertravamento.

2º passo – Fechamento das portas internas. Após o fechamento completo, um sensor indutivo dá permissão para abertura das portas externas.

3º passo - Abertura das portas externas, as portas internas mantem-se fechadas.

4º passo – Fechamento das portas externas, as portas internas mantem-se fechadas em decorrência do intertravamento.

5º passo – Abertura da Válvula de esfera, retira-se o ar contaminado do SAS, acionado pelo fechamento das portas externas, por intermédio de sensores indutivos.

- **Ao Iniciar-se pela porta externa**

Ao iniciar-se a abertura das portas externas, obtém-se o seguinte diagrama de deslocamento por passo (FIG.39):

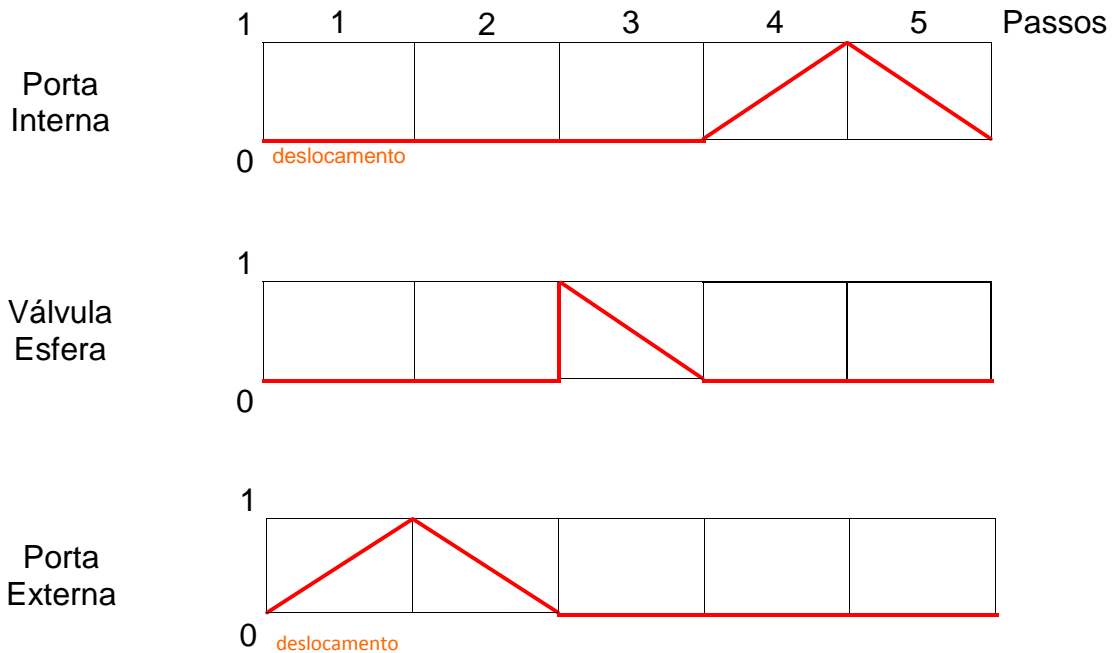


FIGURA 39 - Diagrama de deslocamento por passo das portas externas

1º passo – Abertura das portas externas, por intermédio do botão de comando elétrico, as portas internas permanecem fechadas devido ao intertravamento.

2º passo – Fechamento das portas externas, as portas internas mantêm-se fechadas em decorrência do intertravamento.

3º passo - Abertura da válvula de esfera, retirada do ar contaminado do SAS, acionado com o fechamento das portas externas, e pelos sensores indutivos.

4º passo – Abertura das portas internas, após o término da contagem de tempo estabelecido pelo temporizador eletrônico.

5º passo – Fechamento das portas internas, as portas externas mantêm-se fechadas.

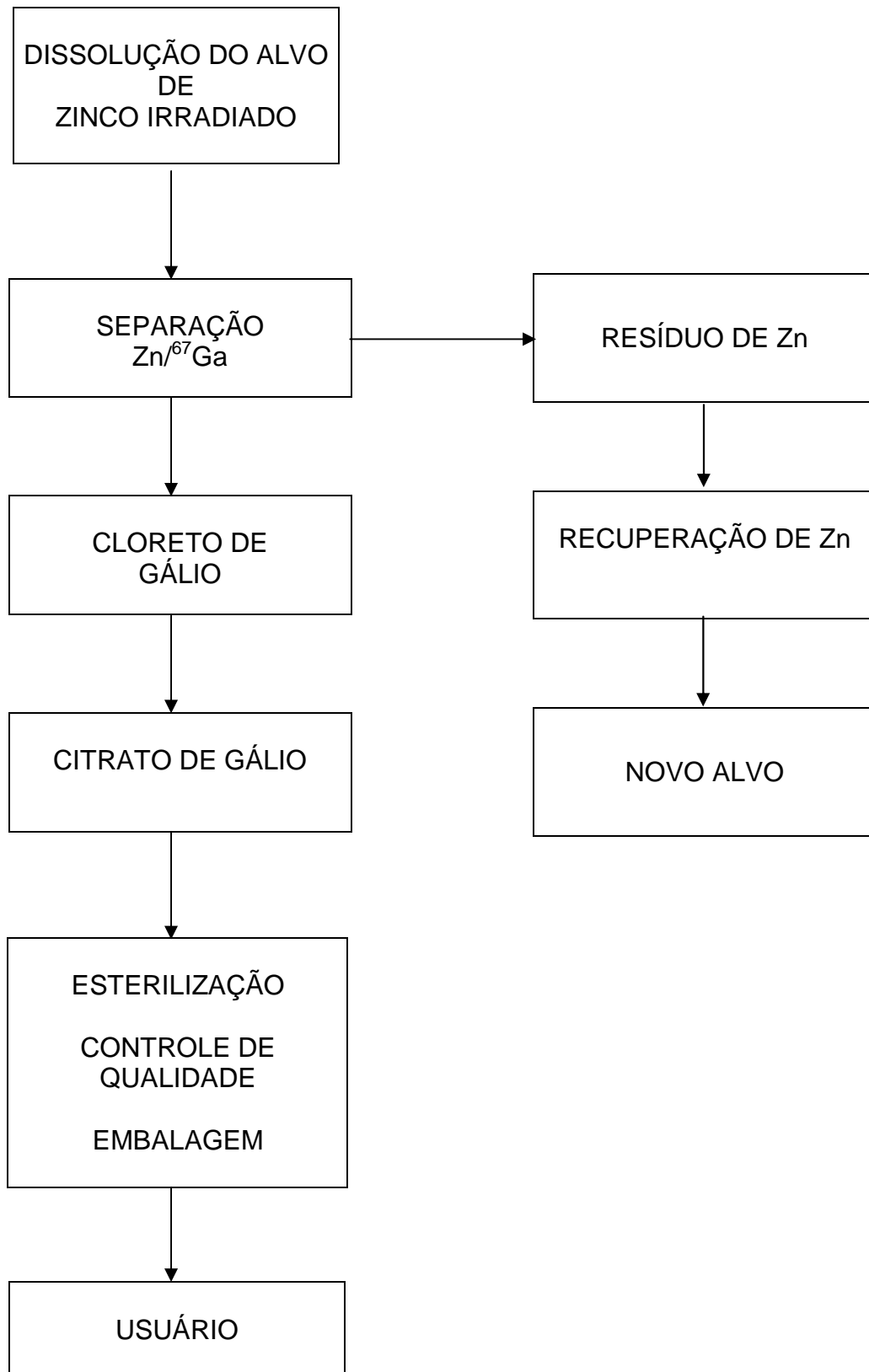
3.5.10 Processamento do Alvo na DIRF

- **Importado na Forma de Cloreto de Gálio**

O $^{67}\text{GaCl}_3$ é importado da MDS-Nordion, Canadá. O material radioativo importado contendo aproximadamente 166,5 GBq de Cloreto de Gálio é transferido para a célula quente, diluído com 1mL de HCl 3,5N e aquecido a 75°C sob o vácuo até a secagem total do soluto. O resíduo da secagem é dissolvido com 2mL H_2O_2 30% e aquecido para eliminação de materiais orgânicos presente no soluto. Esse material residual é dissolvido com 3mL de água estéril e aquecido até a remoção total do solvente, esse último procedimento é realizado duas vezes, a seguir completa-se o volume com 140 mL de solução de citrato de sódio a 3,8% livre de pirogênio. O processo de transferência era feito por meio de bomba peristáltica e atualmente por sistema de vácuo. As doses são fracionadas em frascos de vidro de acordo com a demanda solicitada e autoclavadas por 20 minutos a temperatura de 121°C e pressão de 1,1kgf/cm².

Para determinação da pureza radioquímica aplica-se a técnica de cromatografia utilizando papel Whatmann 3MM (1x10cm), e solvente com a seguinte proporcionalidade piridina: álcool etílico: água (1: 2: 4) obtendo-se $R_f = 0,8$ (citrato de ^{67}Ga) e $R_f = 0,0$ ($^{67}\text{GaCl}_3$).

A pureza radionuclídica é determinada por espectroscopia de raio γ usando detector de Germânio hiperpuro. Os ensaios de esterilidade são executados através de procedimentos microbiológicos descritos nas farmacopéias para diferentes meios de cultura em salas com temperatura ambiente controlada (37,5 + 2,5)°C. A análise de pirogênio utiliza a técnica "in vitro" de Limulus (LAL). Após a aprovação do controle de qualidade, o produto é transportado para os centros de medicina nuclear.

3.5.11 Diagrama de Processo de Obtenção do ^{67}Ga Nacional (FIG.40)FIGURA 40 - Diagrama de processo de obtenção do ^{67}Ga

4 MATERIAIS E MÉTODOS

A produção do radiofármaco Citrato de Gálio ^{67}Ga , consiste inicialmente na preparação de um alvo, que normalmente é de cobre eletrolítico e niquelado. O cobre por suas características físicas, como condutibilidade térmica, favorece a troca de calor.

Esta característica favorece o resfriamento do alvo, pois o processo de irradiação é exotérmico.

Depois de irradiado, o alvo é transportado numa blindagem para acoplamento com a célula de processamento, a seguir abrindo-se a válvula por acionamento eletropneumático, o alvo é introduzido no interior da célula.

Na primeira etapa do processamento dissolve-se o material eletrodepositado no alvo com ácido clorídrico concentrado.

A solução filtrada alimenta uma coluna de troca iônica com fluxo controlado por bomba peristáltica, separando o zinco, que vai para o reservatório de recuperação. O gálio é em seguida eluído com ácido clorídrico 3,5M que é então transferido para o concentrador para evaporação até a secura.

O resíduo de secagem é dissolvido com 2mL de H_2O_2 30% sob aquecimento para eliminação de eventual matéria orgânica presente no soluto. Repete-se este procedimento duas vezes com 3mL de água estéril para eliminação de acidez residual. Finalmente dissolve-se o soluto com 140mL de solução de citrato de sódio a 3,8% livre de pirogênio.

Após esta etapa a solução está pronta para ser distribuída. O produto é fracionado em frascos com capacidade de 20 mL, colocando tampa de borracha, fechado com lacre de alumínio e levado à autoclave para esterilização do produto.

A proposta deste trabalho é implementar melhorias mecânicas e automação em todas as fases do processamento químico para a obtenção de Citrato de Gálio (^{67}Ga).

Desenvolveu-se um novo módulo de processamento de ^{67}Ga para otimizar o processo de produção a fim de reduzir o tempo de processamento,

melhorar o rendimento, obter maior confiabilidade no processo de produção e redução no número de intervenções.

Para tanto, foram considerados os aspectos ligados aos seguintes objetivos:

- a) A parte construtiva mecânica propriamente dita, substitui o processo de transferência de reagentes de bomba peristáltica por sistema de vácuo.
- b) Substituição dos materiais que sofriam corrosão, utilizando na confecção do módulo (acrílico, PVC, PEEK).
- c) Diminuição no comprimento efetivo das mangueiras através de uma nova configuração no módulo.
- d) A automação propriamente dita, que proporciona maior confiabilidade operacional, facilitando a operação e minimizando os riscos de falhas.

A conclusão da construção e automação do módulo de processamento do ^{67}Ga foi realizado nas seguintes etapas:

- 1- Projeto de transferência via vácuo
- 2- Projeto de automação elétrica
- 3- Montagem e automação do protótipo
- 4- Teste de funcionamento a “frio”
- 5- Projeto do módulo de ^{67}Ga
- 6- Fabricação na DPF
- 7- Montagem do módulo
- 8- Automação do módulo de ^{67}Ga
- 9- Testes finais
- 10- Instalação do módulo no setor de produção.

4.1 Desenvolvimento do Módulo de Processamento do ^{67}Ga

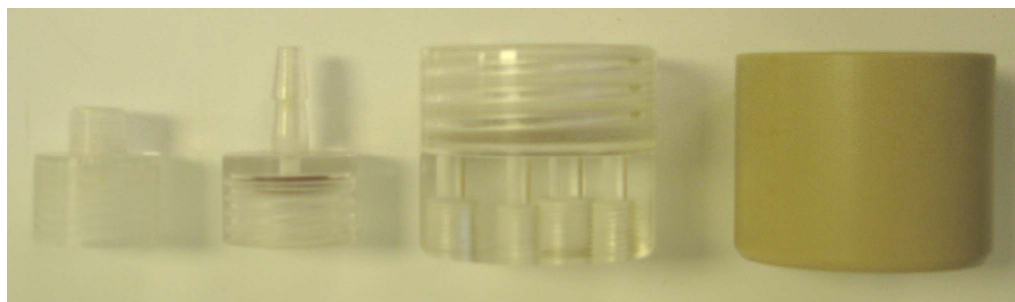
Utiliza-se no projeto estrutural chapas de acrílico (acrílico termoplástico é o polímero do monômero de Metacrilato de Metila).

Para adequar todos componentes utilizados para o processamento do alvo irradiado no Ciclotron desenvolveu-se o projeto das placas mostradas na FIG. 41.



FIGURA 41 - Placas montadas dando forma ao módulo de processamento ^{67}Ga .

As tampas de reservatórios, suportes de condensador e conexões foram projetadas, desenvolvidas e fabricadas em acrílico e PEEK (FIG. 42).



(a) (b) (c) (d)

FIGURA 42 - Tampas e Conexões, (a) conexão de saída com rosca, (b) conexão de saída em forma espigão, (c) tampa em acrílico, (d) tampa em PEEK.

No desenvolvimento do módulo de processamento, utilizou-se além de acrílicos outros materiais plásticos como as abraçadeiras de PVC (PolyVinyl Chloride), suporte em Teflon ou PTFE (Politetrafluoretileno), tampas em Peek (Polyether ether ketone), e também materiais em vidro borossilicato tais como: reservatórios, concentrador, condensador, e parafusos em aço inox, como pode ser visto na (FIG.43).

Vidro borossilicato é um tipo de vidro resistente ao calor e a maioria dos reagentes químicos, sendo usado em laboratórios e indústrias químicas.



FIGURA 43 - Montagem do Módulo, fixação das abraçadeiras de PVC e dos reservatórios.

Acrílico é recomendado como material de construção para reagentes usados neste processo químico.

As celas devem atingir as recomendações aplicadas para salas limpas de acordo com a regulamentação das BPF (IAEA, 2004).

De acordo com a BPF, o projeto deve minimizar o risco de erros de processo e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira e resíduos ou ainda qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos. (ANVISA, RDC 17, 2010).

O módulo de Processamento de ^{67}Ga foi desenvolvido utilizando rodízio de PVC para facilitar a limpeza e manutenção, como pode ser visto na FIG.44.

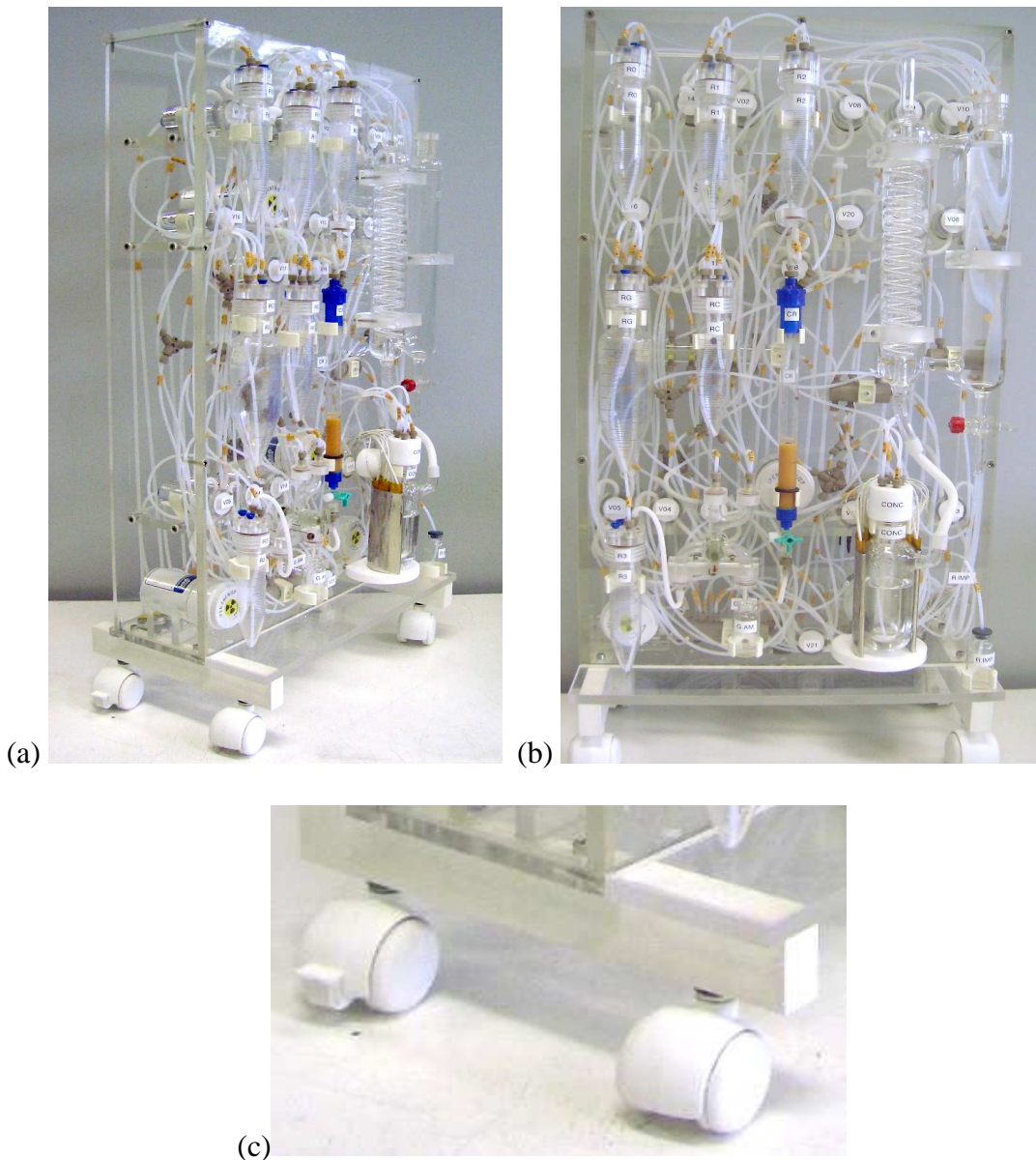


FIGURA 44 – Módulo de Processamento de ^{67}Ga , (a) - módulo vista diagonal, (b) - vista frontal, (c) – vista ampliada dos rodízios.

4.2 Detalhamento do Módulo de Processamento

O módulo de processamento é constituído por mangueiras de teflon e vários dispositivos, que são agrupados de forma a obter-se um arranjo sequencial para que se possa extrair o citrado de Gálio (^{67}Ga), conforme descrito a seguir:

- Mangueiras para Transferência do Produto
- Coluna de Resina Iônica
- Concentrador
- Sistema de Aquecimento por Resistência Cerâmica
- Invólucro em Cobre Niquelado
- Sistema de Aquecimento do Ar/ Acelerador da Secagem
- Condensador
- Filtro de Entrada de Ar
- Reservatórios em vidro Borossilicato

4.2.1 Mangueiras para Transferência do Produto

Para transferência dos produtos utiliza-se mangueiras de politetrafluoretileno (teflon) de diâmetro interno de 1,2 mm (FIG.45), como meio de ligação para transferência do produto entre os reservatórios e coluna de resina, reservatório e concentrador, cuba de dissolução e reservatório, através de pressão negativa (vácuo). Todo o processo é executado remotamente através do painel de comando elétrico, que aciona a bomba de vácuo, sistema de aquecimento e as válvulas. Utilizam-se mangueiras de Politetrafluoretileno (teflon) de reduzido diâmetro interno para evitar perdas do material nas paredes internas da tubulação assim obter-se maior rendimento no processo. A perda de carga devido ao diâmetro da mangueira é compensada com o aumento da pressão negativa ou vácuo do processo.

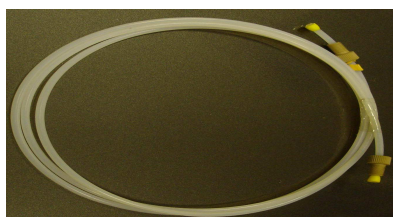


FIGURA 45 - Mangueira em teflon.

4.2.2 Coluna de Resina de troca Iônica

4.2.2.1 Aplicação de Resinas de troca Iônicas em Processamento de Radioisótopos

A aplicação de resinas de troca iônicas na área dos radioisótopos, compreendendo separações, concentrações, recuperações e purificações. Na aplicação, em materiais radioativos, as resinas de troca iônicas, como operação unitária, tem as seguintes vantagens:

- 1- Facilidade de adaptação às operações remotas, compatibilidade para a blindagem.
- 2- Simplicidade de instalação e operação
- 3- Bom desempenho dada a pequena altura da coluna (FIG. 46).

A troca iônica se adapta bem a processos radioquímicos, pois,

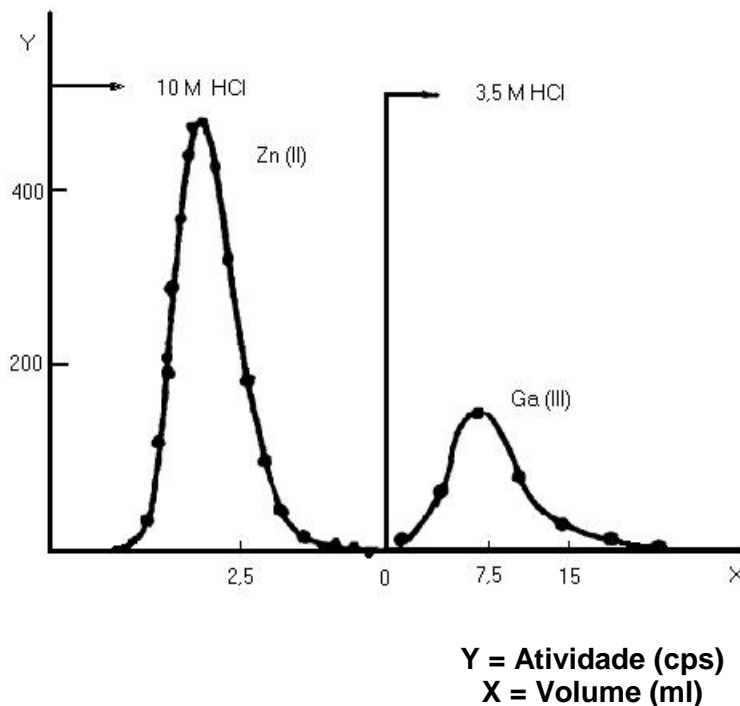
- 1- Estão envolvidas pequenas quantidade do radionuclídeo
- 2- As colunas podem ser relativamente pequenas
- 3- Rendimentos elevados
- 4- Bom grau de separação
- 5- Obtenção de pequenas quantidades, mas de produtos valiosos (Abrão, 1972)



FIGURA 46 – Coluna de resina de troca iônica.

4.2.2.2 Curva de Eluição

Na cromatografia de troca iônica os compostos iônicos em solução aquosa (fase móvel); às vezes também soluções de solventes mistos, são separados baseando-se em suas diferenças de afinidade para com os grupos iônicos que são parte integrante de uma fase sólida insolúvel (fase estacionária, resina). Supondo uma solução com os íons B e C, a serem separados em uma resina na forma A e que a sequência de seletividade da resina seja $B < A < C$, a espécie B é rapidamente eluída da resina por uma solução AY. A espécie C permanece na resina e será eluída posteriormente. O outro método é a complexação de um dos íons, retirando-o da resina. Um gráfico que mostra a separação dos componentes em função do volume de eluição é chamado de 'Curva de Eluição' exemplificado na FIG. 47. Um aumento da altura da coluna aumenta a distância entre os picos, mas tem como consequência o seu alargamento. (Santos, 1995)



Fonte – Santos, 1995

FIGURA 47 - Curvas de eluição: separação Zn(II) e Ga (III) por troca catiônica.

4.2.3 Concentrador

Concentrador é um equipamento de vidro borossilicato, com uma camisa externa para aquecimento (FIG.48). No compartimento interno realiza-se o processamento químico e na camisa externa circula água aquecida ou resfriada para a transferência de calor para o compartimento interno de forma gradual e homogênea. Utiliza-se para conversão química do cloreto em citrato de gálio.



FIGURA 48 - Concentrador para realização do processamento químico.

O cloreto de gálio é transferido para o concentrador, diluído com 1mL de HCl 3,5N e aquecido até a secura. O resíduo da secagem é dissolvido com 2mL de H₂O₂ 30% e aquecido até a secura para eliminação de materiais orgânicos presentes no soluto. Esse material residual é dissolvido com 3mL de água estéril e aquecido até a remoção total do solvente, esse procedimento é realizado duas vezes. Finalmente completa-se o volume com 140 mL de solução de citrato de sódio a 3,8% livre de pirogênio.

4.2.4 Condensador

O condensador é um dispositivo construído em vidro borossilicato, apresenta compartimentos independentes, conforme pode ser observado na FIG.49.

a - Compartimento interno (serpentina), onde se realiza a condensação.

b - Camisa externa, reservatório de água para resfriar e condensar o vapor proveniente do concentrador.



FIGURA 49 - Condensador para condensar o vapor de água do concentrador.

4.2.5 Filtro de Entrada de Ar

Filtro do tipo Millipore localizado na entrada do concentrador para evitar que particulado e impurezas possam contaminar as soluções de processo.

4.2.6 Válvula de Controle de Fluxo

Válvula que regula a vazão do ar para borbulhamento, homogeneização e secagem da solução.

4.2.7 Sistema de Aquecimento por Resistência Cerâmica

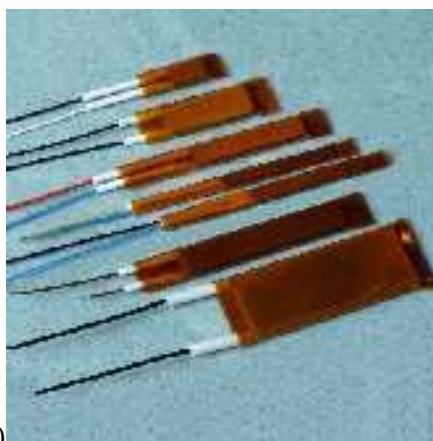
O sistema de aquecimento é composto por uma resistência tipo PTC (Positive Temperature coefficient), ocorrendo aquecimento por condução. A transferência de calor é realizado através da resistência para o invólucro de cobre e do invólucro para o concentrador de vidro borossilicato.

4.2.7.1 Resistência tipo PTC

O encapsulamento da alimentação elétrica da resistência é composta por duas placas de alumínio, revestidas com material refratário a altas temperaturas (FIG.50).

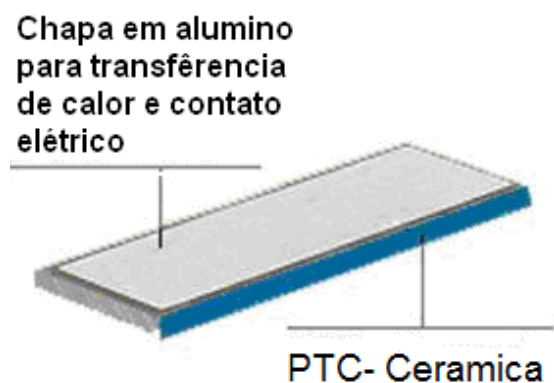
Características técnicas:

- Pastilhas Cerâmicas de Aquecimento Isoladas
- Temperaturas: 50°C ~ 300°C
- Baixo consumo com alto rendimento
- Controle Automático de Temperatura, não necessita de controle externo.



(a)

Fonte - DV Tecnologia, 2010

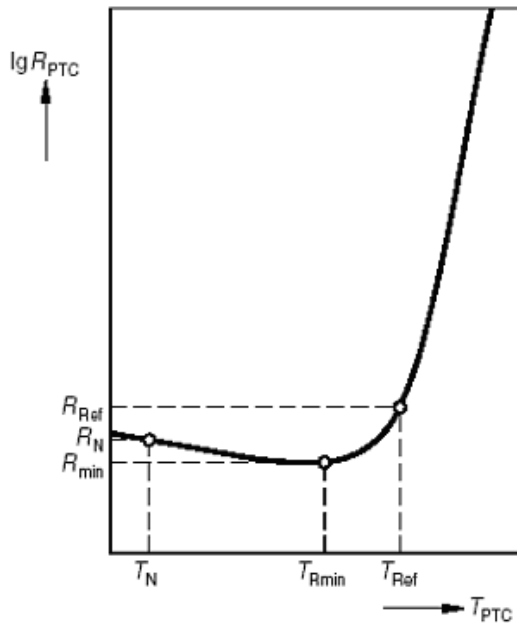


(b)

Adaptado de DBK USA, 2010

FIGURA 50 - Resistência PTC,(a) - encapsulada, (b) - sem encapsulamento.

4.2.7.2 Curva característica da Resistência PTC em função do aquecimento (FIG.51).



Fonte - DBK USA, 2010
FIGURA 51 – Curva característica.

Onde:

Resistência típica / temperatura característica
 $R_{PTC} = f (T_{PTC})$

R_N Resistência calculada do PTC
 (valor da resistência em T_N)

R_{min} Resistência mínima
 (valor da resistência em T_{Rmin})

T_{Rmin} Temperatura em R_{min}
 (α torna-se positivo)

R_{Ref} Resistência de referencia
 $R_{Ref} = 2 \cdot R_{min}$
 (valor da resistência em T_{Ref})

T_{Ref} Temperatura de referencia
 (a resistência aquece gradualmente)

A resistência de aquecimento PTC é fabricada em pastilha cerâmica, colocado no invólucro de cobre do concentrador e fixada em base de teflon.

4.2.8 Invólucro em Cobre Niquelado

O invólucro foi desenvolvido no IPEN (FIG. 52), utilizando chapas de cobre moldadas e fixadas com solda prata de acordo com a necessidade da aplicação. Posteriormente niquelado, utiliza-se o cobre pois é um excelente condutor de calor devido seu alto coeficiente de calor específico.

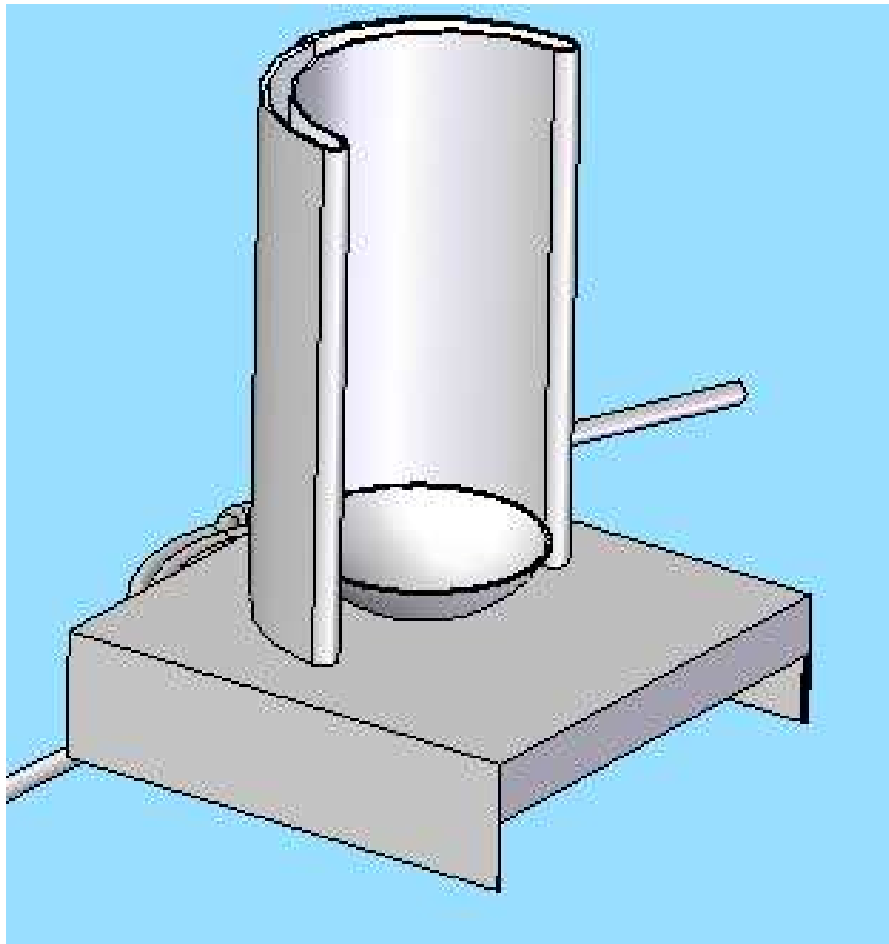


FIGURA 52 - Invólucro em cobre niquelado para fixação do concentrador.

4.2.9 Sistema de Aquecimento do Ar para Acelerar a Secagem

Para o aquecimento do ar utiliza-se uma serpentina confeccionada em aço inoxidável 316L (FIG.53). O ar é aquecido ao passar pela serpentina. Este sistema de aquecimento faz parte do invólucro da resistência de aquecimento que se situa na parte inferior do concentrador conforme pode ser visto na FIG.54. A transferência de calor para o concentrador e para a serpentina de inox que aquece o ar que passa por ela, é utilizado para borbulhamento do líquido no concentrador. Reduz-se dessa forma o tempo de secagem.

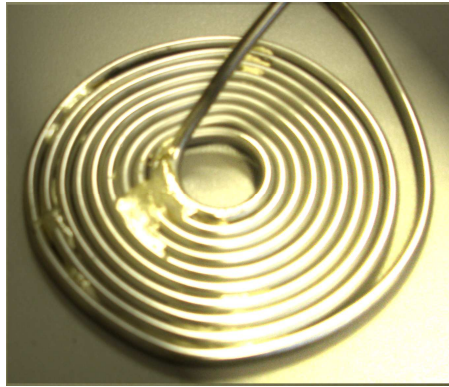


FIGURA 53 - Serpentina para aquecimento do ar.

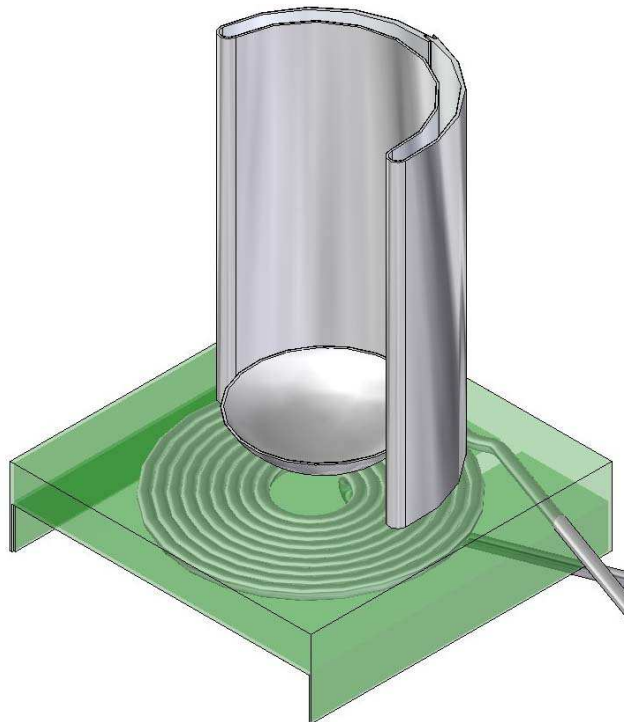
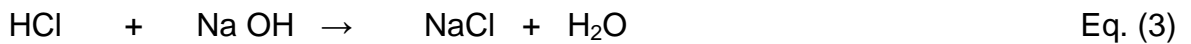


FIGURA 54 - Invólucro da resistência PTC com a serpentina.

4.2.10 “Trap” de Hidróxido de Sódio

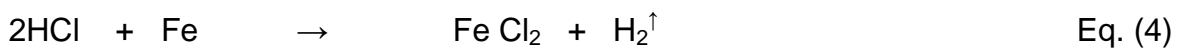
Utiliza-se “trap” de hidróxido de Sódio para neutralizar a solução aquosa de ácido clorídrico (HCl), pois, no caso específico vapores contendo solução aquosa de ácido clorídrico (ácido forte), são forçadas a passar por uma solução de hidróxido de sódio (NaOH).

O objetivo desse “trap” com NaOH é evitar os efeitos corrosivos dos vapores contendo solução aquosa de HCl nos equipamentos e nos materiais utilizado no processo, conforme razões exemplificadas nas equações (Eq.3,4 e 5).



Onde: HCl –agente oxidante

Exemplo: efeito do HCl na presença de Ferro



onde : HCl → agente oxidante



4.2.11 Filtro de Carvão Ativado

Utiliza-se Filtro de carvão ativado para absorver o gás cloro (Cl₂) que passa pelo “trap” de hidróxido de sódio, conforme FIG.55.

Gás Cloro → contaminante ambiental, exemplificado conforme razão da Eq.(6).



FIGURA 55 - Filtro de carvão ativado.

4.3 Painel de Comando Remoto

O painel de comando remoto constitui-se de botões com indicadores luminosos que acionam as válvulas de transferências dos fluidos líquidos, controlador de temperatura do concentrador, válvula de controle de fluxo, reles e contatores conforme FIG.56 e 57.

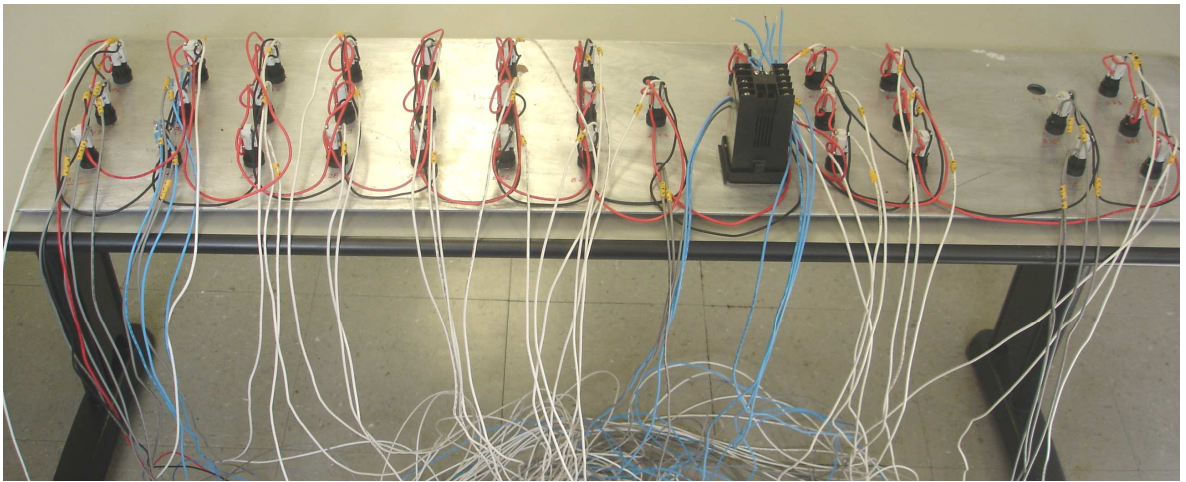


FIGURA 56 - Painel de controle remoto vista traseira.

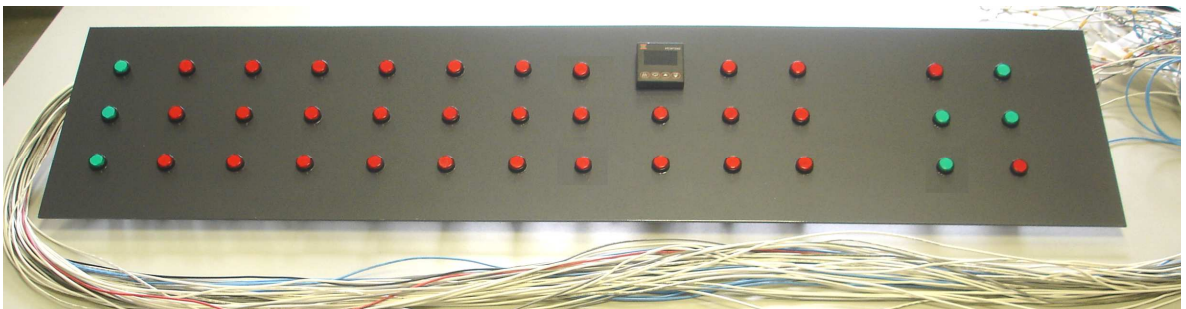


FIGURA 57 - Painel de controle remoto vista frontal.

4.4 Automação do Processo

4.4.1 Controlador Lógico Programável (CLP)

Os controladores Programáveis (CLP e outros) estão na maior parte das aplicações, pois, são utilizados para controlar processos industriais ou qualquer sistema que exija controle.

Os sistemas em desenvolvimento são utilizados em projetos que envolvam microprocessadores ou outros sistemas de elevada complexidade, permitindo simular e tratar software e hardware. (Natale, 1995).

A integração e implementação das estratégias de controle requerem linguagens de programação apropriadas, um sistema de comunicação padronizado, bases de dados estruturados e uma hierarquia de família de computadores que possam se comunicar entre si através do sistema de comunicação. O sistema como um todo deve executar tarefas de programação, seqüenciamento da produção e de controle, de forma a reduzir os custos de produção pela utilização eficiente do tempo, material, trabalho, energia e informação.

O controle digital direto é realizado por controladores Lógicos Programáveis (CLP). A presença de interface física padronizada (tipo RS-232) proporciona maior flexibilidade na programação local dos equipamentos e facilidades adicionais para programadores e operadores.

Controladores Lógicos Programáveis são equipamentos digitais de uma unidade central de processamento, memória e um grande número de interfaces de entrada e saída para sinais analógicos e principalmente digitais. É um computador digital provido de grande capacidade de aquisição e de envio de sinais para o campo.

Em relação ao “software” sua característica essencial é a de possuir uma linguagem de programação específica para a montagem de redes lógicas de comutação por relés, isto é, o equipamento tem basicamente a função de substituir circuitos por relés e desta forma a sua interface homem-máquina está bem próxima da linguagem utilizada pelo especialista nesta área. (Gominde e Netto, 1987).

A implantação da automação, assim como as melhorias na planta industrial que podem ser desenvolvidas em sistema já automatizados (sempre objetivando confiabilidade, repetibilidade, produtividade e segurança), pedem um consciencioso planejamento estratégico por parte da administração/engenharia da empresa:

- Implantação de melhorias através de reposição de equipamentos e processos devido à obsolescência tecnológica.

Pode-se dizer que o desenvolvimento da automação industrial tem, atualmente, grande afinidade como de um software, o sucesso final depende de muita coerência intelectual. Dessa maneira, o desenvolvimento de uma automação pode ser globalmente equipado ao de um grande software. (Pressman, 1995).

O desenvolvimento tem como objetivo o projeto completo da automação, envolvendo simulação da planta e programação dos controladores; desenvolvimento do sistema supervisor e das telas das IHMs e a configuração da rede de automação.

O CLP é um dispositivo digital que controla máquinas e processos. Utiliza uma memória programável para armazenar instruções e executar funções específicas como controle energização/desenergização, temporização, contagem, seqüenciamento, operações matemáticas e manipulação de dados.

Os CLPs permitiram reduzir os custos dos materiais, de mão de obra, de instalação, de localização de falhas e reduzir as necessidades de fiação e erros associados.

Razões para a utilização da automação industrial

- 1- repetibilidade e maior qualidade na produção;
- 2- Realização de tarefas impossíveis ou agressivas aos trabalhadores;
- 3- Rapidez na resposta em atendimento à produção;
- 4- Redução dos custos de produção;
- 5- Restabelecimento mais rápido do sistema produtivo;
- 6- Redução de área física de fabricação;
- 7- Possibilidade de introdução de sistemas produtivos interligados.

O CLP tem várias características importantes, incluindo as seguintes:

Linguagem de programação de alto nível caracterizando um sistema bastante amigável com relação ao operador. O programa depois de concluído e depurado, pode ser transferido para outros CLPs, garantindo a confiabilidade na sua utilização.

Simplificação nos quadros e painéis elétricos.

Toda a fiação do comando se resume a um conjunto de entrada e saídas. Como conseqüência, qualquer alteração torna-se mais rápida e barata.

Confiabilidade Operacional.

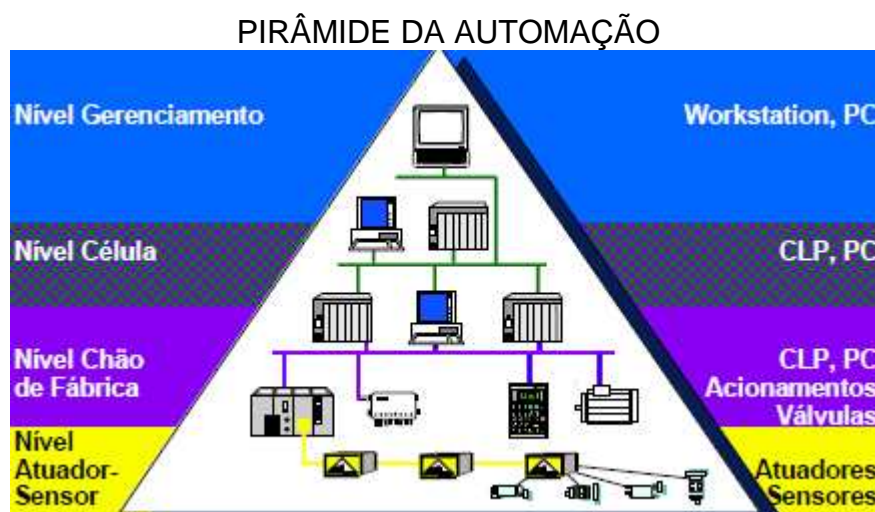
Uma vez que as alterações podem ser realizadas através do programa aplicativo, necessita-se de muito pouca ou de nenhuma alteração no circuito elétrico, portanto, a possibilidade de erros é minimizada e garante confiabilidade em desenvolvimentos ou melhorias a serem implementadas.

Funções avançadas.

Os controladores podem realizar grande variedade de tarefas de controle através de funções matemáticas, controle da qualidade e informações para relatórios. Os sistemas de gerenciamento de produção são bastante beneficiados com a utilização dos controladores.

Comunicação em rede.

Através de interfaces de operação, controladores e computadores em rede permitem coleta de dados e um enorme intercâmbio de troca de dados em relação ao nível da pirâmide da automação (FIG.58).(Moraes e Castruci, 2001).



Fonte - Carlos - 2010

FIGURA 58 - Pirâmide da Automação.

- **Nível Atuador- Sensor**

É o Nível das máquinas, atuadores, sensores, dispositivos e componentes instalados, onde o controlador programável realiza a automação.

- **Nível “Chão de Fabrica”**

Nível “chão de fabrica” (CLP, PC), acionamento de válvulas, sua característica é ter algum tipo de supervisão associada ao processo . É o nível onde se encontra concentradores de informação sobre o Nível atuador- sensor.

- **Nível Célula**

O Nível célula permite o controle de processo produtivo da planta; é constituído por bancos de dados com informações do índice de dados da produção, relatórios e estatísticas de processo e índice de produtividade.

- **Nível de Gerenciamento**

É o índice responsável pela administração de recursos da empresa, em que se encontram os softwares para gestão de vendas e gestão financeira, planejamento da produção realizando o controle e a logística dos suprimentos.

O Módulo de processamento de ⁶⁷Ga possui três dos quatros níveis da pirâmide de automação, Nível Atuador-Sensor, Nível “Chão de Fabrica” e Nível Célula.

No Nível Atuador-Sensor, utilizam-se atuadores pneumáticos, sensores indutivos e sensores óticos necessários para o controle do processo.

O “Nível Chão de Fabrica”, onde são feitos os acionamentos, é responsável pela operacionalidade do controle de processo, onde os sinais são recebidos e geram os sinais de controle. É onde se concentram as informações sobre o Nível Atuador- Sensor.

No módulo de processamento, utiliza-se o controlador lógico programável (CLP), marca Festo, modelo IPC-PS1 modular, permitindo que sua plataforma de

hardware e software atendam às necessidades futuras. Os módulos de entradas e saídas fazem a interface entre o CLP e os elementos atuadores pneumáticos, sensores do módulo de processamento de ^{67}Ga do Nível Atuador-Sensor.

O Nível Célula (CLP, PC), é desenvolvido com o objetivo de supervisionar e proporcionar aos operadores e trabalhadores de manutenção a interface necessária para executar as tarefas com maior eficiência, pois, permite o controle do processo produtivo da planta, que é constituído por bancos de dados com informações do índice de dados da produção, relatórios e estatísticas de processo e índice de produtividade.

4.4.2 Hardware

- **CLP - Sistema modular**

Utiliza-se neste trabalho o CLP marca Festo, modelo IPC-PS1 (FIG.59), em concepção modular com grandes opções de módulo e cartões que permite que sua plataforma de hardware e software atenda às necessidades futuras e até podendo ser expandidos.



Fonte - Festo, 2002

FIGURA 59 - CLP PS1 Montagem Modular.

A tecnologia modular tem sido otimizada para gerar maior economia de energia, com encapsulamento robusto, o que proporciona proteção contra vibração e danos mecânicos. O IPC PS1 é bastante compacto, podendo ser colocado em um painel de comando onde controla os equipamentos e dispositivos periféricos.

As CPU's são módulos com capacidade para multiprocessamento utilizadas em sistemas com inteligência distribuída e para aplicações de redundância. Neste projeto utiliza-se o módulo HCO1, que é projetado para controle e visualização. Os módulos CPU são compatíveis com o sistema PC/XT ou PC/AT e trabalham com todos os sistemas operacionais correspondentes a uma classe de "performance" (MS-DOS, OS/2, Windows e outros).

O processador tipo HCO1 (FIG.60), possui 512 kB – 16 Bit de memória RAM, controlador gráfico tipo COM1 VT 100 "emulation", EPROM/PRAM 512 kB Flash, interface TTL, com aplicações FST / Controle.



Fonte – Festo, 2002

FIGURA 60 - Processador modelo - PS1- HCO1F, utilizado no projeto.

- **Conversor DC/DC**

Utiliza-se conversor DC/DC (FIG.61), com faixa de tensão que pode variar de 10 a 36 VDC, tensão de saída 5VDC, corrente de saída 4A .



Fonte - Festo, 2002

FIGURA 61 - Módulo de um conversor DC/DC.

- **Módulos digitais de entrada e saída**

Os módulos digitais de entrada e saída (FIG.62), transformam o sistema IPC em um computador de processo.

A CPU do IPC pode obter dados diretamente dos módulos digitais I/O e intervir no processo. Utiliza-se o módulo de entrada tipo PS1-IM12 e módulo de saída PS1-OM12, isolados óptica e eletricamente, tensão de isolamento 500VDC, conexão positiva, valor de tensão conforme DIN IEC65A.

Todos os módulos digitais de saída operam em uma faixa de tensão de 10 a 36 V DC (com exceção do TM 10). Dependendo do tipo de barramento, é possível endereçar diretamente até 352 entradas e saídas.

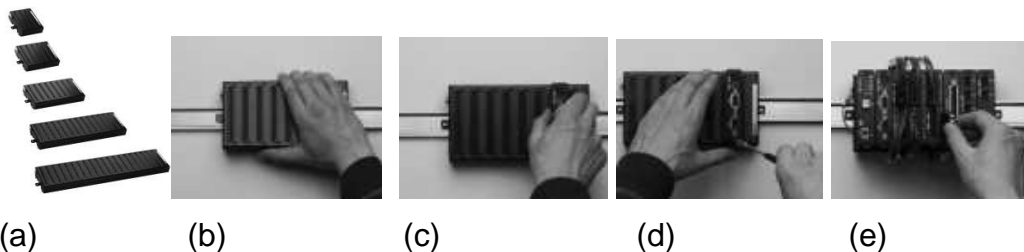


Fonte - Festo, 2002

FIGURA 62 - Módulos digitais de entrada e saída.

- **Barramentos IPC**

Como se observa na FIG.63, os barramentos são padrão ISA PC, é alimentado por um conversor DC/DC integrado (no caso dos barramentos de 3 e 5 posições) e por conversores separados (no caso de barramentos de 8 e 12+2 posições). Podem ser montados usando o trilho DIN ou diretamente na superfície de fixação. No desenvolvimento do Módulo de Processamento de ⁶⁷Ga, utiliza-se barramento de 8 "slots".

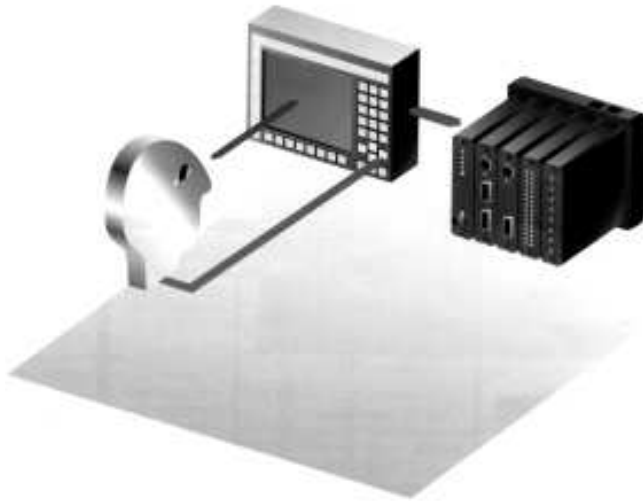


Fonte - Festo, 2002

FIGURA 63 Barramentos, (a) - barramentos de diversos tamanhos, (b) – fixa-se em trilho DIN, (c) - conectar módulo, (d) -parafusar, (e) - plugar as conexões elétricas.

- **Módulo gráfico**

O módulo gráfico PS1-VM12 possibilita a conexão de qualquer tipo de display CRT ou LCD com interface VGA ou SVGA (FIG.64 e 65).



Fonte - Festo, 2002

FIGURA 64 - Módulo gráfico e display.



FIGURA 65 – Módulo gráfico.

4.5 Automação do Módulo de Processamento ⁶⁷Ga

A automação do módulo de processamento do ⁶⁷Ga foi desenvolvido com o objetivo de aumentar a eficiência do processo de produção, reduzindo o tempo de produção com confiabilidade e segurança para os trabalhadores.

O projeto de automação elétrica foi desenvolvido com a opção de operação da célula de forma automática com a utilização de (CLP) ou semi-automática com a utilização do painel de comando remoto, o que é definido pelo operador por seleção de uma chave eletromecânica que possibilita a operação automática ou semi-automática, conforme circuito elétrico da FIG.66.

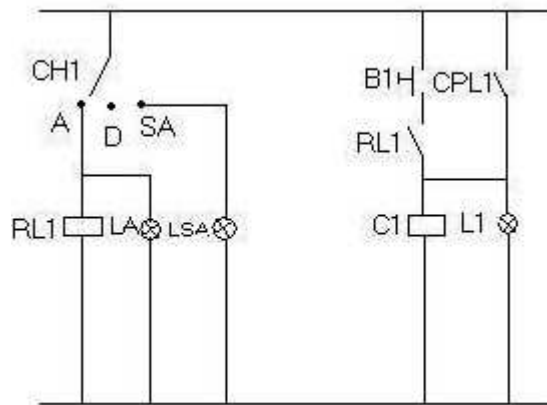


FIGURA 66 - Exemplo de circuito elétrico utilizado no painel de controle.

Podemos observar no circuito elétrico da FIG.61, que a chave de comando Ch1 pode ser posicionada em três posições: semi-automática (SA), automática (A) e desligada (D).

Com a chave na posição semi-automática, acende a lâmpada de sinalização LSA indicando seu estado, dando condição do botão (B1) acionar o contator (C1) e a lâmpada de sinalização (L1).

Com a chave na posição automática aciona a lâmpada de sinalização LA e o relé (RL1), que desabilita o botão (B1) e da condição do CLP comandar através do contato (CLP1). E assim segue a automação com todos os demais dispositivos de comando como as válvulas, reles, sensores, contatores que são controlados através do painel remoto, semi-automático ou automático pelo CLP.

- **Software FST da Festo para IPC**

Para programar o sistema de CLP incorporado ao IPC, o qual suporta a programação em STL (statement list). Utiliza-se software de programação Festo tipo FST IPC - 4.01 na programação do módulo de processamento de ^{67}Ga , a programação pode ser feita na linguagem de lógica de relés (LADDER) ou lista de instruções como se pode observar na FIG. 67 , onde são executados passo a passo .

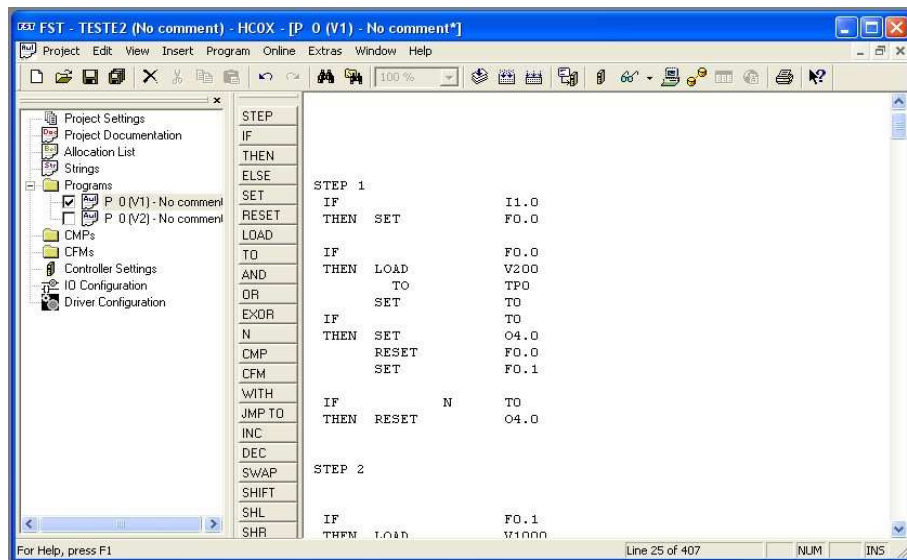


FIGURA 67 - Programa que controla o processo em lista de instrução.

Através do software (FST), se pode acompanhar na tela do microcomputador as entradas, saídas, timer , flags, registradores, contadores etc. (FIG. 68).

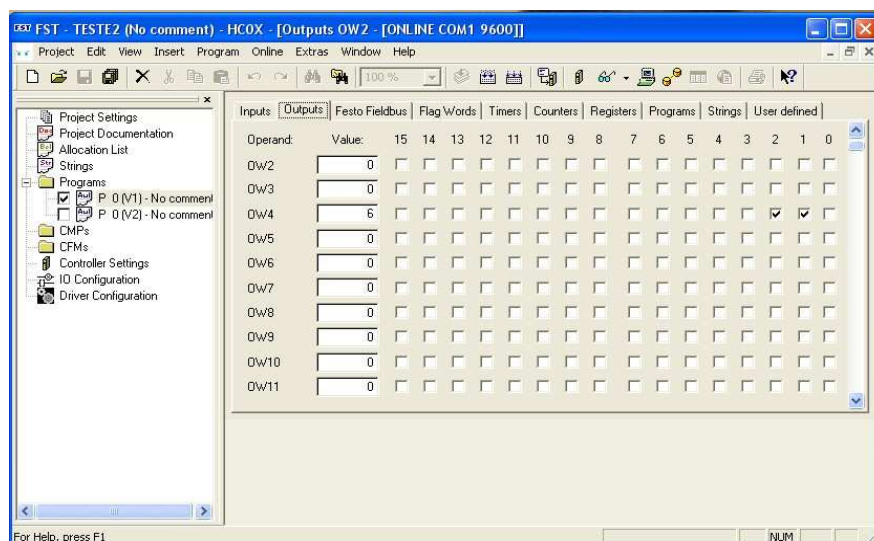
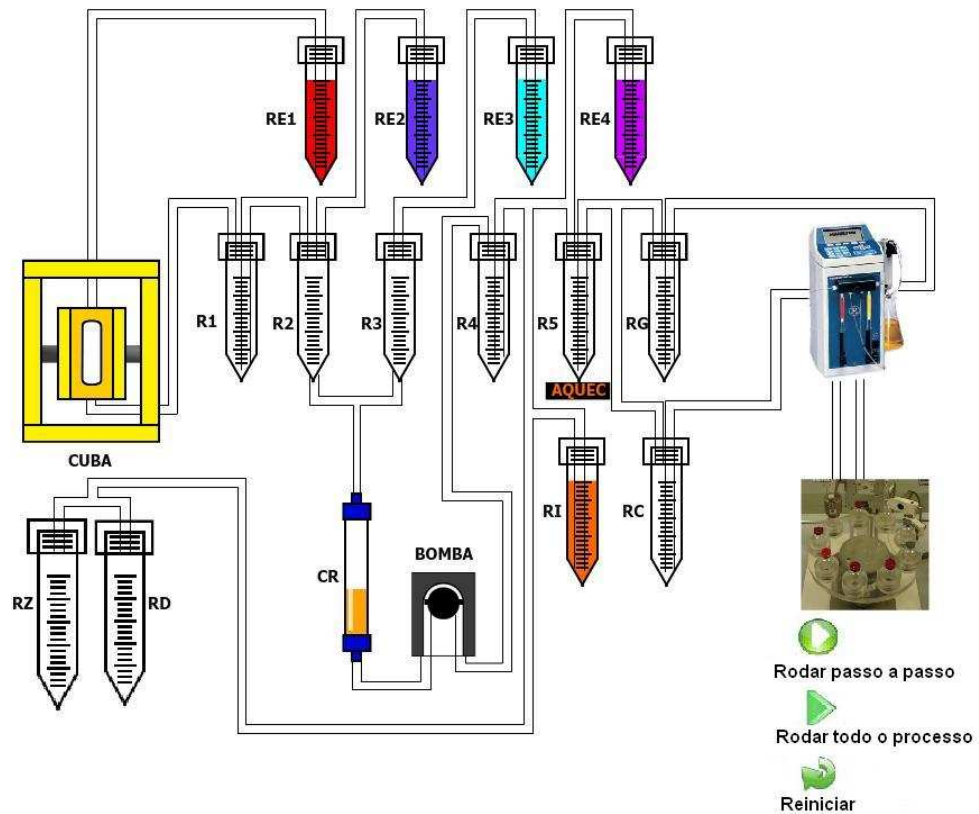


FIGURA 68 - Tela do microcomputador para acompanhamento das saídas do CLP.

Com a instalação do módulo gráfico, e seleção em automático, pode -se acompanhar todo o processo na tela do microcomputador (FIG.69). Com um clique no botão de inicio começa a programação feita no Controlador Lógico Programável(CLP).



Fonte - Elcio J. S. Negrini, 2010

FIGURA 69 - Acompanhamento do Processo de Produção na tela do PC.

Descrição dos itens utilizados no Módulo de processamento de ^{67}Ga relacionados na FIG.69, onde:

RE1, RE2, RE3, RE4	reservatórios de entrada de reagentes,
R1, R2, R3, R4	reservatórios intermediários,
R5, Conc.	concentrador,
CR	coluna de resina,
R I	reservatório para entrada de produto importado,
RG	reservatório de citrato de gálio,
RC	reservatório de citrato de sódio,
RZ	reservatório para recuperação de zinco,
RD	reservatório de descarte da solução de lavagem.

5 RESULTADOS

O tempo médio de toda etapa de processamento para produção de Citrato de Gálio (^{67}Ga) importado, com o uso de bombas peristálticas, (FIG.70a) e (FIG.70b), era em torno de duas horas. A utilização de várias bombas peristálticas e válvulas de comando para os diversos fluxos de fluidos do processo, causava um tempo de processamento maior, e também um número maior de intervenções. Estes fatores causam perda de estanqueidade da célula, e aumento da dose de radiação a que os profissionais de manutenção são submetidos.

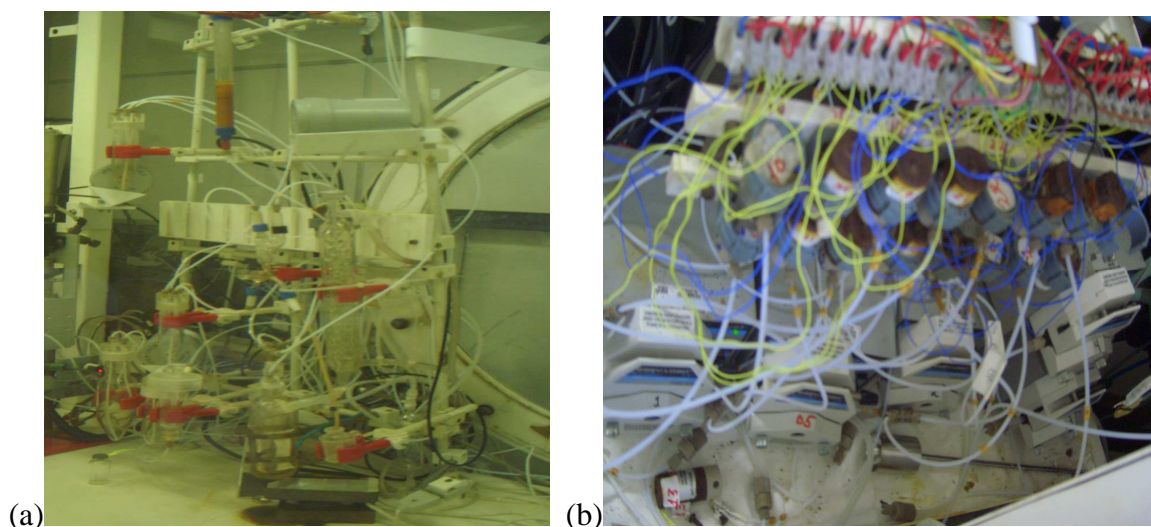


FIGURA 70 - Célula antiga (a) – estrutura deslocadas, (b) – Bombas peristálticas, válvulas e mangueiras de processamento grandes.

Pode-se observar na FIG.70a, que a estrutura para fixação dos reservatórios, tais como: coluna de resina, condensador e concentrador, estão deslocadas devido às varias intervenções para manutenção. A resistência de aquecimento do concentrador, aquecimento por irradiação, além de aquecer o concentrador, aqueceu e danificou a base da célula e a disposição dos reservatórios são distantes uns dos outros o que acarreta num maior comprimento das mangueiras de transferência. Na FIG.70b, observa-se varias bombas peristálticas e válvulas oxidadas devido ao vazamento de acido clorídrico e o desgaste das mangueiras das bombas peristálticas que fazem as transferências dos reagentes químicos.

No módulo de processamento desenvolvido (FIG.71), todas as transferências são feitas a vácuo, exceto na passagem pela resina que se utiliza bomba peristáltica pois o processo ocorre com vazão controlada.

- **Redução no tempo de processamento**

Pode-se observar na FIG.71, utilizando-se bomba de vácuo, que a montagem é mais simples do que mostrada na FIG.70 utilizando-se bomba peristáltica. Como se utiliza resistência para aquecimento do concentrado com transferência de calor por condução não há transferência para a base da célula e não afeta as placas de acrílicos sob as quais o módulo é montado. Com a nova configuração obtêm-se redução no tempo de transferência dos reagentes, e em alguns casos reduz-se cinquenta por cento e o tempo total de processamento em cerca de trinta por cento.

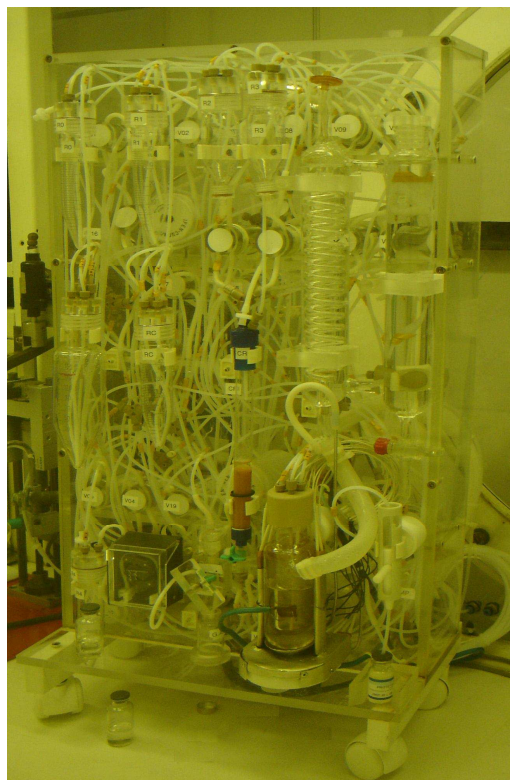


FIGURA 71- Módulo de processamento de ^{67}Ga , utiliza-se vácuo para transferências

- **Redução das intervenções**

Com a instalação do módulo de processamento de citrato de ^{67}Ga , além da redução no tempo de processamento obteve-se ganho no tempo de manutenção da célula, pois, as intervenções foram reduzidas consideravelmente. Em 2004 foram feitas 10 chamadas para intervenções enquanto que após a instalação do novo módulo em 2008 reduziu-se para zero o número de intervenções, no novo módulo de processamento (TAB.3). Os dados apresentados são chamadas técnicas para manutenção corretiva através de microcomputador no período de 2004 a 2009.

TABELA 3 - Número de chamadas(intervenções)

Ano	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Chamadas	10	22	20	4	0	6

- **Redução nas taxas de exposição**

Além da redução no tempo de processamento e redução de manutenção, um fator muito mais importante a ser considerado são as taxas de exposição nas quais os trabalhadores que intervieram nas células estiveram submetidos.

A TAB.4 refere-se a redução significativa das taxas de doses recebidas pelos trabalhadores.

Os resultados apresentados são o número de chamadas técnicas para manutenção corretiva no período de 2004 à 2009. As taxas de exposição obtidas a partir dos registros da equipe de proteção radiológica, referente a dois trabalhadores que entraram na célula “quente” de citrato ^{67}Ga , para manutenção ou adequação do novo módulo.

A (TAB. 4) ilustra estes fatores associados a taxa de dose por ano referente a dois trabalhadores.

TABELA 4 - Número de dose/ano

Ano	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Dose mSv	1,96	3,78	1,76	0,15	0,00	0,27

- **Redução das Mangueiras para transferência dos fluidos líquidos**

Pelas características da instalação no processamento do radiofármaco citrato de ^{67}Ga , baseado na flexibilidade das mangueiras de teflon, material adequado à aplicação em questão, principalmente por não ser atacado quimicamente pelos materiais envolvidos no processo, tornam as mangueiras de transferência, determinantes para o bom desempenho da planta de produção.

Pode-se observar na FIG.72 e no esquema da FIG.73 que devido ao uso de bomba peristáltica os comprimentos das mangueiras eram muito grandes, chegando a 300cm, pois, faz o seguinte percurso, sai do reservatório (R1), passando pela bomba peristáltica e válvula (V1) chegando ao reservatório (R2), o que não ocorre no novo módulo de processamento.

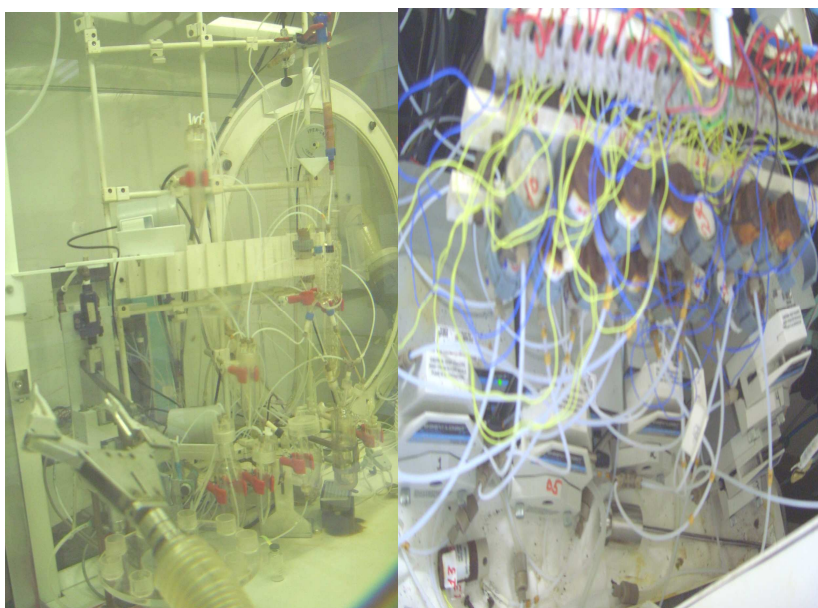


FIGURA 72 – Percurso das mangueiras

da mangueira muito grande chegando a 300cm.

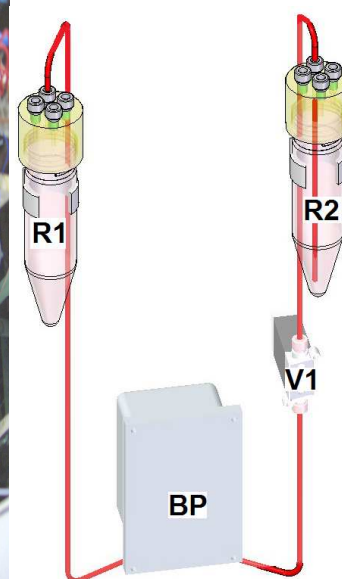


FIGURA 73– Percurso

Estas mangueiras são responsáveis pelo transporte dos reagentes necessários ao processamento químico e exercem papel fundamental na transferência dos produtos oriundos das várias etapas do processo.

Isto resulta dizer que, a racionalidade nestes comprimentos de mangueiras, atua diretamente no tempo de transferência dos produtos de um local para outro, ou seja, entre colunas, reservatórios, etc. Além disso, a

segurança com que estes produtos são transferidos, uma vez que está se falando de material radioativo, é fundamental para a operacionalidade da instalação. Neste sentido, o desenvolvimento em questão, primou por estabelecer um arranjo físico capaz de viabilizar o processo de forma segura e eficiente, refletindo em um menor tempo de produção, como podemos observar nas FIG.74 e 75.

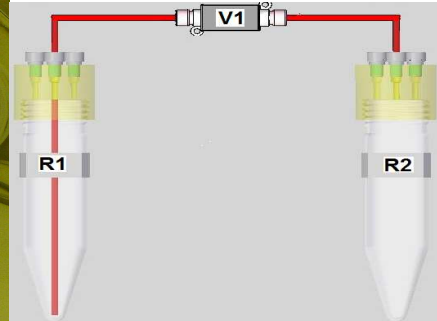
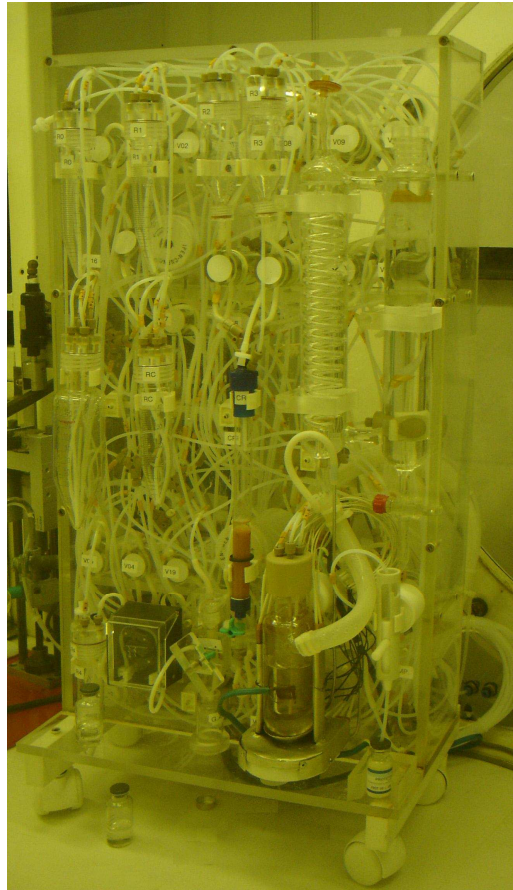


FIGURA 74 – Percurso das mangueiras

FIGURA 75 – Percurso da mangueira

Na FIG.74 e 75 mostra o percurso da mangueira saindo do reservatório R1, passando pela válvula V1 e chegando ao reservatório R2, com cerca de 40cm de comprimento (TAB.5).

TABELA 5 – Redução das mangueiras de processamento

Comprimento das mangueiras	
Sistema anterior	300cm
Módulo atual	40cm

- **Módulo de Processamento de ^{67}Ga**

O módulo de processamento de ^{67}Ga é compacto (FIG. 76), e utilizou-se acrílico e outros materiais plásticos como as abraçadeiras de PVC, suporte em Teflon, tampas em Peek e também materiais em vidro borossilicato, pois, apresentam maior inércia química. No desenvolvimento do Módulo de Processamento de ^{67}Ga , obteve-se ganhos na redução do tempo de processamento, redução nas intervenções, redução nas taxas de exposição e redução do comprimento das tubulações transferências dos fluidos líquido.

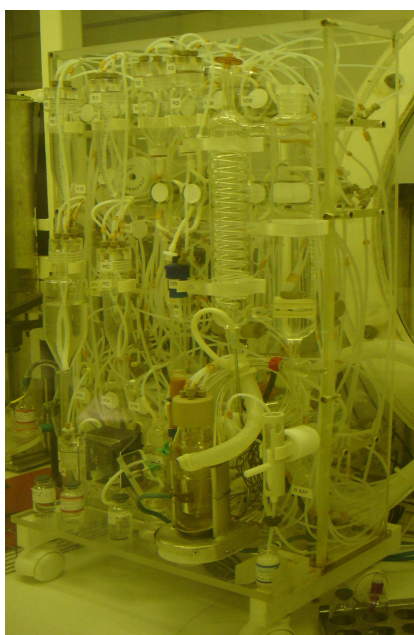


FIGURA 76 – Módulo de processamento de ^{67}Ga em funcionamento.

No módulo de processamento de ^{67}Ga , desenvolveu-se também um invólucro, sistema de aquecimento acoplado ao concentrador (FIG. 77).

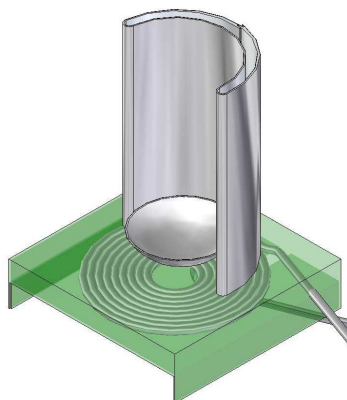


FIGURA 77 – Invólucro, sistema de aquecimento do concentrador.

5.1 Resultados no Processamento Químico do ^{67}Ga

- **Rendimento**

O citrato de ^{67}Ga , preparado na célula visto na FIG.70a e FIG.70b utilizando-se bomba peristáltica como técnica de transferência de líquido, apresentou um baixo rendimento no processo, $(85,0 \pm 8,1) \%$ em 10 lotes TAB.6.

TABELA 6 – Valores obtidos com bombas peristálticas, célula antiga ($n=10$)

ATIVIDADE (Ao) (GBq)	ATIVIDADE (Af) (GBq)	Rendimento (%)	ATIVIDADE(GBq) (Entregue)	Numeros doses
65,28	45,51	69,70	46,95	99
64,37	53,57	83,20	48,69	106
62,53	51,46	82,30	48,50	101
60,88	52,94	86,98	45,50	96
61,58	57,09	92,69	46,10	91
60,51	56,38	93,16	37,11	79
73,97	56,42	76,30	43,95	95
59,99	54,13	90,22	42,95	89
63,35	51,21	80,85	39,14	78
61,72	58,65	95,02	42,80	93
$X = 63,41$	53,72	85,00	44,17	93
$\sigma = 4,07$	3,81	8,13	3,81	9,0

Utilizando-se vácuo como técnica de transferência de líquido FIG.71, este valor chegou a $(93,0 \pm 4,5) \%$, conforme pode ser visto na TAB.7.

TABELA 7– Valores obtidos com vácuo, proposta do trabalho ($n=10$)

ATIVIDADE (Ao) (GBq)	ATIVIDADE(Af) (GBq)	Rendimento (%)	ATIVIDADE(GBq) (Entregue)	Numeros doses
61,79	58,42	94,57	51,87	100
62,71	54,68	87,24	52,83	111
58,68	57,53	98,02	45,14	111
59,94	59,01	98,47	44,14	94
56,57	48,65	85,98	46,38	105
58,64	54,13	92,36	49,24	99
58,64	53,65	91,51	49,87	114
58,56	56,38	96,14	35,81	60
58,66	52,28	89,17	49,54	104
58,56	56,83	96,92	48,84	105
$X = 59,27$	55,16	93,04	46,25	100
$\sigma = 1,76$	8,53	4,50	8,02	15,4

Comparando-se os rendimentos entre bomba peristáltica e vácuo como técnica de transferência de fluidos líquidos no processamento para obtenção do citrato de ^{67}Ga se obteve os resultados conforme TAB.8.

TABELA 8 – Produção Citrato de Gálio-67

Rendimento do processo (%)	
Bomba peristáltica	Vácuo
85,0 ± 8,1	93,0 ± 4,5

(n = 10)

Pode-se notar que quando o citrato de ^{67}Ga foi preparado na célula “quente” utilizando-se o vácuo como técnica de transferência de fluido líquido obteve-se rendimento superior comparando com transferência através de bomba peristáltica.

Estes valores podem ser atribuídos a perda da atividade na superfície interna das mangueiras e nas conexões, ou seja, o volume morto das mangueiras e conexões.

Foram distribuídas semanalmente uma média de (44,2 ± 3,8) GBq e (46,3 ± 8,0) GBq de ^{67}Ga -citrato produzidos com a bomba peristáltica e de vácuo, respectivamente, em aproximadamente 100 doses/lote, com calibração para 3 dias após a produção (TAB. 6 e 7).

- **Controle de Qualidade**

A pureza radioquímica de citrato ^{67}Ga foi $(95,52\pm 0,85)$ % em 15 lotes (TAB.9) e a esterilidade os resultados dos teste de pirogenio foram negativos em todos os ensaios.

Os procedimentos da rotulagem e de controle da qualidade para citrato de ^{67}Ga foram desenvolvidos, validados e simplificados para produções em grande escala pela Diretoria de Radiofarmacia do IPEN.

TABELA 9– Pureza Radioquímica do Citrato ^{67}Ga - ($n=15$)

^{67}Ga -Citrato (%)	$^{67}\text{Ga}^{3+}$ (%)
93,80	6,20
95,13	4,87
95,79	4,21
95,12	4,88
94,73	5,27
96,88	3,12
94,70	5,30
94,67	5,34
96,21	3,79
95,91	4,09
95,96	4,04
94,88	5,12
98,02	1,98
96,19	3,81
94,77	5,23
$\bar{x} = 95,82$	$\bar{x} = 4,48$
$\sigma = 0,85$	$\sigma = 1,02$

Atualmente o citrato de ^{67}Ga é produzido na célula “quente” utilizando-se vácuo como técnica de transferência de líquido. A melhoria do desempenho na célula foi obtido com o novo projeto diminuindo o comprimento das mangueiras obtendo-se maior rendimento e o menor tempo de processo.

6 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que, com a utilização de materiais adequados, como o acrílico, PVC, PEEK e aço inoxidável, reduziu-se a oxidação e, como consequência, facilitou-se a limpeza e manutenção da célula, evitando contaminações indesejáveis.

A substituição das bombas peristálticas por vácuo para a transferência dos reagentes teve por objetivo minimizar os efeitos de desgastes frequentes das mangueiras, evitando assim, o desprendimento de resíduos provocado pelo atrito dos roletes das bombas peristálticas e bloqueando a passagem pelas válvulas.

A diminuição do percurso das mangueiras empregadas nas transferências dos reagentes para os reservatórios, através de uma nova configuração no módulo, facilitou a limpeza da célula.

A automação teve como finalidade dar maior confiabilidade no processo, facilitando a operação e minimizando os riscos de erros humanos.

Com todos os itens citados acima, as manutenções foram reduzidas e, conseqüentemente, isto levou a uma redução da exposição à radiação dos técnicos nas intervenções.

Pode-se concluir que com a utilização de transferência de líquido através de vácuo e uma readequação da célula, o processo se mostrou ser eficiente, obtendo-se:

1. Menor tempo de processamento
2. Maior rendimento
3. Facilidade de manutenção
4. Redução nas intervenções
5. Facilidade de limpeza
6. Redução de riscos
7. Redução das doses tomadas pelos trabalhadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRÃO, A. **Operações de troca iônica**. São Paulo, Instituto de Energia Atômica, (Apostila da disciplina QFL-754, do curso de Pós graduação do Instituto de Química da USP). 1972.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Boas práticas para fabricação de medicamentos**. Brasília, 2010. (RDC 17, Diário Oficial da União, 19 abr. 2010).
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Boas práticas de fabricação de radiofármacos**. Brasília, 2009. (RDC 63, Diário Oficial da União, 23 dez. 2009).
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Registros de radiofármacos**. Brasília, 2009. (RDC 64, Diário Oficial da União, 23 dez. 2009).
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Identificação para transporte terrestre, manuseio, movimentação e armazenamento de produtos**. Rio de Janeiro, ABNT, 2009. (ABNT NBR 7500).
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Transporte terrestre de produtos perigosos – Terminologia**. Rio de Janeiro, ABNT, 2005. (ABNT, NBR 7501).
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Transporte terrestre de produtos perigosos – Ficha de emergência e envelope – Características, dimensões e preenchimento**. Rio de Janeiro, ABNT, 2009. (ABNT, NBR 7503).
- BOTET, J. **Boas práticas em instalações e projetos farmacêuticos**. São Paulo, RCN, 2006.
- BRASIL - 1988. Resolução CNEN - 13/88. **Transporte de Materiais Radioativos**. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/mostra-norma.asp?op=501>>. Acesso em: 27 jun. 2010.
- BRASIL - 2004. **Agência Nacional de Transportes Terrestres (ANTT)**. Resolução 420 de 12 de fevereiro de 2004. Disponível em: http://www.antt.gov.br/resolucoes/00500/resolucao420_2004.htm. Acesso em: 27 jun. 2010.

- BROWN, L C. **Chemical processing of cyclotron produced ^{67}Ga** . *Int. J. Applied. Radiat. Isot.*,v.22, p.710-713, 1971.
- CARLOS, E. P. **Pirâmide da automação**. Disponível em: <http://www.ece.ufrgs.br/~fetter/ele00012/profibus.pdf> . Acesso em: 22 jun. 2010.
- CHANDRA, R. **Introductory Physics in Nuclear Medicine**. 4ed.. Philadelphia: Lea e Febiger, p. 9-170, 1992.
- CONTEMP. **Medição, controle e monitoramento de processos industriais**, (Manual de Instruções CPM45 controlador de temperatura). Disponível em: <http://www.contemp.com.br/produto/cpm45/>. Acesso em 25 mai. 2010. (catalogo eletrônico)
- DAHL J.R.; TILBURY R.S. **The use of a compact, multi-particle cyclotron for the production of ^{52}Fe , ^{67}Ga , ^{111}In and ^{123}I for medical purposes**. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*,23, p. 431, 1972.
- DBK USA INC. **Elemento de aquecimento PTC**. Disponível em: <http://www.dbk-usa.com/products/ptcheaters/ptcheaters.htm>. Acesso em 27 mai. 2010. (catalogo eletrônico).
- DV TECNOLOGIA. **PTC Heater , Pastilha de Aquecimento**. Disponível em: <http://www.dvtecnologia.com.br/produtos.asp?sck=9>. Acesso em 27 mai. 2010. (catalogo eletrônico).
- FESTO BRASIL. **Sensores indutivos**. Disponível em:<http://www.festo.com/INetDomino/br/pt/bada09c9fd90eeb2c1256f34004f0dbb..>htm Acesso em 27 mai. 2010.(catalogo eletrônico).
- FESTO BRASIL. **Sensores Ópticos**. Disponível em:<http://www.festo.com/INetDomino/br/pt/56e6bc77842d39c5c1256f3400570daa>htm, Acesso em 27 mai. 2010. (catalogo eletrônico).
- FESTO BRASIL. **Cilindros / Atuadores**. Disponível em:<http://www.festo.com/INetDomino/br/pt/96b25a7fcad1b85cc1256f2e0047ee69>htm Acesso em 27 mai. 2010. (catalogo eletrônico).
- FESTO BRASIL. **Terminal de válvulas série CPV**. Disponível em: <http://www.festo.com/INetDomino/br/pt/38fa99e85547f5e3c1256f2d005f7017.htm> Acesso em 27 mai. 2010. (catalogo eletrônico).
- FESTO BRASIL. **Preparação de Ar**. Disponível em: <http://www.festo.com/INetDomino/br/pt/4e3b885fe4c66c5cc1256f5500515cbe.htm>. Acesso em 27 mai. 2010. (catalogo eletrônico).
- GOMINDE, F.A.C. e NETTO, M.L.A. **Introdução a automação industrial informatizada**, p. 12-115, Buenos Aires, Ed. Kapeluz,1987.

- HAMILTON COMPANY. **Manual do usuário, série Microlab 500, Instrumentos de precisão.** Disponível em: www.hamiltoncompany.com/.../ML500B_Manual_Portuguese.pdf. Acesso em 25 mai.2010. (catálogo eletrônico).
- HUPF H.B. ; BEAVER J.E. **Cyclotron production of carrier-free gallium-67.** *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* , 21, p.75, 1970.
- INTERNATIONAL AIR TRANSPORT ASSOCIATION (IATA). **Dangerous Goods Regulations.** Resolution 618, Attachment "A". 48th ed. Montreal: IATA, 823p, 2007.
- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY (IAEA). **Radioisotope handling facilities and automation of radioisotope production,** Viena, IAEA, 65p, 2004.
- INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – IPEN. **Catálogo de radioisótopos e radiofármacos para Medicina Nuclear,** Radioisótopos para Braquiterapia, 2007.
- INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Apostila da disciplina TNA 5775, **Ciclotrons e Sistemas de Irradiação Utilizados na Produção de Radioisótopos** , 2007.
- JIMENEZ, L. **Microbiological contamination control in the pharmaceutical industry.** New York: Marcel Dekker, . 310p, 2004.
- KAPLAN, W.D. **Editorial: Residual mass and negative gallium scintigraphy in treated lymphoma: When is the gallium scan really negative.** *J. Nucl. Med.* **31**, p.369, 1990.
- LARSON, S.M.; RASEY, J.S; ALLEN, D.R; NELSON N.J.GRUNBAUM Z., HARP G.D. and WILLIAMS D.L. **Common pathway for tumor cell uptake of gallium-67 and iron-59 via transferrin receptor.** *J. Natl. Cana. Inst.*, 64, p. 41-53, 1980.
- MORAES, C. C. ;CASTRUCI, P. L., **Engenharia de automação industrial,** Ed. LTC, p. 16-258, 2001.
- NAGAME Y., UNNO M., NAKAHARA H. ; MURAKAMI Y. **Production of ⁶⁷Ga by alpha bombardment of natural zinc.** *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **29**, p.615, 1978.
- NASH, R.A.; WACHTER, A.H. **Pharmaceutical process validation.** 3. ed. New York: Marcel Dekker, 2003. 860p.
- NATALE,F. **Automação industrial,** Ed. Érica,p.3,1995.

- NEIRINCKX, R. D. ; MERWE, M. J. **Production of iron-free and carrier-free gallium-67.** *Radiochem. Radioanal. Lett.* , 7(1),p.31-35, 1971.
- NEUMANN R.D., KEMP J.D. ; WEINER R.E. **Gallium-67 imaging for the detection of malignant disease.** In *Diagnostic Nuclear Medicine*, Sandler M.P. Coleman R.E. Wackers, F.J.Th, Patton, J.A., Gottschalk A., Hoffer P.B. (eds), 3rd ed., Williams& Wilkins, Baltimore, p.1243-1260, 1995.
- PARKER HANNIFIN CORPORATION. Compumotor OEM , **motor de passo**(manual de software OEM),1997.
- PARKER HANNIFIN CORPORATION. **Drive/Indexer OEM750**, (manual de instalação do drive e motor de passo), 1997.
- PRESSMAN, R.S., **Engenharia de software**, São Paulo, Ed. Makron Books,1995.
- SANTOS, E. E. **Estudo da separação de Ga e Zn por meio de resinas trocadoras e de adsorção de íons. Obtenção de ⁶⁷Ga para uso em medicina nuclear**,1995. Dissertação(Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP, São Paulo. 70p. Disponível em: <http://pintassilgo2.ipen.br/biblioteca/teses/20880.pdf> > acesso em: 12 janeiro 2010.
- SHUNG, K.K.; SMITH, M.B. ;TSUI, B. **Principles of medical imaging.** California: Academic Press,n.1, p. 164-207, 1992.
- SILVA, R. B., **Compressores, bombas de vácuo e ar comprimido.** 2 ed., p. 101-199, Gremio Politécnico, São Paulo,1980.
- SILVESTER, D. J.; THAKUR, M. L. **Cyclotron production of carrier-free gallium-67.** *Int. J. Appl. Radiât. Isot.*, 21 p.630-1. 1970.
- SORENSON, J.A. ; PHELPS, M.E. **Physics in nuclear medicine.** Philadelphia: W.B. Saunders Company, n.2, p. 13-21, 143-151, 391-451, 543-548,1987.
- SZELECSÉNYI F., TÁRKÁNYI F., KOVÁCS Z., BERGMAN J., HELIUS S.J.; SOLIN O. **Production of ⁶⁶Ga and ⁶⁷Ga at a compact cyclotron.** *Acta Radiologica Suppl.* ,**367**, p.62, 1991.
- TECHNO PUMP. **Tecnologias para bombeamento.** Disponível em: <http://www.technopump.com.br/produtos/11/44/peristalticas.html> Acesso em 27 mai. 2010. (catalogo eletrônico).
- WATSON-MARLOW PUMPS GROUP – **Bombas peristálticas**, Disponível em: www.watson-marlow.com/pdfs-global/b-oem100-us-01.pdf Acesso em jun 2010. (catalogo eletrônico).

- WEINER R.E. ; THAKUR M.L. **Metallic Radionuclides: Applications in diagnostic and therapeutic nuclear medicine.** *Radiochim. Acta*,. 70/71, p. 273-287, 1995.
- WEINER R.E. The **mechanism of ^{67}Ga localization in malignant disease.** *Nucl. Med. Biol.*, 23, p. 745-751, 1996.
- ZOLLE, I. **Technetium-99m pharmaceuticals. Preparation and quality control in nuclear medicine.** Viena, Springer, p.345, 2007.