



AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO

**ESTUDO E OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE PREPARO DO  
GEL DE MOLIBDATO DE ZIRCÔNIO USADO NOS  
GERADORES DE  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$**

**NESTOR CONCEIÇÃO DA SILVA**

Dissertação apresentada como parte  
dos requisitos para obtenção do Grau  
de Mestre em Ciências na Área de  
Tecnologia Nuclear - Aplicações

Orientador:  
Dr. João Alberto Osso Jr.

**São Paulo  
2001**

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

**ESTUDO E OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE PREPARO DO  
GEL DE MOLIBDATO DE ZIRCÔNIO USADO NOS GERADORES  
DE  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .**

**NESTOR CONCEIÇÃO DA SILVA**



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

**Orientador:**  
**Dr. João Alberto Osso Jr.**

**SÃO PAULO**  
**2001**

## AGRADECIMENTOS

Ao IPEN, do qual sou servidor lotado no Centro de Radiofarmácia (CR), por viabilizar este trabalho.

Ao Dr. João Alberto Osso Jr., pela orientação deste trabalho, pelos valiosos conhecimentos e experiências transmitidos, pelo profissionalismo e humanidade ao tratar as dificuldades que tive em conciliar atividades rotineiras e científicas, pela sincera amizade e competência ao mostrar-me como passar pelas teorias, aplicação das técnicas e concluir este trabalho.

Ao meu pai e minha mãe (em memória), pelos ensinamentos passados, que me levam a viver com dignidade e pelos esforços realizados objetivando minha formação acadêmica e profissional.

Aos meus familiares, pelo apoio integral e por facilitarem, dentro de suas possibilidades, as ações que levaram a conclusão deste trabalho.

Aos meus amigos, por acreditar sempre nas minhas possibilidades e compreender a minha ausência entre eles enquanto desenvolvia este trabalho.

À Dra. Constância Pagano Gonçalves da Silva, que nas atribuições de chefe do Centro de Radiofarmácia e coordenadora do projeto para produção dos geradores via gel no IPEN, concordou com a realização deste trabalho.

Ao MSc. Jair Mengatti, chefe da divisão de produção do CR, por entender a importância da realização deste trabalho.

Ao Dr. João Alberto Osso Jr. e Ana Lúcia Vilela Pinheiro Lima, pesquisadores que atuam no projeto de produção rotineira dos geradores via gel (do qual tenho a felicidade de fazer parte), pelo exemplo de como se trabalha em equipe, pelas experiências transmitidas e pela troca de informações que tanto enriqueceram este trabalho.

Aos amigos Renata Corrêa Nieto, Adriana Correia de Velosa e Eglair Vascão Jr., pela convivência harmoniosa no período em que desenvolveram suas atividades na área de mestrado e iniciação científica dentro do projeto gel, pela troca de informações e conhecimentos de grande contribuição no contexto deste trabalho.

À Renata Corrêa Nieto, por dedicar parte do seu precioso tempo na formatação deste trabalho.

À Vanessa Moraes, Liliane Landini, Tatiana Lavinias, Luciana Farias de Lion, Carla Roberta de Barros Rodrigues Dias, Patrícia de Andrade Martins, Lucilena Rebêlo Monteiro e Luís Alberto Pereira Dias, pelas palavras sempre de incentivo e pelo apoio na área de informática, em algumas etapas deste trabalho.

Aos colegas do CR, pelo incentivo e apoio sempre prestados, em particular aos que dividem tarefas comigo, pela compreensão quando atrasei ou adiantei tarefas ao dedicar tempo na realização deste trabalho.

Aos funcionários do IPEN que contribuíram de uma maneira ou de outra na realização deste trabalho, em particular ao grupo da Radioquímica e do antigo ME.

O problema mais importante que deve ser resolvido pela mente científica é como libertar a humanidade das limitações políticas, sociais e econômicas, assim como dar-lhes uma compreensão mais pura e ampla da humanidade

ALFRED STOCK (1876-1946) Químico Polonês

# ESTUDO E OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE PREPARO DO GEL DE MOLIBDATO DE ZIRCÔNIO USADO NOS GERADORES DE $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

NESTOR CONCEIÇÃO DA SILVA

## RESUMO

O gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  tipo gel tem sido uma importante alternativa para o suprimento do radioisótopo mais utilizado em aplicações médicas, o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . O objetivo deste trabalho foi definir as melhores condições de preparo do gel, para proporcionar o melhor desempenho de um gerador de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tipo gel, a partir do estudo das variáveis do processo, e uma vez definidas, inseri-las no procedimento experimental do projeto em andamento no IPEN. Atualmente, o  $^{99}\text{Mo}$  usado nos geradores é importado e produzido pela fissão do  $^{235}\text{U}$ . No método descrito neste trabalho, o  $^{99}\text{Mo}$  foi produzido pela reação  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ , a partir da irradiação do  $\text{MoO}_3$ , no Reator Nuclear IEA-R1m do IPEN, e posteriormente submetido à reação química com o Zircônio, sob condições adequadas, para formar o gel de molibdato de zircônio. Foram preparados 36 lotes do gel, para estudar variáveis como: ordem de adição dos reagentes, pH final da solução que contém o gel, temperatura de reação, concentração das soluções de Mo e Zr e concentração da solução de NaOH. Foram feitos 3 lotes utilizando as variáveis que apresentaram os melhores resultados quando estudadas isoladamente, 1 lote utilizando  $\text{MoO}_3$  irradiado e 1 preparado a partir do Mo metálico. Os resultados mostraram que é possível melhorar as condições de preparo, e que o gel preparado com o  $\text{MoO}_3$  irradiado apresenta o desempenho e qualidade necessários para uso no gerador de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

**STUDY AND OPTIMIZATION OF THE CONDITIONS FOR THE  
PREPARATION OF THE GEL OF ZIRCONIUM MOLYBDATE USED IN  
THE  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  GENERATORS.**

**NESTOR CONCEIÇÃO DA SILVA**

**ABSTRACT**

The gel type generator of  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  has been an important alternative for the supply of the most used radioisotope in clinical applications,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . The objective of this work was to define the best preparation conditions of the gel that will allow the best performance of a  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  gel type generator, from the study of the process variables that once defined, introduce them in the experimental procedure of the project under way at IPEN. Nowadays the  $^{99}\text{Mo}$  employed in the generators is imported and produced by  $^{235}\text{U}$  fission. In the method here described,  $^{99}\text{Mo}$  was produced by the  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$  reaction through the irradiation of  $\text{MoO}_3$  at the IEA-R1m reactor, and further it was subjected to a chemical reaction with zirconium under adequate conditions in order to produce the zirconium molybdate gel. In order to study variables such as: reagent addition order, final pH of the solution, reaction temperature, concentration of Mo and Zr solutions and NaOH solution concentration, 36 runs were prepared. The variables that showed the best results when studied individually were used to prepare 3 runs of the gel, 1 run was prepared with irradiated  $\text{MoO}_3$  and 1 prepared with metallic Mo. The results showed that it is possible to improve the preparation conditions and that the gel prepared with irradiated  $\text{MoO}_3$  had the performance and quality suitable for use in the generator of  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

## ÍNDICE

	Página
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO</b>	<b>01</b>
1.1 Medicina Nuclear	01
1.2 Produção de radionuclídeos	03
1.2.1 Produção de radionuclídeos em Reatores Nucleares	04
1.2.1.1 Produção de radionuclídeos pela fissão do $^{235}\text{U}$	04
1.2.1.2 Produção de radionuclídeos por ativação com nêutrons	05
1.2.2 Produção de radionuclídeos em ciclotrons	06
1.2.3 Produção de radionuclídeos a partir de um sistema gerador	07
1.2.3.1 Cinética de decaimento e crescimento das espécies em um gerador de isótopos	07
1.3 Tecnécio-99 meta estável ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )	10
1.4 Produção de $^{99}\text{Mo}$	13
1.4.1 Produção de $^{99}\text{Mo}$ em ciclotron	13
1.4.2 Produção de $^{99}\text{Mo}$ em reator nuclear pela fissão do $^{235}\text{U}$	13
1.4.3 Produção de $^{99}\text{Mo}$ em reator nuclear pela ativação de alvos de Mo	14
1.5 Gerador $^{99}\text{Mo}(66\text{ h})/^{99\text{m}}\text{Tc}(6,02\text{ h})$	15
1.5.1 Cinética do decaimento /crescimento do $^{99}\text{Mo}$ para $^{99\text{m}}\text{Tc}$	15
1.5.2 Tipos de geradores de $^{99}\text{Mo}(66\text{ h})/^{99\text{m}}\text{Tc}(6,02\text{ h})$	17
1.6 Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ tipo gel	19
1.6.1 Parâmetros relevantes	22
1.6.2 Condições radioquímicas	22
1.6.3 Tempo de processamento	24
1.7 Produção de radioisótopos no IPEN para uso em Medicina	25
<b>CAPÍTULO 2: OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
<b>CAPÍTULO 3: MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>28</b>
3.1 Equipamentos e reagentes utilizados	28
3.2 Irradiações	30
3.3 Preparo dos alvos	31
3.4 Preparo do gel de MoZr – formulação básica	31
3.5 Variáveis estudadas	34
3.5.1 Preparo do gel MoZr, variando a ordem de adição dos reagentes	34

3.5.2 Preparo do gel variando o pH final da solução que contem o gel	35
3.5.3 Preparo do gel MoZr, variando a temperatura de reação	35
3.5.4 Preparo do gel MoZr, variando a concentração das soluções de Mo e Zr	35
3.5.5 Preparo do gel utilizando o reagente NaOH, com concentração de 4 mols/ litro	36
3.5.6. Preparo do gel utilizando as melhores condições	36
3.6 Preparo dos geradores contendo o gel MoZr	36
3.6.1 Preparo da Alumina	37
3.6.2 Desenvolvimento de método para determinação de Alumínio por UV-Visível	38
3.7 Caracterização do gel	39
3.7.1 Identificação da estrutura do gel	39
3.7.2 Análise granulométrica	40
3.7.3 Medida do balanço de massa do processo	40
3.7.4 Determinação de Mo e Zr	41
3.7.4.1 Métodos analíticos para determinação de Mo e Zr	41
3.7.4.1.1 Desenvolvimento de método para determinação de Mo por UV- Visível	41
3.7.4.1.2 Desenvolvimento de método para determinação de Mo por absorção atômica	42
3.7.4.1.3 Desenvolvimento de método para determinação de Zircônio por UV- Visível	43
3.7.4.1.4 Determinação de Mo e Zr pelo método de Análise por Ativação Neutrônica	44
3.8 Preparo do gel pós-formado	44
3.9 Preparo do gel utilizando molibdênio metálico	45
3.10 Projeto, montagem e testes dos equipamentos para produção rotineira	46
<b>CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>48</b>
4.1 Preparo de MoO <sub>3</sub> de alta densidade por compactação devido a temperatura elevada	48

4.2 Desenvolvimento de método para determinação de Alumínio por UV-Visível	49
4.3 Desenvolvimento de método para determinação de Mo por UV- Visível	49
4.4 Desenvolvimento de método para determinação de Mo por absorção atômica	50
4.5 Desenvolvimento de métodos de análises espectrofotométricas para determinar Zr	51
4.6 Determinação de Mo e Zr por Análise por Ativação Neutrônica	52
4.7 Identificação da estrutura do gel	52
4.8 Estudo das variáveis	54
4.8.1 Variação da ordem de adição dos reagentes	54
4.8.2 Variação do pH final da solução que contem o gel	56
4.8.3 Variação da temperatura de reação	59
4.8.4 Variação da concentração de Mo e Zr	61
4.8.5 Preparo do gel utilizando o reagente NaOH, com concentração de 4 mols/ litro	63
4.8.6 Preparo do gel utilizando as melhores condições	65
4.9 Preparo do gel pós-formado	68
4.10 Preparo do gel utilizando molibdênio metálico	70
4.11 Projeto, montagem e testes dos equipamentos para produção rotineira	72
<b>CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES</b>	<b>74</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>76</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Medicina Nuclear<sup>(1,2)</sup>

A medicina nuclear é definida como a aplicação clínica de materiais radioativos nas técnicas "in vivo" e "in vitro". Os radioisótopos, que são produzidos em reatores nucleares ou ciclotron, são escolhidos pelas suas características de decaimento favoráveis, e podem ser utilizados na sua forma química mais simples ou então incorporados a uma variedade de substâncias ou moléculas sintetizadas, escolhidas pelas propriedades bioquímicas, fisiológicas e metabólicas favoráveis, em radioimunoensaio e, principalmente, em terapia e diagnóstico de pacientes.

Em 1895, o físico William Konrad Roentgen, examinando a radiação proveniente de tubos catódicos, descobriu os raios-X, de grande utilidade em medicina. No ano seguinte, um outro físico, Henri Becquerel, descobriu a ocorrência natural de radiação proveniente de certas substâncias.

Estudos concluídos por Ernest Rutherford e Paul Villard culminaram com a identificação de três tipos de radiação, caracterizadas pelo comportamento sob a ação de campos elétricos e magnéticos, denominados raios  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .

Em 1923, o químico Georg de Hevesy desenvolveu o "princípio traçador", introduzindo radiotraçadores ou indicadores nos estudos científicos, e um novo campo de pesquisa foi aberto, no qual a marcação de drogas com átomos radioativos permitiria acompanhar detalhadamente o caminho de certas drogas ou substâncias em organismos vivos.

Hevesy estudou o metabolismo de plantas e animais, utilizando metais pesados como radiotraçadores. Crítico do próprio trabalho de uso de materiais tóxicos em biologia, direcionou seus interesses em radioisótopos constituintes do corpo, resultando na descoberta do seu estado dinâmico.

No primeiro experimento em medicina nuclear, Blumgart e Weiss utilizaram o radônio natural, proveniente do decaimento das famílias radioativas, na medida da velocidade do fluxo sanguíneo.

Após a descoberta dos nêutrons por James Chadwick em 1932, fontes de nêutrons foram utilizadas na produção de radioisótopos em quantias traços, para estudos de metabolismos biológicos.

A utilização do Ciclotron, desenvolvido por Ernest Lawrence na mesma época, foi de grande importância, pois uma série de radioisótopos puderam ser produzidos, com atividades da ordem de Mega Becquerel (MBq) (mCi).

Estudos com o  $^{32}\text{P}$ ,  $^{130}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$  levaram ao tratamento da Policemia Vera e do câncer de tireóide, respectivamente. Outro evento que marcou a medicina nuclear foi o início da produção de radioisótopos em reatores nucleares, desenvolvido por Fermi em 1942, melhorando a capacidade de produção de radioisótopos. As exceções foram o  $^{11}\text{C}$  e outros radionuclídeos deficientes em nêutrons, os quais não podem ser produzidos em reatores, ressurgindo assim a necessidade do uso do ciclotron.

A introdução de contadores de cintilação, cintilógrafos retilíneos e computadores, junto com a prática de marcação de drogas e biomoléculas possibilitou um grande avanço na realização de diagnóstico "in vivo" e terapia na medicina nuclear. Radioisótopos de meia-vida curta, que emitem  $\beta^+$  de baixa energia e alta taxa de emissão, tais como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{18}\text{F}$  são utilizados na técnica Tomografia por Emissão de Pósitron, (PET), enquanto que

radioisótopos com meia vida compatível, que decaem por emissão de fóton (Captura Eletrônica - CE, Transição Isomérica - TI), com energia  $\gamma$  entre 100 e 300 keV e livres de emissão de partículas corpusculares, como:  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  e  $^{111}\text{In}$  são empregados na técnica de Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPET).

## 1.2 Produção de radionuclídeos

Geralmente, os radionuclídeos usados em aplicações médicas são artificiais, sendo produzidos principalmente em reatores nucleares ou ciclotrons. O tipo de radionuclídeo produzido em reator ou ciclotron depende da partícula de irradiação, sua energia e o núcleo alvo<sup>(3)</sup>. A radioatividade produzida depende da intensidade e energia das partículas incidentes (relacionado à seção de choque  $\sigma$ ), da quantidade de material alvo, da meia-vida do radionuclídeo produzido e da duração da irradiação, e pode ser estimada utilizando-se a fórmula matemática expressa pela equação (1.1). Outra maneira de obtenção de radionuclídeos é a partir de geradores de radionuclídeos.

$$D = I N \sigma (1 - e^{-\lambda t}) \quad (1.1)$$

onde:

D = desintegrações por segundo do radionuclídeo produzido

I = intensidade [número de partículas/ (cm<sup>2</sup>.s) ]

N = número de átomos do alvo = m.a. Na. F/M

m = massa do alvo (g)

a = abundância isotópica

$N_A$  = número de Avogadro

$F$  = porcentagem do elemento no alvo

$M$  = peso molecular (g)

$\lambda$  = constante de decaimento =  $0,693 / T_{1/2}$  ( $s^{-1}$ )

$T_{1/2}$  = meia-vida do radioisótopo produzido (s)

$t$  = duração da irradiação (s)

$\sigma$  = seção de choque ( $cm^2$ )

### 1.2.1 Produção de radionuclídeos em reatores nucleares

O reator nuclear é visto como uma fonte de feixe nêutrons para a área de produção de radioisótopos<sup>(4)</sup>. Em reatores, dois tipos de interações com nêutrons térmicos são de considerável importância para produção de radionuclídeos: a fissão de elementos pesados e a reação de captura de nêutrons. Ambos os casos envolvem separação da atividade dos filhos produzidos<sup>(1,3,4,6)</sup>.

#### 1.2.1.1 Produção de radionuclídeos pela fissão do $^{235}\text{U}$

Fissão é a quebra de núcleos pesados em dois fragmentos de massas aproximadamente iguais, acompanhados de dois ou três nêutrons com energias por volta de 1,5 MeV. Quando um alvo de um elemento pesado é inserido no reator, os núcleos pesados

absorvem nêutrons térmicos e sofrem fissão. Elementos pesados fissionáveis são:  $^{235}\text{U}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{237}\text{Np}$ ,  $^{233}\text{U}$ ,  $^{232}\text{Th}$  e outros com número atômico maior que 90. O processo de fissão é muito sofisticado, comparado ao de ativação (n, $\gamma$ ). Diferentes aspectos devem ser levados em consideração, tais como: alvo, condições de irradiação, altas doses de radiação, emissão de gases tóxicos, qualidade do produto, reciclagem do alvo, tratamento dos rejeitos e regulamentos de salvaguardas<sup>(5)</sup>. Nuclídeos produzidos por fissão compreendem a faixa de número atômico de 28 a 65. São usualmente ricos em nêutrons e decaem por  $\beta^-$ , normalmente livres de carregador e de alta atividade específica. Esses isótopos de diferentes elementos são separados por procedimentos químicos apropriados, que envolvem precipitação, extração por solvente, troca iônica, cromatografia e destilação<sup>(3)</sup>. A fissão do  $^{235}\text{U}$  é usada para produzir altas atividades de um grande número de isótopos com peso atômico entre 100 e 130 unidades de massa atômica. Dentre eles, alguns são de uso médico, incluindo  $^{131}\text{I}$ ,  $^{133}\text{Xe}$  e  $^{99}\text{Mo}$ . O  $^{131}\text{I}$  é utilizado para tratamento da tireóide,  $^{133}\text{Xe}$  é utilizado para estudos da ventilação pulmonar e perfusão cerebral. O  $^{99}\text{Mo}$  não é utilizado em radiofarmácia, mas serve como radionuclídeo pai para produção do filho  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ <sup>(3)</sup>.

#### **1.2.1.2 Produção de radionuclídeos por ativação com nêutrons.**

Em reações de captura de nêutrons, os núcleos alvo capturam um nêutron térmico emitindo raios  $\gamma$ , para produzir um isótopo de mesmo elemento. O radionuclídeo produzido, entretanto, não é livre de carregador. Como são o mesmo elemento, torna-se desnecessário a separação química, a menos que impurezas se formem, devido ao decaimento de vários radioisótopos ou radionuclídeos produzidos por impurezas no alvo. Sua atividade específica é relativamente baixa, porém a quantidade de rejeitos gerados é mínima<sup>(3)</sup>.

Três tipos de reações com nêutrons são usadas na produção de radionuclídeos para aplicações médicas: reação  $(n, \gamma)$ , reação de dupla captura de nêutrons  $(2n, \gamma)$  e reação  $(n,p)$ , envolvendo nêutrons rápidos. A razão de produção do radionuclídeo é função do número de nêutrons que interagem e suas energias. Exemplos de radioisótopos produzidos pela ativação direta são:  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{103}\text{Ru}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{131}\text{I}$  etc.<sup>(3)</sup>.

### 1.2.2 Produção de radionuclídeos em ciclotron

Aceleradores ou ciclotrons são fontes de feixes de partículas carregadas, como prótons, dêuterons,  $^3\text{He}$  e alfa<sup>(4)</sup>.

O ciclotron foi o primeiro acelerador a produzir partículas de alta energia sem necessitar de altas voltagens. Um feixe de partículas carregadas acelerado por um ciclotron gera uma quantidade de calor muito elevada numa pequena área do alvo. Desta maneira, é preciso que o material alvo tenha um alto ponto de fusão e uma alta condutividade térmica, a fim de não fundir e dissipar o calor gerado, no caso de alvo sólido<sup>(4,6)</sup>.

Em Ciclotron, o processo de produção consiste de três etapas: preparo do alvo, bombardeamento com partículas e tratamento químico. A escolha das condições em cada etapa determina o rendimento, pureza e a forma final do produto, assim como economia e segurança de irradiação<sup>(7)</sup>.

As vantagens da produção de radioisótopos em ciclotron são a flexibilidade das condições de irradiação, produção de radionuclídeos de alta atividade específica, livres de carregador, deficientes em nêutrons, decaindo em geral por  $\beta^+$  ou captura eletrônica, que são maneiras ideais de decaimento para uso em diagnóstico<sup>(6,7)</sup>. Exemplos de radionuclídeos produzidos em ciclotrons são:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{111}\text{In}$ .

As desvantagens são o custo alto do processo, a obtenção de baixas atividades e a seleção de um alvo que suporte o calor gerado nas irradiações<sup>(4,6)</sup>.

### **1.2.3 Produção de radionuclídeos a partir de um sistema gerador**

A produção indireta de radionuclídeos consiste no preparo de um gerador de radionuclídeos<sup>(3)</sup>.

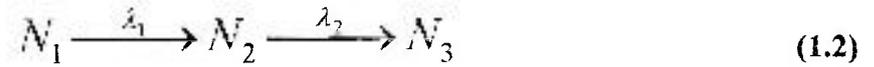
Um gerador é construído baseado no princípio de decaimento da espécie radioativa de meia vida física longa (pai) e crescimento da espécie radioativa de meia vida física curta (filho), que por sua vez decai para uma espécie estável (neto).

Assim o radionuclídeo pai, produzido em reator nuclear ou Ciclotron, pode decair pelos processos de CE,  $\beta^-$  e  $\beta^+$  formando filho radioativo de diferente número atômico, sendo possível ser separado livre de carregador por métodos físico-químicos adequados.

Um gerador de radionuclídeos deve ser estéril e livre de pirogênio, o sistema deve ser autoclavado ou preparado utilizando materiais estéreis e sob condições assépticas. Os processos de separação devem ser efetuados sob condições assépticas.

#### **1.2.3.1 Cinética de decaimento e crescimento das espécies em um gerador de isótopos<sup>(8)</sup>**

Em um sistema de gerador, o isótopo pai (1) decai para o isótopo filho (2), que por sua vez decai para o isótopo estável (3):



Onde  $N$  é o número de átomos radioativos, e  $\lambda$  é a constante de decaimento.

O decaimento e crescimento dos núclídeos em um gerador são dados pelas seguintes equações diferenciais:

$$\frac{dN_1}{dt} = -\lambda_1 N_1 \quad (1.3)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2 \quad (1.4)$$

$$\frac{dN_3}{dt} = \lambda_2 N_2 \quad (1.5)$$

O número de átomos radioativos no tempo  $t$ , é:

$$N_1 = N_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (1.6)$$

$$N_2 = N_1^0 \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_2^0 e^{-\lambda_2 t} \quad (1.7)$$

$$N_3 = N_3^0 + N_2^0 (1 - e^{-\lambda_2 t}) + N_1^0 \left( 1 + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_2 t} - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} \right) \quad (1.8)$$

Se não existir filho radiativo no tempo  $t = 0$ , temos:

$$N_3^0 = N_2^0 = 0 \quad (1.9)$$

E as equações (1.7) e (1.8) ficam:

$$N_2 = N_1^0 \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1.10)$$

$$N_3 = N_1^0 \left( 1 + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_2 t} - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} \right) \quad (1.11)$$

A relação entre a atividade (desintegrações por segundo) e o número de átomos radioativos é dada por:

$$A = \lambda N \tag{1.12}$$

Para a equação acima temos:

$$A_1 = \lambda_1 N_1 = A_1^0 e^{-\lambda_1 t} \tag{1.13}$$

$$A_2 = \lambda_2 N_2 = N_1^0 \frac{\lambda_2 \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) = A_1^0 \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \tag{1.14}$$

A meia-vida ( $T_{1/2}$ ) é o intervalo de tempo necessário para que o número de átomos radioativos seja reduzido à metade.

$$N = N_0 e^{-\lambda T_{1/2}} = \frac{N_0}{2} \tag{1.15}$$

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \tag{1.16}$$

Em um sistema de gerador onde a meia-vida do pai é muito maior que a meia-vida do filho, isto é:  $T_1 \gg T_2$  ou  $\lambda_1 \ll \lambda_2$ , tem-se o exemplo de equilíbrio secular. A atividade do radioisótopo filho (equação 1.14), se reduz a:

$$A_2 = A_1^0 (1 - e^{-\lambda_2 t}) \tag{1.17}$$

No equilíbrio secular a atividade do filho,  $A_2$ , é igual a atividade do pai,  $A_1$ . A atividade desde então é:

$$A_2 = A_1^0 e^{-\lambda_1 t} \tag{1.18}$$

Se a meia-vida do pai é maior (mas não muito maior) do que a meia vida do filho, isto é:  $T_1 > T_2$  ou  $\lambda_1 < \lambda_2$ , a atividade do isótopo filho atinge o equilíbrio transiente com o pai.

$$A_2 = A_1^0 \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} \tag{1.19}$$

Quando o equilíbrio é alcançado, a razão da atividade do filho para o pai permanece fixa:

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} = \frac{T_1}{T_1 - T_2} \quad (1.20)$$

O primeiro gerador de radionuclídeo comercializado foi o  $^{132}\text{Te}$  (78 h)/  $^{132}\text{I}$  (2,3 h), sistema desenvolvido no Laboratório Nacional de Brookhaven (BNL), no começo dos anos 60<sup>(3)</sup>.

O sistema de gerador  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  foi desenvolvido também no BNL, e disponibilizado comercialmente a partir de 1963.

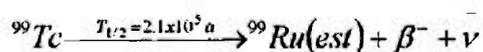
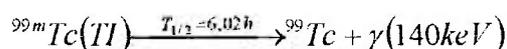
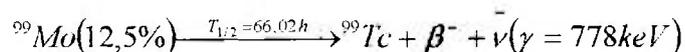
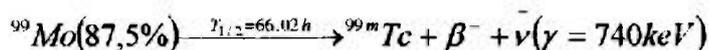
Em 1965 Brucer formulou mais de 118 possíveis sistemas de geradores de radionuclídeos para uso na medicina nuclear, entre eles, apenas 8 foram considerados viáveis e 11 foram classificados como possíveis. O crescimento das técnicas de Tomografia Por Emissão de Póstron, Radioimunoterapia e Radioimunodeteção renovou o interesse por sistemas de geradores, que foram considerados impraticáveis em 1965 e proporcionou a oportunidade para o desenvolvimento continuado de novos sistemas<sup>(3,7)</sup>.

### 1.3. Tecnécio-99 meta estável ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

Um dos radioisótopos mais utilizados na medicina nuclear é o tecnécio-99 meta estável ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). O tecnécio, elemento 43 da tabela periódica, não ocorre naturalmente, tendo sido descoberto por Perrier e Ségre, em 1937, por meios artificiais, e continua até hoje sendo uma curiosidade científica. Entretanto, quando uma seleção criteriosa de radioisótopos é feita

para uso “in vivo”, a rara combinação de propriedades do  $^{99m}\text{Tc}$  torna-o o mais indicado para imagens de órgãos. Ele tem uma meia-vida física de 6,02 h, decai 100 % por transição isomérica para o  $^{99}\text{Tc}$  de meia-vida longa, emitindo um único fóton  $\gamma$  com energia de 140 keV. A ausência de emissão de radiação corpuscular permite a administração de maiores doses com segurança, as quais proporcionam um maior número de fótons por miliSievert (mSv), de dose equivalente a que os pacientes são submetidos.

O gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  é o gerador de radioisótopos mais utilizado na medicina nuclear. O  $^{99m}\text{Tc}$  é produzido no gerador a partir do decaimento do  $^{99}\text{Mo}$  como mostram os esquemas de decaimento abaixo. A meia vida física relativamente curta do  $^{99m}\text{Tc}$ , inviabiliza a sua produção direta, então outra grande vantagem é a sua disponibilidade à classe médica na forma de um gerador  $^{99}\text{Mo}$  (66,02 h) /  $^{99m}\text{Tc}$  (6,02 h).



O  $^{99m}\text{Tc}$  possui vários estados de oxidação compreendendo de -1 a +7, sendo as formas mais estáveis em solução aquosa o  $\text{TcO}_4^-$  e o  $\text{TcO}_2$ . Ele pode ser utilizado na forma de pertecnetato de sódio,  $\text{Na}^+\text{TcO}_4^-$ , em estudos cintilográficos (tireóide, glândulas salivares etc.) ou ser reduzido a estados de oxidação mais baixos, o que torna possível sua complexação com uma série de substâncias liofilizadas, chamadas comercialmente de *KITS*, constituídos basicamente da substância a ser complexada, do agente redutor e do sistema tampão. Dentre as várias substâncias desenvolvidas para complexação com o  $^{99m}\text{Tc}$  cita-se algumas (tabela 1.1) que são produzidas e comercializadas pelo IPEN.

**Tabela 1.1: Conjuntos de reativos sob forma liofilizada, estéril e apirógena, fabricados pelo IPEN.**

<b>Conjuntos de reativos (KITS)</b>	<b>Uso</b>
Acido dietilenotriaminopentacético (DTPA- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia renal e cerebral
Ácido dimercaptosuccínico (DMSA- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia renal
Glucoheptonato de cálcio (GHA- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia renal e cerebral
Ácido diisopropilimionodiacético (DISIDA- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia hepato-biliar
Ácido Metilenodifosfônico (MDP- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia óssea
Pirofosfato de Sódio (PIRO- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia óssea, diagnóstico do infarto agudo do miocárdio, marcação de hemácias "In vivo"
Soro albumina humano (HSA- <sup>99m</sup> Tc)	Estudos circulatórios e cintilografia de placenta
Dextran-500 (DEXTRAN-500- <sup>99m</sup> Tc)	Estudo do sistema linfático
Fluoreto de Estanho (Sn- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia hepato esplênica
Macro agregado de soro albumina humano (MAA- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia pulmonar
Micro agregado de soro albumina humano (MIAA- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia hepática, fluxo sanguíneo
Etilenodicisteína Dietil ester (ECD- <sup>99m</sup> Tc)	Estudo de perfusão cerebral
Etilenodicisteína (EC- <sup>99m</sup> Tc)	Estudo renal
Fítato de Sódio (Fit- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia hepática
A-tiosulfato de sódio (ENX.COL.- <sup>99m</sup> Tc)	Cintilografia hepato esplênica

## 1.4. Produção do $^{99}\text{Mo}$

O  $^{99}\text{Mo}$  pode ser produzido por diversas reações nucleares em reatores nucleares e em Ciclotrons. Em reatores nucleares a produção se dá de duas maneiras: pela fissão do  $^{235}\text{U}$  ou pela ativação direta de alvos de Mo natural ou enriquecido. O critério para escolher um método de produção inclui razões econômicas, disponibilidade de matéria prima e modo de utilização<sup>(9)</sup>.

### 1.4.1 Produção do $^{99}\text{Mo}$ em ciclotron

A produção em ciclotron é possível pela irradiação de Mo altamente enriquecido em  $^{100}\text{Mo}$ , com prótons ou dêuterons, ou pela ativação do Zr, de acordo com as reações:  $^{100}\text{Mo}(p,pn)^{99}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}(d,dn)^{99}\text{Mo}$  e  $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ . A desvantagem é o alto custo do processo e a obtenção de baixa atividade, especialmente quando são utilizadas partículas  $\alpha$ , que são de baixo alcance<sup>(4,6)</sup>.

### 1.4.2 Produção do $^{99}\text{Mo}$ em reator nuclear pela fissão do $^{235}\text{U}$

A fissão do urânio produz uma série grande de isótopos e radioisótopos de diferentes elementos, entre eles o  $^{99}\text{Mo}$ , (de acordo com a reação  $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ ), cujo rendimento é de 6,1 %<sup>(9,10,11)</sup>.

Uma vantagem deste método é a obtenção de altas atividades de  $^{99}\text{Mo}$ , com alta atividade específica ( $> 370 \text{ TBq de } ^{99}\text{Mo} / \text{gMo}$  ou  $> 10000 \text{ Ci de } ^{99}\text{Mo} / \text{gMo}$ ), característica ideal para o preparo do gerador de  $^{99m}\text{Tc}$  tipo cromatográfico.

Este método demanda elaboradas instalações de processamento, e cuidados extremos para evitar a contaminação do  $^{99}\text{Mo}$  com outros produtos de fissão e radionuclídeos transurânicos emissores  $\alpha$ , altamente tóxicos, incluindo reciclagem do material, tratamento e deposição final dos rejeitos altamente radioativos. Isto requer a utilização de plantas de processamento sofisticadas e regulamentos de salvaguardas, resultando em alto custo por TBq de  $^{99}\text{Mo}$  produzido, tornando-o um dos métodos menos atrativos no mundo inteiro<sup>(9)</sup>.

### 1.4.3 Produção do $^{99}\text{Mo}$ em reator nuclear pela ativação de alvos de Mo

A segunda opção é a utilização de um reator nuclear, ativando-se diretamente o Mo natural ou enriquecido, pela reação  $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ <sup>(4,5,7,10,11)</sup>.

A forma isotópica mais utilizada como alvo é a  $^{98}\text{Mo}$ , por ser a mais abundante na natureza. Os isótopos naturais de molibdênio e seus respectivos teores, estão mostrados na Tabela 1.2.

A seção de choque para ativação com nêutrons térmicos é 0,14 barns, podendo ser muito maior em uma situação típica de irradiação em que há fluxo de nêutrons epitérmicos significativo, originando a captura de nêutrons por ressonância<sup>(4,5,9)</sup>.

A irradiação do Mo produz baixa atividade de  $^{99}\text{Mo}$  com baixa atividade específica, ( $\approx 37$  GBq de  $^{99}\text{Mo}$  / gMo), sendo uma desvantagem deste método. A irradiação do Mo enriquecido melhora a atividade específica, a qual é proporcional ao fator de enriquecimento e a mudança na seção de choque, devido a diferentes geometrias de alvos<sup>(10)</sup>.

Nesta técnica, as exigências para o processamento do  $^{99}\text{Mo}$  produzido são mínimas, e apenas pequenas quantidades de rejeitos são geradas, sendo uma vantagem deste método<sup>(9)</sup>.

Tabela 1.2: Abundância isotópica do molibdênio

Isótopos de molibdênio	Abundância isotópica (%)
$^{92}\text{Mo}$	14,8
$^{94}\text{Mo}$	9,1
$^{95}\text{Mo}$	15,9
$^{96}\text{Mo}$	16,7
$^{97}\text{Mo}$	9,5
$^{98}\text{Mo}$	24,4
$^{100}\text{Mo}$	9,6

### 1.5. Gerador $^{99}\text{Mo}(66\text{ h})/^{99\text{m}}\text{Tc}(6,02\text{ h})$

O crescimento da medicina nuclear depende do amplo grau de desenvolvimento do gerador  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ . O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é facilmente separado do  $^{99}\text{Mo}$  por vários métodos físico-químicos. A meia-vida relativamente grande do  $^{99}\text{Mo}$  permite que o gerador seja utilizado em centros médicos distantes da central de produção. Após um procedimento de separação, a atividade do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  volta a crescer. Após o período de aproximadamente quatro meias vidas, ela atinge o valor máximo, entra em equilíbrio transiente e passa a decair com a meia vida do  $^{99}\text{Mo}$ . Outras separações podem ser efetuadas antes deste equilíbrio, e a atividade de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  dependerá do tempo decorrente entre os processos.

#### 1.5.1 Cinética do decaimento/ crescimento do $^{99}\text{Mo}$ para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Quando o  $^{99}\text{Mo}$  decai, apenas uma fração, equivalente a 0,875, decai para o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Substituindo-se na fórmula de cálculo de atividade, temos:

$$A_{99mTc} = A_{99Mo}^0 \times 0,875 \frac{\lambda_{99mTc}}{\lambda_{99mTc} - \lambda_{99Mo}} \left( e^{-\lambda_{99Mo}t} - e^{-\lambda_{99mTc}t} \right) \quad (1.21)$$

A Figura 1.1 mostra o crescimento e decaimento da atividade do  $^{99m}Tc$  a partir do decaimento do  $^{99}Mo$ . Após atingir o seu valor máximo de atividade (que é aproximadamente igual à atividade do  $^{99}Mo$ ) o  $^{99m}Tc$  passa a decair com a meia-vida do mesmo, sendo um exemplo de equilíbrio transiente.

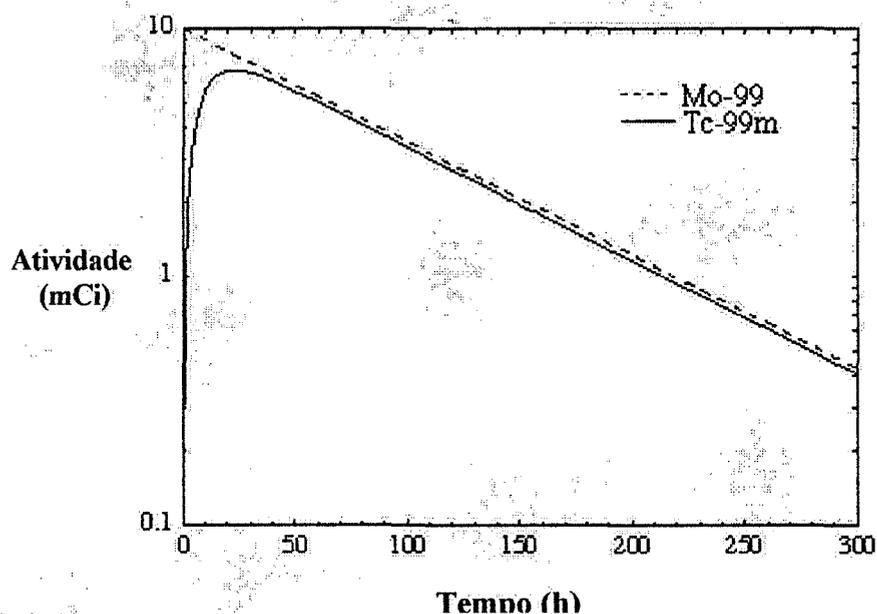


Figura 1.1: Curva de crescimento e decaimento do  $^{99m}Tc$  a partir do decaimento do  $^{99}Mo$ .

Após um processo de eluição, o intervalo de tempo para se dar novamente o equilíbrio é de 22,9 horas, entretanto é possível a realização de eluições parciais no tempo  $t$ , antes do equilíbrio, e a atividade de  $^{99m}Tc$  obtida é função do tempo decorrido entre as eluições. (Figura 1.2). As equações seguintes mostram o cálculo para o crescimento do  $^{99m}Tc$ .

$$\frac{dA_{99mTc}}{dt} = 0 \quad (1.22)$$

$$A_{99Mo}^0 \times 0,875 \frac{\lambda_{99mTc}}{\lambda_{99mTc} - \lambda_{99Mo}} \left( \lambda_{99mTc} e^{-\lambda_{99mTc} t} - \lambda_{99Mo} e^{-\lambda_{99Mo} t} \right) = 0 \quad (1.23)$$

$$\lambda_{99mTc} e^{-\lambda_{99mTc} t} = \lambda_{99Mo} e^{-\lambda_{99Mo} t} \quad (1.24)$$

$$t = \frac{\ln \left( \frac{\lambda_{99mTc}}{\lambda_{99Mo}} \right)}{\lambda_{99mTc} - \lambda_{99Mo}} = 22,9h \quad (1.25)$$

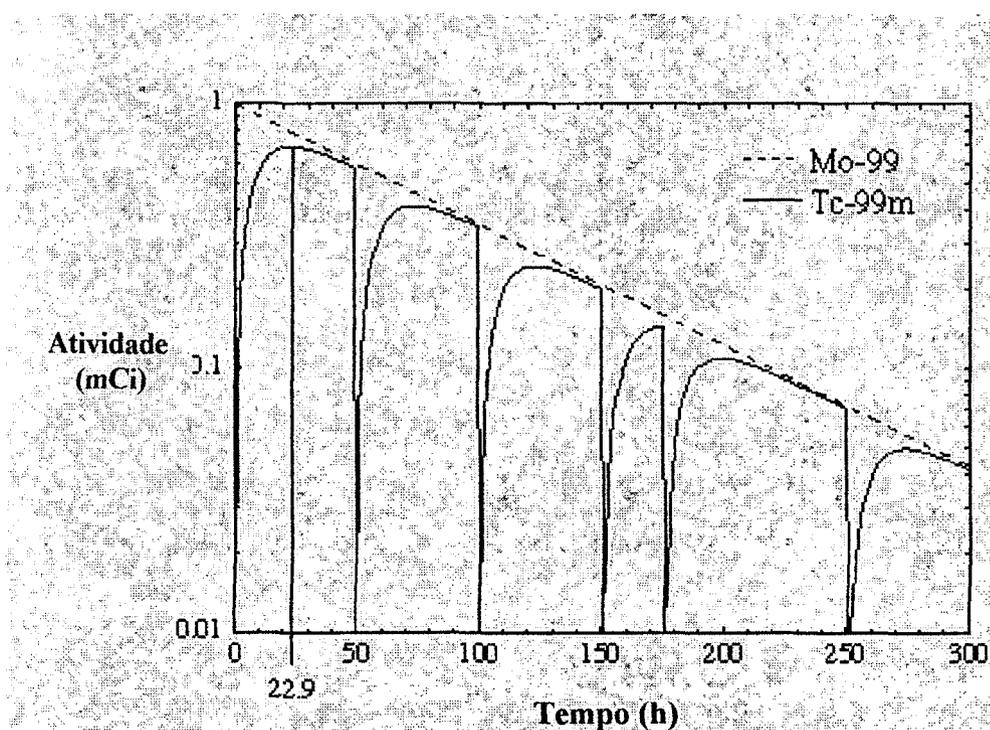


Figura 1.2: Curva de decaimento-crescimento do par  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ , e variação da atividade do  $^{99m}\text{Tc}$  após eluições no equilíbrio ou no tempo  $t$ .

### 1.5.2 Tipos de Geradores de $^{99}\text{Mo}(66\text{ h})/^{99m}\text{Tc}(6,02\text{ h})$

Muitos procedimentos para o preparo dos geradores de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  têm sido descritos, e alguns deles diferem entre si pelo método empregado para separar o  $^{99m}\text{Tc}$ . Atualmente, existem quatro tipos de geradores baseados nos métodos de separação. A escolha

do gerador particular é feita usualmente por razões técnicas, econômicas e de logística, com ênfase em um ou outro fator, dependendo das circunstâncias.

- Cromatografia em coluna usando óxido de alumínio
- Extração por solvente usando metiletilcetona (MEK)
- Sublimação do Heptaóxido de Tecnécio<sup>(4,5,9,10,11)</sup>
- Cromatografia em coluna usando uma estrutura insolúvel de gel contendo <sup>99</sup>Mo<sup>(5,12,13,14,15)</sup>

O tradicional sistema de gerador tipo cromatográfico usando <sup>235</sup>U(n,f)<sup>99</sup>Mo adsorvido em óxido de alumínio é amplamente utilizado e envolve a eluição do NaTcO<sub>4</sub> com solução salina. O <sup>99m</sup>Tc é separado com alta eficiência (> 90 %), com excelente perfil de eluição (6 mL), é fácil de operar e requer pouca massa de alumina para a adsorção, devido à alta atividade específica do <sup>99</sup>Mo de fissão. Possui a desvantagem inerente aos processos de separação e purificação do <sup>99</sup>Mo e o alto custo por MBq de <sup>99m</sup>Tc. Quando o <sup>99</sup>Mo é produzido a partir do Mo natural ou enriquecido pela reação (n, γ), obtém-se um produto de baixa atividade específica, requerendo maior massa de alumina, prejudicando a eficiência de eluição e aumentando o volume de eluição<sup>(4,5,9,10,11)</sup>.

A técnica de sublimação é utilizada apenas em baixas atividades específicas. O <sup>99m</sup>Tc é separado com alta concentração radioativa e livre de impurezas químicas e radioquímicas, porém requer aparatos complicados, o que eleva o tempo de separação. A eficiência de separação é menor, cerca de 25 - 50 %<sup>(4,5,9,10,11)</sup>.

A extração por solvente é utilizada apenas com o <sup>99</sup>Mo de baixa atividade específica e o <sup>99m</sup>Tc é eficientemente separado com alta concentração radioativa e alta pureza radionuclídica. Requer aparatos complicados, pessoal altamente treinado, oferece riscos de

incêndio devido aos vapores de MEK, além da possibilidade de contaminação devido a formação de resíduos poliméricos orgânicos<sup>(4,5,9,10,11)</sup>.

O método de cromatografia em coluna usando uma estrutura insolúvel de gel contendo  $^{99}\text{Mo}$ , possibilita a utilização do  $^{99}\text{Mo}$  produzido pela reação  $(n,\gamma)$ , no preparo de geradores de baixa atividade, devido ao alto teor de  $^{99}\text{Mo}$  no gel, ( $> 250 \text{ mg/g}$  de gel). Estes geradores são fáceis de operar, assim como os cromatográficos utilizando coluna de alumina com  $^{99}\text{Mo}$  de fissão. O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é separado com boa eficiência (70 - 80 %), alta pureza radionuclídica e bom perfil de eluição ( $\approx 10 \text{ ml}$ )<sup>(4,5,12,13,14,15,16)</sup>. A desvantagem é o alto volume de eluição. Este método pode ser otimizado melhorando as condições de irradiação para obter  $^{99}\text{Mo}$  com atividade específica maior que  $37 \text{ GBq/g Mo}$  ( $1 \text{ Ci/g Mo}$ ), ou as condições da reação química na formação do gel, para aumentar o teor de atividade por grama de gel, ou por ambos os casos. A consequência será o aumento da eficiência de eluição. A utilização de Mo enriquecido no preparo do gel melhora o perfil de eluição do gerador, porém ele é muito caro e para viabilizar sua utilização, técnicas de reciclagem devem ser desenvolvidas.

### 1.6. Gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ tipo gel

A técnica de produção de geradores tipo gel foi desenvolvida inicialmente por pesquisadores australianos<sup>(9)</sup>.

Esta técnica está sendo estudada em alguns países como Vietnã, Índia e Austrália<sup>(17)</sup>.

Trabalho realizado por Evans e Mathews mostra que o  $^{99}\text{Mo}$  de baixa atividade específica produzido a partir da reação  $(n, \gamma)$ , pode ser incorporado por adsorção a uma

estrutura insolúvel de gel, a qual, após granulação, libera eficientemente o  $^{99m}\text{Tc}$  na eluição<sup>(22)</sup>.

A formação do gel consiste na reação química do molibdênio com outros elementos tais como zircônio, titânio, estanho e cério para formar molibdatos metálicos precipitados. Seu aproveitamento como carregamento de coluna cromatográfica envolve etapas de filtração, secagem e fragmentação espontânea em partículas com tamanho inferior a 1mm, carregamento das colunas e eluição<sup>(5)</sup>.

Dos estudos realizados, dois tipos de gel mostraram bons resultados, o molibdato de zircônio (MoZr), e o molibdato de titânio (MoTi). O gel preparado com o Zr mostra melhor desempenho do que o preparado com Ti, principalmente por ter menos contaminação de  $^{99}\text{Mo}$  no  $^{99m}\text{Tc}$  eluído<sup>(4,17)</sup>.

A China já iniciou um programa de produção rotineira de geradores tipo gel. Por razões técnicas e econômicas o sistema de gerador tipo gel de molibdato de zircônio é a primeira escolha desenvolvida para produzir o gerador de  $^{99m}\text{Tc}$ , para uso na medicina nuclear em larga escala<sup>(5,17)</sup>.

O gerador cromatográfico tipo gel funciona de maneira análoga ao cromatográfico que utiliza o  $^{99}\text{Mo}$  de fissão, mas não permite uma adsorção química para imobilizar o radionuclídeo pai. Ao contrário, incorpora o  $^{99}\text{Mo}$  produzido pela reação  $(n, \gamma)$  no gel de MoZr insolúvel, que funciona como uma coluna de troca iônica<sup>(4,18,19)</sup>.

Diferentemente do gerador cromatográfico de fissão, o  $^{99}\text{Mo}$  é quimicamente combinado na estrutura do gel, e não simplesmente retido pelas forças de adsorção instáveis, não podendo ser eluído da matriz<sup>(4,19)</sup>.

O gel é predominantemente um trocador catiônico com uma estrutura aberta, na qual o íon pertecnetato difunde livremente, e dessa maneira, o eluido apresenta um rendimento alto em um volume relativamente pequeno<sup>(4,19)</sup>.

O preparo do gel de molibdato de zircônio é passível de ser feito sob várias condições. Geradores com propriedades satisfatórias são encontrados quando a relação de Mo/Zr é mantida estritamente equimolar. O excesso de zircônio reduz a eficiência para liberar íons de pertecnetato, ao passo que um excesso de molibdênio leva a uma elevada contaminação do  $^{99m}\text{Tc}$  com  $^{99}\text{Mo}$ <sup>(18)</sup>.

As reações para a formação do gel de MoZr e as possíveis formas químicas durante o processo estão listadas a seguir, conforme as conclusões dos pesquisadores da China<sup>(5)</sup>:



Na reação (1), o pH da solução é ajustado após a adição do Zr para 4,5, enquanto que na (2) não há este ajuste, ficando o pH por volta de 1,0. A reação (1) é a que produz o gel com características adequadas.

### 1.6.1 Parâmetros relevantes

Para a produção rotineira dos geradores tipo gel, dois parâmetros devem ser levados em consideração: o melhor aproveitamento do espaço de irradiação e a estabilidade do alvo para alto fluxo de nêutrons<sup>(15)</sup>.

O trióxido de molibdênio ( $\text{MoO}_3$ , 66,6% Mo) é comprovadamente um alvo estável para o alto fluxo de irradiação<sup>(15)</sup>.

Lee Van So utilizou em seu trabalho cápsulas de alumínio (coelhos) contendo um cilindro concêntrico<sup>(12)</sup>. A eficiência do fluxo de nêutrons é menor no centro da amostra, e a colocação de cilindro no interior do coelho eliminaria esta região de baixo fluxo, melhorando a atividade específica média da amostra .

Para o preparo dos geradores tipos gel existem duas escolhas: uma é o gel *pós-formado*, onde o  $\text{MoO}_3$  é irradiado no reator nuclear, para posterior preparo do gel, e a outra é o *pré-formado*, onde o gel é preparado e em seguida irradiado.

O gel *pré-formado* ocupa mais volume de irradiação e as altas temperaturas durante a irradiação podem causar mudanças em seu rendimento de eluição, devido a possíveis mudanças na estrutura do gel. Além disso, impurezas radioativas também são produzidas, logo a técnica do gel *pós-formado* é a mais utilizada<sup>(4,5)</sup>.

### 1.6.2 Condições radioquímicas

As condições radioquímicas descritas a seguir são favoráveis para este tipo de gerador.

O  $^{99m}\text{Tc}$  é facilmente separado na forma de  $\text{TcO}_4^-$  pela eluição com solução fisiológica isotônica de  $\text{NaCl}$  0,9%. O pH do eluido é facilmente controlado entre 5 e 7, através do controle de pH, nas etapas de formação do gel. A eficiência de eluição (70-80%) é alcançável; o volume de eluição (8-10ml) e o teor de contaminação do eluido pela presença de  $^{99}\text{Mo}$ , são parâmetros que devem ser otimizados para torná-los exequíveis<sup>(5,20)</sup>.

Lee Van So estabeleceu uma relação entre o fluxo de nêutrons e o teor de  $^{99}\text{Mo}$  na coluna. Ele estimou que o volume de eluição (em ml) fosse igual ao dobro do peso da carga da coluna (em gramas). Então, uma coluna com 5g necessitaria de cerca de 10 mL de eluente, volume considerado crítico para um gerador de uso médico e o teor de  $^{99}\text{Mo}$  na coluna deve ser levado em consideração. Introduzindo o peso da carga da coluna na equação de ativação, obteve-se a relação entre o fluxo de nêutrons e o teor de  $^{99}\text{Mo}$  na coluna. Fixando o peso da coluna em 5g, e o tempo de irradiação em 100 horas, a equação forneceu uma estimativa geral de possibilidade de produção com diferentes materiais e capacidades de adsorção, incluindo o gel. Assim, para um fluxo de nêutrons de  $2,5 \times 10^{13} \text{ n / cm}^2 \text{ s}$ , o teor de  $^{99}\text{Mo}$  no gel deve ser de 344mg/g de gel, e para um fluxo de  $5 \times 10^{13} \text{ n / cm}^2 \text{ s}$  o teor pode ser de 180mg/g de gel<sup>(12)</sup>.

Saraswath e colaboradores<sup>(16)</sup>, definiram que o rendimento médio de  $^{99m}\text{Tc}$  eluido com 15 mL, durante duas semanas, foi de  $88 \pm 6\%$  para um "mega" gerador preparado com 24 g de gel, contra  $86 \pm 3\%$  para um gerador padrão preparado com 6 g de gel e eluido com 9 ml de solução salina, mostrando que não foi significativa a influência da maior massa e atividade do  $^{99}\text{Mo}$  no rendimento de eluição.

O teor de  $^{99}\text{Mo}$  no eluido depende fundamentalmente da razão molar  $\text{Zr:Mo}$  e do pH da solução, durante o preparo do gel. Geralmente o teor é de 0,001 a 0,006%, quando o pH da mistura é de 2 a 7 (razão molar  $\text{Zr:Mo} = 1,0 - 1,1$ ). Se o pH do eluido for de 4 a 5, que é a

melhor condição, esse teor se mantém por volta de 0,002%. Se nestas condições, o gel for lavado com água destilada ou solução salina para remover ácidos livres, sais solúveis e partículas superfinais após o gel seco e granulado e colocar 1 a 2g de  $ZrHO$  ou  $Al_2O_3$  no fundo da coluna, o pH do eluido pode aumentar de 3 para aproximadamente 6, e absorver o  $^{99}Mo$  livre, diminuindo seu teor para menos de 0,0002% <sup>(5)</sup>.

### 1.6.3 Tempo de processamento

A etapa de secagem demanda um tempo maior no preparo do gel. O primeiro método de secagem envolve a passagem regulada de um fluxo de ar comprimido (60-80°C) pelo precipitado por 16-18 horas <sup>(16)</sup>.

A temperatura de secagem do gel deve ser controlada abaixo de 110°C, se for controlada entre 80°C e 100°C, melhora a eficiência e o perfil de eluição <sup>(5)</sup>.

A elevação da temperatura de secagem do gel para 100°C- 125°C reduziu o tempo de processamento em 5 horas, sem comprometer as características do gerador ou a qualidade do pertecnetato eluido <sup>(15)</sup>.

O trabalho realizado por Saraswathy e colaboradores <sup>(16)</sup>, mostrou que o tempo de processamento do gel, em escala de laboratório, foi reduzido para 7 horas, ao efetuar a secagem em forno microondas por 35 minutos. O rendimento do gerador preparado foi aceitável, sendo que o perfil de eluição e a pureza radioquímica foram melhores quando comparados com geradores preparados com gel seco pelo método convencional.

### 1.7. Produção de radioisótopos no IPEN para uso em Medicina

Um dos objetivos do IPEN é viabilizar a aplicação de técnicas nucleares na área médica. Desde o início de suas atividades de produção de radiofármacos, em 1959, quando distribuiu a primeira partida de  $^{131}\text{I}$ , para estudos da função tireoidiana e, ao longo dos anos, disponibilizando outros radioelementos produzidos no reator IEA - R1, tais como:  $^{198}\text{Au}$ , para estudo da função hepática e terapia de intra cavitários,  $^{51}\text{Cr}$ , para marcação de hemácias,  $^{24}\text{Na}$  e  $^{42}\text{K}$ , para estudo do espaço sódio e potássio, respectivamente. Por volta de 1979, a classe médica brasileira já utilizava geradores cromatográficos de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  de fabricação estrangeira, preparados com o  $^{99}\text{Mo}$  obtido a partir da fissão do  $^{235}\text{U}$ . Devido ao sistema de operação descontínua do reator IEA-R1 e a sua baixa potência de operação, não havia possibilidade de produzir o  $^{99}\text{Mo}$  no Brasil.

Em fins de 1980, médicos nucleares procuraram o IPEN a fim de saber se este poderia produzir os geradores de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , dado o preço muito elevado cobrado pelos fornecedores internacionais e problemas logísticos. Os pesquisadores da área rapidamente iniciaram seus trabalhos experimentais, utilizando o  $^{99}\text{Mo}$  importado, e a partir de 1981 o IPEN passou a produzir e fornecer comercialmente estes geradores, utilizando  $^{99}\text{Mo}$  importado produzido pela fissão do  $^{235}\text{U}$ , com a técnica de cromatografia em coluna de alumina. Os geradores são padronizados pela atividade de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  no dia da calibração. Atualmente são comercializados com atividades de: 9,25; 18,5; 27,5; 37; 46,25; 55, 4 e 64 GBq (250, 500, 750, 1000, 1250, 1500 e 2000 mCi).

O IPEN desenvolve um projeto alternativo para produção deste gerador, sendo uma das metas dentro da política de nacionalização da produção de radioisótopos. A opção foi pelo gerador cromatográfico tipo gel (gel de molibdato de zirconila, MoZr), onde o  $^{99}\text{Mo}$  é obtido a

partir da irradiação do  $\text{MoO}_3$  pela reação  $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ , submetido à reação química com o Zr, na forma de  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ , sob condições adequadas para formar o gel  $\text{MoZr}$ , que tem propriedades de troca iônica.

## 2 OBJETIVO

Os objetivos deste trabalho são o estudo da preparação do gel de molibdato de zircônio usado nos geradores de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ , a otimização deste processo e avaliação do desempenho dos geradores preparados com o gel.

Para alcançar estes objetivos serão estudadas e otimizadas as variáveis de preparo químico do gel de MoZr, sendo os resultados acompanhados pela caracterização do gel e pelo desempenho dos geradores de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  preparados com o gel.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Equipamentos e reagentes utilizados

Todos estudos foram realizados nos laboratórios do Centro de Radiofarmácia do IPEN-SP. Foram utilizados os seguintes equipamentos:

- pH-metro, modelo HI 9321, Hanna Instrument
- balança analítica, modelo M 220, Denver Instrument
- balança semi-analítica, modelo EB 2200 HU, Shimadzu Corporation
- chapa de aquecimento, modelo RTC S 23, Kinetica
- forno mufla, número 515, Grion Fornos Industriais Ltda
- agitador mecânico, modelo 711, Fisaton
- agitador magnético
- espectrofotômetro de ultra violeta visível, modelo DMS 80, Intralab S.A.
- espectrômetro de absorção atômica, modelo Z – 5300, Hitachi
- agitador magnético de peneiras, série 9802, Bertel Indústria Metalúrgica Ltda.

- espectrômetro gama, constituído de um detector de Germânio hiperpuro (HP), modelo GX1518, da Canberra, acoplado a um sistema de aquisição e tratamento de dados via microcomputador, contendo o programa GENIE - PC

- calibrador de dose, modelo CRC - 10 BC, Capintec
- estufa de esterilização e secagem, modelo 315 SE, Fanem
- vidraria adequada e filtros.

Os reagentes utilizados foram:

- trióxido de molibdênio ( $\text{MoO}_3$ ), Fluka
- oxiclreto de zircônio octa-hidratado ( $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ ), Carlo Erba
- hidróxido de sódio em lentilhas ( $\text{NaOH}$ ), Merck
- ácido clorídrico PA ( $\text{HCl}$ ), Merck
- ácido nítrico PA ( $\text{HNO}_3$ ), Merck
- ácido sulfúrico PA ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), Merck
- peróxido de hidrogênio 30 % ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), Merck
- xilenol orange ( $\text{C}_{31} \text{H}_{28} \text{N}_2 \text{Na}_4 \text{O}_{13} \text{S}$ ), Riedel - de Haen
- molibdênio metálico Aldrich Chemical

- solução parenteral de cloreto de sódio (NaCl 0,9%), Sanobiol
- carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), Carlo Erba.
- óxido de alumínio ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), Merck
- água destilada e bidestilada
- ácido tioglicólico
- ericromo cianina R
- molibdato de sódio ( $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), Merck
- molibdato de amônio ( $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), Merck

### 3.2 Irradiações

As irradiações foram feitas no Reator IEA-R1m do IPEN. As amostras (30 - 50g de  $\text{MoO}_3$ ) foram colocadas dentro de cápsulas de alumínio, chamadas de “coelhos”, com 70mm de altura, 22mm de diâmetro e 1mm de espessura e que foram seladas hermeticamente e irradiadas no Reator com fluxo de nêutrons de  $1-3 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$  nas posições 1 - 8 do irradiador de Berílio.

### 3.3 Preparo dos alvos

No começo, utilizou-se o  $\text{MoO}_3$  em pó e depois estudou-se a compactação do mesmo, para aumentar a massa irradiada nas posições de maior fluxo de nêutrons no Reator. Aqueceu-se o  $\text{MoO}_3$  por 30 minutos, a uma temperatura de  $850^\circ\text{C}$ , em forno mufla, utilizando-se cilindros de quartzo, para moldar o  $\text{MoO}_3$ . Ao final, obteve-se o  $\text{MoO}_3$  sólido e rígido. No experimento realizado utilizando o Mo metálico, este foi utilizado na forma de pó.

### 3.4 Preparo do gel de MoZr - formulação básica

O método padrão estabelecido para a preparação do gel de MoZr é o citado a seguir. Este método foi baseado nos experimentos desenvolvidos na China<sup>(5)</sup>, que foi utilizado no início do projeto do gerador tipo gel no IPEN. Vários lotes desta formulação básica foram preparados e a sua caracterização média utilizada como padrão para comparação. A partir dele, uma das variáveis foi modificada em cada experimento. Foram preparados 39 lotes do gel, para estudar o efeito causado na caracterização deste.

A velocidade de adição dos reagentes foi em média de 40 mL/min com agitação de 900 rpm. Cada gel foi secado a  $105^\circ\text{C}$ , por 24 h, em estufa.

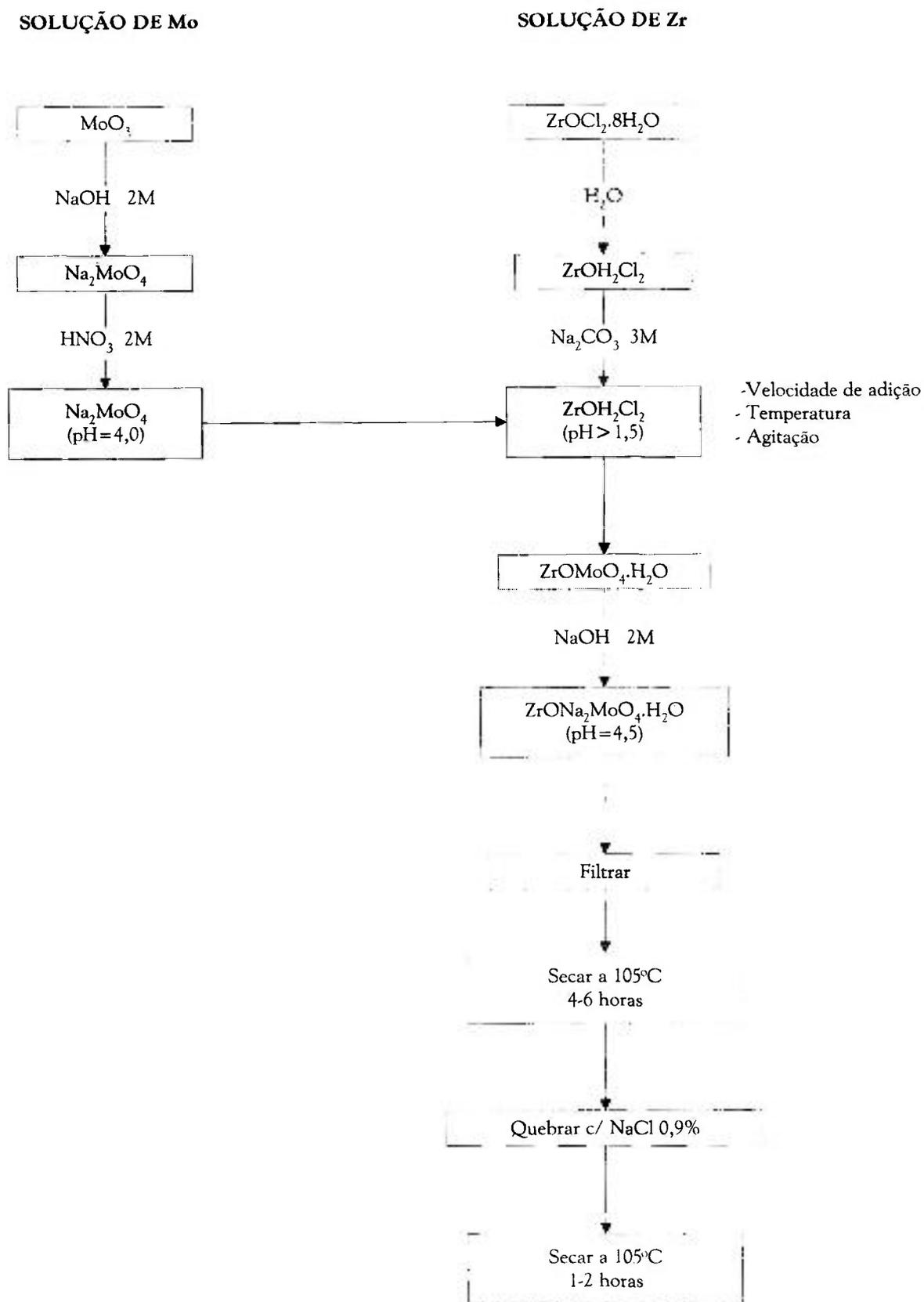
#### *Preparação do gel de MoZr*

1. Dissolver o  $\text{MoO}_3$  com  $\text{NaOH}$  2M (1 g/10 mL) e ajustar a pH 4,0 com  $\text{HNO}_3$  2M
2. Dissolver o  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  com  $\text{H}_2\text{O}$  destilada (1 g/14 mL) e elevar a pH  $\geq 1,5$  com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  3M

3. Aquecer a solução de Zr a 50°C com agitação mecânica
4. Adicionar a solução (1) à solução de Zr, gota a gota
5. Agitar por 10 minutos
6. Ajustar o pH final a  $4,5 \pm 0,2$  com NaOH 2M, em agitação e com aquecimento desligado
7. Agitar por 15 minutos
8. Filtrar o gel
9. Secar a 105°C por 4-6 horas
10. Quebrar o gel com solução salina a frio, contendo 0,5 %  $H_2O_2$ , 4 vezes, separando os finos
11. Secar a 105°C por 1-2 horas

O gel seco se apresenta na forma compactada, com grãos muito grandes. Estes são facilmente fragmentados em grãos com tamanhos de até 0,5 mm (ideal para o uso do gel nos geradores), pelo processo de quebra. A quebra se processa pela simples adição de solução salina, e as partículas mais finas do gel, que não podem ser aproveitadas, são separadas por decantação.

A Figura 3.1 mostra um diagrama da formulação básica do preparo do gel de MoZr.



**Figura 3.1: Diagrama da formulação básica do preparo do gel de MoZr.**

### 3.5 Variáveis estudadas

Na Tabela 3.1 são mostradas as variáveis estudadas neste trabalho e o número de lotes preparados para cada variável.

**Tabela 3.1: Valores adotados nos estudos das variáveis em relação à formulação básica.**

<i>N<sup>o</sup> de lotes</i>	<i>Variável estudada</i>	<i>Condição básica</i>	<i>Condições adotadas</i>
10	pH final do gel	4,5	3,5 e 5,5
08	Temperatura de reação	50 <sup>o</sup> C	25 <sup>o</sup> C e 70 <sup>o</sup> C
08	Concentração das soluções de Mo e Zr	66,65 e 20,23 mg/mL	80,54 e 10,07 mg/mL 73,59 e 14,94 mg/mL
05	Ordem de adição dos reagentes	Mo ⇒ Zr	Zr ⇒ Mo
05	Concentração da solução de NaOH	2 Mols/L	4 Mols/L

#### 3.5.1 Preparo do gel MoZr, variando a ordem de adição dos reagentes

Foram preparados 5 lotes do gel, para estudar os efeitos da variação da ordem de mistura dos reagentes, nas suas características finais. Nestes experimentos, adicionou-se a solução de Zr à solução de Mo, que foi previamente aquecida a 50<sup>o</sup>C, de acordo com a formulação básica. As demais condições de preparo também foram mantidas.

### 3.5.2 Preparo do gel, variando o pH final da solução que o contém

Foram preparados 10 lotes do gel, para avaliar suas características finais, ao variar o pH final da mistura. Em cinco experimentos, ajustou-se o pH final para 3,5 e nos complementares, ajustou-se o pH final para 5,5.

### 3.5.3 Preparo do gel MoZr, variando a temperatura de reação

Foram preparados 8 lotes do gel e estudou-se o efeito da variação da temperatura de reação, que foi de 25°C, em quatro dos experimentos, e de 70°C, para os demais.

### 3.5.4 Preparo do gel MoZr, variando a concentração das soluções de Mo e Zr

Foram preparados 8 lotes do gel e a variável estudada foi a concentração das soluções de Mo e Zr. Aumentou-se gradualmente a concentração da solução de Mo em relação à solução de Zr, a cada 4 lotes, e os valores adotados são mostrados na Tabela 3.2, para comparação com os valores recomendados na formulação básica.

**Tabela 3.2 : Variação da concentração das soluções de Mo e Zr**

<i>Lote do gel</i>	<i>Concentração Mo (mg/mL)</i>	<i>Concentração Zr (mg/mL)</i>
<b>Básica</b>	<b>66,65</b>	<b>20,23</b>
<b>1-4</b>	<b>73,59</b>	<b>14,94</b>
<b>5-8</b>	<b>80,54</b>	<b>10,07</b>

### **3.5.5 Preparo do gel utilizando o reagente NaOH com concentração de 4 mols/litro**

Foram preparados 5 lotes do gel, para avaliar suas características finais, ao variar a concentração da solução utilizada na dissolução do molibdênio e no ajuste do pH final da mistura.

### **3.5.6 Preparo do gel, utilizando as melhores condições**

Foram preparados 3 lotes do gel, introduzindo simultaneamente na formulação os valores referentes às variáveis que apresentaram, isoladamente, os melhores resultados para o gel de MoZr.

## **3.6 Preparo do gerador contendo o gel MoZr**

Para cada lote do gel foi preparado um gerador, utilizando colunas de vidro com 13mm de diâmetro interno, 16 mm de diâmetro externo e 68 mm de comprimento, dotadas de placa porosa de vidro na parte inferior (são as mesmas colunas utilizadas no IPEN, na produção rotineira dos geradores contendo  $^{99}\text{Mo}$  de fissão, como mostra a figura 3.2).

Em cada coluna, foi colocado inicialmente 1g de óxido de alumínio, acondicionado a um pH de 3,5, com o objetivo principal de reter o  $^{99}\text{Mo}$  livre e também ajustar o pH do eluido, e 6g de cada lote de gel seco. Foram feitas duas eluições em cada gerador, utilizando 2 frascos (tipo penicilina) contendo 6 mL de solução salina 0,9% cada e 2 frascos sob vácuo.

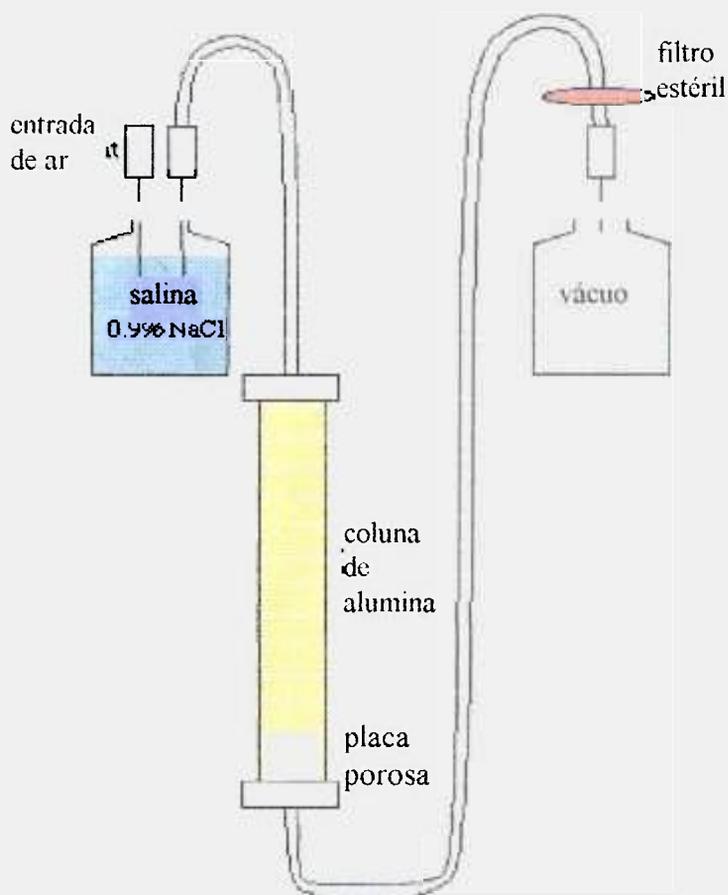


Figura 3.2: Diagrama do gerador de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tipo cromatográfico.

### 3.6.1 Preparo da alumina

Aqueceu-se a alumina natural a  $1000^{\circ}\text{C}$ , por cinco horas, em forno tipo mufla, resfriou-se até a temperatura ambiente e peneirou-se, utilizando peneira com abertura de 0,088 mm (170 mesh). As partículas retidas na peneira foram aproveitadas para o tratamento. Colocou-se o material em uma coluna, lavou-se com água destilada e posteriormente passou-se uma solução de HCl pH 3,5, à pressão atmosférica até que o equilíbrio de pH entre o

líquido de entrada e saída da coluna fosse atingido. Após o tratamento, secou-se a 80<sup>o</sup> C, em estufa, por uma hora.

### **3.6.2 Desenvolvimento de método para determinação de Alumínio por UV-Visível**

Um método geralmente utilizado para determinar colorimetricamente o alumínio é baseado na análise de uma solução fortemente colorida, resultante da reação do alumínio com um reagente orgânico.

O eriocromo cianina R, como reagente orgânico, forma um composto de coloração vermelho-violeta, que absorve a radiação luminosa na região de 535nm. Para que haja a formação deste composto, é necessário que a solução de eriocromo cianina R esteja em pH ácido, em torno de 2,5, que é proporcionado pela presença de HCl. A curva de calibração foi feita medindo-se a absorbância de cinco amostras padrões de 0,1; 0,2; 0,5; 0,7 e 0,9  $\mu\text{gAl/mL}$ .

Procedimento: em um balão volumétrico de 50 mL, adicionou-se volume adequado da solução contendo Al, 2 gotas de ácido tioglicólico a 80 %, 5 mL da solução reagente (preparada dissolvendo 0,1g de eriocromo cianina R em água bidestilada e 0,5 mL de HCl 0,1 molar, avolumada para 100 mL com água bidestilada) e 10 mL de uma solução tampão de acetato. Ajustou-se o volume com água bidestilada. A mesma solução acima, sem Al, foi utilizada como branco para obtenção da curva de calibração. As amostras foram analisadas após decorrido o período de 10 minutos do preparo, para estabilização do complexo.

Determinou-se o teor de Al no eluído, tomando-se 1-2 mL para análise, que foram realizadas conforme procedimento descrito acima, para obtenção da curva de

calibração. Os cálculos foram feitos a partir dos valores de absorvâncias medidas e usando-se a equação de ajuste da curva de calibração.

### **3.7 Caracterização do gel**

Para cada estudo descrito acima, foram analisadas as quantidades de Mo e Zr no gel seco, no filtrado de cada preparação e nos eluidos dos geradores preparados com o gel. Além disso, foi determinada a granulometria de cada gel preparado e foi feito o balanço de massa de cada processo.

#### **3.7.1 Identificação da estrutura do gel**

A estrutura do gel foi determinada por difração de raios – X com a radiação alfa CuK, técnica disponível no departamento ME, do IPEN. É esperado que o gel formado tenha estrutura amorfa, que permite o seu caráter de trocador iônico. Se a estrutura for cristalina, o caráter de trocador iônico é comprometido, resultando na diminuição do rendimento de eluição do  $^{99m}\text{Tc}$ .

### 3.7.2 Análise granulométrica

A distribuição de tamanho de partículas do gel foi determinada pela análise granulométrica, utilizando-se peneiras, cujas aberturas variavam de 0,063 mm a 0,29 mm. Montou-se um sistema de peneiras recém-pesadas, em ordem decrescente de abertura, e colocaram-se 15 a 20g do gel na primeira peneira (de maior abertura). O sistema foi agitado por 15 min, com frequência de 5 Hz. No final, as peneiras foram pesadas individualmente, obtendo-se a massa retida em cada uma. O tamanho de partícula pode prejudicar o rendimento e a qualidade do  $^{99m}\text{Tc}$  eluído.

Partículas muito finas podem ser arrastadas da coluna pelo eluente, enquanto que as muito grossas podem formar canais preferenciais, evitando o contato do eluente com toda a massa de gel na coluna, resultando na diminuição do rendimento de eluição. Estes problemas são eliminados quando a distribuição do tamanho das partículas está dentro da faixa de 0,09mm a 0,3 mm.

### 3.7.3 Medida do balanço de massa do processo

A medida do balanço de massa do processo foi feita por determinação gravimétrica, a partir da massa estequiométrica e da massa final do processo.

### **3.7.4 Determinação de Mo e Zr**

A quantificação de Mo e Zr foi feita pelos métodos analíticos de espectrometria de absorção atômica (AA) e, principalmente, por espectrometria de ultra violeta-visível. Para testar a eficácia deste método, analisaram-se três amostras de gel seco, também pelo método de análise por ativação neutrônica (AAN) e os resultados foram comparados.

Os teores de Mo e Zr foram determinados no gel, no filtrado do processo e no eluido. Para o gel, dissolveu-se 0,2 g do gel seco utilizando uma mistura de ácidos inorgânicos (HCl e HNO<sub>3</sub>), transferiu-se para um balão volumétrico de 100 mL e ajustou-se o volume com H<sub>2</sub>O destilada.

#### **3.7.4.1 Métodos analíticos para determinação de Mo e Zr**

##### **3.7.4.1.1 Desenvolvimento de método para determinação de Mo por UV-Visível**

O Mo foi determinado por espectrometria de ultravioleta-visível, pelo método analítico, baseado na complexação do Mo-SCN, que absorve no comprimento de onda de 460nm. Dentre os seis possíveis estados de oxidação do Mo, os mais importantes para a química analítica são: +6, +5 e +3, sendo que geralmente o mais utilizado é o +5, por apresentar maior estabilidade e reprodutibilidade na determinação deste metal. Como agente redutor, utilizou-se o ácido ascórbico, que apresenta maior estabilidade na coloração. O meio ácido sulfúrico melhorou a estabilidade do complexo.

A curva de calibração foi feita medindo-se a absorbância de três amostras padrões (5, 10 e 20  $\mu\text{g Mo/mL}$ ) e utilizando o branco (solução sem Mo), como referência. Colocou-se volume adequado da solução contendo Mo em um balão volumétrico de 25 mL, adicionou-se 4 mL de uma solução 1:1 de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), 4 mL de uma solução 25% de tiocianato de potássio (KSCN) e 4 mL de uma solução 10% de ácido ascórbico ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ ). Ajustou-se o volume com água destilada. As amostras foram analisadas após decorrido o período de 30 minutos do preparo, para estabilização do complexo<sup>(21)</sup>.

Para medir o teor de Mo no gel, tomou-se 0,2 mL do gel dissolvido. Para o filtrado, tomou-se 1,5 mL e para o eluido, tomou-se 1-2 mL. Nos três casos, as análises foram realizadas conforme procedimento descrito acima, para obtenção da curva de calibração. Os cálculos foram feitos a partir dos valores de absorbâncias medidas e usando-se a equação de ajuste da curva de calibração.

#### **3.7.4.1.2 Desenvolvimento de método para determinação de Mo por absorção atômica**

A quantificação de Mo nas várias etapas de preparo e análise do gel, foi feita em alguns casos, pelo método analítico de espectrometria de absorção atômica, utilizando-se o equipamento modelo Z – 5300, da Hitachi, com lâmpada específica para molibdênio e cuja chama origina-se pela queima de uma mistura gasosa, ar/acetileno. Para cada análise, foi necessária a construção da curva de calibração. Para isto, mediu-se a absorbância de soluções de Mo, preparadas com molibdato de amônio, com concentrações de 2, 4, 8, 10, 15 e 20  $\mu\text{g Mo/mL}$ , e água destilada, como branco. O índice da correlação concentração x absorbância foi sempre superior a 0,99 %. As amostras foram diluídas e analisadas em triplicatas. Para

medir o teor de Mo no gel, tomou-se 1,5 mL do gel dissolvido em um balão volumétrico de 50 mL e ajustou-se o volume com água destilada. Para o filtrado, tomou-se 0,5 mL em um balão de 50 mL e completou-se o volume com água destilada. O eluido foi analisado sem diluição. Os valores de concentração, com as respectivas incertezas calculadas pelo programa, foram mostrados, para posterior cálculo dos teores.

#### **3.7.4.1.3 Desenvolvimento de método para determinação de Zircônio por UV-Visível**

Em solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,15-0,25N, o "xylenol orange" reage com os íons de zircônio, para formar um complexo de coloração vermelha, na proporção molar de 1:1. A absorção máxima de luz do complexo se dá na região de 535nm. A lei de Beer é obedecida para valores de 5-70 $\mu\text{g}$  de Zr, em 50ml de solução. A constante de estabilidade do complexo, calculada a partir de dados espectrofotométricos, é  $4,0 \times 10^7$ . Os íons  $\text{F}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{CrO}_4^{2-}$ , citratos e tartaratos interferem na formação do complexo do Zr com o reagente. É recomendado que se use ácido ascórbico, para redução do  $\text{Fe}^{3+}$ , evitando-se sua interferência. O  $\text{Bi}^{3+}$  deve ser mascarado por uma solução de NaCl. Em presença de Sn(II) e Mo(VI), o zircônio é determinado em  $\text{HClO}_4$  0,8N. A curva de calibração foi feita medindo a absorbância de quatro amostras padrões (1,25; 2,50; 5,0 e 10,0  $\mu\text{g}$  Zr/mL) e utilizando o branco, (solução sem Zr), como referência. Colocou-se volume adequado da solução contendo Zr em um balão volumétrico de 10 mL, adicionou-se 1 mL de uma solução 1 molar de ácido sulfúrico, 2 mL de uma solução 0,05% de "xylenol orange" e ajustou-se o volume com água destilada. As amostras foram analisadas após decorrido o período de 10 minutos do preparo, para estabilização do complexo.

Para medir o teor de Zr no gel, tomou-se 0,1 mL do gel dissolvido. Para o filtrado tomou-se 1,0 mL e para o eluido, tomou-se 1-2 mL. Nos três casos, as análises foram realizadas conforme procedimento descrito acima, para obtenção da curva de calibração. Os cálculos foram feitos a partir dos valores de absorbâncias medidas e usando-se a equação de ajuste da curva de calibração.

#### **3.7.4.1.4 Determinação de Mo e Zr pelo método de Análise por Ativação Neutrônica**

Foi feita a determinação quantitativa de Mo e Zr em 3 lotes de gel, por este método. Amostras de 50 mg de cada lote foram tomadas para análise. As amostras foram irradiadas por 30 minutos, no reator IEA-R1m do IPEN, em fluxo de nêutrons de  $5 \times 10^{11} \text{ n/cm}^2\text{s}$ , juntamente com 10 mg de  $\text{MoO}_3$  e 30 mg de  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ , como padrões. As amostras e padrões foram medidos em um espectrômetro gama na Divisão de Radioquímica do IPEN.

### **3.8 Preparo do gel pós-formado**

Foi preparado um lote do gel com o Mo irradiado. Colocaram-se 50 g do  $\text{MoO}_3$  fundido num “coelho” de alumínio, que foi selado hermeticamente e irradiado no Reator IEA-R1m do IPEN, com fluxo de nêutrons de  $1-3 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2\text{s}$ , durante 60 horas. Após um período de decaimento para permitir a manipulação no laboratório, tomaram-se 12 g do  $^{99}\text{MoO}_3$ , correspondente a 2,55 GBq (69 mCi), para o preparo do gel, de acordo com a formulação básica. Com o gel preparado, foi montado um gerador que foi eluido. A avaliação do desempenho do gerador foi feita pela determinação do perfil e rendimento de eluição do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , usando solução de NaCl a 0,9 % como eluente. Foi feito também o controle de

qualidade do  $^{99m}\text{Tc}$  (foram determinados: pH, que deve estar entre 4 e 7 e purezas química, radioquímica e radionuclídica). Além disso, 2 kits foram marcados com o  $^{99m}\text{Tc}$  eluído: MDP e S-coloidal, no Centro de Radiofarmácia.

- O perfil de eluição foi determinado medindo-se a atividade de  $^{99m}\text{Tc}$  em 4 eluições realizadas uma após a outra, utilizando 6 mL do eluente.
- O rendimento de eluição foi determinado medindo-se a atividade de todo o  $^{99m}\text{Tc}$  eluído e a eficiência, comparando estes valores com a atividade teórica esperada para o mesmo.
- Pureza química: A determinação de Mo, Zr e Al foi realizada pelos métodos descritos anteriormente. Os limites permissíveis são: Mo < 10 ppm, Zr < 5 ppm e Al < 10 ppm.
- A pureza radioquímica foi feita por cromatografia ascendente em papel, utilizando o papel Whatman 3MM, como fase estacionária e solução de NaCl 0,9% como solvente. Nestas condições, o  $\text{TcO}_2$  permanece na origem ( $R_f=0$ ) e o  $\text{TcO}_4^-$  sobe com o solvente ( $R_f=0,8$ ). A pureza radioquímica deve ser maior que 98%.
- A pureza radionuclídica foi realizada por espectroscopia gama, utilizando o detetor de Germânio hiperpuro. O valor de  $^{99}\text{Mo}$  deve estar abaixo de 0,1%.

### **3.9 Preparo do gel, utilizando molibdênio metálico**

Foi preparado um lote do gel, utilizando Mo metálico de alta pureza, para posterior comparação. Fez-se a correção estequiométrica de massa de Mo para esta formulação. Dissolveu-se 8g do Mo metálico em 80 mL de uma solução de peróxido de hidrogênio (30%), resultando em uma solução de pH inferior a 4, sendo necessário o uso de hidróxido de

sódio 2M, para o ajuste do mesmo, diferenciando este preparo da formulação original, com  $\text{MoO}_3$ .

### 3.10 Projeto, montagem e testes dos equipamentos para produção rotineira

O IPEN desenvolve projeto para preparo de geradores de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  tipo gel, em escala industrial. Este projeto inclui irradiação de alvos no Reator IEA-R1m, seu transporte para o CR e preparo do gel no CR. Esta fase envolve: reação química, filtração, secagem, quebra e envase de material, confinado numa célula de produção no CR. Para isso, projetaram-se e confeccionaram-se equipamentos em aço inoxidável tipo AISI 316, com maior capacidade, tais como vaso de reação, suporte para filtros, filtros e tubulações para transporte de materiais. A Figura 3.3 representa o diagrama dos equipamentos no interior da célula de processamento.

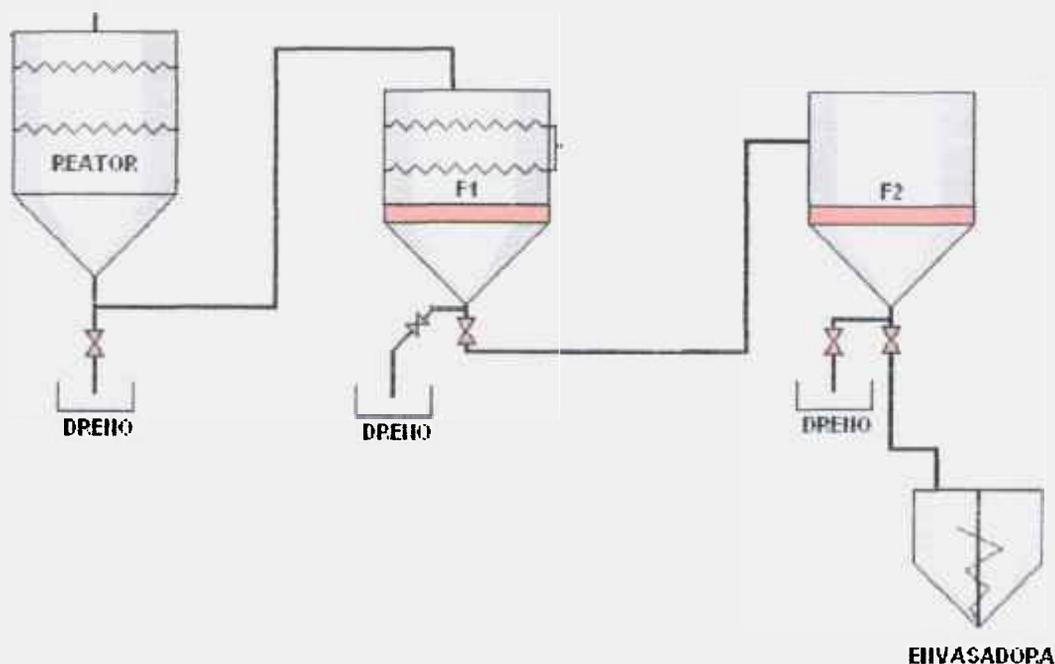


Figura 3.3: Diagrama dos equipamentos para o processamento do gel de MoZr

No primeiro vaso (reator) ocorrem as seguintes etapas:

- Entrada de reagentes (utilizando bomba peristáltica)
- Dissolução do alvo de  $\text{MoO}_3$ , controles de agitação, pH e temperatura
- Formação do gel de MoZr

O gel formado é transferido, utilizando bomba peristáltica, para o segundo vaso (F1 - dotado de um filtro de 10  $\mu\text{m}$ , confeccionado de material sinterizado), onde ocorrem as etapas:

- Filtração (utilizando ar comprimido)
- Secagem controlada, (pela passagem de ar comprimido, aquecido em um sistema de resistências)
- Quebra do gel, pela adição da mistura: solução salina e peróxido de hidrogênio, através de bomba peristáltica.

Nesta fase, o gel é transferido (utilizando ar comprimido) para o terceiro vaso (F2 - dotado de um filtro de 40  $\mu\text{m}$  (confeccionado de material sinterizado), onde ocorre a filtração e remoção das partículas com diâmetro inferior a 40  $\mu\text{m}$  (pelo arraste com excesso de solução salina), e secagem do mesmo (pela passagem de ar comprimido aquecido em um sistema de resistências).

O gel seco é, então, transferido (utilizando ar comprimido), para o quarto vaso (a envasadora), onde é fracionado por massa e carregado nas colunas cromatográficas.

Vários experimentos foram realizados utilizando massas de  $\text{MoO}_3$  (não irradiado), da ordem de 30 vezes maiores do que as utilizadas em laboratório.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Preparo de $\text{MoO}_3$ de alta densidade, por compactação, devido à temperatura elevada

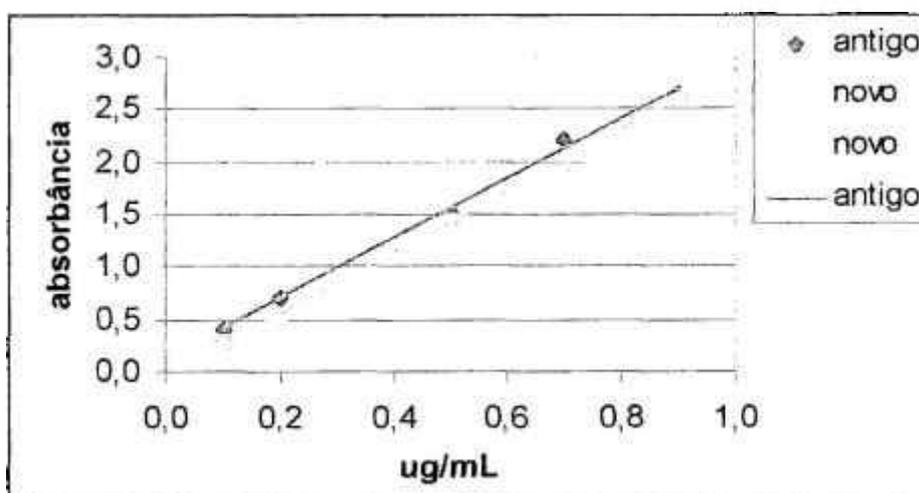
Embora esta não seja uma variável a ser estudada neste trabalho, fez-se a compactação do  $\text{MoO}_3$  a ser utilizado, para simular uma situação que tornaria muito mais prático o uso futuro nas produções rotineiras. A inserção do material no invólucro de alumínio (coelho) e sua retirada após a irradiação, assim como sua colocação no vaso de reação na célula de produção rotineira seriam facilitadas.

Estes “coelhos” comportam no máximo 30g de  $\text{MoO}_3$  em pó, porém quando compactado comportam até 50g. Então, outra grande vantagem em utilizar o  $\text{MoO}_3$  compactado é conseguir colocar mais material na região próxima ao núcleo do reator, onde é maior o fluxo de nêutrons, utilizando melhor o espaço de irradiação, obtendo assim o  $^{99}\text{Mo}$  com maior atividade específica.

Observa-se que não houve dificuldades adicionais na dissolução do compactado, nem qualquer tipo de comprometimento na especificação do gel formado.

## 4.2 Desenvolvimento de método para determinar Al por UV-Visível

Para desenvolver este método, fez-se necessária a construção de curvas de calibração, nas quais usaram-se soluções com valores de concentração conhecidos e analisou-se a absorbância obtida pelo espectro, como mostra a Figura 4.1. Duas curvas foram usadas neste trabalho, antes (antigo) e após (novo) a manutenção e troca de lâmpadas no equipamento. O valor do coeficiente de correlação linear para as duas curvas está próximo de 1, mostrando a validade destas curvas.



Equação da curva de calibração:  $y = 2,8456x + 0,1263$  e  $R^2 = 0,9976$  (antigo)

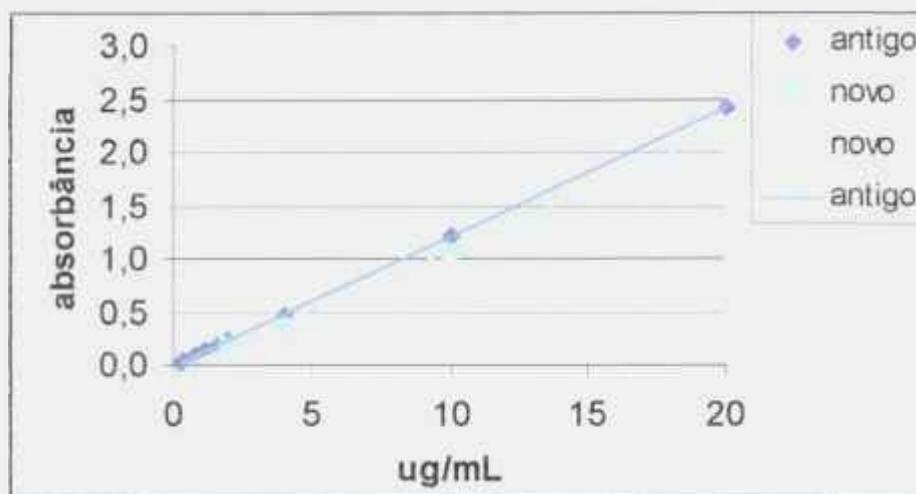
Equação da curva de calibração:  $y = 2,9292x - 0,0370$  e  $R^2 = 0,9992$  (novo)

Figura 4.1: Curva de Calibração do Alumínio

## 4.3 Desenvolvimento de método para determinação de Mo por espectrometria de ultravioleta visível

Para desenvolver este método, fez-se necessária a construção de curvas de calibração, nas quais usaram-se soluções com valores de concentração conhecidos e analisou-se a

absorbância obtida pelo espectro, como mostra a Figura 4.2. As duas curvas mostram valores de  $R^2$  muito bons.



Equação da curva de calibração:  $y = 0,1218x - 0,0075$  e  $R^2 = 1,0000$  (antigo)

Equação da curva de calibração:  $y = 0,1130x - 0,0555$  e  $R^2 = 0,9984$  (novo)

**Figura 4.2: Curva de Calibração do Molibdênio**

#### 4.4 Desenvolvimento de método para determinação de Mo por absorção atômica

Foi feita a curva de calibração para o equipamento, utilizando soluções de concentração conhecida e medindo a absorbância equivalente. O coeficiente de correlação mostrado na Figura 4.3, que é um exemplo das várias curvas utilizadas neste trabalho, indica um ótimo ajuste de curva, e a determinação da concentração de uma solução desconhecida dá-se pela leitura direta no aparelho.

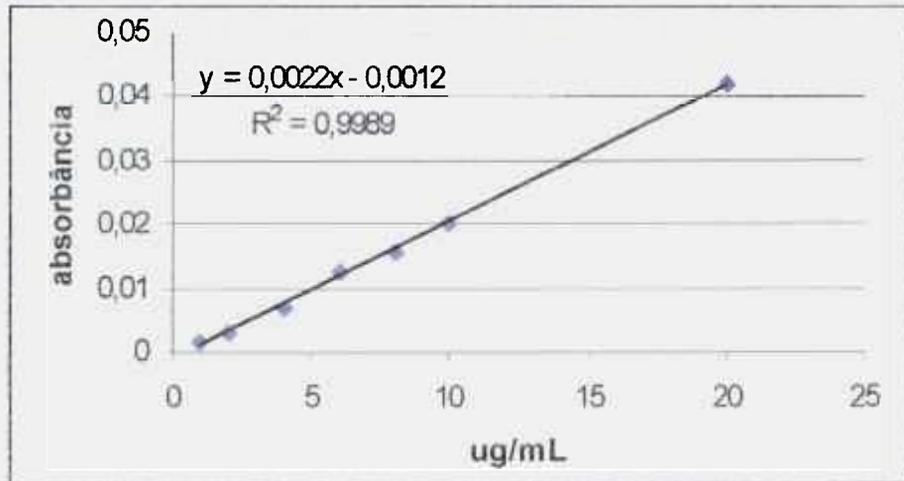
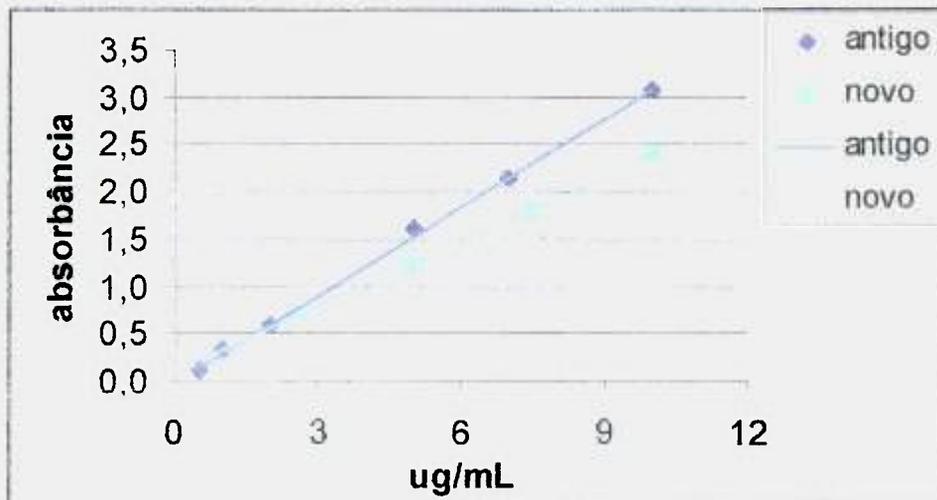


Figura 4.3: Curva de calibração do molibdênio em absorção atômica.

#### 4.5 Desenvolvimento dos métodos de análises espectrofotométricas para determinar Zr

Para desenvolver este método, fez-se necessária a construção de curvas de calibração, nas quais usaram-se valores de concentração conhecidos e analisou-se a absorbância obtida pelo espectro, como mostra a Figura 4.4. Os valores de  $R^2$  para as duas curvas utilizadas mostram a validade da calibração.



Equação da curva de calibração:  $y = 0,31x - 0,0183$  e  $R^2 = 0,9992$  (antigo)

Equação da curva de calibração:  $y = 0,2286x + 0,1045$  e  $R^2 = 0,9994$  (novo)

Figura 4.4: Curva de calibração do zircônio

#### 4.6 Determinação de Mo e Zr por Análise por Ativação Neutrônica

Para avaliar a confiabilidade dos métodos analíticos desenvolvidos para determinação de Mo e Zr nas várias etapas do gel, por espectrofotometria de ultravioleta - visível, analisaram-se os teores de Mo e Zr em 3 lotes de gel, por este método e também pelo método quantitativo de análise por ativação neutrônica. Compararam-se os resultados (Tabela 4.1), que mostram uma boa aproximação para os 2 métodos, principalmente para o Mo, permitindo, assim, que essas análises sejam feitas por espectrofotometria UV-visível, que proporciona resultados mais rápidos com recursos de fácil acesso. Além disso, podem-se fazer determinações em todas as etapas do processo, no estado sólido ou líquido, com boa segurança.

**Tabela 4.1: Comparação de resultado entre métodos de análise dos teores de Mo e Zr no gel**

<b>Amostra do gel</b>	<b>% Mo (A.A.N.)</b>	<b>% Mo (UV-Vis)</b>	<b>% Zr (A.A.N.)</b>	<b>% Zr (UV-Vis)</b>
1	25,4 ± 0,6	27,24 ± 0,01	23 ± 1	33,90 ± 0,14
2	26,5 ± 0,6	28,88 ± 0,01	23 ± 6	32,72 ± 0,14
3	27,6 ± 0,6	28,92 ± 0,01	28 ± 6	35,80 ± 0,14

#### 4.7 Caracterização do gel preparado com a formulação básica

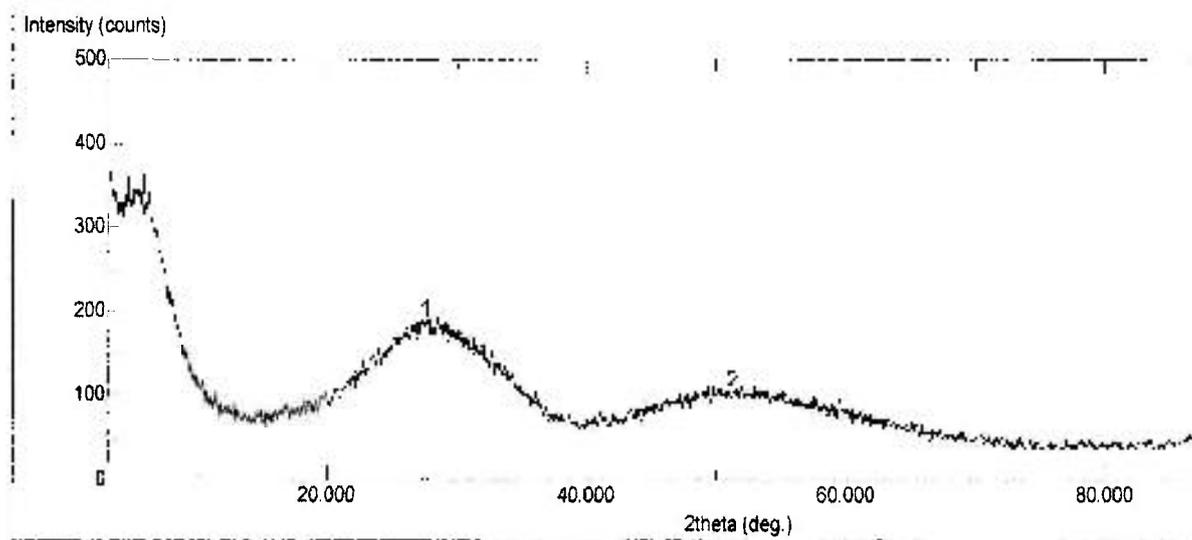
A tabela 4.2 mostra uma média dos valores de caracterização e dados de processo dos géis preparados utilizando a formulação básica, que servirá de comparação no restante deste trabalho. Estes valores são tabelados junto com aqueles recomendados em literatura ou pela farmacopéia.

Tabela 4.2: Caracterização do gel preparado com a formulação básica

Ítem analisado	básica	recomendado
Teor de Mo no gel (%)	<b>25,78±0,01</b>	29,15
Teor de Mo no filtrado do processo (%)	<b>0,41±0,01</b>	baixo
Teor de Mo no eluido do gerador (µg/ mL)	<b>2,15±0,01</b>	< 10
Teor de Zr no gel (%)	<b>31,19±0,01</b>	27,93
Teor de Zr no filtrado (%)	<b>0,13±0,01</b>	baixo
Teor de Zr no eluido (µg/ mL)	<b>2,10±0,01</b>	< 5
Massa final (g)	<b>38,41</b>	27,44
Balanço de massa (%)	<b>+39,98</b>	estequiométrico
Estrutura	<b>Amorfa</b>	Amorfa

Quanto à distribuição de tamanho de partículas, o recomendado é que seja menor que 0,5 mm, idealmente numa faixa entre 0,04 a 0,3 mm. A distribuição para a formulação básica é mostrada nos resultados dos estudos das variáveis.

Foi feita a identificação da estrutura de um dos lotes do gel, preparado conforme formulação básica. Observando a figura 4.5, verifica-se que o gráfico representa o estado amorfo, como é esperado para o gel. A figura mostra intensidade x angulo de rotação.



**Figura 4.5: Difractometria de raios-X do gel de MoZr**

## **4.8 Estudo das variáveis**

### **4.8.1 Variação da ordem de adição dos reagentes**

Analisando-se os resultados dos experimentos mostrados na Tabela 4.3 e Figura 4.6, verifica-se que não há melhora no teor de Mo incorporado ao gel. No filtrado, os teores de Mo e Zr são aceitáveis, e nos eluidos dos geradores, estes valores estão muito próximos daqueles especificados. Quanto à distribuição granulométrica, têm-se melhores valores para o gel preparado na formulação básica. Outro fator importante observado, quando se inverteu a ordem de adição dos reagentes, é que não houve ataque químico nos equipamentos confeccionados em aço inoxidável, utilizados no processo. Nesta ordem, os equipamentos ficam expostos inicialmente à solução de Mo, com pH 4,0; no final da adição, o pH está entre

1,0 e 1,5, porém o tempo de contato entre a solução e os equipamentos em pH baixo são menores. Do ponto de vista químico, é interessante também que a reação inicie em pH mais elevado. Outro ponto importante da inversão é a redução de um vaso de reação para os equipamentos projetados para a célula de processamento rotineiro.

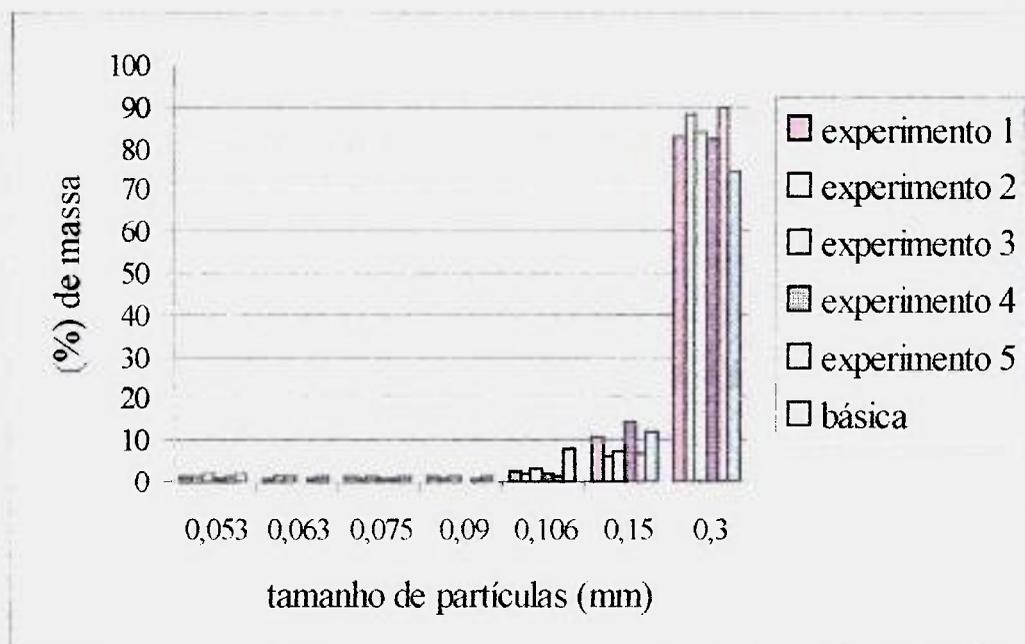
Devido a essas condições os novos experimentos foram realizados obedecendo esta modificação da ordem de adição dos reagentes. Isto é válido tanto para a pesquisa como para os experimentos, visando a produção rotineira.

**Tabela 4.3: Efeito da variação da ordem de adição dos reagentes, na caracterização do gel**

<b>Ítem analisado</b>	<b>Zr → Mo</b>	<b>básica</b>
Teor de Mo no gel (%)	25,78±0,01	<b>25,78±0,01</b>
Teor de Mo no filtrado do processo (%)	0,41±0,01	<b>0,41±0,01</b>
Teor de Mo no eluido do gerador (µg/ mL)	2,15±0,07	<b>2,15±0,01</b>
Teor de Zr no gel (%)	31,98±0,03	<b>31,19±0,01</b>
Teor de Zr no filtrado (%)	0,03±0,01	<b>0,13±0,01</b>
Teor de Zr no eluido (µg/ mL)	2,70±0,03	<b>2,10±0,01</b>
Massa final (g)	33,93	<b>38,41</b>
Balanço de massa (%)	+33,93	<b>+39,98</b>
Estrutura	Amorfa	<b>Amorfa</b>

□ massa teórica do gel, partindo de 12 g de MoO<sub>3</sub>: 27,44 g

□ número de experimentos= 5



**Figura 4.6: Efeito da variação da ordem de adição dos reagentes no tamanho de partículas**

#### 4.8.2 Variação do pH final da solução que contém o gel

De acordo com os dados mostrados na Tabela 4.4 e nas Figuras 4.7 e 4.8, referentes a este experimento, verifica-se que houve um aumento do teor de Mo incorporado no gel preparado à pH 5,5 e, principalmente, no gel preparado a pH 3,5. Fica claro que o teor de Mo no gel aumenta com a diminuição do pH, o teor de Mo no eluido aumenta drasticamente com o aumento do pH. A perda de Mo no filtrado e o tamanho de partículas diminuem em pH baixo, sugerindo assim que pode-se preparar o gel ajustando-o à pH na faixa de 3,5 a 4,5. Desta maneira, obtém-se teores de Mo e Zr no eluido do gerador dentro dos limites especificados pela farmacopéia.

Uma possível explicação para este comportamento é que em pH 4,5 (formulação básica) e em 3,5, a forma sódica do gel ( $\text{MoZrNa}_2\text{O}_6$ ) é a predominante, evitando assim a liberação de Mo. Já em pH 5,5, parte do Mo deve estar livre, sendo eluido junto com o Tc,

mesmo efeito apresentado no gerador de fissão, quando a alumina é condicionada a pH alto. A preferência é pelo pH=4,5, porque o pH dos eluidos, com o gel preparado a pH=3,5, ficam próximos do limite inferior aceitável (5,0).

**Tabela 4.4 : Efeito do pH final nas características do gel**

<b>Item analisado</b>	<b>pH 3,5</b>	<b>básica</b>	<b>pH 5,5</b>
Teor de Mo no gel (%)	29,40±0,07	<b>25,78±0,01</b>	26,10±0,03
Teor de Mo no filtrado do processo (%)	0,12±0,02	<b>0,41±0,01</b>	6,34±0,07
Teor de Mo no eluido do gerador (µg/ mL)	2,10±0,18	<b>2,15±0,01</b>	277±2
Teor de Zr no gel (%)	30,72±0,03	<b>31,19±0,01</b>	28,26±0,03
Teor de Zr no filtrado (%)	0,09±0,03	<b>0,13±0,01</b>	1,35±0,03
Teor de Zr no eluido (µg/ mL)	1,24±0,03	<b>2,10±0,01</b>	1,80±0,01
Massa final (g)	27,55	<b>38,41</b>	25,91
Balanço de massa (%)	+ 0,40	<b>+39,98</b>	- 5,56
Estrutura	Amorfa	<b>Amorfa</b>	Amorfa

- número de experimentos= 5
- formulação básica: pH= 4,5

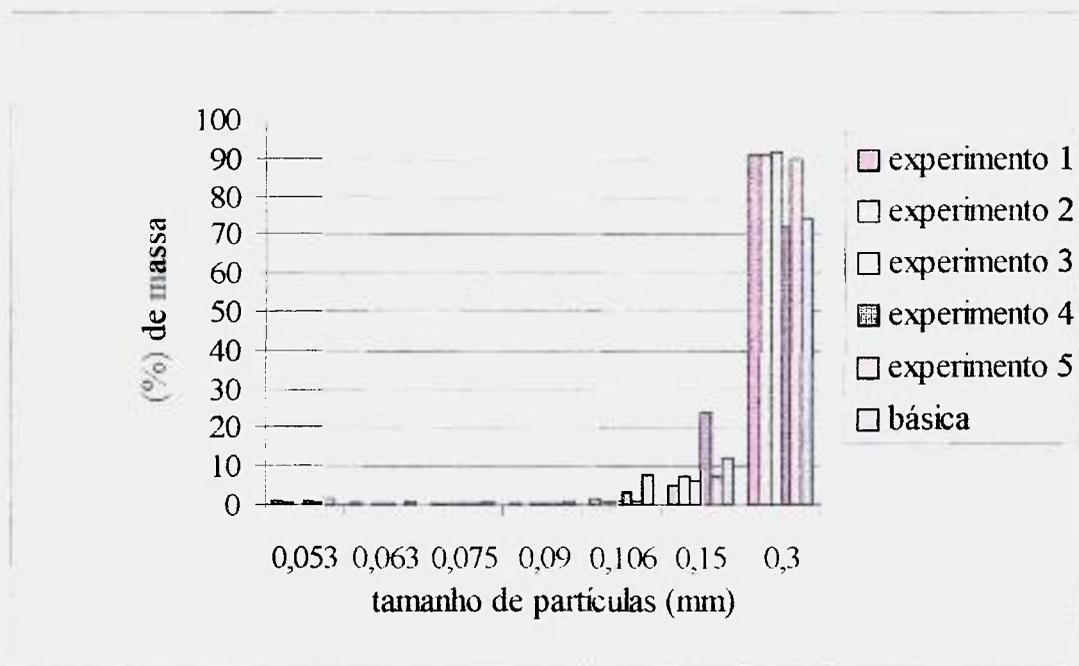


Figura 4.7: Efeito do aumento do pH final no tamanho de partículas do gel (pH 5,5)

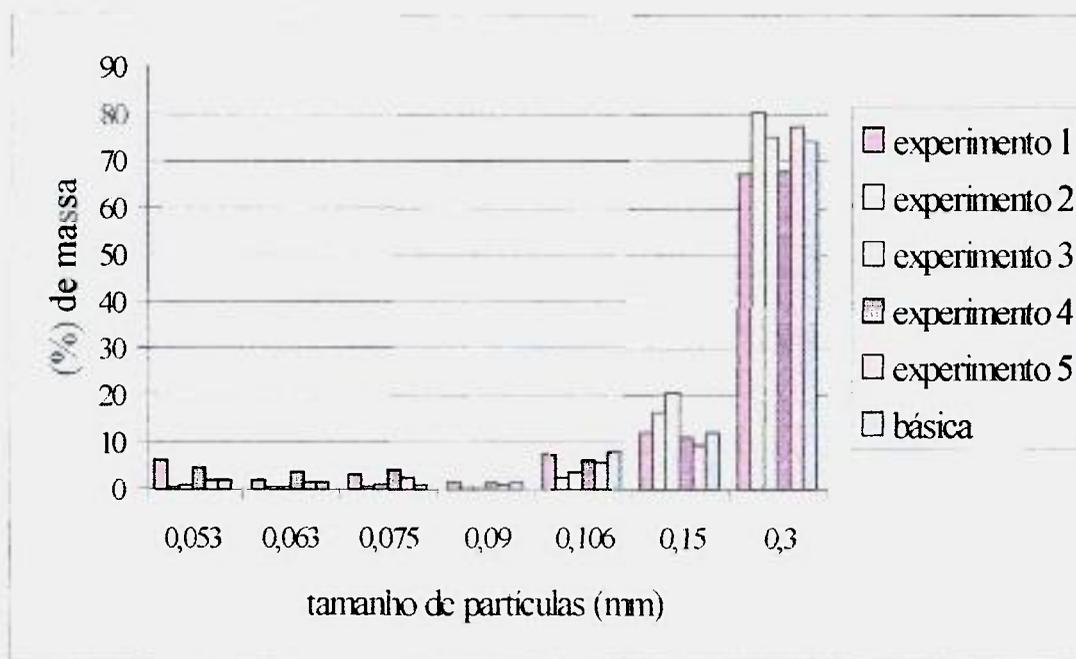


Figura 4.8: Efeito da diminuição do pH final no tamanho de partículas do gel (pH 3,5)

### 4.8.3 Variação da temperatura de reação

Os resultados dos estudos da variação da temperatura de reação no preparo do gel estão mostrados na Tabela 4.5 e nas Figuras 4.9 e 4.10 .

Os valores das análises nas várias etapas do gel, para as duas temperaturas estudadas, mostram um teor de Mo incorporado superior à formulação básica, porém a 70<sup>o</sup>C os teores (perda) de Mo no filtrado e no eluído do gerador são elevados. Quanto aos valores referentes à distribuição granulométrica, têm-se melhores resultados para o gel preparado à temperatura ambiente, que apresenta uma maior massa na região de interesse.

Provavelmente, em temperaturas maiores que 50<sup>o</sup>C, deve haver uma mudança na composição do gel, mesmo efeito sentido na temperatura de secagem. Esta mudança deve contribuir para a eluição de Mo. Além disto, a 70<sup>o</sup>C começa a haver evaporação dos reagentes, mudando a concentração das soluções.

Tabela 4.5: Efeito da variação da temperatura de reação no preparo do gel de MoZr

Item analisado	T = 25°C	básica	T = 70°C
Teor de Mo no gel (%)	30,10±1,07	<b>25,78±0,01</b>	30,45±0,02
Teor de Mo no filtrado do processo (%)	0,19±0,06	<b>0,41±0,01</b>	1,21±0,02
Teor de Mo no eluido do gerador (µg/ mL)	4,20±0,02	<b>2,15±0,01</b>	17,91±0,02
Teor de Zr no gel (%)	35,90±0,03	<b>31,19±0,01</b>	32,75±0,03
Teor de Zr no filtrado (%)	0,26±0,03	<b>0,13±0,01</b>	0,06±0,02
Teor de Zr no eluido (µg/ mL)	2,98±0,03	<b>2,10±0,01</b>	2,18±0,03
Massa final (g)	35,33	<b>38,41</b>	33,15
Balanco de massa (%)	+ 28,70	<b>+39,98</b>	+20,80
Estrutura	Amorfa	<b>Amorfa</b>	Amorfa

- número de experimentos= 4
- formulação básica: 50<sup>0</sup>C

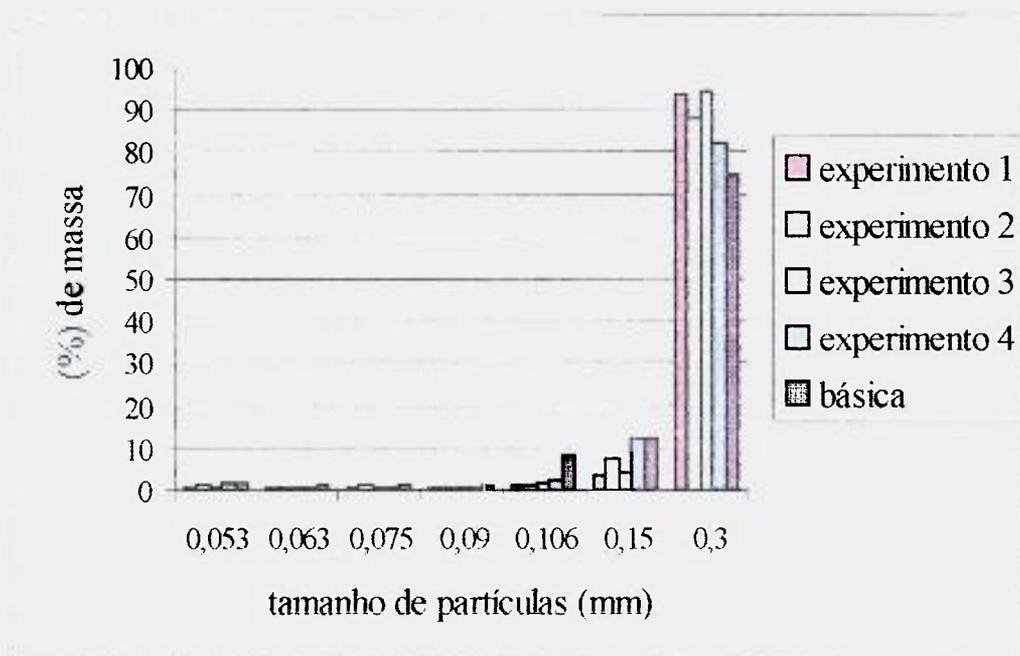
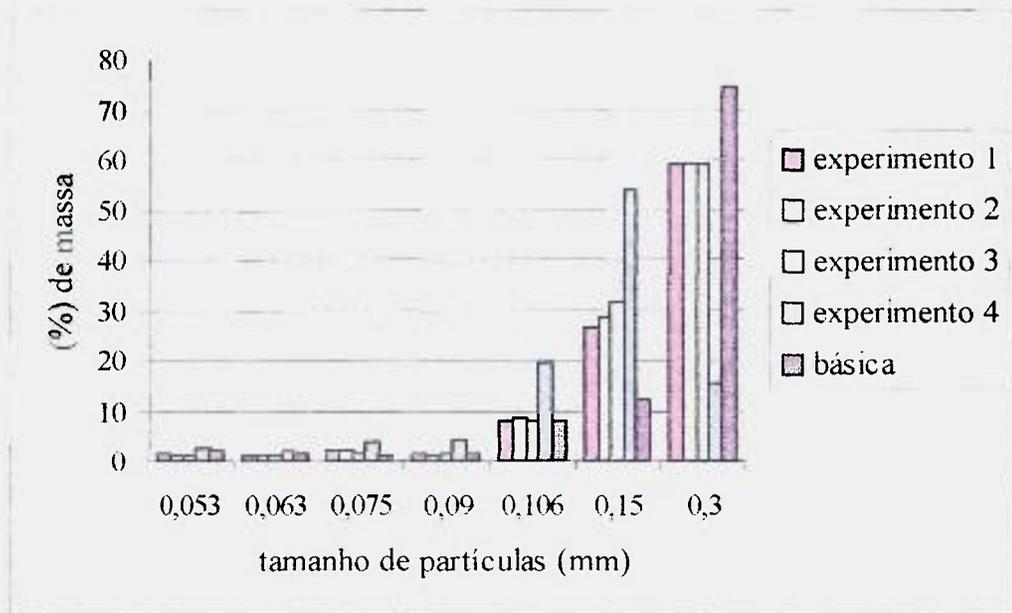


Figura 4.9: Efeito do aumento da temperatura de reação no tamanho de partículas do gel (70°C)



**Figura 4.10: Efeito da diminuição da temperatura de reação no tamanho de partículas do gel (25°C)**

#### 4.8.4 Variação da concentração de Mo e Zr

Os resultados das análises deste experimento são mostrados na Tabela 4.6 e a distribuição granulométrica, nas Figuras 4.11 e 4.12 .

Observando-se os valores referentes aos teores de Mo e Zr nas várias etapas do gel, tem-se uma boa indicação de melhor resultado para o gel preparado a partir de soluções mais concentradas em Mo, principalmente por apresentar o maior teor de Mo incorporado, e apresentar também maior proporção de partículas com tamanhos dentro da faixa 0,106 a 0,149 mm. Os teores (perda) de Mo e Zr no filtrado para os dois experimentos são relativamente baixos, porém no eluído, os teores de Zr e, principalmente, de Mo, estão acima dos valores obtidos a partir da formulação básica, porém dentro dos limites esperados.

**Tabela 4.6: Efeito da variação da concentração das soluções de Mo e Zr nas características do gel**

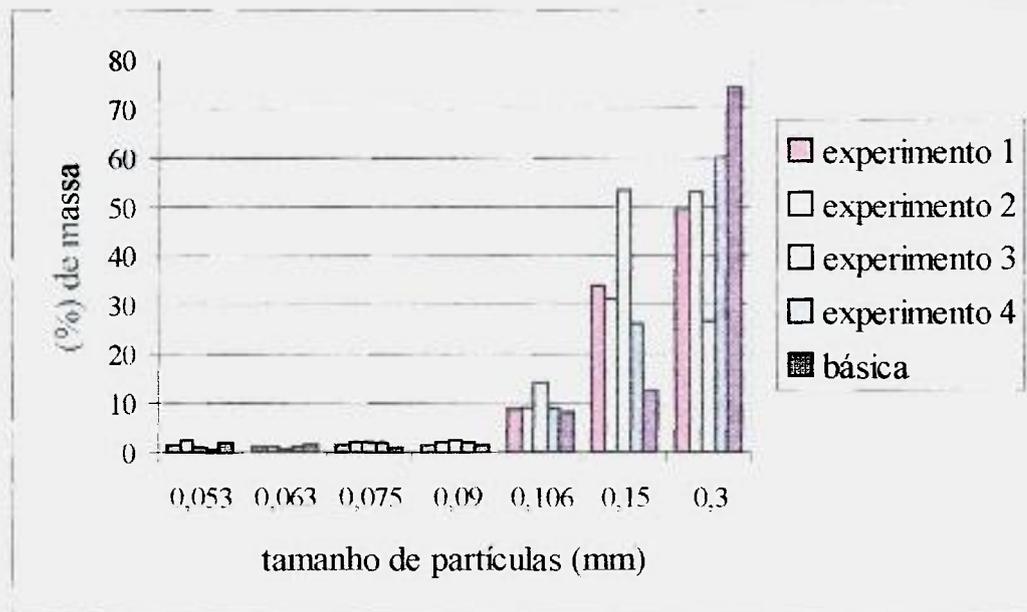
Item analisado	Lote I *	básica	Lote II **
Teor de Mo no gel (%)	27,65±0,02	<b>25,78±0,01</b>	29,60±0,02
Teor de Mo no filtrado do processo (%)	0,26±0,02	<b>0,41±0,01</b>	0,91±0,02
Teor de Mo no eluido do gerador (µg/ mL)	23,10±0,02	<b>2,15±0,01</b>	15,95±0,02
Teor de Zr no gel (%)	26,00±0,02	<b>31,19±0,01</b>	11,80±0,02
Teor de Zr no filtrado (%)	0,04±0,02	<b>0,13±0,01</b>	0,52±0,02
Teor de Zr no eluido (µg/ mL)	3,92±0,02	<b>2,10±0,01</b>	2,68±0,02
Massa final (g)	39,67	<b>38,41</b>	36,76
Balço de massa (%)	+ 30,92	<b>+39,98</b>	29,12
Estrutura	Amorfa	<b>Amorfa</b>	Amorfa

\* Concentração das soluções de Mo e Zr (mg/mL) 73,59 e 14,94

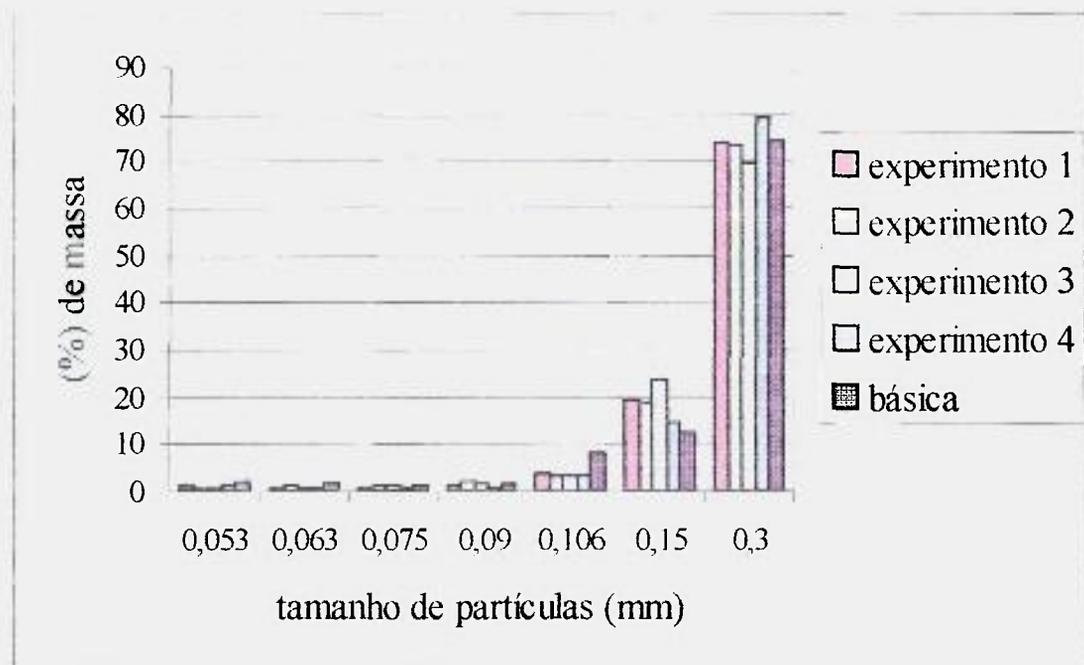
\*\* Concentração das soluções de Mo e Zr (mg/mL) 80,54 e 10,07

□ número de experimentos = 4

□ formulação básica: 66,65 mg Mo/mL e 20,23 mg Zr/mL



**Figura 4.11: Efeito da concentração das soluções de Mo e Zr no tamanho de partículas (lote II)**



**Figura 4.12: Efeito da concentração das soluções de Mo e Zr no tamanho de partículas (lote I)**

#### **4.8.5 Preparo do gel utilizando o reagente NaOH, com concentração de 4 mols / litro**

Observa-se, a partir das análises realizadas para estes experimentos, que houve uma melhora importante em todos os parâmetros de caracterização do gel. O teor de Mo incorporado é superior a 30 % para todos os lotes (Tabela 4.7). No filtrado de cada processo e nos eluidos dos geradores, estão abaixo dos valores máximos permitidos.

Quanto ao parâmetro tamanho de partículas (Figura 4.13), observam-se para este estudo experimental, os melhores valores até aqui obtidos.

Este comportamento favorável é explicado, porque está se aumentando a concentração de Mo, e como visto no item anterior, isto favorece a formação do gel de melhor qualidade.

Tabela 4.7: Efeito da concentração da solução de NaOH utilizada, na caracterização do gel

Item analisado	NaOH (4 mols/L)	básica
Teor de Mo no gel (%)	32,20±0,03	25,78±0,01
Teor de Mo no filtrado do processo (%)	1,24±0,09	0,41±0,01
Teor de Mo no eluido do gerador (µg/ mL)	3,09±0,04	2,15±0,01
Teor de Zr no gel (%)	27,83±0,03	31,19±0,01
Teor de Zr no filtrado (%)	0,22±0,03	0,13±0,01
Teor de Zr no eluido (µg/ mL)	1,49±0,03	2,10±0,01
Massa final (g)	32,67	38,41
Balanco de massa (%)	+ 19,08	+39,98
Estrutura	Amorfa	Amorfa

- Número de experimentos = 5
- Formulação básica: 2 mols/L

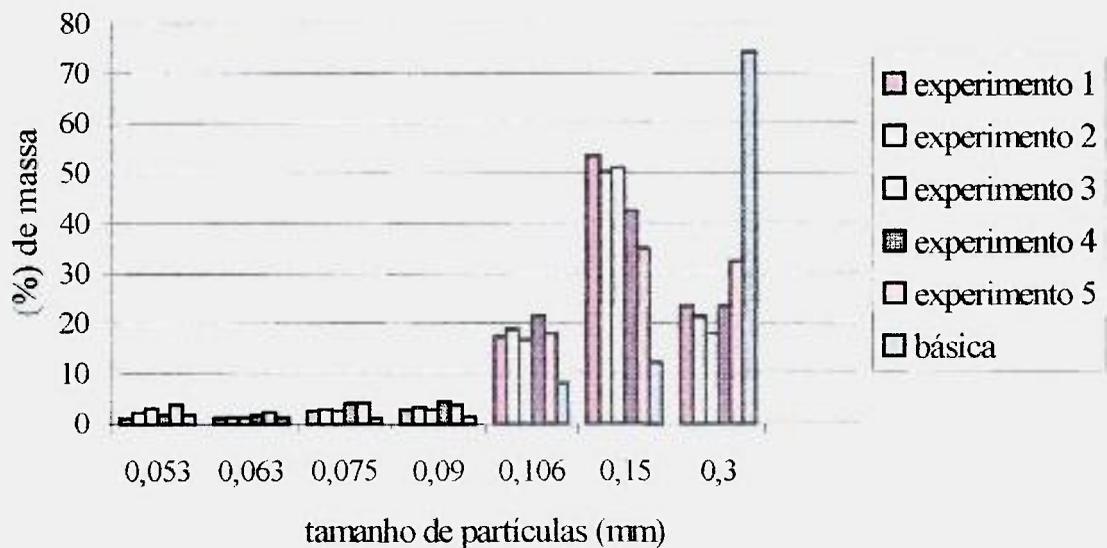


Figura 4.13: Efeito da concentração da solução de NaOH no tamanho de partículas

#### 4.8.6 Preparo do gel utilizando as melhores condições

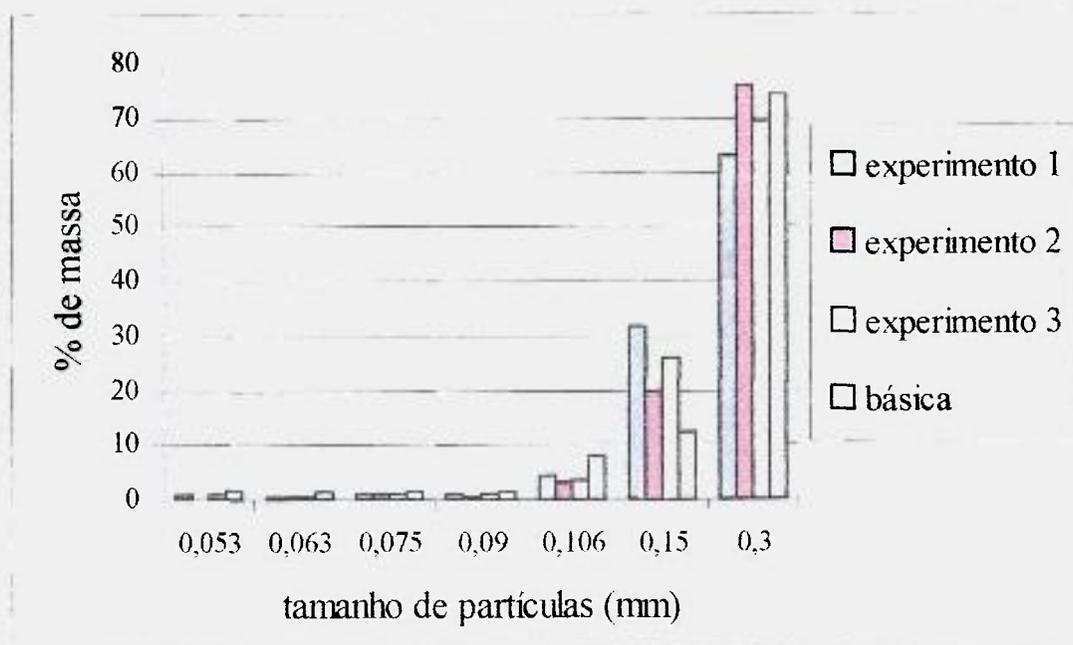
Neste experimento, preparou-se o gel à temperatura ambiente. Utilizou-se solução de NaOH de concentração 4 molar, concentração das soluções de Mo e Zr (mg/mL): 80,54 e 10,07, respectivamente e pH = 4,5. Estas variáveis quando estudadas individualmente, conferiram bons resultados nas características finais de cada estudo. Para este experimento, adotou-se a razão molar Mo:Zr = 1,0.

A Tabela 4.8 e Figura 4.14 mostram resultados das análises do gel e distribuição do tamanho de partículas. Os teores médios de Mo no gel e no eluido indicam que esta formulação confere um bom rendimento de produção, sem prejuízo da qualidade do produto. As partículas estão distribuídas em tamanhos esperados para um gel de boa qualidade.

**Tabela 4.8: Efeito da substituição simultânea das variáveis na caracterização do gel**

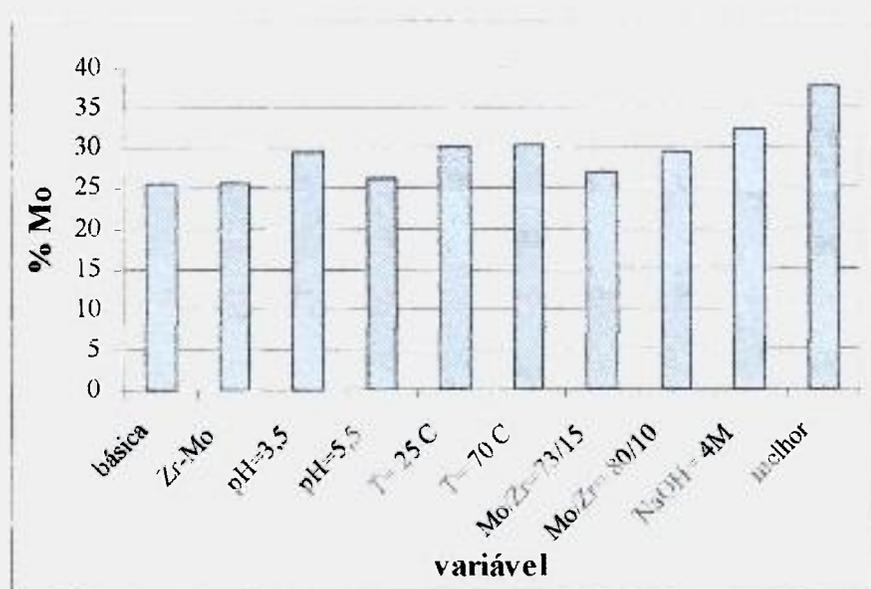
<b>Item analisado</b>	<b>melhores condições</b>	<b>básica</b>
Teor de Mo no gel (%)	37,44±0,01	<b>25,78±0,01</b>
Teor de Mo no filtrado do processo (%)	0,47±0,09	<b>0,41±0,01</b>
Teor de Mo no eluido do gerador (µg/ mL)	7,93±0,01	<b>2,15±0,01</b>
Teor de Zr no gel (%)	38,56±0,01	<b>31,19±0,01</b>
Teor de Zr no filtrado (%)	0,01±0,01	<b>0,13±0,01</b>
Teor de Zr no eluido (µg/ mL)	3,4±0,01	<b>2,10±0,01</b>
Massa final (g)	30,26	<b>38,41</b>
Balanço de massa (%)	-1,92	<b>+39,98</b>
Estrutura	Amorfa	<b>Amorfa</b>

□ Número de experimentos = 3



**Figura 4.14 Distribuição granulométrica dos géis preparados com as melhores condições**

As Figuras 4.15, 4.16 e 4.17 mostram um resumo dos resultados das variáveis estudadas, em relação aos parâmetros teor médio de Mo no gel, teor médio de Mo no eluído e média da distribuição de tamanho de partículas do gel, respectivamente.



**Figura 4.15: Teor de Mo no gel em relação às variáveis de processo**

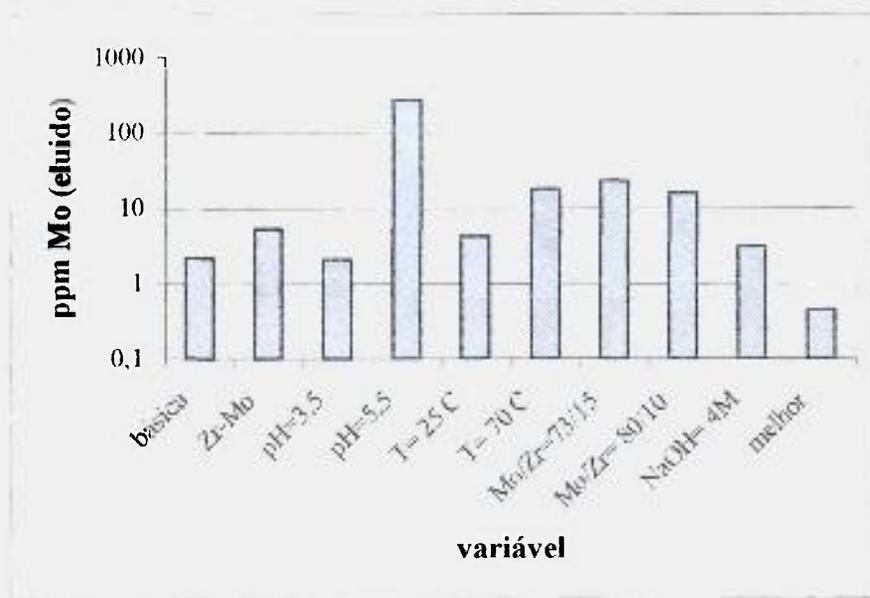


Figura 4.16: Teor de Mo no eluído, em relação às variáveis de processo

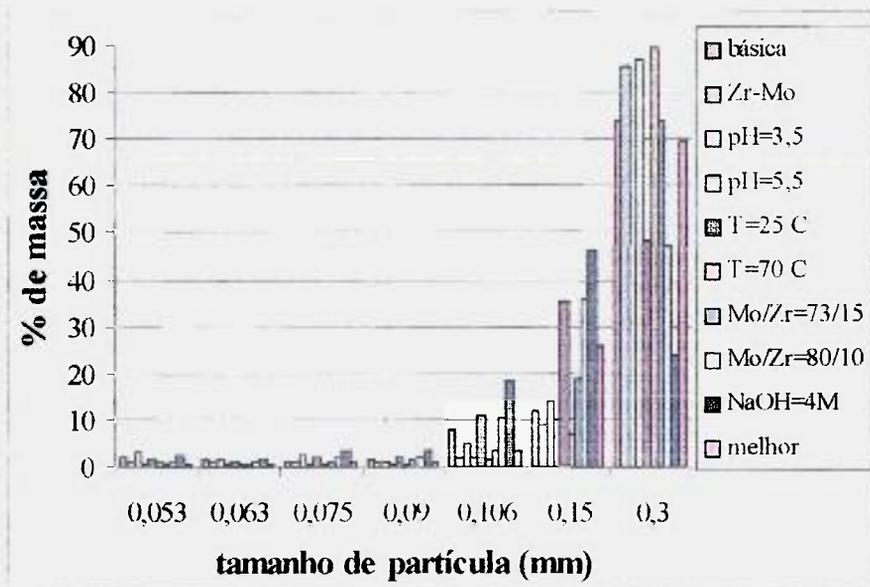


Figura 4.17: Distribuição de tamanho de partículas do gel, em relação às variáveis de processo

#### 4.9 Preparo do gel pós-formado

A Figura 4.18 mostra as curvas de eluição do gerador preparado com o gel pós-formado, mostrando a primeira e segunda eluições. Para a primeira eluição, o rendimento (Figura 4.19) foi de 81,7 % para 6 mL e 93,9%, para 12 mL. Na segunda eluição, os valores foram 81,2 e 94,0 %, respectivamente. A eficiência de eluição, calculada comparando o valor eluído com a quantidade de  $^{99m}\text{Tc}$  proveniente do decaimento de  $^{99}\text{Mo}$  presente no gerador, foi de 76,8%, para 6 mL e 90,7%, para 12 mL, na primeira eluição. Na segunda eluição, os valores aumentam para 79,8 e 92,4 %, respectivamente, pelo fato de o gerador já estar úmido. Estes valores estão acima do valor especificado pela China (70-80% para volumes entre 8 e 10 mL).

A pureza radioquímica foi de 99,46% de  $^{99m}\text{Tc}$ , na forma de  $\text{TcO}_4^-$ ; o pH vaiou entre 3,5 e 6,5, o nível de  $^{99}\text{Mo}$  abaixo do limite permissível (0,1%), assim como os níveis de Al e Mo e o rendimento de marcação dos kits foi de 98,8 %, para o MDP e 95,0%, para o S coloidal. Estes resultados mostram a boa qualidade do produto final.

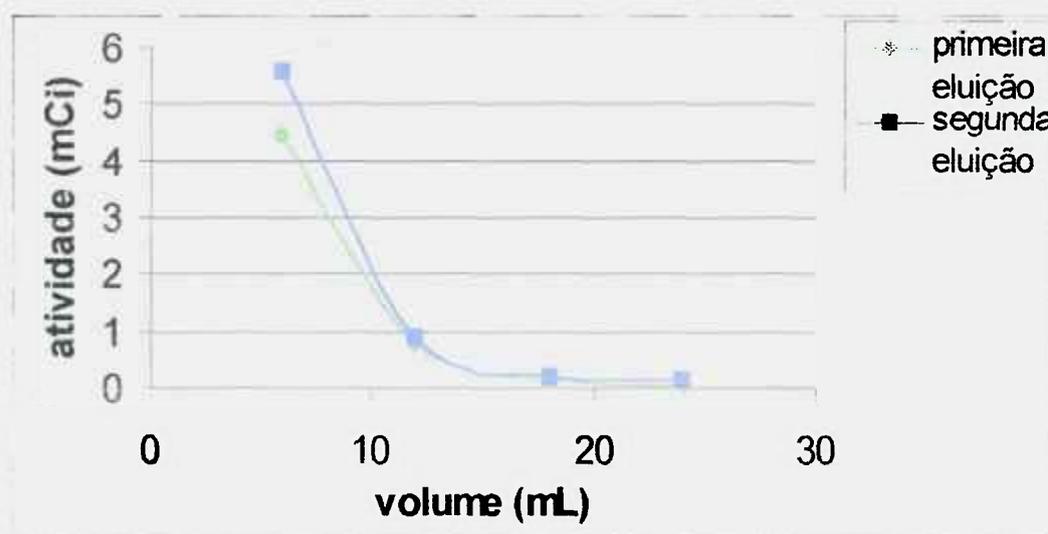


Figura 4.18: Curva de eluição do gerador tipo gel

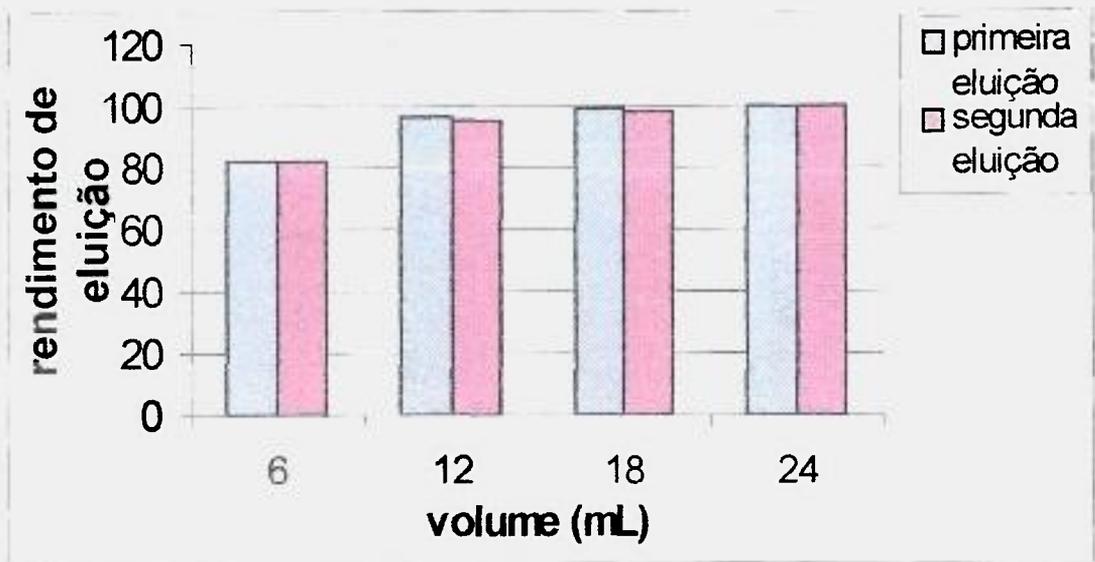


Figura 4.19: Rendimento de eluição de  $^{99m}\text{Tc}$  do gerador de Mo

Visando a produção rotineira, a atividade específica média de  $^{99}\text{Mo}$ , ao se irradiar 50 g de  $\text{MoO}_3$  no irradiador de Be, no núcleo do reator a 5 MW, por 120 h contínuas, é de 37 GBq/g Mo (1 Ci/g Mo). Considerando-se os resultados dos experimentos com as melhores condições, a Tabela 4.9 mostra a quantidade de gel necessária para carregar geradores de 9,25 a 37 GBq (250 a 1000 mCi) de  $^{99m}\text{Tc}$ . A capacidade de gel máxima em cada coluna é de 10g. Com as melhores condições pode-se chegar a geradores de até 37 GBq (1000 mCi).

Tabela 4.9 Quantidade de gel para carregar os geradores de  $^{99m}\text{Tc}$

Gerador (mCi)	Formulação básica		Melhores condições	
	60 h contínuo massa do gel (g)	120 h contínuo massa do gel (g)	60 h contínuo massa do gel (g)	120 h contínuo massa do gel (g)
250	5,19	3,12	3,50	2,11
500	10,37	6,24	7,00	4,22
750	15,56	9,36	10,51	6,32
1000	20,74	12,48	14,01	8,43

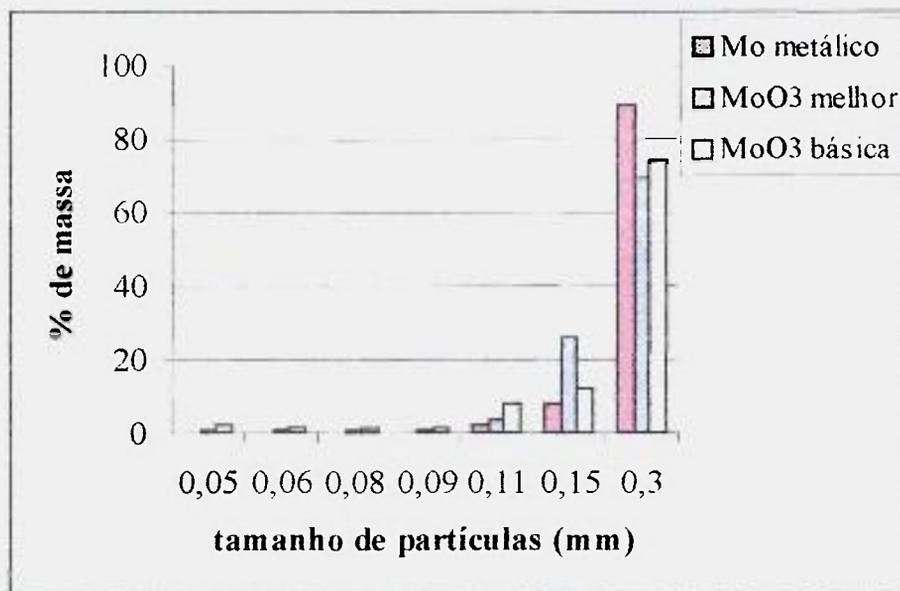
#### 4.10 Preparo do gel utilizando molibdênio metálico

Os resultados das análises para este experimento (Tabela 4.10 e Figura 4.20) mostram o pior rendimento para o gel. O valor negativo para o balanço de massa pode ser atribuído à perdas no processo, devido a dificuldade em dissolver o Molibdênio, que em contato com o solvente utilizado provoca uma reação fortemente exotérmica. O teor de Mo no gel é razoável, porém no eluído, está muito acima dos valores admitidos. Nieto RC<sup>(4)</sup>, mostrou que o teor de <sup>99</sup>Mo no eluído está acima do valor especificado. Observa-se, também, que neste experimento, obtiveram-se os piores valores para tamanho de partículas.

**Tabela 4.10: Efeito da utilização de Mo metálico no preparo do gel, em suas características finais.**

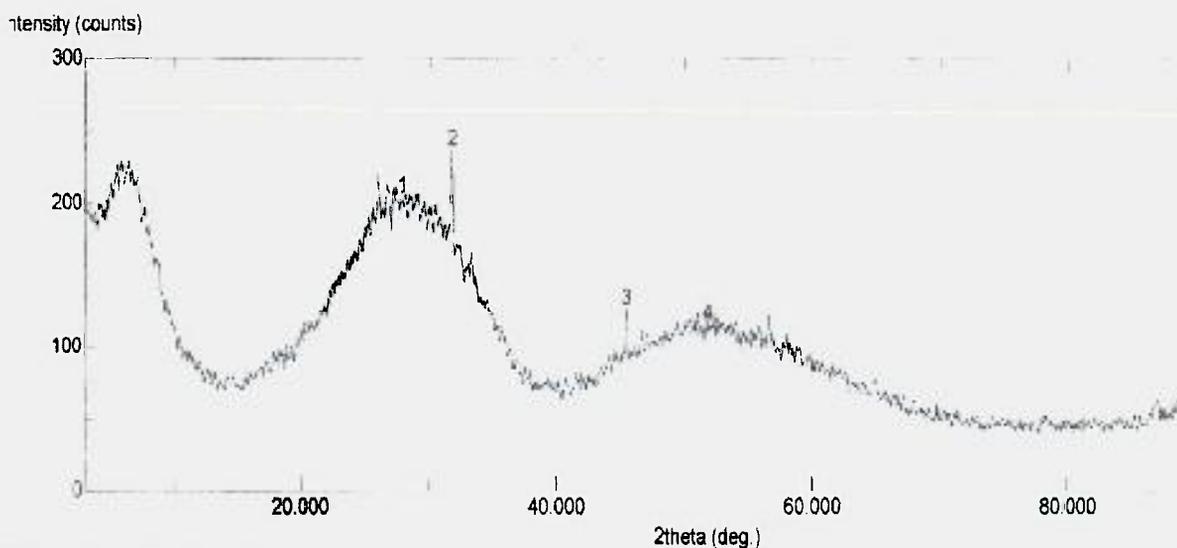
Item analisado	Mo metálico	melhores condições	básica
Teor de Mo no gel (%)	29,22±0,01	37,44±0,01	25,78±0,01
Teor de Mo no filtrado do processo (%)	n a	0,47±0,09	0,41±0,01
Teor de Mo no eluído do gerador (µg/ mL)	86,22±0,01	7,93±0,01	2,15±0,01
Teor de Zr no gel (%)	n a	38,56±0,01	31,19±0,01
Teor de Zr no filtrado (%)	n a	0,01±0,01	0,13±0,01
Teor de Zr no eluído (µg/ mL)	n a	3,4±0,01	2,10±0,01
Massa final (g)	26,54	30,26	38,41
Balanço de massa (%)	- 3,17	-1,92	+39,98
Estrutura	n a	Amorfa	Amorfa

- Número de experimento = 1
- n a = não analisado



**Figura 4.20: Efeito do uso de Mo metálico no tamanho de partículas no gel.**

A Figura 4.21 mostra a difração de raios-X do gel preparado com o Mo metálico. Pode-se observar um grau de cristalinidade, o que justifica os resultados obtidos neste trabalho e no trabalho de Nieto <sup>(4)</sup>.



**Figura 4.21: Difração de raios-X do gel preparado com o Mo metálico.**

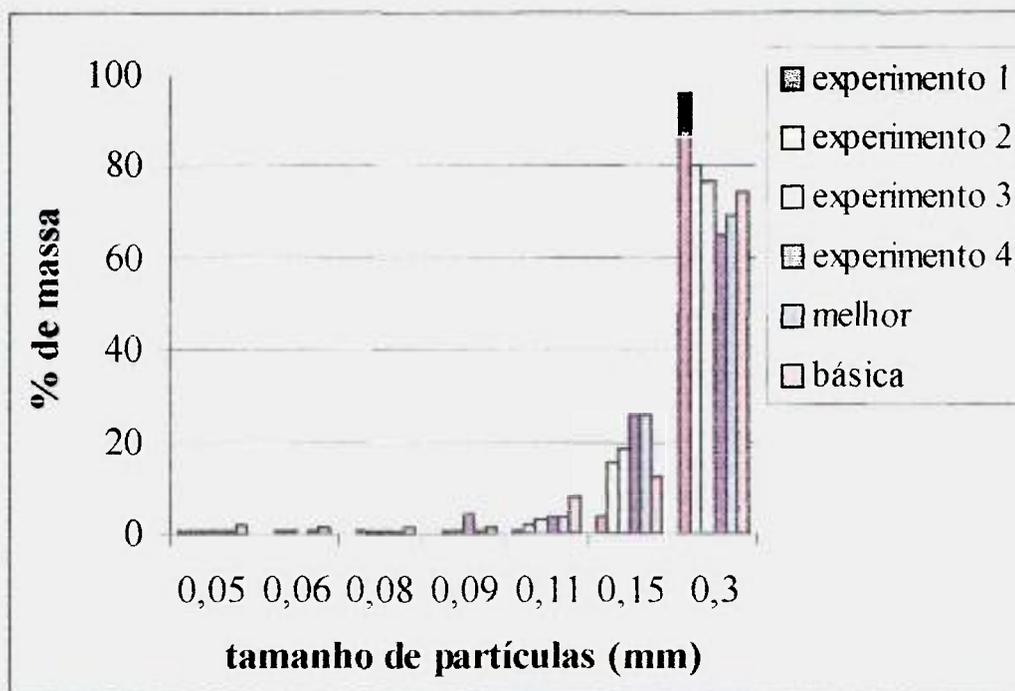
#### 4.11 Projeto, montagem e testes dos equipamentos para produção rotineira

Os experimentos foram realizados, partindo-se da formulação básica, só invertendo a ordem de adição dos reagentes. As análises realizadas mostraram perfeita compatibilidade entre os estudos em escala de laboratório e os em escala industrial, como mostram a Tabela 4.11 e Figura 4.22.

**Tabela 4.11: Efeito do preparo do gel nos equipamentos de produção rotineira, em suas características finais.**

<b>Item analisado</b>	<b>Produção rotineira</b>	<b>melhores condições</b>	<b>básica</b>
Teor de Mo no gel (%)	34,66±0,02	37,44±0,01	<b>25,78±0,01</b>
Teor de Mo no filtrado do processo (%)	0,96±0,02	0,47±0,09	<b>0,41±0,01</b>
Teor de Mo no eluido do gerador (µg/ mL)	44,20±0,02	7,93±0,01	<b>2,15±0,01</b>
Teor de Zr no gel (%)	40,70±0,24	38,56±0,01	<b>31,19±0,01</b>
Teor de Zr no filtrado (%)	1,03±0,24	0,01±0,01	<b>0,13±0,01</b>
Teor de Zr no eluido (µg/ mL)	6,92±0,24	3,4±0,01	<b>2,10±0,01</b>
Massa final (g)	*	30,26	<b>38,41</b>
Balanço de massa (%)	*	-1,92	<b>+39,98</b>
Estrutura	Amorfa	Amorfa	<b>Amorfa</b>

- Número de experimentos= 3
- massas de 300 g de MoO<sub>3</sub>



**Figura 4.22: Distribuição granulométrica dos géis preparados nos equipamentos de produção rotineira**

A figura acima mostra alguns dos vários lotes preparados, e os melhores resultados apareceram nos últimos experimentos, após os ajustes de processo e de equipamentos. Alguns destes ajustes foram o controle apropriado de temperatura e agitação, medida mais confiável de pH e melhorias na secagem do gel.

## 5. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que os objetivos propostos foram alcançados. As variáveis foram estudadas individualmente, e observou-se que houve melhoras importantes nos itens de caracterização do gel, tais como: teor de Mo no gel e no eluído do gerador e na distribuição dos tamanhos de partículas. A aplicação da fórmula, utilizando simultaneamente as variáveis que apresentaram isoladamente os melhores resultados, confirmam os resultados individuais.

Os estudos mostram que não houve prejuízo nas características esperadas para o gel preparado com o  $\text{MoO}_3$  compactado, garantindo assim que não houve alteração na sua forma química. A forma compactada pode conferir facilidades na produção rotineira do gel, além disso, consegue-se irradiar mais massa na região de alto fluxo de nêutrons no reator, resultando em melhor aproveitamento do espaço de irradiação e na obtenção de  $^{99}\text{Mo}$  com maior atividade específica, qualidade essencial para a produção de geradores cromatográficos tipo gel.

Verifica-se, a partir dos resultados obtidos, que as características finais de um gerador contendo um gel MoZr podem ser melhoradas ao se modificar algumas variáveis na formulação original e no processo de preparação do gel. O primeiro resultado aplicado ao projeto de produção rotineira foi a inversão da ordem de adição dos reagentes, sem prejuízo nas características do gel e com ganhos no projeto dos equipamentos. Nestes estudos, verificou-se que o teor de Mo incorporado ao gel foi superior ao valor seguido como referência (250 mg Mo/g gel) e que o tamanho de partículas tende a aumentar com aumento ou diminuição do pH final do gel ou quando o gel é formado em temperaturas superiores a  $50^\circ\text{C}$ . O teor de Mo no eluído do gerador aumenta sensivelmente com o aumento do pH final

e de maneira moderada para o gel preparado a 70°C. Para os outros estudos, estes valores obedecem a especificação.

A substituição do  $\text{MoO}_3$  pelo Mo metálico, no preparo do gel, resultou em um produto de qualidade inferior aliado ao fato de ser difícil a sua dissolução. Os experimentos com o gerador de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tipo gel mostraram o bom desempenho e qualidade compatíveis e, em alguns casos, superiores aos desenvolvidos no exterior.

A grande contribuição deste trabalho foi estabelecer novas condições para otimizar o preparo do gel de MoZr e dos geradores tipo gel, tanto quimicamente como na facilitação do procedimento rotineiro. Os resultados ajudarão a viabilizar o grande projeto, que visa a nacionalização da produção do  $^{99}\text{Mo}$  e dos geradores de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , implicando uma economia de divisas para o país e domínio de uma tecnologia de ponta.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- G. STOCKLIN, S.M. QAIM AND F. ROSCH.: The Impact of Radioactivity on Medicine, *Radiochimica Acta*, v. 70/71, p. 249-272, 1995.
- 2- WAGNER H. N., SZABO Z., BUCHANAN J.W.: "*Principles of Nuclear Medicine*", 1995.
- 3- FUNDAMENTAL OF NUCLEAR PHARMACY, Fourth edition. Gopal B. Saha, Ph.D. c 1998, Springer-Verlag, New York, Inc.
- 4- NIETO, R. C.: *Estudo da Ativação de Alvos de Mo para a Produção de <sup>99</sup>Mo pela Reação Nuclear <sup>98</sup>Mo(n,γ)<sup>99</sup>Mo e Comportamento das Impurezas Radionuclídicas do Processo*. São Paulo: 1988. Dissertação de Mestrado - IPEN-CNEN/SP.
- 5- MAOLIANG, L.: Production of gel-type Tc-99m generator for nuclear medicine, **12** *KAIF/KNS annual conference*, Seoul (Korea, Republic of) 3-4 April 1997.
- 6- OSSO, J.A.Jr.: *Produção de <sup>111</sup>In para diagnóstico em Medicina Nuclear*, Rio de Janeiro:1982. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- 7- NOZAKI, T., HASUE, M., *In* WAGNER H.N., SZABO Z., BUCHANAN J.W., "*Principles of Nuclear Medicine*", 1995. Chapter 10, section 2.
- 8- MAGNUS DAHLBOM, Ph.D. [http://oden.nuc.ucla.edu/rs200/lecture\\_notes/lnotes.html](http://oden.nuc.ucla.edu/rs200/lecture_notes/lnotes.html).
- 9- BOYD R.E.: Technetium- 99m generators – the available options, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, v. 33, p. 801-809, 1982.

- 10-BOYD R.E., Molybdenum-99: Technetium-99m generator, *Radiochimica Acta*, v. 30, p. 123-145, 1982.
- 11-SAMEH A. A., AND HANS J. A.: Production Techniques of Fission Molybdenum-99, *Radiochimica Acta*, v. 41, p. 65-72, 1987.
- 12-SO, L. V., Development of alternative technologies for gel-type chromatographic Tc-99m generator, *IAEA's Research Co-ordination Meeting*, Vienna, Austria, May 1994.
- 13-*preparation of chromatographic <sup>99m</sup>Tc generator basing on gel elution (IAEA).*
- 14-NARASIMHAN, D.V.S., VANAJA, K.P., MANI R.S.: A new method for sup (<sup>99m</sup>Tc) generator preparation, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, v. 85, p. 345-355 1984.
- 15-SARASWATHY, P., SARKAR, S.K., PATEL, R.R., ARORA, S.S., NARASIMHAM D.V.S.: <sup>99m</sup>Tc gel generators based on zirconium molybdate-<sup>99</sup>Mo. Pt. 1. Process standardisation for production, *Radiochimica Acta*, v. 83, p. 97-102, 1998.
- 16-SARASWATHY, P., SARKAR, S.K., RAMAMOORTHY, N., ARJUN G., PATEL R.R.: <sup>99m</sup>Tc gel generators based on zirconium molybdate-<sup>99</sup>Mo. Pt. 2. Evaluation of preparation and performance, *Radiochimica Acta*, v. 83, p.103-107, 1998.
- 17-*Development of Alternative Technologies for Gel tipe Chomatographic Tc-99 Generator*, IAEAs research Co-ordination Meeting, 3-6 May, Viena, Austria, 1994.
- 18-BOYD, R. E.: The Gel Generator: A Viable Alternative Source of <sup>99m</sup>Tc for Nuclear Medicine. *Appl. Radiat. Isot.* v. 48, p. 1027-1033 1997.
- 19-EVANS, J. V., MOORE, P. W., SHIYNG, E., SODEAU, J. M.: Zirconium Molybdate Gel as a Generator for Technetium – 99m- I. The concept and its Evaluation. *Appl. Radiat. Isot.* v. 38, p. 19- 23, 1987.

20-LAMBRECHT, R.M.: Acelerator-derived Radionuclide Generators, *Radiochimica Acta*, v.43, p.171-179, 1998.

21- YU, C., Gel  $^{99m}\text{Tc}$  Generator Quality Control, Nuclear power Institute China.

22- EVANS, J.V., MATHEWS, R.W. Aust. Pat. 36752 apud BOYD R.E.: Technetium- 99m generators – the available options, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, v. 33, p. 801-809, 1982.