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

ESTUDOS DE TÉCNICAS DE CONCENTRAÇÃO DA ATIVIDADE DE ^{99m}Tc ELUÍDO DE GERADORES DE ^{99}Mo/^{99m}Tc TIPO GEL

Katia Noriko Suzuki

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Doutor em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear- Aplicações.

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Jr.

SÃO PAULO
2009

O valor das coisas não está no tempo em que elas duram,
mas na intensidade com que acontecem.
Por isso existem momentos inesquecíveis,
coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis".
Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares pela oportunidade concedida para a realização deste trabalho.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo apoio financeiro.

À Dra. Érika T. P. Kasai e ao Dr Edson M. Boasquevisque pela oportunidade dada na área da Medicina Nuclear sendo responsável pelo início do caminho deste trabalho. À todos os funcionários da Medicina Nuclear da UERJ e da Radiofarmácia do INCA que encorajaram a trilhar este caminho tão diferente da aréa da Biologia.

Ao Dr. João Alberto Osso Júnior pela orientação deste trabalho, acolhida sempre paciente, compreensiva, solidária, disposição e bom humor para discutir e enfrentar os problemas de toda ordem e acima de tudo por ser um orientador que visa o crescimento acadêmico do bolsista num ambiente social saudável.

À Diretoria de Radiofarmácia (DIRF), à direção e a todos seus funcionários pelo apoio prestado desde a época de estagiária e ao estímulo em direção ao desenvolvimento deste trabalho.

À Gerência de Controle de Qualidade de Radiofármacos onde foram realizados alguns controles de qualidade, à todos seus funcionários e um agradecimento especial pela orientação no controle químico das amostras e pela amizade para Patrícia e para Cláudia Castanheira, Pires, Alberto, Zé, Marcelo e tantas outras pessoas que me acompanharam desde o início desta jornada.

À Gerência de Produção de Radiofármacos onde todo o trabalho experimental foi realizado, à todos seus funcionários que pelo apoio prestado foram responsáveis pela realização deste trabalho e em especial para Nestor, Regina e todo o grupo das colunas e de todos os outros setores. Agradecimento especial para o Wagner Nieto pela construção do sistema automático de concentração experimental e pelo desenvolvimento do protótipo do sistema de concentração acoplado ao gerador de gel.

Às Secretárias e demais funcionários administrativos da Diretoria de Radiofarmácia (DIRF) e em especial à Fátima que consegue tornar o dia-a-dia deste trabalho sempre mais alegre.

Aos funcionários da Biblioteca e da Comissão de Pós-graduação pelos serviços prestados.

Aos Adolfo e Paulo e funcionários do Reator pela irradiação das amostras de gel.

À Yasko e aos funcionários do Centro de Tecnologia das Radiações pela radioesterilização dos componentes do sistema de concentração.

À Estação Ciência (USP) pelo estágio e apoio financeiro num momento difícil mas também responsável pelo crescimento pessoal através das novas amizades estabelecidas (Carmen, Ivo, Gustavo, Edelci, Myrna, Luciano, Job, Mirian, Lucena, Cléber, Talita, Pigozzo e todos os supervisores, monitores e funcionários....) e também pelo contato com o público escolar ampliando a aplicação do conhecimento adquirido neste trabalho na área educacional.

Ao Programa PAE (USP) pela oportunidade de por duas vezes poder receber orientações muito especiais da profa. Dra Selma Guedes e da profa. Dra. Ana Maria P. L. Gordon que com muito interesse e dedicação visam a formação do bolsista na pesquisa e proporcionando também uma experiência didática com a graduação visando à docência para o ensino superior.

Aos docentes do IPEN pela ampliação e aprofundamento nos conhecimentos teóricos da área nuclear e em especial ao prof. Dr. Afonso Rodrigues de Aquino por tornar possível a realização do estágio na Estação Ciência e pelas conversas que sempre ampliam o conhecimento na área de Ciência. À profa. Dra. Kayo Okazaki por apoiar meu pedido de bolsa à FAPESP.

As amigas do !PEN companheiras de salinha, Tania, Graciela, Carla, Renata, Samanta, Paula, Giovana, Vanessa e Bárbara que estiveram em todos os momentos neste longo caminho para a realização deste trabalho. Outras não tão perto, como Laura, Josefina, Kátia, Rosa e Solange, pela amizade e colaboração neste trabalho e muitas outras amizades feitas dentro do universo do IPEN, Rodrigo II, Renato, Marcela, Akin e fora como a Lucilena R. Monteiro.

Aos meus pais, irmãos e familiares pelo apoio e incentivo constantes.

Ao Dr. Jorge Wagner Esteves da Silva que desde os tempos de UERJ tentou sempre ensinar os mistérios da física nuclear, acompanha muito de perto o desenvolvimento deste trabalho com apoio e crítica construtiva e que atualmente como namorado de infinita paciência aguarda o término muito esperado deste trabalho.

A todos aqueles que, de uma maneira ou de outra, ajudaram e acreditaram na realização deste trabalho.

ESTUDOS DE TÉCNICAS DE CONCENTRAÇÃO DA ATIVIDADE DE ^{99m}Tc ELUÍDO DE GERADORES DE ^{99}Mo/^{99m}Tc TIPO GEL

Katia Noriko Suzuki

RESUMO

Uma média de 80 % dos radiofármacos usados nas clínicas são marcados com ^{99m}Tc por suas propriedades físicas adequadas e fácil obtenção através de geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc. A Diretoria de Radiofarmácia (DIRF) do IPEN-CNEN/SP desenvolveu um gerador cromatográfico tipo gel de MoZr com ^{99}Mo produzido pela da reação ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo que ocorre no reator Nuclear IEA-R1 do IPEN-CNEN/SP. O gel é composto de molibdato de zircônio com volume de eluição de 12 mL com uma atividade de 11100 MBq (300 mCi) produzindo uma concentração radioativa de 925 MBq (25 mCi)/mL. O gerador de fissão produz uma concentração radioativa maior, de 1850 MBq (50 mCi)/mL. Pretende-se com esse trabalho desenvolver um gerador ^{99} Mo/^{99m}Tc tipo gel com a qual se possa eluir ^{99m}Tc obtendo-se uma concentração radioativa adequada para atender a demanda de mercado sem perder a qualidade. Foram desenvolvidos dois tipos de sistemas de concentração o único e o em série. O sistema mais adequado para o gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc do tipo gel de MoZr estéril e automatizado à vácuo foi o sistema de concentração em série utilizando o cartucho Dionex 2,5 cc/QMA. O gerador de gel é eluído com 10 mL de solução de NaCl 0,1 % sendo o pertecnetato retido no cartucho aniônico QMA e eluído com 4 mL de solução de NaCl de 0,9 %. O processo dura no máximo 30 minutos. A eficiência de eluição do sistema de concentração foi de 90 %. No início de 2009 aconteceu uma crise mundial do abastecimento de ^{99}Mo fazendo com que surgisse a necessidade do desenvolvimento de tecnologias alternativas para a produção de geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc utilizando ^{99}Mo produzido por fissão ou o desenvolvimento de um método adequado para estender a vida útil deste gerador. Os resultados deste trabalho mostraram que é possível utilizar o mesmo sistema de concentração desenvolvido para o gerador de gel, o que levará a um fator de concentração de 3 para o ^{99m}Tc eluído.

STUDIES OF TECHNIQUES FOR THE POST-ELUTION CONCENTRATION OF ^{99m}Tc OBTAINED FROM GEL TYPE ^{99}Mo/^{99m}Tc GENERATORS

Katia Noriko Suzuki

ABSTRACT

On average 80% of the radiopharmaceuticals used in Nuclear Medicine are labeled with ^{99m}Tc due to its physical properties and easy attainment through of ^{99}Mo/^{99m}Tc generators. The Directory of Radiopharmacy (DIRF) of IPEN-CNEN/SP developed a gel type chromatographic generator of MoZr with ^{99}Mo produced by ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo reaction that occurs at the IEA-R1 Nuclear Reactor. The gel is composed of zirconium molibdate with elution volume of 12 mL with an activity of 11100 MBq (300 mCi) producing a radioactive concentration of 925 MBq (25 mCi)/mL. The fission generator gives a higher radioactive concentration around 1850 MBq (50 mCi)/mL. The aim of this work is to study a system of post-elution concentration of ^{99m}Tc for the attainment of a high enough radioactive concentration to meet the demands of the market, with a proved quality. Two types of systems of post-elution concentration were developed: the single and the tandem. The most appropriate system for the gel generator of ^{99}Mo/^{99m}Tc, being at the same time sterile and vacuum automated, was the tandem system using Dionex 2.5 cc/QMA cartridges. The gel generator is eluted with 10 mL of solution of 0.1% NaCl and the pertechnetate anion is retained in the QMA cartridge and further eluted with 4 mL of saline. The process takes no more than 30 minutes. The elution efficiency of the system of concentration was 90 %. At the beginning of 2009 a global crisis in the supply of ^{99}Mo took place making it necessary the development of alternative technologies for the production of ^{99}Mo/^{99m}Tc generators using fission produced ^{99}Mo and the development of an appropriate method to extend the useful life of this generator. The results of this study showed that the same system developed for the post- concentration of the gel generator can be employed for the fission generator, using the tandem system, giving a concentration factor of 3 for the elution of ^{99m}Tc.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 Curva de decaimento e crescimento do gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ em equilíbrio transiente..... 06
FIGURA 2 Gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ sem blindagem (1958)..... 07
FIGURA 3 Evolução da demanda de produção de gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$.. 10
FIGURA 4 Decaimento radioativo do ^{99}Mo..... 10
FIGURA 5 Esquema detalhado do interior do gerador de $^{188}W/^{188}Re$ (Polatom) com blindagem..... 15
FIGURA 6 Desenho esquemático do gerador de gel de MoZr (1981)..... 18
FIGURA 7 Gerador de $^{188}W/^{188}Re$ a base de alumina e sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série..... 27
FIGURA 8 Esquema detalhado de funcionamento do sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série eluído com acetato de amônio 0,3 $mol.L^{-1}$..... 28
FIGURA 9 Sistema semi-automático de concentração de ^{188}Re..... 32
FIGURA 10 Vista frontal da blindagem do sistema de concentração de ^{188}Re..... 32
FIGURA 11 Gerador de $^{188}W/^{188}Re$ com 3 colunas de alumina em série acopladas num sistema de concentração com coluna catiônica/aniônica em série..... 33
FIGURA 12 Sistema automatizado para a concentração de atividade de ^{188}Re com coluna catiônica/aniônica em série..... 34
FIGURA 13 Esquema detalhado de funcionamento do sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série eluído com solução de NaCl 0,9 %..... 39
FIGURA 14 Gerador com coluna de alumina ácida “jumbo” (40 g, 20x90mm) acoplada a um sistema de concentração com coluna aniônica DEAE celulose..... 41

FIGURA 15 Gerador com coluna de alumina ácida "jumbo" (40g, 20X90mm) acoplada a um sistema de concentração com coluna aniônica Dowex-1 seguida de uma coluna de AgCl..... 42
FIGURA 16 Sistema de concentração com coluna única de alumina para um gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel MoZr..... 44
FIGURA 17 Curva de eluição do gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ (IPEN-TEC)..... 56
FIGURA 18 Ilustração do processo de eluição para a determinação dos parâmetros de eluição..... 56
FIGURA 19 Gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ comercializado pelo IPEN-CNEN/SP... 57
FIGURA 20 Processo de eluição do gerador de alumina..... 58
FIGURA 21 Solução de Mo a 50°C com agitação..... 59
FIGURA 22 Adição de Zr gota a gota..... 59
FIGURA 23 Gel de MoZr seco no vidro de relógio..... 60
FIGURA 24 Gel de MoZr quebrado..... 60
FIGURA 25 Gel de MoZr..... 61
FIGURA 26 Gel de MoZr em recipiente de alumínio sendo pesado em balança..... 61
FIGURA 27 Gel de MoZr em coluna de vidro com torneira..... 62
FIGURA 28 Gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel de MoZr montado em coluna de vidro..... 63
FIGURA 29 Ilustração do processo de eluição para a determinação dos parâmetros de eluição..... 64
FIGURA 30 Calibrador de dose (CRC-10BC, CAPINTEC Inc., USA e blindagem de chumbo para medida de ^{99}Mo..... 66
FIGURA 31 Detector de germânio hiperpuro (HPGe), modelo GX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., USA..... 67
FIGURA 32 Transições de energia..... 71
FIGURA 33 Esquema de formação do plasma..... 72
FIGURA 34 Esquema dos 3 tubos de quartzo da fonte de plasma..... 72
FIGURA 35 Sistema óptico do ICP–OES (Varian – VISTA)..... 73
FIGURA 36 Fitas de papel em cubas cromatográficas..... 75
FIGURA 37 Configuração do suporte cromatográfico..... 75
FIGURA 38 Etapas do processo de extração em fase sólida..... 83

FIGURA 39 Detalhes de um cartucho aberto..... 86
FIGURA 40 Formatos empregados em SPE..... 87
FIGURA 41 Da esquerda para a direita cartucho SepPak neutra, SepPak ácida, Alltech, Dionex 2,5cc, Dionex 1,0 cc, QMA e QMA Light..... 87
FIGURA 42 Simulação de eluição do gerador tipo gel..... 88
FIGURA 43 Processo de eluição de ^{99m}Tc concentrado..... 89
FIGURA 44 Sistema de concentração de cartucho único..... 91
FIGURA 45 Representação esquemática do sistema de concentração com cartucho único..... 91
FIGURA 46 Sistema de concentração de cartucho em série..... 93
FIGURA 47 Sistema automatizado mostrando a eluição do gel + fase de retenção (A)..... 94
FIGURA 48 Sistema automatizado mostrando a fase de liberação do ^{99m}Tc (B)..... 95
FIGURA 49 Representação esquemática do sistema de concentração no modo automatizado..... 96
FIGURA 50 Desenho em perspectiva do irradiador multipropósito do IPEN-CNEN/SP..... 98
FIGURA 51 Cartuchos prontos para o processo de autoclavagem..... 99
FIGURA 52 Configuração do suporte cromatográfico do papel Whatman 3 MM/acetona..... 100
FIGURA 53 Curva de eluição do gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc (IPEN-TEC)..... 102
FIGURA 54 Rendimento de eluição padrão do gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc do IPEN-CNEN/SP..... 103
FIGURA 55 Curvas de eluição para a DIW, acetona e solução de NaCl 0,9% do gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc tipo gel..... 103
FIGURA 56 Rendimento de eluição de ^{99m}Tc em gerador de gel utilizando diferentes solventes..... 104
FIGURA 57 Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador utilizando sistema de concentração com cartucho QMA light..... 113
FIGURA 58 Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador utilizando sistema de concentração com cartucho QMA..... 116

FIGURA 59 Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador utilizando sistema de concentração com cartucho SepPak Ácida..... 120
FIGURA 60 Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina utilizando sistema de concentração com cartucho (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida)..... 124
FIGURA 61 Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador de gel utilizando sistema de concentração com cartucho (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida)..... 127
FIGURA 62 Estudo comparativo do eluente NaCl 0,1 % com outros eluentes do gerador de gel MoZr..... 128
FIGURA 63 Cartucho Dionex 2,5 cc com deposição de AgCl..... 130
FIGURA 64 Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador de gel utilizando sistema de concentração em série com cartuchos (Alltech/QMA e Dionex 2,5 cc/QMA)..... 132
FIGURA 65 Média ± DP do tempo total dos modos operacionais do sistema de concentração de cartucho único (QMA)..... 134
FIGURA 66 Média ± DP do tempo total dos modos operacionais do sistema de concentração em série Alltech/QMA..... 135
FIGURA 67 Média ± DP do tempo total dos modos operacionais do sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA..... 136
FIGURA 68 Cartucho Dionex 2,5 cc normal e irradiado..... 137
FIGURA 69 Foto dos cartuchos após o processo de autoclavagem..... 138
FIGURA 70 Média ± DP do tempo total do sistema de concentração de cartucho único (QMA) com os cartuchos esterilizados..... 139
FIGURA 71 Média ± DP do tempo total do sistema de concentração em série Alltech/QMA com cartuchos esterilizados..... 140
FIGURA 72 Média ± DP do tempo total do sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA com cartuchos esterilizados..... 142
FIGURA 73 Curva de calibração típica para o Mo..... 143
FIGURA 74 Curva de correlação entre as quantidades de Mo e Al presentes no eluído do sistema de concentração único..... 145
FIGURA 75 Cadeia de produção do ^{188}W..... 150
FIGURA 76 Cromatografia em papel do eluído de ^{99m}Tc, solvente: NaCl 0,9 %..... 154

FIGURA 77 Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc a base de alumina utilizando 20 mL de solução de NaCl 0,1%.... 157
FIGURA 78 Eficiência de eluição diária de ^{99m}Tc utilizando os sistemas de concentração em série (Dionex 2,5 cc/QMA Light e Dionex 2,5 cc/QMA)..... 158
FIGURA 79 Vista frontal da tampa do gerador com os novos elementos do sistema de concentração..... 161
FIGURA 80 Vista geral do gerador com os novos elementos do sistema de concentração..... 161

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Kits produzidos pelo IPEN-CNEN/SP..... 03
TABELA 2 Geradores de Radionuclídeos de aplicação na área de saúde.. 06
TABELA 3 Isótopos radioativos de rênio..... 24
TABELA 4 Métodos de separação de ^{99m}Tc de ^{99}Mo, modo operacional dos geradores e suas perspectivas futuras..... 48
TABELA 5 Tipos de eluição..... 58
TABELA 6 Tipos de eluição..... 64
TABELA 7 Limites de impurezas radionuclídicas do ^{99}Mo a partir de ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo..... 68
TABELA 8 Limites de impurezas radionuclídicas produzidas pela fissão de ^{235}U..... 69
TABELA 9 Fotopicos das impurezas radionuclídicas com suas principais energias..... 69
TABELA 10 Parâmetros instrumentais e condições analíticas..... 74
TABELA 11 Naturezas das fases de um processo cromatográfico..... 77
TABELA 12 Avaliação do pH dos eluatos do gerador de gel de MoZr e do gerador de alumina..... 104
TABELA 13 Avaliação das impurezas químicas dos eluatos do gerador de gel de MoZr (L1) e do gerador de alumina..... 105
TABELA 14 Medidas de retenção (erro experimental) de ^{99m}Tc eluído do gerador de alumina em diversos sorventes..... 106
TABELA 15 Medidas de retenção (erro experimental) de ^{99m}Tc eluído do gerador de gel..... 106
TABELA 16 Medidas de liberação (erro experimental) do ^{99m}Tc da resina aniônica com diversos tipos de eluentes..... 108
TABELA 17 Medidas de liberação (erro experimental) do ^{99m}Tc da coluna aniônica com retenção em DIW..... 109
TABELA 18 Resultados de retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % com cartucho QMA light em gerador de alumina (medidas com erro experimental)..... 111

TABELA 19 Resultados de retenção em DIW com liberação em solução de NaCl 0,9 % em cartucho QMA light em gerador de gel (L1) (medidas com erro experimental)..... 112
TABELA 20 Médias dos resultados referentes à retenção em DIW e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartucho QMA..... 113
TABELA 21 Resultados de retenção em DIW e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina e gel em cartucho QMA (medidas com erro experimental)..... 115
TABELA 22 Médias diárias (n = 5) de resultados referentes à retenção em DIW e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartucho QMA..... 116
TABELA 23 Resultados de retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina com cartucho SepPak Ácida (medidas com erro experimental)..... 117
TABELA 24 Resultados de retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartucho SepPak Ácida com carga de 10 mL (medidas com erro experimental)..... 118
TABELA 25 Médias diárias de resultados referentes à retenção em DIW e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartucho SepPak Ácida..... 119
TABELA 26 Médias de resultados referentes à retenção em DIW e liberação em solução NaCl (0,9 %) diária do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina e de gel em cartucho SepPak Ácida..... 120
TABELA 27 Resultados de retenção e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartuchos QMA light e SepPak Ácida (medidas com erro experimental)..... 121
TABELA 28 Resultados de retenção e liberação em solução de NaCl 0,9% do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina com cartucho Alltech em série com os cartuchos QMA light, QMA e SepPak Ácida (medidas com erro experimental)..... 122
TABELA 29 Médias diárias (n = 2) de resultados referentes à retenção e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina em sistema de concentração em série..... 123

TABELA 30 Resultados de retenção e liberação em solução de NaCl 0,9% do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartuchos em série (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida) (medidas com erro experimental)..... 125
TABELA 31 Médias diárias de resultados referentes à retenção e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em sistemas de concentração em série..... 126
TABELA 32 Resultados de retenção em solução de NaCl 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 % de ^{99m}Tc obtido de gerador de gel de MoZr (P) com sistema de concentração (medidas com erro experimental)..... 129
TABELA 33 Médias diárias de resultados referentes à retenção em solução de NaCl 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 % de ^{99m}Tc obtido de gerador de gel com sistema de concentração em série..... 131
TABELA 34 Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração de cartucho único (QMA)..... 133
TABELA 35 Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração em série Alltech/QMA..... 134
TABELA 36 Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA..... 135
TABELA 37 Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração de cartucho único (QMA)..... 139
TABELA 38 Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração em série Alltech/QMA..... 140
TABELA 39 Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA..... 141
TABELA 40 Equações das curvas de calibração com os respectivos coeficientes de correlação e limite de detecção..... 143
TABELA 41 Resultados do estudo das impurezas químicas – Sistema de concentração único..... 144
TABELA 42 Resultados do estudo das impurezas químicas – Sistema de concentração em série..... 146

TABELA 43 Radionuclídeos encontrados no gel de MoZr irradiado e respectivas energias principais..... 148
TABELA 44 Resultados de impurezas radionuclídicas do gerador de gel de MoZr com sistema de concentração único com cartucho QMA (média ± SD)..... 149
TABELA 45 Resultados de ^{99}Mo(%) de gerador de gel de MoZr com sistema de concentração em série (Alltech/QMA) (média ± SD)..... 151
TABELA 46 Resultados de ^{99}Mo (%) de gerador de gel de MoZr com sistema de concentração em série (Dionex 2,5 cc/QMA) (média ± SD)..... 152
TABELA 47 Resultados do experimento com gerador com 6 g de gel MoZr..... 155
TABELA 48 Resultados da aplicação do sistema de concentração em série em geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc a base de alumina..... 157
TABELA 49 Tabela de concentração radioativa de gerador de alumina com sistemas de concentração em série..... 159
TABELA 50 Tabela de preços dos cartuchos (2007 a 2008 com IPI)..... 160

SUMÁRIO

Página

1 INTRODUÇÃO..... 01

1.1 ^{99m}Tc..... 02

1.2 Gerador de radionuclídeo..... 03

1.3 Gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc..... 07

1.4 Produção de ^{99}Mo..... 10

1.4.1 Reação de ativação neutrônica de ^{98}Mo..... 11

1.4.2 Fissão do urânio – 235..... 12

1.4.3 Cíclotron..... 12

1.5 Tipos de gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc..... 13

1.5.1 Gerador de sublimação de heptóxido de tecnécio..... 13

1.5.2 Gerador de extração de solventes..... 13

1.5.3 Gerador cromatográfico..... 14

1.6 Gerador cromatográfico de ^{99}Mo por fissão (alumina)..... 14

1.7 Gerador cromatográfico de ^{99}Mo por ativação neutrônica (alumina)..... 16

1.8 Gerador cromatográfico ^{99}Mo/^{99m}Tc tipo gel..... 17

1.8.1 Revisão bibliográfica do gerador cromatográfico ^{99}Mo/^{99m}Tc tipo gel..... 17

1.9 Gerador cromatográfico ^{188}W/^{188}Re..... 23

1.9.1 Revisão bibliográfica de sistemas de concentração radioativa de^{188}Re eluído de Gerador Cromatográfico ^{188}W/^{188}Re..... 25

1.10 Concentração radioativa de ^{99m}Tc eluído de geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc..... 36

1.10.1 Revisão bibliográfica de sistemas de concentração radioativa de ^{99m}Tc eluído de Gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc..... 37

1.11 Projeto de gerador $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel (IPEN-CNEN/SP)..... 46

2. OBJETIVOS..... 50

3 JUSTIFICATIVA..... 51

4 MATERIAIS E MÉTODOS..... 52

4.1 Materiais..... 52

4.2 Métodos..... 55

4.2.1 Parâmetros de avaliação do gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$..... 55

4.2.2 Gerador cromatográfico de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ de alumina..... 57

4.2.3 Gerador cromatográfico $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo Gel MoZr..... 58

4.2.4 Controle de qualidade do ^{99m}Tc eluído..... 64

4.2.5 Metodologia do sistema de concentração..... 77

4.2.5.1 Cromatografia por troca iônica..... 79

4.2.5.2 Extração em fase sólida (SPE)..... 82

4.2.6 Experimentos..... 88

4.2.6.1 Estudos de Retenção e Liberação de ^{99m}Tc em diferentes sorventes, de ^{99m}Tc obtido de geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ de alumina e gel..... 88

4.2.6.2 Sistemas de Concentração utilizando cartuchos de extração de fase sólida..... 90

4.2.6.2.1 Sistemas de concentração de cartucho único..... 90

4.2.6.2.2 Sistemas de concentração de cartucho em série..... 92

4.2.7 Modo de operação do fluxo de eluição nos sistemas de concentração por meio de cartuchos..... 94

4.2.8 Otimização do sistema de concentração..... 96

4.2.8.1 Eluição do gel MoZr com solvente de solução de NaCl a 0,1 %..... 96

4.2.8.2 Esterilização dos componentes dos sistemas de concentração..... 97

4.2.9 Marcação de kits liofilizados..... 99

4.2.10 Aplicação do sistema de concentração em série em geradores de alumina (IPEN-CNEN/SP)..... 101

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 102

5.1 Geradores..... 102

5.1.1 Eluição de ^{99m}Tc dos geradores cromatográficos de ^{99}Mo/^{99m}Tc de alumina e gel..... 102

5.2 Sorventes..... 106

5.2.1 Retenção de ^{99m}Tc nos sorventes..... 106

5.2.2 Liberação de ^{99m}Tc da coluna aniônica utilizando diversos eluentes..... 108

5.3 Sistema de concentração único..... 110

5.3.1 Sistema de concentração único – Cartucho QMA Light..... 110

5.3.2 Sistema de concentração único – Cartucho QMA..... 114

5.3.3 Sistema de concentração único - Cartucho SepPak Ácida..... 117

5.3.4 Sistema de concentração único : Retenção e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel (L1) e sistema de concentração com cartucho QMA light e SepPak Ácida..... 121

5.4 Sistemas de concentração em série..... 122

5.4.1 Sistema de concentração em série - Cartucho Alltech IC-Ag e cartuchos (QMA light, QMA e SepPak Ácida)..... 122

5.5 Estudos de eluição em solução de NaCl 0,1 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel de MoZr..... 128

5.6 Estudos dos sistemas de concentração em modo automatizado ou não..... 133

5.7 Estudo comparativo de métodos de esterilização para os componentes do sistema de concentração..... 137

5.8 Controle de Qualidade..... 143

5.9 Comparação de resultados com a Literatura..... 156

5.10 Aplicação do sistema de concentração em série em geradores de alumina (IPEN-CNEN/SP)..... 157

5.11 Montagem de um protótipo de gerador com sistema de concentração acoplado..... 160

6 CONCLUSÕES..... 162

ANEXO A – Tabela de decaimento do ^{99}Mo e crescimento do ^{99m}Tc para geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc do IPEN-CNEN/SP..... 164

ANEXO B – Tabela de características gerais de resinas, alumina e dos cartuchos comerciais utilizados neste trabalho..... 165

ANEXO C – Comparação de diferentes processos de concentração de ^{99m}Tc..... 167

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 170

1 INTRODUÇÃO

Radioatividade é a emissão espontânea de radiação pelos núcleos radioativos ou radionuclídeos. Muitas são as aplicações dos radionuclídeos, dentre elas a produção de energia elétrica por meio de reatores nucleares; na indústria, a esterilização de luvas cirúrgicas, ou na área da saúde onde o próprio material radioativo é incorporado ao meio biológico que se deseja estudar ou liga-se a componentes orgânicos/inorgânicos com composição química definida o que permite o seu rastreamento através de detetores de radiação adequados, podendo ser chamados de radiofármacos.

A medicina nuclear é a especialidade médica que usa os radiofármacos e os radionuclídeos para o diagnóstico e o tratamento das doenças. Ao contrário da radiologia convencional (radiografias, tomografias, ultra-som) que representa o método de imagem morfológico/anatômico, ela permite direta e indiretamente quantificar e ao mesmo tempo verificar o grau de metabolismo celular, a perfusão tecidual, a viabilidade de células neoplásicas, etc., enfim é um método de imagem funcional por excelência.

Para a produção de imagens a medicina nuclear lança mão de técnicas de tomografia computadorizada que se baseia em algoritmos matemáticos para a construção de imagens tridimensionais a partir de imagens planares. Dois tipos de técnicas tomográficas computadorizadas são usados e baseiam-se nos tipos de radionuclídeos empregados. Na técnica de SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) são usados radionuclídeos emissores-γ tais como o ^{99m}Tc, ^{123}I, ^{67}Ga e o ^{111}In. Para os emissores-β^+ como o ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{68}Ga e o ^{82}Rb, a técnica tomográfica é denominada de PET (tomografia por emissão de pósitrons) [1].

1.1 ^{99m}Tc

O tecnécio é um elemento químico pertencente ao grupo VII B da tabela periódica de número atômico 43, não ocorrendo na natureza e foi descoberto em 1937 por Segrè e Perrier. Foi fruto dos resultados de estudos de análise de amostras de molibidênio irradiadas no cíclotron do Laboratório de Radiação de Berkeley (hoje Laboratório Nacional Lawrence Berkeley) da Califórnia [2].

São conhecidos 21 isótopos do tecnécio, todos radioativos existindo referências de trabalhos com o ^{97m}Tc, ^{95m}Tc, porém o mais usado pela Medicina Nuclear é o radioisótopo ^{99m}Tc, por possuir excelentes propriedades físicas e químicas para o diagnóstico de doenças. As características físicas adequadas são a meia-vida física de 6,02 h e a emissão de um fóton γ principal de 140,5 keV. O ^{99m}Tc possui como características químicas a capacidade de existência em 8 diferentes estados oxidativos de –1 a +7. A estabilidade desses estados oxidativos dependem do tipo de ligantes e o meio químico da marcação. Os estados +7 e o +4 são os mais estáveis e estão presentes nos óxidos, tióis e pertecnetatos. O pertecnetato (TcO_4^-) é uma espécie quimicamente não reativa e geralmente não reage com nenhum ligante nesse estado de oxidação (+7). É necessário o uso de um agente redutor (cloreto estanoso, borohidrato de sódio, citrato estanoso, etc) para possibilitar a redução para espécies no estado oxidativo favorável à marcação com fármacos [3].

O tecnécio usado em medicina nuclear é obtido na forma de pertecnetato de sódio ($Na^{99m}TcO_4$) diretamente de um gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc através da eluição com solução estéril de NaCl 0,9 %. Sua aplicação clínica direta, sem marcação, abrange desde cintilografias de tireóide, glândula salivar, mucosa gástrica, ductos lacrimais e marcação *in vivo* de células sanguínas.

O radiofármaco, em geral, usado em medicina nuclear possui dois componentes: o radionuclídeo e o fármaco. A aplicação do radiofármaco é dada pelas características desses componentes onde o fármaco é responsável pela biodistribuição do radiofármaco após sua administração no paciente e o radionuclídeo deve emitir radiação que possa ser detectada por instrumentos adequados sendo a dose de radiação nos pacientes mínima. Os radiofármacos de

tecnécio são preparados pela adição de pertecnetato de sódio a um “kit” liofilizado (fármaco), que contém o composto a marcar, assim como outros reagentes necessários à reação (agente redutor) e outros excipientes (estabilizantes, antioxidantes,etc), na forma de liofilizado em atmosfera inerte de nitrogênio [4]. Na TAB. 1 estão os kits para a marcação com ^{99m}Tc produzidos pelo IPEN-CNEN/SP.

TABELA 1 – Kits produzidos pelo IPEN-CNEN/SP [5].

Kit	Uso clínico
Dextran - 500	Linfocintilografia
Dextran - 70	Linfocintilografia
Disida (ácido diisopropiliminodiacético)	Cintilografia hepatobiliar
DMSA (ácido dimercaptosuccínico)	Cintilografia renal
DTPA(ácido dietilenotriaminopentacético)	Cintilografia renal e cerebral
EC (etilenodicisteína)	Estudo da função renal
ECD (etilenodicisteína dietil éster)	Estudo de perfusão cerebral
Sn Coloidal (estanho coloidal)	Cintilografia hepática
Fitato (fitato de sódio)	Cintilografia hepática – pesquisa de nódulo sentinela)
GHA (glucoheptonato de cálcio)	Cintilografia renal e cerebral
MAA (macroagregado de soroalbumina)	Cintilografia pulmonar
MDP (metileno difosfonato de sódio)	Cintilografia óssea
Piro (pirofosfato de sódio)	Marcação de hemácias para cintilografia de pool sangüíneo Determinação do volume sangüíneo e cintilografia óssea
SAH (soroalbumina humano)	Pool sangüíneo e ventriculografia

1.2 Gerador de radionuclídeo [6]

Os geradores são uma importante fonte de radionuclídeos de meia-vida física curta com aplicações em medicina nuclear. É um sistema composto por 2 radionuclídeos dos quais um tem uma meia-vida longa (pai) que gera outro que tem uma meia-vida mais curta (filho). Os dois atingem um equilíbrio radioativo, com o passar do tempo. A atividade do sistema decresce com a meia-vida do nuclídeo pai e o princípio do gerador consiste na separação seletiva do nuclídeo filho. Esse tipo de

sistema torna possível o uso do radionuclídeo de meia-vida curta em um local distante do local de produção.

A cinética de crescimento e decaimento dos radionuclídeos obedecem a lei de decaimento radioativo:

$$N = N_0 . e^{-\lambda t} \text{ ou } \quad \mathrm{A} = \mathrm{A_0}.\mathrm{e}^{-\lambda \mathrm{t}} \qquad (1)$$

onde *N* e *A* representa o número de átomos e a atividade, respectivamente, num tempo *t* e N_0 e A_0 num *t* = 0 e λ é a constante de decaimento para o radionuclídeo. A meia-vida física $T_{1/2}$ é relacionada com λ:

$$T_{1/2} = \frac{ln2}{\lambda} = \frac{0.6935}{\lambda} \qquad (2)$$

Geralmente o número 1 subscrito é o radionuclídeo pai e o 2 o filho. Assim N_1 é:

$$-\left(\frac{\partial N_1}{\partial t}\right) = \lambda_1 . N_1 \qquad \text{e} \qquad N_1 = N_1^0 . e^{-\lambda_1 t} \qquad (3)$$

onde N_1^0 representa o valor de N_1 no *t* = 0. O fillho é formado pelo decaimento do pai e decai com taxa de $\lambda_2 N_2$:

$$-\left(\frac{\partial N_2}{\partial t}\right) = \lambda_1 . N_1 - \lambda_2 . N_2 \qquad (4)$$

$$\left(\frac{\partial N_2}{\partial t}\right) = \lambda_2 . N_2 - \lambda_1 . N_1^0 . e^{-\lambda_1 t} \qquad (5)$$

As equações *(4)* e *(5)* são derivadas de primeira ordem e então integrando e considerando que no t= 0, N_2^0 = 0, têm -se:

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} . N_1^0 \left(e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}\right) \text{ ou } A_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} . A_1^0 \left(e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}\right) \qquad (6)$$

Supondo que o par pai–filho seja o $^{99}Mo/^{99m}Tc$ o equilíbrio é portanto transiente ou seja ($T_{1/2,1} > T_{1/2,2}$ isto é $\lambda_1 < \lambda_2$):

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} . N_1^0 \left(e^{-\lambda_1 t}\right) \qquad \text{ou} \qquad A_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot A_1^0 \cdot e^{-\lambda_1 t} \qquad (7)$$

Desde que $N_1 = N_1^0 . e^{-\lambda_1 t}$, a relação entre o número de átomos dos radionuclídeos será:

$$\frac{N_1}{N_2} = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_1} \qquad (8)$$

e, conseqüentemente, a relação das atividades dos radionuclídeos no equilíbrio será:

$$\frac{A_1}{A_2} = 1 - \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \qquad (9)$$

Após atingir o equilíbrio, onde a taxa de decaimento do filho é igual à sua taxa de formação, o filho decairá com a meia-vida física do pai, como mostra a (FIG. 1).

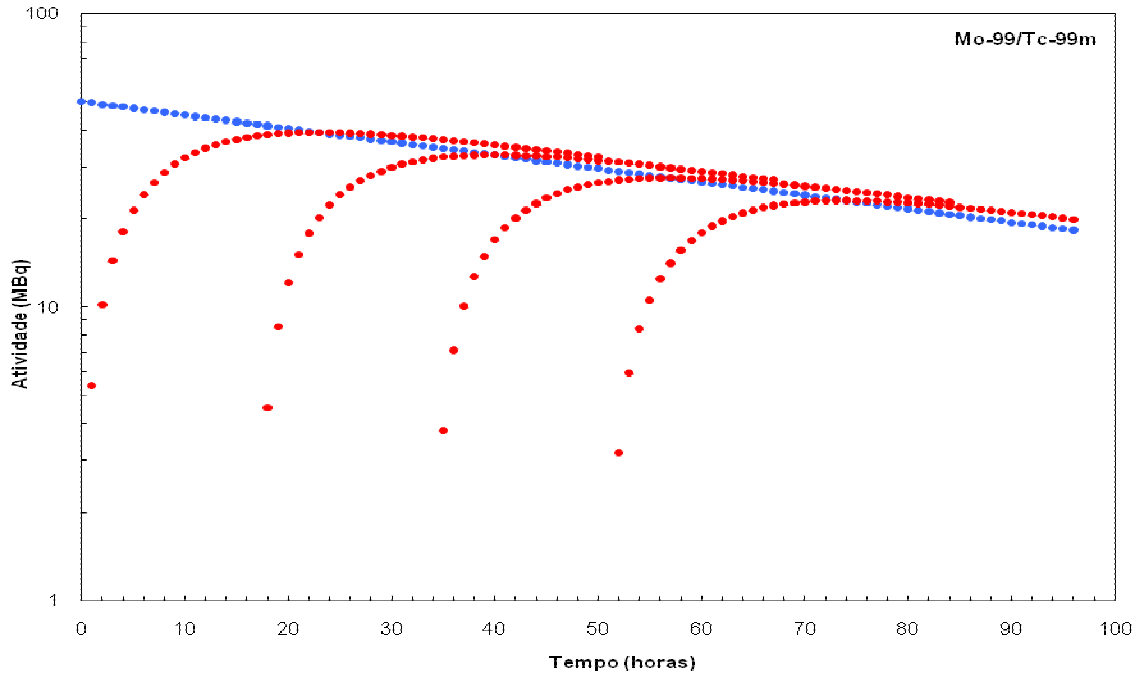


FIGURA 1 – Curva de decaimento e crescimento do gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ em equilíbrio transiente.

Os geradores de radionuclídeos utilizados na medicina nuclear podem ser classificados, de acordo com a TAB. 2, de diferentes maneiras: quanto ao modo de produção do radionuclídeo pai, o modo de decaimento e meia-vida física ou em sua aplicação na área médica.

TABELA 2 - Geradores de Radionuclídeos de aplicação na área de saúde [6].

Gerador	Nuclídeo pai			Nuclídeo filho		
	$T_{1/2}$	Modo de produção	Decaimento principal	$T_{1/2}$	Emissão principal	Aplicação
$^{68}Ge/^{68}Ga$	270,8 d	Acelerador	CE	1,135 h	β^+	PET
$^{90}Sr/^{90}Y$	28,5 a	Reator, f	β^-	2,671 d	β^-	ERT
$^{99}Mo/^{99m}Tc$	2,7477 d	Reator, f	β^-	6,006 h	γ	SPECT
$^{188}W/^{188}Re$	69,4 d	Reator	β^-	16,8 h	β^-	ERT
$^{225}Ac/^{213}Bi$	10,0 d	Família radioativa	α	45,6 min	β^-,α	ERT

CE (captura eletrônica); TI (transição isomérica); β^+ (se a CE < 50 %); f (fissão); ERT (endoradioterapia)

1.3 Gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$

Histórico do gerador $^{99}Mo/^{99m}Tc$ [6,7]

O primeiro gerador para aplicação em ciências da vida foi desenvolvido por Failla em 1920, disponibilizando o ^{222}Rn ($T_{½}$= 3,825 d) para obtenção de sementes de radônio para radioterapia a partir do radionuclídeo pai o ^{226}Ra ($T_{½}$= $1,60x10^{3}$ a). No entanto, os geradores de radionuclídeos começaram a se destacar a partir de 1951 através do gerador de ^{132}Te ($T_{½}$= 3,26 d) / ^{132}I ($T_{½}$= 1,39 h). O gerador consistiu de ^{132}Te adsorvido em uma coluna de alumina, e ^{132}I sendo eluído com hidróxido de amônio. Os estudos levados a cabo para melhorar a pureza do eluato de ^{132}I resultaram na detecção de vestígios de um contaminante que revelaram ser o ^{99m}Tc. Foi então que se percebeu que o tecnécio era proveniente de seu pai ^{99}Mo. A semelhança entre a química do telúrio-iodo e o par molibdênio-tecnécio levou ao desenvolvimento do sistema de gerador $^{99}Mo/^{99m}Tc$.

O desenvolvimento original do gerador de ^{99m}Tc foi realizado por Walter Tucker e Margaret Greene como parte do programa de desenvolvimento do isótopo liderado por Tucker, que consistia na absorção do ^{99}Mo na alumina e eluição do ^{99m}Tc em ácido nítrico 0,1 mol.L^{-1}, ilustrado na (FIG. 2).

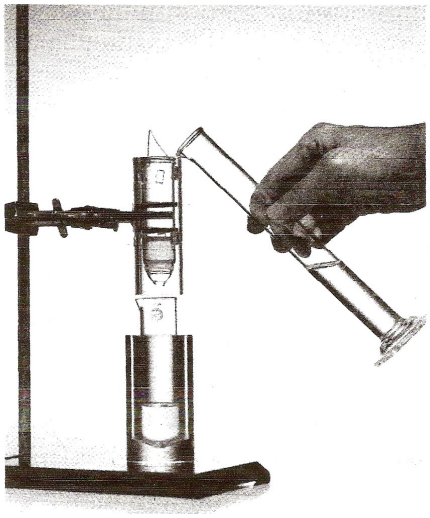


FIGURA 2 - Gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ sem blindagem (1958) [7].

Este trabalho foi relatado em uma primeira reunião da Sociedade Nuclear Americana, realizada em Los Angeles, Califórnia, em junho de 1958. P. Richards foi encarregado no comando da produção de radioisótopos. Esse grupo ficou responsável então pela produção e o desenvolvimento dos geradores. Dr. Paul Harper ordenou o primeiro pedido de gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ em nome do Argonne Hospital de Câncer (Chicago, EUA), em setembro de 1961. Após a primeira demonstração da utilidade do ^{99m}Tc em medicina nuclear, várias outras instituições começaram a receber os geradores: Instituto de Estudos Nucleares de Oak Ridge (novembro, 1963), Universidade da Califórnia, Berkeley, e Johns Hopkins (dezembro, 1963).

Os primeiros trabalhos clínicos envolveram os estudos da tireóide, e o primeiro relatório de varredura de cérebro pelo pertecnetato foi feita em janeiro de 1964. Durante este período de crescente interesse no gerador pela medicina, o trabalho continuou em Brookhaven, resultando em grande melhoria da pureza do ^{99}Mo e no melhor design do gerador. Além disso, foram mudados os eluentes iniciais: uma solução diluída de ácido nítrico para a de HCl e por ser mais compatível com os sistemas biológicos, baseada no trabalho na Inglaterra, para a solução de NaCl 0,9 %. Esta evolução resultou na redução do nível de contaminação do ^{99}Mo e de outros radionuclídeos no eluído de tecnécio a 10^{-5}, um nível mais baixo do que alguns dos geradores comerciais produzidos a partir de molibdênio irradiado.

Infelizmente para o gerador produzido pela fissão, um estudo foi publicado por Smith em 1964, que forneceu dados de impurezas radionuclídicas nos geradores, e isto resultou num atraso na produção de geradores a base de fissão por quase 10 anos, embora existindo vantagens evidentes para este modo de produção. Durante este mesmo período, o grupo em Brookhaven também desenvolveu uma série de compostos marcados com tecnécio e técnicas para a sua utilização, incluindo o DTPA-^{99m}Tc (o primeiro kit instantâneo), bem como a aplicação cromatografia de gel para a elucidação da composição de compostos marcados com ^{99m}Tc. Como apresentado anteriormente, o pertecnetato foi avaliado pela primeira vez por Harper e colaboradores, como um possível marcador biológico, e este trabalho levou à sua posterior generalização na utilização da localização de tumor

cerebral, e para a imagem da tireóide. O desenvolvimento de um método para a preparação de um colóide de enxofre marcado com ^{99m}Tc por Richards, e a avaliação clínica por Harper e Atkins resultou em um radiofármaco útil para o fígado, baço e ossos e imagens de medula óssea. Desenvolvimentos de novos compostos para aplicações biomédicas prosseguiram a um ritmo rápido desde então. Em 1966, Brookhaven retirou-se da produção e da distribuição de geradores de ^{99m}Tc em favor de distribuidores comerciais.

Os primeiros geradores comerciais foram desenvolvidos e distribuídos pela Nuclear Consultants Inc., de St. Louis (posteriormente retomada por Mallinckrodt), e Union Carbide Nuclear Corporation, em Nova Iorque. Um avanço importante durante este período foi o desenvolvimento do gerador estéril produzido por ER Squibb and Sons. Um rápido crescimento da produção do gerador continuou ao longo dos anos com o grande retorno da utilização de geradores de ^{99m}Tc a base de fissão, tornando comum o uso do ^{99m}Tc no final dos anos sessenta e início dos anos setenta. Uma multiplicidade de compostos marcados de ^{99m}Tc já está disponível para diversas aplicações em imaginologia diagnóstica, e novos e mais eficazes radiofármacos estão continuamente sendo adicionados no arsenal existente. O gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc é para uso diagnóstico em medicina nuclear o mais utilizado a nível mundial e no Brasil. A FIG. 3 mostra a evolução da produção do gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc do IPEN-CNEN/SP de 1981 a 2008.

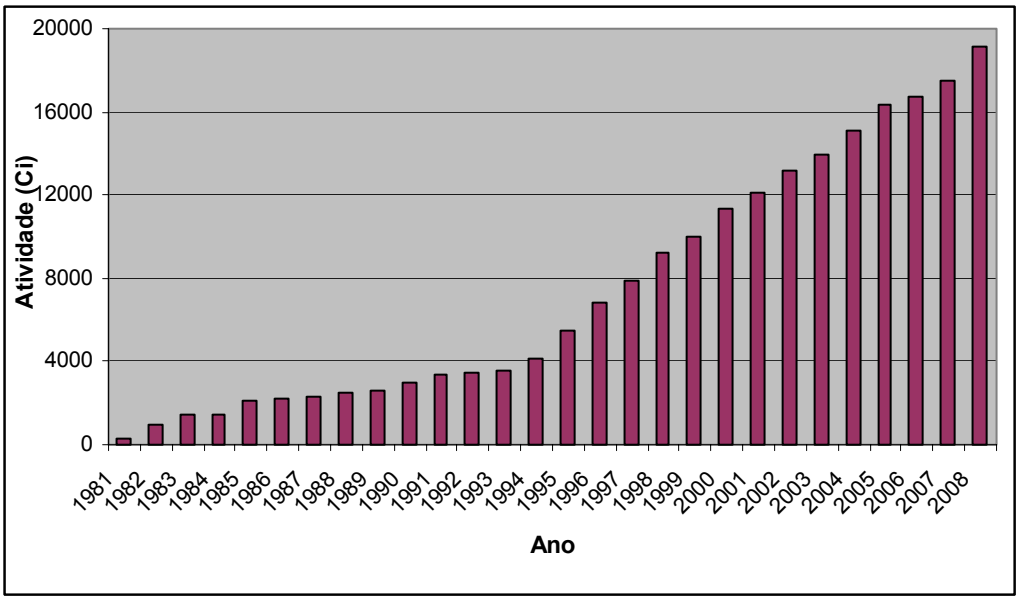


FIGURA 3 – Evolução da demanda de produção de gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$.

1.4 Produção de ^{99}Mo [8]

O ^{99}Mo tem como produto de decaimento radioativo, FIG.4, por emissão de partículas β^-, o ^{99m}Tc e o ^{99}Tc, 87,5 % e 12,5 % das desintegrações, respectivamente. O ^{99m}Tc encontra-se num estado energético metaestável e sua desexcitação ocorre por transição isomérica a ^{99}Tc ($T_{½}$= 2,1x10^5 a) com a emissão de um fóton γ principal de 140,5 keV e cerca de 10 % de todos os efeitos de transição ocorrem por conversão interna.

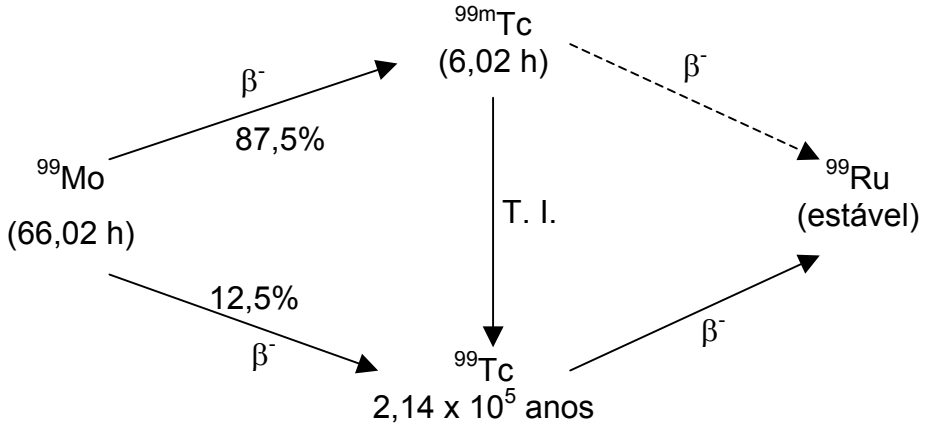


FIGURA 4 - Decaimento radioativo do ^{99}Mo.

Existem dois modos de obtenção de ^{99}Mo: por meio de reatores nucleares ou por aceleradores de partículas ou cíclotron. No caso de reatores o ^{99}Mo pode ser obtido por duas reações: pela ativação neutrônica de ^{98}Mo (natural ou enriquecido) ou pela fissão do urânio–235. Os critérios na hora da escolha do método de produção de ^{99}Mo são basicamente: a infraestrutura adequada (reator ou cíclotron) e os recursos econômicos e humanos.

1.4.1 Reação de ativação neutrônica de ^{98}Mo [9]

O ^{99}Mo é formado a partir da reação:

$$^{98}_{42}\mathrm{Mo} + {}^{1}_{0}\mathrm{n} \longrightarrow {}^{99}_{42}\mathrm{Mo} + \gamma \qquad (\sigma = 0{,}13 \text{ barn}) \qquad (10)$$

O produto é um isótopo do elemento alvo e não pode ser quimicamente separado, portanto a atividade específica é limitada pela disponibilidade do fluxo de nêutrons do reator.

Os alvos mais usados são o molibdênio metálico, trióxido de molibdênio e molibdato de amônio. A abundância de ^{98}Mo na natureza é cerca de 24,13 %. Os alvos podem ser enriquecidos ou não. Os usos de alvos enriquecidos têm a vantagem de produzir ^{99}Mo com uma maior atividade específica, mas com um custo elevado de produção. Outro problema associado é a presença de impurezas resultantes da ativação do material do alvo. Em comparação ao modo de produção por fissão a atividade específica é baixa (< 370 GBq/g (10 Ci/g) de Mo).

A vantagem de se utilizar a ativação com nêutrons é a menor exigência pós-processamento e a produção mínima de rejeitos (produtos de fissão) refletindo num custo menor em relação ao método de fissão.

1.4.2 Fissão do Urânio–235 [9]

O ^{99}Mo forma-se pela reação ^{235}U(n,f)^{99}Mo e são usados como alvos os compostos de urânio tais como o urânio metálico, ligas de Al-U e óxidos de urânio, conforme reação a seguir:

$$^{235}\mathrm{U} \xrightarrow[6{,}07\%]{\text{fissão}} {}^{99}\mathrm{Mo} \qquad (11)$$

As vantagens desse processo são a obtenção de um produto com alta atividade específica (> 37x10^4 GBq/g (> 10^4 Ci/g) de Mo), praticamente livre de carregador e obtenção do radioisótopo em alta concentração radioativa. As desvantagens são o alto custo do processo em radioproteção, devido a alta dose de radiação dos produtos radioativos; separação química e purificação do ^{99}Mo de emissores-α e emissores β puros necessitando um rigoroso programa de controle de qualidade; grande número de produtos de fissão de meia-vida física muito longa ou seja alta produção de rejeitos radioativos e aspectos políticos pois o material do alvo pode ter um uso para a fabricação de armas nucleares clandestinas [9,10].

1.4.3 Cíclotron

O ^{99}Mo é produzido pela irradiação de Mo enriquecido em ^{100}Mo ou pela ativação de Zr com prótons e dêuterons pelas seguintes reações:

$$^{100}\mathrm{Mo(d,dn)}^{99}\mathrm{Mo},\quad ^{100}\mathrm{Mo(p,pn)}^{99}\mathrm{Mo}\quad \text{e}\quad ^{96}\mathrm{Zr}(\alpha,\mathrm{n})^{99}\mathrm{Mo} \qquad (12)$$

A vantagem é a produção de ^{99}Mo livre de carregador, no caso da irradiação de Zr. As desvantagens são a escolha de alvos que suportem altas temperaturas e o alto custo do processo. A produção direta de ^{99m}Tc pela reação ^{100}Mo(p,2n)^{99m}Tc usando como alvo o ^{100}Mo enriquecido resulta em rendimento um pouco mais aceitável considerando o uso de cíclotron de menor tamanho (< 17 MeV)

e seção de choque < 0,2 mb. [11]. Mas a melhor opção do uso de cíclotron para a produção de ^{99}Mo é o uso de aceleradores de alta energia em reações de espalhamento produzindo ^{99}Mo em grandes quantidades [12].

1.5 Tipos de Gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc

A classificação de gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc é baseada nos métodos usados na separação do ^{99m}Tc de seu pai ^{99}Mo e posterior preparo de geradores.

1.5.1 Gerador de Sublimação de Heptóxido de Tecnécio [9]

Esta técnica baseia-se na separação de ^{99}Mo e ^{99m}Tc pelas diferentes volatilidades do trióxido de molibdênio (MoO_3) e do heptóxido de tecnécio (TcO_7) a altas temperaturas (850 ºC), favorecendo a sublimação do TcO_7. As vantagens dessa separação são a alta pureza química, radioquímica e radionuclídica e com baixa contaminação microbiana e produção de pertecnetato (TcO_4^-) com alta atividade específica a partir de molibdênio natural de atividade específica baixa sendo que o alvo não precisa ser dissolvido podendo ser re-irradiado. Portanto o modo de produção ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo pode ser utilizado mas as desvantagens seriam o baixo rendimento de separação de ^{99m}Tc (em torno de 25 %) e as dificuldades para o uso na clínica deste tipo de equipamento. Existem trabalhos que mostram o aumento de rendimento para 50 a 60 % numa temperatura de 390 °C com alvo de molibdato de titânio. Esta técnica é mais adequada para radiofarmácias centralizadas pois o gerador não é portátil e requer blindagens adequadas para a sua manipulação.

1.5.2 Gerador de Extração de Solventes [13]

Muitos sistemas orgânicos são usados para a extração do ^{99m}Tc mas os melhores resultados foram encontrados usando-se a metiletilcetona (MEK) para a separação do pertecnetato de soluções alcalinas de molibdato. As vantagens desta técnica são a obtenção de altas concentrações de ^{99m}Tc a partir de ^{99}Mo de atividade específica baixa (viabilizando a rota de produção ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo). Esse sistema

possibilita a separação em grande escala e a produção de geradores transportáveis de menor custo em relação aos geradores cromatográficos, mas de mais difícil manipulação. As desvantagens seriam a contaminação do ^{99m}Tc com produtos químicos e pirogênios da decomposição do MEK e o risco de incêndio pelos vapores de MEK.

1.5.3 Gerador Cromatográfico

A cromatografia é um método físico-químico de separação dos compostos através da distribuição dos componentes em duas fases: uma permanece estacionária, enquanto a outra se move através dela. Durante essa passagem os componentes são distribuídos pelas duas fases resultando em migrações diferenciais desses compostos [14].

No caso do gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc, o pai ^{99}Mo, é adsorvido em suportes de alumina, dióxido de manganês, óxido de zircônio hidratado ou óxido de ferro, dos quais o filho ^{99m}Tc é eluído em geral usando-se solução de NaCl 0,9 %, estéril e apirogênica. Os suportes devem apresentar pureza e estabilidade em relação a substancias químicas utilizadas no processo e devem possuir propriedades de adsorção seletiva e forte [15]. O mais utilizado é o suporte de alumina e dependendo do método de obtenção de ^{99}Mo pode-se diferenciá-los nos seguintes tipos: gerador cromatográfico (alumina) de ^{99}Mo por ativação neutrônica e gerador cromatográfico (alumina) de ^{99}Mo por fissão.

1.6. Gerador Cromatográfico de ^{99}Mo por fissão (alumina) [16]

O gerador é constituído por uma coluna de vidro contendo no seu interior a alumina depositada em placa porosa. Na tampa do gerador são conectados à coluna dois frascos, um à vácuo e outro de solução de NaCl 0,9 %. O sistema é convenientemente blindado para a redução à exposição da radiação pelo operador, como mostra a FIG. 5, que representa um gerador de ^{188}W/^{188}Re, com princípio de operação e de separação química similar (ver ítem 1.9).

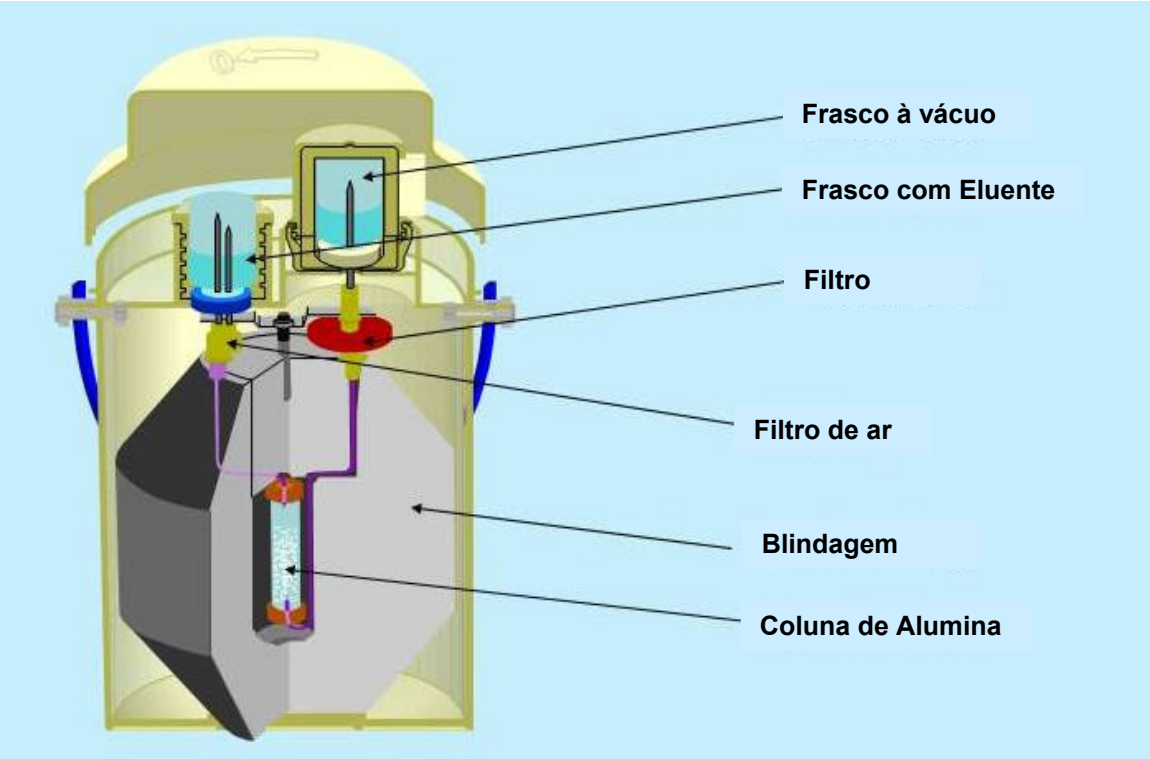


FIGURA 5 – Esquema detalhado do interior do gerador de $^{188}W/^{188}Re$ (Polatom) com blindagem.

O ^{99}Mo é fortemente adsorvido na alumina que tem capacidade de adsorção de 20 mg Mo/g de alumina a um pH menor que 4,5. A solução de NaCl 0,9 %, estéril e isotônica é o solvente de escolha para a eluição da atividade de ^{99m}Tc, na forma de $Tc(VII)O_4^-$, o ânion pertecnetato. O ^{99m}Tc, então, é eluído pela solução de NaCl 0,9 % que passa pela coluna de alumina. Mesmo que ambos estejam em formas aniônicas, o ^{99}Mo apresenta uma afinidade maior com a alumina do que o ^{99m}Tc e este podem ser substituídos pelo ânion cloreto, como indica a ordem de seletividade dos ânions em alumina:

$$OH^- > MoO_4^{-2} > Cl^- > NO_3^- > TcO_4^-$$

As vantagens do uso do ^{99}Mo produzido por fissão é possuir alta atividade específica que permite o uso de pequenas quantidades de alumina e conseqüentemente um menor volume de eluição de ^{99m}Tc, resultando em eluatos

com concentração radioativa maior. Esse tipo de coluna faz com que a necessidade de blindagem seja menor não incrementando no peso final do gerador, facilitando no transporte e no manuseio por parte do operador, além de minimizar os custos.

1.7 Gerador Cromatográfico de ^{99}Mo por ativação neutrônica (alumina)

A diferença deste gerador em relação ao anterior é o modo de produção utilizado na obtenção de ^{99}Mo que tem como característica baixa atividade específica. Isso faz com que maiores quantidades de alumina sejam requeridas além do aumento da coluna de vidro e conseqüentemente um maior volume de eluição.

Um eluato com baixa concentração radioativa de ^{99m}Tc pode inviabilizar a marcação de certos fármacos. Entre eles estão o estudo de perfusão pulmonar (pela técnica de nebulização) onde é necessário uma concentração de ^{99m}Tc-DTPA acima de 1 GBq/mL ou a marcação com o fármaco L,L-ECD que requer atividades em pequenos volumes (2 mL) [17]. Outro problema é o decréscimo da concentração radioativa ou concentracão radioativa de ^{99m}Tc obtido através de eluição desses geradores ao longo do tempo (por exemplo, eluição da sexta-feira) que limita a utilização de certos procedimentos clínicos.

O problema pode ser solucionado pelo aumento da atividade específica da rota de produção ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo com o emprego de alvos enriquecidos em ^{98}Mo e com a irradiação em altos fluxos de nêutrons. Esse modo de produção, além de caro, requer um reator mais potente, como o ANS do Laboratório Nacional de Oak Ridge (fluxo de 4–8x10^{15} n.cm^{-2}.s^{-1}), mas poucos são os países que possuem esta infraestrutura adequada. Uma alternativa seria a substituição da alumina por outros tipos de suporte como o gel de MoZr ou adsorvedores de alta capacidade, como o PZC (polímero de polizircônio) e o PTC (polímero de oxicloreto de titânio) ou o aumento da concentração radioativa do eluato pelo desenvolvimento de sistemas de concentração de ^{99m}Tc acoplados ao gerador cromatográfico.

1.8 Gerador Cromatográfico $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel

Características Gerais do Gerador Cromatográfico $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel

Quando se faz uso de gel de MoZr ($MoZrNa_2O_6$) para a confecção de geradores cromatográficos, o modo de produção de ^{99}Mo mais usado é o processo de ativação de nêutrons. O gerador do tipo gel funciona de maneira semelhante ao cromatográfico, sendo a alumina substituída pelo gel. A diferença com a alumina é que não ocorre uma adsorção química para imobilizar o radioisótopo pai, ao contrário, o ^{99}Mo é incorporado no gel que funciona como coluna de troca-iônica. Então o ^{99}Mo está quimicamente combinado na estrutura do gel não podendo ser eluído da matriz.

O gel, que é um trocador catiônico, possui uma estrutura aberta na qual o íon de pertecnetato difunde livremente apresentando um eluído com alto rendimento [18]. Dois tipos de gel mostraram bons resultados de acordo com a literatura, o de molibdato de zircônio (MoZr) e o de molibdato de titânio (MoTi) [19]. A formulação adotada nesta tese foi a de SILVA (2001) [20] para o gel de MoZr. Quanto à irradiação podem ser empregadas as técnicas de gel pré e pós-formado. No pré-formado o gel é preparado à frio com posterior irradiação e no pós-formado o Mo (na forma de MoO_3) é irradiado para depois ser usado na preparação do gel [21].

O controle de qualidade do gerador e do eluato do gerador de MoZr seguem as mesmas dadas para o do gerador a base de alumina que serão explicadas detalhadamente no capítulo 4 desta tese.

1.8.1 Revisão Bibliográfica do Gerador Cromatográfico $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel

Em 1981, a Comissão de Energia Atômica da Austrália, com o trabalho de Evans et al [22], conseguiu patentear na Austrália e em seis outros países o uso do gel de molibdato de zircônio (MoZr) insolúvel para a produção de ^{99m}Tc a partir da rota $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$. Na patente americana ele mostra a concepção do gerador de gel de MoZr, como mostra a (FIG. 6).

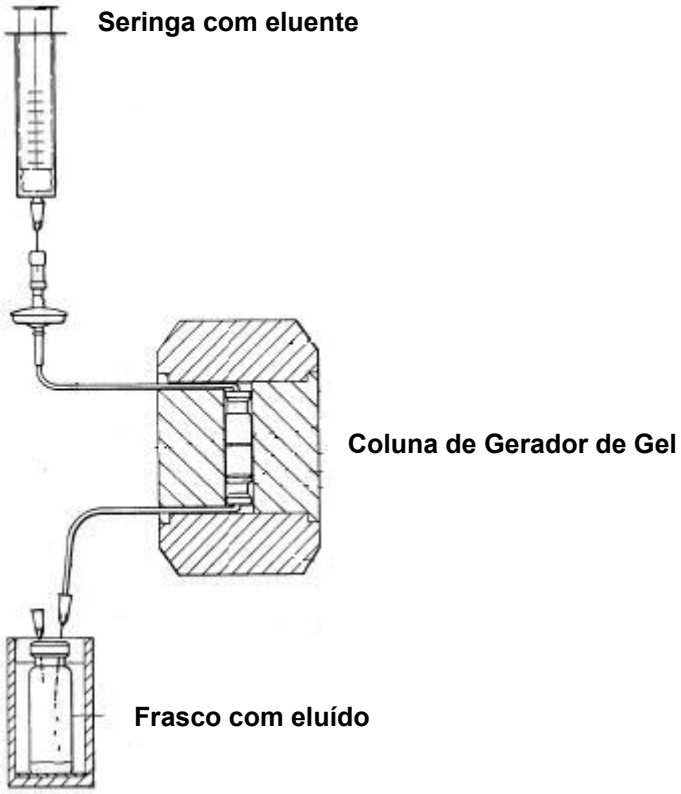


FIGURA 6 - Desenho esquemático do gerador de gel de MoZr (1981) [21].

Narasimhan et al em 1984, prepararam um gel a partir de oxicloreto de zircônio, mas notaram variações nas condições de precipitação do gel, devido ao pH alcalino. Esses resultados indicaram que as condições de secagem podem afetar a eficiência de eluição [18].

Em 1987, Evans et al [18], relataram um novo conceito de gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ a base de gel de molibdato de zircônio que pode ser um substituto para o gerador cromatográfico a base de alumina. As condições de preparo do gel são críticas particularmente no acerto entre a razão molar do molibdênio e zircônio e o tamanho das partículas obtidas pela imersão em água. **Moore et al [23]**, mostraram que o gel de MoZr, preparado a partir do MoO_3 irradiado pela rota $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$, com alta atividade específica entre 4,3 e 13,5 $GBq.g^{-1}$ (116 mCi e 365 $mCi.g^{-1}$) é suficientemente estável para a preparação de geradores. Estes apresentaram eficiência de eluição de 50 a 83 % para um volume de eluição de 10mL com 2 a 6 g de gel, respectivamente. Os geradores com 150 g de gel foram eluídos com

eficiência de 80 a 98 % nos primeiros 50 mL. **Boyd [13]** enfatizou o uso alternativo do gerador gel para a produção de gerador cromatográfico utilizando a rota $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$, despertando o interesse de outros países como a Índia e a Tchecoslovákia.

Aliludim et al, em 1988 [24], relataram a preparação de géis de MoZr com eficiência de eluição de 90 % e volume de 6 mL de eluição e os níveis de molibdênio e zircônio encontrados no eluído estavam abaixo daqueles permitidos. **A Austrália (1978-1988) [25],** em um programa de pesquisa confeccionou um gerador com as seguintes características:

- utilizou o gel de molibdato de zircônio (MoZr) irradiando MoO_3 com nêutrons.
- incorporou ^{99}Mo com uma atividade específica muito baixa no gel de MoZr insolúvel (25 % Mo em massa).
- o preparo do gel obedeceu uma relação de Mo/Zr eqüimolar pois o excesso de zircônio reduz a eficiência para liberar íons de pertecnetato, ao passo que um excesso de molibdênio leva a uma elevada contaminação de ^{99m}Tc com o ^{99}Mo.
- o gel é sintetizado a partir de reações com solução de nitrato de zirconila e solução de trióxido de molibdênio irradiado. O molibdato de zircônio precipitado é filtrado e seco em baixa temperatura formando uma massa de coloração amarela de pedaços quebradiços.
- substituição de 5 % de Zr com Ce (IV) se mostra útil contra a radiólise.
- a matriz do gel é insolúvel em água e quimicamente inerte a solução de NaCl 0,9 %.
- o gel quimicamente estável apresenta um pH entre 2–9 e resiste ao emprego de autoclave.
- o gerador é de operação fácil contendo ^{99}Mo de atividade específica baixa possibilitando o emprego em países com estrutura nuclear limitada.

Em 1990, Melichar et al [26] estudaram a composição do gel de MoZr com difração de raios–X e com espectroscopia de infravermelho. **Le Van So [27]**,

apresentou os estudos de preparação dos géis de MoZr e MoTi pré-formados e os parâmetros que podem afetar a eficiência do gerador.

El-Absy et al [28], em 1994, prepararam um gerador pela irradiação do 12-molibdocerato (IV) obtendo 87 % de eficiência de eluição em 10 mL de solução de NaCl 0,9 %. **Knapp et al [29]**, num artigo de revisão, citaram a semelhança do sistema de gerador de gel $^{99}Mo/^{99m}Tc$ com o gerador de gel de $^{188}W/^{188}Re$ obtido com ^{188}W com baixa atividade específica. **Le Van So [30]**, avaliou geradores de gel com atividade de 7,4 GBq, confeccionados com géis de MoTi e MoZr. Estes apresentaram bom rendimento e reprodutibilidade da eficiência de eluição de 80 % com purezas radionuclídicas e radioquímicas no eluato de ^{99m}Tc, maiores que 99,99 % e 99,8 % respectivamente. Estudou detalhadamente as características físico-químicas dos géis tais como: conteúdo de Mo, razão molar, umidade, estrutura do gel, propriedades de troca iônica, processo de difusão dos íons, tamanho das partículas e a estabilidade radioativa e termo-mecânica do gel.

Em 1995, a Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) [31], publicou o relatório final sobre Tecnogias Alternativas para Geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$. Relataram seus sistemas de produção de geradores de gel de MoZr, países com a Argentina, Bielorússia, República Tcheca, Índia, Tailândia e República Socialista do Vietnã. Para os geradores de gel de MoTi, a Argentina, República Tcheca, Índia, Perú e República Socialista do Vietnã.

El–Kolaly et al, em 1996 [32], desenvolveram um gerador tipo gel, utilizando molibdêniofosfato de zircônio, no qual o ^{99m}Tc pode ser eluído com água destilada ou solução de NaCl 0,9 %. **Maoliang [21]**, em palestra no Brasil, mostrou o desenvolvimento do sistema de produção de gerador de gel de MoZr da China.

Em 1997, Boyd [25], mostrou em seu artigo a viabilidade de substituição de geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ produzidos por fissão com o gerador de gel de MoZr pela rota $^{98}Mo(n,\gamma)\,^{99}Mo$ na Austrália.

A IAEA publicou em 1998, um relatório do Simpósio de Modernas Tendências para Radiofármacos em Diagnóstico e Terapia, onde **Savushkin et al [33]** mostraram o desenvolvimento de um sistema de produção de gerador de MoZr (radiofarmácia centralizada) com atividades de 150 a 350 GBq (4,05 Ci a 9,46 Ci) de

^{99}Mo e suprindo comercialmente o ^{99m}Tc da sua região. **Saraswathy et al [34]**, mostraram o estudo de secagem do gel de MoZr através de um fluxo de ar aquecido e através da secagem por microondas com 385 W de potência. Em dois outros artigos, **Saraswathy et al [35,36]**, relataram o desenvolvimento de um processo de padronização de produção de gerador de gel de MoZr com 5–10 colunas de gel por lote. Estes lotes foram avaliados quanto aos parâmetros básicos de controle de qualidade inclusive nas radiofarmácias hospitalares. **A brasileira Nieto [37]**, mostrou a eficiência da técnica do gel de MoZr, pós-formado, a partir da irradiação de MoO_3, que além de produzir mais ^{99}Mo resultou em menos impurezas radionuclídicas no processo de ativação, com menor número de contaminantes no produto final. Apesar dos bons resultados quando comparado com o ^{99}Mo de fissão o perfil de eluição comportou-se como esperado, sendo o volume de eluição maior do que o obtido quando da eluição de um gerador preparado com ^{99} Mo de fissão.

Em 1999, Boyd [38] relatou um sistema de produção do gerador de gel de MoZr, numa publicação da IAEA de Tecnologias de Produção de ^{99}Mo e ^{99m}Tc, onde se discutiram novas tecnologias em potencial para suprimir futuros problemas de disponibilidade mundial de ^{99}Mo.

O brasileiro Silva, em 2001 [20], estudou as variáveis na caracterização do gel, como o teor de Mo no gel e no eluído do gerador e na distribuição dos tamanhos de partículas estabelecendo novas condições para otimizar o preparo do gel de MoZr tanto quimicamente como na facilitação do procedimento rotineiro da produção.

Em 2002, o brasileiro Osso et al [39], prepararam geradores do tipo gel de MoZr e MoTi com 80 % de eficiência e um volume de eluição de 10 a 12 mL. **A brasileira Nieto et al [40]**, prepararam geradores do tipo gel de MoTi com 75 % de eficiência.

Monroy-Guzmán et al [41], em 2003, investigou o efeito da razão molar Zr:Mo na estrutura química do gel e correlacionou com a eficiência de eluição. A variação da razão molar Zr:Mo produz diferentes geometrias do polimolibdato que é influenciado principalmente pela quantidade de água do gel. Quando a quantidade de Mo aumenta uma menor quantidade de água é encontrada e a eficiência de eluição,

por sua vez, aumenta. Porém a alta eficiência de eluição produz altos níveis de ^{99}Mo. Quando a quantidade de Zr aumenta o volume de solução de NaCl 0,9 % necessária para a eluição do ^{99m}Tc aumenta. O conteúdo de água do gel produz variações na porosidade da sua estrutura sendo o principal fator que afeta a eficiência de eluição do gel.

Em 2004, a brasileira Nieto [42], pesquisou os efeitos da irradiação de diversos alvos contendo Mo para a produção de ^{99}Mo pela reação ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo. Os alvos estudados foram: molibdênio metálico em pó, MoO_3 em pó e os géis de MoZr, MoTi e MoCe. Os resultados mostraram a reprodutibilidade do processo de preparação do gel de MoZr e a boa qualidade do gel produzido pela técnica do pós-formado. **Yishu [43]**, descreveu o processo de produção de gerador de gel MoZr desde a preparação do alvo, sua irradiação, preparação, filtração, secagem e quebra do gel e a calibração dos geradores. **Saraswathy et al [44]**, mostraram a preparação de um gerador de 23 GBq de ^{99}Mo montado em uma coluna com 6 g de gel de MoZr acoplado a uma coluna de alumina ácida de 2 g (para reter o ^{99}Mo). As ótimas condições do preparo do gel foram: pH 4 a 5, razão molar de Zr:Mo de 1,25:1 e a quebra com solução de NaCl 0,9 %. A eficiência obtida foi de 75%. **Sarkar et al [54]**, desenvolveram o primeiro procedimento de concentração de ^{99m}Tc de eluatos a partir de gerador de gel de MoZr usando uma coluna de alumina ácida e como solvente de eluição a água deionizada.

A brasileira Moraes [46], em 2005, estudou géis pré-formados de molibdênio com titânio, cério e háfnio e os resultados mostraram o bom desempenho do gel de MoTi em relação ao de MoZr além da vantagem dos produtos de ativação do titânio possuírem meia-vida física curta e não contribuírem para a dose total de irradiação. O gel de MoHf tiveram resultados similares aos do gel de MoZr, com a vantagem dos produtos de ativação do háfnio possuírem meia-vida física menor que o zircônio. **Novamente, Moraes et al [47]**, prepararam um gerador de gel de MoCe, caracterizando sua estrutura, razão molar, tamanho das partículas e porcentagem de eluição do ^{99m}Tc após o gel ser irradiado. A análise dos resultados comprovou que o gel de MoCe não é adequado para a preparação de gerador, pela baixa porcentagem de eluição quando comparadas com o gel de MoZr.

Em 2006, Sarkar et al [48], relataram a experiência do uso de um gerador de gel de MoZr (Geltech) comercial em radiofarmácia hospitalar na Índia. A coluna de gel do gerador possuia uma coluna de alumina ácida acoplada e a eluição é feita com 10 mL de solução de NaCl 0,9 %. Os geradores com atividades de 11,1 a 21,8 GBq de ^{99m}Tc foram usados na marcação rotineira de radiofármacos atendendo 370 pacientes.

Monroy-Guzman et al [49,50], em 2007, publicaram dois artigos. No primeiro mostraram o estudo da quantidade de Mo e W em géis de MoTi, MoZr e WTi determinados pela análise de ativação neutrônica. As condições de preparo do gel influenciam na quantidade de Mo e W. Em média o gel de MoTi contém mais Mo (37 %) que em MoZr (30 %). O gel de WTi apresentou em média 8,5 % de W. O outro artigo mostrou o desenvolvimento de um gerador de MoTi com o melhor modo de preparo utilizando soluções de $TiCl_3$ em HCl 0,35 mol.L^{-1} ajustando o pH em 5,9 com secagem a 40 °C e procedimento de lavagem. **Ramamoorthy et al [51]**, num relatório da IAEA, reforçaram o uso do gerador de gel de MoZr como substituto do cromatográfico a base de alumina, aliado ao conceito de pós-concentração de ^{99m}Tc e do ^{188}Re do grupo do Laboratório Nacional de Oak Ridge usando uma coluna de alumina concentradora. Ele cita países como a Índia e o Brasil como potenciais para a utilização dessa tecnologia.

1.9 Gerador Cromatográfico ^{188}W/^{188}Re

Características Gerais do Gerador Cromatográfico ^{188}W/^{188}Re

O elemento rênio (Z=75) foi descoberto em 1925 por Noddacks ocorrendo na natureza numa mistura de dois isótopos estáveis ^{185}Re (37,4 %) e ^{187}Re (62,6 %). Os isótopos de interesse em medicina nuclear são o ^{186}Re e o ^{188}Re [52], cujas propriedades nucleares estão mostradas na (TAB. 3).

TABELA 3 - Isótopos radioativos de rênio [52].

	Meia-vida física (h)	Energia β max. (MeV)	Penetração nos tecidos (mm)	Energia-γ (keV)
^{186}Re	90	1,07 (71 %)	5	137 (9 %)
^{188}Re	17	2,1 (100 %)	11	155 (15 %)

O Tecnécio e o Rênio por pertencerem ao mesmo grupo VII B da tabela periódica são elementos muito similares em termos de suas características químicas sendo que o ^{188}Re é obtido livre de carregador, a partir do gerador de ^{188}W/^{188}Re. O nuclídeo pai, ^{188}W (meia-vida física de 69,4 d) é produzido em reator nuclear pela reação de dupla captura nêutronica do ^{186}W:

$$^{186}W(n,\gamma)\,^{187}W(n,\gamma)^{188}W \xrightarrow{\beta} {}^{188}Re \xrightarrow{\beta} {}^{188}Os\ (estável) \qquad (13)$$

Mesmo com alto fluxo de nêutrons ($> 2x10^{15}$ n.cm^{-2}.s^{-1}) o ^{188}W é produzido com baixa atividade específica (~180 GBq.g^{-1}) por ciclo. O sistema de gerador ^{188}W/^{188}Re mais utilizado é o baseado na separação química similar ao do ^{99}Mo/^{99m}Tc, ou seja, na adsorção do óxido de tungstênio hidratado (WO_3, xH_2O ou WO_4^{-2}) na alumina e eluição do ^{188}Re com solução de NaCl 0,9 %, na forma de perrenato de sódio ($^{188}ReO_4^-$) ou ácido perrênico ($HReO_4$). O volume requerido para a eluição de ^{188}Re depende da quantidade de alumina e é inversamente proporcional a atividade específica do ^{188}W. Para poder fazer uso de ^{188}W de baixa atividade específica foram desenvolvidos estratégias de concentração do ^{188}Re para a viabilização dos procedimentos clínicos [53].

O gerador de gel de MoZr, mesmo possibilitando a utilização de ^{99}Mo de baixa a média atividade específica, necessita de uma estratégia a mais para o aumento de concentração radioativa do ^{99m}Tc. As estratégias de concentração de ^{99m}Tc usadas neste trabalho foram baseadas principalmente nos estudos desenvolvidos para o gerador de ^{188}W/^{188}Re. Para facilitar a compreensão, o histórico do desenvolvimento dos sistemas de concentração de ^{188}Re eluído de geradores de

$^{188}W/^{188}Re$ serão relatados separadamente dos sistemas desenvolvidos para o gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel de MoZr.

1.9.1 Revisão bibliográfica de sistemas de concentração radioativa de ^{188}Re eluído de Gerador Cromatográfico $^{188}W/^{188}Re$

Em 1992, Lisic et al [54], propuseram um sistema de gerador a base de alumina acoplada com uma coluna aniônica para a concentração da atividade de 188Re.

Knapp et al, em 1993 [55], patentearam um sistema de gerador $^{188}W/^{188}Re$ que fornece ^{188}Re livre de carregador na forma ácida por meio de uma coluna cromatográfica conectada a uma coluna de troca iônica. A coluna cromatográfica carregada com o ^{188}W é eluída com uma solução de sais metálicos alcalinos contendo o ^{188}Re que passa atraves da coluna iônica e é retido e depois eluído na forma ácida livre de carregador. **Singh et al [56]**, utilizaram um procedimento de concentração de ^{188}Re eluído do gerador comercial de $^{188}W/^{188}Re$ (OAK RIDGE) para o estudo da marcação de ^{188}Re(V)DMSA. O eluato de ^{188}Re foi concentrado para um volume de 2mL com solução de NaCl 0,9 % ou 1 mL de bicarbonato de sódio a partir da eluição do gerador com 10 mL da solução de NaCl 0,9 %. Foi utilizado o sistema de concentração utilizando cartucho comercial catiônico (ONGuard Ag, Dionex) para a retirada de Cl^-, seguido de cartucho aniônico (BondElut SAX, Jones Chromatography) para reter o $^{188}ReO_4^-$, estes cartuchos foram conectados em série e seguiram dois estágios: um de retenção e outro de liberação de ^{188}Re com solução de NaCl 0,9 %. A eluição durou 2 minutos com rendimento de 95 % de atividade eluída do gerador.

Em 1994, Kamioki et al [53], utilizaram o gerador $^{188}W/^{188}Re$ com sistema de concentração em série, carregado com ^{188}Re (vindo de uma reação de ativação neutrônica) em uma coluna de alumina ácida (1,8 g, 13x21 mm) e atividade de 499,5 MBq (13,5 mCi), conectada a uma coluna de troca aniônica com resina AG1X8 (0,2x2 cm) e avaliaram os parâmetros de eficiência e perfil de eluição do ^{188}Re e a contaminação de ^{188}W utilizando diversos eluentes. Avaliaram também o

comportamento de dois contaminantes produzidos durante a irradiação no reator, o ^{191}Os e o ^{192}Ir. Testaram a solução ácida de cloreto de amônio (NH_4Cl) ou nitrato de amônio (NH_4NO_3) para a eluição do gerador ao invés da solução de NaCl 0,9 %. Concluiram que a concentração radioativa do ^{188}Re (MBq/mL) obtido do gerador com sistema de concentração em série, independe do tamanho da coluna de alumina e da atividade específica do ^{188}W sendo esperado um aumento linear da concentracão radioativa com o aumento da atividade de ^{188}W da carga do gerador. O sistema de concentração não é suficiente para a remoção de todos os sais mas foi efetivo para o alumínio dissolvido e outras impurezas como o Fe, Zn, Cu, etc. A quantidade de contaminação com ^{188}W decresceu significativamente pela conversão do gerador em um com sistema com concentração. **Knapp et al [29]**, num artigo de revisão de geradores de radionuclídeos, reforçaram as vantagens do uso do sistema de concentração acoplado ao gerador de ^{188}W/^{188}Re que permite o uso de baixa atividade específica de ^{188}W disponibilizando ao mesmo tempo o eluído de ^{188}Re concentrado. O fato de usar outros tipos de eluentes como ácido nítrico (HNO_3), ácido clorídrico (HCl) e soluções de ácido clorídrico/etanol (HCl/EtOH), não inviabilizaram o seu uso pois as espécies químicas indesejáveis podem ser eliminadas por um simples aquecimento da solução mas requerem cuidados especiais quanto à sua manipulação sendo mais adequadas para radiofarmácias centralizadas.

Guhlke et al [57], em 1997, pesquisaram um método de concentração onde um gerador ^{188}W/^{188}Re a base de alumina foi eluído com 10 a 20 mL de solução de acetato de amônio a 0,15 a 0,3 mol.L^{-1}. Foi utilizado o sistema de concentração passando o eluído por uma coluna com resina Dowex AG 50WX8 (200 a 400 mesh, H^+) obtendo-se ácido perrenico em solução de ácido acético. Em seguida a solução é passada pelo cartucho comercial aniônico (QMA light, Waters). O ácido perrenico fica retido na coluna aniônica e o eluído é descartado. O ^{188}Re é eluído pela passagem de 1 mL de solução de NaCl 0,9 %.

A AIEA, publicou em 1998, um relatório do Simpósio de Modernas Tendências para Radiofármacos em Diagnóstico e Terapia, onde Knapp et al **[58,59]** publicaram dois artigos sendo um descrevendo detalhadamente um sistema de

concentração com trocadores catiônico/aniônico em série para soluções de alta concentração radioativa de ^{188}Re e ^{99m}Tc, e o outro artigo sendo uma revisão do desenvolvimento de geradores de radionuclídeos em medicina nuclear e é citado novamente o sistema de concentração para ^{188}Re e ^{99m}Tc. A descrição do método para ^{99m}Tc será descrito mais adiante (ítem 1.8). Está ilustrado na FIG. 7, o gerador de $^{188}W/^{188}Re$ a base de alumina e o sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série. O filtro Millipore, além de esterilizar a solução de ^{188}Re impede que partículas finas de alumina ou outros contaminantes passem para o eluato do gerador e o cartucho de alumina SePak^{TM} neutra retém o ^{188}W. O sistema de concentração consiste de um cartucho comercial de troca catiônica IC-H da Alltech (2 a 4 mEq) conectado a uma torneira de três vias que também conecta o cartucho comercial aniônico QMA SepPak^{TM}. O cartucho aniônico encontra-se ligado a um frasco coletor de ^{188}Re blindado. O gerador é eluído com 10 a 15 mL de acetato de amônio 0,3 mol.L^{-1}. O eluído coletado no frasco coletor apresenta baixos níveis de atividade e é descartado. É feito um ajuste na torneira de três vias permitindo a eluição do perrenato de sódio ($NaReO_4$) retido no cartucho aniônico pela passagem de 1 mL de solução de NaCl 0,9 %.

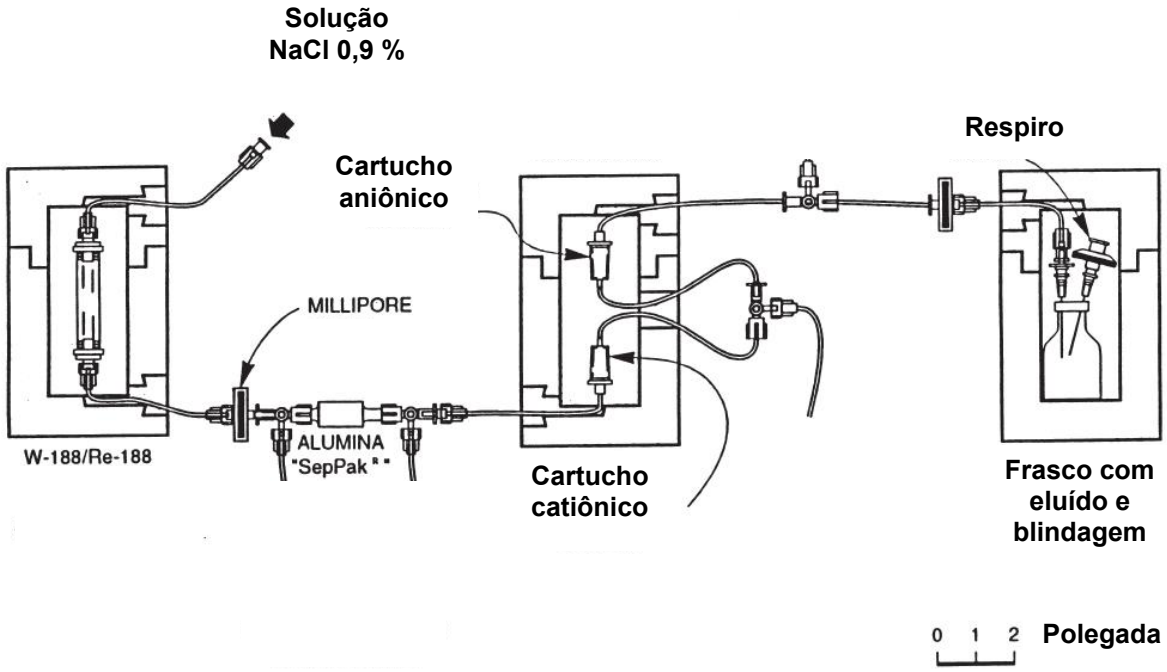


FIGURA 7 - Gerador de $^{188}W/^{188}Re$ a base de alumina e sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série [58,59].

A FIG. 8, mostra o sistema de concentração e o seu esquema detalhado de funcionamento que consiste na passagem do acetato de amônio através do sistema de concentração, primeiro pelo cartucho catiônico forte onde o acetato de amônio se transforma em ácido acético, que não é ionizável neste pH. Na passagem pelo cartucho aniônico o ânion perrenato fica retido e o ânion acetato na forma não ionizável passa para o frasco coletor. Depois do ajuste da torneira de três vias procede-se a lavagem do cartucho aniônico com 10 a 15 mL de água. Então, o perrenato de sódio ($NaReO_4$) retido no cartucho aniônico é eluído pela passagem de 1 mL de solução de NaCl 0,9 %. Este gerador apresenta uma eficiência de eluição de 62,6±14,4%, menor que um gerador eluído com solução de NaCl 0,9 % (70,9±9,9 %), no entanto, este novo método pode ser usado indefinidamente sem perda aparente no rendimento de eluição e com baixa contaminação com ^{188}W, o que permite uma maior aplicação destes geradores.

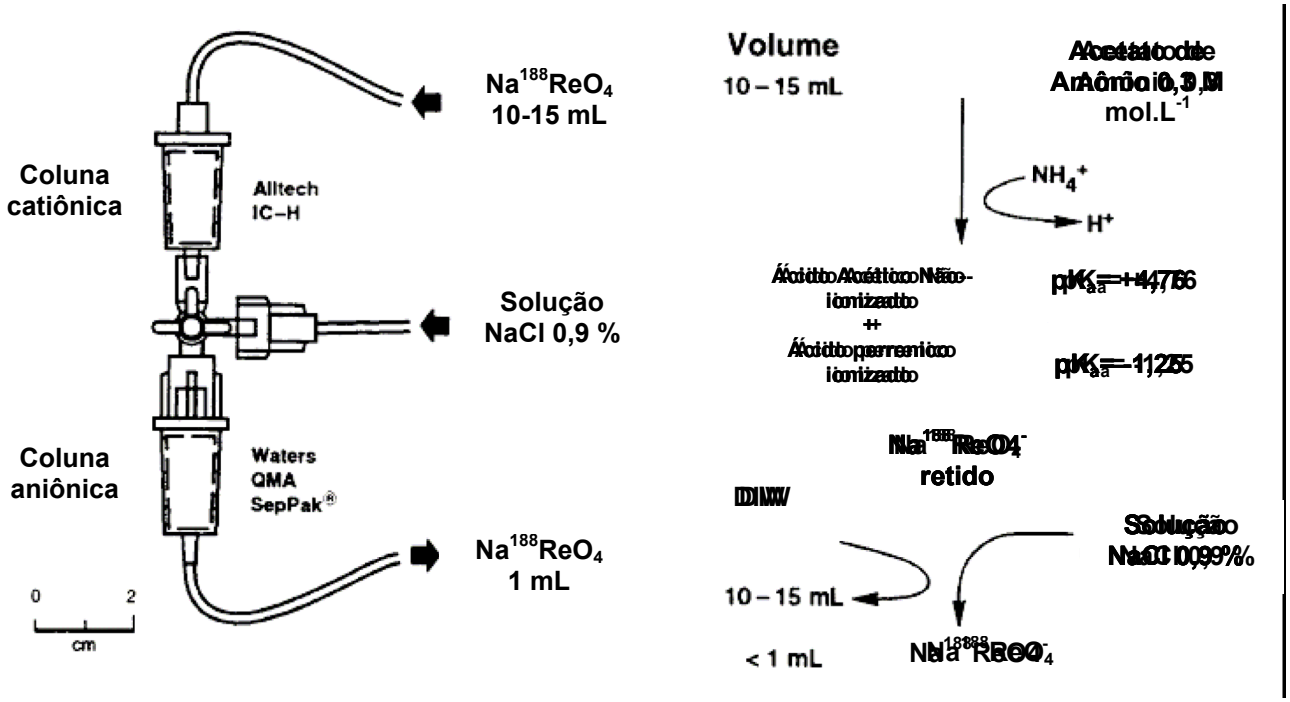


FIGURA 8 - Esquema detalhado de funcionamento do sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série eluído com acetato de amônio 0,3 $mol.L^{-1}$ [58,59].

Knapp et al, em 1999 [60], utilizaram o sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série com o uso de solução de NaCl 0,9 % para a marcação de ^{188}Re-MAG3 (ácido mercaptoacetiltriglicina). A diferença deste sistema com o anteriormente descrito é o uso do cartucho catiônico IC-Ag da Alltech para a retenção do íon cloreto e a eluição do gerador com 12 a 15 mL de solução de NaCl 0,9 %.

Em 2000, Guhlke et al [61], estudaram o sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série para geradores de ^{188}W/^{188}Re em diferentes resinas aniônicas (Dowex 1X8; DOWEX 2X8; Amberlyst A21; Amberlite IRA 416; QMA light e SepPak NH_2), eluindo o ânion perrenato em volumes de 2 a 2 mL de solução de NaCl com diferentes concentrações (0,01; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1,0; e 2,0 mol/L). Os dados mostraram que somente a QMA light e a SepPak NH_2 apresentaram bons níveis de retenção de ânion perrenato. Como a SepPak NH_2 necessita de concentração de salina muito alta (0,2 a 0,5 mol/L) a QMA light foi a melhor escolha pois consegue eluir o ânion perrenato em solução de NaCl 0,9 % em volume menor que 1 mL. Avaliaram também a eluição do gerador de ^{188}W/^{188}Re usando a solução de 154 mmol/L de NaCl (NaCl 0,9 %) como padrão e estudaram as seguintes soluções de ácidos fracos (154 mmol/L de sais de amônia ou de sais de sódio): NH_4 – formiato; NH_4 – acetato; NH_4 – propionato; NH_4 – ascorbato; NH_4 – borato; NH_4 – lactato; citrato de sódio; glicina; ε – ácido aminocaprióico e betaína. O volume de eluição foi de 20 mL e depois passado 20 mL de ar (2 vezes). Sais de amônia de ácido fórmico; ácido acético e propiônico apresentaram uma eficiência de eluição de 95 %. Os sais de ácido ascórbico; bórico e cítrico não apresentaram bons resultados. A glicina, ε–ácido aminocaprióico e betaína não apresentaram reprodutibilidade nas eluições.

Mushtaq et al, em 2003 [62], estudaram o uso da acetona como um eluente do gerador cromatográfico ^{188}W/^{188}Re de alumina que pode concentrar o ^{188}Re pela evaporação com um fator de 10 e assegurando sua isotonicidade. Frações de mesmo volume de acetona e solução de NaCl 0,9 % foram usadas na eluição e comparadas. A eficiência de eluição de ^{188}Re foi de 83 a 90% em ambos os eluatos. Os controles de qualidade apresentaram resultados dentro dos limites

permissíveis bem como o rendimento da marcação (> 95%) para EHDP (etidronato dissódico) e DMSA. **Oh et al [63]**, pesquisaram um sistema automatizado e controlado por microprocessadores que otimizam a concentração e a marcação, usando 3 cartuchos catiônicos (IC-Ag Alltech) dispostos em paralelo ou em série conectados com um cartucho aniônico (QMA – Waters), diminuindo a exposição à radiação dos operadores (automação) e os problemas de limite de volume de eluição (3 cartuchos catiônicos dispostos em paralelo).

Em 2004, Mushtaq et al [64], relataram o uso de uma mistura de ácido acético 0,7 $mol.L^{-1}$ e solução de NaCl 0,0225 $mol.L^{-1}$ como eluente do gerador cromatográfico $^{188}W/^{188}Re$ a base de alumina e usando como sistema de concentração um cartucho aniônico (QMA – Waters), mesmo sistema adotado por Knapp(1998). Foram usados 20 mL de água deionizada para lavar a coluna de alumina depois de cada eluição, para não afetar o rendimento de eluição do ^{188}Re. Após a eluição com 10 mL de mistura de ácido acético 0,7 M e solução de NaCl 0,0225 $mol.L^{-1}$, o ^{188}Re foi eluído com 2 mL de solução de NaCl 0,9 %. Para o reuso (~15 vezes) do cartucho aniônico, ele foi ativado passando 10 mL de solução de NaCl 0,9 % e posteriormente lavado com 20 mL de água deionizada. A eficiência de eluição do gerador $^{188}W/^{188}Re$ foi em torno de 80 %. Após obter o concentrado de ^{188}Re, procedeu-se a marcação de HEDP e EDTMP (ácido etilenodiaminotetrametilenofosfônico) com eficiência de marcação > 95 %. Todo o sistema foi blindado sendo que a dosimetria do operador foi minimizada (< 1 μSv por cada procedimento de concentração).

Jäckel et al [65], em 2005, desenvolveram um sistema semi-automatizado com controle remoto da eluição de gerador $^{188}W/^{188}Re$ de 111 GBq (3 Ci) para concentração de ^{188}Re em volumes de 2 a 3 mL. Possui um sistema de deteção (diodo/PIN) que permite o monitoramento da atividade de ^{188}Re durante o processo de concentração. Adotou o sistema de concentração de Knapp et al (1998) [57] com 2 a 3 cartuchos catiônicos OnGuard II da Dionex e um cartucho aniônico QMA da Waters.

Em 2006, num relatório da IAEA, Kuznetsov et al [66], apresentaram estudos sobre um sistema de concentração em série pela remoção de componentes

salinos (NaCl) através da resina catiônica Dowex-50 Ag^+ seguida da adsorção do ^{188}Re por uma pequena coluna de alumina. Pesquisaram o efeito de diferentes concentrações de solução de NaCl e pH na absorção do ^{188}Re usando alumina ácida, neutra e básica. Os resultados mostraram que somente alumina ácida é eficiente na concentração de ^{188}Re. Para a adsorção de ^{188}Re deverão ser previamente retirados os sais de NaCl da solução e sua concentração deverá ser menor que 0,001 mol/L. A capacidade do trocador catiônico foi estimado em 0,8 a 1,1 mEq/mL em condições dinâmicas. **Mansur et al [67]**, pesquisaram um sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série de fabricação própria. O trocador catiônico, uma coluna (1x8 cm) com 5 g de resina AG50W-X12 (Bio-Rad), 200-400 mesh, em 5 mL de HNO_3 0,3 $mol.L^{-1}$, carregada com $AgNO_3$ 0,5 $mol.L^{-1}$ em HNO_3 0,3 $mol.L^{-1}$ usando bomba à vácuo. Depois de preparada é acoplada à coluna aniônica de alumina ácida (250 mg, 0,4x1,3 cm). Foi passado pelo sistema 10 mL de solução de NaCl 0,9 % com $^{188}ReO_4^-$ (570 a 740 MBq/15,4 a 20 mCi), sendo o eluído descartado e depois todo o sistema lavado com 10 mL de água destilada. Esse processo foi repetido seis vezes totalizando 60 mL de eluato. Em seguida foi passado pela coluna de alumina, onde o $^{188}ReO_4^-$ foi retido, 1 mL de solução de NaCl 0,9 % eluindo o $^{188}ReO_4^-$ (3598 MBq/97,24 mCi). A coluna de prata tem capacidade de ser usada até 6 vezes sem troca mas a coluna de alumina tem que ser trocada a cada processo de retenção de ^{188}Re. Os resultados mostraram que a massa da resina de troca catiônica ditou o volume de eluição e que 250 mg de alumina são suficientes para adsorver uma atividade de 18,5 GBq (0,5 Ci) de $^{188}ReO_4^-$ num volume final de 1 mL em solução de NaCl 0,9 %.

Novotny et al [68], em 2007, relataram num relatório da IAEA, o desenvolvimento de um sistema semi-automático para o sistema de concentração de ^{188}Re instalado no departamento de Medicina Nuclear do Hospital Universitário de Dresden, Alemanha. A Fig 9 mostra a base do sistema semi-automatizado que utiliza o sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série de Knapp (1998) [58]. Somente são usados componentes disponíveis comercialmente, como cartuchos, válvulas, filtros, tubos e bomba de vácuo. Um software específico foi

desenvolvido para o controle do processo por computador e dois detetores colimados monitoram a atividade do ^{188}Re durante o processo de concentração.

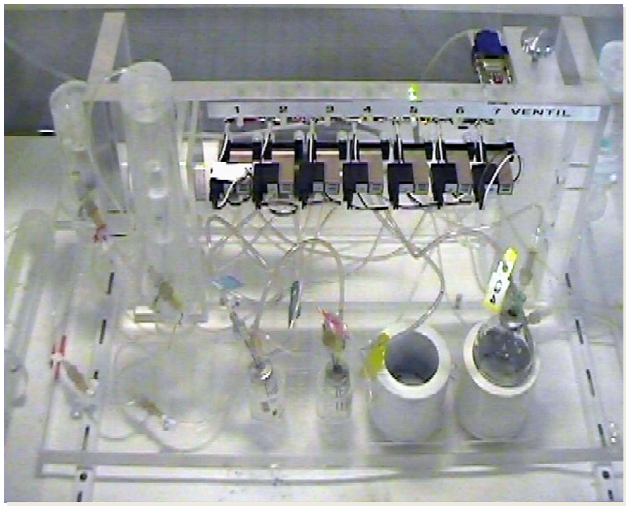


FIGURA 9 - Sistema semi-automático de concentração de ^{188}Re [66].

Todo o sistema foi blindado com a instalação em uma glove box acrílica de 1,5 cm de espessura e por uma parede de chumbo de 3 cm de espessura, como mostra a (FIG. 10).

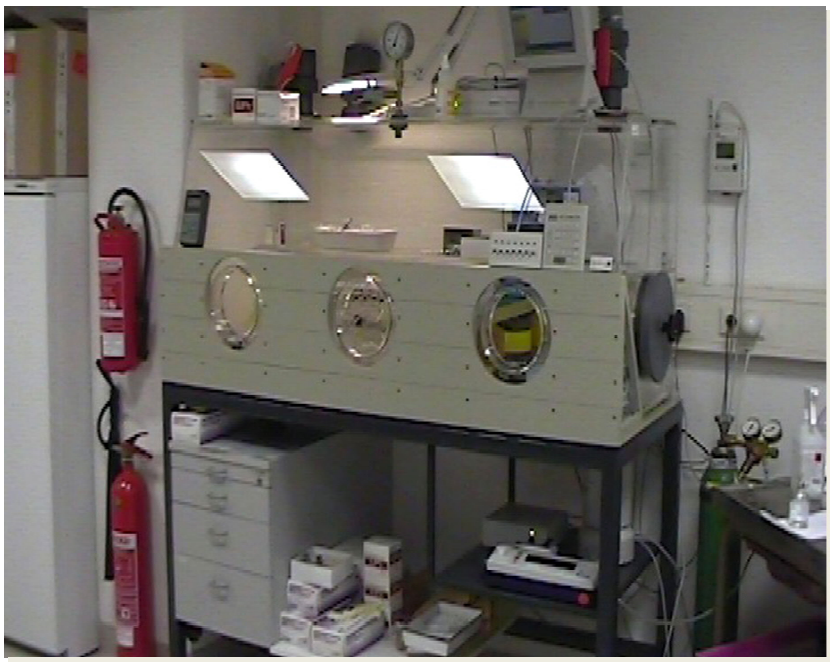


FIGURA 10 – Vista frontal da blindagem do sistema de concentração de ^{188}Re [66].

Por este sistema obtêm-se soluções de ^{188}Re com atividade em torno de 25 GBq/mL. Os cartuchos do sistema de concentração são trocados a cada corrida. O fluxo de eluição têm vazão constante de 1,5 mL/min, totalizando 30 min de processo.

Os autores em um trabalho de cooperação com a Polatom, apresentaram também um gerador de $^{188}W/^{188}Re$ com 3 colunas de alumina em série acopladas num sistema de concentração com coluna catiônica (1 g de resina DOWEX-50WX12, Ag^{+}, Bio-Rad) conectada com um cartucho aniônico (QMA – Waters), como mostra a (FIG. 11).

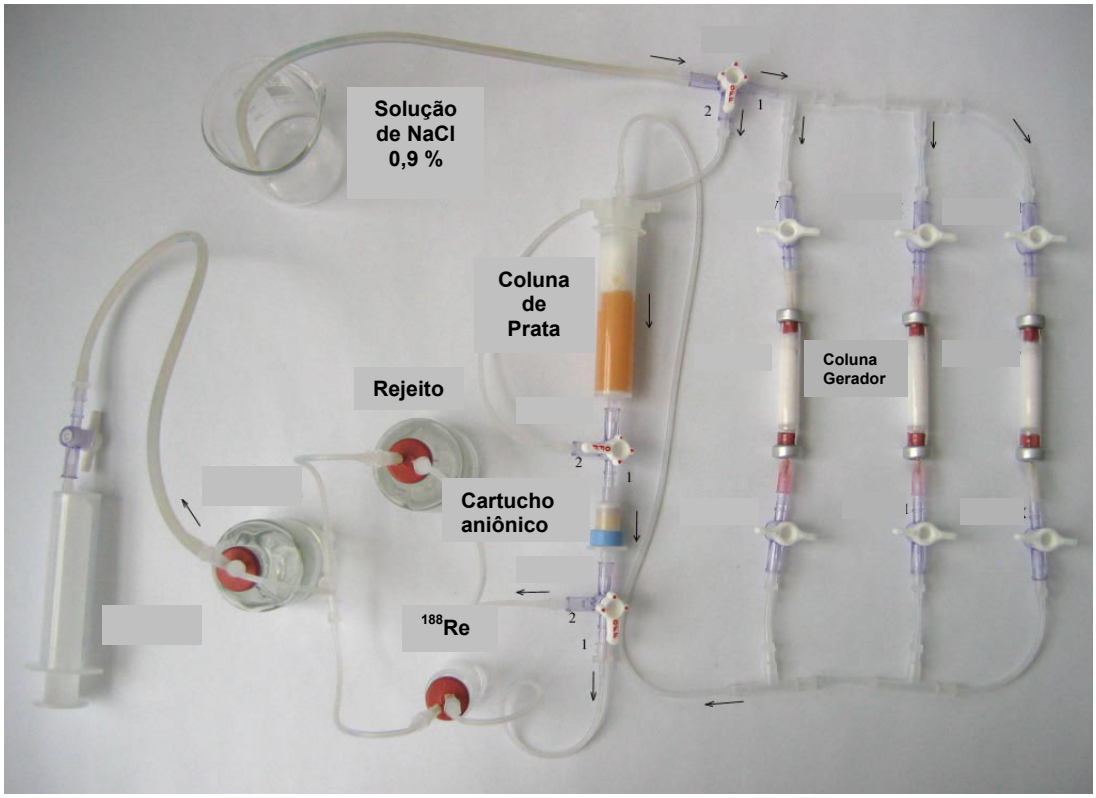


FIGURA 11 – Gerador de $^{188}W/^{188}Re$ com 3 colunas de alumina em série acopladas num sistema de concentração com coluna catiônica/aniônica em série [66].

Esse gerador possui atividade total de 60 GBq (1,62 Ci) e é eluído em 12 a 14 mL de solução de NaCl 0,9 %, sendo o ^{188}Re concentrado eluído com até 1 mL de solução de NaCl 0,9 %. **Iler et al [69]**, num relatório da IAEA, no Simpósio Internacional de Tendências de Radiofármacos, mostraram a tecnologia de

preparação de solução de ReO_4^-, isotônica e estéril em cinco câmaras blindadas com chumbo. O processo envolve as seguintes etapas: descarregamento do material ativo, carregamento do ^{188}W na coluna cromatográfica de alumina, eluição do ^{188}Re na forma de ReO_4^-, concentração do eluato, fracionamento das soluções de ^{188}Re nos frascos e esterilização e remoção do frasco da linha de produção. O sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série de Knapp (1998) [58] foi utilizado sendo uma coluna de troca catiônica (DOWEX AG-50X12, 200 a 400 mesh, H^+ da Bio-Rad) e um cartucho aniônico (QMA light da Waters). **Luo et al [70]**, relataram um sistema automatizado para a concentração de soluções de alta atividade de ^{188}Re, consistindo de um sistema com trocadores catiônico/aniônico em série de Knapp (1998) [58] acoplado a um módulo controlado automaticamente por um programa de computador como mostra a (FIG. 12).

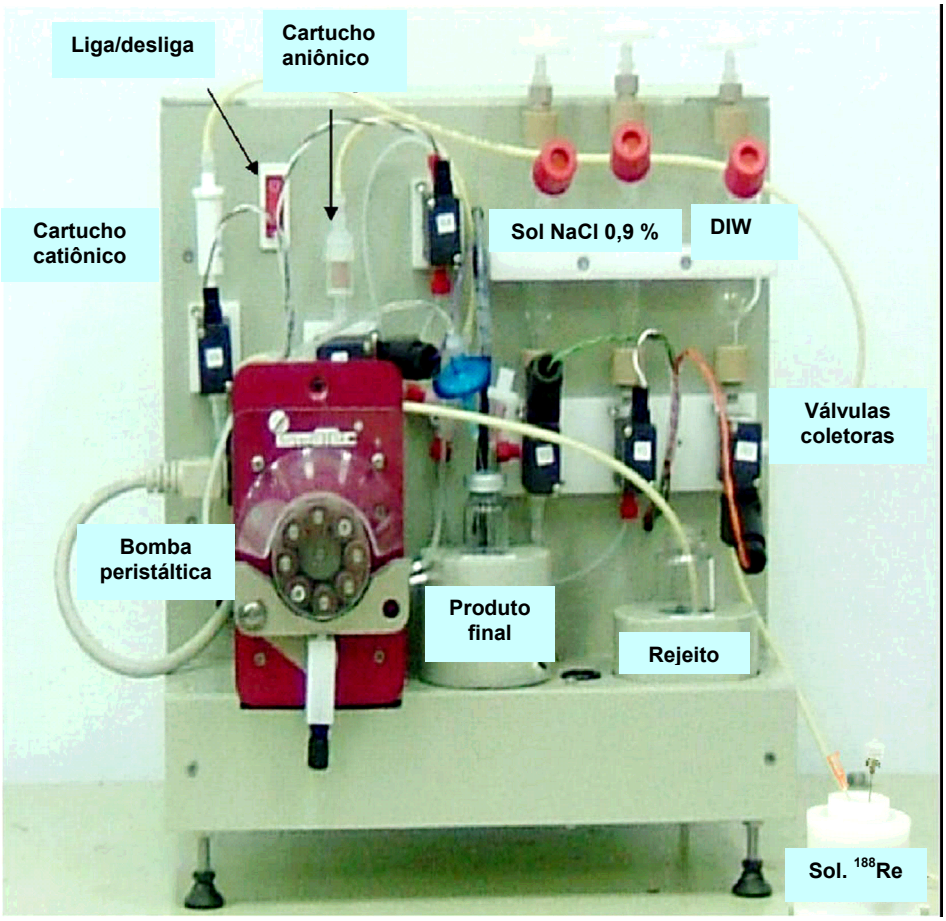


FIGURA 12 – Sistema automatizado para a concentração de atividade de ^{188}Re com coluna catiônica/aniônica em série [70].

O cartucho catiônico utilizado foi o IC-Chelate Plus da Alltech, Ag^+ e os seguintes cartuchos aniônicos foram testados: Lichroult SAX da Merck, QMA da Waters e OnGuard-Ag AG 4X4 da Dionex. Seus resultados mostraram que o QMA da Waters se mostrou mais eficiente com eluição de 80 % de atividade de ^{188}Re em 1 mL de solução de NaCl 0,9 % com fator de concentração de 10. **Mushtaq et al [70]**, descreveram um sistema de concentração de ^{188}Re baseado no método de extração de solvente utilizando a metiletilacetona (MEK). Uma solução de NaCl 0,9 % (20 mL) contendo 3700 MBq (100 mCi) foi misturado e agitado com 40 mL de MEK por 1 a 2 min. Depois da separação a fase orgânica foi evaporada a 85 °C em banho maria. Depois da evaporação do MEK o ^{188}Re foi dissolvido em 1 mL de salina. A atividade de ^{188}Re concentrado foi de 2701 a 2886 MBq (73 a 78 mCi) em 35 min de processo.

Em 2008, Jeong et al [72], apresentaram uma revisão do sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série de Knapp (1998) [58] e complementaram mostrando como uma alternativa para os cartuchos comerciais catiônicos um cartucho “caseiro” feito com uma coluna Econo-Column da Bio-Rad#737 (1,5 cm de øx10 cm de alt.). A capacidade de retenção do cloreto depende da quantidade de prata ligada na resina catiônica (resina AG 50X4, ácido sulfônico, 200 a 400 mesh da Bio-Rad). Essa coluna é preparada com 8 g (peso seco) de resina previamente lavada com água destilada e carregada com 14 a 15 mL de uma solução de nitrato de prata 1 N. Por esta coluna podem ser eluídos aproximadamente 50 a 55 mL de solução de NaCl 0,9 % num fluxo de eluição de 0,25 a 0,3 mL/min. **Wunderlich et al [73]**, publicaram um artigo com o sistema semi-automatizado para a concentração de ^{188}Re descrito no relatório de Novotny (2007) [68] citando o emprego dos cartuchos comerciais catiônico IC-Ag Plus da Alltech (de 1 a 3 colunas dependendo do volume de solução de NaCl 0,9 % que variou de 10 a 30 mL) e aniônico (QMA da Waters) mais um cartucho de fase normal SepPak de alumina para a retenção de ^{188}W.

Sarkar et al [74], em 2009, descreveram dois métodos de concentração de eluatos de ^{188}Re obtidos de gerador cromatográfico ^{188}W/^{188}Re a base de alumina. O primeiro método utiliza uma coluna aniônica DEAE (dietilaminoetila) celulose da Sigma onde são passados 20 a 25 mL de ^{188}Re em acetato de amônio em meio

ácido eluindo o ^{188}Re em 4 mL de solução de NaCl 0,9 %. No segundo método o ^{188}Re em 20 a 40 mL de solução de NaCl 0,9 % é passado em uma coluna aniônica Dowex 1X8 da Sigma, onde fica retido e o ^{188}Re é eluído posteriormente com 5 mL de NaI 0,2 M. Este é passado por uma coluna de AgCl (1 g e 12 x 8 mm) e depois lavado com 1,5 mL de água deionizada. O eluato final (6,5 mL) fica livre do iodeto e é obtido na forma isotônica de solução NaCl 0,15 M. **Le Van So et al [75]**, prepararam um gerador de ^{188}W/^{188}Re com um suporte novo o PTC em uma coluna com 6,0 g, onde o ^{188}Re é eluído com 30 mL de solução de NaCl 0,005 %. Em seguida é acoplado uma coluna de alumina com 1,5 g, sendo passado então, 3 mL de solução de NaCl 0,9 % para eluir o ^{188}Re. Foi usado um gerador de 55,5 GBq (1,5 Ci) e obtido uma atividade final do eluato de 18,52 GBq (500 mCi)/ mL. **Chakravarty et al [76]**, apresentaram resultados preliminares para gerador de ^{188}W/^{188}Re do tipo gel de tungstato de titânio em um sistema de concentração com uma coluna de nanoparticulas de zirconia (250 mg). Usando este método, 80 mL de eluato de ^{188}Re pode ser concentrado em 5 mL em solução NaCl 0,9 %

1.10 Concentração radioativa de ^{99m}Tc eluído de geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc

O gerador de gel assim como o cromatográfico de alumina, mesmo possibilitando à utilização de ^{99}Mo de baixa a média atividade específica, necessita de estratégias para o aumento de sua concentração radioativa. As estratégias de concentração de ^{99m}Tc após a eluição do gerador cromatográfico de alumina e de gel foram baseadas principalmente nos estudos desenvolvidos para o gerador de ^{188}W/^{188}Re citados no ítem anterior (1.9.1). Será apresentado um histórico do desenvolvimento dos sistemas de concentração radioativa de ^{99m}Tc eluído de geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc.

1.10.1 Revisão bibliográfica de sistemas de concentração radioativa de ^{99m}Tc eluído de Gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc

Blower [77], em 1993, estudou um sistema de concentração após a eluição do gerador cromatográfico de alumina ^{99}Mo/^{99m}Tc por fissão visando apenas aumentar a vida útil do gerador. Esse método, baseado no trabalho de Singh et al (1993) [55], usa cartucho comercial catiônico (OnGuard-Ag da Dionex) e aniônico (BondElut SAX de Jones Chromatography) em série e solução de NaCl 0,9 % como eluente. Um gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc com atividade de 40 GBq foi eluído com 10 ou 25 mL de solução de NaCl 0,9 %. Esse eluído foi passado pelo cartucho catiônico (1 ou 2 conforme o volume eluído) seguido do aniônico e de 2 mL de água destilada e 5 mL de ar. Depois de medida a atividade este eluído foi descartado. Desconectou-se o cartucho catiônico que foi desprezado e foram passados 2 mL de solução de NaCl 0,9 % para a retirada do ^{99m}Tc. Se a concentração de solução de NaCl for de 2,5 a 5 % é possível eluir o ^{99m}Tc em 1 mL. Os resultados mostraram que para o eluato de 10 mL o rendimento foi de 95 % e o fator de concentração de 9,5 usando solução de NaCl 2,5 a 5% e de 4,7 para solução de NaCl 0,9 %.

Em 1994, Seifert et al [78], estudaram um método de concentração de soluções de pertecnetato envolvendo etapas de redução, seguida da adsorção do tecnécio reduzido e hidrolizado em geradores de coluna com diferentes sorventes e na seqüência a reoxidação e eluição. Para a redução de eluatos de 50 a 100 mL foram testados o $SnCl_2$, $Na_2S_2O_4$ e $NaBH_4$ como agentes redutores. Os sorventes utilizados foram a alumina,silica gel, esferas de vidro, filtro de fibra de vidro (G4 e G5) e filtro de acetato de celulose. Para a reoxidação do Tc(IV) para Tc(VII) foram estudados o tratamento com a H_2O_2 em amônia e oxidação pelos íons de nitrato em altas temperaturas. O melhor resultado foi obtido pela eluição do gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc com uma solução de $NaNO_3$ a 0,9 % em pH 3,0. O eluído foi colocado num frasco contendo 0,05 mg de $SnCl_2$ e carregado numa coluna (8x80 mm) com 2 g de alumina. Depois da adsorção o hidróxido de tecnécio é oxidado na coluna com íons nitrato a temperaturas > 300 °C e depois é eluído com 2 a 3 mL de solução de NaCl 0,9 %. **Knapp et al [29]**, em um artigo de revisão sobre geradores de

radionuclídeos, citaram um método de concentração de ^{99m}Tc utilizando uma coluna aniônica conectada ao gerador cromatográfico a base de alumina similar ao utilizado por Kamioki (1994) [53] para o gerador de $^{188}W/^{188}Re$. Outro método citado foi a separação por extração de solvente utilizando a MEK para separar o ^{99m}Tc do ^{99}Mo, evaporação e redissolução em volumes menores de solução de NaCl 0,9 % [9].

Boyd [25], em 1997, citou uma técnica de concentração para o gerador de gel MoZr conectando uma coluna de 1g de alumina ácida à coluna do gerador. Este é eluído com 50 mL de água destilada, esse eluído é retornado ao gerador e reluído num ciclo de 3 a 4 vezes. Então o fluxo de água é suspenso e com 5 mL de solução de NaCl 0,9 % o ^{99m}Tc retido na coluna de alumina é eluído. A eficiência do gerador é cerca de 90 % e o fator de concentração é de 20, mas depende de automação e de infraestrutura adequada.

Em 1998, a AIEA, publicou um relatório do Simpósio de Modernas Tendências para Radiofármacos em Diagnóstico e Terapia, onde Knapp et al [58,59] publicaram dois artigos que foram descritos para o ^{188}Re no ítem anterior (1.9.1). Em um dos artigos foi descrito o sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série e seu funcionamento é feito da mesma maneira que o de ^{188}Re. O resultado foi uma eficiência de eluição maior quando foi usada a solução de NaCl 0,9 %, de 84,2±1,2 %, comparada com 69,0±1,2 % para o NH_4OAc 0,3 $mol.L^{-1}$ + NH_4NO_3 0,01 $mol.L^{-1}$. Devido a uma maior retenção de espécies reduzidas na coluna de alumina, comparado com o ^{188}Re, foi adicionado um agente oxidante (NH_4NO_3 0,01 $mol.L^{-1}$). No outro artigo apresentaram o sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série, mas com a solução de NaCl 0,9 % como eluente, como mostra a (FIG. 13).

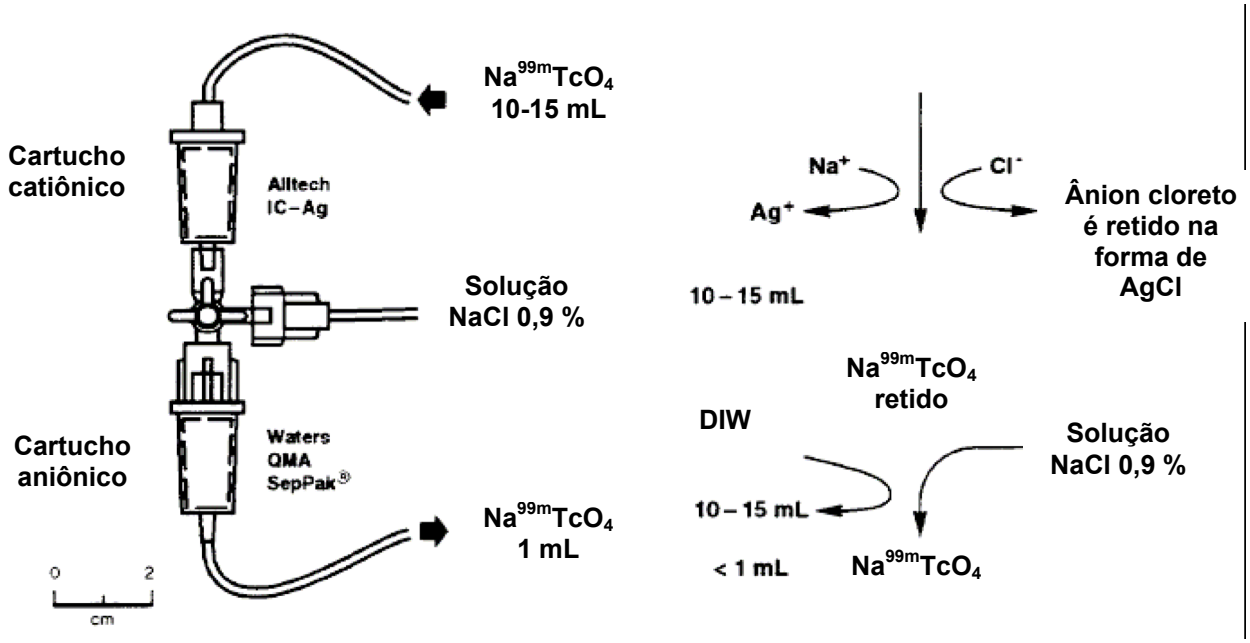


FIGURA 13 - Esquema detalhado de funcionamento do sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série eluído com solução de NaCl 0,9 % [58,59].

O cartucho catiônico (IC-Ag da Alltech) está conectado com o cartucho aniônico (QMA da Waters). O gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ é eluído com a solução de NaCl 0,9 %, e o eluído passado pelo cartucho catiônico onde é retido o cloreto na forma insolúvel de cloreto de prata. O ânion pertecnetato então é retido na coluna aniônica e o restante do eluído é descartado. Um volume pequeno (1 mL) de solução de NaCl 0,9 % é usada para eluir o ^{99m}Tc concentrado.

Sarkar et al, em 2001 [79], estudaram um sistema de concentração utilizando uma coluna única de troca aniônica fraca (DEAE celulose da Sigma). Dois geradores cromatográficos de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ a base de alumina e carregados com $^{235}U(n,f)^{99}Mo$ foram usados neste trabalho, sendo que um de fabricação própria e o outro comercial (Isorad de Israel) depois de sua vida útil ter expirado, vindo de uma doação do hospital de Mumbai. Para o gerador de fabricação própria o sistema de concentração consistiu de uma coluna de DEAE (200 mg, 6x8 mm) conectada ao gerador. O ^{99m}Tc é eluído do gerador e é retido na coluna de DEAE e o restante é descartado como rejeito. Após a eluição a coluna foi lavada com 20 ml de DIW. Em seguida 3 mL de solução de NaCl 0,9 % foi usada para a eluição do ^{99m}Tc. A eluição

do gerador foi com três eluentes: soluções de ácido acético 0,7 mol.L^{-1} e 0,35 mol.L^{-1} com pH 2 a 2,2 e solução de acetato de amônio 0,025 mol.L^{-1}: ácido acético 0,7 mol.L^{-1} (1:1) com pH 3. A mistura de acetato de amônio 0,025 mol.L^{-1}: ácido acético 0,7 mol.L^{-1} teve um perfil de eluição melhor que os dois primeiros eluentes. Para o gerador de fabricação própria a eficiência de eluição foi de 80 a 100 %. O gerador comercial utilizou uma coluna de DEAE com 300 mg e tamanho de 8x8 mm sendo a eficiência de eluição de 70 a 90 %. Em ambos geradores, 3 mL de solução de NaCl 0,9 % foram suficientes para recuperar 90 % de atividade de ^{99m}Tc. **O mesmo grupo [17]**, publicou outro artigo testando o mesmo sistema de concentração em um gerador de fabricação própria com coluna de alumina ácida que eles denominaram “jumbo” (40 g, 20x90 mm) e carregada com ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo. Os eluentes estudados foram: solução de acetato de amônio 0,025 mol.L^{-1}: ácido acético 0,7 mol.L^{-1} (1:1) com pH 3 e solução de acetato de amônio 0,05 mol.L^{-1}: ácido acético 0,7 mol.L^{-1} (1:1) com pH 3. Os trocadores aniônicos estudados foram: DEAE celulose da Sigma (200, 300, 400 e 600 mg em coluna 6x8, 8x8, 8x14 e 8x22 mm); DE-53 da Whatman (200 mg, 8x8 mm); QA-52 da Whatman (600 mg, 8x14 mm); Sephadex A-25 da Pharmacia fine Chemicals (150 mg, 8x25 mm) e cartucho comercial QMA Light da Waters. O melhor resultado obtido foi com a eluição do gerador com atividade de 14,82 GBq (400 mCi) com 40 mL de solução de acetato de amônio 0,05 mol.L^{-1}: ácido acético 0,7 mol.L^{-1} (1:1) com pH 3, em um sistema de concentração com uma coluna de DEAE celulose da Sigma (400 mg em coluna 8x14 mm), como mostra a (FIG. 14).

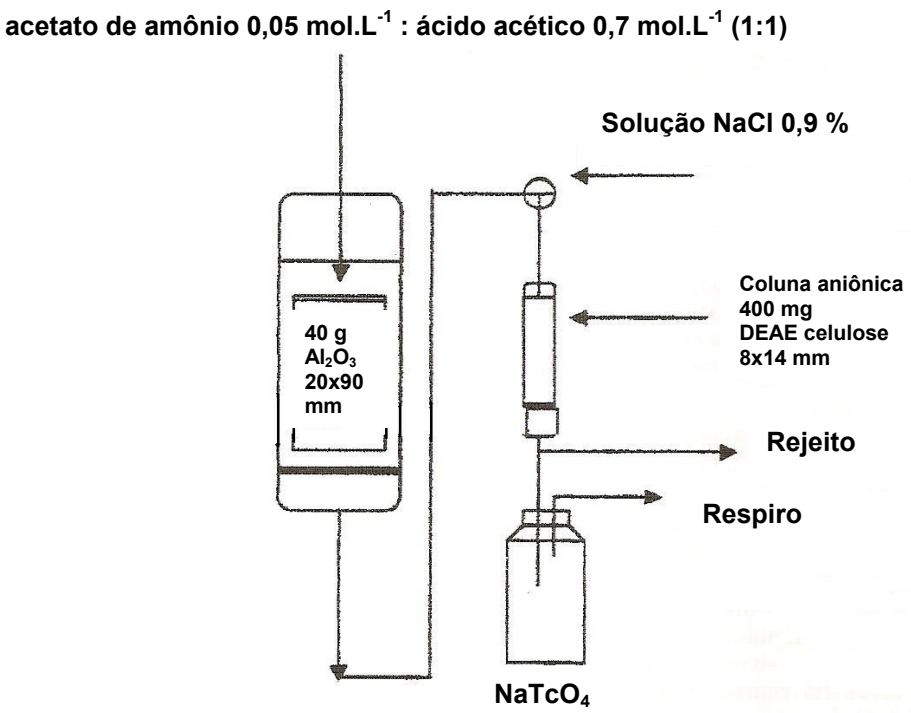


FIGURA 14 – Gerador com coluna de alumina ácida "jumbo" (40 g, 20x90 mm) acoplada a um sistema de concentração com coluna aniônica DEAE celulose [17].

A eficiência de eluição foi de 70 a 90 % e 6 mL de solução de NaCl 0,9 % foram passados pela coluna para eluir o ^{99m}Tc concentrado (80 a 90 %). O fator de concentração foi de 5 a 7.

Em 2002, Chattopadhyay et al [80], mostraram um sistema de concentração com trocadores aniônico/coluna de AgCl em série em um gerador de fabricação própria com coluna de alumina ácida "jumbo" (40 g, 20x90 mm e 50 g, 35x65 mm) e carregada com ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo. Os eluentes estudados foram: solução de NaCl 0,9 % e de NaI 0,2 mol.L^{-1}. O trocador aniônico foi uma coluna com resina Dowex 1X8 da Sigma (10 a 15 mg, 1mm x 8 a 12 mm). A coluna de AgCl (1 g, 8x12 mm) foi preparada com solução saturada de NaCl com $AgNO_3$ da Sigma. O melhor resultado obtido foi com a eluição do gerador com atividade de 7,4 a 14,8 GBq (200 a 400 mCi) com 50 a 70 mL de solução de NaCl 0,9 % que em seguida foi passado pela coluna Dowex (retenção de ^{99m}Tc) sendo o eluído descartado. Em seguida 5,6 mL de NaI 0,2 mol.L^{-1} foram passados pela coluna Dowex (liberação de ^{99m}Tc) e pela coluna de AgCl (retenção de I) e logo após 1,5 a 1,8 mL de água deionizada foram

passados pelas mesmas colunas. O eluído final (6,5 a 7,8 mL) é concentrado na forma de pertecnetato de sódio, como mostra a (FIG. 15).

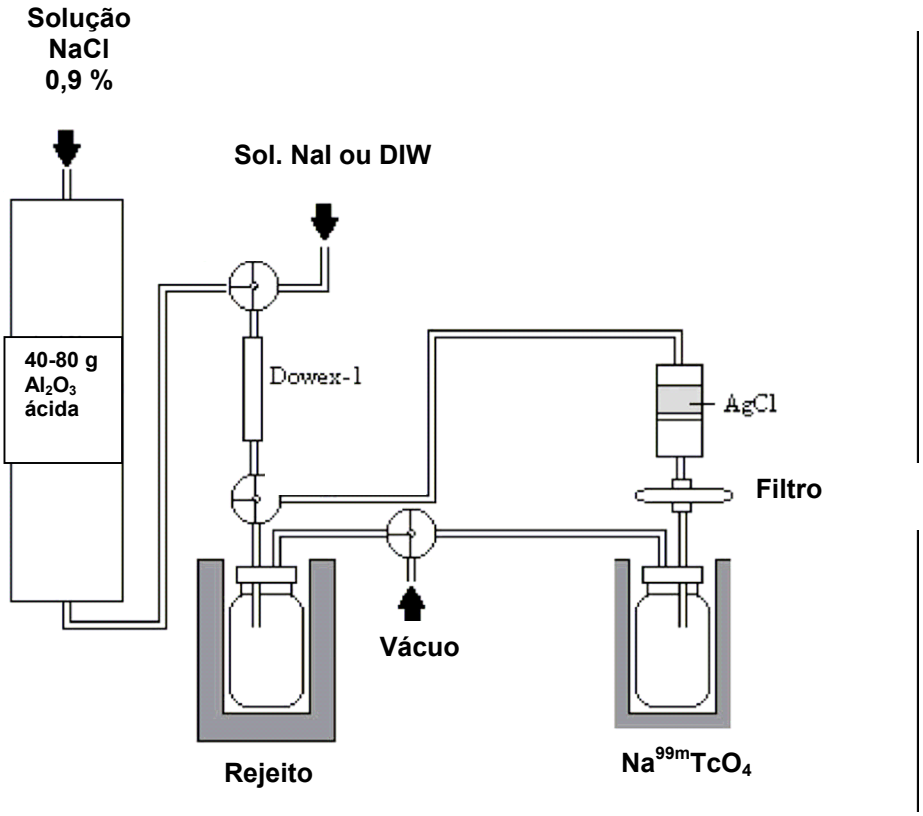


FIGURA 15 – Gerador com coluna de alumina ácida "jumbo" (40g, 20X90 mm) acoplada a um sistema de concentração com coluna aniônica Dowex-1 seguida de uma coluna de AgCl [80].

A eficiência de eluição foi de 70 a 80 % e o tempo total do processo foi de 45 min a 1 hora. O fator de concentração foi de 7 a 9. **O mesmo grupo [81]**, estudou um método de separação de $^{99m}TcO_4^-$ diretamente de solução de $Na_2[^{99}Mo]MoO_4$ obtida por reação $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$ através de uma coluna Dowex 1X8 (10 a 12 mg, 2x20 mm). Foram passados 5 a 15 mL de uma solução de ^{99}Mo (185 a 3000 MBq/5 a 81,08 mCi) contendo de 2 a 3 gotas de H_2O_2 na coluna Dowex, sendo o ^{99m}Tc retido e o ^{99}Mo armazenado em um frasco podendo ser reutilizado. O ^{99m}Tc retido foi eluído com 3 eluentes: $HClO_4$ 0,2 mol.L^{-1} (ácido perclórico); HNO_3 4 N e NaI 0,2 mol.L^{-1}. Todos os três eluentes têm que sofrer um processo de purificação para a obtenção do ^{99m}Tc. O eluente NaI 0,2 mol.L^{-1} mostrou-se mais vantajoso em relação aos

demais por ser mais adequado à rotina de produção. Esse processo de purificação é o mesmo descrito no trabalho anterior, pelo mesmo grupo. A eficiência de eluição foi de 75 a 85 % e o processo teve duração de 45 minutos.

Em 2003, Mushtaq et al [62], relataram o uso da acetona como um eluente do gerador cromatográfico $^{99}Mo/^{99m}Tc$ de alumina carregado com $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$ e $^{235}U(n,f)^{99}Mo$ que pode concentrar o ^{99m}Tc pela evaporação (10 vezes) e assegurando sua isotonicidade. Foram preparados dois geradores: a partir de $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$ com uma coluna de alumina ácida (16 g, 2x6 cm) e atividade de 14,24 GBq (385 mCi). Outro a partir de $^{235}U(n,f)^{99}Mo$ com uma coluna de alumina ácida (3 g, 0,8x4 cm) e atividade de 13,69 GBq (370 mCi). A eluição dos geradores foi feita com 30 mL de acetona e solução de NaCl 0,9 % para geradores a partir de $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$ e de 10 mL dos mesmos solventes em $^{235}U(n,f)^{99}Mo$. Não houve diferença significativa entre os dois eluentes e a eficiência de eluição do $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$ ficou em 85 a 90 % e o $^{235}U(n,f)^{99}Mo$ de 90 a 95 %. Para obter bons resultados é imprescindível o condicionamento da coluna de alumina com solução de NaCl 0,9 % e passagem de ar antes da eluição com acetona.

Sarkar et al, em 2004 [82], desenvolveram um sistema de concentração com coluna única de alumina (2 g, 8x35 mm) para um gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel MoZr (6 a 7 g, 13x55 mm), carregado com $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$. O gerador foi condicionado com 300 mL de uma solução de acetato de amônio 0,05 M: ácido acético (1:1) com pH 5 e depois com 100 mL de água deionizada.O eluente estudado foi a água deionizada. O gerador com atividade de 9,4 GBq (254 mCi) foi eluído com 10 mL a 20 mL de água deionizada e em seguida o eluído foi passado pela coluna de alumina (retenção de ^{99m}Tc e ^{99}Mo) sendo o eluído descartado como rejeito. Em seguida 3 mL de solução de NaCl 0,9 % é passado pela coluna alumina e é liberado o ^{99m}Tc, como mostra a (FIG. 16).

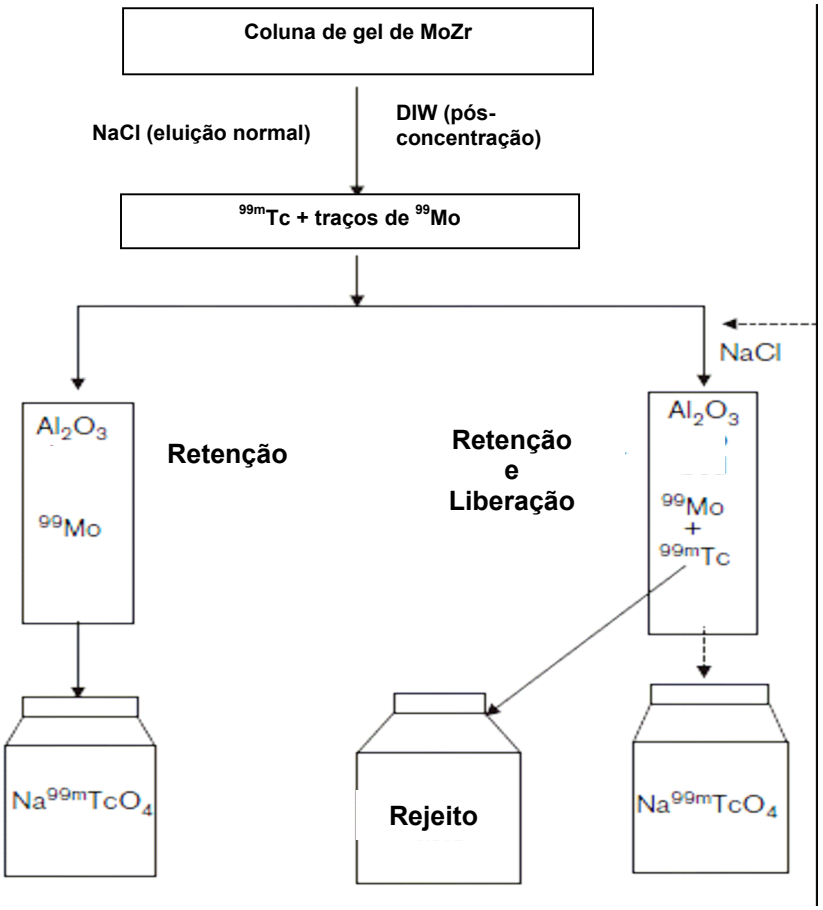


FIGURA 16 – Sistema de concentração com coluna única de alumina para um gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel MoZr [82].

O perfil de eluição de ^{99m}Tc em solução de NaCl 0,9 % foi determinado em frações de volumes de 1 a 2 mL. A curva de eluição de ^{99m}Tc em DIW foi mais estreita que para a solução de NaCl 0,9 %. A eficiência de eluição do gerador contendo 6 a 7 g de gel foi de 75 a 87 % numa atividade de 9,4 GBq (254 mCi). A retenção de ^{99m}Tc pela coluna de alumina foi maior que 90 % e o fator de concentração do sistema foi de 4. **Mushtaq et al** [64], relataram o uso de uma mistura de ácido acético 0,7 $mol.L^{-1}$ e solução de NaCl 0,0225 $mol.L^{-1}$ como eluente do gerador cromatográfico $^{99}Mo/^{99m}Tc$ a base de alumina e usando como sistema de concentração um cartucho aniônico (QMA – Waters), mesmo sistema adotado por Knapp(1998). A metodologia deste sistema de concentração é o mesmo descrito no ítem 1.9.1 para o ^{188}Re. Os dois geradores foram obtidos a partir de $^{98}Mo(n,f)^{99}Mo$, sendo um preparado (PAKGEN) e outro comercial (DRYTEC da Amersham, UK). O

PAKGEN foi feito a partir de uma coluna de alumina ácida (3 g, 8x40 mm) e atividade de 25 GBq (675 mCi). O DRYTEC com uma coluna de alumina ácida (2 g, 7x45 mm).

Mansur et al [67], em 2006, pesquisaram um sistema de concentração com trocadores catiônico/aniônico em série de fabricação própria, com a descrição da preparação feita no artigo sobre o ^{188}Re (ítem 1.9.1). Foram preparados dois geradores: a partir de ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo com uma coluna de alumina ácida (36 g, 2x12 cm) e atividade de 25 GBq (675 mCi). Outro a partir de ^{235}U(n,f)^{99}Mo com uma coluna de alumina ácida (3 g, 0,8x12 cm) e mesma atividade do outro gerador. A eluição do gerador de ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo foi com 60 mL de solução de NaCl 0,9 % e 10 mL para o de ^{235}U(n,f)^{99}Mo. Após a eluição dos geradores o eluído é passado pelo sistema de concentração e é descartado como rejeito. A eluição do ^{99m}Tc retido na coluna de alumina é feito com 1 mL de solução de NaCl 0,9 %. A eficiência de eluição do gerador ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo foi de 85 a 95 % e o fator de concentração > 51. Para o de ^{235}U(n,f)^{99}Mo a eficiência foi de 95 a 99 % e o fator > 9.

Em 2008, Mushtaq e Haider [83], estudaram um modo de obtenção de ^{99m}Tc concentrado pela mudança do eluente do gerador. Foi preparado um gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc a partir de ^{235}U(n,f)^{99}Mo com uma coluna de alumina ácida (3 g, 0,8x4 cm) e atividade de 25 GBq (675 mCi). Os eluentes estudados foram NaI 0,1 mol.L^{-1}; $NaNO_3$ 0,1 mol.L^{-1}; Na_2SO_4 0,02 mol.L^{-1} e Na_2SO_4 0,02 mol.L^{-1} + NaCl 0,13 mol.L^{-1} e obteve para a primeira fração de 2 mL de eluído de ^{99m}Tc os seguintes resultados de rendimento de eluição: NaI (26 %); $NaNO_3$ (25 %); Na_2SO_4 (80 %) e Na_2SO_4 + NaCl (80 %). Estes dois últimos resultados foram superiores à solução de NaCl 0,9 % 40 a 45 % normalmente usado na eluição de gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc. **Chattopadhyay e Das [84]**, pesquisaram um sistema de concentração com coluna única (2 g, 8x35 mm) com resina Dowex 1X8 da Sigma para um gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc de alumina (60 g, 35x70 mm), carregado com ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo e atividade de 7,4 GBq/g (200 mCi/g). O gerador foi eluído com 60 mL de solução de NaCl 0,9 % e em seguida passado pela coluna Dowex 1X8 (retenção de ^{99m}Tc) sendo o eluído descartado. Em seguida 5 mL de brometo de tetrabutilamônio (TBAB) 0,5 mmol.L^{-1} em cloreto de metila é passado pela coluna Dowex 1X8 liberando o ^{99m}Tc. O solvente orgânico foi removido com o

vácuo e o resíduo seco reconstituído com 5 mL de solução de NaCl 0,9 %. A eficiência de eluição foi de 90 % e o tempo de eluição de 30 min. **Chattopadhyay et al [85]**, aperfeiçoaram o trabalho anterior estudando um sistema de concentração com trocador aniônico/coluna de alumina em série para concentrar o ^{99m}Tc diretamente de uma solução de $Na_2[^{99}Mo]MoO_4$ obtida por reação $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$. Uma solução de NaOH 5N (10 a 30 mL) contendo ^{99}Mo numa atividade de 7,4 a 18,5 GBq (200 a 500 mCi) foi passada em uma coluna Dowex 1X8 (25 mg, 1x14 mm), sendo o ^{99m}Tc retido e o ^{99}Mo armazenado em outro frasco. No dia seguinte repete-se a operação passando o ^{99}Mo armazenado novamente na coluna Dowex. A coluna Dowex foi lavada com 5 mL de solução de NaCl 0,9 %. O ^{99m}Tc retido é eluído com 5 mL de solução de TBAB 0,63 mmol.L^{-1} (1 mg TBAB+ 5mL de cloreto de metila) e passado numa coluna de alumina (1,5 g) que retém o ^{99m}Tc novamente e deixa passar os solventes orgânicos. A coluna é seca e lavada com 2 mL de água destilada. Finalmente elui-se o ^{99m}Tc passando 5 mL de solução de NaCl 0,9 %. A eficiência de eluição foi de 90 % (n=10) e o processo de concentração durou 20 min.

1.11 Projeto de gerador ^{99}Mo/^{99m}Tc tipo gel (IPEN-CNEN/SP)

Desde 1981 o IPEN vem produzindo geradores cromatográficos em coluna de alumina a partir de molibdênio obtido por fissão do ^{235}U importado do Canadá e comercializados a partir da atividade de ^{99m}Tc no dia de calibração. São produzidos geradores de 9,25; 18,5; 27,5; 37; 46,25; 55,4 e 74 GBq.

Com a política de nacionalização de produção de radioisótopos desenvolveram-se uma série de estudos sobre uma produção de gerador cromatográfico de ^{99}Mo/^{99m}Tc tipo gel. Foi desenvolvido o gel de MoZr usando o ^{99}Mo produzido pela reação $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$ no reator IEA-R1 (IPEN). O MoO_3 já irradiado é submetido à reação química com $ZrOCl_2.8H_2O$, sob condições adequadas para formar o gel de MoZr com propriedades de troca iônica.

Uma das metas do projeto era a substituição de 20 % a 40 % do ^{99}Mo importado quando a potência do reator IEA-R1 (IPEN) passasse de 2 para 5 MW com 120 h de operação contínua.

A pesquisa com esse gerador começou em 1997, com investimentos do Programa de Núcleos de Excelência (PRONEX), da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), no valor de quase R$1 milhão.

O projeto atingiu um dos seus objetivos, o desenvolvimento de metodologia do preparo do gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ do tipo gel de MoZr. Infelizmente, não houve o aumento da potência do reator do IPEN e o aumento do tempo de irradiação para 120 h contínuas. Mesmo assim, a produção de geradores só atingiria os de baixa atividade, que no início do projeto representavam 25 % da demanda, e em 2009 esse número caiu para 5 %. Uma das soluções seria aumentar a concentração radioativa do ^{99m}Tc eluído do gerador tipo gel.

No ano de 2004 em conjunto com a IAEA iniciou-se o CRP (Projeto de Pesquisa Coordenado), intitulado: “Desenvolvimento de tecnologias para gerador de radionuclídeos terapêuticos”, e uma de suas linhas de pesquisa deu origem à esta tese. Esta linha de pesquisa teve como objetivo o desenvolvimento de tecnologias de concentração de ^{188}Re e ^{99m}Tc eluídos de gerador tipo gel [86].

Em 2009, a MDS Nordion, empresa que fornece o molibdênio-99, matéria-prima para a produção dos geradores, enviou um comunicado sobre a parada do reator nuclear de produção da National Research Universal (NRU), em Ontário, Canadá, desencadeando uma crise mundial no abastecimento de ^{99}Mo. Soluções emergenciais como a importação de ^{99}Mo da Argentina e Bélgica foram tomadas e a CNEN estuda uma solução do problema a longo prazo, desenvolvendo um projeto de um novo reator de pesquisa (Multipropósito) que poderá tornar o Brasil independente de importações nessa área. Apesar desses esforços, em julho/2009 a situação ainda era de recebimento de molibdênio-99 da Argentina para produção em quantidade que equivale a aproximadamente 30% da necessidade do país.

Apesar da parada do reator do Canadá ser passageira se faz necessário o estabelecimento de alternativas tecnológicas para prevenir novas crises enquanto não se estabelece a produção nacional de ^{99}Mo.

Vučina et al. (2009) [10] fizeram uma comparação entre tecnologias alternativas para a produção de geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$, mostradas na (TAB. 4).

TABELA 4 – Métodos de separação de ^{99m}Tc de ^{99}Mo, modo operacional dos geradores e suas perspectivas futuras [10].

Separação de ^{99m}Tc de ^{99}Mo	^{99}Mo	(%) Eficiência	Modo de operação	Futuro
Cromatografia	(n,f) (n,γ)	80-95	simples,portátil	Sim Não
Extração	(n,γ)	50-75	complexo,fixo	Não
Sublimação:				
- alta temperatura	(n,γ)	30	complexo,fixo	Não
- baixa temperatura		50	complexo,portátil	Sim
Gel	(n,γ)	80-95	simples,portátil	Sim

Apesar da tecnologia do gel ser promissora, segundo esses autores, sem alguma inovação essa tecnologia não tem condições de competir com o gerador cromatográfico de fissão (^{235}U(n,f)^{99}Mo) [10].

O desenvolvimento de técnicas de concentração de ^{99m}Tc proposto por este trabalho pode representar uma possibilidade de tornar mais atraente o emprego da tecnologia do gel na produção de geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc.

O Conselho Nacional de Pesquisas das Academias Nacionais (de Ciências, Engenharia e Medicina) dos EUA publicaram em 2009, um estudo intitulado: “Produção de radioisótopos para medicina sem o uso de combustível de alto enriquecimento de urânio (HEU)”, onde relatam que a produção de ^{99}Mo pela reação ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo de baixa atividade específica tem algumas desvantagens comparada ao uso de geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc obtidos pela reação de fissão. Uma delas seria a necessidade de mudanças no modo de produção de geradores, tais como o aumento da coluna de alumina que leva a uma mudança na blindagem, com consequente aumento do volume de eluição e diminuição da concentração radioativa podendo até haver necessidade da reformulação em alguns kits de marcação de ^{99m}Tc. Outra desvantagem seria a redução da vida útil do gerador devido à maior probabilidade de aparecimento de ^{99}Mo e ^{98}Mo no eluato com o passar do tempo [87].

Uma das aplicações das técnicas de concentração de ^{99m}Tc desenvolvidos nesta tese para o gerador a base de alumina (IPEN-CNEN/SP), seria permitir uma maior concentração radioativa na segunda semana de seu uso permitindo uma

extensão da vida útil do gerador. Esta técnica também pode ser acoplada ou não ao gerador permitindo uma flexibilização no seu emprego e não necessitando de mudanças tão drásticas no modo de produção de geradores e kits como menciona o estudo americano.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é desenvolver um gerador $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel com o qual se possa eluir ^{99m}Tc obtendo-se uma concentração radioativa adequada para atender a demanda de mercado sem perder a qualidade e eficácia clínica.

Para alcançar esse objetivo serão estudados métodos que aumentem a concentração radioativa, sendo os resultados comparados com os de gerador de fissão e o de gel atualmente produzidos pelo IPEN-CNEN/SP, acompanhados do controle de qualidade do ^{99m}Tc e de moléculas marcadas com o produto final.

3 JUSTIFICATIVA

Como a nacionalização da produção do ^{99}Mo e dos geradores $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel representa economia de divisas e independência de tecnologia é imperativa que se venha solucionar a questão do desenvolvimento visando o aumento da concentração radioativa apresentada pelos geradores e que seja compatível com a viabilidade econômica do projeto. É essencial também uma avaliação quanto aos aspectos de seu desempenho quanto à marcação de fármacos e acompanhados de seu controle de qualidade.

Em literatura apenas dois trabalhos [21,79] relatam um método de concentração de ^{99m}Tc proveniente de gerador tipo gel. Porém a eluição é feita com água e não solução de NaCl 0,9 % como se pretende neste trabalho. Além disto, não houve a preocupação de se estudar o comportamento dos contaminantes químicos do processo e ainda o fato de que a planta da Índia onde se desenvolveu uma das pesquisas [79] não trabalhar com os níveis de demanda rotineira do IPEN, o que muda totalmente o comportamento do sistema de concentração.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

Infraestrutura

A parte experimental da pesquisa foi realizada nos laboratórios da Diretoria de Radiofarmácia (DIRF) do IPEN-CNEN/SP. A ativação do material foi feita no Reator Nuclear de Pesquisa IEA-R1 do Centro do Reator de Pesquisas (CRPq) do IPEN-CNEN/SP. A esterilização do material por radiação ionizante ocorreu no Irradiador Multipropósito de Cobalto-60 (tipo compacto) do Centro de Tecnologia das Radiações (CTR) do IPEN-CNEN/SP.

Equipamentos

❖Balança analítica, modelo AUW 220, Shimadzu, Japão
❖Balança semi-analítica, modelo EB – 2200HU, Shimadzu, Japão
❖Espectômetro de radiação gama constituído de um detector de germânio hiperpuro (HPGe), modelo GX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., EUA
❖Calibrador de dose, CRC – 10BC, Capintec Inc., EUA
❖Espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES), Varian Vista – MPX, Varian Inc., EUA
❖Autoclave, Modelo HS, Sercon Indústria e Comércio de Aparelhos Médicos Hospitalares Ltda, Brasil
❖Estufa para Esterilização e Secagem por Convecção Natural – ORION ® Linha 515 – Fanem Ltda, Brasil
❖Misturador mecânico – RW 20 digital - IKA®, Alemanha
❖Chapa de aquecimento com agitador – RH basic 2 IKAMAG® - IKA®, Alemanha
❖pH-metro, modelo DM-20, DIGIMED, Brasil
❖Capela com sistema de exaustão, Braslab Equipamentos para Laboratório Ltda, Brasil

❖Água purificada – Elix 10, Millipore Co., EUA. Parâmetros da água: Resistividade elétrica (> 5 MΩ.cm a 25°C); TOC (< 30 $\mu g.L^{-1}$) e condutividade elétrica (< 0,2 μs/cm a 25°C).

Reagentes e Materiais em Geral

❖Vidrarias em geral
❖Suporte universal
❖Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico:
- ▪NaOH , F. Maia Ind. e Comércio Ltda, Brasil
- ▪HCl 37% , Merck KGaA, Alemanha
- ▪Acetona , Casa Americana de Artigos para Laboratórios Ltda, Brasil
- ▪NaI , Fluka Analytical, Suiça
- ▪$AgNO_3$, Casa Americana de Artigos para Laboratórios Ltda, Brasil
- ▪Citrato de Sódio 2-hidratado , Fluka Analytical, Suiça
- ▪HNO_3 65 % , Merck KGaA, Alemanha
- ▪Sulfato de Sódio , Fluka Analytical, Suiça
- ▪MoO_3 (VI) , Fluka Chemika, Suiça
- ▪$ZrOCl_2.8H_2O$, Carlo Erba Reagents, Italia
- ▪Na_2CO_3 , Carlo Erba Reagents, Italia

❖Coluna de vidro com torneira
❖Resina de troca aniônica – Dowex® 1X8, Sigma-Aldrich, EUA
❖Resina de troca catiônica – AG® 50WX8 , Bio-Rad Laboratories, EUA
❖Alumina ácida (Al_2O_3) usada para a produção de geradores do IPEN-CNEN/SP
❖Cartucho de extração de fase sólida - SepPak® Plus Alumina Ácida e Plus Alumina Neutra, Waters Corporation, EUA
❖Cartucho de extração de fase sólida - SepPak® Plus Acell™ Plus QMA e SepPak® Light Acell™ Plus QMA, Waters Corporation, EUA
❖Cartucho de extração de fase sólida - Alltech® Maxi-Clean™ Fase Normal Alumina Ácida e Alltech® Maxi-Clean™ IC-Ag, Alltech Associates, EUA
❖Cartucho de extração de fase sólida - OnGuard® II Ag (2,5cc e 1,0cc), Dionex Corporation, EUA
❖Filtros 0,22 μm - Millex® Filter units , Millipore Co., EUA
❖Frascos de vácuo , IPEN-CNEN/SP

- Frascos de solução de NaCl 0,9 % , IPEN-CNEN/SP
- Seringa hipodérmica - Embramac® , Laboratórios Rymco S,A, Colombia
- Agulha hipodérmica , Nipro Medical Ltda, Brasil
- Pipetas automáticas - Pipetman® , Gilson Inc., EUA
- Suportes cromatográficos - Papel 1 MM e 3 MM , Whatmann International Ltd, UK
- Papel indicador de pH , Merck KGaA, Alemanha
- Colunas de vidro para gerador de fissão (2x7 cm), IPEN-CNEN/SP
- Sacos para esterilização – Ultimate ACP™ 7513 , EUA
- Gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ (fissão) , IPEN-CNEN/SP
- Torneira de três vias, Wen Zhou K.L.F. Plastics Co. Ltd, China

4.2 MÉTODOS

4.2.1. Parâmetros de avaliação do gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$

Os critérios para se avaliar a qualidade de um gerador são: eficiência de eluição (porcentagem); rendimento de eluição (porcentagem); pureza radionuclídica; pureza radioquímica; pureza química e pH do eluato. Para facilitar o entendimento a eficiência e o rendimento do gerador serão descritos a seguir sendo o restante dos critérios no ítem 4.2.4.

O desempenho de um gerador é expresso pela eficiência de eluição, que é definida como a fração da atividade eluída de ^{99m}Tc em relação à atividade teoricamente disponível no momento da eluição, geralmente é dada como uma porcentagem. O valor do rendimento varia dependendo do tipo de gerador, mas geralmente está entre 80 a 100 % a partir do valor teórico, porém preferencialmente, o valor deverá ser constante durante as eluições diárias se apresentar flutuações é indicação de baixo desempenho.

Alguns fatores podem afetar a eficiência de eluição provocando sua redução tais como impurezas no eluato (materiais plásticos, desinfetantes) ou o efeito da radiólise. Além da eficiência cada tipo de gerador apresenta um perfil de eluição. Geradores produzidos a partir de $^{235}U(n,f)^{99}Mo$ com alta atividade específica podem ser eluídos em menor volume de solução de NaCl 0,9 %, produzindo perfis mais “estreitos”, como mostra a (FIG. 17).

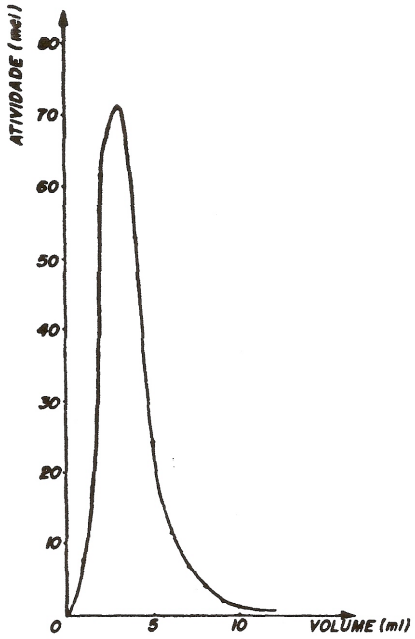


FIGURA 17 – Curva de eluição do gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ (IPEN-TEC) [88].

Na FIG. 18 está representado uma ilustração do processo de eluição do gerador para a determinação dos parâmetros de eluição.

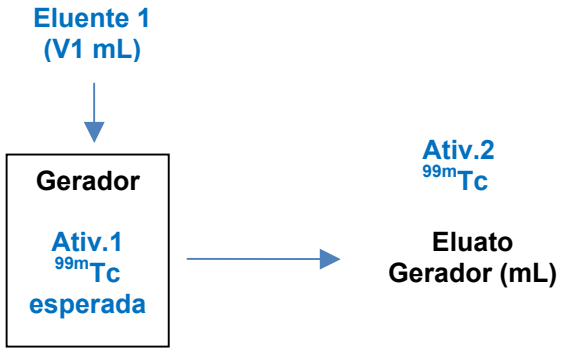


FIGURA 18 – Ilustração do processo de eluição para a determinação dos parâmetros de eluição.

Os parâmetros de eluição para a avaliação da qualidade do gerador são:

- % Eficiência de gerador: $\frac{\text{Ativ.2}}{\text{Ativ.1}} \times 100$ *(14)*

- % Rendimento de gerador: $\frac{\Sigma \text{Ativ. 2 eluída (p/mL)}}{\text{Ativ.2 total eluída do gerador}} \times 100$ *(15)*

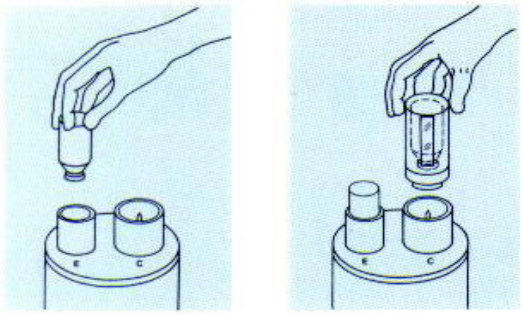
Para os cálculos de eficiência do gerador de alumina a atividade de ^{99m}Tc esperada é determinada a partir da hora e atividade de calibração do gerador e a partir daí a atividade é calculada levando em conta o decaimento de ^{99}Mo e o crescimento de ^{99m}Tc, que foram obtidos usando tabelas próprias (ANEXO A), provenientes da equação 7.

4.2.2 Gerador cromatográfico de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ de alumina

O gerador de fissão é distribuído pelo IPEN que importa do Canadá o ^{99}Mo (produzido pela reação $^{235}U(n,f)^{99}Mo$), para a sua produção, como mostra a (FIG. 19).

FIGURA 19 – Gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ comercializado pelo IPEN-CNEN/SP.

O gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ é um sistema fechado e o processo de eluição de ^{99m}Tc é feito utilizando frascos estéreis contendo solução de NaCl 0,9 % num volume de 6 mL e frascos estéreis contendo $8x10^{-2}$ mbar de vácuo, como mostra a (FIG. 20).



INTRODUÇÃO DOS FRASCOS DE CLORETO E VÁCUO

FIGURA 20 – Processo de eluição do gerador de alumina.

O eluato não apresenta coloração e é uma solução isotônica de ^{99m}Tc(VII)-pertecnetato. A concentração radioativa de ^{99m}Tc no eluato (atividade de ^{99m}Tc/volume) depende da atividade de ^{99}Mo e o volume de eluição. Na parte experimental a eluição do gerador com outros tipos de eluentes foi feito pelo mesmo processo de eluição acima citado, só alterando o tipo de eluente do frasco ou o volume de eluição. No caso dos estudos com DIW (água deionizada) foram feitas diluições de eluato obtido a partir da eluição com 6 mL de solução de NaCl 0,9 % pela impossibilidade de eluição direta do gerador de alumina com DIW. As eluições variaram conforme o experimento, podendo ser desde uma eluição sómente e até diáriamente como mostra a (TAB. 5).

TABELA 5 – Tipos de eluição

	Seg.	Ter.	Qua	Qui	Sex	OBS
Eluição	I	II	III	IV	V	1ª sem
	VI	VII	VIII	IX	X	2ª sem

As medidas das atividades de ^{99m}Tc e ^{99}Mo foram realizadas conforme explicado no item a seguir 4.2.3 na parte de medida de radioatividade.

4.2.3 Gerador cromatográfico ^{99}Mo/^{99m}Tc tipo Gel MoZr

O gerador de gel de MoZr ($MoZrNa_2O_6$) foi produzido por meio de duas técnicas: a de gel pré-formado e a de gel pós-formado. As duas técnicas foram desenvolvidas pelo IPEN-CNEN/SP.

O gel de MoZr foi preparado obedecendo as seguintes etapas:

1) Dissolver 10 g de MoO_3 em 120 mL de NaOH 2 $mol.L^{-1}$. Ajustar a pH 4,0 com HNO_3 2 $mol.L^{-1}$.

2) Dissolver 26 g de $ZrOCl_2.8H_2O$ com 362 mL de H_2O. Ajustar a pH 1,5 com Na_2CO_3 3 $mol.L^{-1}$.

3) Aquecer a solução de Mo a 50°C com agitação, (FIG. 21).

FIGURA 21 – Solução de Mo a 50°C com agitação.

4) Adicionar a solução de Zr gota a gota, (FIG. 22).

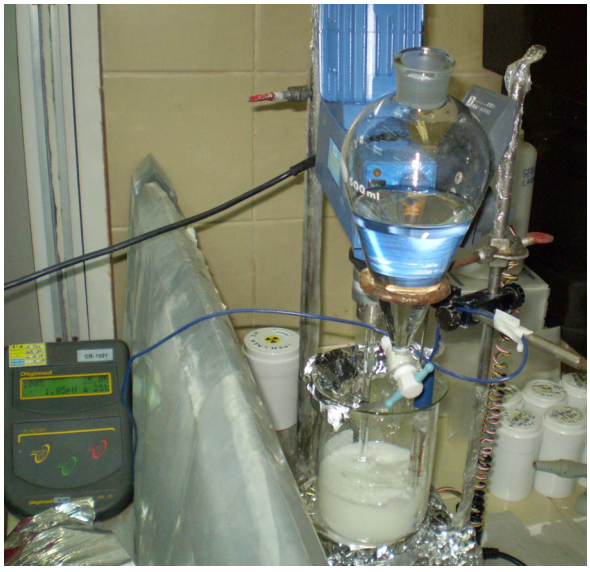


FIGURA 22 – Adição de Zr gota a gota.

5) Agitar por 10 minutos.

6) Ajustar pH final a 4,5±0,2 com NaOH 2 $mol.L^{-1}$, em agitação e com aquecimento desligado.

7) Agitar por 10 minutos

8) Filtrar.

9) Secar a 105°C por 12 horas, (FIG. 23).

FIGURA 23 – Gel de MoZr seco no vidro de relógio.

10) Quebrar o gel utilizando solução de NaCl 0,9 % gelada, (FIG. 24).

FIGURA 24 – Gel de MoZr quebrado.

11) Secar novamente e está pronto para uso, (FIG. 25).

FIGURA 25 – Gel de MoZr .

Na técnica do gel pré-formado o gel preparado a frio é pesado em balança analítica e colocado em recipientes de alumínio para a irradiação, conforme (FIG. 26).

FIGURA 26 – Gel de MoZr em recipiente de alumínio sendo pesado em balança.

A irradiação é feita no Reator Nuclear IEA-R1 do IPEN-CNEN/SP, com fluxo variando de 0,8 a 1,2 x 10^{13} $n.cm^{-2}.s^{-1}$ por 2 horas. Espera-se por alguns dias

até que a atividade esteja adequada à manipulação, principalmente devido a presença do ^{24}Na com meia-vida física de 15 h e emissão-γ de alta energia.

Na técnica do gel pós-formado o MoO_3 é pesado em balança analítica e colocado em recipientes de alumínio. A irradiação é feita no Reator, com fluxo variando de 0,9 a 1,1 x 10^{13} $n.cm^{-2}.s^{-1}$ por 20 horas. O MoO_3 irradiado é utilizado na preparação do gel observando todos os cuidados de radioproteção e depois de pronto usado na montagem do gerador sendo o procedimento igual ao do outro tipo de gel.

O gerador de gel de MoZr foi montado em coluna de vidro com torneira ou em coluna de vidro própria para confecção de gerador de fissão. Foram colocados 2 g de gel na coluna e procedeu-se ao condicionamento (os aspectos teóricos deste processo serão explicados no ítem 4.2.3.1) do gel com 50 mL de solvente adequado a cada experimento, percolados pela ação da gravidade ou por frascos à vácuo. Na coluna de vidro com torneira foi colocado lã de vidro para evitar que partículas finas do gel passem para o eluato, como mostra a (FIG. 27).

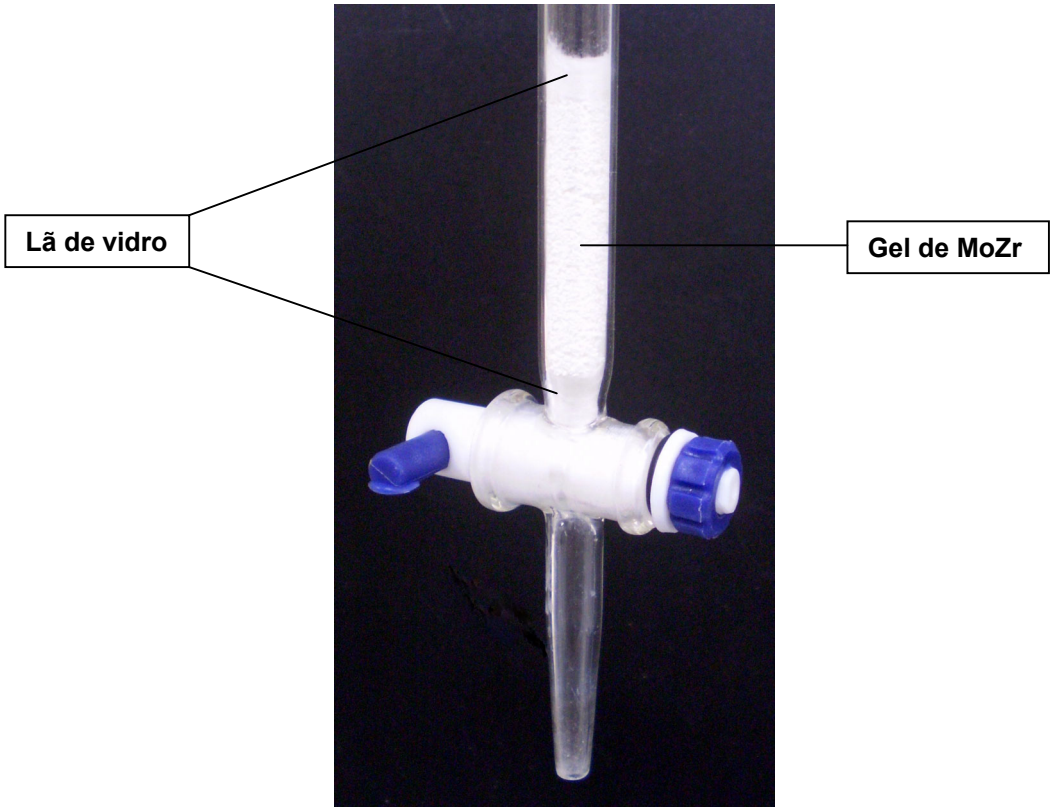


FIGURA 27 – Gel de MoZr em coluna de vidro com torneira..

Nos experimentos com coluna de vidro do gerador de fissão foi colocado um cartucho SepPak® Plus Alumina Neutra na saída da coluna para a contenção de impurezas, como visto na (FIG. 28).

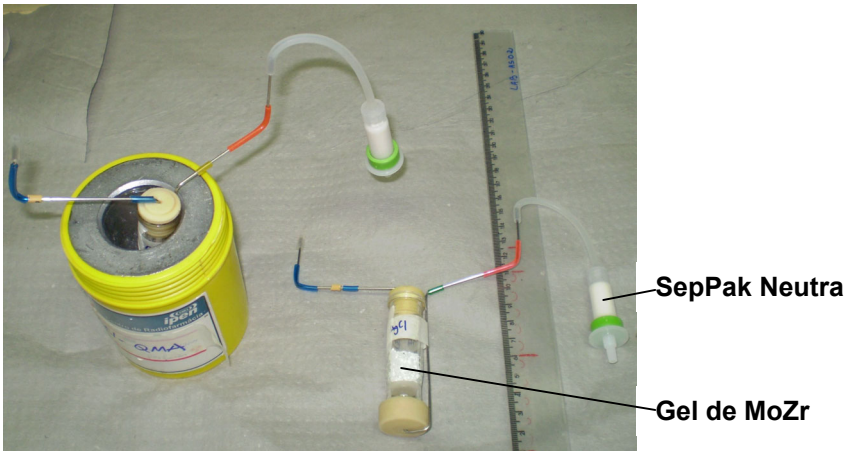


FIGURA 28 – Gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel de MoZr montado em coluna de vidro.

Todos os experimentos utilizaram géis diferentes quanto a produção: um produzido em ambiente de laboratório (L) e o outro em cela de produção (P). Os géis de laboratório foram de dois lotes diferentes: o (L1) produzido pela equipe do IPEN com a técnica do pré-formado e o (L2) produzidos no projeto atual pela técnica do pós-formado. O gel de produção (P) foi feito pela equipe do IPEN pela técnica do pré-formado.

Na parte experimental a eluição do gerador com tipos diferentes de eluentes foram feitos pelo mesmo processo de eluição do gerador de alumina inclusive para a DIW. As eluições variaram conforme o experimento, podendo ser desde uma eluição somente e até diáriamente como mostra a TAB. 6, diferenciando-se do gerador de fissão pela necessidade de um dia a mais para efetuar o condicionamento da coluna ou a pré-eluição (consiste num condicionamento dos cartuchos do sistema de concentração quando estes estão acoplados ao gerador) e também para efetuar as medidas para a determinação da quantidade de ^{99}Mo.

TABELA 6 – Tipos de eluição

	Seg.	Ter.	Qua	Qui	Sex
	M/C	I	-	-	-
Eluição	M/C	I	II	III	IV
	M/C/Pr	I	II	III	IV

M – medida de ^{99}Mo

C – condicionamento

Pr – Pré-eluição

Os critérios para se avaliar a qualidade de um gerador de gel são os mesmos para o gerador de alumina, sendo as equações *(14)* e *(15)*, as utilizadas para os cálculos de eficiência e rendimento do gerador de tipo gel MoZr. Porém no caso do cálculo da eficiência do gerador, a atividade de ^{99m}Tc não é a calibrada para o dia mas sim a teórica que é calculada a partir da determinação quantitativa de ^{99}Mo após o condicionamento da coluna (atividade inicial do ^{99m}Tc), como mostra a (FIG. 29).

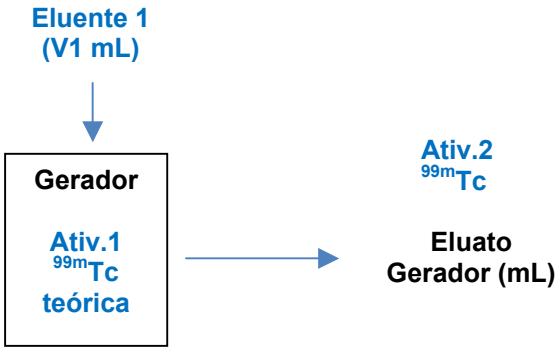


FIGURA 29 – Ilustração do processo de eluição para a determinação dos parâmetros de eluição.

4.2.4 Controle de Qualidade do ^{99m}Tc

Como o eluído de ^{99m}Tc é usado na confecção de radiofármacos são necessários testes de controles de qualidade para assegurar seu uso em seres humanos.

Pureza Radionuclídica [16]

A pureza radionuclídica é definida como a fração do total de radioatividade na forma do radionuclídeo desejado. Esta é determinada pela identificação da meia-vida física e da característica das radiações emitidas pelos radionuclídeos.

Medida da Radioatividade

O sistema de detecção e a determinação quantitativa e qualitativa das radiações nucleares baseiam-se na ionização e excitação produzida nos gases, líquidos e sólidos. Assim, o impulso elétrico ou o quantum de luz que se produz num detector vão ser avaliados e registrados em equipamentos apropriados para contagem da radiação nuclear. Os detectores mais usados para detectar ionização são: câmara de ionização, contador proporcional, contador Geiger-Müller e contador semicondutor. Os cintiladores, dosímetros de filmes e a auto-radiografia vão detectar a emissão de luz proveniente da excitação de elétrons da eletrosfera enquanto os detectores nucleares de traços vão utilizar o dano na estrutura do material para a medida da radiação nuclear [89].

Equipamentos para a deteminação da radiação

Calibrador de Dose [89]

É o equipamento mais usado em medicina nuclear para medir a atividade dos radionuclídeos para a marcação e dispensação dos radiofármacos. Funciona segundo uma câmara de ionização, um sistema formado por dois eletrodos, por uma resistência e uma fonte de tensão. A radiação produz íons e elétrons que se movem segundo o campo elétrico em direção aos eletrodos e formam uma corrente elétrica. Uma vez que a tensão de saturação é obtida, todos os portadores de carga são removidos. Obtém-se então uma corrente que é independente da tensão e que depende sómente do número de pares de íons produzidos, do tipo e da intensidade da fonte radioativa. A vantagem da câmara de ionização é que se pode medir a atividade de uma fonte com taxa de

contagem muito alta sem cometer erros devido ao tempo morto. Para a determinação de atividades altas de ^{99m}Tc e também para a medida de ^{99}Mo foi usado o calibrador de dose (CRC-10BC, CAPINTEC Inc., USA), como mostra a (FIG 30).

FIGURA 30 – Calibrador de dose (CRC-10BC, CAPINTEC Inc., USA e blindagem de chumbo para medida de ^{99}Mo.

Detector de Germânio Hiperpuro

É um detector semicondutor com boa resolução para medidas qualitativas e quantitativas de raios X e raios gamas. Possui uma estrutura diodo n-i-p, onde a camada-p e a camada-n estão separadas por uma zona de transição p,n. Sobre os dois lados criam-se cargas especiais com sinais opostos que formam uma camada de condução, na qual a largura poderá variar através da tensão aplicada. As vantagens dos detectores semicondutores são a boa resolução e uma larga região onde se verifica linearidade entre energia e altura do pulso. A desvantagem para as partículas com energia muito alta e/ou ionização específica baixa, é que não são absorvidas totalmente nos cristais. Além disso, altas doses de radiação podem alterar a eficiência de contagem por causa da danificação na rede do cristal e as medidas não podem ser realizadas a temperaturas mais altas sendo necessária a refrigeração do cristal [89].

Para as análises qualitativas e quantitativas dos radionuclídeos que emitem raios gama foi usado o espectrômetro de radiação gama constituído de um detector coaxial de germânio hiperpuro (HPGe), modelo GX1518, acoplado a

um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., USA, como mostra a (FIG. 31).

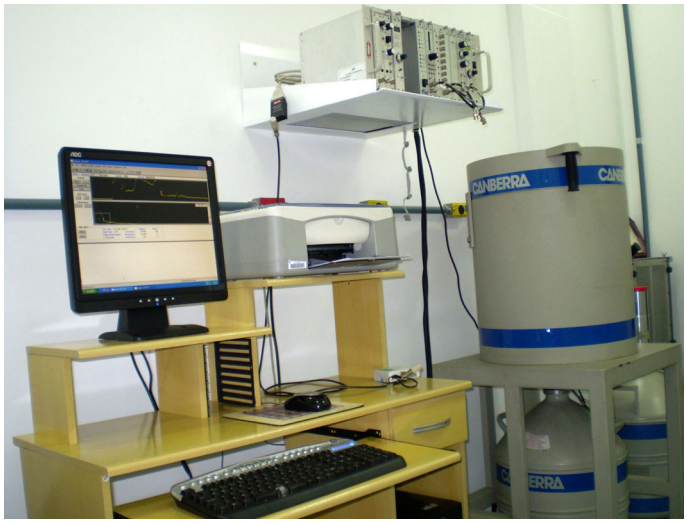


FIGURA 31 – Detector de germânio hiperpuro (HPGe), modelo GX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., USA.

O detector de germânio tem a calibração de energia-γ feita por meio de fontes calibradas de ^{60}Co, ^{152}Eu e ^{137}Cs.

Para as análises quantitativas, a atividade foi calculada pela expressão:

$$dps = \frac{cps}{a_{\gamma}.\varepsilon} \quad (16)$$ onde:

dps = atividade em desintegrações por segundo (Bq);
cps = área do pico de interesse dividida pelo tempo de contagem, em segundos;
$a\gamma$ = abundância gama do pico de energia de interesse;
ε = eficiência do detector para a energia gama de interesse;

A eficiência do detector em função das energias gamas foi determinada fazendo as contagens de fontes calibradas, ^{60}Co, ^{152}Eu e ^{137}Cs em seis posições em relação ao detector.

O cálculo da ε é dada pela equação:

$$\ln\varepsilon = a.\ln E\gamma + b \quad (17)$$ onde:

ε = eficiência do detector para a energia gama na posição em que foi contada a amostra no detector de germânio. Para cada uma das 6 posições existe uma equação que relaciona a Energia γ com a eficiência.

Pureza Radionuclídica do ^{99m}Tc

A impureza isotópica ^{99}Tc é eluída da coluna e é produzida a partir do decaimento do ^{99m}Tc ou diretamente do decaimento do ^{99}Mo. A massa total de tecnécio (^{99m}Tc+^{99}Tc) num eluato eluído no tempo igual a 24 hs é calculado como 6,9x10^{-10} g/37 MBq (1 mCi). A quantidade de ^{99}Tc depende do tempo decorrido desde a última eluição, isto é, o intervalo de tempo entre a eluição e o seu uso. Portanto para evitar o aumento de ^{99}Tc é importante para um gerador que apresentar uma eficiência mais baixa, ser eluído com frequência regular e com o volume total de eluição.

A pureza radionuclídica está diretamente relacionada com o modo de produção do ^{99}Mo. Se a produção de ^{99}Mo for a partir de ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo, a principal impureza é o próprio ^{99}Mo sendo o limite, mostrado na (TAB. 7).

TABELA 7 – Limites de impurezas radionuclídicas do ^{99}Mo a partir de ^{98}Mo(n,γ)^{99}Mo.

Radionuclídeo	Limite Farm. Americana [90]	(%) Limite Farm. Européia [91]
^{99}Mo	0,15 kBq/MBq	0,1
outros impurezas radionuclídicas	-	0,01
outros γ-emissores	0,5 kBq/MBq de ^{99m}Tc 92 kBq (dose administrada)	-

A partir de ^{235}U(n,f)^{99}Mo os limites para as impurezas estão listados na TAB. 8, com referência a data e hora da administração da dose no paciente.

TABELA 8 – Limites de impurezas radionuclídicas produzidas pela fissão de ^{235}U.

Radionuclídeo	Limite Farm. Americana [90]	(%) Limite Farm. Européia [91]
^{99}Mo	0,15 kBq/MBq	0,1
^{131}I	0,05 kBq/MBq	$5x10^{-3}$
^{103}Ru	0,05 kBq/MBq	$5x10^{-3}$
^{89}Sr	0,0006 kBq/MBq	$6x10^{-5}$
^{90}Sr	0,00006 kBq/MBq	$6x10^{-6}$
α-emissores	0,001 Bq/MBq	$1x10^{-7}$
outros γ-emissores	-	0,01
outros β e γ-emissores	0,01 %	-

Para a determinação da relação da medida de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ usando o calibrador de dose, como já mostrado na FIG. 21, foram feitas medidas utilizando-se uma blindagem de 6 mm que elimina as emissões do ^{99m}Tc para poder efetuar as medidas do ^{99}Mo. O equipamento expressa o resultado em kBq ^{99}Mo/MBq ^{99m}Tc.

Para a determinação da relação da medida de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ usando detector de germânio, são feitas medidas utilizando-se dos seguintes fotopicos com energias de: ^{99m}Tc, 140 keV (85 %) e ^{99}Mo, 740 keV (13 %). Nieto (1998) [37] identificou outras impurezas radionuclídicas para o gel pré-formado, mostradas na (TAB. 9), com exceção da impureza ^{92m}Nb encontrada somente no gel pós-formado.

TABELA 9 – Fotopicos das impurezas radionuclídicas com suas principais energias [37,92,93].

Radioisótopo	Meia-vida física	Energia Principal (keV)	Abundância
^{175}Hf	70,0 d	343,60	0,85
^{181}Hf	42,39 d	482,16	0,83
^{95}Zr	65,5 d	756,72	0,55
^{95}Nb	3,61 d	765,80	0,99
^{92m}Nb	10,16	934,53	0,95

As atividades das impurezas foram calculadas pelas equações (14 e 15) sendo referenciadas à hora de eluição do gerador.

Pureza Química

Os eluatos de ^{99m}Tc podem conter impurezas químicas originárias da coluna do gerador, do seu eluente e no caso deste estudo do sistema de concentração. As amostras para determinação da pureza química, depois do decaimento da radioatividade foram analisadas por espectroscopia de emissão óptica com plasma indutivo acoplado (ICP – OES).

Cátions de alumínio, por exemplo, podem ser formados durante a absorção do ^{99}Mo, e podem ser eluídos da coluna de alumina pelo uso de ácido forte como o HNO_3 1 $mol.L^{-1}$. Portanto para o gerador de alumina foi quantificado o Al. O limite da Farmacopéia Americana [90] é de 10 μg/mL e o da Européia [91] 20 μg/mL. No caso do gerador de gel foram quantificados os elementos Mo e Zr. Boyd (1999) [38] cita para o Zr^{4+} um limite de 5 μg/mL e Maoliang (1996) [21] estabelece o limite para o Mo de 2 μg/mL e o IPEN de 10 μg/mL, como recomendado pela IAEA para geradores tipo gel.

Outras impurezas, como os metais, podem ser responsáveis pelo baixo rendimento de marcação dos radiofármacos e alterar a biodistribuição da radioatividade [16]. Para os sistemas de concentração que utilizam cartucho de prata, será determinado esse metal. Não existem nas Famacopéias americana, européia ou brasileira limites para a Ag no caso dos radiofármacos. Na legislação brasileira, para outras situações em que existe o emprego da Ag, como por exemplo, na área da saúde, a RDC n° 154, 15/06/2004 da ANVISA [94], estipula para o uso de água para diálise o limite de 0,005 mg/L. Na área ambiental a resolução do CONAMA n° 20, 18/06/1986 [95], estipula para as águas doces de classe 1 e 2 o limite de 0,01 mg/L e de 0,05 mg/L para a de classe 3 que prevêem o uso para o abastecimento doméstico. Para a Farmacopéia americana no caso da solução de cloreto de ^{111}In a quantidade total de íons metálicos não deve ser maior que 1,0 μg/mL [96].

Estudos de toxicidade sub-crônica mostram que a administração intravenosa de 4 a 20 g de "*arsphemamine"* de prata por 2 a 9,75 anos pode levar à argirose cutânea. Essa doença tem como característica pele acinzentada, formação de uma linha acinzentada na gengiva ou mucosas de membrana e têm sido observadas em indivíduos que ingerem prata metálica ou componente com

prata em pequenas doses num período de meses ou anos. A pigmentação não tem um efeito tóxico e pode ser considerado um desfiguramento cosmético em alguns casos. A dose de ingestão oral total requerida para indução desta doença é de 1 a 30 g para sais de prata solúveis [97].

Para este estudo será adotado o limite de 1,0 μg/mL (1 ppm), igual ao limite do ^{111}In, que é o caso mais similar de injeção intravenosa comparada ao ^{99m}Tc.

Técnica de análise do ICP - OES

A teoria quântica prediz que cada átomo ou íon tem estados de energia característicos. No estado normal ou fundamental, os elétrons têm a energia mais baixa, quando se aplica energia suficiente, os elétrons podem ser levados a um estado de energia maior, mais afastado do núcleo. Estes elétrons excitados tendem a voltar ao estado fundamental emitindo energia na forma de fótons [85]. A energia absorvida no processo de excitação bem como a energia emitida no processo de decaimento podem ser medidas e usadas para propostas analíticas. Na emissão atômica é aplicado à amostra energia suficiente por meio de eletricidade, calor ou outros modos produzindo átomos excitados, capazes de emitir luz [98], como mostra a (FIG. 32).

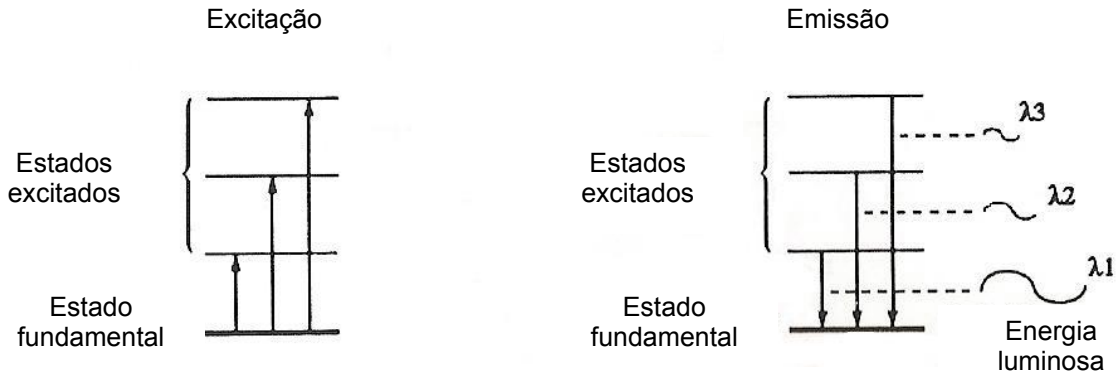


FIGURA 32 – Transições de energia [98].

Um plasma pode ser definido como uma nuvem de gás altamente ionizada, formado por íons, elétrons e partículas neutras. No ICP–OES, o plasma

é usado como fonte de atomização e excitação na espectroscopia de emissão. Neste o plasma é gerado por uma descarga do tipo Tesla, que ioniza o Ar, formando Ar^+ e e^-, ou seja, gás argônio parcialmente ionizado. Os íons resultantes e os elétrons interagem com um campo magnético oscilante (proveniente de uma fonte de radiofrequência), provocando mais ionização de argônio (ou xenônio) que somados aos átomos de argônio ionizados, constituem o plasma, como mostra a (FIG. 33).

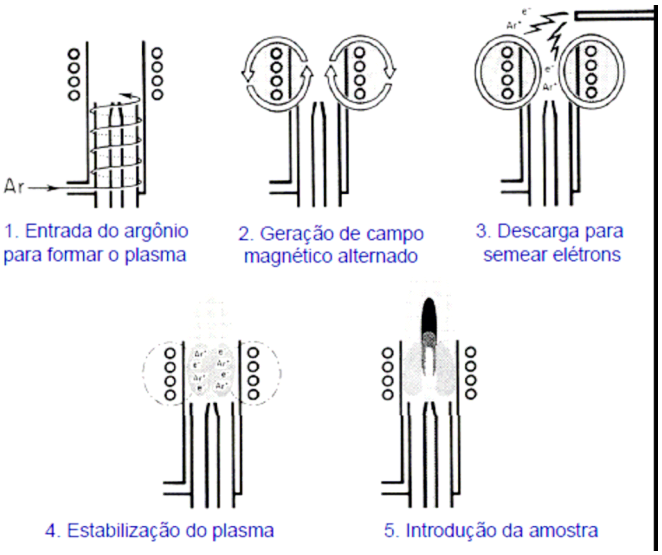


FIGURA 33 – Esquema de formação do plasma [99].

A fonte de plasma de acoplamento indutivo (ICP) inclui 3 tubos concêntricos de quartzo abertos na parte superior e com entradas independentes em cada uma das secções anulares., como mostra a (FIG. 34).

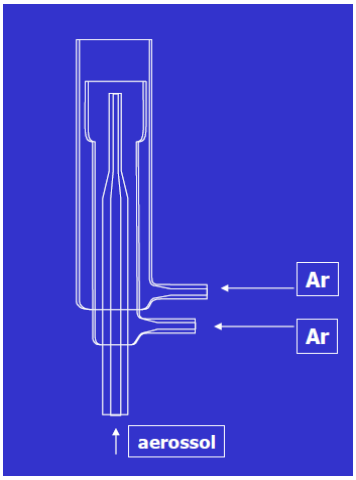


FIGURA 34 – Esquema dos 3 tubos de quartzo da fonte de plasma [99].

Na secção mais externa o gás argônio é introduzido e serve como isolante térmico e para a centralização do plasma. Na secção intermediária é onde o plasma é gerado e o gás auxilia também para a estabilização do plasma. Na secção mais interna é por onde entra a amostra, na forma de aerossol, formado na câmara do nebulizador pneumático (concêntrico) com o argônio.

Na fonte de plasma de visão axial, após a atomização e excitação dos átomos da amostra, são produzidas as linhas de emissão específicas para cada elemento. A intensidade de cada linha é proporcional à concentração do elemento de interesse. Então, a radiação emitida incide sobre um sistema óptico, FIG. 35, constituído por uma rede de difração e prisma. O sinal é conduzido a um detector de estado sólido, (CCD - dispositivo de carga acoplado), onde é amplificado e transformado em sinal elétrico, que é medido e registrado.

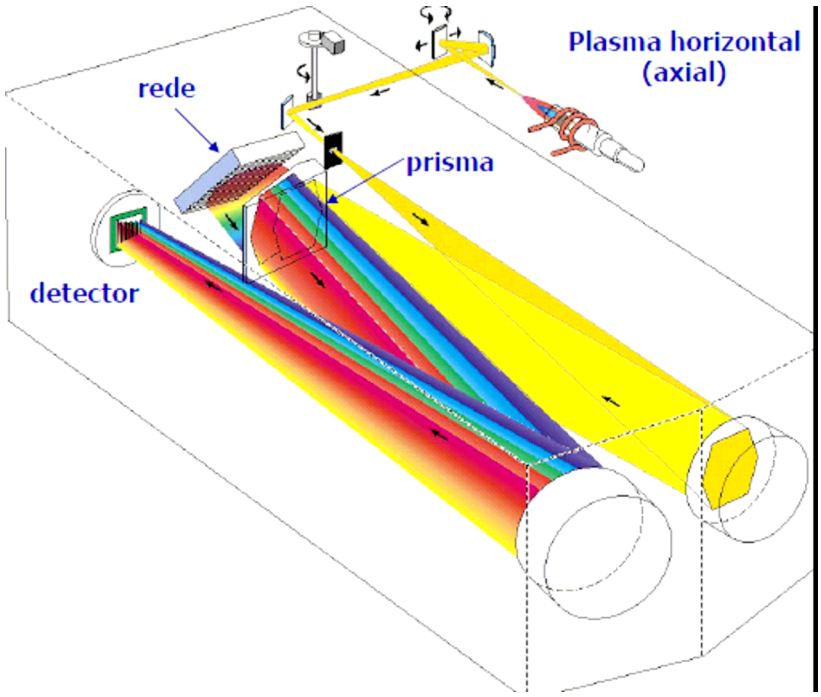


FIGURA 35 – Sistema óptico do ICP–OES (Varian – VISTA) [99].

O ICP–OES tem como vantagens: a faixa linear de trabalho de 0,1 a 1000 $\mu g.mL^{-1}$, a possibilidade de realizar análises simultâneas de elementos ou análises sequênciais rápidas; no caso de um instrumento de análise simultânea, pode-se aumentar a precisão com padrões internos, com um desvio-padrão relativo típico de 0,1 a 1,0 % [100].

Condições instrumentais e analíticas da determinação de pureza química

As determinações de pureza química foram feitas por ICP–OES com detecção simultânea e configuração axial (Varian Vista MPX). O gás para a formação do plasma foi o xenônio e os parâmetros instrumentais e analíticos aplicados estão na (TAB. 10).

TABELA 10 - Parâmetros instrumentais e condições analíticas

Potência (W)	1200
Nebulizador	concêntrico
Vazão/Plasma ($Lmin^{-1}$)	15
Vazão/Auxiliar ($Lmin^{-1}$)	1,5
Vazão/Nebulizador ($Lmin^{-1}$)	0,75
Linha de emissão (nm)	Mo 379,825 Zr 343,823 Al 396,152 Ag 328,068

Para a calibração do ICP–OES foram utilizados padrões de Mo e Zr de concentração de 1000 mgL^{-1}, SPEX Cert Prep-Assurance® e para Al e Ag de concentração (Ag - 50 mgL^{-1} e Al - 100 mgL^{-1}), padrão multielementar marca (MERCK) . As curvas de calibração do Mo, Zr e Ag, tiveram as seguintes concentrações 0,2 – 0,6 – 1,0 – 1,5 – 2,0 mgL^{-1}. Para o Al as concentrações foram de 0,4 – 1,2 – 2,0 – 3,0 – 4,0 mgL^{-1}. Todos os padrões foram diluídos em HNO_3 3%. As amostras foram diluídas dez vezes também em HNO_3 3%.

Pureza Radioquímica

A pureza radioquímica de ^{99m}Tc eluído dos geradores, de acordo com a Farmacopéia Européia [91] e a Americana [90], não deve ser menor que 95% da radioatividade da espécie química ^{99m}Tc(VII)-pertecnetato identificada por cromatografia em papel.

É a fração da radioatividade total na forma química desejada presente no eluato. Uma quantidade (5 a 10 µl) da amostra do eluato é colocada na tira de suporte cromatográfico (fita). Depois de seca ela é levada a uma cuba cromatogáfica contendo um solvente, como mostra a (FIG. 36).

FIGURA 36 – Fitas de papel em cubas cromatográficas.

Quando o solvente migrar até a distância desejada, retira-se a fita, procede-se a secagem, e corta-se a fita em segmentos, conforme a (FIG. 37).

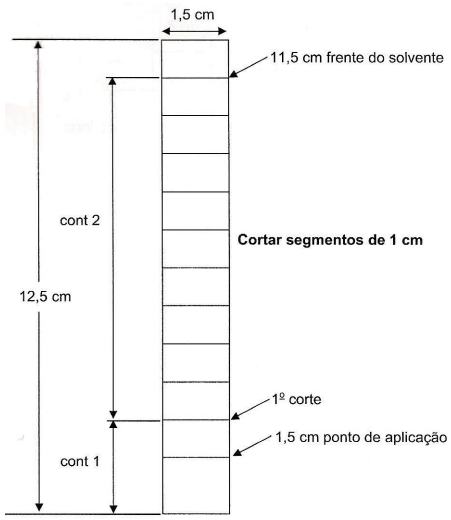


FIGURA 37 – Configuração do suporte cromatográfico.

Durante o processo de separação os diferentes componentes da amostra migram de acordo com os seus coeficientes de distribuição. Neste tipo de cromatografia cada componente da amostra é caracterizado por um valor de Rf (relação da distância percorrida por cada componente da amostra pela distância percorrida pelo solvente). Com esses dados calcula-se a pureza

radioquímica. A pureza radioquímica para o eluato dos geradores é determinada em duplicata utilizando uma tira de suporte cromatográfico de papel 1 MM e como solvente solução de NaCl 0,9 %. A radioatividade foi medida por meio do espectômetro de radiação gama (HPGe) ou calibrador de dose dependendo da atividade. O TcO_2 permanece na origem (R_f= 0) e o TcO_4^- sobe com o solvente (R_f= 0,7 a 0,8). Para efetuar o cálculo do TcO_4^- utiliza-se a equação (18):

$$(\%)TcO_4^- = \text{contagem 2} \times 100 / (\text{contagem 1} + \text{contagem 2}) \qquad (18)$$

pH

O pH foi medido através do papel indicador (Merck KGaA, Germany) sendo os limites permitidos segundo a Farmacopéia Européia [91] entre 4,0 e 8,0 e segundo a Americana [90] entre 4,5 e 7,5.

Controle Microbiológico

Esterelidade

Esterelidade indica a ausência de bactérias ou microrganismos viáveis [16]. A verificação de esterilidade se dá pela incubação de amostras do eluído em meio fluido de tioglicolato de sódio a 30°C a 35°C por 7 a 14 dias para pesquisa de crescimento de microrganismos (bactérias aeróbios e anaeróbios). É utilizado também o meio de caseína de soja em temperatura ambiental por 7 a 14 dias para microrganismos (fungos anaeróbios). O teste será negativo se as soluções dos meios de cultura estiverem límpidos, e positivo se houver crescimento de microrganismos, conforme os limites do IPEN-CNEN/SP.

Apirogenicidade

Para o teste de apirogenicidade (presença de substâncias pirogênicas) foi usado o teste *in vitro* usando os amebócitos lisados de *Limulus polyphemus*

(L.A.L.), contendo endotoxina bacteriana. O limite de aceitabilidade é positivo ou negativo na sensibilidade de λ= 0,125 unidades de endotoxina (UE)/mL de injeção de acordo com os limites do IPEN-CNEN/SP.

4.2.5 Metodologia do sistema de concentração

Aspectos teóricos da Cromatografia

A cromatografia em coluna foi inicialmente desenvolvida pelo químico D.T. Day em 1900 e em 1906, o botânico M.S. Tswett, através de seus estudos em pigmentos de plantas, criou o termo “cromatografia”. A cromatografia está baseada na partição dos analitos entre duas fases, uma estacionária e outra móvel. A distribuição, exclusão, partição ou adsorção seletiva dos componentes é um processo de equilíbrio dinâmico e as moléculas dos analitos ora estão retidas na fase estacionária ora deslocam-se com a fase móvel. A separação entre dois ou mais componentes, resultará da diferença de suas constantes de equilíbrio de distribuição entre as duas fases. As técnicas cromatográficas e técnicas afins podem ser classificadas de diferentes formas [101]:

A. Processos cromatográficos

A.1. Natureza das fases, como mostra a (TAB. 11).

TABELA 11 – Naturezas das fases de um processo cromatográfico

Cromatografia	Fase móvel	Fase estacionária	Tipo
gasosa (CG)	gás	líquido	gás-líquido
		sólido	gás-sólido
líquida (CL)	líquido	líquido	líquido-líquido
		sólido	líquido-sólido
supercrítica	fluido supercrítico	líquido	-
		sólido	

A.2. Suporte da fase estacionária:

- planar (camada delgada (CCD) ou em papel (CP)).
- coluna (coluna (CL) ou em barra (latroscan)

A.3. Fluxo da fase móvel:

- unidimensional
- bidimensional
- radial

A.4. Natureza da fase móvel (cromatografia líquida):

- fase normal
- fase reversa

A.5. Tipo de interação (fenômeno responsável pela separação):

- adsorção
- partição
- exclusão (filtração e permeação em gel)
- complexação (troca iônica)
- afinidade (imunoafinidade e bioafinidade)

A.6. Pressão (cromatografia em coluna, deslocamento da fase móvel):

- normal
- média pressão
- média pressão (tipo flash)
- alta pressão (CLAE – cromatografia líquida de alta eficiência)

A.7. Objetivo da separação:

- analítica (identificação)
- preparativa (isolar uma porção da amostra ou componente puro)
- extrativa ou para pré-tratamento da amostra (extração por fase sólida – SPE)

A.8. Resolução ou Eficiência:

- CL *versus* CLAE
- CCD *versus* CCDAE (cromatografia em camada delgada de alta eficiência)
- CG *versus* CGAR (cromatografia gasosa de alta resolução)

B. Técnicas afins

B.1. Eletroforese

B.2. Eletroforese capilar

B.3. Cromatografia Eletrocinética Micelar Capilar

B.4. Eletrocromatografia

4.2.5.1 Cromatografia por troca iônica [102]

A troca iônica é a troca de íons de mesmo sinal mantendo a eletroneutralidade do sistema. Os primeiros registros referentes à troca iônica foram observações da capacidade do solo em remover íons de amônia e de potássio de soluções que o atravessavam, feitos por Way e Thompson em 1850. A cromatografia por troca iônica apresenta amplas aplicações na análise de íons ou na sua eliminação, quando estes interferem na dosagem de uma determinada substância ou na separação de misturas de compostos carregados ou no campo de estudo bioquímico e médico, onde esse tipo de cromatografia tem sido aplicado freqüentemente, como objetos preparativos, analíticos ou de diagnóstico.

Em geral a troca iônica se dá entre duas fases imiscíveis consistindo em uma fase líquida ou móvel (solução) e uma fase sólida ou estacionária (trocador de íon ou matriz). A matriz de um trocador é constituída por um material poroso, natural ou sintético, inerte, insolúvel em água e em solventes orgânicos, apresentando ligações covalentes a grupos trocadores iônicos. As matrizes, quanto ao material que as formam, são classificadas em inorgânicas e orgânicas, sendo naturais ou sintéticas.

Um trocador iônico contém um “esqueleto” ou “matriz”, na qual são fortemente fixados íons de cargas positiva ou negativa. Para preservar a neutralidade elétrica, este sólido deve conter íons móveis ou deslocáveis de carga oposta. Quando os íons fixos da matriz são negativos, os íons deslocáveis ou trocáveis devem ser positivos, e neste caso o trocador é catiônico. No caso contrário, isto é, quando os íons trocáveis (grupos ionogênicos ou counter íons) são negativos tem-se um trocador aniônico. O trocador iônico deve ser construído de modo que os íons deslocáveis (trocáveis) sejam acessíveis, ou seja, possam difundir para fora da matriz com velocidades razoáveis de modo que o equilíbrio de troca iônica é atingido em um tempo relativamente curto.

Os tipos de grupos trocadores ligados à matriz classificam os trocadores iônicos em fortes, médios e fracos e de acordo com a força do grupo trocador em (ácido forte, ácido fraco, base forte, base fraca e mistos). Os trocadores iônicos fortes são aqueles completamente ionizados em grande faixa de pH. Os trocadores iônicos fracos e médios são aqueles em que o grau de dissociação é influenciado pelo pH.

Propriedades de trocadores iônicos [102]

Capacidade

É uma medida da quantidade de troca de íons que pode ocorrer entre a matriz e os íons presentes na fase móvel. A capacidade total é a quantidade de grupos carregados que podem ser trocados por grama de massa seca do trocador, sendo expressa em $meq.g^{-1}$ ou $meq.mL^{-1}$ de suspensão de resina sendo determinada por titulação, gravimetria ou métodos radioquímicos. A capacidade disponível é a capacidade real do trocador sob determinadas condições de força iônica, pH e temperatura do eluente.

Seletividade

A seletividade da resina por um íon contável é comandada por diversos fatores experimentais, tais como, coeficiente de distribuição, pH, carga iônica, porosidade de trocador, força iônica, tipo de solvente utilizado e temperatura. Uma resina prefere um íon de maior valência, por ser mais atraído eletrostaticamente, e essa preferência aumenta, com a diluição da solução. O coeficiente de seletividade para um mesmo íon cresce com o aumento do grau de ligações cruzadas da resina. Íons com a mesma carga, porém com diferentes tamanhos em solução, têm graus de afinidade diferentes e a afinidade diminui com o aumento do raio do íon hidratado. Com base em alguns ítens citados podem-se classificar os ânions na seguinte ordem decrescente, quanto ao grau de afinidade em um trocador aniônico fortemente ácido:

$SO_4^{2-} > CrO_4^{2-} >$ citrato$^{3-} >$ tartarato$^{2-} > AsO_4^{3-} > PO_4^{3-} > MoO_4^{2-} > ClO_4^- > I^- > NO_3^- > Br^- > CN^- > Cl^- > HCO_3^- >$ formato$^- >$ acetato$^- > OH^- > F^-$

Esta ordem de afinidade pode ser alterada em altas concentrações sendo o efeito de valência até invertido. Em resumo, o trocador iônico dá preferência a: íons de carga elevada, íons que têm pequeno tamanho (solvatados), íons altamente polarizáveis e íons que têm fracas interações com a fase móvel.

Fatores que influenciam a cromatografia por troca iônica [102]

Trocador iônico

A escolha de um trocador iônico deve ser orientada em função da finalidade a que se destina. Os trocadores para processos preparativos possuem colunas com maior seção transversal e tamanho de partícula em geral de 40 a 165 μm. Para cromatografia analítica o tamanho das partículas é menor 7 a 40 μm, com menor capacidade mas alta resolução. A porosidade de um trocador iônico não altera o mecanismo de ligação dos íons presentes na fase móvel, mas influencia na sua capacidade, pois impede o acesso de moléculas maiores a grupos trocadores nos poros interiores da matriz. Por fim escolhe-se o trocador conveniente (aniônico ou catiônico) com base em suas propriedades ácido-básicas.

Fase Móvel

A fase móvel pode ser constituída por soluções ácidas, básicas ou soluções-tampão. Nestas podem ser adicionados sais neutros ou solventes orgânicos, com a finalidade de aumentar a seletividade para um determinado propósito. A adição de sais neutros, como o cloreto de sódio, no tampão de eluição, aumenta a força iônica da fase móvel. A temperatura ideal de operação deve ser determinada observando-se a forma e simetria dos picos, tendo em conta a estabilidade da amostra, da matriz do trocador e as possíveis alterações de pH e força iônica.

Amostra

A quantidade de amostra a ser aplicada em um trocador iônico depende de sua capacidade. Em geral, a quantidade aplicada está na faixa de 1 % a 5 % da capacidade total do trocador. Excesso de material implica na perda de resolução e pequenas quantidades resultam em dificuldades na quantificação. O volume da amostra, respeitada a capacidade total do trocador, deve ser de 1 % a 5 % do volume total do trocador. Em cálculo aproximado, o volume do trocador pode ser obtido com base no diâmetro interno da coluna e na sua altura.

Processo de Troca Iônica [101]

De uma forma geral, a resina trocadora de íons contendo grupos ativos é colocada em presença da solução aquosa contendo íons metálicos a serem trocados. Este processo se dá pelas seguintes etapas:

- Ativação: deixar a resina encharcada em água de forma a atingir o inchamento máximo, resultando na sua máxima capacidade de troca.
- Condicionamento: deixar no solvente onde haverá a troca.
- Carga: colocar a resina em contato com a solução aquosa contendo os íons a serem trocados.
- Eluição: consiste na remoção dos íons previamente fixados na resina durante a operação da carga, e é um processo de troca de íons.
- Lavagem: consiste na remoção do excesso de reagente da superfície da resina.
- Regeneração: preparação da resina na forma iônica para o próximo ciclo.
- Retrolavagem: eliminação de partículas finas de resina produzidas durante os ciclos (carga/eluição).

4.2.5.2 Extração em fase sólida (SPE) [103]

Em meados da década de 70, visando suprir deficiências da técnica analítica de extração líquido-líquido, surge uma nova técnica a extração em fase sólida (SPE). A SPE é uma técnica de separação líquido-sólido baseada nos mecanismos de separação da cromatografia líquida de baixa pressão

(cromatografia líquida clássica). Na sua forma mais simples e conhecida, comporta-se como uma cromatografia líquida empregando-se uma coluna aberta, denominada cartucho de extração, a qual contém a fase sólida (fase estacionária). A solução contendo o analito de interesse é colocada no topo do cartucho e aspirada com vácuo, seringa ou gás de forma a penetrar no cartucho. Depois de drenada toda a fase líquida, o analito retido no cartucho é eluído com um pequeno volume de solvente, de forma a coletar o analito em concentração já apropriada para a análise.

Etapas do processo de SPE

A FIG. 38 mostra as principais etapas empregadas em SPE.

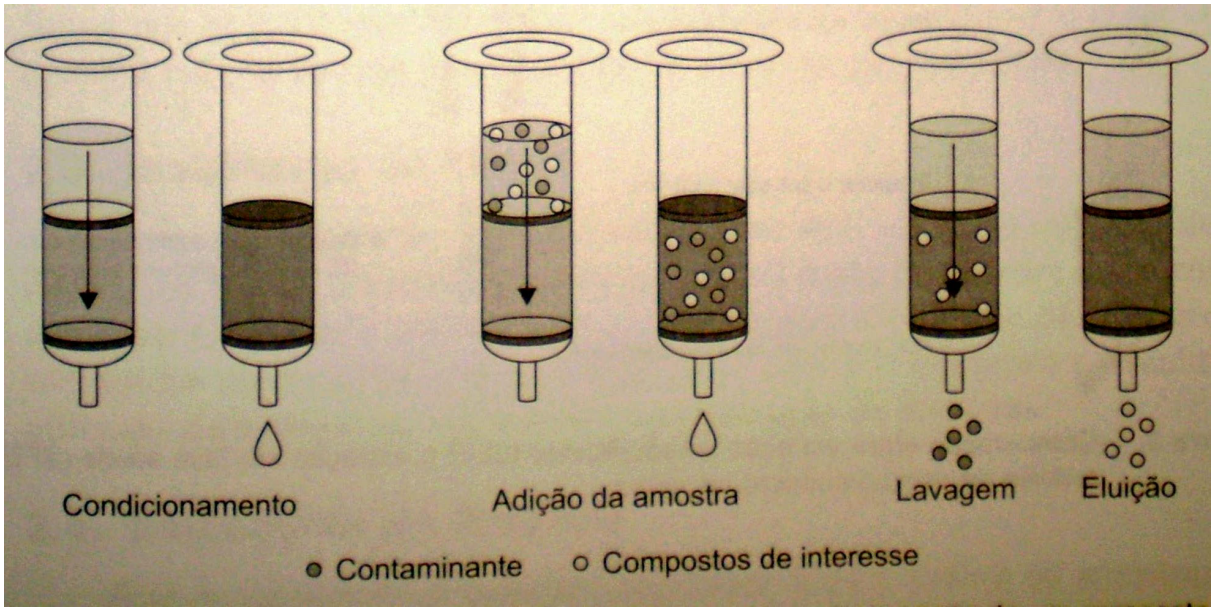


FIGURA 38 – Etapas do processo de extração em fase sólida [103].

Condicionamento do cartucho

Destina-se a ativar o sorvente pela passagem de solvente apropriado para condicionar a superfície do sólido (ex: metanol) ou remoção do solvente de ativação por um líquido de composição similar a amostra (ex: água). Alguns cuidados deverão ser tomados como não deixar que o material contido no

cartucho seque pois pode criar canais preferenciais comprometendo a separação. Caso isto ocorra, o procedimento deve ser repetido.

Adição da amostra

Geralmente feita com auxílio de uma pipeta, seringa, dependendo do volume da amostra. A fim de permitir resultados reprodutíveis, a transferência da amostra deve ser quantitativa. Idealmente, esta etapa deve ser lenta, com fluxo inferior a 2 mL/min. Isso pode ser obtido controlando-se o vácuo ou a pressão aplicada e dependendo do volume da amostra pode ser usada a gravidade, que usualmente melhora a separação.

Remoção dos interferentes

Também conhecida como lavagem com solvente (solvent wash), visa eliminar os interferentes com um solvente que não possua força suficiente para arrancar o analito de interesse do material de empacotamento. O solvente ideal é o próprio solvente da amostra, porém ele não deve remover o analito de interesse.

Eluição do analito

O ideal é eluir o analito em um pequeno volume de eluente, de forma que a solução coletada já se encontre em concentração apropriada para a análise. Em geral o solvente de eluição deverá ter maior força de eluição que o solvente usado na etapa anterior, o que é obtido aumentando-se a quantidade do solvente orgânico na concentração salina ou mudando-se o pH da solução de eluição. O uso de duas alíquotas do eluente em vez de uma única em volume maior bem como um tempo de permanência maior de cada alíquota com o cartucho, aumenta a eficiência de extração.

Mecanismos de separação em SPE

Os mecanismos de separação em SPE são os mesmos da cromatografia líquida. A escolha da fase sólida apropriada depende da natureza do analito e da matriz na qual ele se encontra. Os principais mecanismos são:

• Adsorção: os mais comuns são a sílica gel $(SiO_2)_n$ – OH, a alumina $(Al_2O_3)_n$ e o Florisil® $Mg.Al(SiO_4)_n$. A sílica gel possui uma superfície ligeiramente ácida, que permite a retenção de compostos básicos, enquanto a superfície básica da alumina é apropriada para a adsorção de compostos de caráter ácido. O Florisil® é o mais polar podendo provocar adsorção irreversível em sua superfície.

• Partição: Fase normal, modo cromatográfico no qual a fase estacionária é mais polar que a fase móvel (similar a adsorção). Fase reversa, modo cromatográfico no qual a fase estacionária é menos polar que a fase móvel. O mais comum é a sílica que reage com um derivado clorado de silano, ligando o grupo alquílico (R) do reagente à estrutura básica de sílica (fases quimicamente ligadas ou bonded phases). A escolha do grupo (R) definirá se a fase será polar (R= OH, CN, NH_2,etc) sendo chamada de fase normal ou apolar (R= C_{18}, C_8, etc) chamada de fase reversa.

• Troca iônica: é empregada para o isolamento de analitos de caráter ácido ou básico presentes em soluções aquosas. Os compostos básicos são usualmente retidos em um trocador forte de cátions (SCX - strong cation exchanger) do tipo $[SO_3^-]$, aprisionado à estrutura básica da sílica, enquanto os compostos ácidos são retidos por trocadores fortes de ânions (SAX – strong anion exchanger), do tipo $N^+(CH_3)_3$. Podem ser usados também trocadores iônicos mais fracos que apresentarão menor retenção pelos compostos ácidos (fracamente aniônico) e básicos (fracamente catiônico). Os principais fatores que influenciam uma separação envolvendo uma troca iônica são:

a) pH: para analitos de caráter básico, o pH deve ser diminuído, enquanto que para analitos de caráter ácido aumentados.

b) seletividade do contra-íon: durante a extração o contra-íon é inicialmente deslocado da fase sólida pelo analito na forma iônica, o qual irá então aderir à parte iônica restante na fase sólida. No caso dos SCX, íons monovalentes como H^+, Na^+, NH_4^+ do contra-íon são fácilmente deslocados pelos cátions do analito, enquanto que os bivalentes como Ca^{++}, Ba^{2+}, são deslocados com maior dificuldade. No caso dos SAX, contra-íons do tipo F^-, OH^-, são mais fácilmente deslocados que os monovalentes do tipo cianeto, nitrato, cloreto e sulfato ácido.

c) força iônica: uma força iônica baixa é desejável na etapa de retenção do analito na fase sólida, enquanto elevada força iônica favorece a etapa de eluição.
d) solvente: a solubilidade da forma neutra (forma a ser eluída da fase sólida) de um ácido ou base pode ser acentuadamente menor em água do que aquela apresentada na forma iônica, requerendo a adição de um solvente orgânico miscível com a água para promover a eluição.
e) fluxo: as interações iônicas são mais lentas que aquelas que ocorrem no processo de partição, portanto empregando-se sílica de fase normal ou reversa o fluxo de eluente pode ser reduzido na modalidade da troca iônica.

• Exclusão de tamanho: para eliminar da amostra compostos indesejáveis por intermédio de um mecanismo físico de separação, similar a uma filtração. Ex: Sephadex®.

Seleção do formato em SPE

O formato mais popular em SPE é o de cartucho aberto, como mostra a (FIG. 39). O tipo de material empregado no corpo do cartucho, porosidade dos discos variam de acordo com a marca.

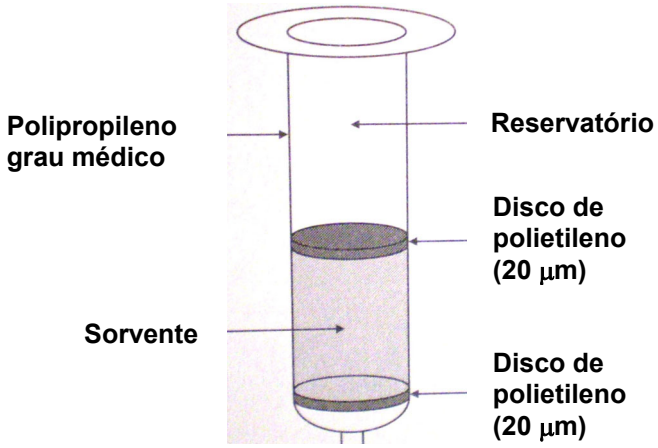


FIGURA 39 – Detalhes de um cartucho aberto [103].

O corpo é semelhante à uma seringa plástica (polipropileno) dentro do qual o material de empacotamento fica retido entre dois discos de polietileno (frits). A parte inferior do cartucho é afunilada e apresenta uma extensão que se encaixa em um dispositivo para efetuar vácuo. Existem também cartuchos com o corpo de vidro ou teflon e frits feitos de aço inox, titânio e polipropileno. A FIG. 40 mostra além do formato cartucho, vários outros formatos incluindo discos e fibras (Microextração em fase sólida – SPME).

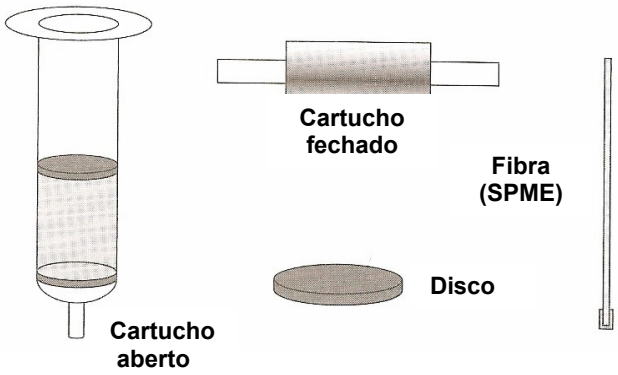


FIGURA 40 – Formatos empregados em SPE [103].

Os cartuchos usados na parte experimental deste trabalho com suas principais características estão no ANEXO B e na (FIG. 41). A escolha por cartuchos fechados foram devido a este tipo de formato ser fácilmente acoplado à coluna do gerador e permitir o modo de operação automatizado à vácuo.

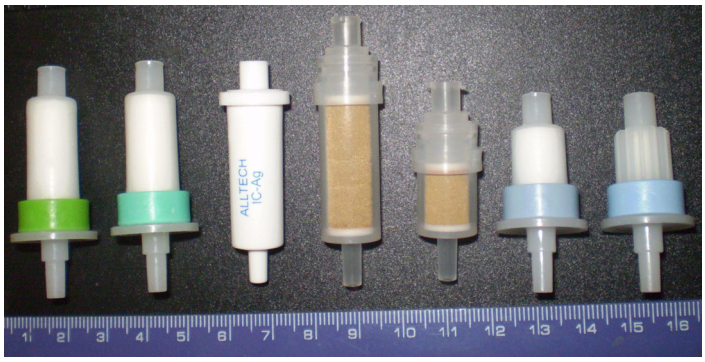


FIGURA 41 – Da esquerda para a direita cartucho SepPak neutra, SepPak ácida, Alltech, Dionex 2,5cc, Dionex 1,0 cc, QMA e QMA Light.

4.2.6 Experimentos

4.2.6.1 Estudos de Retenção e Liberação de ^{99m}Tc em diferentes sorventes, de ^{99m}Tc obtido de geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc de alumina e gel

Neste estudo preliminar foi pesquisado qual o sorvente mais promissor na retenção e liberação de ^{99m}Tc. Amostras de ^{99m}Tc foram obtidas dos geradores de alumina e de gel pré-formado montado em coluna de vidro com torneira. As amostras provenientes de eluição de gerador de alumina foram diluídas para 12 mL para simular a eluição do gerador tipo gel (FIG. 42).

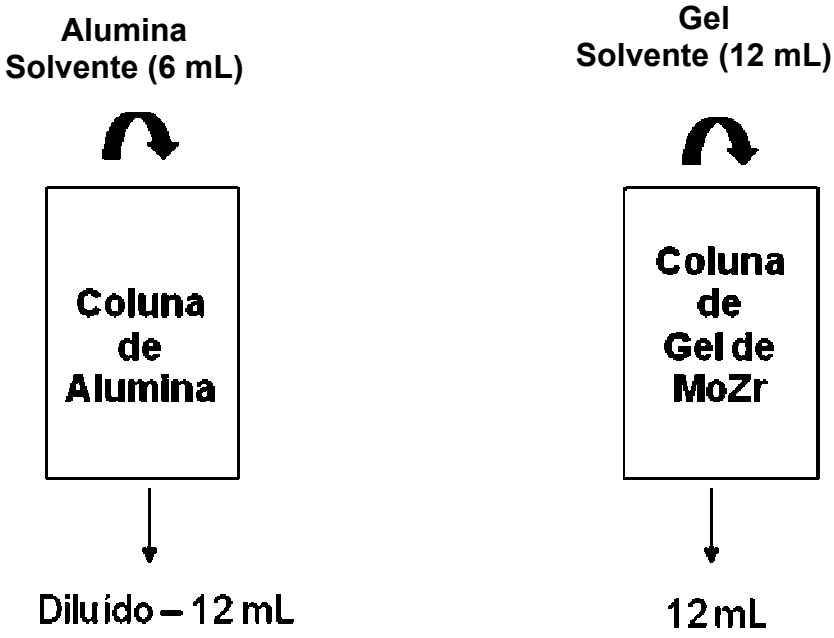


FIGURA 42 – Simulação de eluição do gerador tipo gel.

Os dois geradores foram eluídos com solução NaCl 0,9 %, água deionizada e acetona, que foram as cargas das colunas de vidro com torneira montadas com os sorventes. Foram calculados os rendimentos de eluição segundo a equação (17).

Os seguintes sorventes foram montados em coluna de vidro com torneira: Resina Dowex® 1X8, Resina AG® 50WX8 e Alumina (Al_2O_3) ácida do gerador de fissão do IPEN. As resinas (3 cm de altura) foram montadas em colunas de vidro com torneira entre chumaços de lã de vidro. Outros sorventes

foram usados no formato de cartuchos de extração de fase sólida contendo alumina ácida e neutra (SepPak® Plus da Waters). Os cartuchos foram condicionados com 20 mL de DIW utilizando seringas manualmente. A carga de eluído de ^{99m}Tc (12 mL) obtido dos dois geradores foi percolada nas colunas de vidro com torneira pela ação da gravidade e nos cartuchos pela utilização de seringas operadas manualmente. As medidas da atividade do ^{99m}Tc do eluído foram feitas no espectômetro de radiação gama (HPGe) ou calibrador de dose, sendo o eluído descartado como rejeito.

Os estudos de liberação de ^{99m}Tc foram feitos somente nos sorventes que retiveram ^{99m}Tc. Os eluídos finais foram obtidos em volumes fracionados (2 a 2 mL) pela passagem de 6 mL de solução salina 0,9 % e a medida do ^{99m}Tc feita por espectômetro de radiação gama (HPGe) ou calibrador de dose fornecendo os dados necessários para a avaliação dos sorventes. A FIG. 43, ilustra todo o processo de eluição de ^{99m}Tc concentrado.

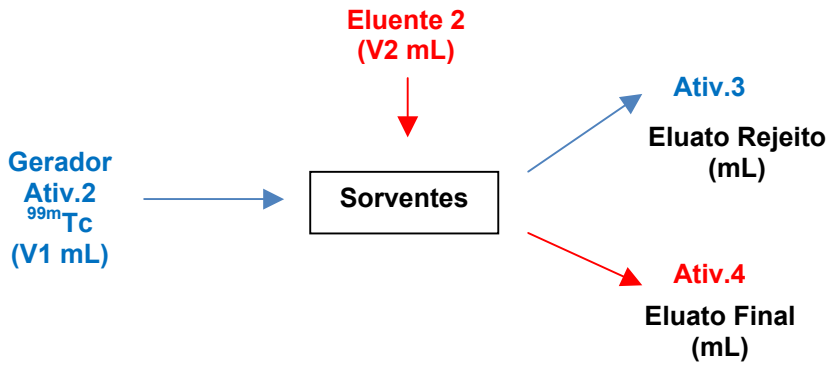


FIGURA 43 – Processo de eluição de ^{99m}Tc concentrado.

Os cálculos para a avaliação dos sorventes foram feitos pelas seguintes equações:

$$\% \text{ Retenção do sorvente: } \frac{\text{Ativ.2} - \text{Ativ.3}}{\text{Ativ.2}} \times 100 \qquad (19)$$

$$\% \text{ Liberação do sorvente: } \frac{\text{Ativ.4}}{\text{Ativ.2} - \text{Ativ.3}} \times 100 \qquad (20)$$

4.2.6.2 Sistemas de Concentração utilizando cartuchos de extração de fase sólida

4.2.6.2.1 Sistemas de Concentração de Cartucho Único

O sistema de concentração de cartucho único utiliza apenas um cartucho comercial (aniônico ou de fase normal) para a retenção e liberação de ^{99m}Tc. Os seguintes cartuchos comerciais foram utilizados:

- trocador aniônico: SepPak® Plus Acell™ Plus QMA e SepPak® Light Acell™ Plus QMA com condicionamento de 20 ml de DIW e passagem de vácuo.

- fase normal: SepPak® Plus Alumina Ácida e Plus Alumina Neutra. O condicionamento foi feito com 20 ml de DIW e passagem de vácuo.

No estágio de retenção, com o auxílio de uma seringa, 10 mL de solução NaCl 0,9 % ou DIW contendo ^{99m}Tc eluído do gerador de gel de MoZr ou de alumina, são carregados no cartucho e o fluxo de eluição controlado por frasco à vácuo. O eluído é medido no espectômetro de radiação gama (HPGe) ou calibrador de dose e descartado como rejeito. Os dados obtidos são usados para o cálculo de retenção do sistema. A seguir, no estágio de liberação, 6 mL de solução NaCl 0,9 %, são passados no cartucho e o ^{99m}Tc retido é liberado e medida a atividade por espectômetro de radiação gama (HPGe) ou calibrador de dose. Para os estudos de rendimento de eluição o volume total foi fracionado de 2 em 2 mL. Com os dados obtidos é calculada a porcentagem de liberação do ^{99m}Tc, a eficiência e rendimento de eluição e o cálculo do fator de concentração do sistema. O que diferencia o estágio de retenção e liberação é o tipo e volume de solvente. A FIG. 44 mostra um diagrama com o sistema de concentração de cartucho único mostrando a eluição de ^{99m}Tc, no modo manual por meio do uso da seringa.

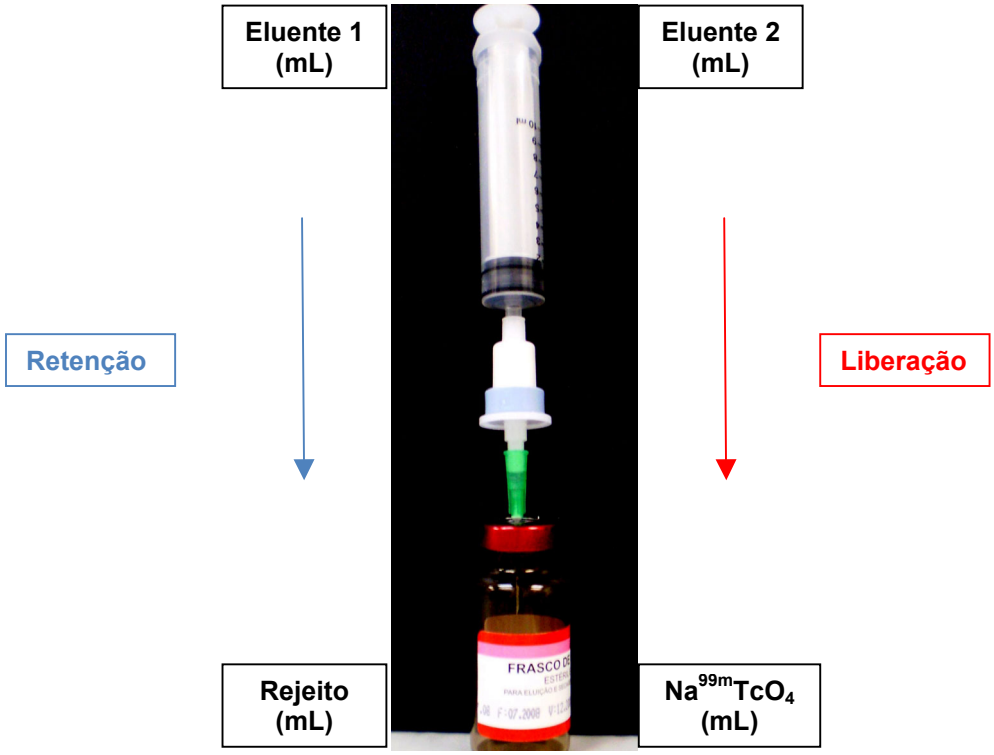


FIGURA 44 - Sistema de concentração de cartucho único.

A representação esquemática do processo do sistema de concentração do ^{99m}Tc, no modo manual, está ilustrado na (FIG. 45).

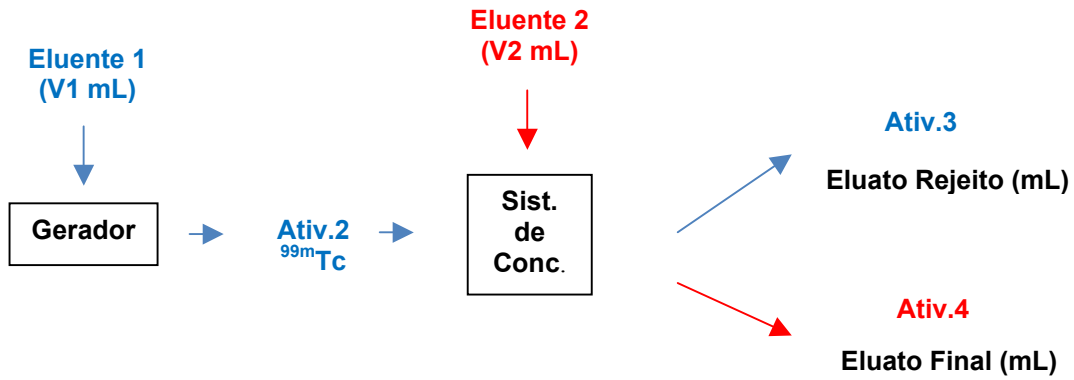


FIGURA 45 – Representação esquemática do sistema de concentração com cartucho único.

Os cálculos de eficiência e rendimento de eluição do gerador foram os mesmos (equação *(14)* e *(15)*) já citados anteriormente. Para a avaliação do sistema de concentração serão utilizados as seguintes equações:

(%) Eficiência do sist. de conc.: $\frac{\text{Ativ.4}}{\text{Ativ.2}}$ x 100 *(21)*

(%) Rendimento do sist. de conc.: $\frac{\Sigma\text{Ativ. 4 eluída (p/mL)}}{\text{Ativ.4 total eluída do sistema}}$ x100 *(22)*

Fator de concentração (FC): $\frac{\text{Conc. rad. final}}{\text{Conc. rad. inicial}}$ ou $\frac{\text{Ativ.4/V2 (mL)}}{\text{Ativ.2/V1 (mL)}}$ *(23)*

Para os cálculos de retenção e liberação do sistema de concentração foram usados os mesmos (equação *(19)* e *(20)*) já citados anteriormente. Foram avaliados também os parâmetros do controle de qualidade para o eluído de ^{99m}Tc.

4.2.6.2.2 Sistemas de Concentração de Cartucho em Série

Os sistemas de concentração em série utilizaram cartuchos comerciais catiônicos seguidos de cartuchos aniônico ou de fase normal que foram conectados e seguiram dois estágios: um de retenção e outro de liberação de ^{99m}Tc. O gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc é eluído com a solução de NaCl 0,9%, e o eluído passado pelo cartucho catiônico onde é retido o cloreto na forma insolúvel de cloreto de prata. O ânion pertecnetato então é retido na coluna aniônica e o restante do eluído é descartado. Um volume de solução de NaCl 0,9% é usado para eluir o ^{99m}Tc concentrado. Os seguintes cartuchos comerciais foram utilizados:

- trocador aniônico: SepPak® Plus Acell™ Plus QMA e SepPak® Light Acell™ Plus QMA. O condicionamento foi feito com 20 ml de DIW e passagem de vácuo.

- fase normal: SepPak® Plus Alumina Ácida . O condicionamento foi feito com 20 ml de DIW e passagem de vácuo.

- trocador catiônico: Alltech® Maxi-Clean™ IC-Ag, OnGuard II Ag 2.5cc e 1.0cc. Para o cartucho Alltech® Maxi-Clean™ IC-Ag e OnGuard II Ag 1.0cc, o condicionamento foi feito com 10 mL de DIW e passagem de vácuo e para o cartucho OnGuard® II Ag 2.5 cc com 20 mL de DIW e passagem de vácuo.

No estágio de retenção, com o auxílio de uma seringa, 10 mL de ^{99m}Tc em solução de NaCl 0,1 % ou 0,9 % eluído do gerador de gel de MoZr ou de alumina, são carregados nos cartuchos conectados catiônico+aniônico ou

catiônico+fase normal. A atividade do ^{99m}Tc no eluído foi medida por espectômetro de radiação gama (HPGe) ou calibrador de dose sendo depois descartado (rejeito). Os dados obtidos foram usados para o cálculo de retenção do sistema. A seguir, no estágio de liberação, com auxílio de uma seringa, 6 mL de solução de NaCl 0,9 % são passados no cartucho aniônico ou de fase normal, previamente desconectado do cartucho catiônico. O ^{99m}Tc retido no cartucho é liberado, medida a sua atividade por espectômetro de radiação gama (HPGe) ou calibrador de dose. Para os estudos de rendimento de eluição, o volume total foi fracionado de 2 em 2 mL. Com os dados obtidos são calculadas a porcentagem de liberação do ^{99m}Tc, a eficiência e rendimento de eluição e o cálculo do fator de concentração do sistema. A FIG. 46 mostra o modo manual do sistema de concentração de cartucho em série mostrando a fase de retenção e liberação para a eluição de ^{99m}Tc.

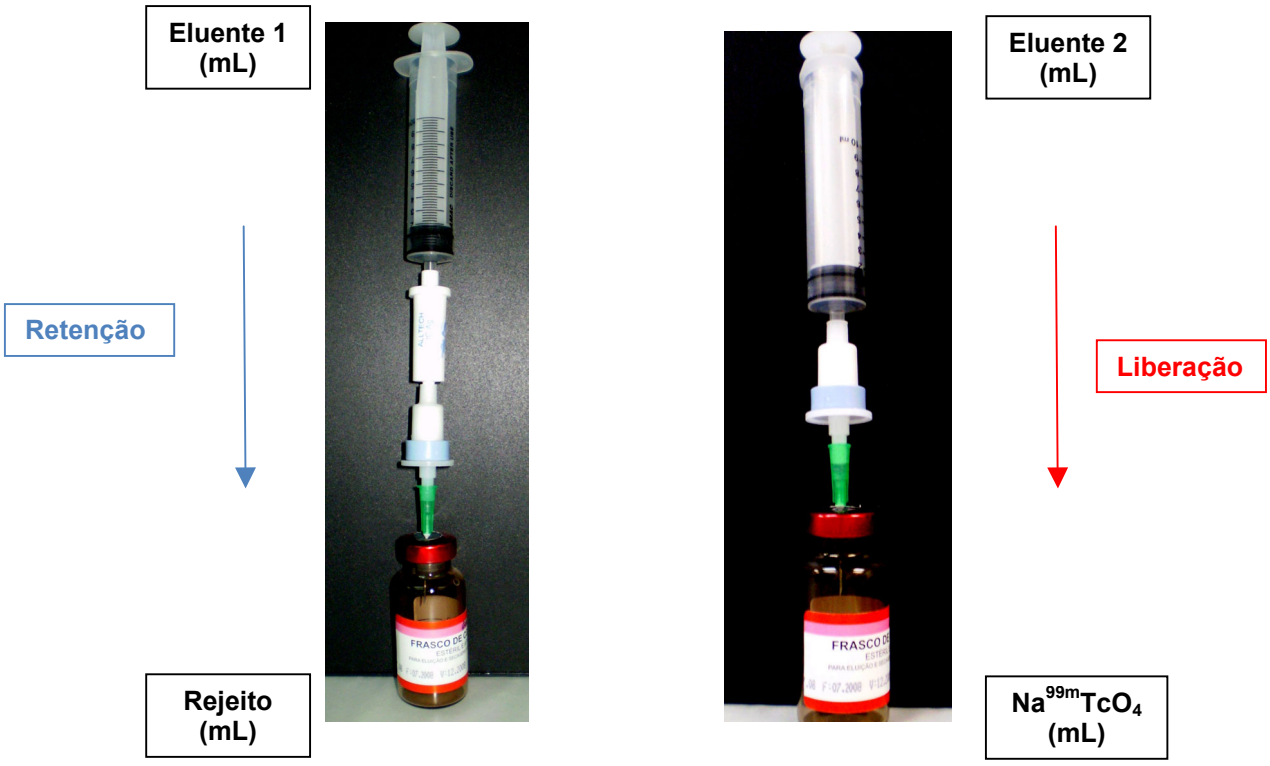


FIGURA 46 - Sistema de concentração de cartucho em série.

Os cálculos para a avaliação dos parâmetros do gerador, do sistema de concentração em série e eluído de ^{99m}Tc são os mesmos do sistema único.

4.2.7 Modo de operação do fluxo de eluição nos sistemas de concentração por meio de cartuchos

Finalizados os estudos dos sistemas de concentração único e em série para eluídos de ^{99m}Tc obtidos de geradores de alumina e de gel de MoZr foram realizados estudos do modo de operação do fluxo de eluição para os sistemas de concentração mas sómente para eluídos de gerador do tipo gel de MoZr.

O fluxo de eluição nos sistemas de concentração podem ser controlados por dois modos operacionais: não automatizados e automatizados. Os cartuchos no modo não automatizado são operados utilizando seringas hipodérmicas e frascos à vácuo ou utilizando seringas mas operados por pressão manual. No sistema do modo automatizado os cartuchos comerciais que fazem parte do sistema de concentração são conectados por uma torneira de três vias com controle do fluxo de eluição feito por meio de frascos à vácuo, simulando uma eluição automática do operador de gerador feita pelos usuários do gerador do IPEN-CNEN/SP .

A eluição do ^{99m}Tc é dividida em duas fases: (A) eluição da coluna de gel e fase de retenção de ^{99m}Tc, como mostra a FIG. 47 e (B) fase de liberação de ^{99m}Tc, como mostra a (FIG. 48).

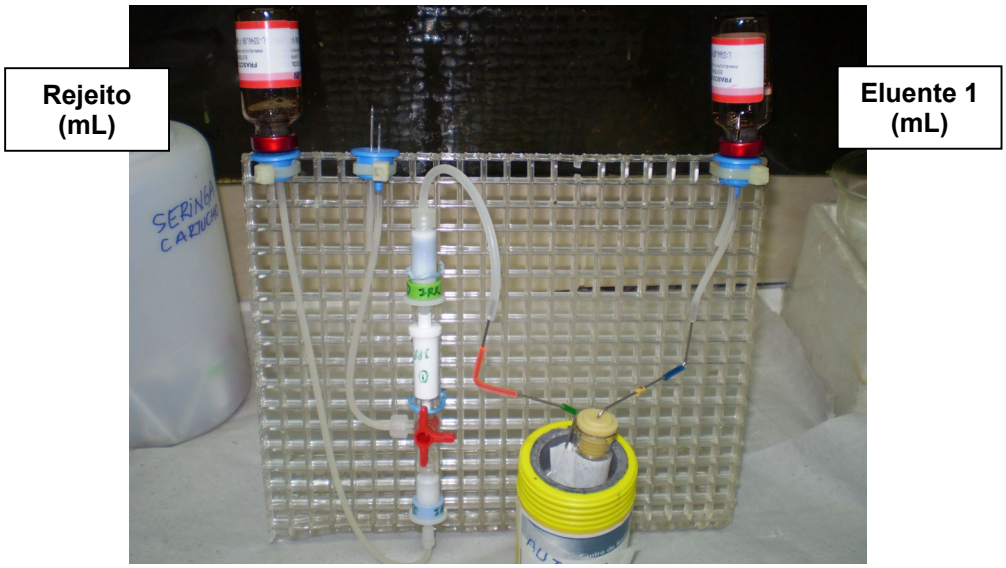


FIGURA 47 - Sistema automatizado mostrando a eluição do gel + fase de retenção (A).

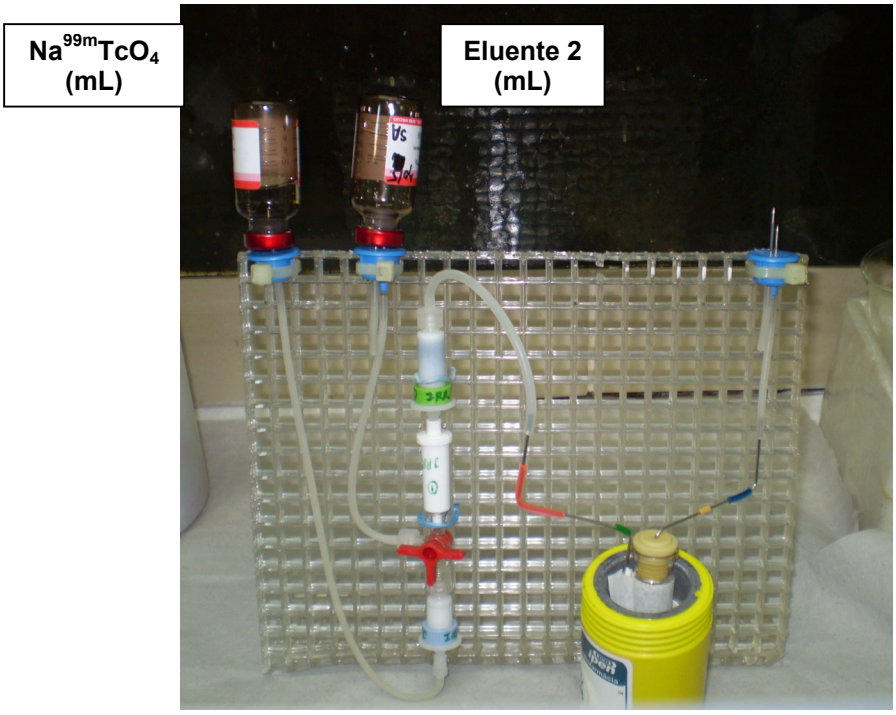


FIGURA 48 - Sistema automatizado mostrando a fase de liberação do ^{99m}Tc (B).

Os cálculos para a avaliação dos parâmetros do gerador, do sistema de concentração e eluído de ^{99m}Tc do modo operacional não automatizado são os mesmos já citados anteriormente para os sistemas de concentração único e em série.

Os cálculos do modo operacional automatizado são os mesmos com exceção do cálculo da eficiência do sistema de concentração onde neste modo operacional o cálculo da atividade 2 do gerador será determinada a partir dos dados experimentais de eficiência do gerador para os diferentes solventes calculados anteriormente, como mostra a (FIG. 49). A eficiência será denominada eficiência geral do sistema de concentração e será calculada a partir da seguinte equação:

$$\% \text{ Eficiência Geral do sist. de conc.:} \quad \frac{\text{Ativ.4}}{\text{Ativ.2}} \times 100 \qquad (24)$$

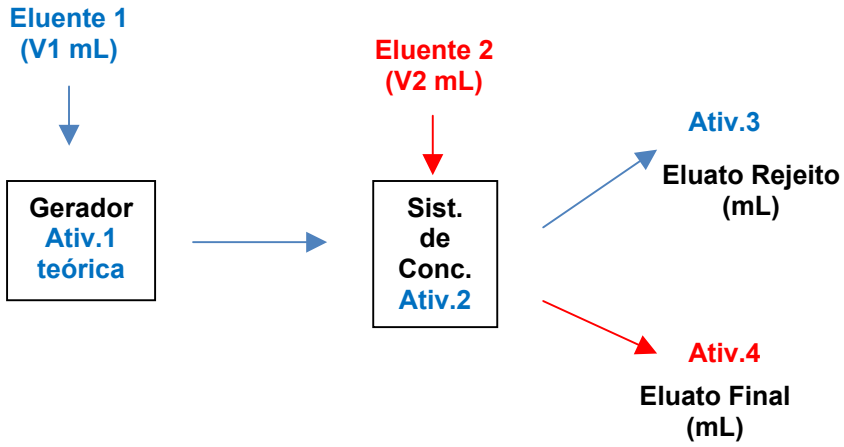


FIGURA 49 - Representação esquemática do sistema de concentração no modo automatizado.

Outro fator importante é o tempo de duração do processo de concentração de ^{99m}Tc. Esse processo compreende desde a eluição do gerador com a passagem direta para o sistema de concentração no caso do modo automatizado e posterior eluição do ^{99m}Tc retido.

4.2.8 Otimização do sistema de concentração

4.2.8.1 Eluição do gel MoZr com solvente de solução de NaCl a 0,1 %

Apesar dos bons resultados do sistema de concentração em série empregando o cartucho Alltech® Maxi-Clean™ IC-Ag, este apresenta a capacidade de 2,4 mEq/mL, ou seja, consegue reter a quantidade de cloreto contido em 10 mL de uma solução de NaCl 0,9 %, correspondendo a aproximadamente 1,5 mEq de cloreto. Para evitar a troca diária dos cartuchos para as realizações das eluições diárias de ^{99m}Tc foram feitos experimentos utilizando uma solução de NaCl 0,1 %. Teoricamente, cerca de 9 eluições com 10 mL cada poderiam ser feitas com um cartucho nessa concentração de 0,1 % de NaCl. Foi avaliado o desempenho de eluição do gerador tipo gel de MoZr sendo o sistema de concentração testado também com dois cartuchos da marca Dionex , o cartucho OnGuard® II Ag de 1 cc (2,0 a 2,2 mEq/cart.) e o de 2,5 cc (5,0 a 5,5 mEq/cart.).

Como a prata é um elemento que pode ser considerado uma impureza química para o eluído de ^{99m}Tc, foi feito um experimento visando avaliar a liberação de Ag^{+} e Cl^{-} de um cartucho Dionex de 2,5 cc, autoclavado, eluído com frações de solução de NaCl 0,1 % de 10 mL em 10 mL em seringa com pressão manual. A alíquota de 10 mL foi dividida em duas de 5 mL e foram feitos testes visuais para o aparecimento de cloreto com a adição de 2 mL de $AgNO_3$ 0,1 mol.L^{-1} e para prata pela adição de 2 mL de HCl 0,1 mol.L^{-1}. O aparecimento de mudança de transparência da solução foi considerado como positivo, sendo essa fração analisada também em ICP-OES para a verificação da quantidade da prata na fração.

4.2.8.2 Esterilização dos componentes dos sistemas de concentração

Para assegurar a esterilidade do eluído de ^{99m}Tc é necessário aplicar as Boas Práticas Radiofarmacêuticas que incluem a utilização de técnicas asséptica para a produção de geradores de ^{99}Mo/^{99m}Tc. Existem basicamente três técnicas utilizadas na esterilização de suprimentos médicos: calor, óxido de etileno e radiação ionizante. Os seguintes métodos de esterilização foram usados para os componentes do sistema de concentração: radioesterilização e autoclavagem (calor úmido).

Radioesterilização [104]

As grandes vantagens tecnológicas do processamento por radiação, na esterelização de produtos na área da saúde comparadas com as outras técnicas são: processo realizado à temperatura ambiente, provoca um aumento desprezível na temperatura do produto em tratamento, não deixa resíduos, não libera agentes poluentes, os produtos podem ser processados na embalagem final, tem custo competitivo elevado, aplicável em diversos materiais compatíveis com a radiação ionizante e não tornam os produtos radioativos.

Condições instrumentais e analíticas da radioesterilização

As irradiações dos cartuchos foram feitos no Irradiador Multipropósito de Cobalto-60 tipo compacto, capacidade total licenciada pela CNEN de 37 PBq

(1 MCi), categoria IV, com sistema de irradiação desenvolvido no IPEN-CNEN/SP. Apresenta também sistemas inéditos de porta giratória e de irradiação de produtos. O sistema de transporte é do tipo *tote box*, as fontes seladas de cobalto-60 são armazenadas em piscina e a geometria de irradiação é do tipo *product overlap source*. Os cartuchos dos sistemas de concentração foram colocados num saco plástico e fechados com auxílio de fita adesiva e junto com as tampas e mangueiras poliméricas da produção rotineira dos geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ do IPEN-CNEN/SP, colocados numa caixa de papelão e estas nas caixas de alumínio do sistema de transporte do irradiador. A seguir as caixas de alumínio são transportadas automaticamente por um sistema hidráulico, passam pela porta giratória, até a câmara de irradiação. O sistema de transporte promove a movimentação das caixas com os produtos ao redor dos dois racks de fontes de cobalto-60, em um tempo previamente determinado, de acordo com a quantidade de cobalto-60 instalada, a densidade do produto e a dose absorvida de radiação requerida no processamento do produto. A dose absorvida foi em torno de 16,5 kGy e as taxas de dose de 2,53 kGy/h, 3,42 kGy/h e 12,03 kGy/h. Após completado o tempo de irradiação, as caixas são transportadas automaticamente pelo sistema hidráulico, passam pela porta giratória até a área de produtos processados (irradiados), onde os mesmos serão descarregados. O desenho em perspectiva do irradiador multipropósito é mostrado pela (FIG. 50).

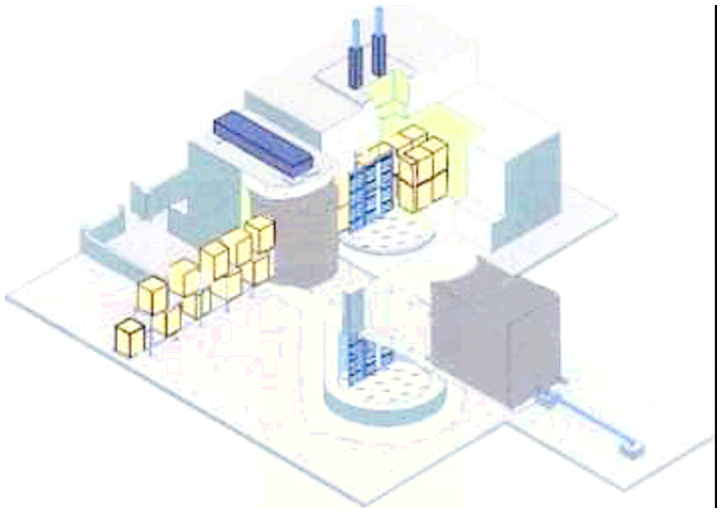


FIGURA 50 - Desenho em perspectiva do irradiador multipropósito do IPEN-CNEN/SP[104]

Autoclavagem

A autoclavagem dos cartuchos foi feita na Autoclave Sercon Modelo HS, à temperatura de 121°C, 1 atm e 20 minutos de processo. Os cartuchos foram previamente colocados em sacos de esterilização (Ultimate ACP^{TM} 7513, USA) apropriados, como mostra a (FIG. 51).

FIGURA 51 – Cartuchos prontos para o processo de autoclavagem.

Foram estudados o sistema de concentração de cartucho único (QMA) com retenção de ^{99m}Tc em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % e o sistema de concentração em série (Alltech/QMA e Dionex 2,5 cc/QMA) com retenção de ^{99m}Tc em solução de NaCl 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 %. Os parâmetros de avaliação e comparação foram a análise física dos cartuchos e o tempo de eluição do processo de concentração.

4.2.9 Marcação de kits liofilizados

Mediante os resultados experimentais será feita a escolha do sistema de concentração mais promissor de geradores de fissão e de gel. Para assegurar a qualidade do ^{99m}Tc foram marcados os seguintes kits produzidos no IPEN-CNEN/SP: MDP (metilenodifosfonato de Sódio) e SnColoidal (estanho coloidal) os mesmos kits escolhidos na avaliação do projeto do gerador de gel de MoZr [86]. A marcação dos kits foi feita de acordo com as instruções do fabricante (bula do IPEN-CNEN/SP) [5]. Resumidamente a marcação dos kits consistiu em colocar o frasco contendo o fármaco em uma blindagem de chumbo e adicionar uma solução de pertecnetato de sódio eluída do sistema de concentração, observando

a concentração radioativa de ^{99m}Tc máxima permitida, agitar por alguns segundos para homogeneizar e deixar em repouso à temperatura ambiente para completar a reação.

Para a avaliação da pureza radioquímica para o SnColoidal o suporte cromatográfico foi o papel Whatman 3 MM e como solvente a acetona, como mostra a (FIG. 52).

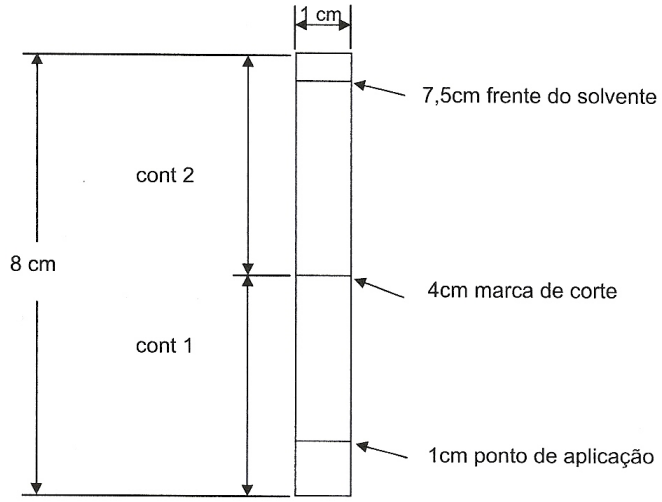


FIGURA 52 – Configuração do suporte cromatográfico do papel Whatman 3 MM/ acetona.

Os Rfs são: TcO_4^- - 1,0 e TcO_2 e Radiofármaco – 0,0 e para efetuar o cálculo da (%) $^{99m}TcO_4^-$ foi usada a equação *(18)*, sendo o cálculo da (%) do radiofármaco dada pela equação:

$$(\%)\ \text{Radiofármaco} = 100 - (\%)\ ^{99m}TcO_4^- \qquad (25)$$

Para a avaliação da pureza radioquímica do MDP foi usado como suporte o papel Whatman 3 MM e como solventes a acetona e a solução de NaCl 0,9 %. Os valores de Rf para a acetona foram TcO_4^- - 1,0 e TcO_2 e Radiofármaco - 0,0 e para solução de NaCl 0,9 % TcO_4^- e Radiofármaco - 1,0 e TcO_2 - 0,0. A configuração do suporte cromatográfico para o papel Whatman 3 MM / acetona foi mostrada na FIG. 55 e para o suporte 3 MM/ solução de NaCl 0,9 % foi mostrado na FIG. 39. Para efetuar o cálculo da (%) $^{99m}TcO_4^-$ foi usado a equação *(18)*, sendo os demais cálculos pelas equações:

$$(\%)TcO_2 = \text{contagem 1} \times 100 / (\text{contagem 1} + 2) \quad (26)$$

$$(\%)\ \text{Radiofármaco} = 100 - (\%)\ ^{99m}TcO_4^- - (\%)TcO_2 \quad (27)$$

O limite de aceitabilidade para todos os kits marcados com ^{99m}Tc é ≥ 90% [5]. Além da pureza radioquímica foi feito um teste de esterelidade e apirogenicidade com um kit (Sn coloidal) marcado com o ^{99m}Tc de eluído de gerador de gel de MoZr e passado em cartuchos de sistema de concentração em série (Dionex 2,5 cc/QMA) não esterelizados e depois passados pelo filtro Millipore (0,22 μm).

4.2.10 Aplicação do sistema de concentração em série em geradores de alumina (IPEN-CNEN/SP)

O gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc a base de alumina utilizado foi o comercializado pelo IPEN-CNEN/SP, nas atividades de 18,5 GBq (500 mCi) e o de 74 GBq (2 Ci). Os geradores foram eluídos com solução de NaCl 0,1 %, sendo que os volumes dos solventes variaram conforme o experimento. Os sistemas de concentração em série utilizados foram os cartuchos comerciais catiônicos (Dionex 2,5 cc) seguidos de cartuchos aniônico (QMA e QMA light). Foram testados cartuchos não esterelizados no modo operacional manual. As eluições foram diárias conforma a TAB. 4 , citada anteriormente, na primeira e segunda semana de uso do gerador, conforme o experimento. Foram realizados os estudos dos parâmetros de avaliação do gerador e do sistema de concentração bem como do controle de qualidade do eluído de ^{99m}Tc.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Geradores

5.1.1 Eluição de ^{99m}Tc dos geradores cromatográficos de ^{99}Mo/^{99m}Tc de alumina e gel

O ^{99m}Tc dos geradores de alumina e de gel foi eluído utilizando três solventes: solução de NaCl 0,9 %, DIW e acetona.

Para o gerador de alumina a DIW não apresentou reprodutibilidade nas eluições e a acetona apresentou diminuição no volume de eluição além de turvamento pela presença de particulados. Para a solução de NaCl 0,9 % o perfil de eluição padrão é o mostrado na (FIG. 53).

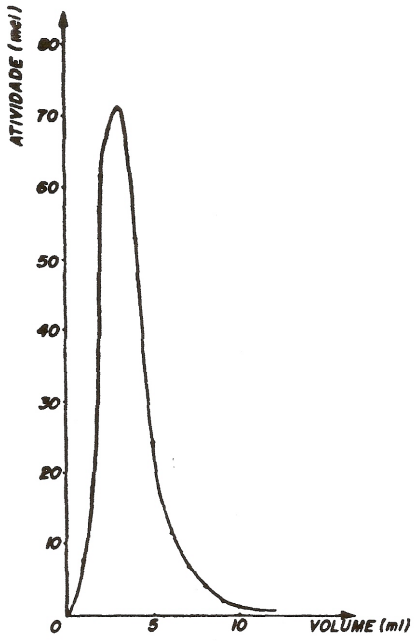


FIGURA 53 – Curva de eluição do gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc (IPEN-TEC) [88].

O rendimento para a eluição com solução de NaCl 0,9 %, é o mostrado na (FIG. 54).

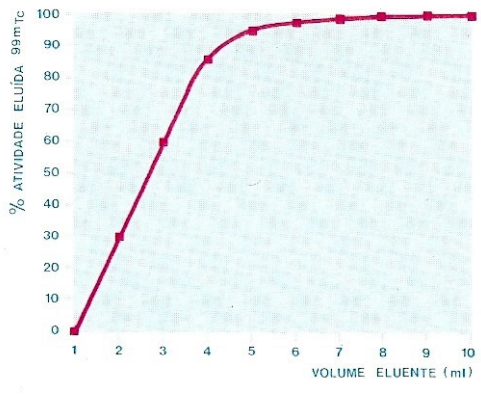


FIGURA 54 – Rendimento de eluição padrão do gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ do IPEN-CNEN/SP.

Para a DIW, acetona e solução de NaCl 0,9 % o perfil de eluição para o gerador de gel é o mostrado na (FIG. 55).

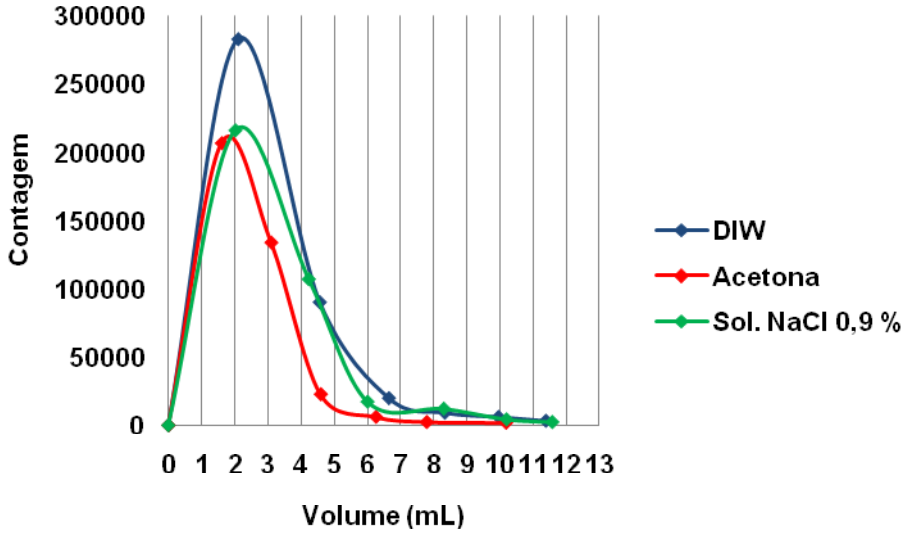


FIGURA 55 – Curvas de eluição para a DIW, acetona e solução de NaCl 0,9 % do gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel.

Na eluição do gerador de gel, o rendimento para a acetona foi cerca de 90% em 3 mL, a DIW apresentou 80% e a solução de NaCl 0,9 % de 75%, respectivamente para o mesmo volume. A acetona, apesar do alto rendimento, apresentou turvamento da solução com a presença de particulados, como mostra a (FIG. 56).

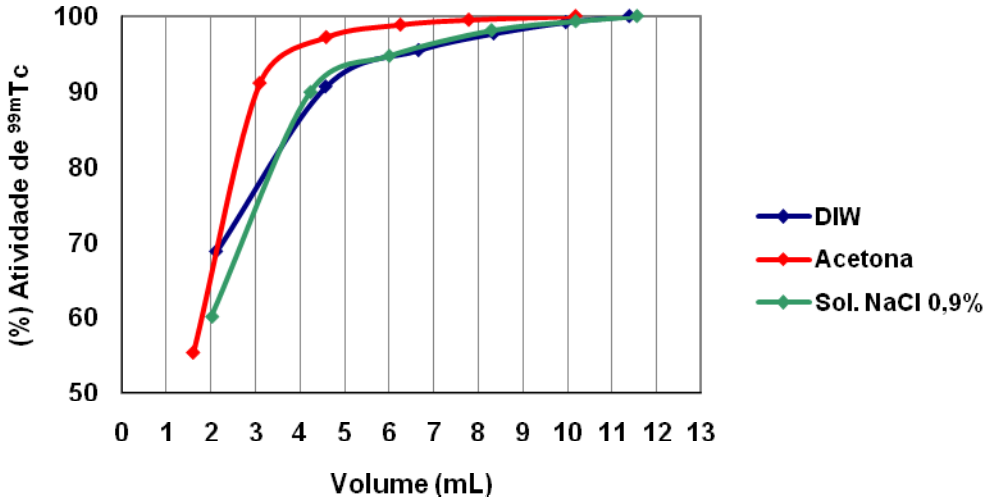


FIGURA 56 - Rendimento de eluição de ^{99m}Tc em gerador de gel utilizando diferentes solventes.

É importante frisar que o volume de eluição do gel foi similar ao de alumina por se ter utilizado massas pequenas de gel (2 g) sendo que na rotina de produção são utilizadas massas maiores (5 a 10 g).

Controle de qualidade do ^{99m}Tc eluído dos geradores cromatográficos de ^{99}Mo/^{99m}Tc de alumina e gel

A TAB. 12 mostra os valores de pH dos eluídos dos geradores de alumina e de gel. Todos os eluatos de ^{99m}Tc tiveram o pH dentro dos limites permissíveis pelas Farmacopéias [90,91].

TABELA 12 - Avaliação do pH dos eluatos do gerador de gel de MoZr e do gerador de alumina

Gerador	pH		
	Sol. NaCl 0,9 %	DIW	Acetona
Alumina	5,0 ~ 5,5	4,0 ~ 5,0	5,0
Gel de MoZr	5,5	6,0	5,0

A pureza radioquímica do $^{99m}TcO_4^-$ foi maior que 95 % para todas as amostras eluídas dos geradores de alumina e de gel. A concentração das

impurezas químicas para o gerador de alumina e gel eluídos com os respectivos solventes, estão mostradas na (TAB. 13).

TABELA 13 - Avaliação das impurezas químicas dos eluatos do gerador de gel de MoZr (L1) e do gerador de alumina

Gerador	Eluente	Mo ($\mu g.mL^{-1}$)	Al ($\mu g.mL^{-1}$)	Zr ($\mu g.mL^{-1}$)
Alumina (n=1)	NaCl 0,9 %	< LD	< LD	< LD
Gel (n=2)	DIW	450 ± 214	< LD	4,08
Gel (n=1)	DIW*	215,1	< LD	0,47
Gel (n=2)	Acetona	0,15 ± 0,04	< LD	-
Gel (n=3)	NaCl 0,9 %	110 ± 21	< LD	0,44

< LD – abaixo do limite de detecção

*padrão multielementar

A concentração das impurezas químicas para o gerador de alumina eluído com solução de NaCl 0,9 % estão dentro dos limites permissíveis.

O gerador de gel apresentou os piores resultados de Mo para o gel (L1), que foram devido ao fato deste gel não apresentar uniformidade quanto ao tamanho da partícula com predomínio de partículas finas que podem ser eluídas com o ^{99m}Tc dando resultados altos para a análise de Mo em DIW e solução de NaCl 0,9 %. Pelo mesmo motivo o gerador de gel apresentou níveis maiores que os permitidos de ^{99}Mo para a acetona (1,23 %), DIW (8,07 %) e solução de NaCl 0,9 % (4,06 %) dados pelo cálculo da relação ^{99}Mo kBq/Mbq ^{99m}Tc. Os níveis de ^{99}Mo para o gerador de alumina eluído com solução de NaCl 0,9 % estavam abaixo dos níveis recomendados pela farmacopéia [90,91].

Conclusão parcial

Para o prosseguimento dos estudos o gerador de alumina foi eluído apenas com a solução de NaCl 0,9 % e o gerador de gel com DIW, solução de NaCl 0,9 % e acetona.

5.2 Sorventes

5.2.1 Retenção de ^{99m}Tc nos sorventes

A TAB. 14, mostra a retenção de ^{99m}Tc eluído com 12 mL de solução de NaCl 0,9 % do gerador de alumina, em diversos sorventes.

TABELA 14 – Medidas de retenção (erro experimental) de ^{99m}Tc eluído do gerador de alumina em diversos sorventes

Sorventes	Retenção (%)
Coluna aniônica	100,00 ± 0,03
Coluna catiônica	< LD
Coluna alumina	37,99 ± 0,01
Cartucho sepPak ácida	6,74 ± 0,01
Cartucho sepPak neutra	6,71 ± 0,01

< LD – abaixo do limite de detecção

Para o ^{99m}Tc eluído do gerador de alumina com solução de NaCl 0,9 % houve retenção significativa somente na coluna aniônica. A TAB. 15, apresenta a retenção de ^{99m}Tc eluído do gerador de gel com 12 mL de DIW, solução de NaCl 0,9 % e acetona em diversos sorventes.

TABELA 15 - Medidas de retenção (erro experimental) de ^{99m} Tc eluído do gerador de gel

Sorventes	Retenção (%)		
	Sol. NaCl 0,9 %	DIW	Acetona
Coluna aniônica	100,00 ± 0,03	100,0 ± 0,1	100,0 ± 0,1
Coluna catiônica	29,6 ± 0,2	31,5 ± 0,2	36,1 ± 0,3
Coluna alumina	39,4 ± 0,1	36,6 ± 0,1	42,1 ± 0,2
Cartucho sepPak ácida	14,18 ± 0,03	37,6 ± 0,1	< LD
Cartucho sepPak neutra	34,2 ± 0,2	30,1 ± 0,1	67 ± 1

< LD – abaixo do limite de detecção

A coluna aniônica reteve significativamente o ^{99m}Tc eluído com todos os solventes do gerador tipo gel. A equação *(28)* mostra a reação de troca aniônica na resina (R):

$(R\text{-}NH_4^+)Cl^- + Na^+TcO_4^-$ (sol) <=> $(R\text{-}NH_4^+)\ TcO_4^- + Na^+Cl^-$ (sol) *(28)*

Apesar de terem sido realizados todos os experimentos com acetona, houve diminuição no volume de eluição do gerador. Comparando o gerador de gel com o de alumina, os resultados são semelhantes quanto à retenção de ^{99m}Tc em solução de NaCl 0,9 %. Como nos cartuchos de SepPak Ácida e neutra não foi feita a etapa de condicionamento, as impurezas do próprio cartucho, podem ter sido o motivo do turvamento do eluato. A retenção em resina catiônica foi baixa, o que é esperado porque na eluição do ^{99m}Tc são formados compostos de carga negativa, como podemos ver na equação *(29)*:

$(R\text{-}SO_3^-)H^+ + Na^+TcO_4^-$ (sol) <=> $(R\text{-}SO_3^-)Na^+ + H^+TcO_4^-$ (sol) *(29)*

A variação dos rendimentos de retenção para diferentes eluídos e eluentes sugere diferentes formas químicas do ^{99m}Tc eluído.

Nos geradores de ^{99m}Tc, independente do tipo, gel ou fissão, o ^{99m}Tc é eluído na forma de $^{99m}TcO_4^-$ que é a forma adequada para o processo de marcação de kits ou para o uso direto em imagens em medicina nuclear. Na realidade, o ^{99m}Tc pode ser eluído em várias formas químicas do gerador, dado que o Tc tem vários estados de oxidação, que variam de +7 a +1. Para a marcação dos kits, o ^{99m}Tc deve estar na forma reduzida, sempre sendo adicionado à formulação do kit algum tipo de redutor.

Os métodos de controle de qualidade radioquímico medem a presença de $^{99m}TcO_4^-$ e ^{99m}Tc colóide, ou hidrolisado, na forma geral de TcO_2, forma química indesejável na marcação ou aplicação *in vivo* do ^{99m}Tc. Nestes sistemas de controle radioquímico, qualquer forma química com carga negativa vai ter o mesmo comportamento que o $^{99m}TcO_4^-$, espécies que serão também reduzidas quando do processo de marcação. Estas diversas formas químicas, que podem inclusive advir de processos radiolíticos, podem ter diferentes comportamentos nos sorventes e solventes utilizados neste trabalho.

Conclusão parcial

Os estudos de retenção de ^{99m}Tc em diferentes sorventes mostraram que, para todos os solventes utilizados, as resinas de troca aniônica são as mais eficientes.

5.2.2 Liberação de ^{99m}Tc da coluna aniônica utilizando diversos eluentes

A TAB. 16 mostra a liberação de ^{99m}Tc retido na resina aniônica utilizando diversos eluentes num volume de 6 mL. O ^{99m}Tc retido foi obtido de gerador de alumina eluído em solução de NaCl 0,9 %.

TABELA 16 – Medidas de liberação (erro experimental) do ^{99m}Tc da resina aniônica com diversos tipos de eluentes

Resina Aniônica (volume cm^3)	Condicionamento	Eluente	Liberação(%)	Obs
2,36	sem	DIW	< LD	*
2,36	sem	Acetona	< LD	*
2,36	sem	Sol. NaCl 0,9 %	< LD	*
2,36	sem	HCl 0,1 $mol.L^{-1}$	< LD	*
2,36	sem	HNO_3 2 $mol.L^{-1}$	< LD	*
0,05	10 mL sol. NaCl 0,9 %/5 mL DIW	HNO_3 2 $mol.L^{-1}$	79 ± 2	**
0,09	10 mL sol. NaCl 0,9 %/5 mL DIW	HNO_3 4 $mol.L^{-1}$	91 ± 2	**
0,24	10 mL sol. NaCl 0,9 %/5 mL DIW	NaI 0,2 $mol.L^{-1}$	8,20 ± 0,03	**
0,12	10 mL sol. NaCl 0,9 %/5 mL DIW	NaI 0,2 $mol.L^{-1}$	32 ± 1	**
0,12	10 mL sol. NaCl 0,9 %/5 mL DIW	NaI 0,2 $mol.L^{-1}$	18 ± 1	** A
0,12	10 mL sol. NaCl 0,9 %/5 mL DIW	NaI 0,2 $mol.L^{-1}$	5,1 ± 0,2	** B
0,12	10 mL sol. NaCl 0,9 %/5 mL DIW	NaI 0,2 $mol.L^{-1}$	20 ± 1	** C
0,07	10 mL sol. NaCl 0,9 %/5 mL DIW	NaI 0,2 $mol.L^{-1}$	39 ± 1	**
0,07	5 mL sol. NaCl 0,9 %/2,5 mL DIW	NaI 0,4 $mol.L^{-1}$	68 ± 2	**
0,09	15 mL DIW	NaI 0,4 $mol.L^{-1}$	65 ± 2	**
0,07	5 mL sol. NaCl 0,9 %/2,5 mL DIW	citrato de sódio 0,4 $mol.L^{-1}$	< LD	**
0,07	10 mL sol. NaCl 0,9 %/5 mL DIW	Na_2SO_4 0,2 $mol.L^{-1}$	< LD	**

< LD – abaixo do limite de detecção

*Coluna com 1cm (Ø)

** Seringa com 0,5 cm (Ø)

A – Tempo de eluição 15 min.

B – Repetição do experimento com aumento do tempo de eluição (1 h 16 min).

C – ajuste do pH da solução de NaI 0,2 $mol.L^{-1}$ para pH= 9,0 com NaOH 0,1 $mol.L^{-1}$

Os melhores resultados de liberação foram obtidos com o uso de seringa (0,5 cm de Ø) com volumes pequenos de resina de 0,05 cm^3 e 0,09 cm^3 e

eluição com HNO_3 2 mol.L^{-1} e 4 mol.L^{-1} com liberação de 79 % e 91 %, respectivamente. A TAB. 17 mostra os rendimentos de liberação de ^{99m}Tc da resina aniônica utilizando diversos eluentes num volume de 6 mL. O ^{99m}Tc retido foi obtido de gerador de alumina eluído em solução NaCl 0,9 % e diluído em DIW.

TABELA 17 – Medidas de liberação (erro experimental) do ^{99m}Tc da coluna aniônica com retenção em DIW

Resina aniônica (volume cm^3)	Condicionamento	Eluente	Liberação (%)
0,12	10 mL sol. salina 5 mL DIW+ vácuo	NaI 0,2 mol.L^{-1}	28 ± 1
0,12	10 mL sol. salina 5 mL DIW+ vácuo	NaI 0,4 mol.L^{-1}	46 ± 1
0,12	10 mL sol. salina 5 mL DIW+ vácuo	HNO_3 2 mol.L^{-1}	69 ± 2
0,05	10 mL sol. salina 5 mL DIW+ vácuo	HNO_3 2 mol.L^{-1}	84 ± 3
0,12	10 mL sol. salina 5 mL DIW+ vácuo	HNO_3 4 mol.L^{-1}	90 ± 3

nd = não determinado

Seringa com 0,5 cm (Ø)

Tanto na retenção em água deionizada como em solução de NaCl 0,9 % os melhores eluentes para a liberação em coluna aniônica foram HNO_3 2 e 4 mol.L^{-1}. Chattopadhyay (2002) [80], apresenta em seu artigo uma ordem preferencial de afinidade de ânions pela resina aniônica (DOWEX 1X8). A liberação do íon $^{99m}TcO_4^-$ retido na coluna aniônica é feita por meio de um solvente que contenha um ânion mais elevado na escala de afinidade que desse modo é capaz de deslocar o íon $^{99m}TcO_4^-$. A ordem citada é: citrato> sulfato> oxalato> cromato> iodeto> bisulfato> nitrato> bromato> cianeto> bisulfito> nitrito> brometo> cloreto> bicarbonato> fosfato de dihidrogenio> formiato> acetato> hidroxido> fluoreto.

Nessa ordem não foram citados o molibdato e o pertecnetato mas pelo comportamento experimental o molibdato é mais retido do que o cloreto, que é mais retido que o pertecnetato. Teoricamente, os íons cloreto, iodeto, nitrato, citrato e sulfato, deveriam deslocar o íon $^{99m}TcO_4^-$ da resina, mas não foi o que

aconteceu nos experimentos, com exceção do nitrato. A explicação para este comportamento pode ser atribuída primeira às diferentes espécies aniônicas contendo ^{99m}Tc que foram previamente eluídas dos geradores e adsorvidas na resina. Outra consideração é a massa extremamente pequena destes íons contendo ^{99m}Tc (< 10^{-10} g), que podem levar a um comportamento diferente na resina. A química dos elementos radioativos livres de carregador apresentam comportamentos irregulares na maioria dos casos. Apenas o íon nitrato conseguiu liberar ^{99m}Tc da resina aniônica de maneira eficiente.

Conclusão parcial

Os estudos para a liberação de ^{99m}Tc da resina aniônica mostraram que apenas HNO_3 2 e 4 mol.L^{-1} é capaz de liberar o ^{99m} Tc retido. Porém este eluente não é o solvente adequado para a utilização posterior de ^{99m}Tc. Não se conseguiu reproduzir os resultados da literatura quanto à liberação de ^{99m}Tc com outros eluentes.

5.3. Sistema de concentração único

5.3.1 Sistema de concentração único - Cartucho QMA light

Retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc por meio de sistema de concentração com cartucho QMA light, de ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina

Apesar do gerador de alumina não apresentar reprodutibilidade com eluição de DIW foi usado uma solução diluída com pertecnetato de sódio ou o eluído do primeiro dia para obter dados com atividades mais altas. Na TAB. 18 estão apresentados os resultados destes experimentos. O condicionamento (A) foi feito utilizando 20 mL de DIW e 10 mL de injeção manual de ar, já o modo (B) foi com 20 mL de DIW e uso de frascos à vácuos. O fator de concentração (FC) foi medido num volume final de eluição de 6 mL.

TABELA 18 - Resultados de retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % com cartucho QMA light em gerador de alumina (medidas com erro experimental)

Diluição*	Carga (mL)	Ativ. inicial GBq	Retenção (%)	LIiberação (%)	Efic.El. Sistema (%)	FC	Obs
0,02	10	0,37	100 ± 3	96 ± 3	96 ± 3	1,6	A
0,01	10	2,12	100 ± 4	96 ± 3	96 ± 3	1,6	A
sem	12	8,01	61 ± 2	91 ± 3	55 ± 2	1,1	A
sem	12	0,53	100 ± 3	83 ± 2	83 ± 2	1,7	A
sem	6	3,39	21 ± 1	nd	nd	nd	A
sem	9,6	6,39	21 ± 1	nd	nd	nd	A
sem	9,6	2,92	18 ± 1	nd	nd	nd	A NaOH 0,1 M
0,01	30	4,62	75 ± 3	92 ± 3	69 ± 2	3,5	B
0,05	10	8,73	95 ± 3	94 ± 2	89 ± 3	1,5	B

* Diluição = mL de ^{99m}Tc-solução de NaCl 0,9 % / mL de água deionizada

nd = não determinado

O cartucho apresentou problemas de retenção em altas atividades que foram contornadas com a mudança no condicionamento do cartucho pela passagem de frascos à vácuos, aumentando assim o tempo de fluxo de passagem do solvente, bem como a adoção de vácuo na liberação do eluato final. A presença de NaCl no eluente (efeito da diluição) que passa pelo sistema pode ser um fator a ser considerado na variação da retenção de ^{99m}Tc pelo cartucho. Não foram feitos estudos de eluição diária. Fica claro que a retenção diminui quando não é feito a diluição de soluções com altas atividades de ^{99m}Tc.

Retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc por meio de sistema de concentração com cartucho QMA light, de ^{99m}Tc obtido de gerador de gel (L1)

A TAB. 19 contém os resultados da avaliação deste experimento, a carga do sistema de concentração foi de 10 mL e foram efetuadas eluições diárias.

TABELA 19 - Resultados de retenção em DIW com liberação em solução de NaCl 0,9 % em cartucho QMA light em gerador de gel (L1) (medidas com erro experimental)

Cartucho	Eluição	Ativ. inicial MBq	Retenção (%)	Liberação (%)	Efic.El. Sistema (%)	FC	Obs
A	I	*	79,6 ± 0,4	98 ± 1	78,2 ± 0,2	1,3	-
	II	*	20,5 ± 0,1	nd	nd	nd	
B	I	3	95 ± 1	97 ± 1	92,1 ± 0,2	1,5	[a]
	II	2	8,84 ± 0,02	**	**	**	
	III	2	14,8 ± 0,1	**	**	**	
	IV	1	17,3 ± 0,1	**	**	**	
C	I	3	92 ± 1	102 ± 1	93,4 ± 0,2	1,5	[b]
	II	3	19,1 ± 0,1	**	**	**	
D	I	3	86,7 ± 0,4	99,3 ± 0,4	86,1 ± 0,2	1,4	[c]
	II	3	17,7 ± 0,4	**	**	**	
E	I	3	52,9 ± 0,2	83,2 ± 0,3	44,0 ± 0,1	0,7	[c]
	II	3	23,3 ± 0,1	**	**	**	
	III	2	28,3 ± 0,1	**	**	**	
F	I	3	65,3 ± 0,2	85,1 ± 0,3	55,5 ± 0,1	0,9	[d]
	II	3	21,0 ± 0,1	**	**	**	
	III	2	16,0 ± 0,1	**	**	**	
G	I	3	75,7 ± 0,3	92,3 ± 0,4	69,8 ± 0,2	1,11	-
	II	3	17,76 ± 0,04	**	**	**	
	III	2	26,1 ± 0,1	**	**	**	
H	I	2	52,9 ± 0,2	77,2 ± 0,3	40,8 ± 0,1	0,7	[e]
	II	2	40,0 ± 0,3	**	**	**	

*Baixa atividade sem detecção no calibrador de dose
**Não vão ser apresentados os dados de liberação pois a retenção foi baixa
[a] Lavagem 10 mL de DIW
[b] Troca de coluna diáriamente
[c] Lavagem 50 mL de DIW
[d] Ativação : 10 mL de solução NaCl (0,9 %) + 20 mL de DIW
[e] Cálculo da quantidade de ^{99}Mo
nd = não determinado

Todos os experimentos foram feitos com a adição de cartucho SepPak neutra após a coluna de gel do gerador e antes do sistema de concentração para a contenção de impurezas. O condicionamento dos cartuchos foi de 20 mL de DIW com passagem de frasco à vácuo. Problemas como a atividade muito baixa (não detectada), erro experimental (nas medidas de volume) e baixa % de retenção foram motivos para o não prosseguimento das eluições seguintes (II, III e IV). O cartucho QMA light apresentou um decréscimo a partir da segunda eluição mesmo procedendo a lavagem com 10 mL ou 50 mL de água deionizada após o término de liberação com solução de NaCl 0,9 %. A ativação do cartucho após a eluição também não impediu a baixa retenção da eluição seguinte.

Provavelmente o cartucho está sendo saturado pela presença de impurezas aniônicas, como por exemplo MoO_4^{-2}.

A FIG. 57 mostra o perfil de rendimento do ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina e de gel para o sistema de concentração com cartucho QMA light.

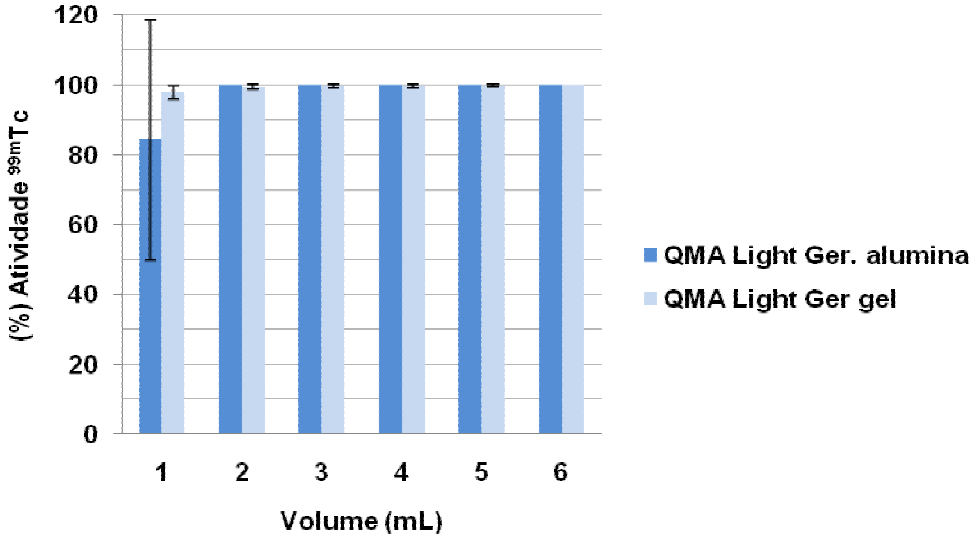


FIGURA 57 - Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador utilizando sistema de concentração com cartucho QMA light.

Este sistema de concentração permite eluição de ^{99m}Tc em volumes pequenos ao redor de 2 mL tanto para gerador de alumina quanto para o de gel. Este fato leva ao aumento de 3 vezes nos fatores de concentração apresentados nas TAB. 19 e TAB. 20.

A TAB. 20 contém os resultados analisando as médias entre as eluições do sistema de concentração do gerador de alumina e de gel sendo que para o gel foram considerados apenas a eluição I pois as outras eluições tiveram retenção de ^{99m}Tc muito baixo.

TABELA 20 – Médias dos resultados referentes à retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc em cartucho QMA Light

	Retenção (%)	Liberação (%)	Efic. Sistema (%)	FC
Alumina	89 ± 17	92 ± 5	81 ± 16	1,5 ± 0,2
	n = 6*	n = 6*	n = 6*	n = 5**
Gel	78 ± 1	92 ± 2	70 ± 1	1,1 ± 0,4
Eluição I	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8

*Só foram calculados os que retiveram ^{99m}Tc

**Foi excluído a contagem com volume inicial maior

Pelo resultados apresentados pela TAB.20, o sistema de concentração único utilizando cartucho QMA light com retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina e de gel não conseguiram bons resultados de retenção de ^{99m}Tc, condição essencial para o prosseguimento dos estudos de concentração.

5.3.2 Sistema de concentração único - Cartucho QMA

Retenção em DIW e liberação em sol. NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel e de alumina (altas atividades) e sistema de concentração com cartucho QMA

A TAB. 21 contém os resultados destes experimentos, a carga do sistema de concentração foi de 10 mL e foram efetuadas eluições diárias com 6 mL de solução de NaCl 0,9 %.

TABELA 21 - Resultados de retenção em DIW e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina e gel em cartucho QMA (medidas com erro experimental)

Gerador	Eluição	Ativ. inicial MBq	Retenção (%)	Liberação (%)	Efic. El. Sistema (%)	FC	Tempo (min)
Gel (P)*	I	3	91 ± 7	91 ± 6	90,9 ± 0,2	1,4	5
	II	3	100,0 ± 0,2	96,2 ± 0,2	96,2 ± 0,2	1,5	5
	III	2	100,0 ± 0,2	99,1 ± 0,2	99,1 ± 0,2	1,6	6
	IV	2	100,0 ± 0,3	99,4 ± 0,3	99,4 ± 0,3	1,6	8
Gel (P)**	I	5	100 ± 1	89 ± 1	88,80 ± 0,02	1,4	4
	II	4	100,0 ± 0,2	98,7 ± 0,2	98,7 ± 0,2	1,6	5
	III	4	100 ± 2	96 ± 2	95,5 ± 0,2	1,5	5
	IV	3	100,0 ± 0,2	95,9 ± 0,2	96,0 ± 0,2	1,5	4
Gel (L1)**	I	2	100,0 ± 0,3	91,7 ± 0,3	91,7 ± 0,3	1,5	7
	II	2	99 ± 2	94 ± 2	93,8 ± 0,2	1,5	9
	III	2	100 ± 5	100 ± 5	95,7 ± 0,3	1,5	nd
	IV	1	100,0 ± 0,3	94,1 ± 0,3	94,1 ± 0,3	1,5	4
Gel (L1)**	I	2	100 ± 4	81 ± 3	80,8 ± 0,3	1,3	6
	II	2	100 ± 7	94 ± 7	94,2 ± 0,2	1,5	16
	III	2	100,0 ± 0,3	99,8 ± 0,3	99,8 ± 0,3	1,6	4
	IV	1	100,0 ± 0,3	98,6 ± 0,3	98,6 ± 0,3	1,6	14
Gel (L1)**	I	2	100 ± 2	93 ± 2	92,1 ± 0,2	1,5	4
	II	2	100,0 ± 0,2	93,9 ± 0,2	93,9 ± 0,2	1,5	8
	III	2	100 ± 3	102 ± 3	101,6 ± 0,3	1,6	nd
	IV	1	100,0 ± 0,3	98,8 ± 0,3	98,8 ± 0,3	1,4	4
Alumina***	I	6,6 GBq	84 ± 3	94 ± 3	79 ± 2	1,2	10

*Ativação do cartucho (10 mL de sol. NaCl 0,9 % + 20 mL de DIW) entre as eluições diárias
**Sem ativação
***Não houve outras eluições
nd = não determinado

O cartucho comercial QMA apresentou retenção em todas as eluições. Esses resultados de retenção diária do sistema de concentração são melhores quando comparados aos do cartucho QMA light, pois apresentou retenção nas demais eluições. Esta melhora deve-se à maior capacidade do cartucho QMA quando comparado com o QMA Light. O tempo do processo de eluição teve valor mínimo de 4 min. e máximo de 16 min. A TAB. 22 contém os resultados analisando as médias entre as eluições diárias do sistema de concentração.

TABELA 22 – Médias diárias (n = 5) de resultados referentes à retenção em DIW e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartucho QMA

	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV
Retenção (%)	98 ± 9	100 ± 7	100 ± 6	100 ± 1
Liberação (%)	89 ± 7	95 ± 7	99 ± 6	97 ± 1
Efic. El. Sistema (%)	89 ± 1	95 ± 1	98 ± 1	97 ± 1
FC	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,04	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1

Não houve variação significativa quanto à retenção para as eluições diárias. A liberação e a eficiência de eluição do sistema apresentaram menor valor na eluição I porém com média 82 e 88 %, respectivamente. Os valores de FC variaram de 1,3 a 1,6 para um volume de eluição de 6 mL.

A FIG. 58 mostra o perfil de rendimento do ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina e de gel para o sistema de concentração com cartucho QMA.

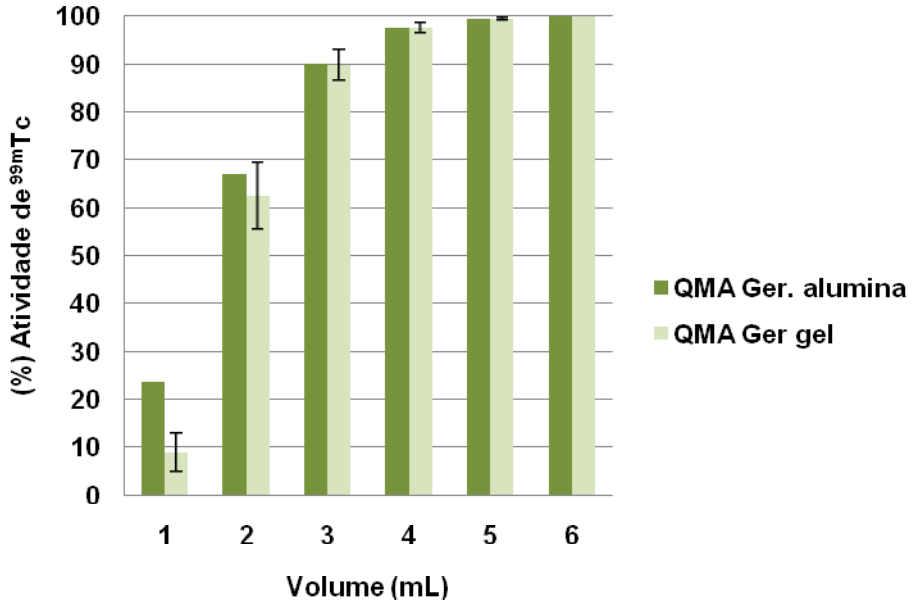


FIGURA 58 - Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador utilizando sistema de concentração com cartucho QMA.

Este sistema de concentração permite eluição de ^{99m}Tc em volumes ao redor de 3 mL para uma atividade de ^{99m}Tc de 90 %, tanto para gerador de alumina quanto para o de gel.

Pelos resultados apresentados pela TAB. 22, o sistema de concentração único utilizando cartucho QMA com retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina e de gel segue sendo um candidato promissor para o prosseguimento dos estudos.

5.3.3 Sistema de concentração único - Cartucho SepPak Ácida

Retenção em DIW e liberação em sol. NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina e sistema de concentração com cartucho SepPak Ácida

A TAB. 23 apresenta os resultados da avaliação destes experimentos, feitos com diversas atividades de ^{99m}Tc.

TABELA 23 - Resultados de retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina com cartucho SepPak Ácida (medidas com erro experimental)

Condicionamento	Diluição*	Carga (mL)	Ativ.Inicial GBq	Retenção (%)	Liberação (%)	Efic. El. Sistema (%)	FC
sem	0,09	12	0,08	99,3 ± 0,4	nd	nd	nd
sem	0,01	12	0,12	100 ± 2	76 ± 2	76,03 ± 0,03	1,5
10 mL de DIW 10mL de ar	0,06	10	0,43	98 ± 3	93 ± 3	91 ± 3	1,5
20 mL de DIW 10mL de ar vácuo	0,03	12	0,40	99 ± 3	93 ± 3	92 ± 3	1,8
100 mL de DIW 10mL de ar	0,11	10	8,41	90 ± 3	96 ± 3	86 ± 3	1,4
150 mL de DIW 10mL de ar	sem	9,6	5,33	61 ± 2	92 ± 3	56 ± 2	0,9
20 mL de DIW vácuo	0,01	30,9	4,16	39 ± 1	nd	nd	nd
20 mL de DIW vácuo	0,02	20,5	2,4	92 ± 3	90 ± 3	83 ± 3	2,8
20 mL de DIW vácuo	0,1	11,0	3,2	74 ± 3	91 ± 3	67 ± 2	1,2
20 mL de DIW vácuo	0,05	10,1**	8,94	96 ± 3	91 ± 3	92 ± 3	1,5

* Diluição = mL de ^{99m}Tc-solução de NaCl 0,9 % / mL de água deionizada

**Tempo de eluição 10 min.

nd = não determinado

Como existe desprendimento de partículas de alumina do cartucho da SepPak Ácida a opção por condicionamento dos cartuchos com 20 mL de DIW é preferível à de 10 mL. Foram obtidos resultados de retenção mais baixos quando foi feito o uso de excesso de volume do eluente (150 mL) no processo de

condicionamento e o uso de alto volume de carga (30,9 mL), provavelmente pelo excesso de íons Cl^- e NO_3^- proveniente da DIW.

Apesar de não haver diferenças significativas, será adotada a secagem à vácuo pois além de ser um processo em que o fluxo de ar é mais uniforme que a injeção manual de 10 mL de ar com auxílio de seringa, é o mesmo modo adotado no sistema de concentração.

Retenção em DIW e liberação em sol. NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel e sistema de concentração com cartucho SepPak Ácida

Na TAB. 24 estão os resultados destes experimentos efetuados com eluições diárias de ^{99m}Tc.

TABELA 24 - Resultados de retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartucho SepPak Ácida com carga de 10 mL (medidas com erro experimental)

Cartucho	Eluição	Ativ. inicial MBq	Retenção (%)	Liberação (%)	Efic. El. Sistema (%)	FC	Obs
A	I	*	95 ± 1	110 ± 1	103,9 ± 0,3	1,7	**
Gel (L1)	II	*	86 ± 1	nd	nd	nd	
B	I	3	100 ± 1	4,38 ± 0,04**	4,37 ± 0,01**	nd	-
	II	3	91 ± 1	94 ± 1	85,2 ± 0,2	1,5	
Gel (L1)	III	2	109 ± 1	92 ± 1	75,4 ± 0,2	1,3	
	IV	1	73,2 ± 0,4	94 ± 1	69,0 ± 0,2	1,2	
C	I	3	88,7 ± 0,4	95,6 ± 0,4	84,8 ± 0,2	1,4	***
Gel (L1)	II	3	75,6 ± 0,2	106,8 ± 0,4	80,3 ± 0,2	1,3	
D	I	3	98 ± 1	94 ± 1	91,8 ± 0,2	1,5	-
	II	3	95 ± 1	95 ± 1	90,1 ± 0,3	1,5	
Gel (P)	III	2	86,6 ± 0,4	101,3 ± 0,4	87,8 ± 0,2	1,4	
	IV	2	80,5 ± 0,2	97,8 ± 0,2	78,8 ± 0,2	1,2	

*Baixa atividade sem detecção no calibrador de dose

**Problemas no procedimento experimental

***Lavagem 10 mL com DIW

nd = não determinado

O condicionamento dos cartuchos foi de 20 mL de DIW com passagem de frasco à vácuo. No cartucho (A) problemas com a atividade muito baixa não permitiu o prosseguimento das eluições. No cartucho (C) como a retenção inicial foi baixa (88,7 %), foi lavado o cartucho com DIW sem sucesso na eluição seguinte.

De modo geral o cartucho SepPak Ácida apresentou uma variação na porcentagem de retenção de ^{99m}Tc para os dois geradores, sendo o menor valor de retenção em torno de 72 % . Os menores valores de média para a liberação e eficiência ficaram em 91 % e 75 %, respectivamente. Os valores de FC variaram de 1,1 a 1,7 para um volume de eluição de 6 mL. entre as eluições diárias do sistema de concentração. A TAB. 25 contém os resultados analisando as médias entre as eluições diárias do ^{99m}Tc obtidos de gerador de gel.

TABELA 25 – Médias diárias de resultados referentes à retenção em DIW e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartucho SepPak Ácida

	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV	Obs
Retenção (%)	94 ± 1	87 ± 1	84 ± 1	77 ± 1	*
	n = 3	n = 3	n = 2	n = 2	**
Liberação (%)	100 ± 2	99 ± 1	97 ± 1	96 ± 1	*
	n = 3	n = 3	n = 2	n = 2	**
Efic. El. Sistema (%)	94,0 ± 0,4	85,0 ± 0,4	82,0 ± 0,3	74,0 ± 0,3	*
	n = 3	n = 3	n = 2	n = 2	**
FC	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,2	*
	n = 2	n = 3	n = 2	n = 2	**

* Foi excluído o dado com baixa retenção de ^{99m}Tc

** Foi excluído o dado com problema experimental

A partir da eluição III existe uma tendência a um decréscimo no valor da retenção e da eficiência do sistema de concentração da eluição diária de ^{99m}Tc sendo o menor valor encontrado de 76 % e 74 % respectivamente. A liberação segue constante com valores a partir de 95 %. Os valores de FC variaram de 1,2 a 1,6 para um volume de eluição de 6 mL.

A TAB. 26 contém os resultados analisando as médias entre os resultados obtidos do sistema de concentração com SepPak Ácida de geradores de alumina e de gel.

TABELA 26 – Médias de resultados referentes à retenção em DIW e liberação em solução NaCl (0,9 %) diária do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina e de gel em cartucho SepPak Ácida

	Retenção (%)	Liberação (%)	Eficiencia Sistema (%)	FC
Alumina	85 ± 8 n = 10	90 ± 8 n = 8*	80 ± 7 n = 8*	1,4 ± 0,3 n = 7**
Gel***	86 ± 2 n= 4	98 ± 3 n = 4	84 ± 1 n = 4	1,4 ± 0,1 n = 4

*Foram excluídos dados de problema experimental e que tiveram baixa retenção de ^{99m}Tc

**Foi excluído a contagem com volume inicial maior

***Médias das eluições diárias

A FIG. 59 mostra o perfil de rendimento do ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina e de gel para o sistema de concentração com cartucho SepPak Ácida.

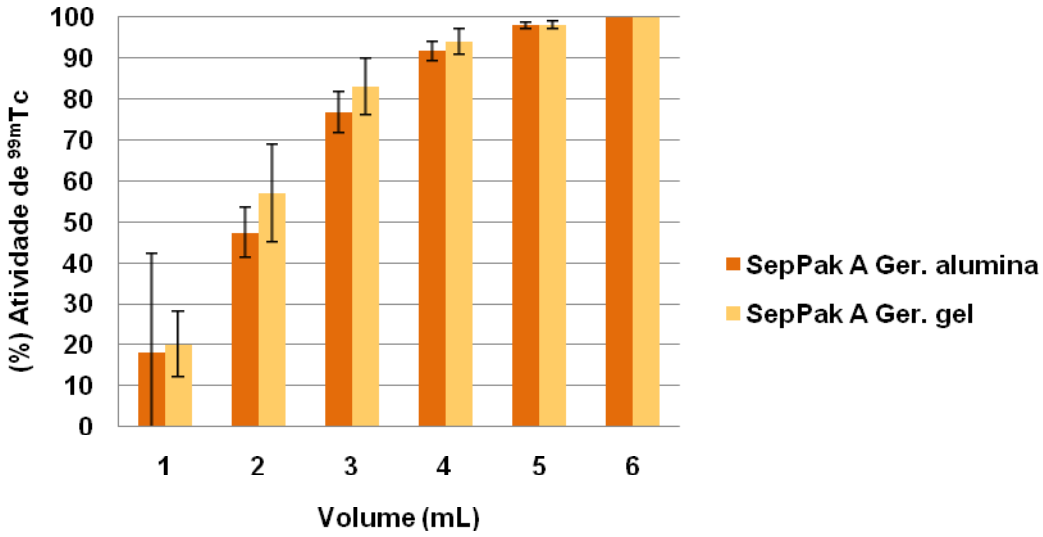


FIGURA 59 - Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador utilizando sistema de concentração com cartucho SepPak Ácida.

Este sistema de concentração permite eluição de ^{99m}Tc em volumes ao redor de 4 mL para uma atividade de ^{99m}Tc de 90 %, tanto para gerador de alumina quanto para o de gel, aumentando os valores do FC por um fator de 1,5.

Pelo resultados apresentados pela TAB. 26, o sistema de concentração único utilizando cartucho SepPak Ácida com retenção em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina e de gel também não obteve bons resultados de retenção de ^{99m}Tc, condição essencial para o prosseguimento dos estudos.

5.3.4 Sistema de concentração único : Retenção e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel (L1) e sistema de concentração com cartucho QMA light e SepPak Ácida

A TAB. 27 contém os resultados da avaliação deste experimento, a carga do sistema de concentração foi de 10 mL e foram efetuadas eluições diárias.

TABELA 27 - Resultados de retenção e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartuchos QMA light e SepPak Ácida (medidas com erro experimental)

CARTUCHO	ATIV.INICIAL (MBq)	RETENÇÃO (%)	LIBERAÇÃO (%)
QMA light	2	9,80% ± 0,01	nd
SepPak A	2	22,33% ± 0,01	nd

nd = não determinado

Em cartuchos a base de troca aniônica, pela interferência do íon cloreto, quando se utiliza solução de NaCl 0,9 %, não há retenção de ^{99m}Tc como comprovado pelos resultados apresentados.

Conclusão parcial do sistema de concentração único

Os experimentos em sistemas de concentração único mostraram que a eluição dos geradores deve ser com DIW. De todos os cartuchos comerciais estudados (SepPak ácida, QMA light e QMA), o cartucho comercial QMA apresenta-se o mais promissor para o prosseguimento dos estudos pois apresentou melhor porcentagem de retenção e liberação nas eluições diárias,

sem as variações observadas em QMA light e a SepPak Ácida. Para o gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ tipo gel a eficiência de eluição do sistema de concentração com o cartucho comercial QMA foi a partir de 88 % com regularidade nas eluições diárias.

5.4 Sistemas de concentração em série

5.4.1 Sistema de concentração em série - Cartucho Alltech IC-Ag e cartuchos (QMA light, QMA e SepPak Ácida)

Retenção e liberação (solução de NaCl 0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina em cartuchos em série (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida)

A TAB. 28 contém os resultados da avaliação deste experimento, a carga do sistema de concentração foi de 10 mL e foram efetuadas eluições com diversas atividades de ^{99m}Tc.

TABELA 28 - Resultados de retenção e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina com cartucho Alltech em série com os cartuchos QMA light, QMA e SepPak Ácida (medidas com erro experimental)

Condicionamento	Ativ. Inicial GBq	Retenção (%)	Liberação (%)	Efic. El. Sistema (%)	FC
Alltech (10 mL DIW+10 mL ar) QMA light (20 mL DIW+10 mL ar)	0,42	100 ± 3	85 ± 2	84 ± 2	1,4
Alltech (10 mL DIW+10 mL ar) QMA light (20 mL DIW+10 mL ar)	8,78	100 ± 4	87 ± 3	87 ± 3	1,5
Alltech (10 mL DIW+ vácuo) QMA (20 mL DIW+ vácuo)	0,46	100 ± 3	91 ± 3	91 ± 3	1,5
Alltech (10 mL DIW+ vácuo) QMA (20 mL DIW+ vácuo)	3,76	100 ± 3	91 ± 3	91 ± 3	1,4
Alltech (10 mL DIW+ vácuo) SepPak Ácida (20 mL DIW+ vácuo)	0,60	100 ± 3	90 ± 3	90 ± 3	1,5
Alltech (10 mL DIW+ vácuo) SepPak Ácida (20 mL DIW+ vácuo)	7,70	100 ± 4	87 ± 3	87 ± 3	1,5

nd = não determinado

O sistema de concentração com cartucho comercial Alltech em série utilizando o cartucho QMA e SepPak Ácida apresentaram bons resultados de retenção e liberação tanto em baixas atividades quanto em altas atividades de ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina. No caso dos cartuchos QMA light o modo de condicionamento pode ser um dos fatores de menor liberação do ^{99m}Tc. A TAB. 29 contém os resultados do sistema de concentração em série com cartucho (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida), mostrando as médias de retenção, liberação e eficiência de eluição do sistema.

TABELA 29 – Médias diárias (n = 2) de resultados referentes à retenção e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina em sistema de concentração em série

	Retenção (%)	Liberação (%)	Efic. El. Sistema (%)	FC
Alltech/QMA Light	100 ± 5	86 ± 4	86 ± 4	1,5 ± 0,1
Alltech/QMA	100 ± 4	91 ± 4	91 ± 4	1,5
Alltech/SepPak Ácida	100 ± 5	89 ± 4	89 ± 4	1,5

Os resultados da TAB. 29 mostram que os tres sistemas de concentração em série em cartuchos (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida) com retenção e liberação (solução de NaCl 0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de alumina têm condições básicas para o prosseguimento dos estudos. A eficiência de eluição de ^{99m}Tc do sistema de concentração apresentou valores a partir de 82 %, 87 % e 85 % para os sistemas (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida), respectivamente. Os valores de FC variaram de 1,4 a 1,6 para um volume de eluição de 6 mL para todos os sistemas.

A FIG. 60 mostra o perfil de rendimento do ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina para o sistema de concentração em série com cartucho (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida).

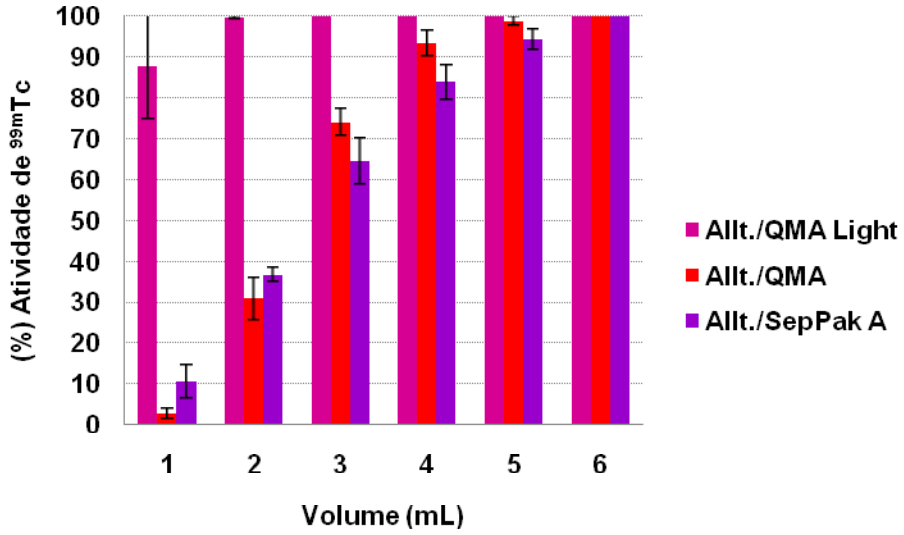


FIGURA 60 - Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina utilizando sistema de concentração com cartucho (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida).

O sistema de concentração em série que permite eluição de ^{99m}Tc em menor volume foi o (Alltech/QMA light) com 2 mL e eluição de praticamente todo o ^{99m}Tc, seguido do (Alltech/QMA) com volume de 4 mL e o (Alltech/SepPak Ácida) com 5 mL para a eluição de 90 % de ^{99m}Tc obtido de gerador de alumina. Esse resultado é o mesmo para o sistema de concentração único com cartucho QMA light e SepPak Ácida e com pouca diferença (3 mL) no caso do sistema com QMA. O fator de concentração pode na prática ser multiplicado por 3 para a QMA Light, 1,5 para a QMA e 1,2 para a SepPak Ácida.

Retenção e liberação (solução de NaCl 0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartuchos em série (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida)

O condicionamento do cartucho Alltech foi feito com 10 mL de DIW + vácuo e os outros cartuchos com 20 ml de DIW + vácuo. A TAB. 30 contém os resultados deste experimento, a carga do sistema de concentração foi de 10 mL e foram efetuadas eluições diárias de ^{99m}Tc.

TABELA 30 - Resultados de retenção e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em cartuchos em série (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida) (medidas com erro experimental)

Cartucho	Eluição	Ativ. inicial MBq	Retenção (%)	Liberação (%)	Efic. El. Sistema (%)	FC
Alltech SepPak A Gel(L1)	I	2	99 ± 2	88 ± 2	87,0 ± 0,2	1,5
	II	2	100,0 ± 0,2	93,3 ± 0,2	92,32 ± 0,01	1,5
Alltech SepPak A Gel(P)	I	3	100,0 ± 0,2	93,5 ± 0,2	93,5 ± 0,2	1,6
	II	3	100 ± 7	89 ± 7	88,6 ± 0,2	1,5
	III	2	100,0 ± 0,2	88,3 ± 0,2	88,3 ± 0,2	1,5
	IV	2	100,0 ± 0,2	82,5 ± 0,2	82,5 ± 0,2	1,4
Alltech QMA light Gel(L1)*	I	2	100 ± 1	82,1 ± 1	82,12 ± 0,03	1,4
Alltech QMA light Gel(P)**	I	3	100 ± 3	85 ± 2	84,3± 0,2	1,4
	II	2	100 ± 2	93 ± 2	92,4 ± 0,2	1,5
	III	2	100 ± 4	92 ± 3	92,4± 0,2	1,5
	IV	1	100,0 ± 0,3	88,2 ± 0,3	88,2 ± 0,2	1,4
Alltech QMA Gel(P) **	I*	nd	nd	nd	nd	nd
	II	4	100 ± 2	91 ± 2	90,8 ± 0,1	1,5
	III	3	100,00 ± 0,2	96,3 ± 0,2	96,3 ± 0,2	1,5
	IV	3	100 ± 2	94 ± 2	93,2 ± 0,2	1,7
Alltech QMA Gel(L1)**	I	3	100,0 ± 0,2	89,2 ± 0,2	89,2 ± 0,2	1,4
	II	3	99 ± 2	91 ± 2	90,3 ± 0,2	1,5
	III	2	100 ± 2	89 ± 2	89,0± 0,2	1,4
	IV	2	100,0 ± 0,2	82,3 ± 0,2	82,3 ± 0,2	1,4
Alltech QMA Gel(L1)**	I	3	100,0 ± 0,2	115,6 ± 0,2	115,6 ± 0,2	1,5
	II	3	100,0 ± 0,2	92,3 ± 0,2	92,3 ± 0,2	1,5
	III	2	100,0 ± 0,2	88,2 ± 0,2	88,8 ± 0,2	1,5
	IV	2	99 ± 2	92 ± 1	90,9 ± 0,2	1,5
Alltech QMA Gel(L1)**	I	3	100 ± 2	92 ± 2	91,7 ± 0,2	1,5
	II	3	99 ± 2	92 ± 2	91,3 ± 0,2	1,5
	III	2	100,0 ± 0,2	96,1 ± 0,2	96,1 ± 0,2	1,6
	IV	2	99 ± 2	93 ± 2	91,3 ± 0,2	1,5

* Problema experimental

**Troca diária de cartucho Alltech

nd = não determinado

Todos os experimentos foram feitos com a adição de cartucho SepPak neutra após a coluna de gel para a contenção de impurezas.

A TAB. 31 contém os resultados de alguns parâmetros deste experimento analisando as médias entre as eluições diárias do ^{99m}Tc obtidos de gerador de gel para os sistemas de concentração em série com cartucho (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida).

TABELA 31 – Médias diárias de resultados referentes à retenção e liberação em solução NaCl (0,9 %) do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel em sistemas de concentração em série

Retenção (%)	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV	Média*
Alltech/QMA Light	100 ± 3 n = 2	100 n=1	100 n=1	100 n=1	100 ± 5
Alltech/QMA	100 ± 2 n = 3	100 ± 4 n = 4	100 ± 2 n = 4	100 ± 4 n = 4	100 ± 6
Alltech/SepPak Ácida	100 ± 2 n = 2	100 ± 7 n=2	100 n=1	100 n=1	100 ± 8
Liberação (%)	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV	Média*
Alltech/QMA Light	84 ± 3 n = 2	93 n=1	92 n=1	88,2 n=1	89 ± 5
Alltech/QMA	99 ± 2 n = 3	92 ± 4 n = 4	92 ± 2 n = 4	90 ± 3 n = 4	93 ± 6
Alltech/SepPak Ácida	91 ± 2 n = 2	91 ± 7 n=2	88,3 n=1	82,5 n=1	88 ± 7
Eficiência Sistema (%)	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV	Média*
Alltech/QMA Light	83,0 ± 0,2 n = 2	92,4 n=1	92,4 n=1	88,2 n=1	89 ± 0,4
Alltech/QMA	99,0 ± 0,4 n = 3	91,0 ± 0,4 n = 4	93,0 ± 0,4 n = 4	89,0 ± 0,4 n = 4	93 ± 1
Alltech/SepPak Ácida	90 ± 0,3 n = 2	90 ± 0,2 n=2	88,3 n=1	82,5 n=1	88 ± 1
FC	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV	
Alltech/QMA Light	1,4 n = 2	1,5 n=1	1,4 n=1	1,5 n=1	
Alltech/QMA	1,5 ± 0,1 n = 3	1,5 n = 4	1,5 ± 0,1 n = 4	1,5 ± 0,1 n = 4	
Alltech/SepPak Ácida	1,5 ± 0,1 n = 2	1,5 n=2	1,5 n=1	1,4 n=1	

*Média ± erro experimental propagado

Todas as três séries não apresentaram problemas na retenção de ^{99m}Tc em gerador de gel. Apesar de não haver grandes diferenças entre as médias apresentadas pelos sistemas, quanto à liberação e eficiência de eluição de ^{99m}Tc, a série (Alltech/SePak Ácida) apresentou valores menores na eluição IV. No geral a eficiência de eluição de ^{99m}Tc dos sistemas de concentração apresentaram valores a partir de 89±0,4 %, 93±1 % e 88±1 % para os sistemas (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida), respectivamente.Os valores de FC variaram de 1,4 a 1,6 para um volume de eluição de 6 mL para todos os sistemas.

A FIG. 61 mostra o perfil de rendimento do ^{99m}Tc obtido de gerador de gel para o sistema de concentração em série com cartucho (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida).

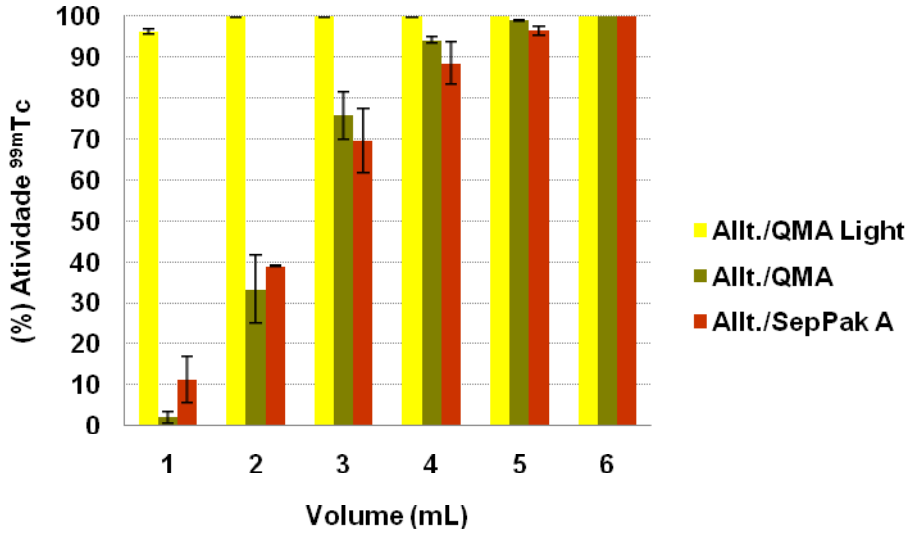


FIGURA 61 - Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador de gel utilizando sistema de concentração com cartucho (Alltech/QMA light, Alltech/QMA e Alltech/SepPak Ácida).

Os resultados dos rendimentos do sistema de concentração em série de ^{99m}Tc obtidos do gerador de gel foram semelhantes aos obtidos pelo de alumina.

Conclusão parcial

Os resultados para os sistemas de concentração em série foram semelhantes ao de concentração único. A única diferença entre os dois sistemas (único e em série) é na utilização de solução de NaCl 0,9 % para a retenção e liberação de ^{99m} Tc, eluente ideal para o gerador de ^{99m}Tc. Para o prosseguimento dos estudos de acordo com os resultados obtidos foi dado preferência aos sistemas de concentração em série com cartuchos Alltech/QMA light e Alltech/QMA, para retenção e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel.

5.5 Estudos de eluição em solução de NaCl 0,1 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel de MoZr

O cartucho IC-Ag (Alltech) possui baixa capacidade (2,4 mEq/mL) para a retirada de cloreto fazendo com que seja necessária a troca diária deste cartucho no sistema de concentração para a realização da eluição e concentração diária do gerador de gel de MoZr. Para contornar esta situação foi estudado a eluição com solução salina a 0,1 %. A FIG. 62, mostra o estudo comparativo com os outros eluentes do gerador de gel MoZr.

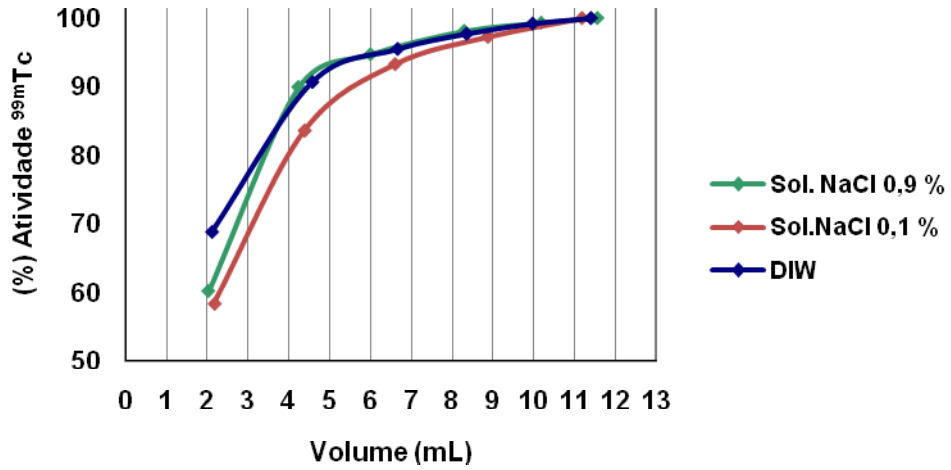


FIGURA 62 - Estudo comparativo do eluente NaCl 0,1 % com outros eluentes do gerador de gel MoZr.

O perfil de eluição com solução salina a 0,1 % não apresentou diferenças significativas em relação aos demais porém mostrou que ao redor de 10 mL cerca de 100% do ^{99m}Tc é eluído.

Além do cartucho IC-Ag da Alltech foram testados 2 cartuchos de outro fabricante, da Dionex, o cartucho OnGuard® II Ag de 1 cc (2,0 a 2,2 mEq/cart.) e o de 2,5 cc (5,0 a 5,5 mEq/cart.). A TAB. 32 mostra o comportamento da solução de NaCl 0,1 % em alguns sistemas de concentração em série, utilizando esses cartuchos.

TABELA 32 - Resultados de retenção em solução de NaCl 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 % de ^{99m}Tc obtido de gerador de gel de MoZr (P) com sistema de concentração (medidas com erro experimental)

Cartucho	Eluição	Ativ. inicial MBq	Efic.El. Gerador (%)	Retenção (%)	Liberação (%)	Efic.El. Sistema (%)	FC	Tempo (min.)	Obs
Alltech QMA	I	4	28	100,0 ± 0,2	92,0 ± 0,2	92 ± 0,2	1,5	7	*
	II	3	30	99 ± 2	91 ± 2	90,7 ± 0,2	1,5	7	
	III	2	30	100 ± 5	87 ± 4	86,7 ± 0,2	1,4	10	
	IV	2	30	100,0 ± 0,3	80,9 ± 0,2	80,9 ± 0,2	1,3	7	
	V	1	30	100,0 ± 0,3	85,9 ± 0,3	86,0 ± 0,3	1,4	5	
Alltech QMA	I	3	26	100 ± 4	84 ± 3	83,4 ± 0,2	1,3	4	-
	II	2	27	100,0 ± 0,2	88,4 ± 0,2	88,4 ± 0,2	1,4	8	
	III	2	31	100,0 ± 0,3	82,1 ± 0,2	82,1 ± 0,2	1,3	7	
	IV	1	32	100,0 ± 0,3	81,9 ± 0,2	81,9 ± 0,2	1,3	12	
Dionex QMA	I	3	27	100,0 ± 0,2	89,0 ± 0,2	89,0 ± 0,2	1,5	7	2,5 cc
	II	2	28	100 ± 4	89 ± 4	89,0 ± 0,2	1,4	5	
	III	2	32	100 ± 4	91 ± 4	91,2 ± 0,2	1,5	9	
	IV	1	32	100 ± 4	94 ± 3	93,7 ± 0,2	1,3	12	
Dionex QMA	I	3	27	100 ± 3	80 ± 2	80 ± 2	2,8	11	1,0 cc
	II	2	25	100 ± 3	92 ± 3	92 ± 3	3,6	21	
	III	2	28	100 ± 3	87 ± 3	87 ± 3	3,4	22	
	IV	2	32	100 ± 3	80 ± 2	80 ± 3	3,0	17	
Dionex QMA	I	3	21	100 ± 3	79 ± 2	79 ± 2	2,9	24	1,0 cc
	II	3	22	100 ± 3	81 ± 2	81 ± 2	3,2	15	
	III	2	24	100 ± 3	87 ± 3	87 ± 3	3,2	16	
	IV	2	26	100 ± 3	80 ± 2	80 ± 3	2,9	20	

* Foi feito o condicionamento da coluna do gel na semana anterior ao experimento

A eficiência mais baixa do gerador é esperada devido ao tipo de tecnologia empregada para o gel (P) ser a pré-formada. O tempo do processo de concentração de ^{99m}Tc variou de 4 a 12 min. para o sistema (Alltech/QMA), 5 a 12 min. para o sistema (Dionex 2,5 cc/QMA) e 11 a 24 min. para o sistema (Dionex

1,0 cc/QMA). Estes tempos aumentam para cartuchos de Ag de menor capacidade, que saturam mais rapidamente com cloreto diminuindo a vazão pelo cartucho. A FIG. 63, mostra um cartucho Dionex 2,5 cc com deposição de AgCl.

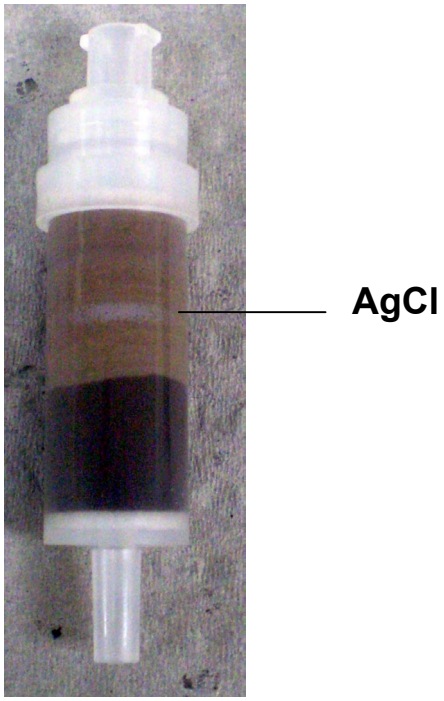


FIGURA 63 - Cartucho Dionex 2,5 cc com deposição de AgCl.

A TAB. 33 contém os resultados de alguns parâmetros destes experimentos analisando as médias entre as eluições diárias do ^{99m}Tc obtidos de gerador de gel para os sistemas de concentração em série com cartucho (Alltech/QMA e Dionex 2,5 cc/QMA e Dionex 1,0 cc/QMA).

TABELA 33 – Médias diárias de resultados referentes à retenção em solução de NaCl 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 % de ^{99m}Tc obtido de gerador de gel com sistema de concentração em série

Retenção (%)	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV	Eluição V	Média
Alltech/QMA	100 ± 4	100 ± 5	100 ± 5	100,0 ± 0,4	100	100 ± 8
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n=1	
Dionex 2,5 cc/QMA	100	100	100	100		100 ± 7
	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1		
Dionex 1,0 cc/QMA	100 ± 4	100 ± 4	100 ± 4	100 ± 4		100 ± 8
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2		
Liberação (%)	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV	Eluição V	Média
Alltech/QMA	88 ± 3	90 ± 2	85 ± 4	81,0 ± 0,3	85,9	86 ± 6
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n=1	
Dionex 2,5 cc/QMA	89	89	91	94		91 ± 6
	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1		
Dionex 1,0 cc/QMA	80 ± 3	87 ± 4	87 ± 4	80 ± 3		84 ± 7
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2		
Eficiência Sistema (%)	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV	Eluição V	Média
Alltech/QMA	88,0 ± 0,3	90,0 ± 0,3	84,0 ± 0,3	81,0 ± 0,3	86	86 ± 1
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n=1	
Dionex 2,5 cc/QMA	89	89	91,2	93,7		90,7 ± 0,4
	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1		
Dionex 1,0 cc/QMA	80 ± 3	87 ± 4	87 ± 4	80 ± 4		84 ± 8
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2		
FC	Eluição I	Eluição II	Eluição III	Eluição IV	Eluição V	
Alltech/QMA	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,3	1,4	
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2	n=1	
Dionex 2,5 cc/QMA	1,5	1,4	1,5	1,3		
	n = 1	n = 1	n = 1	n = 1		
Dionex 1,0 cc/QMA*	2,9 ± 0,1	3,4 ± 0,3	3,3 ± 0,1	3,0 ± 0,1		
	n = 2	n = 2	n = 2	n = 2		

* Volume final de 3 mL

Todos os sistemas não apresentaram problemas de retenção de ^{99m}Tc. O sistema de concentração com cartucho Dionex 2,5 cc/QMA, apesar de ter sido feito uma só medida mostrou, uma regularidade quanto às médias diárias de liberação. A eficiência de eluição de ^{99m}Tc dos sistemas de concentração apresentaram valores a partir de 86±1 %, 90,7±0,4 % e 84±8 % para os sistemas (Alltech/QMA, Dionex 2,5 cc/QMA e Dionex 1,0 cc/QMA), respectivamente. Os valores de FC variaram de 2,8 a 3,7 para um volume final de eluição de 3 mL para

o sistema de concentração com cartucho Dionex 1,0 cc/QMA. Os demais tiveram resultados em torno de 1,3 a 1,6 para um volume de 6 mL dos sistemas de concentração em série.

A FIG. 64 mostra o perfil de rendimento do ^{99m}Tc eluído com solução de NaCl 0,1 % na fase de retenção. O ^{99m}Tc foi obtido de gerador de gel com sistema de concentração em série.

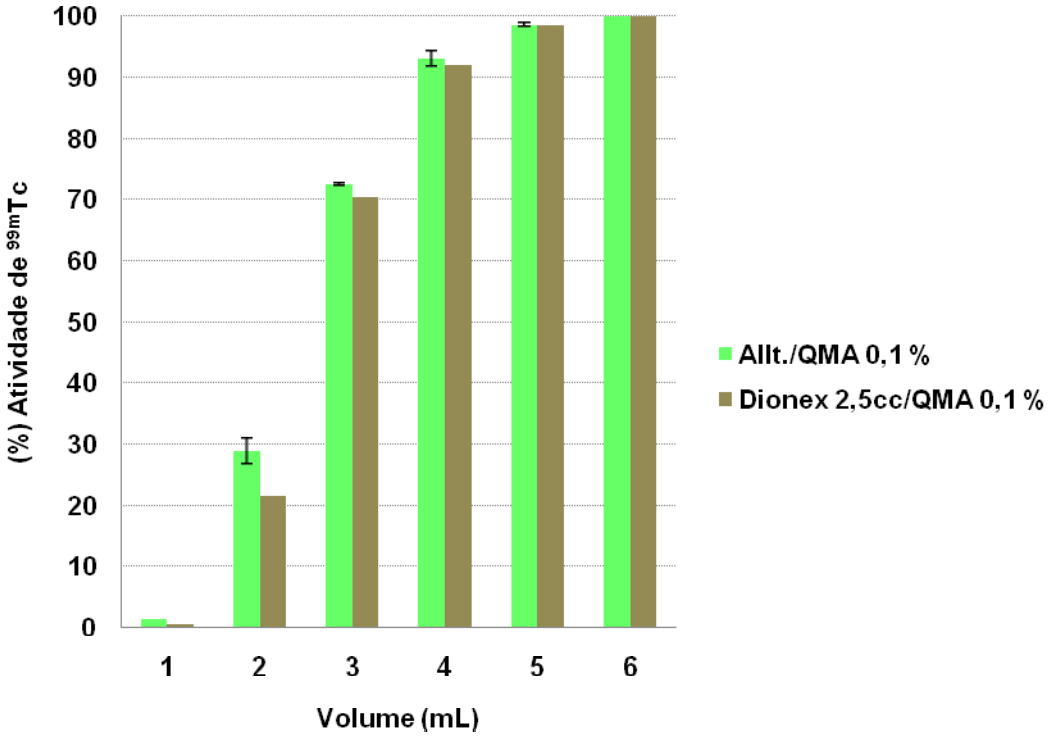


FIGURA 64 - Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador de gel utilizando sistema de concentração em série com cartuchos (Alltech/QMA e Dionex 2,5 cc/QMA).

Os resultados dos sistemas de concentração em série de ^{99m}Tc obtidos do gerador de gel foram semelhantes. O cartucho Dionex 2,5 cc tem o mesmo rendimento que o IC-Ag da Dionex permitindo a eluição de 90 % de ^{99m}Tc a partir de 4 mL.

Conclusão Parcial

É possível a utilização da solução salina a 0,1 % na eluição do gerador de gel de MoZr num volume de 10 mL permitindo o uso de apenas um cartucho de Ag no sistema de concentração em série para eluições diárias do gerador de gel de MoZr. O melhor cartucho para o prosseguimento dos estudos é o cartucho Dionex 2,5 cc que possui maior capacidade de troca em relação ao Dionex 1,0 cc e ao IC-Ag da Alltech.

5.6 Estudos dos sistemas de concentração em modo automatizado ou não

Foram estudados o sistema de concentração de cartucho único (QMA) com retenção de ^{99m}Tc em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 % e o sistema de concentração em série (Alltech/QMA e Dionex 2,5 cc/QMA) com retenção de ^{99m}Tc em solução de NaCl 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 %. Foi analisado o tempo total do processo de concentração de ^{99m}Tc para o modo operacional não automatizado e automatizado, para cada sistema de concentração.

A TAB. 34 mostra os resultados obtidos para o sistema de concentração de cartucho único (QMA) com retenção de ^{99m}Tc em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 %.

TABELA 34 – Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração de cartucho único (QMA).

	El.	A (min.)	B (min.)	C min.)	D (min.)	E min.)	Média ± DP	
Modo não automatizado	I	8	6	7	6	4	6 ± 1	n=5
	II	7	6	9	16	8	9 ± 4	n=5
	III	8	7	nd	4	nd	6 ± 2	n=3
	IV	9	6	4	14	4	7 ± 4	n=5
	El.	A (min.)	B (min.)	C* (min.)			Média ± DP	
Modo automatizado	I	8	3	4			5 ± 3	n=3
	II	2	3	4			3 ± 1	
	III	2	2	5			3 ± 2	
	IV	3	3	4			3 ± 1	

*com pré-eluição

A FIG. 65 mostra que o modo automatizado apresentou média menor no tempo de processo de concentração levando no máximo 8 min para completar o mesmo. A pré-eluição não influenciou no tempo de processo.

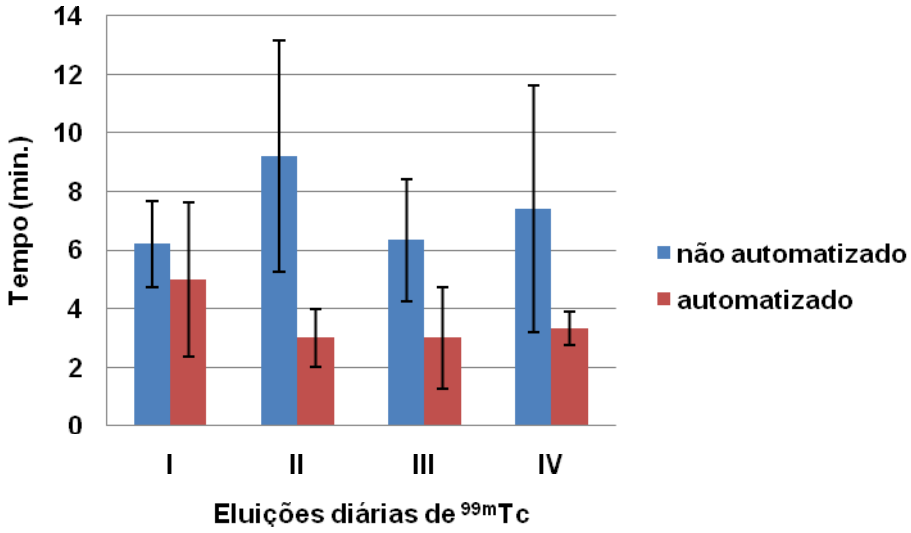


FIGURA 65 – Média ± DP do tempo total dos modos operacionais do sistema de concentração de cartucho único (QMA).

A TAB. 35 mostra os resultados obtidos para o sistema de concentração em série Alltech/QMA com retenção de ^{99m}Tc em 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 %.

TABELA 35 – Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração em série Alltech/QMA.

	El.	A* (min.)	B (min.)			Média ± DP	
Modo não automatizado	I	7	4			6 ± 2	n=2
	II	7	8			8 ± 1	
	III	10	7			9 ± 2	
	IV	7	12			10 ± 4	
	El.	A (min.)	B (min.)	C (min.)	D* (min.)	Média ± DP	
Modo automatizado	I	4	7	3	13	7 ± 5	n=4
	II	19	6	5	6	9 ± 7	
	III	14	6	6	10	9 ± 4	
	IV	36	9	8	16	17 ± 13	

*com pré-eluição

A FIG. 66 mostra que o modo automatizado apresentou média maior no tempo de processo de concentração levando um tempo máximo de 36 minutos para completar o mesmo. Existe uma tendência no aumento do tempo no decorrer das eluições diárias e também após uma pré-eluição.

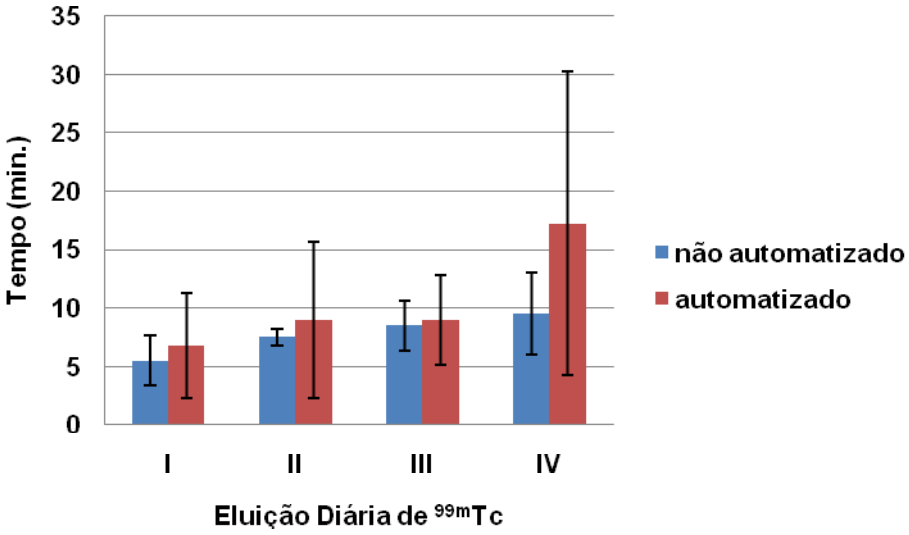


FIGURA 66 – Média ± DP do tempo total dos modos operacionais do sistema de concentração em série Alltech/QMA.

A TAB. 36 mostra os resultados obtidos para o sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA com retenção de ^{99m}Tc em 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 %.

TABELA 36 – Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA.

	El.	A (min.)			
Modo não automatizado	I II III IV	7 5 9 10			n=1
	El.	A (min.)	B (min.)	Média ± DP	
Modo automatizado	I II III IV	9 6 16 26	5 6 10 20	7 ± 3 6 13 ± 4 23 ± 4	n=2

A FIG. 67 mostra que o modo automatizado apresentou média maior no tempo de processo de concentração levando um tempo máximo de 26 minutos para completar o mesmo. Existe uma tendência no aumento do tempo no decorrer das eluições diárias.

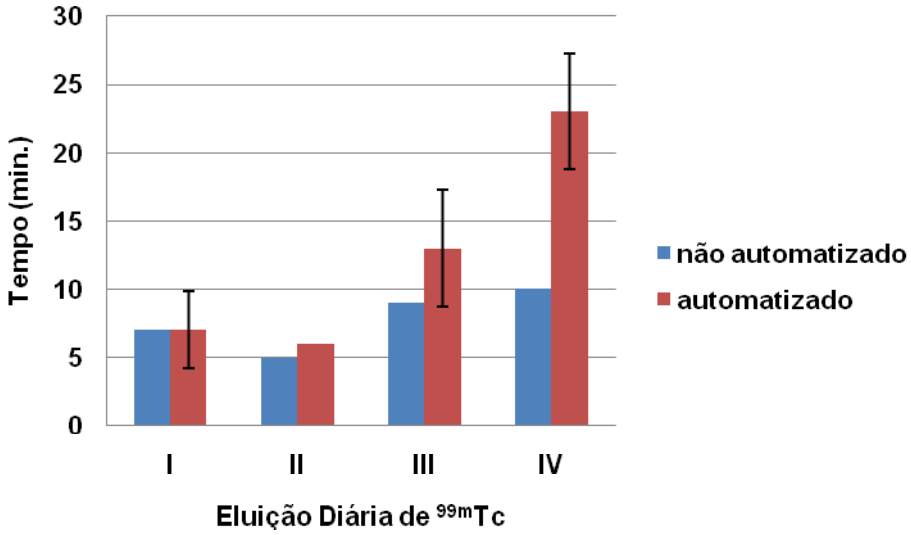


FIGURA 67 – Média ± DP do tempo total dos modos operacionais do sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA.

Conclusão Parcial

Os sistemas de concentração em série Alltech/QMA e Dionex 2,5 cc/QMA são mais lentos que o sistema único QMA se for adotado o modo operacional automatizado à vácuo. A razão para isto é que no modo automatizado o frasco à vácuo é utilizado para a eluição do gerador e passagem pelo sistema de concentração, o que deixa o processo todo mais lento. O tempo total máximo para completar o processo de concentração não deve ultrapassar 30 minutos, para evitar as perdas pelo decaimento do ^{99m}Tc (< 6,5 % de perda).

Os cálculos de eficiência geral do sistema mostraram valores que não foram coerentes, devido à diversidade de géis utilizados, fazendo com que o conceito de gerador padrão não pudesse ser utilizado. Mesmo assim, em todos os experimentos no modo automatizado pode-se perceber que a eficiência do processo de concentração de ^{99m}Tc é a mesma que a do modo não automatizado porque as perdas no rejeito foram praticamente as mesmas.

5.7 Estudo comparativo de métodos de esterilização para os componentes do sistema de concentração

Foram estudados o sistema de concentração de cartucho único (QMA) com retenção de ^{99m}Tc em água deionizada e liberação em solução de NaCl 0,9 % e o sistema de concentração em série (Alltech/QMA e Dionex 2,5 cc/QMA) com retenção de ^{99m}Tc em solução de NaCl 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 %. O modo operacional adotado foi o automatizado à vácuo. Os parâmetros de avaliação e comparação foram a análise física dos cartuchos e o tempo total do processo de concentração de ^{99m}Tc para o sistema de concentração com ou sem cartuchos esterilizados.

Análise Física dos cartuchos esterilizados

Nos resultados preliminares da radioesterilização dos cartuchos apenas o cartucho Dionex 2,5 cc apresentou diferença na característica física apresentando uma coloração amarelada, como mostra a (FIG 68).

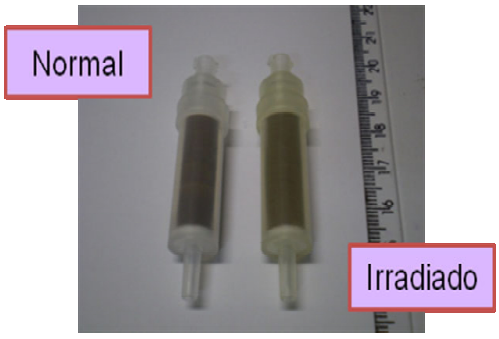


FIGURA 68 - Cartucho Dionex 2,5 cc normal e irradiado.

Para a autoclavagem a análise física mostrou que os cartuchos SepPak Neutra, QMA e Alltech apresentaram avarias e deformações como mostra a (FIG. 69).

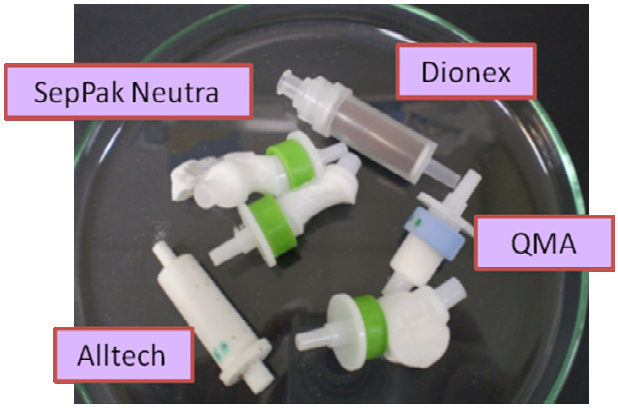


FIGURA 69 - Foto dos cartuchos após o processo de autoclavagem.

Conclusão parcial

Devido as alterações físicas na autoclavagem os cartuchos SepPak Neutra, QMA e Alltech devem ser radioesterilizados enquanto que o cartucho Dionex 2,5 cc deve ser autoclavado. Foram feitos experimentos para analisar se há alteração no desempenho dos cartuchos esterilizados no processo de concentração.

Estudos do tempo total do processo de concentração de ^{99m}Tc nos sistemas de concentração

A TAB. 37 mostra os resultados obtidos para o sistema de concentração de cartucho único (QMA) com retenção de ^{99m}Tc em DIW e liberação em solução de NaCl 0,9 %, utilizando cartuchos esterilizados ou não.

TABELA 37 – Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração de cartucho único (QMA).

	El.	A (min.)	B (min.)	C* (min.)	Média ± DP	
Sem	I	8	3	4	5 ± 3	n=1
	II	2	3	4	3 ± 1	
	III	2	2	5	3 ± 2	
	IV	3	3	4	3 ± 1	
	El.	A* (min.)	B* (min.)		Média ± DP	
2,53 kGy/h	I	3	4		4 ± 1	n=2
	II	4	3		4 ± 1	
	III	4	5		5 ± 1	
	IV	4	7		6 ± 2	
	El.	A (min.)	B (min.)	C* (min.)	Média ± DP	
3,42 kGy/h	I	3	3	3	3	n=3
	II	3	4	3	3 ± 1	
	III	2	4	5	4 ± 2	
	IV	3	3	4	3 ± 1	

*com Pré-eluição

A FIG. 70 mostra que a esterelização não influencia significativamente no tempo do processo de concentração de ^{99m}Tc, porém a esterilização com a taxa de dose de 2,53 kGy/h fez o sistema ser um pouco mais lento que os outros.

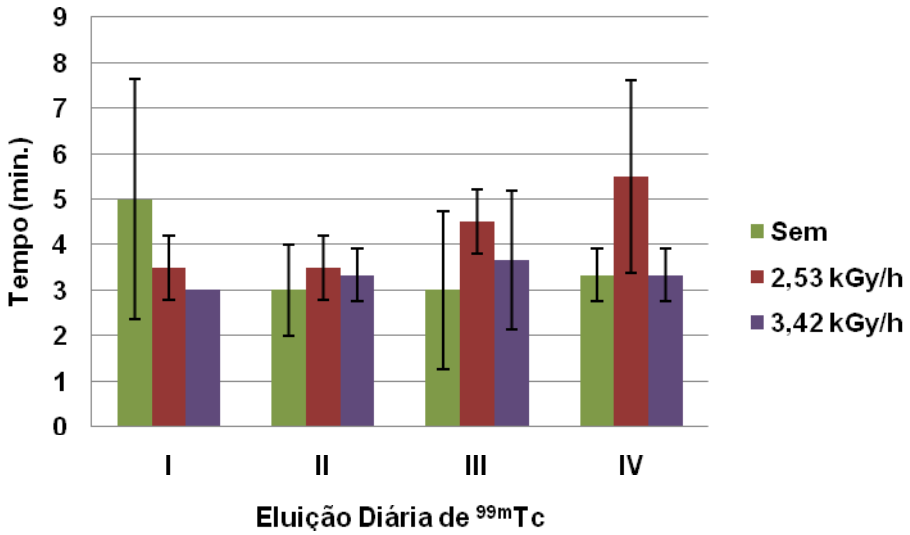


FIGURA 70 – Média ± DP do tempo total do sistema de concentração de cartucho único (QMA) com os cartuchos esterilizados.

A TAB. 38 mostra os resultados obtidos para o sistema de concentração em série Alltech/QMA com retenção de ^{99m}Tc em 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 %, utilizando cartuchos esterilizados ou não.

TABELA 38 – Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração em série Alltech/QMA.

	El.	A (min.)	B (min.)	C (min.)	D* (min.)	Média ± DP	
Sem	I	4	7	3	13	7 ± 5	n=4
	II	19	6	5	6	9 ± 7	
	III	14	6	6	10	9 ± 4	
	IV	36	9	8	16	17 ± 13	
	El.	A (min.)	B (min.)			Média ± DP	
3,42 kGy/h	I	7	4			6 ± 2	n=2
	II	12	4			8 ± 6	
	III	20	6			13 ± 10	
	IV	42	12			27 ± 21	

*com Pré-eluição

A FIG. 71 mostra que a esterelização não influencia significativamente no tempo do processo de concentração de ^{99m}Tc. Existe uma tendência do aumento do tempo no decorrer das eluições diárias.

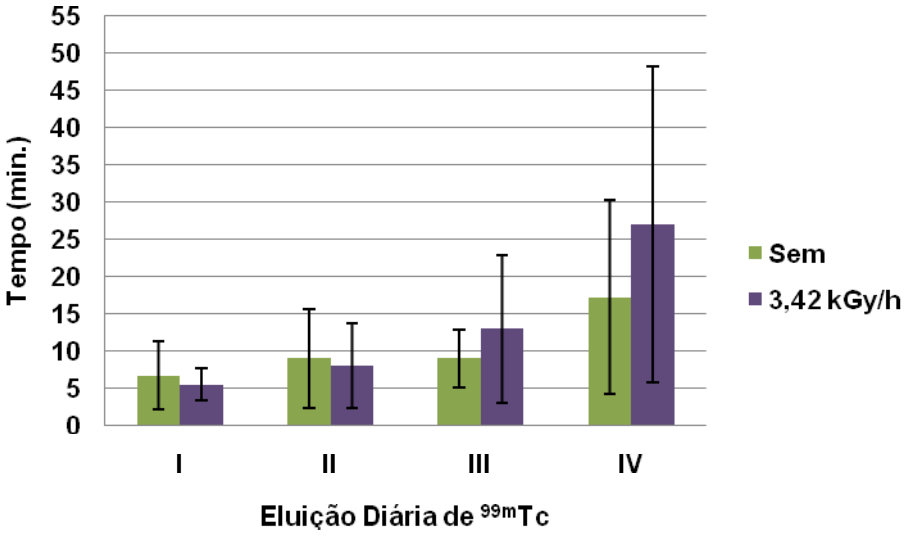


FIGURA 71 – Média ± DP do tempo total do sistema de concentração em série Alltech/QMA com cartuchos esterilizados.

A TAB. 39 mostra os resultados obtidos para o sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA com retenção de ^{99m}Tc em 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 %, utilizando cartuchos não esterilizados e esterilizados com taxas de dose variadas.

TABELA 39 – Resultados do tempo total do processo de concentração para o sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA.

	El.	A (min.)	B (min.)			Média ± DP	
Sem	I	9	5			7 ± 3	n=2
	II	6	6			6	
	III	16	10			13 ± 4	
	IV	26	20			23 ± 4	
	El.	A (min.)	B (min.)			Média ± DP	
3,42 kGy/h	I	3	3			3	n=2
	II	5	5			5	
	III	5	11			8 ± 4	
	IV	10	26			18 ± 11	
	El.	A* (min.)					
Autocl. 3,42 kGy/h	I	10					n=1
	II	16					
	III	28					
	IV	44					
	El.	A* (min.)	B* (min.)	C* (min.)	D* (min.)	Média ± DP	
Autocl. 2,53 kGy/h	I	11	11	11	14	12 ± 2	n=4
	II	15	17	13	27	18 ± 6	
	III	21	33	20	47	30 ± 13	
	IV	28	41	31	65	41 ± 17	
	El.	A* (min.)	B* (min.)			Média ± DP	
Autocl. 12,03 kGy/h **	I	22	39			31 ± 12	n=2
	II	39	29			34 ± 7	
	III	97	95			96 ± 1	
	IV	38[a]	12[b]			25 ± 18	

*com Pré-eluição

**Gel pós-formado

[a]Troca de mangueira

[b]Cartucho novo

A FIG. 72 mostra que os menores tempos de processo de concentração foram para os cartuchos sem esterelização ou com radioesterilização dos dois cartuchos do sistema de concentração.

Entre os cartuchos autoclavados, a taxa de dose 12,03 kGy/h registrou maior tempo de processo de concentração de ^{99m}Tc.

Em todos os experimentos existe uma tendência no aumento do tempo de processo no decorrer das eluições diárias, com um tempo máximo de 1 hora.

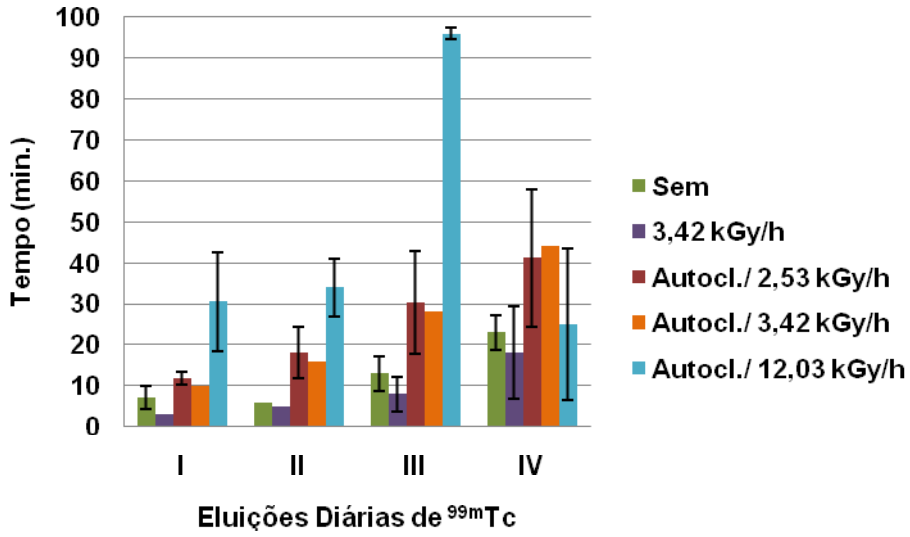


FIGURA 72 – Média ± DP do tempo total do sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA com cartuchos esterilizados.

Conclusão parcial

O método de radioesterilização é promissor para a sua utilização nos cartuchos dos sistemas de concentração menos para o de troca catiônica Dionex 2,5 cc. Apesar da dose absorvida de 20 kGy pelos cartuchos ser apropriada é necessário fazer mais estudos dos efeitos da taxa de dose nos cartuchos aniônicos. Pelos resultados, uma menor taxa de dose provocou menos mudanças no tempo do sistema de concentração.

O tempo do processo de concentração parece aumentar com o uso da radioesterilização, chegando em até uma hora de processo. Através dos testes posteriores de esterilidade será verificado a possibilidade de usar um cartucho não esterilizado, o Dionex 2,5 cc junto com outros radioesterilizados para

conclusão das pesquisas do sistema de concentração para a produção de gerador estéril de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ a partir de Gel MoZr.

5.8 Controle de Qualidade

Pureza Química

As determinações de pureza química foram feitas por ICP-OES conforme descrito no ítem 4.2.2.1. A TAB. 40 mostra os coeficientes de correlação com as respectivas equações de calibração e limites de detecção obtidos.

TABELA 40 – Equações das curvas de calibração com os respectivos coeficientes de correlação e limite de detecção

Elemento	Equação	Coeficiente de correlação	Limite de detecção ($\mu g.mL^{-1}$)
Mo	y = 2088,2x +10,9	0,998606	0,042
Zr	y = 14487,5x - 425,3	0,997053	0,039
Al	y = 13890,5x + 1375,9	0,999309	0,009
Ag	y = 10725,3x + 90,2	0,999986	0,007

A FIG. 73 mostra uma curva de calibração típica usada para o Mo.

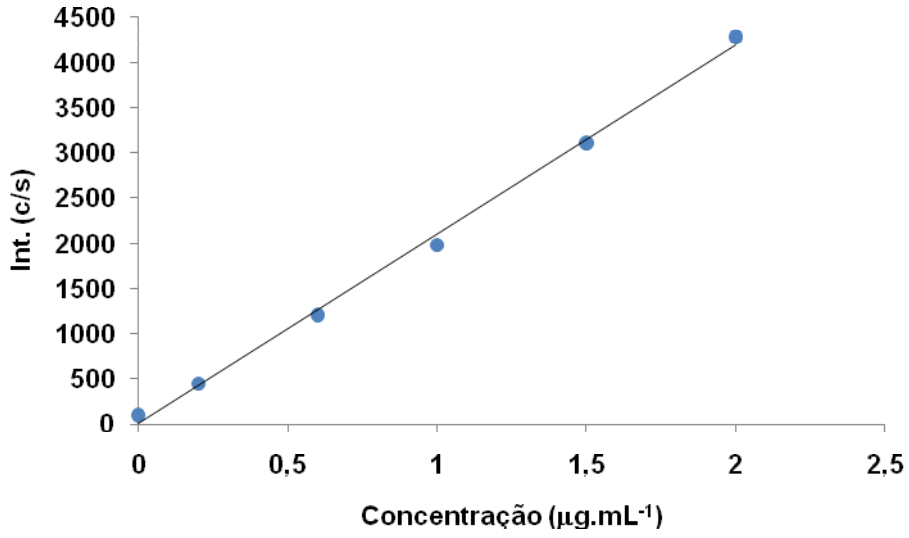


FIGURA 73 - Curva de calibração típica para o Mo.

Os resultados obtidos foram separados em 2 tabelas de acordo com o tipo de sistema de concentração utilizado. A TAB. 41 mostra os resultados do sistema de concentração único para os geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ do tipo gel e o de alumina.

TABELA 41 – Resultados do estudo das impurezas químicas – Sistema de concentração único

Gerador	Eluente retenção	Sist. Conc.	Mo ($\mu g.mL^{-1}$)	Al ($\mu g.mL^{-1}$)	Zr ($\mu g.mL^{-1}$)	Obs
Gel (L1)	DIW	QMA light	442,1	9,42	< LD	manual
			177,9	4,01	0,36	manual
Gel (L1)	DIW	SepPak A	< LD	< LD	< LD	manual
			< LD	< LD	< LD	manual
Gel (P)	NaCl 0,1%	SepPak A	0,51	1,10	0,36	manual
Gel (L1)	DIW	QMA	152	< LD	< LD	manual
			270,5	6,15	0,36	aut
Gel (P)			45,50	1,76	0,34	aut
Gel (L1)			254,7	5,66	0,35	aut/esterel.
Gel (L2)			857,6	15,8	0,33	aut/esterel.
Gel (P)			285,2	6,71	0,35	aut/esterel.
Alumina	DIW	QMA	< LD	1,13	< LD	manual

< LD – abaixo do nível de detecção
Em vermelho – acima do limite permitido pelas Farmacopéias [90,91]

Para o gerador de gel, os cartuchos QMA e QMA light extrapolaram o limite permitido pelas Farmacopéias [90,91] quanto ao Mo, sendo que o cartucho sepPak Ácida mostrou uma boa retenção desta impureza. Em todos os experimentos com o gel foram utilizados cartuchos de SepPak neutra antes do sistema de concentração, para reter o Mo eluído junto com o ^{99m}Tc. Pelos resultados se observa que este cartucho saturou e arrastou também o Al, componente do próprio cartucho. Isto é evidenciado pela ótima correlação entre a impureza do Mo e do Al, como mostra a (FIG. 74).

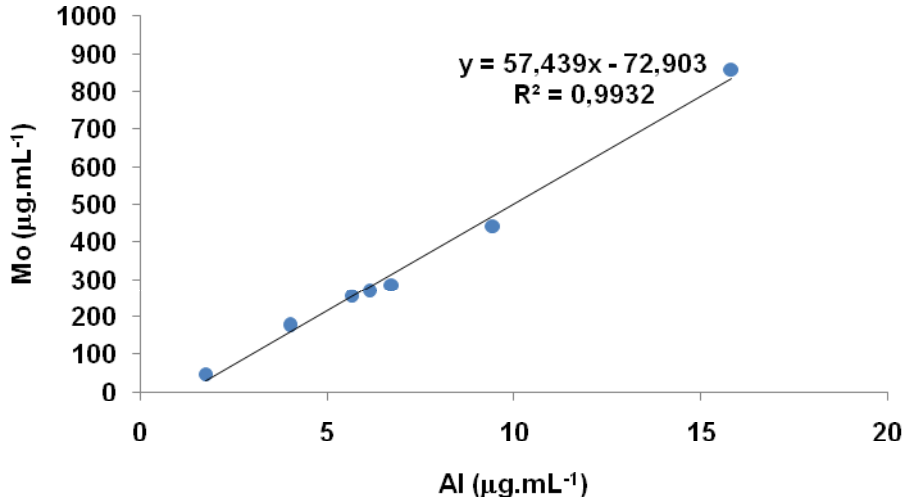


FIGURA 74 - Curva de correlação entre as quantidades de Mo e Al presentes no eluído do sistema de concentração único.

Os modos operacionais e de esterelização não parecem influir na quantidade de impurezas químicas, com exceção do caso do gel pós-formado (L2) onde seria esperado um valor menor que o gel pré-formado.

O gerador de alumina não apresentou impurezas químicas acima dos limites permitidos pelas Farmacopéias [90,91].

A TAB. 42 mostra os resultados do sistema de concentração em série para os geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ do tipo gel e o de alumina.

TABELA 42 – Resultados do estudo das impurezas químicas – Sistema de concentração em série

Gerador	Eluente retenção	Sist. Conc.	Mo ($\mu g.mL^{-1}$)	Al ($\mu g.mL^{-1}$)	Zr ($\mu g.mL^{-1}$)	Ag ($\mu g.mL^{-1}$)	Obs
Gel (L1)	NaCl 0,9 %	Alltech QMA light	12,44	< LD	< LD	nd	manual
			9,48	1,08	0,41	0,01	manual
			6,63	< LD	< LD	nd	manual
Gel (L1)	NaCl 0,9 %	Alltech SepPak A	< LD	< LD	< LD	nd	manual
			< LD	< LD	< LD	nd	manual
			1,74	2,40	0,36	0,01	manual
Gel (P)	NaCl 0,1 %		0,76	0,97	0,36	< LD	manual
Alumina	NaCl 0,9 %		< LD	1,54	-	0,02	manual
Gel (L1)	NaCl 0,9 %	Alltech QMA	14,18	1,23	0,37	0,01	manual
Alumina	NaCl 0,9 %		< LD	0,62	-	0,01	manual
Gel (L1)	NaCl 0,1 %		80,64	2,60	0,36	< LD	manual
Gel (P)			34,58	1,78	0,35	< LD	manual
Gel (L1)			12,50	1,42	0,36	< LD	aut
Gel (P)			3,40	1,83	0,36	0,01	aut
			17,94	1,79	0,34	0,09	aut esterel.
Alumina	NaCl 0,1 %	Dionex 2,5cc QMA	< LD	1,03	-	0,01	manual
Alumina		Dionex 2,5cc QMA Light	< LD	1,49	-	< LD	manual
Gel (P)			9,99	1,43	0,36	0,06	manual
Gel (P)		Dionex 1cc QMA	193,9	4,22	0,35	< LD	manual
Gel (P)		Dionex 2,5cc QMA	1,23	1,09	0,35	0,02	aut
Gel (P)			8,46	1,22	0,35	0,01	aut
Gel (L1)			4,97	1,31	0,37	0,17	aut esterel.
Gel (L2)			4,27	0,91	0,35	0,01	aut esterel.
Gel (P)			1,56	1,17	0,36	0,02	aut esterel.
Gel (P)			5,64	1,34	0,35	0,01	aut esterel.
Teste de Ag (frasco 28)	NaCl 0,1 %	Dionex 2,5 cc	-	-	-	0,14	manual aut

< LD – abaixo do nível de detecção

Em vermelho – acima do limite permitido pelas Farmacopéias [90,91]

O gerador de gel apresentou níveis de Mo acima do limite sendo que os resultados para o sistema de concentração único (QMA) foram mais elevados que os do sistema em série. Uma das razões é a combinação da introdução de um cartucho catiônico no sistema de concentração e eluentes a base de solução de NaCl 0,9% e 0,1% que estão retendo o Mo. Além disso, a eluição com DIW favorece a liberação do Mo do gel, solubilizando o Mo que não se encontra na estrutura do gel.

Entre os cartuchos do sistema de concentração em série os cartuchos Dionex 2,5 cc/QMA foram os que obtiveram melhores resultados para a pureza química.

Todos os valores de Ag ficaram abaixo do limite estipulado nesta tese, inclusive para o experimento feito com o cartucho de Ag com a passagem de 290 mL de solução de NaCl 0,1 %. Este experimento devido a lentidão da eluição foi usado a pressão manual mais o uso do vácuo a partir do frasco 14. Foram eluídos 29 frascos totalizando 290 mL de solução de NaCl 0,1 %. Foram detectados a presença de cloreto nos frascos 28 e 29 (positivo para a solução de $AgNO_3$ 0,1N). Foram eluídos então 270 mL de solução de NaCl 0,1 % sem detecção de Ag ou cloreto pelo método visual. Apesar deste resultado, a análise do frasco 28 (280 mL) no ICP-OES apresentou 0,14 $\mu g.mL^{-1}$ de Ag.

Pureza Radionuclídica

A TAB. 43, mostra os radionuclídeos encontrados no gel de MoZr pré-formado (L1 e P) e irradiado. O gel pós-formado L2 teve como única impureza o ^{187}W.

TABELA 43 – Radionuclídeos [92,93] encontrados no gel de MoZr irradiado e respectivas energias principais.

Radionuclídeo	Energia (keV)	Meia-vida física	Abundância
^{99m}Tc	140,51	6,02 h	0,85
^{182}Hf	270,41	9,0 x 10^6 a	0,80
^{175}Hf	343,60	70,0 d	0,85
^{181}Hf	482,16	42,39 d	0,83
^{134}Cs	604,70 795,79	2,05 a	0,98 0,89
^{110m}Ag	657,72	250,4 d	0,94
^{187}W	685,70	24 h	0,32
^{99}Mo	739,70	66,2 h	0,13
^{95}Zr	756,72	65,5 d	0,55
^{95}Nb	765,80	3,61 d	0,99
^{92m}Nb	934,53	10,16 d	0,95
^{60}Co	1332,52	5,27 a	1
^{24}Na	1368,55	15,0 h	1

Em vermelho – Gel L2

NIETO [37,42] identificou os radionuclídeos ^{175}Hf, ^{95}Zr, ^{95}Nb e ^{181}Hf na irradiação do gel de MoZr do tipo pré-formado. Segundo a autora as impurezas são provenientes da ativação do Mo, Zr e impurezas químicas dos compostos usados. Além dos radionuclídeos encontrados por NIETO foram identificados neste trabalho ^{134}Cs, ^{110m}Ag, ^{92m}Nb, ^{60}Co e ^{24}Na, também provenientes da irradiação de impurezas químicas. No caso do pós-formado neste trabalho não foi encontrado o ^{92m}Nb como no trabalho de NIETO [42] e sim o ^{187}W, provavelmente pelo maior fluxo e tempo de irradiação do MoO_3 do presente trabalho.

A TAB. 44 mostra o resultado da determinação de ^{99}Mo (%) e de outras impurezas radionuclídicas eluídos junto com o ^{99m}Tc do sistema de concentração único (QMA).

TABELA 44. Resultados de impurezas radionuclídicas do gerador de gel de MoZr com sistema de concentração único com cartucho QMA (média ± SD)

Gel	Eluente Retenção	Eluição	^{99}Mo (%)	Impur.Radion. (%)	Obs
P	DIW	I	0,013	nd	
P		I	0,11	nd	*
L1		I	3,19	^{95}Zr (0,006 %) ^{188}Re (0,001 %)	
		Média n=3	1,1 ± 1,8		
P	DIW	I	2,948	^{24}Na (0,139 %)	
		II	11,020	< LD	
		III	11,534	< LD	
		IV	9,775	^{95}Zr (0,033 %)	
P		I	3,464	^{122}Sb (0,008 %)	
		II	11,330	< LD	
		III	12,535	< LD	**
		IV	9,966	< LD	
L1		I	0,861	^{188}Re (0,009 %) ^{24}Na (0,009 %)	
		II	1,565	< LD	
		III	1,471	< LD	
		IV	1,189	< LD	
		Média n= 12	6 ± 5		
P	DIW	I	0,705	^{24}Na (0,004 %)	
		II	1,266	< LD	
		III	1,122	< LD	
		IV	1,836	< LD	
P		I	0,731	^{24}Na (0,005 %)	
		II	1,440	< LD	
		III	0,985	^{188}Re (0,013 %)	
		IV	1,323	< LD	
L1		I	0,830	^{188}Re (0,016 %) ^{24}Na (0,012 %)	
		II	1,601	^{188}Re (0,047 %) ^{24}Na (0,005 %)	
		III	1,452	< LD	**#
		IV	1,010	< LD	
L1		I	0,646	^{188}Re (0,075 %) ^{24}Na (0,013 %)	
		II	1,487	^{188}Re (0,050 %) ^{24}Na (0,007 %)	
		III	2,309	< LD	
		IV	1,204	< LD	
L1		I	0,760	^{188}Re (0,086 %) ^{24}Na (0,011 %)	
		II	1,208	^{188}Re (0,031 %) ^{24}Na (0,005 %)	
		III	1,868	< LD	
		IV	1,157	< LD	
		Média n= 20	1,2 ± 0,4		

*Manual
**Automatizado
Esterilizado
< LD - abaixo do limite de detecção
Em vermelho – acima do limite permitido pela Farm. Americana [90]

As médias dos valores obtidos para o ^{99}Mo ficaram acima do limite permitido pelas farmacopéias [90,91] devido principalmente à escolha da técnica de irradiação do gel pré-formado (Gel L1 e P). A mesma tendência foi verificada nos

resultados de pureza química. O modo operacional e a esterelização não alteraram os resultados de (%) ^{99}Mo. Quanto as outras impurezas radionuclídicas encontradas, parece que o sistema de concentração favorece a concentração e liberação de impurezas vindas da reativação dos géis pré-formados como pode ser visto pela presença de ^{188}Re, por exemplo. A FIG. 75 mostra a cadeia de decaimento de produção do ^{188}Re a partir do ^{188}W indicando que provavelmente o gel reativado continha impurezas de W em sua composição.

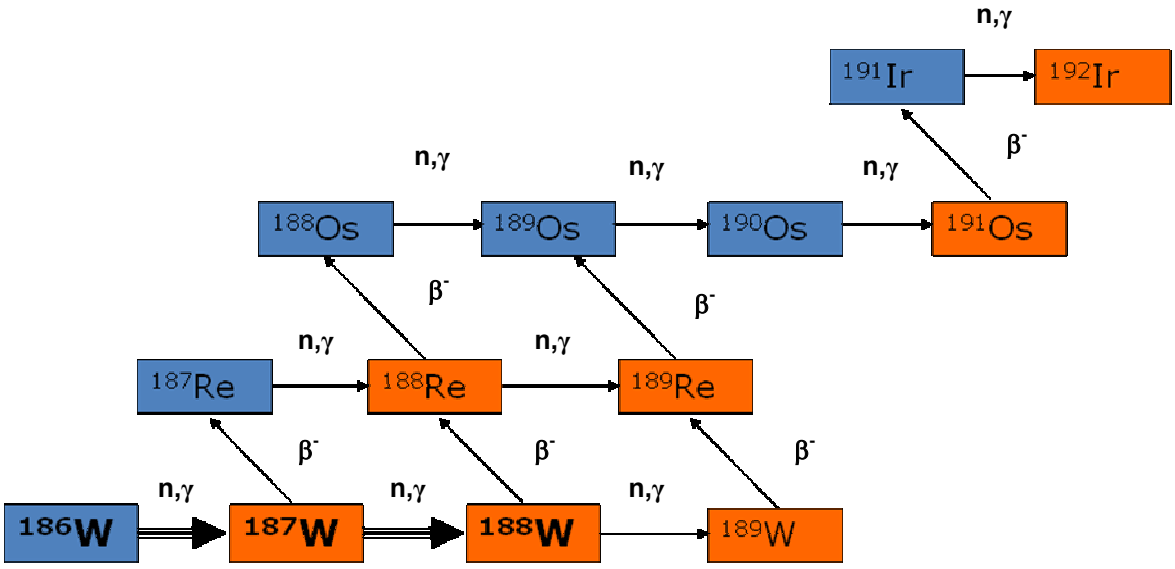


FIGURA 75 – Cadeia de produção do ^{188}W [105].

Como o ^{188}Re possui química similar ao ^{99m}Tc isso pode explicar seu aparecimento nos eluídos após a passagem no sistema de concentração.

A TAB. 45 mostra o resultado da determinação de ^{99}Mo (%) e de outras impurezas radionuclídicas eluídos junto com o ^{99m}Tc do sistema de concentração em série (Alltech/QMA).

TABELA 45. Resultados de ^{99}Mo(%) de gerador de gel de MoZr com sistema de concentração em série (Alltech/QMA) (média ± SD)

Gel	Eluente Retenção	Eluição	^{99}Mo (%)	Impur.Radion. (%)	OBS
P	sol. NaCl 0,1%	I	0,6	< LD	*
P		I	0,528	^{92m}Nb (0,012 %)	
		II	0,226	< LD	
		III	0,492	< LD	
		IV	0,166	< LD	
P		I	0,276	< LD	
		II	< LD	< LD	
		III	< LD	^{92m}Nb (0,007 %)	
P		I	0,307	< LD	**
		II	0,107	< LD	
		III	0,508	< LD	
		IV	0,161	< LD	
L1		I	0,093	< LD	
		II	0,104	< LD	
		III	0,048	< LD	
		IV	0,035	< LD	
		Média n= 15	0,20 ± 0,18		
P	sol. NaCl 0,1%	I	0,294	< LD	
		II	0,113	< LD	
		III	0,183	< LD	
		IV	0,209	< LD	
P		I	0,178	^{95}Zr (0,003 %)	**#
		II	0,101	< LD	
		III	0,117	< LD	
		IV	0,119	< LD	
		Média n= 8	0,2 ± 0,1		

*Manual
**Automatizado
Esterilizado
< LD - abaixo do limite de detecção

A média dos valores obtidos para o ^{99}Mo ficaram acima do limite permitido pelas farmacopéias [90,91] porém as médias foram de menor valor em relação ao sistema único. As outras impurezas radionuclídicas ficaram abaixo do limite permissível da Farmacopéia Européia [91]. A mesma tendência foi verificada nos resultados de pureza química. O modo operacional e a esterelização não alteraram os resultados de (%) ^{99}Mo.

A TAB. 46 mostra o resultado da determinação de ^{99}Mo (%) e de outras impurezas radionuclídicas eluídos junto com o ^{99m}Tc do sistema de concentração em série (Dionex 2,5 cc/QMA).

TABELA 46. Resultados de ^{99}Mo (%) de gerador de gel de MoZr com sistema de concentração em série (Dionex 2,5 cc/QMA) (média ± SD)

Gel	Eluente Retenção	Eluição	^{99}Mo (%)	Impur.Radion. (%)	Obs
P	sol. NaCl 0,1 %	I	0,050	< LD	
		II	< LD	< LD	
		III	< LD	< LD	
P		I	< LD	< LD	**
		II	0,171	< LD	
		III	< LD	< LD	
			***		
P	sol. NaCl 0,1 %	I	< LD	< LD	
		II	0,232	< LD	
		III	0,037	< LD	
		IV	0,018	< LD	
P		I	< LD	< LD	
		II	0,106	< LD	
		III	0,032	< LD	
		IV	0,019	^{188}Re (0,083 %)	
L1		I	0,011	< LD	
		II	0,018	< LD	
		III	0,018	^{188}Re (0,049 %)	
		IV	0,005	^{188}Re (0,029 %)	
P		I	0,031	< LD	
		II	0,022	< LD	
		III	0,013	^{188}Re (0,008 %)	
		IV	0,012	^{188}Re (0,028 %)	
P		I	0,044	^{188}Re (0,126 %)	
		II	0,027	^{188}Re (0,085 %)	
		III	0,023	^{188}Re (0,029 %)	**#
		IV	0,025	< LD	
P		I	0,030	^{188}Re (0,025 %)	
		II	0,022	^{188}Re (0,017 %)	
		III	0,020	^{188}Re (0,023 %)	
		IV	0,021	^{188}Re (0,026 %)	
P		I	0,036	< LD	
		II	0,015	^{188}Re (0,082 %) ^{92m}Nb (0,007 %)	
		III	0,017	< LD	
		IV	0,017	^{188}Re (0,003 %)	
L2 Protótipo		I	0,077	< LD	
		II	0,004	< LD	
		III	< LD	< LD	
		IV	0,019	< LD	
L2 (6 g)		I	0,002	< LD	
		II	< LD	< LD	
		III*	0,002	< LD	
		IV*	0,005	teste de esterilidade	
		Média n= 36	0,027 ± 0,041		

*Manual
**Automatizado
Esterilizado
***Sem cálculo de média
< LD - abaixo do limite de detecção
Em vermelho – acima do limite permitido pela Farm. Americana [90]
Em azul – dentro dos limites da Farmacopéia Americana[90]

Apenas dois valores obtidos para o ^{99}Mo ficaram acima do limite permitido pelas farmacopéias [90,91], o Gel P II, modo automatizado (0,171 %) e o Gel P II, modo automatizado e esterilizado (0,232 %). A média foi de menor valor em relação ao sistema único e em série (Alltech/QMA). Algumas impurezas radionuclídicas ficaram acima do limite permissível da Farmacopéia Americana [90]. A mesma tendência foi verificada nos resultados de pureza química. O modo operacional e a esterelização não alteraram os resultados de (%) ^{99}Mo.

Resumidamente, o sistema de concentração único com cartucho de QMA apresentou os maiores valores de ^{99}Mo (%) em relação ao sistema em série, além do problema no processamento e ativação do gel a DIW é um eluente que favorece a liberação de ^{99}Mo quando comparado com a eluição com solução de NaCl 0,1 %.

Como a irradiação e o processamento do gel foram iguais para todos os sistemas a ação dos cartuchos Dionex 2,5 cc e Alltech combinada com a eluição com a solução de NaCl 0,1 % favorece a retenção de ^{99}Mo em relação ao cartucho QMA eluído com DIW. O modo operacional e a esterelização não alteraram os resultados de (%) ^{99}Mo em nenhum dos sistemas de concentração testados.

Pureza Radioquímica

Todos os eluatos apresentaram mais que 95 % da radioatividade na espécie química ^{99m}Tc(VII)-pertecnetato como preconizam as Farmacopéias [90,91]. A FIG. 76 mostra uma cromatografia em papel típica mostrando o R_f do ^{99m}Tc(VII)-pertecnetato que corresponde a 0,7 a 0,8. Nesta cromatografia obteve-se 98 % de ^{99m}Tc(VII)-pertecnetato.

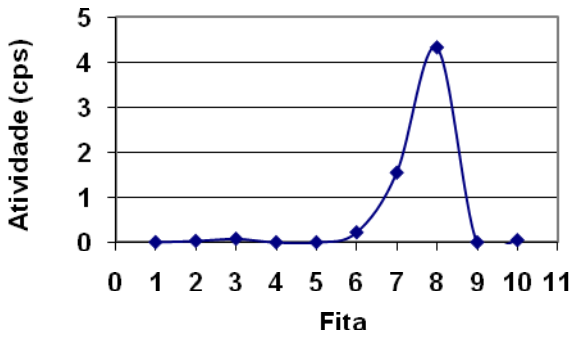


FIGURA 76 – Cromatografia em papel do eluído de ^{99m}Tc, solvente: NaCl 0,9 %.

pH

O pH de todos os eluatos de ^{99m}Tc variaram entre 4,5 e 6,0 dentro dos limites das Farmacopéias [90,91].

Controle Biológico

Os eluatos testados para o controle de esterilidade e apirogenicidade deram resultados negativos, de acordo com os limites do IPEN-CNEN/SP, mesmo aqueles em que os cartuchos não foram esterilizados .

Marcação de kits liofilizados

Os eluatos de ^{99m}Tc marcados com o kit de MDP ficaram dentro do limite de aceitabilidade (≥ 90%) do IPEN-CNEN/SP.

No caso do kit de SnColoidal os primeiros resultados foram ruins e após a adição de filtro Millipore ou SepPak neutra para purificação do eluido os resultados ficaram dentro dos limites. A troca de cartuchos também proporcionou bons resultados mesmo sem o uso de filtro Miliipore. Esses resultados são vistos na TAB. 47, no experimento feito com gerador de 6 g de gel pós-formado (L2) com retenção em solução de NaCl 0,1 % e liberação em solução de NaCl 0,9 % de ^{99m}Tc, utilizando o sistema de concentração em série Dionex 2,5 cc/QMA.

TABELA 47 – Resultados do experimento com gerador com 6 g de gel MoZr

Eluição	Vol. Inicial Final	FC	Tempo eluição (min.)	^{99}Mo (%)	Mo $\mu g.mL^{-1}$	Eficiência Sistema (%)	SnColoidal (%)	Obs
Pré eluição	10/4	-	7	-	-	-	-	-
Pré eluição	10/3	-	11	-	-	-	-	-
I	13/5	3	39	0,002	4,27	-	não marcou	turvou
II	13/4	3	29	< LD	-	-	não marcou	repetição
III	13/3	4	95	0,002	-	-	Millipore (96,53) SepPak N (98,78)	repetição
IV**	12/3	4	11	0,005	-	82 ± 2	c/ Millipore (94,73) s/ Millipore (92,73)	Cartuchos novos não esterilizados
V**	12/4	3	20	nd	-	83 ± 2	-	Repetição do experimento e uso de Millipore antes do Teste de esterilidade

nd – não determinado

< LD - abaixo do limite de detecção

*com Pré-eluição

**Modo manual

Como a massa de gel foi maior, foi aumentado o volume de pré-eluição e também o volume inicial de eluição, chegando a 12 mL como o gerador de gel MoZr desenvolvido pelo IPEN-CNEN/SP. Este sistema de concentração permite eluição de ^{99m}Tc em volumes ao redor de 3 ou 4 mL para uma eficiência de eluição de cerca de 80 %, levando ao aumento de 3 a 4 vezes nos fatores de concentração.

O resultados para as impurezas químicas como o Mo, Zr, Al e Ag e outras impurezas radionuclídicas ficaram abaixo do limite estabelecidos pelas Farmacopéias [90,91]. Mesmo assim a quantidade de Mo foi relativamente alta (4,27 $\mu g.mL^{-1}$) e pode ter levado ao rendimento de marcação baixo de SnColoidal. Porém o uso do filtro Millipore após o sistema de concentração é recomendado para a contenção de outras impurezas do sistema ou do gerador. O teste de esterilidade negativo mostrou que não é necessário esterilizar os cartuchos do

sistema de concentração se for usado um filtro Millipore depois do sistema de concentração. Nos geradores de alumina comerciais sempre é usado um filtro Millipore antes da coleta do eluído pelo frasco à vácuo para garantia da esterilidade do eluido.

5.9 Comparação de resultados com a Literatura

No ANEXO C estão os principais trabalhos da literatura em sistemas de concentração para o gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ comparados aos resultados deste trabalho, onde foram relacionados apenas os melhores resultados conseguidos.

Na literatura apenas dois trabalhos se referem ao uso de gel de MoZr para a confecção da coluna de gerador, o sistema de concentração desenvolvido por Boyd 1997 [25] e Sarkar et al. 2004 [82]. Estes foram do tipo único com utilização de uma coluna de fase normal (alumina ácida) utilizando para a retenção de ^{99m}Tc o solvente DIW e para a liberação a solução de NaCl 0,9 %. A diferença destes sistemas com o deste trabalho é o uso de cartucho aniônico QMA porém os resultados alcançados foram semelhantes. Outra diferença é que o sistema de concentração dos 2 trabalhos são mais adequados a uma radiofarmácia centralizada enquanto que o proposto neste trabalho se adéqua aoo modo operacional do gerador comercializado no IPEN-CNEN/SP, que é portátil e automatizado à vácuo.

O outro tipo de sistema desenvolvido neste trabalho foi baseado no sistema de concentração em série que Knapp (1998) [58] desenvolveu para um gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ a base de alumina. A metodologia do sistema foi a mesma porém o sistema em série para o gerador tipo gel possui um cartucho catiônico de maior capacidade que aliado ao uso do eluente de solução NaCl 0,1 % não necessita de sua troca a cada nova eluição. A vantagem do sistema de Knapp (1998) [58] é que a troca diária permite o uso do cartucho aniônico QMA Light que permite por sua vez eluições em volumes menores, além de um menor tempo de eluição devido a menor saturação de impurezas no cartucho.

5.10 Aplicação do sistema de concentração em série em geradores de alumina (IPEN-CNEN/SP)

Os geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ a base de alumina (IPEN-CNEN/SP) são eluídos com solução de NaCl 0,9% num volume de 6 mL. Na TAB. 48, o primeiro estudo aplicando o sistema de concentração em série (Dionex 2,5 cc/QMA Light) eluído com 6 mL de solução de NaCl 0,1% mostrou uma baixa eficiência de eluição do gerador de cerca de 62 %.

TABELA 48 – Resultados da aplicação do sistema de concentração em série em geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ a base de alumina

Cartucho	Gerador GBq	Efic.El. Gerador(%)	Efic.El. Sistema(%)	Vol.inic./ final (mL)	FC	Tempo El.Ger. (min.)	Tempo Sist.* (min.)
Dionex 2,5 cc QMA Light	18,5 1ª semana	62 ± 6 (n = 5)	88 ± 4 (n = 5)	6/2	2,3 ± 0,2 (n = 5)	nd	11 a 23 (n = 5)
Dionex 2,5 cc QMA Light	74 2ª semana	103 ± 8 (n = 5)	89 ± 1 (n = 5)	13/2	5,3 ± 0,1 (n = 5)	3 a 12 (n = 5)	21 a 37 (n = 5)
Dionex 2,5 cc QMA	74 2ª semana	105 ± 7 (n = 10)	86 ± 6 (n = 10)	13/3,5	3 ± 1 (n = 10)	7 a 15 (n = 10)	11 a 37 (n = 10)

*Tempo de retenção + liberação

nd – não determinado

Com base neste resultado foi estudado o perfil de eluição de ^{99m}Tc para um volume de 20 mL de solução de NaCl 0,1% em frações de 2 em 2 mL e a partir de 12 mL têm-se a eluição de 90 % de ^{99m}Tc, como mostra a (FIG. 77).

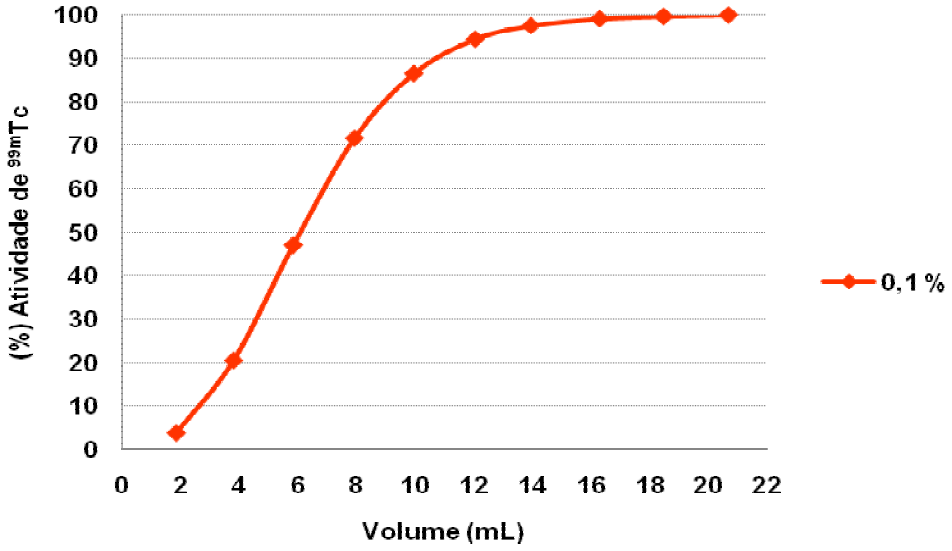


FIGURA 77 - Rendimento de eluição de ^{99m}Tc obtido de gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ a base de alumina utilizando 20 mL de solução de NaCl 0,1%.

A partir desses resultados os demais estudos da TAB. 40 foram feitos com 13 mL de solução de NaCl 0,1% para a eluição de gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ a base de alumina. Os dois sistemas (Dionex 2,5 cc/QMA Light e Dionex 2,5 cc/QMA) mostraram regularidade nas eficiências de eluição diária do ^{99m}Tc com média de 80 a 90 % de atividade de ^{99m}Tc, como mostra a (FIG. 78)

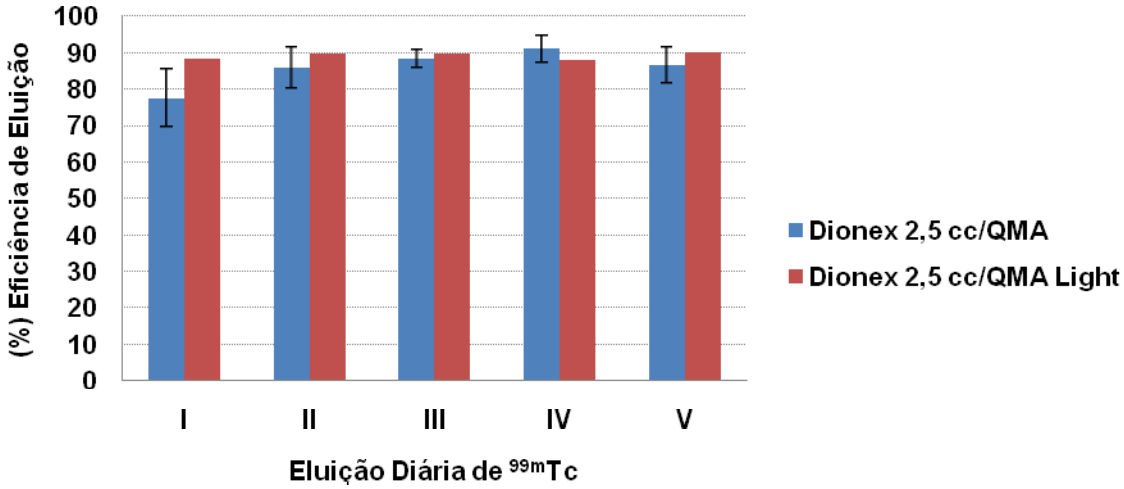


FIGURA 78 - Eficiência de eluição diária de ^{99m}Tc utilizando os sistemas de concentração em série (Dionex 2,5 cc/QMA Light e Dionex 2,5 cc/QMA).

O tempo total do processo (eluição do gerador + sistema) de concentração é longo sendo para o sistema de concentração Dionex 2,5 cc/QMA Light de 24 a 56 min. e para o sistema Dionex 2,5 cc/QMA de 19 a 47 min, isto é devido a parte mecânica do gerador de alumina não estar apropriado para eluição de um volume inicial maior de eluente (13 mL) .

Em compensação o sistema Dionex 2,5 cc/QMA Light apresenta concentração radioativa mais vantajosa em relação ao sistema Dionex 2,5 cc/QMA. A TAB. 49 mostra o cenário simulando a concentração radioativa de um gerador de 74000 MBq (2 Ci) eluído na segunda semana e sendo concentrado com um sistema em série.

TABELA 49 – Tabela de concentração radioativa de gerador de alumina com sistemas de concentração em série

Eluição	Ativ. Esperada (MBq)	Vol. final (mL)	MBq/ mL	Dionex 2,5 cc QMA Efic.Sist. (80%) (MBq)	Vol. final (mL)	MBq/ mL	Dionex 2,5 cc QMA Light Efic.Sist. (88%) (MBq)	Vol. final (mL)	MBq/ mL
I	74000	6	12333	59200	3,5	16914	65120	2	32560
II	50912	6	8485	40730	3,5	11637	44803	2	22401
III	39553	6	6592	31642	3,5	9041	34807	2	17403
IV	30747	6	5125	24598	3,5	7028	27057	2	13529
V	23902	6	3984	19122	3,5	5463	21034	2	10517
Sab.	18574	6	3096	14859	3,5	4245	16345	2	8173
Dom.	14430	6	2405	11544	3,5	3298	12698	2	6349
VI	11211	6	1869	8969	3,5	2563	9866	2	4933
VII	8732	6	1455	6986	3,5	1996	7684	2	3842
VIII	6771	6	1129	5417	3,5	1548	5958	2	2979
IX	5254	6	876	4203	3,5	1201	4624	2	2312
X	4107	6	685	3286	3,5	939	3614	2	1807

Pode-se observar que existe um aumento na concentração radioativa do ^{99m}Tc por um fator de 2,6 para o QMA Light e de 1,4 para a QMA, mesmo com os tempos maiores de eluição. Para o uso clínico este aumento de concentração é muito importante porque permite um melhor aproveitamento do gerador na segunda semana. Em particular, esta alternativa fica ainda mais interessante num momento de crise do abastecimento de ^{99}Mo, como aconteceu a partir de 2008.

Uma opção para a melhoria do processo de eluição do ^{99m}Tc do sistema de concentração é a troca diária dos cartuchos. Isto facilitaria a eluição na clínica e proporcionaria um aumento de pelo menos 15 % na concentração radioativa do ^{99m}Tc eluído. A TAB. 50 mostra o custo dos cartuchos empregados neste trabalho e o custo total para a troca diária por 5 dias.

TABELA 50 – Tabela de preços dos cartuchos (2007 a 2008 com IPI)

Sistemas	Preço R$ (1 dia)	Preço R$ (5 dias)
Alltech	11,8	59
QMA Light	16,94	
QMA	26,01	
Dionex 2,5 cc	58,33	
Alltech* + QMA Light	28,74	75,94
Alltech* + QMA	37,81	85,01
Dionex 2,5 cc + QMA Light	75,27	75,27
Dionex 2,5 cc + QMA	84,34	84,34

*Troca diária

O custo para a troca diária é baixo em relação ao preço dos geradores. Pode-se optar pelo sistema em série Alltech/QMA Light com troca diária do cartucho catiônico Alltech evitando também o acúmulo de impurezas e melhorando assim o tempo do processo de concentração de ^{99m}Tc. A aplicação desta técnica em clínicas depende do desenvolvimento de estudos complementares visando a segurança da troca de cartuchos nos aspectos de proteção radiológica, por exemplo.

5.11 Montagem de um protótipo de gerador com sistema de concentração acoplado

As FIG. 79 e 80 mostram um protótipo montado na embalagem do gerador de alumina comercial do IPEN-CNEN/SP contendo o sistema de concentração acoplado, desenvolvido neste trabalho. Não foi estudado a necessidade de blindagem para o sistema de concentração e apenas foi inserido ao gerador comercial uma torneira de tres vias e um sistema de agulha a mais para a conexão do frasco com o eluente inicial. O protótipo funcionou com sucesso.

FIGURA 79 – Vista frontal da tampa do gerador com os novos elementos do sistema de concentração .

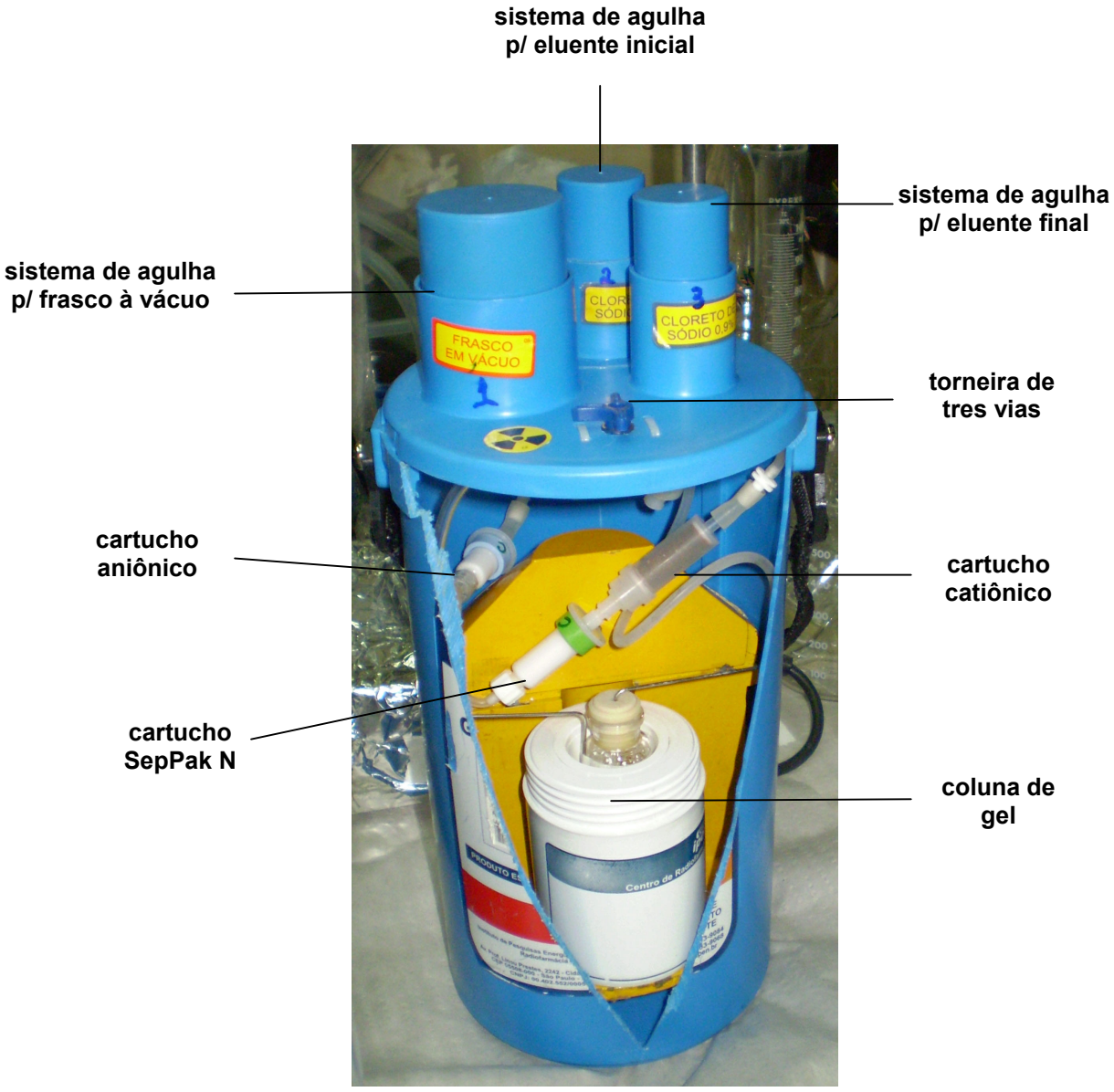


FIGURA 80 – Vista geral do gerador com os novos elementos do sistema de concentração .

6 CONCLUSÕES

Os estudos iniciais mostraram que de todos os sorventes e resinas utilizados os melhores resultados para a retenção de ^{99m}Tc foram obtidos com as resinas de troca aniônica. Quanto aos eluentes, para o gerador de alumina a solução de NaCl 0,9 % e para o gerador de gel a DIW e a solução de NaCl 0,9 % foram os de melhor desempenho. Não se conseguiu reproduzir os resultados da literatura quanto a liberação de ^{99m}Tc da resina aniônica, porém foi importante para a compreensão e treinamento da montagem experimental dos sistemas de concentração.

Os experimentos em sistemas de concentração único utilizando a DIW como solvente apresentaram boa retenção de ^{99m}Tc em todos os cartuchos estudados (SepPak ácida, QMA Light e QMA). A utilização de solução salina 0,9 % é inviável para essa proposta. O cartucho comercial QMA foi o que apresentou melhores resultados por apresentar melhor porcentagem de retenção e liberação nas eluições diárias, sem as variações observadas em QMA Light e a SepPak Ácida e o melhor fator de concentração para um volume final de 3 mL com recuperação de 90 % de ^{99m}Tc. Outra vantagem é o menor tempo de duração do processo de concentração e liberação de ^{99m}Tc, em torno de 10 minutos. Esse processo por utilizar um único cartucho tem a vantagem de um menor custo e a possibilidade de ser radioesterelizado facilitando a confecção de geradores estéreis. No entanto os resultados de contaminação de ^{99}Mo e impurezas radionuclídicas para o eluente DIW apresentou desvantagem em relação ao sistema em série. A SepPak Ácida mostrou ter melhor retenção de impurezas químicas e radionuclídicas em relação aos demais cartuchos.

Uma das diferenças entre os dois sistemas (único e em série) é na utilização de solução de NaCl 0,9 % para a retenção e liberação de ^{99m} Tc nos sistemas de concentração em série. Os resultados do sistema de concentração em série foram melhores com os cartuchos Alltech/QMA light e Alltech/QMA, para retenção e liberação em solução de NaCl 0,9 % do ^{99m}Tc eluído de gerador de gel. A desvantagem seria a necessidade da troca diária do cartucho Alltech por causa da saturação pelos íons cloretos.

Foi estudado a utilização da solução salina a 0,1 % na eluição do gerador de gel de MoZr permitindo o uso de apenas um cartucho de Ag no sistema de concentração em série. O melhor cartucho foi o cartucho Dionex 2,5 cc que possui maior capacidade de troca em relação ao Dionex 1,0 cc e ao IC-Ag da Alltech. No entanto este cartucho apresentou problemas com as técnicas de esterelização sendo necessária a adição do filtro millipore para assegurar a esterilidade do sistema. O tempo do processo de concentração parece aumentar com o uso da radioesterilização, chegando a até uma hora de processo.

O sistema de concentração em série utilizando o cartucho Dionex 2,5 cc/QMA mostrou-se eficaz também no aumento da concentração do ^{99m}Tc eluído do gerador de alumina produzido no IPEN-CNEN/SP, na segunda semana de sua utilização, possibilitando um aumento na sua vida útil e sendo uma alternativa para a crise de abastecimento de ^{99}Mo. A análise de custos, resultados de eficiência de eluição do sistema, fator de concentração e tempo do processo de concentração do ^{99m}Tc viabilizam também os sistemas Dionex 2,5 cc/QMA Light e Alltech/QMA Light. A aplicação destes sistemas em clínicas precisa da complementação de estudos na área de treinamento de pessoal, proteção radiológica e legislação.

O objetivo de desenvolver um sistema de concentração para o gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc do tipo gel de MoZr estéril, automatizado e adequado ao uso na medicina nuclear foi alcançado porém é necessário ressaltar a necessidade de estudos complementares em relação à praticidade do sistema desenvolvido pelo usuário, seja para o gerador tipo gel seja para o gerador de fissão. Aspectos a serem desenvolvidos envolvem a segurança do usuário (proteção radiológica), a mecânica de gerador à vácuo e o comportamento dos sistemas em escala de produção comercial.

ANEXO A – Tabela de decaimento do ^{99}Mo e crescimento do ^{99m}Tc para geradores de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ (IPEN-CNEN/SP).

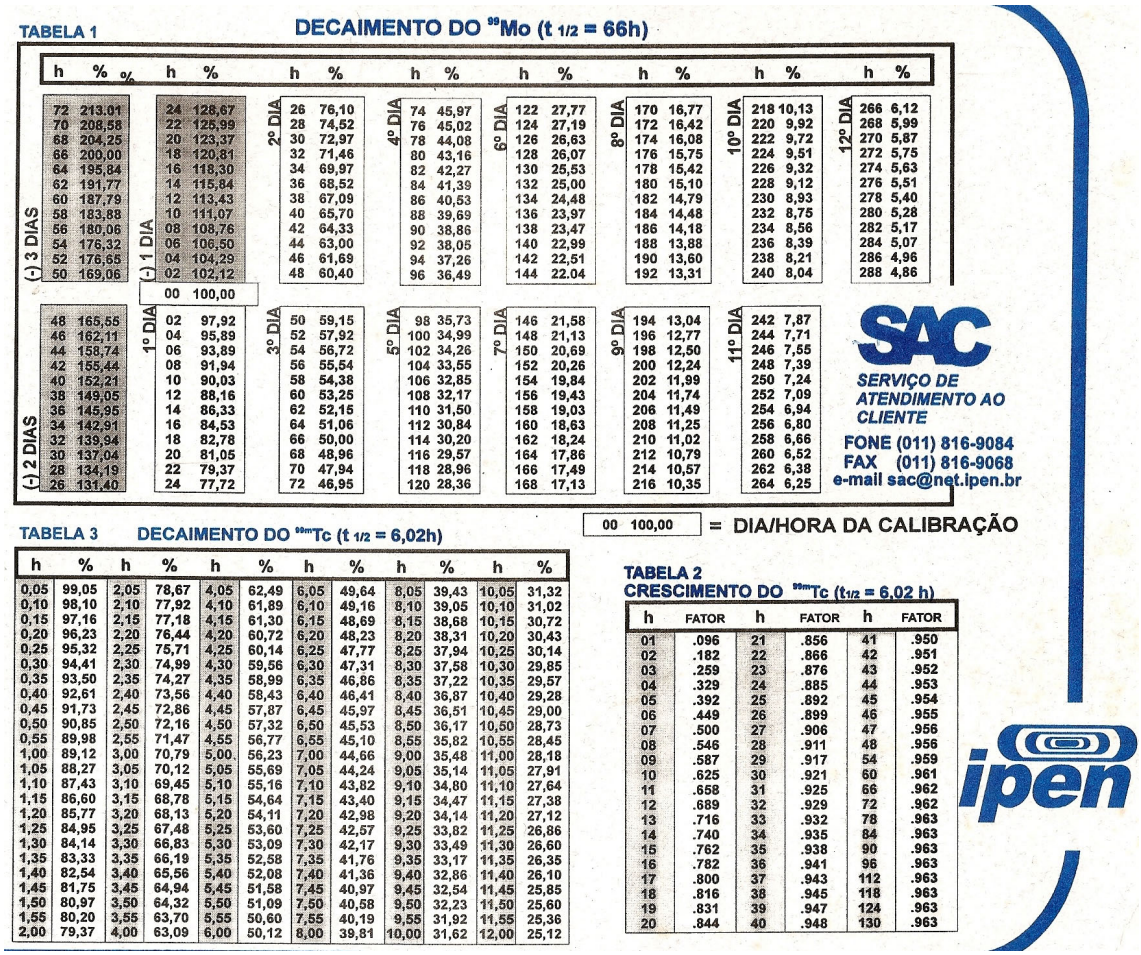


TABELA 1 — **DECAIMENTO DO ^{99}Mo ($t_{1/2}$ = 66h)**

h	%	h	%	h	%	h	%	h	%	h	%	h	%	h	%
(-) 3 DIAS		(-) 1 DIA		2º DIA		4º DIA		6º DIA		8º DIA		10º DIA		12º DIA	
72	213,01	24	128,67	26	76,10	74	45,97	122	27,77	170	16,77	218	10,13	266	6,12
70	208,58	22	125,99	28	74,52	76	45,02	124	27,19	172	16,42	220	9,92	268	5,99
68	204,25	20	123,37	30	72,97	78	44,08	126	26,63	174	16,08	222	9,72	270	5,87
66	200,00	18	120,81	32	71,46	80	43,16	128	26,07	176	15,75	224	9,51	272	5,75
64	195,84	16	118,30	34	69,97	82	42,27	130	25,53	178	15,42	226	9,32	274	5,63
62	191,77	14	115,84	36	68,52	84	41,39	132	25,00	180	15,10	228	9,12	276	5,51
60	187,79	12	113,43	38	67,09	86	40,53	134	24,48	182	14,79	230	8,93	278	5,40
58	183,88	10	111,07	40	65,70	88	39,69	136	23,97	184	14,48	232	8,75	280	5,28
56	180,06	08	108,76	42	64,33	90	38,86	138	23,47	186	14,18	234	8,56	282	5,17
54	176,32	06	106,50	44	63,00	92	38,05	140	22,99	188	13,88	236	8,39	284	5,07
52	176,65	04	104,29	46	61,69	94	37,26	142	22,51	190	13,60	238	8,21	286	4,96
50	169,06	02	102,12	48	60,40	96	36,49	144	22.04	192	13,31	240	8,04	288	4,86
		00	100,00												
(-) 2 DIAS		1º DIA		3º DIA		5º DIA		7º DIA		9º DIA		11º DIA			
48	165,55	02	97,92	50	59,15	98	35,73	146	21,58	194	13,04	242	7,87		
46	162,11	04	95,89	52	57,92	100	34,99	148	21,13	196	12,77	244	7,71		
44	158,74	06	93,89	54	56,72	102	34,26	150	20,69	198	12,50	246	7,55		
42	155,44	08	91,94	56	55,54	104	33,55	152	20,26	200	12,24	248	7,39		
40	152,21	10	90,03	58	54,38	106	32,85	154	19,84	202	11,99	250	7,24		
38	149,05	12	88,16	60	53,25	108	32,17	156	19,43	204	11,74	252	7,09		
36	145,95	14	86,33	62	52,15	110	31,50	158	19,03	206	11,49	254	6,94		
34	142,91	16	84,53	64	51,06	112	30,84	160	18,63	208	11,25	256	6,80		
32	139,94	18	82,78	66	50,00	114	30,20	162	18,24	210	11,02	258	6,66		
30	137,04	20	81,05	68	48,96	116	29,57	164	17,86	212	10,79	260	6,52		
28	134,19	22	79,37	70	47,94	118	28,96	166	17,49	214	10,57	262	6,38		
26	131,40	24	77,72	72	46,95	120	28,36	168	17,13	216	10,35	264	6,25		

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
FONE (011) 816-9084
FAX (011) 816-9068
e-mail sac@net.ipen.br

00 100,00 = DIA/HORA DA CALIBRAÇÃO

TABELA 3 — **DECAIMENTO DO ^{99m}Tc ($t_{1/2}$ = 6,02h)**

h	%	h	%	h	%	h	%	h	%	h	%	h	%
0,05	99,05	2,05	78,67	4,05	62,49	6,05	49,64	8,05	39,43	10,05	31,32
0,10	98,10	2,10	77,92	4,10	61,89	6,10	49,16	8,10	39,05	10,10	31,02
0,15	97,16	2,15	77,18	4,15	61,30	6,15	48,69	8,15	38,68	10,15	30,72
0,20	96,23	2,20	76,44	4,20	60,72	6,20	48,23	8,20	38,31	10,20	30,43
0,25	95,32	2,25	75,71	4,25	60,14	6,25	47,77	8,25	37,94	10,25	30,14
0,30	94,41	2,30	74,99	4,30	59,56	6,30	47,31	8,30	37,58	10,30	29,85
0,35	93,50	2,35	74,27	4,35	58,99	6,35	46,86	8,35	37,22	10,35	29,57
0,40	92,61	2,40	73,56	4,40	58,43	6,40	46,41	8,40	36,87	10,40	29,28
0,45	91,73	2,45	72,86	4,45	57,87	6,45	45,97	8,45	36,51	10,45	29,00
0,50	90,85	2,50	72,16	4,50	57,32	6,50	45,53	8,50	36,17	10,50	28,73
0,55	89,98	2,55	71,47	4,55	56,77	6,55	45,10	8,55	35,82	10,55	28,45
1,00	89,12	3,00	70,79	5,00	56,23	7,00	44,66	9,00	35,48	11,00	28,18
1,05	88,27	3,05	70,12	5,05	55,69	7,05	44,24	9,05	35,14	11,05	27,91
1,10	87,43	3,10	69,45	5,10	55,16	7,10	43,82	9,10	34,80	11,10	27,64
1,15	86,60	3,15	68,78	5,15	54,64	7,15	43,40	9,15	34,47	11,15	27,38
1,20	85,77	3,20	68,13	5,20	54,11	7,20	42,98	9,20	34,14	11,20	27,12
1,25	84,95	3,25	67,48	5,25	53,60	7,25	42,57	9,25	33,82	11,25	26,86
1,30	84,14	3,30	66,83	5,30	53,09	7,30	42,17	9,30	33,49	11,30	26,60
1,35	83,33	3,35	66,19	5,35	52,58	7,35	41,76	9,35	33,17	11,35	26,35
1,40	82,54	3,40	65,56	5,40	52,08	7,40	41,36	9,40	32,86	11,40	26,10
1,45	81,75	3,45	64,94	5,45	51,58	7,45	40,97	9,45	32,54	11,45	25,85
1,50	80,97	3,50	64,32	5,50	51,09	7,50	40,58	9,50	32,23	11,50	25,60
1,55	80,20	3,55	63,70	5,55	50,60	7,55	40,19	9,55	31,92	11,55	25,36
2,00	79,37	4,00	63,09	6,00	50,12	8,00	39,81	10,00	31,62	12,00	25,12

TABELA 2
CRESCIMENTO DO ^{99m}Tc ($t_{1/2}$ = 6,02 h)

h	FATOR	h	FATOR	h	FATOR
01	.096	21	.856	41	.950
02	.182	22	.866	42	.951
03	.259	23	.876	43	.952
04	.329	24	.885	44	.953
05	.392	25	.892	45	.954
06	.449	26	.899	46	.955
07	.500	27	.906	47	.956
08	.546	28	.911	48	.956
09	.587	29	.917	54	.959
10	.625	30	.921	60	.961
11	.658	31	.925	66	.962
12	.689	32	.929	72	.962
13	.716	33	.932	78	.963
14	.740	34	.935	84	.963
15	.762	35	.938	90	.963
16	.782	36	.941	96	.963
17	.800	37	.943	112	.963
18	.816	38	.945	118	.963
19	.831	39	.947	124	.963
20	.844	40	.948	130	.963

ipen

FONTE – Diretoria de Radiofarmácia (IPEN-CNEN/SP).

ANEXO B – Tabela de características gerais de resinas, alumina e dos cartuchos comerciais utilizados neste trabalho.

Tabela de características gerais de resinas e alumina

Sorvente	Cromatografia	Tipo	Matriz	Grupo ativo (matriz)	Contra-íons	% Ligação cruzada	Tamanho partícula	Capacidade	pH	Atividade Brockmann
DOWEX® 1X8	aniônico base forte	I	gel estireno-divinilbenzeno	Trialquilbenzil amônio	Cl^-	8	100 – 200 mesh	1.2 meq/mL	0-14	-
AG® 50WX8	catiônico ácido forte	-	poliestireno	sulfônico ($R\text{-}SO_3^-$)	H^+	8	100 – 200 mesh	1.7 meq/mL	0-14	-
Alumina Ácida Óxido de Alumínio 90	catiônica	estandartizado	óxido de alumínio	hidroxila livre	-	-	63 - 200 µm	-	9-10	II - III

Tabela de características gerais de cartuchos comerciais SepPak®.

Cartucho	Cromatografia	Matriz	Grupo ativo (matriz)	Contra-íons	Massa (mg)	Volume (mL)	Tamanho partícula (µm)	Tamanho poro (Å)	Capacidade	pH	Atividade Brockmann
SepPak® Plus Alumina Ácida	Fase Normal	óxido de alumínio	-	-	1710	1,2	50-300	120	-	4,5	≤ 1
SepPak® Plus Alumina Neutra	Fase Normal	óxido de alumínio	-	-	1710	1,2	50-300	120	-	7,5	≤ 1
SepPak® Plus Acell™ Plus QMA	aniônico forte	Polímero	Copolímero de acrilamida em síilica-diol	Cl^-	360	0,8	37-55	300	Pequenas moléculas 1,8-2,8 mEq/g	2-9	-
SepPak® Light Acell™ Plus QMA	aniônico forte	Polímero	Copolímero de acrilamida em síilica-diol	Cl^-	130	0,4	37 - 55	300	Pequenas moléculas 1,8-2,8 mEq/g	2-9	-

Tabela de características gerais de cartuchos comerciais da Alltech® e Dionex.

Cartucho	Cromatografia	TIPO	Matriz	Grupo ativo (matriz)	Contra-íons	Massa (mg)	Volume (mL)	Tamanho partícula (µm)	Tamanho poro (Å)	Capacidade	pH
Alltech® Maxi-Clean™ IC-Ag	catiônica	-	estireno-divinilbenzeno	sulfônico ($R\text{-}SO_3^-$)	Ag^+	-	1,5	75 -150	-	2.4 mEq/mL	4,5
Dionex OnGuard® II Ag 1.0 cc	catiônica	1.0 cc	-	sulfônico ($R\text{-}SO_3^-$)	Ag^+	-	-	-	-	2,0 – 2,2 mEq/cart.	0-14
Dionex OnGuard® II Ag 2.5 cc	catiônica	2.5 cc	-	sulfônico ($R\text{-}SO_3^-$)	Ag^+	-	-	-	-	5,0 -5,5 mEq/cart	0-14

ANEXO C - Comparação de diferentes processos de concentração de ^{99m}Tc.

Características	Blower (1993) [77]	Seifert et al (1994) [78]	Boyd (1997) [25]	Knapp et al. (1998) [58]	Knapp et al. (1998) [58]	Sarkar et al. (2001) [17]	Chattopadyay et al.(2002) [80]
^{99}Mo	(n,f) Mallinckrodt	(n,f) Rotop Elutec	(n,γ) Próprio	(n,f) Mallinckrodt	(n,f) Mallinckrodt	(n,γ) Próprio	(n,γ) Próprio
col. ger. gel MoZr (g)	-	-	jumbo 150 g	-	-	-	-
col. ger. alumina (g)	≤ 5	1 a 2	1	sr	sr	40	40 ~ 80
sistema de concentração	série catiônica aniônica	redução reoxidação	único fase normal	série catiônica aniônica	série catiônica aniônica	único aniônica	série aniônica AgCl
coluna catiônica	On guard AG	-	-	IC-H^+ Plus	IC-Ag Plus	-	-
coluna aniônica	BondElut SAX	-	alumina ácida	QMA Light	QMA Light	DEAE Cellulose	Dowex 1X8
solvente inicial (mL)	NaCl 0,9% (10 a 20)	$NaNO_3$ 0,9% H_2O_2/sol.amônia (50 a 100)	DIW (50) recirculação 3 a 4 vezes	NH_4OAc 0,3 mol.L^{-1} NH_4NO_3 0,01 mol.L^{-1} (10 a 15)	sol. NaCl 0,9% (12 a 15)	NH_4Oac 0,05 mol.L^{-1} AcOH 0,7 mol.L^{-1} (40)	NaCl 0,9% (50 a 70)
solvente final (mL)	NaCl 0,9% (2) NaCl 5% (1)	NaCl 0,9% (2 a 3)	NaCl 0,9% (5)	NaCl 0,9% (1)	NaCl 0,9% (1)	NaCl 0,9% (6)	NaI 0,2 mol.L^{-1} (5 a 6) NaCl 0,9% (6,5 a 7,8)
Efic. Sist. (%)	95	98,4	> 90	69 ± 1,2	84,2 ± 1,2	70 a 90	~ 86
fator de concentração	4,7 a 20	sr	20	17	17	7	7 a 9
tempo (min.)	< 10	sr	sr	< 10	< 10	45 a 60	~ 45

sr – sem referência

Continuação.

Características	Chattopadyay et al.(2002) [81]	Mushtaq (2003) [62]	Sarkar et al. (2004) [82]	Mushtaq (2004) [64]	Mansur et al (2006) [67]	Mushtaq e Haider (2008) [83]	Chattopadyay Das (2008) [84]
^{99}Mo	(n,γ) Solução	(n,f) (n,γ) Próprio	(n,γ) Próprio	(n,f) Drytec Pakgen	(n,f) (n,γ) Próprio	(n,f) Próprio	(n,γ) Próprio
col. ger. gel MoZr (g)	-	-	6 a 7	-	-	-	-
col. ger. alumina (g)	-	3 e 16	-	2 e 3	3 e 36	3	60
sistema de concentração	único aniônica	evaporação	único fase normal	único aniônica	série catiônica fase normal	vários eluentes	único aniônica
coluna catiônica	-	-	-	-	AG 50WX12	-	-
coluna aniônica	Dowex 1X8	-	alumina ácida	QMA	alumina ácida	-	Dowex 1X8
solvente inicial (mL)	$Na_2[^{99}Mo]MoO_4$ (5 a 15)	acetona (10 e 30)	DIW (10 a 20)	ácido acético 0,7 mol.L^{-1} NaCl 0,0225mol.L^{-1} (10)	NaCl 0,9% (10 e 60)	-	NaCl 0,9% (60)
solvente final (mL)	vários eluentes purificação	NaCl 5 a 7 mg 24 a 30 mg	NaCl 0,9% (3)	NaCl 0,9% (2)	NaCl 0,9% (1)	Na_2SO_4 0,7 mol.L^{-1} Na_2SO_4 0,02 mol.L^{-1}+ NaCl 0,13 mol.L^{-1} (2)	TBAB 0,5 mmol.L^{-1} (cloreto de metila) (5) NaCl 0,9 % (5)
Efic. Sist. (%)	75 a 85	90 a 95	75 a 87	~ 90	95 a 99 85 a 95	> 80 % ^{99m}Tc (2)	90
fator de concentração	sr	10	4	4,5	> 51 > 9	sr	variável
tempo (min.)	45	sr	3 a 5	10	5 e 15	sr	30

sr – sem referência

Continuação.

Características	Chattopadyay et al.(2008) [85]	Presente trabalho	Presente trabalho	Presente trabalho
^{99}Mo	(n,γ) Solução	(n,γ) IPEN-CNEN/SP	(n,γ) IPEN-CNEN/SP	(n,γ) IPEN-CNEN/SP
col. ger. gel MoZr (g)	-	2	2	2
col. ger. alumina (g)	-	-	-	-
sistema de concentração	série aniônica alumina ácida	único aniônica	série catiônica aniônica	série catiônica aniônica
coluna catiônica	-	-	Alltech IC-Ag	Dionex 2,5 cc
coluna aniônica	Dowex 1X8	QMA	QMA	QMA
solvente inicial (mL)	$Na_2[^{99}Mo]MoO_4$ (10 a 30)	DIW (10)	NaCl 0,9 % (10)	NaCl 0,1 % (10)
solvente final (mL)	TBAB 0,63 $mmol.L^{-1}$ (5) NaCl 0,9 % (5)	NaCl 0,9 % (3)	NaCl 0,9 % (4)	NaCl 0,9 % (4)
Efic. Sist. (%)	90	88	92	90
fator de concentração	sr	3	2,5	2,5
tempo (min.)	20	~ 10	~ 20	~ 30

sr – sem referência

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SAHA, G.B. ***Fundamentals of Nuclear Pharmacy***. 4.ed. New York, N.Y.: Springer-Verlag, 1998. cap. 3, Instruments for radiation detection and measurement gas-filled detectors. p. 31-45.

2. MAZZI, U. ^{99m}Technetium chemistry. In: ZOLLE, I. (Ed). ***Technetium-99m Pharmaceuticals.*** Berlin: Springer, 2007, p.7-20.

3. BANERJEE, S.; PILLAI, M.R.A.; RAMAMOORTHY, N. Evolution of Tc-99m in diagnostic radiopharmaceuticals. ***Seminars in Nuclear Medicine***, v.31, n.4, p. 260 – 277, 2001.

4. SAHA, G.B. ***Fundamentals of Nuclear Pharmacy***. 5.ed. New York, N.Y.: Springer-Verlag, 2004. cap. 6, Radiopharmaceuticals and methods. p. 79-109.

5. http://www.ipen.br/sitio/?idm=115. Acesso em: 04 maio 2009.

6. RÖSCH, F.; KNAPP, F.F.R. Radionuclide generators. In: VÉRTES, A.; NAGY, S.; KLENCSÁR, Z. (Ed). ***Radiochemistry and radiopharmaceutical chemistry in life sciences***. Dordrecht/Boston/London: KLuwer Academic Publishers, 2003, v.4, p.81-118.

7. RICHARDS, P.; TUCKER, W.D.; SRIVASTAVA, S.C. Technetium – 99m. An historical perspective. ***Int. J. Appl. Radiat. Isot.***, v.33, p.793–799, 1982.

8. BOYD, R.E. Technetium – 99m generators – the available options. ***Int. J. Appl. Radiat. Isot.***, v.33, p.801–809, 1982.

9. BOYD, R.E. Molybdenum – 99: Technetium – 99m Generator. ***Radiochimica Acta***, v.30, p.123–145, 1982.

10. VUČINA, J.; NIKOLIĆ, N.; PETROVIĆ, D. Technetium-99m in production and use. ***Nuclear Technology & Radiation Protection***, v. 24, p.68-73, 2009.

11. SCHOLTEN, B.; LAMBRECHT, R.M.; COGNEAU, M.; RUIZ, H.V.; QAIM, S.M. Excitation functions for the cyclotron production of ^{99m}Tc and ^{99}Mo. ***Applied Radiation and Isotopes***, v.51, p.69-80, 1999.

12. QAIM, S.M. Nuclear data relevant to the production and application of diagnostic radionuclide. ***Radiochimica Acta***, v.89, p.223–232, 2001.

13. BOYD, R.E. Technetium Generators: Status and Prospects. ***Radiochimica Acta***, v.41, p.59–63, 1987.

14. COLLINS,C.H. Princípios básicos de cromatografia. In: COLLINS,C.H.; BRAGA, G.L.; BONATO, P.S. ***Fundamentos de cromatografia***. Campinas, SP:Editora Unicamp, 2006, p.17-45.

15. MOLINSKI, V.J. A review of ^{99m}Tc generator technology. ***Int. J. Appl. Radiat. Isot.***, v.33, p. 811–819, 1982.

16. ZOLLE, I. Performance and quality control of the ^{99}Mo/^{99m}Tc generator. In: ZOLLE, I. (Ed). ***Technetium-99m Pharmaceuticals***. Berlin: Springer, 2007, p.77-90.

17. SARKAR, S.K.; ARJUN, G.; SARASWATHY, P.; RAMAMOORTHY, N. Post-elution concentration of $^{99}Tc^{m}O_4^-$ by a single anion exchanger column: II. Preparation and evaluation of jumbo alumina column chromatographic generator for $^{99}Tc^{m}$. ***Nuclear Medicine Communications***, v.22, p. 389-397, 2001.

18. EVANS, J.V.; MOORE, P.W.; SHYING, M.E.; SODEAU, J.M. Zirconium Molybdate gel as a generator for technetium – 99m – I. The concept and its evaluation. ***Applied Radiation and Isotopes***, v.38, p. 19–23, 1987.

19. MORAES, V. ***Estudo do desempenho de géis de molibdênio formados com diferentes cátions no preparo de geradores de ^{99}Mo-^{99m}Tc***. 2005. Tese (Doutorado) – Instituto de pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

20. SILVA, N.C. ***Estudo e otimização das condições de preparo do gel de molibdato de zircônio usado nos geradores de ^{99}Mo – ^{99m}Tc***. 2001. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

21. MAOLIANG, L. ***Production of gel-type Tc-99m generator for nuclear medicine***. São Paulo, SP: Lecture of IAEA Expert Mission for Brazil, 1996.

22. EVANS, J.V.; PILLI, L.; MATTHEEWS, G.H. ***Technetium-99m generators***. US PAT. 4280053, July. 21, 1981.

23. MOORE, P.W.; SHYING, M.E.; SODEAU, J.M.; EVANS, J.V.; MADDALENA, D.J.; FARRINGTON. Zirconium molybdate gel as a generator for technetium – 99m – II. High activity generators. ***Applied Radiation and Isotopes***, v.38, n. 1, p. 25–29, 1987.

24. ALILUDIN, Z.; OHKUBO, M.; KUSHITA, K. Preparation of zirconium molybdate gel for ^{99m}Tc gel generator. ***JAERI-M-88-167***, p.23, 1988.

25. BOYD, R.E. The Gel generator: a viable alternative source of ^{99m}Tc for nuclear medicine. ***Applied Radiation and Isotopes***, v.48, n.8, p.1027 – 1033, 1997.

26. MELICHAR, F.; SVOBODA, K. Inorganic sorbents in ^{99m}Tc generator. ***Jardena Energie***, v. 36, n.11, p. 415-421, 1990.

27. SO, L.V. Preparation of gel type chromatographic ^{99m}Tc generators using titanium-molybdate and zirconium-molybdate columns containing (n,γ)^{99}Mo. ***IAEA's Research Co-ordination Meeting***, Bombay, India, 26-30 March, 1990.

28. EL-ABSY, M.A.; EL-NAGGAR, M.; AUDAH, A.I. Technetium-99m generators based on neutron irradiated 12 molybdocerato as column matrix. ***Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry***, v.183, n.2, p. 339-350, 1994.

29. KNAPP Jr, F.F.R.; MIRZADEH, S. The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. ***Eur. J. Nucl. Med.***, v.21, n.10, p. 1151-1165, 1994.

30. SO, L.V. Development of alternative technologies for gel-type chromatographic Tc-99m generator. ***IAEA's Research Co-ordination Meeting***, Vienna, Austria, 3-6 May, 1994.

31. IAEA-TECDOC-852. Alternative technologies for ^{99}Tc^{m} generators. ***Final Report of a Co-ordinate Research Programme 1990-1994***. Vienna, Austria, 1995.

32. EL-KOLAY, M.T.; TALAAT, H.; BOTROS, N. A modified ^{99}Mo-^{99m}Tc generator on zirconium molybdo-phosphate-^{99}Mo gel. vol. 3. ***Proceedings of the Sixth Conference of Nuclear Sciences and Applications***, Egypt, 1996, v.1-4, p. 124.

33. SAVUSHKIN, I.A.; GOURKO, O.B.; RAVKOVA, E.I. Development and justification of a scheme for commercial supply of radiopharm preparation ^{99m}Tc using centralized Zr-Mo Gel-Generator. In: MODERN TRENDS IN RADIOPHARMACEUTICALS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY, IAEA-TECDOC-1029, ***Proceedings of a Symposium held in Lisbon, Portugal, 30 march-3 april, 1998***, Vienna, Austria: IAEA, 1998. p. 373-383.

34. SARASWATHY, P.; SARKAR, S.K.; PATEL, R.R.; ARORA, S.S.; ARJUN, G.; NARASIMHAN, D.V.S.; RAMAMOORTHY, N. Evaluation of preparation and performance of gel column $^{99}Tc^{m}$ generators based on zirconium molybdate-^{99}Mo. In: MODERN TRENDS IN RADIOPHARMACEUTICALS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY, IAEA-TECDOC-1029, ***Proceedings of a Symposium held in Lisbon, Portugal, 30 march-3 april, 1998***, Vienna, Austria: IAEA, 1998. p. 385-397.

35. SARASWATHY, P.; SARKAR, S.K.; PATEL, R.R.; ARORA, S.S.; NARASIMHAN, D.V.S. ^{99m}Tc gel generators based on zirconium molybdate-^{99}Mo: I. Process standardization for production. ***Radiochimica Acta***, v.83, p. 97–102, 1998.

36. SARASWATHY, P.; SARKAR, S.K.; RAMAMOORTHY, N.; ARJUN, G.; PATEL, R.R. ^{99m}Tc gel generators based on zirconium molybdate-^{99}Mo: II. Evaluation of preparation and performance. ***Radiochimica Acta***, v.83, p. 103–107, 1998.

37. NIETO, R.C. ***Estudo da ativação de alvos de Mo para a para a produção de pela reação nuclear $^{98}Mo(n,\gamma)^{99}Mo$ e comportamento das impurezas radionuclídicas do processo***. 1998. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

38. BOYD, R.E. The gel generator option. In: IAEA-TECDOC-1065. ***Production technologies for molybdenum-99 and technetium-99m***. Vienna, Austria: IAEA, 1999. p. 147-155.

39. OSSO, J.A.Jr.; SILVA, N.C.; LIMA, A.L.V.P.; LANDINI, L.; NIETO, R.C.E.; MORAES, V. Development of ^{99}Mo-^{99m}Tc gel type generators at IPEN-CNEN/SP. ***World Journal of Nuclear Medicine***, n. 17, 2002.

40. NIETO, R.C.; OSSO Jr.; J.A.J. Titanium molybdate gel as a generator for technetium-99m: preparation and perspectives. ***World Journal of Nuclear Medicine***, v.1 (suppl.2), p. 315-316, 2002.

41. MONROY-GUZMÁN, F.; DIÁZ-ARCHUNDIA, L.V.; CONTRERAS RAMÍREZ, A. Effect of Zr:Mo ratio on ^{99m}Tc generator performance based on zirconium molybdate gels. ***Applied Radiation and Isotopes***, v.59, p. 27– 34, 2003.

42. NIETO, R.C. ***Estudos do efeito da irradiação em um reator nuclear, de alvos contendo Mo utilizados para o preparo do gel de ^{99}Mo, material constituinte dos geradores de ^{99}Mo-^{99m}Tc***. 2004. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

43. YISHU, L. The performance of gel technetium-99m generator. In: ***Proceeding of the FNCA 2002 Workshop on Utilization of Research Reactor***, Indonesia, January 13-17, 2003. p. 55-59.

44. SARASWATHY, P.; SARKAR, S.K.; ARJUN, G.; NANDY, S.K.; RAMAMOORTHY, N. ^{99m}Tc gel generators based on zirconium molybdate-^{99}Mo: III. Influence of preparatory conditions of zirconium molybdate-^{99}Mo gel on generator performance. ***Radiochimica Acta***, v.92, p. 259–264, 2004.

45. SARKAR, S.K.; SARASWATHY, P.; ARJUN, G.; RAMAMOORTHY, N. High radioactive concentration of ^{99m}Tc from a zirconium [^{99}Mo]molybdate gel generator using an acidic alumina column for purification and concentration. ***Nuclear Medicine Communications***, v.25, n.6, p. 609-614, 2004.

46. MORAES, V. ***Estudos do desempenho de géis de molibdênio formados com diferentes cátions no preparo de geradores de ^{99}Mo-^{99m}Tc***. 2005. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

47. MORAES, V.; MARCZEWSKI, B.; DIAS, C.R.; OSSO Jr.; J.A. Study of gels of molybdenum with cerium in the preparation of generators of ^{99}Mo-^{99m}Tc. ***Brazilian Archives of Biology and Technology***, v.48, p. 51-56, 2005.

48. SARKAR, S.K.; KOTHALKAR,C.; NASKAR, P.; ARJUN, G.; SARASWATHY, P.; DEY, A.C.; MEERA, V. Experience with the preparation of ^{99}Mo-^{99m}Tc gel generator and supply to hospitals. ***Indian Journal of Nuclear Medicine***, v.21, n.4, p. 79, 2006.

49. MONROY-GUZMÁN, F.; ARRIOLA, H.; ORTEGA ÁLVAREZ, I.; CORTÉS ROMERO, O.; DIÁZ-ARCHUNDIA, L.V. Determination of Mo, W and Zr in molybdates and tungstates of zirconium and titanium. ***Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry***, v.271, n.3, p. 523-532, 2007.

50. MONROY-GUZMÁN, F.; CORTES ROMERO, O.; DÍAZ VELÁZQUEZ, H. Titanium molybdate gels as matrix of ^{99}Mo/^{99m}Tc generators. ***Journal of Nuclear and Radiochemical Sciences***, v.8, n.1, p. 11-19, 2007.

51. RAMAMOORTHY, N.; PILLAI, M.R.A.; JIN, J.; HAJI-SEID, S.M. IAEA activities in support of production and utilization of radioisotope labelled compounds. ***Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals***, v.27, p. 43-55, 1998.

52. DILWORTH, J.R.; PARROTT, S. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. ***Chemical Society Reviews***, v.50, p. 312-317, 2007.

53. KAMIOKI, H.; MIRZADEH, S.; LAMBRECHT, R.M.; KNAPP Jr, R.; DADACHOVA,K. $^{188}W \rightarrow ^{188}Re$ Generator for biomedical applications. ***Radiochimica Acta***, v.65, p. 39–46, 1994.

54. LISIC, E.C.; CALLAHAN, A.P.; MIRZADEH, S.; KNAPP, F.F.Jr. The tandem tungsten-188/rhenium-188 perrhenate/perrhenic acid generator system. ***Radioactivity and Radiochemistry***, v. 3, p.42, 1992.

55. KNAPP Jr, F.F.; LISIC, E.C.; MIRZADEH, S.; CALLAHAN, A.P. ***Tungsten-188/carrier-free rhenium-188 perrhenic acid generator system***. US PAT. 5186913, Feb. 16, 1993.

56. SINGH, J.; REGHEBI, K.; LAZARUS, C.R.; CLARKE, S.E.M.; CALLAHAN, A.P.; KNAPP Jr, F.F.; BLOWER, P.J. Studies on the preparation and isomeric composition of ^{186}Re- and ^{188}re-pentavalent rhenium dimercaptosuccinic acid complex. ***Nuclear Medicine Communications***, v.14, p. 197-203, 1993.

57. GUHLKE, S.; BEETS, A.L.; BIERSACK, H.-J.; KNAPP Jr, F.F.R. Elution of Re-188 from W-188/Re-188 generators with salts of weak acids permits efficient concentration to low volumes using a new tandem cation/anion exchange system. ***J. Nucl. Med.***, v. 38(suppl), p. 125, 1997.

58. KNAPP Jr, F.F.; BEETS, A.L.; MIRZADEH, S.; GUHLKE, S. Use a new tandem cation/anion exchange system with clinical-scale generators provides high specific volume solutions of technetium-99m and rhenium-188. In: MODERN TRENDS IN RADIOPHARMACEUTICALS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY, IAEA-TECDOC-1029, ***Proceedings of a Symposium held in Lisbon, Portugal, 30 march-3 april, 1998***, Vienna, Austria: IAEA, 1998. p. 419-425.

59. KNAPP Jr, F.F. The development and use of radionuclide generators in nuclear medicine – recent advances and future perspectives. In: MODERN TRENDS IN RADIOPHARMACEUTICALS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY, IAEA-TECDOC-1029, ***Proceedings of a Symposium held in Lisbon, Portugal, 30 march-3 april, 1998***, Vienna, Austria: IAEA, 1998. p. 485-495.

60. KNAPP Jr, F.F., GUHLKE, S.; BEETS, A.L.; LIN, W-Y.; STABIN, M.; AMOLS, H.; WEINBERGER, J. Endovascular beta irradiation for prevention of restenosis using solution radioisotopes: pharmacologic and dosimetric properties of rhrnium-188 compounds. ***Cardiovascular Radiation Medicine***, v. 1, n. 1, p. 86-97, 1999.

61. GUHLKE, S.; BEETS, A.L.; OETJEN, K.; MIRZADEH, S.; BIERSACK, H.-J.; KNAPP Jr, F.F.R. Simple new method for effective concentration of ^{188}Re solutions from alumina-based ^{188}W-^{188}Re generator. ***J. Nucl. Med.***, v. 41, n. 7, p. 1271-1278, 2000.

62. MUSHTAQ, A. Preparation of high specific-volume solutions of technetium-99m and rhenium-188. ***Applied Radiation and Isotopes***, v.58, p.309–314, 2003.

63. OH, S.J.; MOON, D.H.; LEE, W.W.; PARK, S-W.; HONG, M-K.; PARK, S-J.; SHIN, D-I.; LEE, H.K. Automated preparation of ^{188}Re-labeled radiopharmaceuticals for endovascular radiation therapy. ***Applied Radiation and Isotopes***, v.59, p.225–230, 2003.

64. MUSHTAQ, A. Concentration of $^{99m}TcO_4^-$/$^{188}ReO_4^-$ by a single, compact, anion exchange cartridge. ***Nuclear Medicine Communications***, v.25, n.9, p. 957-962, 2004.

65. JÄCKEL, B.; CRIPPS, R.; GÜNTAY, S.; BRUCHERTSEIFER, H. Development of semi-automated system for preparation of ^{188}Re aqueous solutions of high and reproducible activity concentrations. ***Applied Radiation and Isotopes***, v.63, p.299–304, 2005.

66. KUZNETSOV, R.A.; KLIMOV, S.I.; TETUKOVA, N.V.; GUBANOVA, N.N. Re-188 concentrating system. In: DEVELOPMENT OF GENERATORS TECHNOLOGIES FOR THERAPEUTIC RADIONUCLIDES, ***2nd RCM on the IAEA CRP in Milan,*** Italy, 3-7 april, 2006, p. 1-13.

67. MANSUR, M.S.; MUSHTAQ, A.; JEHANGIR, M. Concentration of ^{99m}Tc-pertechnetate and ^{188}Re-perrhenate. ***Radiochimica Acta***, v. 94, p. 107–111, 2006.

68. NOVOTNY, D.; WAGNER, G. Automation in generator technology. Technological recommendations for the development and production of sterile generators and the post elution concentration. In: DEVELOPMENT OF GENERATORS TECHNOLOGIES FOR THERAPEUTIC RADIONUCLIDES, ***3nd RCM on the IAEA CRP in Daejeon,*** Korea, 8-12 october, 2007, p. 1-20.

69. ILLER, E.; ZELEK, Z.; KONIOR, M.; SAWLEWICZ, K.; STANISZEWSKA, J.; MIKOLAJCZAK, R.; KARCZMARCZYK, U. Technological line for production of carrier free ^{188}Re in the form of sterile isotonic solution of sodium perrhenate (VII). In: TRENDS IN RADIOPHARMACEUTICALS (ISTR-2005), vol. 1, ***Proceedings of a Symposium held in Vienna, Austria, 14-18 november, 2005***, Vienna, Austria: IAEA, 2007. p. 323-331.

70. LUO, T-Y.; LO, A-R.; HSIEH, B-T.; LIN, W-J. A design for automatic preparation of highly concentrated ^{188}Re-perrhenate solutions. ***Applied Radiation and Isotopes***, v.65, p. 21–25, 2007.

71. MUSHTAQ, A.; BUKHARI, T.H.; KHAN, U. Extraction of medically interesting ^{188}Re-perrhenate in methyl ethyl ketone for concentration purposes. ***Radiochimica Acta***, v. 95, p. 535–537, 2007.

72. JEONG, J.M.; KNAPP Jr, F.F.R. Use of the Oak Ridge National Laboratory tungsten-188/rhenium-188 HDD/lipiodol complex for trans-arterial liver cancer therapy. ***Seminars in Nuclear Medicine***, v. 38, n. 2, 2008.

73. WUNDERLICH, G.; HARTMANN, H.; ANDREEFF, M.; KOETZERKE, J. A semi-automated system for concentration of rhenium-188 for radiopharmaceutical applications. ***Applied Radiation and Isotopes***, v. 66, p. 1876–1880, 2008.

74. SARKAR, S.S.; VENKATESH, M.; RAMAMOORTHY, N. Evaluation of two methods for concentrating perrhenate (^{188}Re) eluates obtained from ^{188}W-^{188}Re generator. ***Applied Radiation and Isotopes***, v. 67, p. 234–239, 2009.

75. SO, L.V.; NGUYEN, C.D.; PELLEGRINI, P.; BUI, V.C. Polymeric titanium oxychloride sorbent for ^{188}W/^{188}Re nuclide pair separation. ***Separation Science and Technology***, v. 44, n.5, p. 1074-1098, 2009.

76. CHAKRAVARTY, R.R.; DASH, A.; RAM, R.; PAMALE,Y.; VENKATESH, M. Use of nano crystalline zirconia for post elution concentration of ^{188}Re obtained from indigenously developed titanium tungstate based ^{188}W/^{188}Re gel generator. ***Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals***, v.52, n. S1, early view, 2009

77. BLOWER, P.J. Extending the life of a ^{99}Tc^{m} generator: a simple and convenient method for concentrating generator eluate for clinical use. ***Nuclear Medicine Communications***, v.14, p. 995-997, 1993.

78. SEIFERT, S.; WAGNER, G.; ECKARDT, A. Highly concentrated [^{99m}Tc] pertechnetate solutions from (n,γ)^{99}Mo/^{99m}Tc generators for nuclear medical use. ***Applied Radiation and Isotopes***, v. 45, n. 5, p. 577–579, 1994.

79. SARKAR, S.K.; ARJUN, G.; SARASWATHY, P.; RAMAMOORTHY, N. Post-elution concentration of $^{99m}TcO_4^-$ by a single anion exchanger column I: Feasibility of extending the useful life of column chromatographic ^{99m}Tc generator. ***Applied Radiation and Isotopes***, v. 55, p. 561–567, 2001.

80. CHATTOPADHYAY, S.; DAS, M.K.; SARKAR, S.K.; SARASWATHY, P.; RAMAMOORTHY, N. A novel ^{99m}Tc delivery system using $(n,\gamma)^{99}Mo$ adsorbed on a large alumina column in tandem with Dowex-1 and AgCl columns. ***Applied Radiation and Isotopes***, v. 57, p. 7–16, 2002.

81. CHATTOPADHYAY, S.; DAS, M.K.; SARKAR, S.K.; RAMAMOORTHY, N. Separation of pertechnetate from molybdate by anion-exchange chromatography: Recovery of ^{99m}Tc from $(n,\gamma)^{99}Mo$ and suitability for use in central radiopharmacy (CRPh). ***Radiochimica Acta***, v. 90, p. 417–421, 2002.

82. SARKAR, S.K.; SARASWATHY, P.; ARJUN, G.; RAMAMOORTHY, N. High radioactive concentration of ^{99m}Tc from a zirconium [^{99}Mo]molybdate gel generator using an acidic alumina column for purification and concentration. ***Nuclear Medicine Communications***, v. 5, n. 6, p. 609-614, 2004.

83. MUSHTAQ, A.; HAIDER, I. Sodium sulfate as an eluant for concentrated solution of pertechnetate. ***Applied Radiation and Isotopes***, v. 66, p. 1079–1082, 2008.

84. CHATTOPADHYAY, S.; DAS, M.K. A novel technique for the effective concentration of ^{99m}Tc from a large alumina column loaded with low specific-activity (n,γ)- produced ^{99}Mo. ***Applied Radiation and Isotopes***, v. 66, p. 1295–1299, 2008.

85. CHATTOPADHYAY, S.; DAS, S.S.; DAS, M.K.; GOOMER, N.C. Recovery of ^{99m}Tc from $Na_2[^{99}Mo]MoO_4$ solution obtained from reactor-produced $(n,\gamma)^{99}Mo$ using a tiny Dowex-1 column in tandem with small alumina column. ***Applied Radiation and Isotopes***, v. 66, n. 12, p. 1814–1817, 2008.

86. OSSO Jr., J. A.; OLIVEIRA, A.; MARCZEWSKI, B. S.; MORAES, V.; CAMARGO, F.; NIETO, R.C.; SILVA, N. C.; LIMA, L. C. P.; FAINTUCH, B. L.; MENGATTI, J.; BORTOLETI, E.; SOSA, N. P.; DA SILVA, C. P. G. Development of radionuclide generator technologies for therapeutic radionuclides: current status at IPEN – Brazil. In: DEVELOPMENT OF GENERATORS TECHNOLOGIES FOR THERAPEUTIC RADIONUCLIDES, ***RCM on the IAEA CRP in Vienna, Austria, 4-9 october, 2004***, p. 1-9.

87. NATIONAL RESEARCH COUNCIL OF THE NATIONAL ACADEMIES. Alternative Molybdenum-99 production processes. In: ***Medical isotope production without highly enriched uranium***. Washington, D.C.: The National Academies Press, 2009, Appendix D, p. 185-189.

88. ACAR, M.E.D. ***Gerador de ^{99}Mo-^{99m}Tc – Estudo de seu desempenho e qualidade***. 1987. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

89. KELLER, C. ***Radioquímica***. 1.ed. Recife, PE: Ed. Universitária Universidade Federal de Pernambuco, 1981. cap. 4, Medidas das radiações nucleares. p. 113-141.

90. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. ***Official monographs: USP 30, sodium pertechnetate Tc^{99m} injection.*** Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, 2007. NF 25, v. 3, p.3284-3285.

91. EUROPEAN PHARMACOPOEIA 5.0. ***Sodium pertechnetate (^{99m} Tc) injection (fission) and (non-fission).*** Strasbourg: Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia , 2004, n. 50, p.847-849.

92. ERDTMANN, G.; SOYKA, W. The gamma-ray lines of radionuclides, ordered by atomic and mass number. Part I. Z= 2–57 (Helium-lanthanum). ***Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry***, v. 26, n. 2, p. 375-495, 1975.

93. ERDTMANN, G.; SOYKA, W. The gamma-ray lines of radionuclides, ordered by atomic and mass number. Part II. Z= 58−100 (Cerium-Fermium). ***Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry***, v. 27, n. 1, p. 137-286, 1975.

94. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução n. 154, de 15 de junho de 2004. Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise**. Brasília: Diário Oficial da União, 2006.

95. MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Resolução CONAMA n° 20, de 18 de junho de 1986**. **Estabelece a classificação de águas doces, salobras e salinas**. Brasília: Diário Oficial da União, 1986.

96. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. ***Official monographs: USP 30, Indium In 111 chloride solution.*** Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, 2007. NF 25, v. 2, p.2344-2345.

97. FAUST, R.A. ***Toxicity summary for silver***. Oak Ridge,TN: Oak Ridge Reservation Enviromental Restoration Program, 1992.

98. BEATY, R.D.; KERBER, J.D. ***Concepts, Instrumentation and Techniques in Atomic Absorption Spectrophotometry***. 1.ed. Norwalk, USA: The Perkin-Elmer Corporation, 1993. cap. 1, Theoretical concepts and definitions. p. 1-1 – 1-7.

99. http://www.ufscar.br/dq-gaia/images_2007/ICPOES_Parte1.pdf Acesso em: 08 maio 2009.

100. MENDHAM, J.; DENNEY, R.C.; BARNES, J.D.; THOMAS, M. ***Vogel – Análise Química Quantitativa***. 6.ed. Rio de Janeiro, RJ: LTC Editora, 2002. cap. 16, Espectroscopia de emissão atômica. p. 344-350.

101. AQUINO NETO, F.R.; NUNES, D.S.S. ***Cromatografia: princípios básicos e técnicas afins***. 1.ed. Rio de Janeiro, RJ: Interciência, 2003. cap. 1-4, p. 3-68.

102. SPADARO, A.C.C. Cromatografia por troca iônica. In: COLLINS,C.H.; BRAGA, G.L.; BONATO, P.S. ***Fundamentos de cromatografia***. Campinas, SP:Editora Unicamp, 2006, p.103-137.

103. LANÇAS, F.M. ***Extração em fase sólida (SPE)***. 1.ed. São Carlos, S.P.: Rima Editora, 2004. cap. 1-3, v. 4, p. 1-43.

104. CALVO, W.A.P. ***Desenvolvimento do sistema de irradiação em um irradiador multipropósito de Cobalto-60 tipo compacto***. 2005. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

105. KUZNETSOV, R.A.; TARASOV, Y.; ROMANOV, A.; PAKHOMOV, A.; KLIMOV, S.I.; LEBEDEV, V.; BARANOV, A.; GAVRILOV, V.; IVANOVA, T. Development of ^{188}W production technology. In: THERAPEUTIC RADIONUCLIDE GENERATORS: $^{90}Sr/^{90}Y$ AND $^{188}W/^{188}Re$ GENERATORS, ***Technical Report Series n° 470***, Vienna: IAEA, 2009. p. 187-199.