

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

COMU	PROGRAMA DE COMPUTAÇÃO CENTRALIZADA
BB IBICT / CCI	
PEDIDO Nº	157698/D

GERADOR DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - ESTUDO DE SEU DESEMPENHO
E QUALIDADE

MARIA ELIZABETH DIAS ACAR

Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Tecnologia Nuclear.

Orientadora: Dra. Constância Pagano Gonçalves de Silva

SÃO PAULO

1987

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**GERADOR DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - ESTUDO DE SEU DESEMPENHO
E QUALIDADE**

MARIA ELIZABETH DIAS AÇAR

Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestre em Tecnologia Nuclear.

Orientadora: Dra. Constância Pagano Gonçalves de Silva

SÃO PAULO
1987

Aos
meus pais e irmãos

Ao
Deives

AGRADECIMENTOS

Expresso aqui minha gratidão a todas as pessoas que de diferentes maneiras contribuíram para a execução deste trabalho. Em particular, à Dra. Constância Pagano Gonçalves da Silva e aos colegas da Divisão de Radioisótopos; ao pessoal das Divisões de Radiofarmácia e Controle; ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.

SUMÁRIO

	Pág.
INTRODUÇÃO	1
1.1. Tecnécio: histórico	1
1.2. Tecnécio: propriedades	1
1.3. Aplicações do ^{99m}Tc	3
1.4. Métodos de obtenção de ^{99}Mo	5
1.4.1. Ativação do molibdênio - 98	6
1.4.2. Fissão do urânio-238	8
1.4.3. Obtenção em ciclotron	9
1.5. Métodos de separação de ^{99m}Tc do ^{99}Mo	9
1.5.1. Sublimação do heptóxido de tecnécio	10
1.5.2. Extração líquido-líquido	11
1.5.3. Separação em coluna cromatográfica	12
1.5.4. Gerador gel	13
1.6. Geradores de radioisótopos	13
1.6.1. Princípios	13
1.6.2. Equilíbrio radioativo	15
1.6.3. Gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc	17
1.6.4. Gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc produzido no IPEN - Ge- rador IPEN-TEC	17
1.7. Objetivo	19
CAPÍTULO 2	
PARÂMETROS DE CONTROLE DE QUALIDADE DO GERADOR DE	
^{99}Mo - ^{99m}Tc	21
2.1. Pureza química	21

2.2. Pureza radioquímica	23
2.3. Pureza radionuclídea	23
2.4. Eficiência de eluição ou rendimento de eluição	24
2.5. Controle microbiológico	26
2.5.1. Esterilidade	26
2.5.2. Pirogenicidade	27

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL	29
3.1. Equipamentos e reagentes	29
3.1.1. Equipamentos	29
3.1.2. Reagentes de grau analítico	29
3.2. Determinação da pureza química de soluções de pertecnetato de sódio	30
3.2.1. Procedimento	31
3.3. Determinação da pureza radioquímica de soluções de pertecnetato de sódio	34
3.3.1. Procedimento	35
3.4. Determinação da pureza radionuclídea de soluções de pertecnetato de sódio	35
3.4.1. Procedimento	37
3.5. Determinação da eficiência de eluição	42
3.5.1. Efeito da radiólise sobre o rendimento de eluição e a pureza radioquímica	42
3.6. Determinação do pH dos eluidos	44

3.7. Controle microbiológico nos eluidos de geradores	
IPEN-TEC	44
3.7.1. Esterilidade	44
3.7.2. Pirogênio	45
3.8. Perfil de eluição ou curva de eluição dos geradores	
IPEN-TEC	48
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

TABELAS

pág.

I	- Isótopos do tecnécio	2
II	- Radiofármacos marcados com ^{99m}Tc e suas aplicações..	6
III	- Comparação de tipos de geradores	14
IV	- Teores de alumínio das soluções de pertecnetato de sódio obtidas de geradores IPEN-TEC.....	33
V	- Valores de Rf e porcentagem devido ao íon pertecnetato, obtidos nos cromatogramas das soluções eluídas dos geradores IPEN-TEC	36
VI	- Impurezas γ emisoras presentes nos eluídos de geradores de 9,25 GBq.....	36
VII	- Impurezas γ emisoras presentes nos eluídos de geradores de 16,5 GBq	39
VIII	- Impurezas γ emisoras presentes nos eluídos de geradores de 27,75 GBq	39
IX	- Impurezas γ emisoras presentes nos eluídos de geradores de 37,0 GBq	40
X	- Impurezas γ emisoras presentes nos eluídos de geradores de 46,25 GBq	41
XI	- Eficiência de eluição	43
XII	- Efeito da radiólise sobre o rendimento de eluição e a pureza radioquímica	46
XIII	- pH das soluções de $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ obtidas dos geradores IPEN-TEC	47

FIGURAS

pág.

1 - Esquema de decaimento radioativo de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	4
2 - Curva de crescimento e decaimento do par ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$...	18
3 - Esquema de um gerador IPEN-TEC	20
4 - Vista em corte de um gerador IPEN-TEC	20
5 - Curva de calibração para determinação do teor de alumínio em soluções de pertecnetato de sódio obtidas de geradores IPEN-TEC	32
6 - Curva de eluição de um gerador IPEN-TEC	49

GERADOR DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - ESTUDO DE SEU DESEMPENHO
E QUALIDADE

MARIA ELIZABETH DIAS ACAR

RESUMO

Neste trabalho, analisa-se o desempenho dos geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produzidos no IPEN-CNEN/SP bem como a qualidade de seus eluídos.

Estudam-se os parâmetros seguintes: eficiência de eluição, purezas química, radioquímica, radionuclídea e microbiológica e pH dos eluídos.

Os valores obtidos na determinação da eficiência de eluição, encontram-se entre 84,7 e 98,5%.

A radioatividade devido ao íon pertecnetato nas soluções estudadas é superior a 97,5%.

O teor de alumínio nos eluídos determinado por espectrofotometria é inferior a 2,5 µg/ml e o pH dos eluídos encontra-se entre 4,5 e 5,1.

Na determinação das impurezas radioativas nos eluídos obtém-se cerca de $10^{-3}\text{KBq } ^{99}\text{Mo}/\text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ e $10^{-5}\text{KBq } ^{131}\text{I}/\text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ no momento da eluição. Outras impurezas radioativas e emissoras estão presentes na ordem de $10^{-3}\text{KBq}/\text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Os eluídos são estáveis e livres de pirogênios.

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, pode-se afirmar que o gerador IPEN-TEC é uma fonte confiável de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - pertecnetato de boa qualidade.

^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ GENERATOR - STUDY OF THEIR PERFORMANCE
AND QUALITY

MARIA ELIZABETH DIAS ACAR

ABSTRACT

In this work the performance of the ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators produced at IPEN-CNEN/SP as well as the quality of the eluted solutions were analysed.

The following parameters were studied: elution efficiency, chemical, radiochemical, radionuclidic and microbiological purities and pH of the eluates.

The $^{99\text{m}}\text{Tc}$ yield ranged from 84,7 to 96,5%.

The radioactivity due to the pertechnetate ion in the studied solutions was higher than 97,5%.

The aluminum content in eluates, determined by spectrophotometry, was lower than 2,5 $\mu\text{g/ml}$ and the pH of the solutions between 4,5 and 5,1.

Radioactive impurities of the order of $10^{-3}\text{KBq } ^{99}\text{Mo} / \text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ and $10^{-5}\text{KBq } ^{131}\text{I} / \text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ were found in the eluates at the time of elution. Other γ emitting radioactive impurities were of order of $10^{-3}\text{KBq} / \text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$.

The eluates were sterile and pyrogen-free.

From the results obtained in this work one can state that the IPEN-TEC generator is a reliable source of good quality $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1. TECNÉCIO: HISTÓRICO

Quando em 1871 o químico russo Mendeleev ordenou, em uma tabela, os elementos químicos até então conhecidos, deixou vários espaços vazios predizendo que no futuro, a descoberta de novos elementos preencheria tais lacunas. Um dos elementos correspondia ao de número atômico 43 e sua descoberta se deu em 1937, pelos físicos italianos Perrier e Segré (28,29) como consequência direta do uso do ciclotron pela irradiação de molibdênio com dêuterons por reações do tipo $^{90}\text{Mo}(\text{d},\text{n})$.

Em 1946, Perrier e Segré propuseram o nome tecnécio, com o símbolo Tc, para o elemento 43. O nome tecnécio deriva da palavra grega que significa artificial, porque este foi o primeiro elemento produzido artificialmente.

Atualmente, são conhecidos 21 isótopos do tecnécio, todos radioativos e embora somente o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ seja rotineiramente empregado em medicina nuclear, alguns trabalhos com $^{97\text{m}}\text{Tc}$ (90 d) e $^{95\text{m}}\text{Tc}$ (60 d) foram propostos (29,51).

Na Tabela I, encontram-se os isótopos do tecnécio bem como algumas de suas características.

1.2. TECNÉCIO: PROPRIEDADES

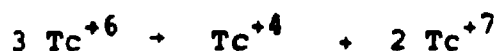
O tecnécio pertence ao subgrupo VII B do sistema periódico dos elementos e está situado entre o manganês e o rênio.

Seu comportamento químico é mais semelhante ao do rênio do que ao do manganês, apresentando estados de oxidação que vão de -1 a +7 (27,29). Destes, os mais estáveis em solução aquosa são os estados +7 e +4, sendo que o primeiro, o mais estável dos dois, é característico do tecnécio no íon pertecnetato (TcO_4^-) que se forma pela oxidação direta de tecnécio pelo oxigênio e outros oxidantes (16).

TABELA I - Isótopos do Tecnécio (59).

Isótopo	Meia-Vida	Tipo de decaimento	Preparação
^{92}Tc	4,3 min	ϵ^+ , C.E.	^{92}Mo (p,n)
$^{93\pi}\text{Tc}$	43,5 min	T.I. 80%, C.E. 20%	^{92}Mo (d,n)
^{93}Tc	2,75 h	C.E. 88%, ϵ^+ 12%	^{92}Mo (d,n)
^{94}Tc	53 min	ϵ^+ 75%, C.E. 25%	^{94}Mo (p,n)
$^{95\pi}\text{Tc}$	60 d	C.E. 96%, T.I. 3%	^{95}Mo (p,n)
^{95}Tc	20,0 h	C.E.	^{95}Mo (p,n)
$^{96\pi}\text{Tc}$	51,5 min	T.I.	^{96}Mo (p,n)
^{96}Tc	4,20 d	C.E.	^{96}Mo (p,n)
$^{97\pi}\text{Tc}$	91 d	T.I.	^{97}Mo (p,n)
^{97}Tc	$2,6 \times 10^6$ a	C.E.	filho do ^{97}Ru
^{98}Tc	$1,5 \times 10^6$ a	ϵ^-	^{98}Mo (p,n)
$^{99\pi}\text{Tc}$	6,02 h	T.I.	filho do ^{99}Mo
^{99}Tc	$2,15 \times 10^5$ a	ϵ^-	filho do $^{99\pi}\text{Tc}$ fissão
^{100}Tc	15,8 s	ϵ^-	^{100}Mo (p,n)
^{101}Tc	14,0 min	ϵ^-	^{100}Mo (d,n)
^{102}Tc	4,5 min	ϵ^-	fissão
^{102}Tc	5 s	ϵ^-	fissão
^{103}Tc	1,2 min	ϵ^-	fissão
^{104}Tc	18 min	ϵ^-	fissão
^{105}Tc	10 min	ϵ^-	fissão
^{107}Tc	< 1,5 min	ϵ^-	fissão

Os estados de oxidação remanescentes são encontrados somente na forma de vários compostos complexos. Compostos de tecnécio em estados de oxidação menores do que 4 oxidam facilmente e o tecnécio passa para os estados tetra e heptavalente, enquanto que os compostos de tecnécio penta e hexavalente apresentam tendência a desproporcionar, segundo as reações: (29)



O ^{99m}Tc é produto de decaimento radioativo do ^{99}Mo , por emissão de partícula β^- . Encontra-se num estado energético dito metaestável e sua desexcitação ocorre por transição isomérica a ^{99}Tc com a emissão de um fóton γ principal de 140,5 Kev. Nesta energia, os fótons apresentam adequada penetração nos tecidos e possibilitam uma boa colimação (42,43). Sua meia-vida física (6,02 h) e a ausência de emissão β , permitem a administração de atividades altas (da ordem de 10^9 Bq) atingindo as mesmas taxas altas de contagem sem que o paciente seja exposto a doses elevadas de radiação (31).

A radioatividade atribuída ao ^{99}Tc é irrelevante devido a sua meia-vida física longa de $2,14 \times 10^5$ anos. Assim, 1 MBq de ^{99m}Tc produz por decaimento somente $3,3 \times 10^{-9}$ MBq de ^{99}Tc (ou 1 mCi ^{99m}Tc produz $3,3 \times 10^{-9}$ mCi ^{99}Tc) (43).

A figura 1 mostra o esquema de decaimento do par $^{99}\text{Mo} - ^{99m}\text{Tc}$.

1.3. APLICAÇÕES DO ^{99m}Tc

As aplicações do ^{99m}Tc podem ser divididas em dois grupos, dependendo da forma química que é administrado: na forma de pertecnetato (TcO_4^-) ou em seus estados de oxidação inferiores incorporado a compostos orgânicos e inorgânicos.

Quando ^{99m}Tc é administrado como pertecnetato, ele é captado por quase todos os tecidos do corpo. Entretanto, maiores quantidades de tecnécio, quando comparadas a outros órgãos,

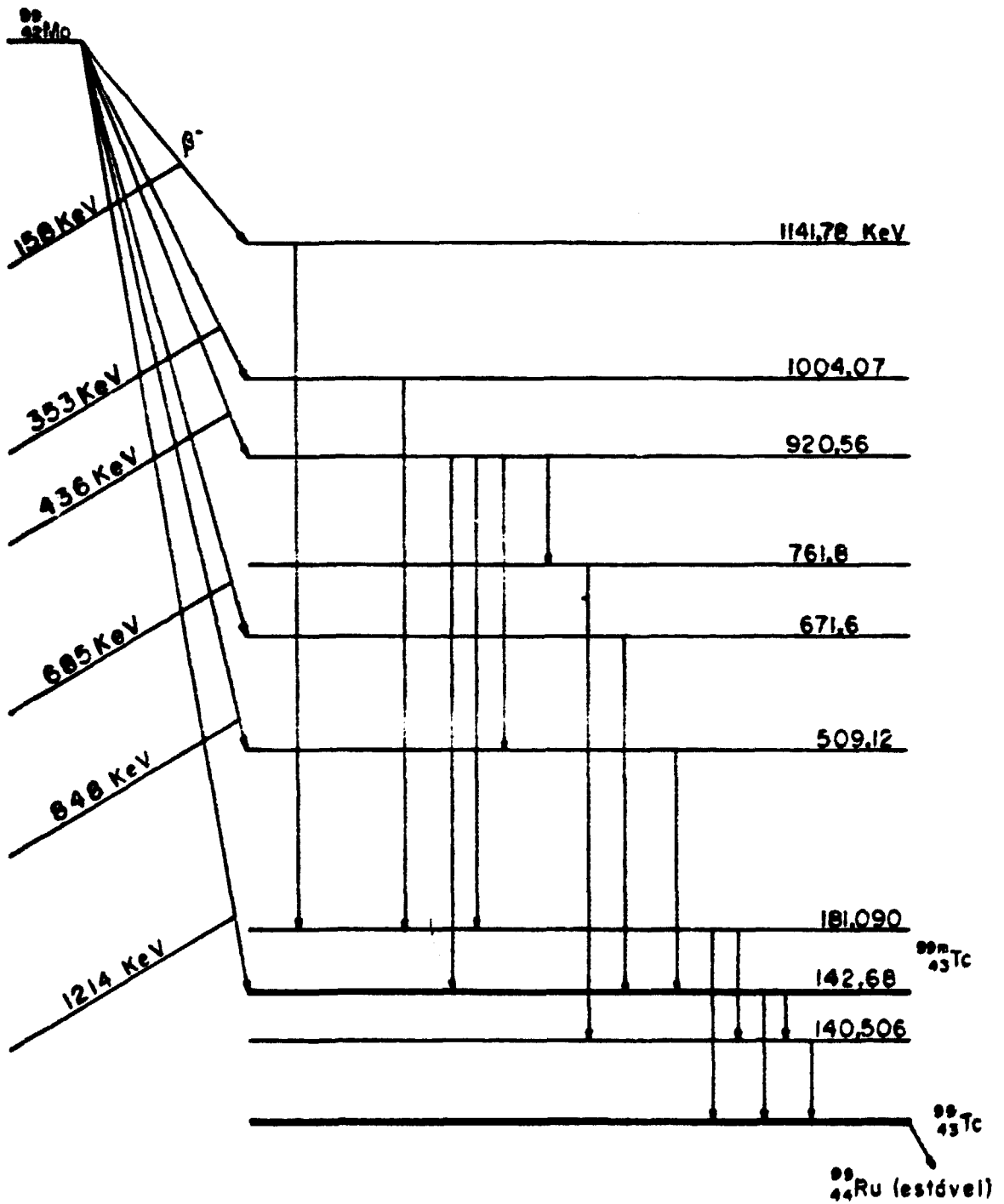


FIGURA 1 - Esquema de decaimento radioativo de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (39).

são encontradas no sistema gastrointestinal, no sangue, glândulas salivares, plexus coróide e particularmente na glândula tireóide (13 a 24% da atividade injetada) (29).

Biologicamente, o íon pertecnetato, se comporta de maneira similar ao íon iodeto, porém sua utilização em estudos da tireóide fornece informações apenas sobre localização, forma e volume da glândula uma vez que o ^{99m}Tc não é metabolizado por esse órgão.

Atualmente, os métodos mais comuns de preparação de compostos marcados com tecnécio- ^{99m}Tc , empregados em Medicina Nuclear, preveem como primeira fase, a redução do Tc (VII) em solução aquosa, a um ou mais estados de oxidação inferiores compreendidos entre III e VI. Podem ser empregados os seguintes redutores:

Cloreto férrico + ácido ascórbico, sulfato ferroso, ácido clorídrico concentrado, boridreto de sódio (Na BH_4) e cloreto estânico, sendo este último o mais utilizado (16,59).

As excelentes propriedades nucleares do ^{99m}Tc , bem como sua capacidade de se combinar com outras moléculas quando num estado de oxidação inferior, tem conduzido à uma busca por outros compostos químicos e complexos de tecnécio com diferentes comportamentos biológicos.

Alguns compostos marcados com ^{99m}Tc mais frequentemente usados, são apresentados na Tabela II.

1.4. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE ^{99}Mo

O ^{99}Mo pode ser produzido por três processos essencialmente diferentes. Os mais empregados são realizados em reatores nucleares pela ativação do molibdênio (natural ou enriquecido em ^{98}Mo) com nêutrons ou pela fissão do Urânio - 235 (29,42,43,51).

O outro processo é realizado em ciclotrons (4,5).

TABELA II - Radiofármacos marcados com ^{99m}Tc e suas aplicações.

<p>Pertecnetato de sódio - ^{99m}Tc</p>	<p>Estudos dinâmicos cardíacos ⁽³⁾ Localização de tumor cerebral ⁽⁴⁹⁾ Cintilografia do cérebro, da tireóide e de glândulas salivares ⁽³⁾.</p>
<p>Ácido dietilenotriaminopentacético - ^{99m}Tc</p>	<p>Cintilografia do cérebro e dos pulmões ^(3,6) Estudos dinâmicos dos rins ⁽³⁾</p>
<p>Ácido 2,3 - dimercaptosuccínico (DMSA) - ^{99m}Tc Glucoheptonato de sódio-^{99m}Tc</p>	<p>Cintilografia renal ^(3,6)</p>
<p>Soro albumina humana - ^{99m}Tc</p>	<p>Cintilografia da placenta, pool sanguíneo cardíaco, estudos circulatórios, determinação de volume sanguíneo, cisternografia e ventriculografia ^(3,32).</p>
<p>Fibrinogênio - ^{99m}Tc</p>	<p>Estudos circulatórios (trombose) ^(13,57).</p>
<p>Macroagregado de soro albumina humana - ^{99m}Tc</p>	<p>Cintilografia do pulmão ^(3,20)</p>
<p>Microagregado de soro albumina humana - ^{99m}Tc Colóide de óxido de estanho - ^{99m}Tc Enxofre coloidal - ^{99m}Tc Compl. fitato (inositol hexafato) - Sn - ^{99m}Tc</p>	<p>Cintilografia de fígado, baço e medula óssea ^(3,33,37).</p>

cont...

Células sanguíneas vermelhas - ^{99m}Tc	Cintilografia do baço ⁽²¹⁾
Pirofosfatos - ^{99m}Tc Polifosfatos - ^{99m}Tc Metileno difosfonato (MDP - ^{99m}Tc)	Cintilografia óssea ^(3,47)
Ácido N-(2,6 - dimetilfenil carbamoilmetil) - iminodiacé tico (HIDA) - ^{99m}Tc e seus derivados Piridoxilideno glutamato (PG) - ^{99m}Tc	Agentes hepatobiliares ⁽³⁾

1.4.1. ATIVAÇÃO DO MOLIBDÊNIO - 98

O ^{99}Mo forma-se pela ativação de ^{98}Mo segundo a reação $^{98}\text{Mo} (n, \gamma) ^{99}\text{Mo}$.

Os materiais mais frequentemente usados como alvo são: molibdênio metálico (11,29,30,36) e trióxido de molibdênio, (11,29,43,36) embora alguns pesquisadores tenham utilizado o molibdato de amônio (34).

Quando o alvo de Mo é irradiado em reator, somente uma porção extremamente pequena de Mo é convertida em ^{99}Mo radioativo pela reação (n, γ). Portanto, a atividade específica do ^{99}Mo é baixa (<10Ci g⁻¹Mo ou <370 GBq g⁻¹Mo) (11).

Pode-se obter ^{99}Mo de atividade específica mais elevada com a utilização de alvos enriquecidos isotopicamente em ^{98}Mo e altos fluxos de nêutrons ($\sim 10^{14}$ n/cm².S) (11).

No caso de ativação com nêutrons, a exigência de processamento pós irradiação é mínima e somente pequenas quantidades de rejeito radioativo são produzidos.

1.4.2. FISSÃO DO URÂNIO-235

Molibdênio-99 é também um produto de fissão do urânio de acordo com a reação $^{235}\text{U} (n, f) ^{99}\text{Mo}$. Esta é favorecida pela alta seção de choque de fissão do Urânio-235 ($\sigma_f = 580 \pm 8 \text{ b}$) (38), e pelo alto rendimento de fissão do ^{99}Mo , aproximadamente 6%, resultando um produto com atividade específica elevada ($>10^4$ Ci g⁻¹ Mo ou 37×10^5 GBq g⁻¹ Mo) (11). Apesar disso, o ^{99}Mo não é livre de carregador, outros isótopos de Mo são também formados na fissão: ^{97}Mo , ^{98}Mo , ^{100}Mo , todos estáveis.

Os compostos de urânio mais usados como alvo são: óxidos, ligas Al-U e urânio metálico (11,30).

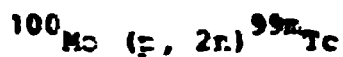
As dificuldades práticas associadas com a produção de ^{99}Mo por fissão, estão no custo do processo, uma vez que há necessidade de instalações complexas e um procedimento elaborado além de extremo cuidado para evitar contaminação do pro

duto com outros produtos de fissão e com radionuclídeos transurânicos e emissores altamente tóxicos.

O custo de produção de 37 MBq (1 mCi) de ^{99}Mo por fissão pode ser mais do que quatro vezes o custo de 37 MBq de ^{99}Mo obtido pela reação (n, γ) (10,11).

1.4.3. OBTENÇÃO EM CICLOTRON

Beaver e Hupf⁽⁵⁾ estudaram a possibilidade de produção de ^{99}Mo e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em ciclotron utilizando alvos isotopicamente enriquecidos em ^{100}Mo por meio de reações:



Os resultados obtidos mostraram que com alvos de ^{100}Mo enriquecidos em 97,4%, prótons de 22 Mev e uma corrente de 455 μA , poderiam ser produzidos 18,5 GBq/h ^{99}Mo (500 mCi/h) e 555 GBq/h $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (15 Ci/h).

Esse processo representa apenas uma alternativa para preparação de ^{99}Mo , sendo que seu custo é elevado e o rendimento de ^{99}Mo muito baixo.

1.5. MÉTODOS DE SEPARAÇÃO DE $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DO ^{99}Mo

Sublimação, extração líquido-líquido e cromatografia são os três métodos mais empregados para separar $^{99\text{m}}\text{Tc}$ do ^{99}Mo (11,56). O gerador cromatográfico utilizando ^{99}Mo de fissão, é a versão mais usual, porque é portátil, simples de operar, o perfil de eluição é excelente e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ obtido possui alta concentração radioativa.

1.5.1. SUBLIMAÇÃO DO HEPTÓXIDO DE TECNÉCIO

O desenvolvimento desta técnica fundamenta-se no trabalho de Perrier e Segrè⁽⁴⁰⁾, que descreve uma separação de ^{99}Mo e $^{99\text{m}}\text{Tc}$, baseada nas diferentes volatilidades de seus óxidos, particularmente trióxido de molibdênio (MoO_3) e heptóxido de tecnécio (Tc_2O_7), uma vez que, o dióxido de tecnécio (TcO_2) é pouco volátil^(29,58).

No sistema desenvolvido pela "Australian Atomic Energy Commission", MoO_3 irradiado é colocado no interior de um tubo e aquecido a 850°C sob um fluxo de oxigênio. A saída deste tubo acopla-se a um filtro poroso seguido de um condensador.

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$, separado do MoO_3 fundido, é condensado e retomado em solução fisiológica (NaCl 0,9%).

Qualquer impureza de molibdênio arrastada, é retida no filtro que é mantido numa temperatura entre a temperatura de aquecimento do forno e a de ebulição do Tc_2O_7 , o que assegura que a contaminação radionuclídea mais provável, ^{99}Mo , seja mantida na faixa de 10^{-3} a $10^{-4}\%$ da atividade total^(8,9).

A vantagem dessa técnica inclui a possibilidade de se obter TcO_2 de atividade específica alta com o uso de molibdênio natural irradiado de atividade específica baixa, além de que o alvo não precisa ser processado podendo então ser re-irradiado^(11,31).

A operação deste sistema em termos de complexidade é intermediária entre a extração líquido-líquido e as colunas cromatográficas. A maior desvantagem é o baixo rendimento de separação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($\sim 25\%$)^(9,31,58).

Estudos recentes realizados por Zsinka, levaram-no ao desenvolvimento de um gerador portátil e recarregável, baseado na técnica de sublimação, que supera alguns dos problemas originais⁽¹⁰⁾.

Neste gerador, o alvo irradiado de trióxido de molibdênio foi substituído por molibdato de titânio. A temperatura de sublimação foi reduzida para 390°C e o rendimento de separação alcançou 50-60%. A operação do gerador foi simplificada

por automação.

Este gerador representa uma alternativa futura importante na obtenção de ^{99m}Tc para países que não dispõem de ^{99}Mo de fissão.

1.5.2. EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO

A extração do tecnécio tem sido estudada por diversos autores, entre eles: Gerlit⁽²⁵⁾ e Boyd e Larson⁽⁷⁾. Esses pesquisadores observaram que há um grande número de sistemas orgânicos que podem ser usados para extrair tecnécio, por exemplo alcóis, cetonas, piridina e derivados. Entretanto, melhores resultados são obtidos, quando se separa pertecnetato de soluções alcalinas de molibdato, usando-se metil etil cetona (MEK) como agente extrator.

A aplicação dessa técnica de obtenção de ^{99m}Tc para uso médico realiza-se da seguinte maneira: A solução aquosa de molibdato é colocada em contato com certo volume de MEK sob agitação. Após separação das fases, a camada orgânica contendo ^{99m}Tc é percolada por uma coluna de alumina para eliminação de qualquer traço da base e do ^{99}Mo que eventualmente possam estar presentes. A fase orgânica é então levada a secar e o resíduo contendo ^{99m}Tc é retomado com solução fisiológica. Na etapa de evaporação, verificam-se perdas de 5 a 15%⁽⁹⁾.

Como o ^{99m}Tc é extraído somente no estado de oxidação heptavalente, são usados agentes oxidantes como H_2O_2 e Br_2 para melhorar a eficiência de extração⁽³⁶⁾.

A vantagem dessa técnica de separação é a de possibilitar a obtenção de altas concentrações de ^{99m}Tc a partir de ^{99}Mo de atividade específica baixa^(11,36).

As desvantagens principais são: difícil operação do sistema, possibilidade de contaminação do ^{99m}Tc com produtos pirogênicos da decomposição da MEK e risco de fogo pelos vapores de MEK⁽¹¹⁾.

Uma forma de evitar a etapa de evaporação foi apresentada por Tachimoni e col⁽²⁾ que recuperaram ^{99m}Tc diretamente de uma coluna de alumina carregada com a fase orgânica, pela eluição com solução salina.

O custo do ^{99m}Tc produzido por essa técnica é cerca da metade do custo de produção deste radioisótopo por meio de geradores cromatográficos^(10,11).

1.5.3. SEPARAÇÃO EM COLUNA CROMATOGRÁFICA

Baseia-se na diferença entre os coeficientes de distribuição dos ânions molibdato e pertecnetato em suportes adequados⁽⁵⁾. Esses suportes devem possuir propriedades de adsorção fortes e seletivas além de pureza e estabilidade em relação a substâncias químicas utilizadas no processo.

Geralmente o pai, ^{99}Mo , é adsorvido em determinado suporte (alumina, óxido de ferro, óxido de zircônio hidratado, dióxido de manganês) do qual o filho ^{99m}Tc é eluído pela passagem de um eluente adequado pela coluna.

A maior vantagem desse sistema é a de possibilitar o uso de radioisótopos de meia vida curta em locais afastados dos centros produtores.

A atividade específica do ^{99}Mo determina a quantidade de adsorvedor necessária para fixar uma dada atividade na coluna; quanto menor a atividade específica do ^{99}Mo , mais adsorvedor é necessário. A quantidade de adsorvedor, determina o volume de eluente necessário para uma eluição quantitativa do ^{99m}Tc ; quanto mais adsorvedor maior o volume de eluente necessário. Assim, a atividade específica do ^{99}Mo determina diretamente a concentração radioativa da solução de pertecnetato.

Por causa da demanda por geradores com atividades cada vez mais elevadas e por soluções de TcO_4^- de altas concentrações radioativas, a maioria dos fabricantes optou por (n,f) ^{99}Mo de atividade específica elevada. Entretanto, problemas de custos e de disposição de rejeitos radioativos, como tratado ex. 1.4, tem elevado à pesquisa de outros tipos de geradores.

1.5.4. GERADOR GEL

O gerador gel representa uma alternativa simples aos métodos já existentes de produção de ^{99m}Tc .

O gerador utiliza como leito, um gel insolúvel de molibdato de zircônio preparado a partir de molibdênio-99 produzido por ativação com nêutrons.

O alvo de óxido de molibdênio (MoO_3) irradiado é dissolvido em meio alcalino e após acidificação ocorre precipitação de molibdato de zircônio pela adição de nitrato de zircônio à solução. Após filtração e secagem, o material, em contato com a água, fragmenta-se em pequenas partículas⁽¹²⁾.

Esta técnica evita os problemas associados ao molibdênio obtido a partir da fissão do urânio e ainda mantém as características de qualidade das soluções de pertecnetato obtidas de geradores cromatográficos de fissão.

A Tabela III compara os vários tipos de geradores de acordo com alguns critérios.

1.6. GERADORES DE RADIOSÓTÓPOS

1.6.1. PRINCÍPIOS

Um gerador de radiosótopos é um sistema constituído por dois radionuclídeos, um deles, de meia-vida longa (pai) gera por decaimento o outro de meia vida curta (filho). A atividade do filho cresce em função do tempo até atingir um valor máximo, a partir do qual estabelece-se o equilíbrio radioativo transiente e as atividades tanto do pai como do filho decaem com a meia vida do radionuclídeo pai. Uma vez separado do sistema, a atividade do filho decai com a sua própria meia-vida.

Um gerador, consiste essencialmente de uma coluna de vidro ou plástico, tampada, contendo no seu interior um suporte de alta pureza no qual certo volume do pai é adsorvido. Esta coluna é colocada no interior de uma blindagem de chumbo e

TABELA III - Comparação de Tipos de Gerador (10)

Tipo	^{99}Mo	Efficiência de Separação	Qualidade do ^{99}Tc	Concentração de $^{99\text{m}}\text{Tc}$	Facilidade de operação	Custo est. US\$ mCi^{-1} $^{99\text{m}}\text{Tc}$	Perspectiva
Cromatografia	Fixe	70 - 95%	boa	alta	simples, portátil	0,2	manter-se
	(n, y)	70 - 95%	boa	baixa	simples, portátil	0,05	obsoleto
Sublimação	(n, y)	20%	boa	alta	complexo, fixo	0,1	obsoleto
	(n, y)*	50%	boa	alta	automático portátil	0,08	reatores de baixa potência
Extração com solvente (EXU)	(n, y)	50 - 75%	boa	alta	complexo, fixo	0,1	manter-se
GL	(n, y)	85 - 95%	boa	alta	simples, portátil	0,06	uso futuro

* Gerador de sublimação desenvolvido por Zelinka (1.5.1).

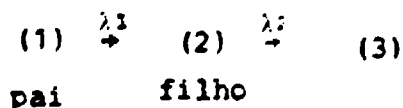
a separação do filho se faz pela passagem de um eluente específico pela coluna.

Um gerador de radioisótopos deve preencher certos critérios básicos para que seu aproveitamento seja satisfatório. Deve ser de fácil operação e a radiação emitida deve ser adequadamente blindada. O radioisótopo filho obtido deve apresentar alta pureza tanto em relação a contaminantes estáveis como radioativos em todas as eluições durante toda a vida útil do gerador. O produto deve estar numa forma química adequada para uso, que necessite o mínimo de processamento físico ou químico posterior. Finalmente, o rendimento radioativo do produto filho durante cada eluição deve ser razoavelmente alto. Ainda, o sistema deve possibilitar uma separação rápida e repetida do nuclídeo filho sem que haja destruição do próprio sistema.

Além de possibilitar a utilização de radioisótopos de meia-vida curta em locais afastados dos centros de produção, este sistema é de fácil operação; constitui fonte contínua de radioisótopos de meia-vida curta dentro do laboratório de usuário e produz em geral radioisótopos de atividade específica elevada (31).

1.6.2. EQUILÍBRIO RADIOATIVO

Consideremos um radionuclídeo (1) que decai para o radionuclídeo (2) que por sua vez dá origem a (3) que é estável.



O número de átomos do radionuclídeo filho no tempo t , $N_2(t)$, pode ser obtido pela relação (23,31).

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

da apresenta o caso onde 100% do pai decai para o filho.

1.6.3. GERADOR DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

O primeiro gerador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi desenvolvido no Brookhaven National Laboratory (BNL) em 1957 e vários anos foram gastos na tentativa de convencer a classe médica do potencial de utilização do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (8.44).

Somente em 1961, quando o Argonne Cancer Research Hospital adquiriu seu primeiro gerador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, várias outras instituições iniciaram a utilização deste radionuclídeo que se tornou rotineira a partir do final dos anos 60, experimentando desde então um crescimento exponencial.

Atualmente, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é o radionuclídeo mais frequentemente usado em medicina nuclear, sendo que essa superioridade é diretamente atribuída, além de suas excelentes propriedades físicas, à concepção e desenvolvimento do gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no BNL. Sem este, o pronto aproveitamento do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ não teria se tornado realidade.

Até 1981 o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilizado no Brasil era obtido de geradores importados. A partir de junho desse ano teve início a produção rotineira de geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - Comissão Nacional de Energia Nuclear - SP, com tecnologia própria. Atualmente, são produzidos cerca de 280 geradores mensais, com uma atividade total distribuída de 7400 GBq ^{99}Mo (200 Ci), sendo o IPEN-CNEN/SP o único fornecedor de geradores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para todo o país.

1.6.4. GERADOR DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ PRODUZIDO NO IPEN - GERADOR IPEN-TEC

O gerador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é preparado no IPEN-CNEN/SP, a partir de ^{99}Mo de fissão importado da "Atomic Energy of Canada Ltd", com as seguintes especificações:

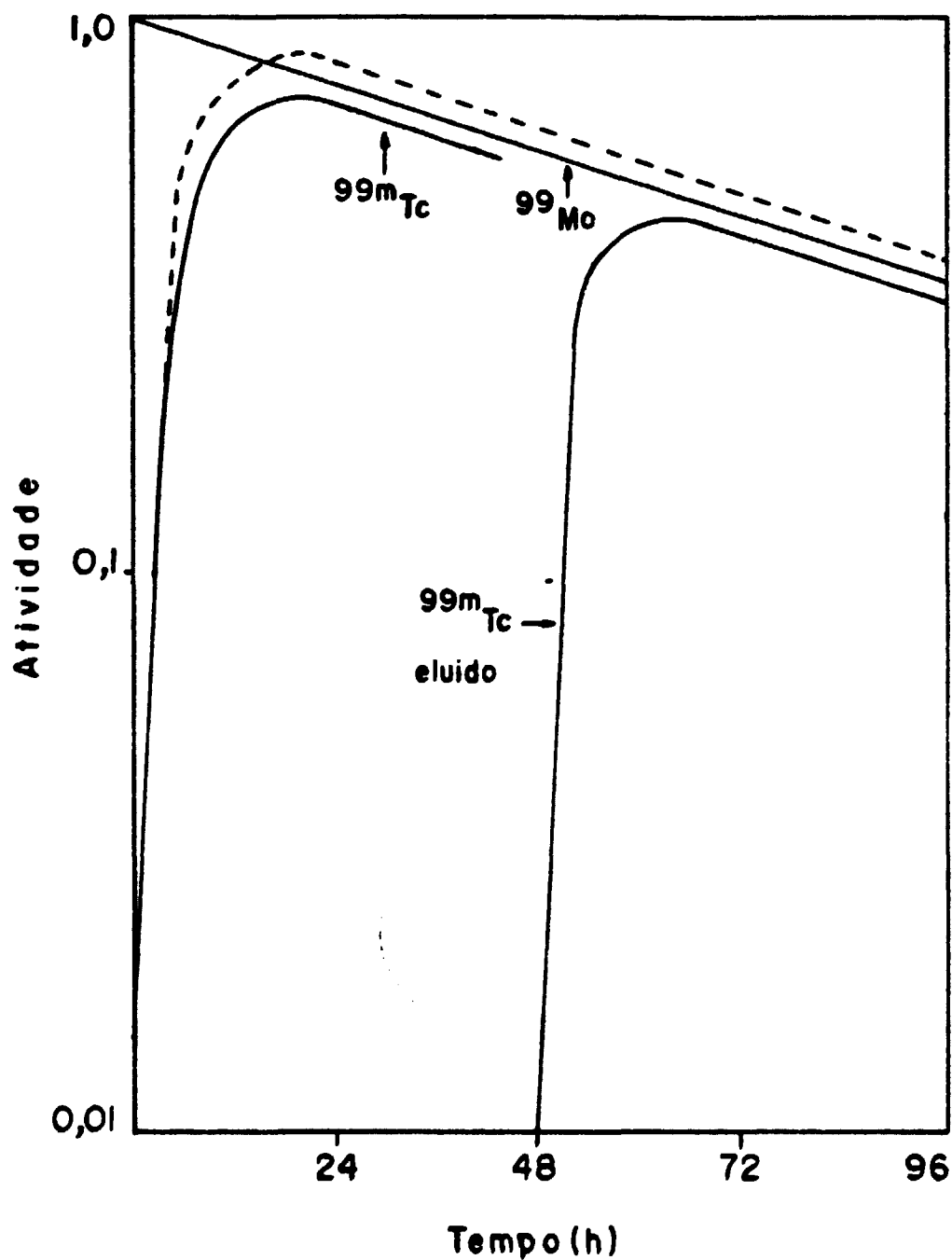


FIGURA 2 - Curva de crescimento e decaimento do par ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (31).

Forma química: ^{99}Mo como molibdato de sódio

Atividade específica: sem carregador (>1000 Ci/g Mo)

Pureza radionuclídea:

emissores γ $^{131}\text{I} < 5 \times 10^{-2}$ KBq/MBq ^{99}Mo

$^{103}\text{Ru} < 5 \times 10^{-2}$ KBq/MBq ^{99}Mo

$^{132}\text{Te} < 5 \times 10^{-2}$ KBq/MBq ^{99}Mo

outros γ (excluindo o ^{99m}Tc) $< 5 \times 10^{-2}$ KBq/MEq ^{99}Mo

emissores β $^{89}\text{Sr} < 6 \times 10^{-4}$ KBq/MBq ^{99}Mo

$^{90}\text{Sr} < 1,5 \times 10^{-5}$ KBq/MBq ^{99}Mo

emissores α $< 1 \times 10^{-7}$ KBq/MBq ^{99}Mo

O ^{99}Mo é adsorvido em coluna de alumina calcinada a 1000°C e o ^{99m}Tc produzido pelo decaimento radioativo do ^{99}Mo é eluído com 6 ml de solução de NaCl 0,9% estéril, na forma de pertecnato de sódio. A solução de ^{99}Mo e as colunas de alumina são esterilizadas separadamente.

A figura 3 mostra o esquema do gerador IPEX-TEC e a figura 4 apresenta um vista em corte.

1.7. OBJETIVO

O desempenho e a qualidade dos geradores, são fatores importantes e devem ser investigados uma vez que suas características, devem estar de acordo com os critérios estabelecidos pelas farmacopéias, assegurando uso satisfatório do produto para a finalidade a que se destina e principalmente a inocuidade do paciente.

Este trabalho apresenta um estudo da eficiência de eluição, dos níveis de contaminação radionuclídea, química e biológica, bem como da pureza radioquímica e do pH dos eluídos dos geradores IPEN-TEC.

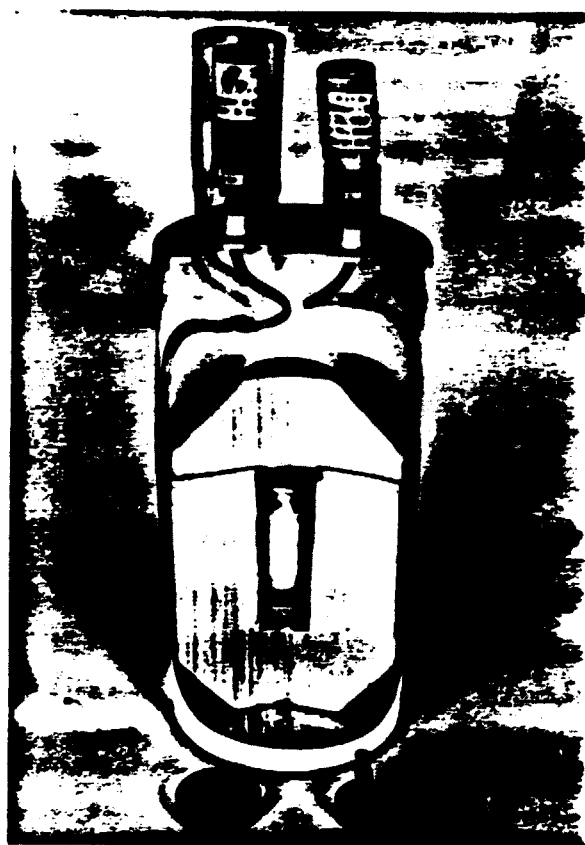
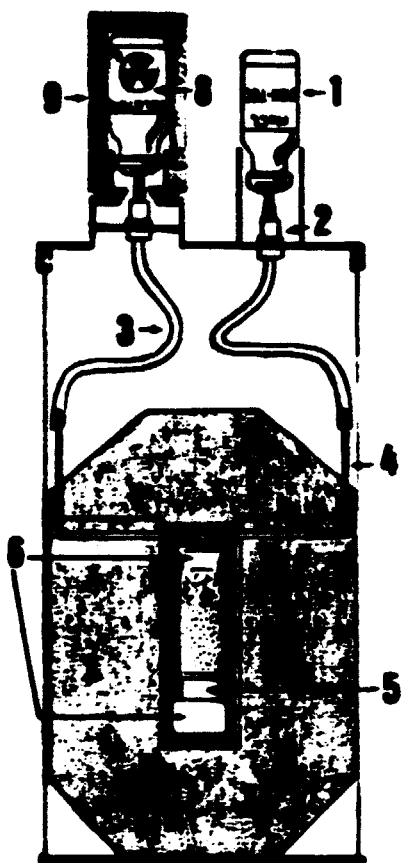


FIGURA 3 - Esquema de um gerador IPEN-TEC.

FIGURA 4 - Vista em corte de um gerador IPEN-TEC

Descrição do gerador (Figura 3)

1. Frasco eluente
2. Conexão para agulha
3. Mangueira plástica
4. Tubo de aço inox
5. Coluna de vidro
6. Tampas de polipropileno
7. Blindagem de chumbo (espessura: 5cm)
8. Frasco coletor
9. Blindagem de chumbo (espessura: 6 mm)

CAPÍTULO 2

PARÂMETROS DE CONTROLE DE QUALIDADE DO GERADOR DE $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$

O controle de qualidade dos geradores de $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$ é feito nos eluidos e ainda pelo rendimento e perfil de eluição.

O controle é uma fase extremamente importante no processo de produção e envolve ensaios químicos, físicoquímicos, radioativos, radioquímicos e microbiológicos que determinam se os geradores podem ou não atuar como uma fonte confiável de $^{99\text{m}}\text{Tc O}_4^-$.

2.1. PUREZA QUÍMICA

A pureza química pode ser definida como a fração da massa total presente numa forma química especificada, não relacionada ao radioisótopo de interesse.

A solução de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eluída, pode conter certas impurezas químicas, originadas tanto do leito do gerador como do eluente, que podem ter um efeito prejudicial sobre as aplicações clínicas desse radionuclídeo.

No caso de geradores que utilizam como suporte a alumina (Al_2O_3), a contaminação química que frequentemente está presente nos eluidos é o alumínio.

Algumas das causas que provocam essa contaminação são:

- Presença de partículas finas: A alumina como recebida dos fornecedores, contém partículas finas que devem ser eliminadas por meio de um sistema de peneiras para seleção da granulometria adequada. Posteriormente, a alumina deve ser lavada com água destilada, seguindo-se então a separação das partículas indesejadas, usando-se o método de decantação.

- Tratamento ácido da alumina: Cátions alumínio são formados durante o condicionamento da alumina em pH adequado e na adsorção do molibdênio, quando o leito de alumina é submetido a um meio fortemente ácido. Embora esses cátions sejam praticamente removidos pela lavagem realizada após o carregamento do gerador com ^{99}Mo , um resíduo, cuja quantidade depende da extensão do processo de lavagem, pode ainda ser detectado.

O possível efeito danoso do Al^{+3} nos eluídos de geradores, tem sido discutido na literatura.

Weinstein e Smoak⁽⁵⁶⁾ relataram que a marcação de eritrócitos "in vitro" com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é afetada por Al^{+3} presente nos eluídos de geradores; eles observaram que a aglutinação de células vermelhas também ocorria com concentrações de Al^{+3} tão baixas quanto 5 $\mu\text{g/ml}$.

Chaudhuri⁽¹⁵⁾ observou alteração na distribuição biológica de $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ (ácido metilenodifosfônico) usado para mapeamento ósseo; quando esse foi preparado na presença de 50 μg de Al^{+3} . A presença de Al^{+3} provocou uma imagem hepática, prejudicando a análise do local de interesse.

Em estudo posterior⁽¹⁴⁾ o autor verificou que a mesma alteração ocorria com soluções de pertecnetato contendo de 2 a 2,5 $\mu\text{g Al/ml}$.

Shukla e col⁽⁴⁵⁾ verificaram casos de redução na captação do íon pertecnetato pela tireóide devido à presença de Al^{+3} nas soluções injetadas, em concentrações superiores a 4 $\mu\text{g/ml}$.

Outras impurezas além do Al podem ser introduzidas quando aditivos são incorporados ao leito de alumina com o objetivo de elevar a eficiência de eluição.

Agentes oxidantes e "scavengers" (captadores) adicionados ao eluente para evitar os efeitos dos elétrons solvatados, produtos de radiólise, devem também ser vistos como contaminantes potenciais.

2.2. PUREZA RADIOQUÍMICA

Define-se a pureza radioquímica de um material radioativo, como o percentual da atividade total devido ao radionuclídeo considerado, presente na forma química especificada.

No caso de geradores de ^{99m}Tc , a forma química predominante no eluído, é o pertecnetato (Tc^{+7}).

Entretanto, o íon TcO_4^- pode ser reduzido, por exemplo, por radiólise a estados de oxidação inferiores o que pode tornar o produto insatisfatório para fins de diagnóstico.

Vesely and Cifka⁽⁵³⁾ observaram que a distribuição biológica do Tc (IV) difere marcadamente quando comparada com o pertecnetato. As maiores diferenças foram observadas no estômago e nos rins. Porém, ^{99m}Tc em estados de oxidação inferiores são firmemente ligados a alumina⁽⁴⁶⁾, assim, reações de redução na coluna resultarão na diminuição da eficiência de eluição mas não em queda da pureza radioquímica.

2.3. PUREZA RADIONUCLÍDEA

A pureza radionuclídea é definida como a fração da atividade total que está presente na forma do radionuclídeo especificado.

Uma das principais vantagens do emprego do ^{99m}Tc em medicina nuclear é a exposição mínima do paciente à radiação, mesmo quando atividades elevadas são administradas. A presença de outros radionuclídeos em soluções de pertecnetato pode provocar o aumento da dose de radiação a níveis inaceitáveis; assim é importante que os limites sobre a natureza e quantidade de tais impurezas sejam observados.

A literatura contém um grande número de trabalhos sobre impurezas radionuclídeas encontradas em soluções de pertecnetato eluídas de geradores cromatográficos^(18,22,36,54,55)

Nessas soluções, a contaminação mais provável é de

vido ao pai ^{99}Mo , cujo processo de produção determina a natureza dos demais contaminantes.

Em geradores produzidos com ^{99}Mo de fissão, outros produtos de fissão e elementos transurânicos e emissores podem estar presentes (^{235}U , ^{238}U , ^{239}Pu).

Além do ^{99}Mo , outros radionuclídeos e emissores como: ^{131}I , ^{132}I , ^{103}Ru , ^{137}Cs , ^{106}Ru , ^{95}Zr - ^{95}Nb podem ser encontrados nos eluídos. Das impurezas radionuclídeas e emissoras destacam-se o ^{89}Sr e ^{90}Sr .

Algumas das possíveis causas de contaminação com produtos de fissão são procedimentos de separação inadequados usados na obtenção do ^{99}Mo e lavagem insuficiente do gerador durante a sua preparação.

A contaminação do eluído com ^{99}Mo pode ser atribuída a um esgotamento da capacidade de troca da alumina porém, no caso de ^{99}Mo obtido na fissão, praticamente livre de carregador, este fato não constitui um grande problema.

Tanto o pH de condicionamento da alumina como o pH de carga também podem provocar a contaminação do eluído com ^{99}Mo . A alumina, contendo o ^{99}Mo adsorvido, quando submetida a um meio ácido forma cátions Al^{+3} que são eluídos juntamente com o ^{99}Mo contaminando as soluções de pertecnetato. Uma elevação do pH provocada por exemplo por eluições excessivas pode provocar desorção do ^{99}Mo .

Há ainda o risco de formação de canais preferenciais quando o leito é perturbado ou mesmo colocado no interior da coluna de vidro de forma incorreta.

2.4. EFICIÊNCIA DE ELUIÇÃO OU RENDIMENTO DE ELUIÇÃO

A eficiência de eluição de um gerador pode ser definida como a proporção de tecnécio - $^{99\text{m}}$, presente no sistema, que é separada durante o processo de eluição. É geralmente expressa em porcentagem.

Na prática, a atividade do tecnécio - ^{99m}Tc separada é frequentemente menor do que aquela calculada, para um dado intervalo de tempo, a partir da atividade do ^{99}Mo carga.

A principal razão para a diminuição da eficiência de eluição é a redução do tecnécio +7 no íon pertecnetato para algum estado de oxidação inferior nas vizinhanças de 4 ou 5. Estes dão origem a uma forma insolúvel ou a uma espécie de carga negativa que se liga fortemente à superfície da alumina (2,17,35,56,46).

Tem sido sugerido (1,2,8,53) que as espécies responsáveis pela redução são alguns produtos da decomposição radiolítica da água, átomos de hidrogênio (H.) e elétrons hidratados ($e^- \text{aq}$), que são redutores fortes.

Segundo Molinski (36), compostos orgânicos podem acelerar a redução do íon pertecnetato induzida pela radiação. Por essa razão, a solução usada como eluente não deve conter bacteriostáticos como por exemplo álcool benzílico.

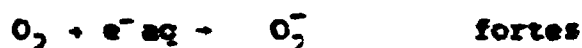
Boyd (10) verificou que um grande risco está na contaminação orgânica proveniente de desinfetantes (etanol, propanol), cola (ciclo hexano) e resíduos de plásticos da embalagem do eluente.

A literatura propõe vários métodos para resolver esse problema, como a adição de captadores ("scavengers") de H. e $e^- \text{aq}$. ao eluente. Os mais usados são íons nitrato, oxigênio e óxido nítrico (11,16).

Outra opção é a adição de agentes oxidantes à solução salina ou ao adsorvedor como íons hipoclorito ou dicromato, que re-oxidariam qualquer espécie reduzida ao estado de oxidação máximo.

A desvantagem desses procedimentos é a possível contaminação do eluente, pois além da toxicidade, poderia haver interferência com o uso subsequente do eluido, como oxidação incontrolada do redutor (geralmente SnCl_2), que é adicionado quando o eluido é usado para marcação de compostos.

Segundo alguns autores (17,46,53), a presença de oxigênio é essencial para manter-se alta a eficiência de eluição. Ao mesmo tempo que este pode reagir diretamente com o tecnécio reduzido, seu principal papel é o de captador de elétrons e átomos de hidrogênio segundo as reações (46).



A presença de água no interior da coluna aumenta a possibilidade de redução do íon pertecnetato devido a radiólise (11,17,46,53), sendo assim, muitos países como o Brasil optaram por geradores secos. Neste tipo de gerador, o eluente é totalmente removido do leito de alumina ao final de cada ciclo de eluição.

Além da radiólise, outros fatores como problemas mecânicos, eluição inadequada e pequeno volume do eluido, podem influenciar a eficiência de eluição.

Espaços vazios na coluna de alumina, podem se formar durante esterilização em autoclave ou no carregamento com ^{99}Tc . Neste caso o eluente pode ser canalizado e não atingir todo o tecnécio durante a eluição.

Pequenos volumes de eluido podem ocorrer em alguns geradores comerciais. A eluição é geralmente realizada com frascos evacuados que são fornecidos pelo fabricante do gerador. Se o vácuo nos frascos for insuficiente ou houver má conexão das agulhas, a eluição pode ser incompleta.

2.5. CONTROLE MICROBIOLÓGICO

2.5.1. ESTERILIDADE

A esterilização implica na destruição, inativação ou remoção de toda forma de vida microbiana (bactérias, fungos e leveduras) (19,50).

A prova de esterilidade tem a finalidade de verificar a presença ou não de microorganismos em todo produto injetável. Esta verificação é realizada em meios de cultura específicos e sob condições favoráveis.

Os ensaios são de alta sensibilidade e devem ser realizados em ambiente estéril.

2.5.2. PIROGENICIDADE

Pirogênicos são produtos do crescimento e metabolismo de microorganismos que quando injetados no homem ou em animais, causam hipertermia corporal⁽⁵⁰⁾. Os pirogênicos são produzidos em soluções e em superfícies úmidas, pelo crescimento de microorganismos, ou são introduzidos por sais ou produtos químicos como ácidos orgânicos, tampões e água que não tenha sido recentemente destilada. Os frascos, vidrarias, tubos plásticos e seringas, não imediatamente secos após a autoclavagem, podem produzir pirogênio.

A contaminação pirogênica pode ser prevenida pelo uso de reagentes puros, secos e soluções esterilizadas logo após sua preparação. Toda a água deve ser recentemente destilada ou vinda de frascos, abertos na hora de uso⁽⁵¹⁾.

Há dois tipos de ensaios que podem ser utilizados para controle de pirogênicos. O primeiro, "in vivo", baseia-se na medida da temperatura retal de coelhos, 1, 2 e 3 h após administração intravenosa da substância a ser examinada. O segundo é uma prova "in vitro" conhecida como "Limulus test", cujo princípio baseia-se na formação de um gel consistente, quando certas proteínas de um lisado de amebócitos isolados de animais marinhos (*Limulus polyphemus* - espécie de caranguejo) reage com pequenas quantidades de endotoxinas (substâncias pirogênicas) sob determinadas condições de temperatura, pH e tempo de incubação^(3, 51).

O "Limulus test" oferece vantagens em relação ao método convencional em coelhos: maior sensibilidade, rapidez e facilidade de realização assim como a possibilidade de deter

**Mineração de pirogênios em medicamentos hipo e hipertermizantes
e radiofármacos de meia-vida curta.**

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

As amostras estudadas foram obtidas de geradores fornecidos pelo IPEN-CNEN/SP com atividades de 9,25 GBq, 16,50 GBq, 27,75 GBq, 37,00 GBq e 46,25 GBq de ^{99}Mo calibradas para as 6:00 horas da segunda-feira seguinte a data de produção.

De cada gerador foram feitas eluições diárias pela manhã durante 5 dias consecutivos.

3.1. EQUIPAMENTOS E REAGENTES

3.1.1. EQUIPAMENTOS:

- Espectrômetro de raios γ , provido de detector Ge(Li) acoplado a um analisador de 4096 canais. Marca Ortec.
- Espectrofotômetro UV - VIS, modelo Coleman 139, Perkin Elmer.
- pHmetro marca Metrohm-Herisan, modelo E-256 E.
- Calibrador de radiocistopos modelo Capintec CRC-10DC.
- Espectrômetro de raios γ , provido de detector de NaI (Tl), modelo ANSR marca ABBOTT.

3.1.2. REAGENTES DE GRAU ANALÍTICO:

- Ácido acético, Merck
- Ácido clorídrico, Merck
- Ácido tioglicólico, Merck
- sulfato duplo de alumínio e potássio, Merck
- Acetato de amônio, Merck
- Eriocromocianina, Merck
- Metanol, Merck

3.2. DETERMINAÇÃO DA PUREZA QUÍMICA DE SOLUÇÕES DE PERTECNETATO DE SÓDIO

Como visto anteriormente em 2.1, a pureza química refere-se a presença de produtos químicos não radioativos que não fazem parte da composição do radioisótopo ou radiofármaco em questão.

A determinação da pureza química pode ser efetuada por métodos baseados na interação da substância com a energia radiante, análise por ativação, spot-test⁽³⁾.

Os primeiros, referem-se aos procedimentos instrumentais baseados na medida da energia radiante absorvida por uma dada substância, em relação a outra que se toma como referência (espectroscopia de absorção atômica, colorimetria).

A análise por ativação baseia-se na formação de isótopos radioativos por meio de reações nucleares. A medida das radiações emitidas permite determinar qualitativa e quantitativamente certos elementos presentes na amostra. A análise qualitativa baseia-se na identificação das características nucleares dos radioisótopos formados que são próprias de cada radioisótopo.

A determinação quantitativa é fundamentada no fato de que a atividade do radioisótopo formado é proporcional a massa do elemento presente na amostra.

"Spot tests" são reações acompanhadas de mudanças na coloração da solução estudada, formação de precipitados ou manchas coloridas. Geralmente são realizadas em placa de toque, em papel de filtro ou vidro de relógio.

Para uma determinação rápida do teor de alumínio em soluções de pertecnetato de sódio, destaca-se o "Al-Ion test Kit". O ensaio é realizado sobre papel especial desenvolvido pela New England Nuclear e consiste em depositar sobre uma tira do papel uma gota da amostra e outra de um padrão cuja concentração é 10 µg Al/ml (limite estabelecido pela Farmacopéia Americana)⁽⁵²⁾.

Se a concentração de alumínio na amostra for superior a 10 µg/ml, a coloração obtida no papel será mais intensa do que aquela obtida pela adição do padrão o que indica que a solução está fora de especificação.

Na produção dos geradores IPEN-TEC, não são utilizados aditivos, agentes oxidantes nem mesmo "Scavengers". Sendo assim, as soluções de pertecnetato de sódio foram analisadas somente quanto ao teor de alumínio.

Esta determinação foi feita por espectrofotometria utilizando-se Eriocromocianina como complexante do alumínio em meio clorídrico, sendo as leituras realizadas em 535 nm. A sensibilidade é 0,02 ppm de Al^{+3} (3).

3.2.1. PROCEDIMENTO

O procedimento adotado é descrito por Fries⁽²⁴⁾ e consiste basicamente em transferir 1 ml da solução de pertecnetato para um balão volumétrico de 50 ml. A seguir adiciona-se 19 ml de água destilada, 0,1 ml de ácido tioglicólico, 10 ml de tampão acetato e 5 ml da solução de reativo. Completa-se o volume a 50 ml pela adição de água destilada.

Decorridos 45 min, efetua-se a medição da absorvância em 535 nm em cubetas de 1 cm de espessura, tomando-se como referência uma solução contendo os mesmos reagentes em igual volume, porém sem a solução a ser analisada.

O teor de alumínio é determinado por meio de uma curva de calibração previamente construída com soluções de alumínio de concentração conhecida.

Uma curva de calibração é mostrada na figura 5.

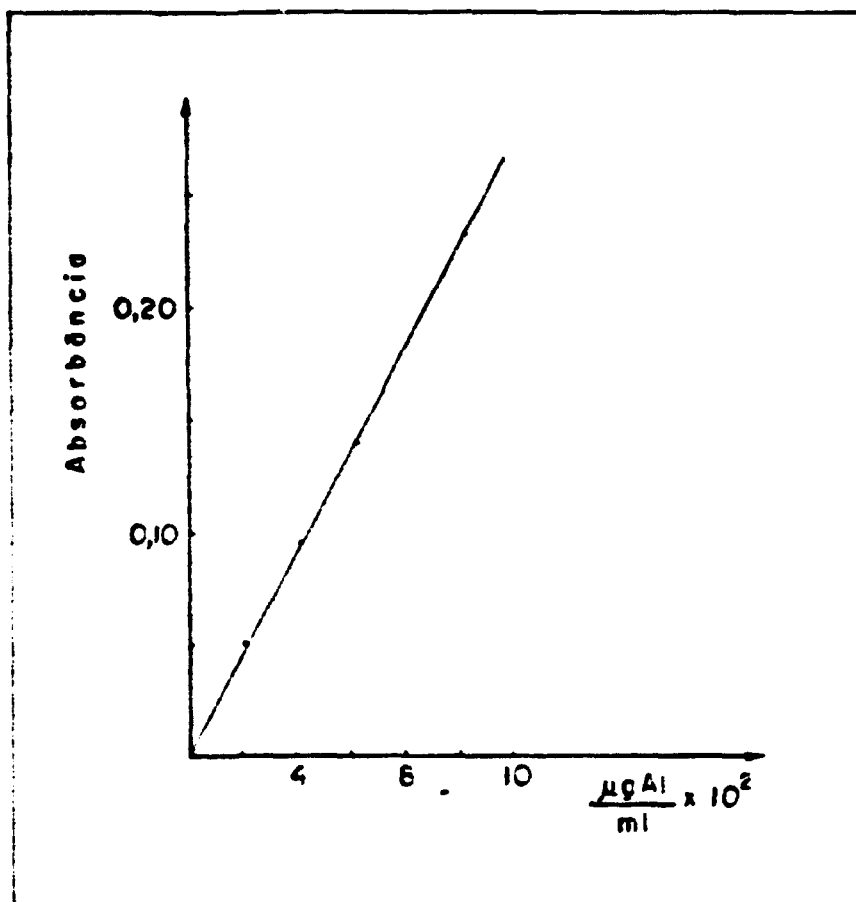


FIGURA 5 - Curva de calibração para determinação do teor de alumínio em soluções de pertecnetato de sódio obtidas de geradores IPEN-TEC.

Os teores de alumínio obtidos encontram-se na tabela IV.

TABELA IV - Teores de alumínio das soluções de pertecnetato de sódio obtidas de geradores IPEN-TEC.

Atividade * (GBq)	Teor de alumínio (µg/ml)				
	segunda feira	terça feira	quarta feira	quinta feira	sexta feira
9,25	2,0	0,9	1,5	1,0	0,9
	0,8	0,6	0,9	0,8	0,3
	1,6	0,9	0,8	0,9	0,8
	0,4	0,4	0,4	0,6	0,7
	1,9	1,1	0,6	0,6	0,5
18,50	2,0	1,5	0,5	1,0	1,0
	1,0	2,5	1,0	0,5	0,5
	1,0	1,0	1,0	2,0	1,1
	1,7	1,6	0,9	0,7	0,9
	0,3	0,8	0,8	0,5	0,4
27,75	0,7	1,1	0,9	0,9	0,8
	0,5	0,5	0,3	0,4	0,1
	1,4	1,3	1,0	0,8	0,8
	2,2	1,7	1,3	0,9	0,9
	1,0	1,2	0,7	0,7	0,4
37,00	1,8	1,1	0,3	0,5	0,9
	1,6	0,7	0,6	0,9	0,9
	0,4	0,8	0,3	0,2	0,2
	0,9	1,2	1,4	1,2	0,8
	0,7	0,7	0,3	0,5	0,5
46,25	1,2	0,5	0,9	0,7	1,0
	0,5	1,1	0,6	0,5	0,7
	1,4	1,7	1,1	1,3	0,6
	2,3	1,9	1,4	1,1	0,4
	1,3	1,1	0,7	0,4	0,3

* Refere-se a atividade nominal dos geradores estudados.

3.3. DETERMINAÇÃO DA PUREZA RADIOQUÍMICA DE SOLUÇÕES DE PERTECNETATO DE SÓDIO

As técnicas mais empregadas para a determinação das formas químicas de um radionuclídeo são: Cromatografia e Eletroforese ⁽³⁾.

A cromatografia baseia-se na separação dos componentes de uma amostra pelas diferenças entre as suas velocidades de migração através de um meio fixo ou fase estacionária por ação de arraste de uma fase móvel.

A eletroforese é uma técnica de separação baseada nas diferentes velocidades de migração de íons e moléculas, sob a influência de um campo elétrico em um determinado sistema.

Para determinação da pureza radioquímica das soluções de pertecnetato de sódio, optou-se pela cromatografia ascendente em papel por ser uma técnica simples que tem sido usada com sucesso no controle de qualidade dos radioisótopos produzidos no IPEN-CNEN/SP.

Nesta técnica, cada componente da amostra pode ser caracterizado por um valor de R_f (relação de frentes) sob determinadas condições de temperatura, tempo de corrida e sistema utilizado. Este valor é determinado segundo a relação:

$$R_f = \frac{\text{distância percorrida pelo componente}}{\text{distância percorrida pela frente do solvente}}$$

Os cromatogramas desenvolveram-se por solução de metanol 85% v/v em água durante duas horas, tendo como suporte papel Whatman nº 1.

Segundo a Farmacopéia Americana ⁽⁵²⁾, a radioatividade devido ao íon pertecnetato deve ser maior que 95% da atividade total da amostra. O valor de R_f relativo ao íon pertecnetato deve estar dentro de $\pm 10\%$ do valor encontrado para uma amostra conhecida quando determinado sob condições idênticas. Esta determinação foi feita por Imoto ⁽²⁶⁾ e o valor de R_f encontrado para o íon pertecnetato foi 0,47. No caso de tecné-

cio reduzido por cloreto estanoso, obteve-se $R_f = 0$.

3.3.1. PROCEDIMENTO

O procedimento adotado, neste trabalho, para determinação das formas químicas do ^{99m}Tc , consiste em depositar com um capilar, uma alíquota da solução a ser analisada sobre uma fita de papel Whatman nº 1 de 2,0 cm x 25 cm, a 2 cm da extremidade a ser introduzida no solvente.

Após secagem da fita, sua extremidade é imersa no solvente para desenvolvimento do cromatograma.

Decorridas 2 horas, a fita é retirada, seca ao ar e cortada em tiras de 1 cm. A atividade das tiras é medida no pico de 140,5 Kev em espectrofotômetro de raios γ provido de detector de NaI (Tl) modelo ANSR marca ABBOTT.

As tiras que apresentam maior atividade são subdivididas em tiras de 0,25 cm e submetidas a nova contagem para se obter definição do R_f .

Os valores de R_f e as porcentagens devido ao íon per tecnato são apresentados na tabela V.

3.4. DETERMINAÇÃO DA PUREZA RADIONUCLÍDEA DE SOLUÇÕES DE PER TECNATO DE SÓDIO

O controle da pureza radionuclídea é extremamente importante sob dois aspectos. O primeiro, refere-se a necessidade de minimizar a dose de radiação absorvida pelo paciente. O segundo está relacionado com o diagnóstico em si, pois é importante assegurar que a biodistribuição é característica do radionuclídeo em questão e não influenciada por alguma impureza radioativa.

Para determinação da pureza radionuclídea deve-se considerar a energia e o tipo das radiações emitidas pela amostra.

No caso de emissores γ , o controle é realizado pela análise do espectro de energia da amostra, em um analisador de

TABELA V - Valores de Rf e porcentagem devido ao Ion pertecnetato, obtidos nos cromatogramas das soluções eluidas dos geradores IPEN-TEC.

Atividade (GBq)	Segunda feira		Terça feira		Quarta feira		Quinta feira		Sexta feira	
	Rf	%	Rf	%	Rf	%	Rf	%	Rf	%
9,25	0,47	99,6	0,47	98,7	0,49	99,5	0,50	99,8	0,48	97,9
	0,48	98,5	0,47	98,9	0,48	99,4	0,49	99,2	0,50	98,2
	0,46	98,9	0,48	98,0	0,49	98,3	0,47	98,5	0,50	99,1
	0,48	97,6	0,49	98,9	0,47	98,8	0,49	97,8	0,49	98,7
	0,50	99,1	0,50	98,4	0,48	97,8	0,48	97,6	0,47	99,4
18,50	0,48	99,3	0,47	98,1	0,49	97,9	0,49	99,1	0,48	98,9
	0,49	98,4	0,49	98,3	0,50	99,2	0,50	97,8	0,48	99,0
	0,47	99,1	0,48	99,6	0,48	97,9	0,49	98,2	0,47	98,7
	0,50	97,7	0,50	97,7	0,49	98,5	0,47	99,0	0,46	99,8
	0,48	98,2	0,48	99,0	0,48	98,5	0,46	99,2	0,49	98,3
27,75	0,49	98,0	0,46	98,6	0,50	99,7	0,48	98,2	0,48	97,8
	0,48	98,9	0,49	97,9	0,47	98,3	0,50	98,5	0,49	97,6
	0,47	97,5	0,48	97,8	0,48	98,1	0,49	97,9	0,47	98,9
	0,49	97,9	0,47	98,7	0,50	99,2	0,50	99,4	0,49	98,9
	0,48	98,2	0,47	99,5	0,48	99,6	0,47	99,6	0,48	99,7
37,00	0,49	98,8	0,49	99,6	0,46	99,2	0,47	99,4	0,50	98,5
	0,50	99,7	0,50	99,3	0,49	99,6	0,48	97,9	0,49	99,3
	0,48	99,2	0,48	98,9	0,47	97,5	0,47	98,9	0,48	99,1
	0,50	98,9	0,48	98,8	0,48	97,9	0,49	98,9	0,50	99,1
	0,47	99,4	0,47	99,0	0,50	99,4	0,48	99,1	0,49	98,9
46,25	0,49	97,9	0,50	98,3	0,48	99,0	0,47	97,8	0,48	98,0
	0,46	97,8	0,48	97,8	0,45	99,6	0,49	98,2	0,48	98,6
	0,48	99,1	0,49	99,2	0,47	99,1	0,48	98,3	0,50	99,2
	0,50	99,6	0,48	98,5	0,47	98,7	0,49	98,0	0,49	98,7
	0,48	98,0	0,47	99,6	0,50	97,6	0,49	99,3	0,50	97,9

pulsos com detetor de NaI (Tl) ou Ge(Li).

A Farmacopéia Americana ⁽⁵²⁾ limita o teor de ^{99}Mo presente em soluções de pertecnetato de sódio à 0,15 KBq/MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no momento da administração e para ^{131}I , o limite fixado é de 0,05 KBq/MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Com relação a contaminantes α e β emissores, é pouco provável sua presença nos eluidos de geradores IPEN-TEC em níveis fora das especificações, baseado nos baixos índices presentes na solução de ^{99}Mo importada. Sendo assim, o estudo desses contaminantes não foi tratado neste trabalho.

3.4.1. PROCEDIMENTO

O procedimento adotado para determinação de impurezas γ emissoras nos eluidos, consiste em analisar o espectro γ das radiações emitidas pela amostra, uma semana após a eluição, tempo este suficiente para que a atividade predominante do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ livre eluido não interfira na medida.

Uma alíquota de 1 ml da amostra é submetida a contagem utilizando-se detetor de Ge(Li) acoplado a um analisador de 4096 canais marca Ortec, durante 2000 segundos.

Os picos correspondentes a cada contaminante são identificados por meio de uma curva de calibração previamente construída com padrões fornecidos pela Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) e de uma tabela de energia ⁽⁴¹⁾.

A área dos picos é calculada e corrigida de acordo com a curva de eficiência do detetor, construída com padrões da (AIEA).

A atividade dos radionuclídeos presentes é expressa em KBq/MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ correspondente ao momento da eluição.

A quantidade inicial de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nas amostras por unidade de volume é determinada utilizando-se um calibrador de radioisótopos modelo CAPINTEC CRC - 10BC.

Verificou-se a presença de ^{99}Mo e ^{131}I em todos os eluidos como apresentado nas tabelas de VI a X.

TABELA VI - Impurezas γ emisoras presentes nos eluídos de geradores de 9,25 GBq (250 mCi)

Gerador	Impurezas $\frac{\text{KBq}}{\text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}}$	Segunda feira	Terça feira	Quarta feira	Quinta feira	Sexta feira
1	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	5,6	4,0	4,5	4,6	2,0
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	2,3	1,9	1,3	N.D.	N.D.
2	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	9,5	15,6	15,3	16,0	16,5
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	1,7	0,9	0,7	1,2	1,5
3	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	2,8	1,6	3,9	4,7	6,0
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	2,8	3,5	2,9	3,3	3,2
4	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	2,1	2,9	5,8	3,4	1,9
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	3,8	2,7	2,0	3,0	1,8
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. Não detectado

TABELA VII - Impurezas y emisoras presentes nos eluidos de geradores de 18,50 GBq (500 mCi).

Gerador	Impureza <u>KBq</u> MBq ^{99m} Tc	Segunda feira	Terça feira	Quarta feira	Quinta feira	Sexta feira
1	⁹⁹ Mo x 10 ³	3,1	4,0	2,7	0,6	1,2
	¹³¹ I x 10 ⁵	1,8	0,9	0,7	N.D.	0,5
2	⁹⁹ Mo x 10 ³	4,2	3,9	2,1	0,9	0,9
	¹³¹ I x 10 ⁵	3,4	2,1	2,3	1,2	1,6
3	⁹⁹ Mo x 10 ³	3,4	2,8	3,1	1,7	1,7
	¹³¹ I x 10 ⁵	1,6	2,1	1,8	0,7	N.D.

N.D. Não detectado

TABELA VIII - Impurezas y emisoras presentes nos eluidos de geradores de 27,75 GBq (750 mCi).

Gerador	Impureza <u>KBq</u> MBq ^{99m} Tc	Segunda feira	Terça feira	Quarta feira	Quinta feira	Sexta feira
1	⁹⁹ Mo x 10 ³	7,2	9,3	6,6	5,4	4,1
	¹³¹ I x 10 ⁵	2,7	4,0	3,8	2,9	2,1
2	⁹⁹ Mo x 10 ³	3,6	8,1	7,9	5,3	5,0
	¹³¹ I x 10 ⁵	1,4	3,4	3,5	3,4	4,1
3	⁹⁹ Mo x 10 ³	2,3	5,4	4,7	2,9	3,1
	¹³¹ I x 10 ⁵	0,9	2,1	1,5	1,6	1,2

TABELA IX - Impurezas e emissoras presentes nos eluidos de geradores de 37,0 GBq (1000 mCi).

Gerador	Impureza $\frac{\text{KBq}}{\text{MBq } ^{99m}\text{Tc}}$	Segunda feira	Terça feira	Quarta feira	Quinta feira	Sexta feira
1	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	14,7	18,2	15,6	17,3	11,2
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	5,3	8,2	7,6	8,1	3,5
2	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	10,8	9,5	13,2	12,3	8,1
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	4,1	4,4	6,0	5,2	4,5
3	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	5,9	10,3	4,1	5,2	3,6
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	2,4	4,0	2,9	2,3	N.D.
4	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	8,2	3,7	3,7	2,8	2,7
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	4,1	2,2	2,4	-	2,4
5	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	9,0	2,7	4,0	4,6	3,8
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	3,6	1,5	2,1	3,1	2,6

N.D. Não detectado.

TABELA X - Impurezas y emisoras presentes nos eluidos de geradores de 46,25 GBq (1250 mCi).

Gerador	Impureza $\frac{\text{KBq}}{\text{MBq } ^{99\text{Tc}}}$	Segunda feira	Terça feira	Quarta feira	Quinta feira	Sexta feira
1	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	6,1	4,3	4,0	2,5	3,9
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	3,2	2,6	2,8	1,5	2,0
2	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	8,2	13,4	12,3	12,0	9,6
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	3,4	6,6	6,3	5,1	3,7
3	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	3,0	6,2	3,5	4,3	1,9
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	2,1	1,6	0,9	0,8	1,3
4	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	6,5	14,6	3,8	10,0	8,2
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	2,8	6,9	6,2	4,1	3,9
5	$^{99}\text{Mo} \times 10^3$	3,8	2,6	2,5	2,1	0,7
	$^{131}\text{I} \times 10^5$	2,4	1,9	1,5	1,5	3,4

Observou-se em algumas amostras, outras impurezas γ emissoras como ^{103}Ru , ^{99}Rh e ^{100}Pd que juntas apresentaram uma atividade da ordem de 10^{-3} KBq/KBq ^{99m}Tc .

3.5. DETERMINAÇÃO DA EFICIÊNCIA DE ELUIÇÃO

A eficiência de eluição é calculada segundo a relação:

$$(\%) = \frac{\text{atividade de } ^{99m}\text{Tc obtida}}{\text{atividade de } ^{99m}\text{Tc teórica}} \times 100$$

Para a determinação das atividades obtidas em cada eluição, utilizou-se um calibrador de radioisótopos modelo CAPINTEC CRC-10 BC.

As atividades teóricas são calculadas tomando-se como referência a atividade nominal de ^{99}Mo na data de calibração, o fator de conversão de ^{99}Mo em ^{99m}Tc (85%) e os fatores de decaimento de ^{99}Mo e de crescimento de ^{99m}Tc , conforme anexos 1 e 2.

As atividades são determinadas tomando-se como tempo de referência o final de cada eluição.

Os valores obtidos encontram-se na tabela XI.

3.5.1. EFEITO DA RADÍOLISE SOBRE O RENDIMENTO DE ELUIÇÃO E A PUREZA RADIOQUÍMICA

Um total de 4 geradores foram estudados com o objetivo de se verificar o efeito da radiólise sobre o rendimento de eluição.

Para que fosse observado o efeito da dose de radiação, foram carregados geradores com atividades de 9.25 GBq e 46,25 GBq de ^{99}Mo , calibrados para 8:00 h. da segunda feira seguinte à data de produção.

Para provocar radiólise, os geradores foram propositalmente mantidos úmidos com solução fisiológica durante o

TABELA XI - Eficiência de eluição dos geradores IPEN-TEC.

Atividade (GBq)	Eficiência (%)				
	Segunda feira	Terça feira	Quarta feira	Quinta feira	Sexta feira
9,25	93,2	91,5	86,6	84,9	88,5
	92,1	91,5	90,3	89,6	85,2
	93,8	90,4	92,5	87,3	90,4
	91,3	90,2	87,8	89,3	87,0
	98,5	97,9	91,6	93,5	87,5
	93,8 \pm 2,8	92,3 \pm 2,9	89,7 \pm 2,6	89,0 \pm 3,2	87,7 \pm 1,9
18,50	91,2	93,5	91,4	93,0	-
	92,0	88,0	85,7	89,1	86,8
	86,4	87,4	87,4	94,0	88,3
	90,2	86,9	91,1	84,6	87,3
	94,3	93,8	90,7	89,2	86,9
	90,8 \pm 2,9	90,3 \pm 3,4	89,3 \pm 2,6	90,0 \pm 3,7	87,3 \pm 0,7
27,75	89,4	91,0	92,8	92,1	87,1
	89,6	92,4	90,7	89,2	91,6
	92,0	88,4	89,7	87,2	87,5
	90,9	94,2	93,0	89,0	87,8
	93,6	90,4	86,4	89,5	87,7
	91,1 \pm 1,8	91,3 \pm 2,2	90,5 \pm 2,7	89,4 \pm 1,8	88,4 \pm 1,8
37,0	95,0	93,5	92,8	86,3	89,7
	98,3	92,6	95,0	90,8	90,1
	89,6	88,9	92,4	88,4	89,5
	86,5	84,9	87,8	88,6	85,1
	96,3	92,7	89,9	86,2	86,6
	93,0 \pm 4,9	90,5 \pm 3,6	91,6 \pm 2,8	88,1 \pm 1,9	88,2 \pm 2,2
46,25	91,6	90,9	92,4	93,1	92,6
	90,1	88,1	89,2	94,3	91,4
	96,3	92,8	94,4	89,9	87,7
	89,3	91,3	86,3	86,1	84,7
	86,7	90,2	92,8	92,6	90,3
	91,2 \pm 3,1	90,7 \pm 1,7	91,0 \pm 3,2	91,2 \pm 3,3	89,3 \pm 3,2

período de crescimento do ^{99m}Tc .

Com o objetivo de verificar a porcentagem de pertecnetato de sódio e a ausência de formas reduzidas nos eluidos, as soluções eluídas foram analisadas quanto à pureza radioquímica conforme o item 3.3.1.

Os resultados obtidos encontram-se na tabela XII.

3.6. DETERMINAÇÃO DO pH DOS ELUIDOS

Para determinar o pH de radioisótopos e radiofármacos utilizam-se os procedimentos tradicionais:

pHmetro, titulação e papel indicador de pH⁽³⁾.

A Farmacopéia Americana⁽⁵²⁾ indica pH entre 4,5 e 7,5 para uso das soluções de pertecnetato de sódio em Medicina Nuclear.

A tabela XIII apresenta os valores de pH das soluções de pertecnetato de sódio, obtidas dos vários geradores estudados.

Utilizou-se pHmetro marca Metrohm-Herisau modelo E-350B.

3.7. CONTROLE MICROBIOLÓGICO NOS ELUIDOS DE GERADORES IPEN-TEC

Os eluidos de geradores de ^{99m}Tc estudados foram submetidos aos seguintes controles microbiológicos:

3.7.1. ESTERILIDADE

O controle da esterilidade é realizado segundo técnicas descritas nas farmacopéias. Essas técnicas consistem em semear o material em estudo em diferentes meios de cultura.

No controle da esterilidade dos eluidos de geradores IPEN-TEC, utilizam-se os seguintes meios de cultura: Tioglicolato de sódio, para verificar o crescimento de microorganismos anaeróbicos e anaeróbicos facultativos; Sabouraud, para

fungos e leveduras e Soja Trypticase, para fungos e microorganismos aeróbicos.

O ensaio utilizando a Soja Trypticase como meio de cultura, é realizado em duplicata sendo que um deles é incubado à temperatura ambiente e o outro em estufa à 37°C. Os meios de Sabouraud são incubados à temperatura ambiente e os Tioglicolato em estufa à 37°C.

Os meios de cultura são observados a cada 48 h durante 10 a 15 dias.

Os eluidos de geradores IPEN-TEC examinados não apresentaram presença de microorganismos.

3.7.2. PIROGÊNIO

No controle de pirogênios dos eluidos de geradores IPEN-TEC, adota-se o "Limulus test", cujo princípio encontra-se no item 2.5.1.

O "Limulus test" apresenta-se na forma de "Kit" liofilizado, contendo Limulus Amebocyte Lysate (LAL) e uma endotoxina de E. Colli, para fins de comparação (controle positivo). Paralelamente, realiza-se um ensaio em água destilada livre de pirogênios que é usada como controle negativo.

O resultado da prova é considerado positivo quando após um período de 1 hora de incubação à temperatura de 37°C e pH = 6,8, houver formação de um gel firme, capaz de manter-se íntegro quando se inverte o tubo que contém o eluido a 180°C. O ensaio negativo caracteriza-se pela ausência total de gel, formação de um gel viscoso ou floculação, que desagregam quando se inverte lentamente o tubo a 180°C.

Os eluidos de geradores de ^{99m}Tc examinados não revelaram qualquer presença de pirogênios.

TABELA - XII - Efeito da radiólise sobre o rendimento de eluição e a pureza radioquímica.

Gerador estudado	Eluição	Rendimento	$^{90}\text{Co}_4$	Observações
Gerador A (19,25 GBq)	10 (20 feiras)	99,3%	99,3%	A coluna foi seca após a carga e mantida úmida após a 10 eluição
	20 (30 feiras)	92,6%	99,4%	Após a 20 eluição a coluna foi mantida úmida
	30 (50 feiras)	100%	96,7%	
Gerador B (15,25 GBq)	10 (20 feiras)	24%	99,5%	Após a carga a coluna foi mantida úmida
	20 (20 feiras)	180%	99,2%	Após a 10 eluição a coluna foi seca
	30 (50 feiras)	34%	98,8%	Após a 20 eluição a coluna foi mantida úmida
Gerador C (14,25 GBq)	10 (20 feiras)	98,8%	98,5%	A coluna foi seca após a carga e mantida úmida após a 10 eluição
	20 (30 feiras)	100%	99,4%	Após a 20 eluição a coluna foi mantida úmida
	30 (50 feiras)	98,4%	98,9%	
Gerador D (14,25 GBq)	10 (20 feiras)	26,7%	99,8%	Após a carga a coluna foi mantida úmida
	20 (30 feiras)	115%	98,6%	Após a 10 eluição a coluna foi seca
	30 (60 feiras)	100%	99,2%	Após a 20 eluição a coluna foi mantida úmida

TABELA XIII - pH DAS SOLUÇÕES DE $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ OBTIDAS DOS GERADORES IPEN-TEC.

*Atividade (GBq)	pH				
	Segunda feira	Terça feira	Quarta feira	Quinta feira	Sexta feira
9,25	4,7	4,6	4,7	4,7	4,9
	4,5	4,5	4,6	4,6	4,7
	4,6	4,6	4,7	4,8	4,8
	4,5	4,5	4,6	4,5	4,6
	4,6	4,6	4,6	4,7	4,7
18,5	4,6	4,8	4,8	4,8	5,1
	4,5	4,5	4,5	4,7	4,9
	4,7	4,6	4,7	-	4,8
	4,5	4,6	4,6	4,6	4,7
	4,7	4,8	4,8	4,9	4,9
27,75	4,6	4,5	4,5	5,0	5,0
	4,9	5,0	5,1	5,1	5,1
	4,5	4,5	4,7	4,6	4,8
	4,7	4,7	4,8	4,9	4,8
	4,6	4,6	4,7	4,8	4,7
37,0	4,5	4,5	4,6	4,5	4,6
	4,5	4,6	4,9	4,7	5,0
	4,6	4,5	5,7	4,6	4,7
	4,8	4,8	4,9	4,8	4,9
	4,7	4,7	4,8	4,7	4,8
46,25	4,7	4,6	4,6	5,0	5,0
	4,6	4,5	4,5	4,6	4,7
	4,5	4,5	4,5	4,6	4,6
	4,8	-	4,9	5,0	4,9
	4,5	4,6	4,6	4,6	4,7

* Refere-se a atividade nominal dos geradores estudados.

3.6. PERFIL DE ELUIÇÃO OU CURVA DE ELUIÇÃO DOS GERADORES IPEN-TEC

Uma curva de eluição representa a distribuição da atividade eluída, do início ao final da eluição. Por meio desta curva, determina-se o volume de eluente necessário para uma eluição quantitativa do radioisótopo filho. Para sua construção, realizam-se 10 eluições consecutivas ou mais, utilizando-se em cada uma delas, 1 ml de eluente. Mede-se a atividade de cada eluído e caso necessário efetuam-se correções devida ao decaimento. Representa-se graficamente a atividade de cada eluído em função do volume de eluente acumulado.

Uma curva de eluição de um gerador IPEN-TEC é apresentada na figura 6.

Verifica-se que com 6 ml de eluente obtém-se uma eluição quantitativa do ^{99m}Tc .

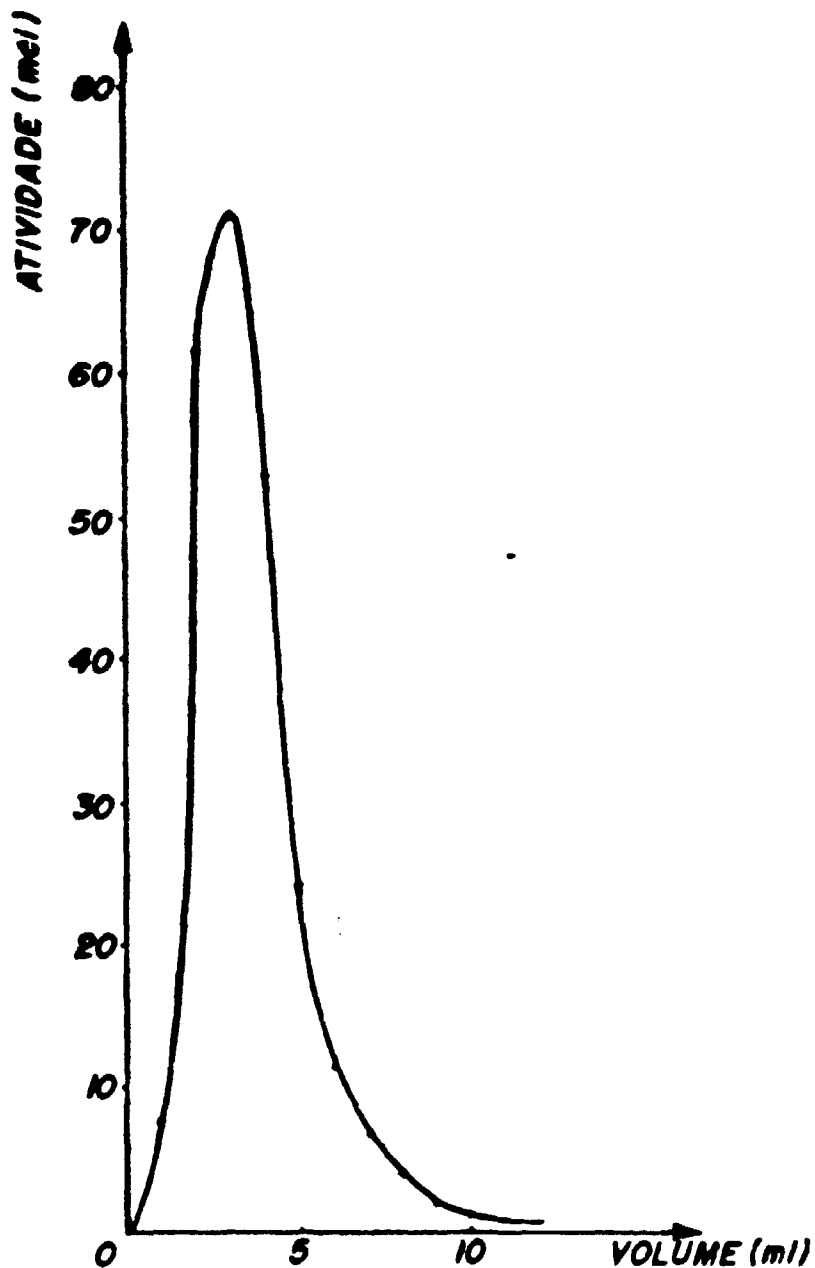


FIGURA 6 - Curva de eluição de um gerador IPEX-TEC.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O estudo dos geradores de ^{99m}Tc IPEK-TEC, realizado neste trabalho, consistiu na análise das frações eluídas com solução fisiológica com a finalidade de se obter soluções de pertecnetato de sódio para uso em Medicina Nuclear.

Os teores de alumínio, obtidos por espectrofotometria, mantiveram-se inferiores a 2,5 $\mu\text{g/ml}$, estando abaixo do limite estabelecido pela Farmacopéia Americana (10 $\mu\text{g/ml}$). O exame da tabela IV, demonstra que o teor de alumínio apresenta tendência a decrescer em função do número de eluições, embora não se verifique nenhuma diferença significativa na ordem de grandeza dos valores obtidos, quando se comparam eluídos de geradores de diferentes atividades nominais.

A alumina, utilizada como adsorvedor do ^{99}Mo , passa por um tratamento que segue as fases seguintes:

- eliminação de partículas finas
- calcinação à 1000°C durante 5 h
- lavagem com H_2O destilada
- condicionamento em $\text{pH} = 1,5$ com ácido clorídrico.

Durante nossos estudos observou-se que um pequeno decréscimo no valor do pH na fase de condicionamento, pode ocasionar uma elevação do teor de alumínio no eluído e consequentemente aumento do teor de ^{99}Mo , em níveis que tornem o produto impróprio para uso médico.

A radioatividade devido ao íon pertecnetato nas soluções estudadas é superior a 97,5%.

A análise do espectro γ das soluções estudadas, revelou a presença de ^{99}Mo e ^{131}I . Os valores encontrados situam-se na faixa de $10^{-3}\text{KBq } ^{99}\text{Mo/MBq } ^{99m}\text{Tc}$ e $10^{-5}\text{KBq } ^{131}\text{I/MBq } ^{99m}\text{Tc}$ como mostram as tabelas de VI a X. No caso do ^{99}Mo , os resultados obtidos são cerca de 100 vezes inferior ao limite permissível e para o radionuclídeo ^{131}I , cerca de 1000 vezes

inferior ao valor máximo permitido para uso médico ⁽⁵²⁾.

Outros possíveis contaminantes são os radioelementos β^- emissores ^{89}Sr e ^{90}Sr , porém, a presença destes nos eluídos de geradores IPEN-TEC é pouco provável devido aos baixos índices de Sr presentes na solução de ^{99}Mo . Além disso, como o Sr não forma compostos aniônicos, não deve ficar retido na coluna sendo eliminado na fase de lavagem.

Analisando-se a tabela XIII, verifica-se uma elevação do pH em função do número de eluições de um mesmo gerador. Este fato deve-se provavelmente a uma variação no consumo de íons H^+ presentes na superfície da alumina, como resultado do condicionamento em pH ácido. Inicialmente a quantidade de íons H^+ na superfície carregada é maior, o que dá origem a um eluído de pH mais baixo. A medida que o número de eluições cresce, a quantidade de íons H^+ disponível diminui, o que provoca uma elevação do pH da solução de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ eluída em relação à primeira eluição.

Variando-se a atividade nominal dos geradores estudados, não houve alteração na faixa de pH.

Uma elevação acentuada do pH durante a vida útil do gerador, pode provocar desorção de ^{99}Mo , pois a partir de um determinado valor de pH, a alumina passa a se comportar como trocador catiônico o que acarretaria uma elevação da contaminação radionuclídea no eluído.

O pH das soluções de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ estudadas, situa-se na faixa de 4,5 a 5,1, o que é próprio para uso médico.

Verificou-se da curva de eluição de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ com solução de NaCl 0,9% (fig. 6), que 6 ml de eluente são adequados para remover o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ da coluna, uma vez que um aumento do volume de eluente não promove um aumento compensador na atividade total eluída. Um aumento no volume de eluente, acarretaria uma diminuição da concentração radioativa do produto.

Utilizando-se 6 ml de NaCl 0,9% os geradores estudados apresentaram em média, rendimentos superiores a 87%. Esses valores são da mesma ordem e portanto considerados normais

quando comparados com rendimentos de geradores de outras procedências (54,55).

Nos geradores IPEN-TEC obtém-se altos rendimentos sem o uso de aditivos químicos ao eluente ou à coluna de alumina, o que poderia comprometer a qualidade do produto.

Segundo Abrashkin e Col^(1,2), a presença de água no interior da coluna, provoca a diminuição da eficiência, o que foi confirmado neste trabalho. Porém, a radiólise é um fenômeno associado, entre outros fatores, à dose de radiação, o que pode ser verificado observando-se a tabela XII.

Comparando-se os dois geradores de atividade nominal de 9,25 GBq, verifica-se que na primeira eluição, a presença de água no gerador B acarretou um rendimento extremamente baixo (24%), levando-se em consideração que o tempo decorrido entre a carga e a eluição foi de 72 h. Após a primeira eluição, o gerador foi seco o que promoveu uma oxigenação da coluna. A segunda eluição realizada seis horas mais tarde, apresentou um rendimento de 180%. Este valor elevado deve-se provavelmente, à oxidação das formas reduzidas retidas na coluna por ocasião da primeira eluição. A oxidação do tecnécio, fez com que o ^{99m}Tc anteriormente retido na coluna, fosse eluído juntamente com o ^{99m}Tc gerado no intervalo entre a primeira e a segunda eluição, acarretando uma elevação acentuada da atividade obtida.

No caso do gerador A, provavelmente o intervalo de tempo de 24 h no qual o gerador foi mantido úmido, não foi suficiente para que o fenômeno da radiólise ocorresse.

Observa-se que no caso do gerador B, obteve-se na terceira eluição um rendimento baixo, o que é explicado a seguir: após a utilização dos geradores IPEN-TEC, é um procedimento de rotina, desmontá-los, para que após um certo tempo necessário para o decaimento dos radionuclídeos ainda presentes na alumina, as colunas de vidro possam ser reutilizadas. Acidentalmente, o gerador B foi desmontado após a segunda eluição e o engano só foi percebido após três dias. O gerador foi remontado e eluído, obtendo-se o rendimento de 24%. Este fato não é stri

buido à radiólise e sim à uma possível perturbação no leito de alumina o que pode ocasionar a formação de canais. Quando o gerador foi eluído, a solução eluente provavelmente não entrou em contato com toda a superfície da alumina o que fez com que o ^{99m}Tc não fosse removido, acarretando um rendimento de eluição muito baixo.

Observa-se ainda que mesmo nos casos onde ocorreu radiólise, a pureza radioquímica manteve-se elevada. Este fato confirma o chamado efeito "self cleaning" abordado por Cifta⁽¹⁷⁾; os compostos nos quais o ^{99m}Tc encontra-se em estados de oxidação inferiores a 7 são firmemente ligados à alumina, assim, reações de redução na coluna resultarão na diminuição da eficiência de eluição, não da pureza radioquímica.

Com os resultados obtidos, pode-se dizer que além da atividade de ^{99}Mo e do período de crescimento do ^{99m}Tc no qual o gerador é mantido úmido, outros fatores tais como: consumo de O_2 da solução presente na coluna, quantidade de líquido e sua localização na coluna, podem afetar as reações de oxidação e redução que constituem o efeito da radiólise.

Em vista do número de geradores estudados ser insuficiente, não foi possível se chegar a resultados conclusivos.

Os eluídos são apirógenos quando submetidos a ensaios "in vitro" (Limulus test) e estéreis quando semeados nos meios de cultura seguintes: tioglicolato de sódio, Sabouraud e Soja tripticase.

De acordo com os resultados obtidos neste trabalho, pode-se afirmar que as soluções de pertecnetato de sódio eluídas de geradores IPEN-TEC, atendem às especificações para uso em Medicina Nuclear.

Sugere-se para continuidade do trabalho, um estudo mais profundo sobre a radiólise, uma vez que diversos fatores, a saber; presença de água, de oxigênio e a própria alumina, concorrem para a ocorrência do fenômeno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABRASHNIK, S.; NELLER, L.; DAVIS, R.A. Factors affecting the elution yield of ^{99m}Tc generators. In: ISRAEL ATOMIC ENERGY COMMISSION. Research laboratories annual report, 1976. Tel Aviv, Jun. 1977. p. 178-9. (IA-1338)
- 2 ABRASHNIK, S.; NELLER, L.; DAVIS, R. A. The influence of self-irradiation on the elution yield of Tc- 99m generators. In: ISRAEL ATOMIC ENERGY COMMISSION. Research laboratories annual report, 1975. Tel Aviv, Jun. 1976. p.246-8. (IA-1321).
- 3 ALASBIMN. Manual de control de calidad de radiofarmacos. Montivideo, 1986.
- 4 ALMEIDA, G.L. & HELUS, F. On the production of ^{99}Mo and ^{99m}Tc by cyclotron. Radiochem. Radioanal.Lett., 28(3): 205-14, 1977.
- 5 BEAVER, J. E. & HUPF, H.E. Production of ^{99m}Tc on a medical cyclotron: a feasibility study. J. Nucl. Med., 12(11):739-41, 1971.
- 6 BLAUFOX, D.M., CHERVU, L.R.; FREEMAN, L.M. Radiopharmaceuticals for quantitative study of renal function. In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER, J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975: p.385.
- 7 BOYD, G.E. & LARSON, Q.V. Solvent extraction of heptavalent technetium. J. Phys. Chem., 64:988-96, 1960.
- 8 BOYD, R.E. Molybdenum-99: Technetium- 99m generator. Radiochim. Acta, 30:123-45, 1982.

- 9 BOYD, R.E. Recent developments in generators of ^{99m}Tc
 In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY.
Radiopharmaceuticals and labelled compounds: proceedings
of the symposium on..., held in Copenhagen, 26-30 Mar.,
1973. Vienna, 1973. p.3-26.
- 10 BOYD, R.E. Technetium generators: status and prospects
 In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Seminar on
radionuclide generator technology: proceedings of the
scientific meeting..., held in Vienna, 13-17 Oct., 1986.
 (IAEA-SR-131/11). (Separata).
- 11 BOYD, R.E. Technetium- ^{99m}Tc generators - the available
 options. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 33:801-9, 1982.
- 12 BOYD, R. E.; HETHERINGTON, E. L. R.; MOORE, P. W.
 Radionuclide generator technology: status and prospects.
 In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY.
Radiopharmaceuticals and labelled compounds, 1984:
proceedings of an international conference on..., held
in Tokyo, 22-26 Oct., 1984. Vienna, 1985. p.79-94.
- 13 CHARKES, N.D.; MALMUD, L.S.; STERN, H. Comparative
 evaluation of current scanning agents for thrombus
 detection. In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER,
 J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York,
 Society of Nuclear Medicine, 1975. p.525.
- 14 CHAUDHURI, T.K. Liver uptake of ^{99m}Tc -diphosphonate.
Radiology, 119:485-6, 1976.
- 15 CHAUDHURI, T.K. The effect of aluminium and pH on
 altered body distribution of ^{99m}Tc -EHDP. Int. J. Nucl.
Med. Biol., 3:37, 1976.
- 16 CÍFKA, J. Lower-oxidation-state ^{99m}Tc in the generator
 product - its determination and occurrence. Int. J.
Appl. Radiat. Isot., 33:849-55, 1982.

- 17 CÍFKA, J. & VESLY, P. Some factors influencing the elution of technetium-99m generators. Radiochim. Acta, 16:30, 1971.
- 18 COLOMBETTI, L.G. Absorbed radiation dose from radionuclidic impurities in ^{99m}Tc obtained by different procedures. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 25:455-61, 1974.
- 19 CUNHA, E.C. Esterilização do equipamento. In: BORZANI, W.; LIMA, U.A.; AQUARONE, E. Engenharia bioquímica. São Paulo, Edgar Blücher, 1975. p.3. (Biotecnologia, 3).
- 20 DAVIS, M.A. Particulate radiopharmaceuticals for pulmonary studies. In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER, J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975. p.267.
- 21 ECKELMAN, W.C.; SMITH, T.D.; RICHARD, P. Labeling blood cells with ^{99m}Tc . In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER, J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975. p.49.
22. FICKEN, V.; ANDERSON, D.; COX, P.; COOTS, H. Radionuclide contamination of fission generator eluates. J. Nucl. Med. Technol., 1(2):11-3, 1973.
- 23 FRIEDLANDER, G & KENNEDY, J.M. Introduction to radiochemistry. New York, Wiley, 1949.
- 24 FRIES, J. Análisis de trazas: métodos fotométricos comprobados. Darmstadt, Merck, 1971. p.8-9.
- 25 GERLIT, J.B. Some chemical properties of technetium. UNITED NATIONS. Peaceful uses of atomic energy: proceedings of the international conference on...

- held in Geneva, 8-20 Aug. 1955, V.7: Nuclear chemistry and effects of irradiation. New York, 1956. p.145-51.
- 26 IMOTO, S.T. Estudo da separação do par ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em óxido de alumínio. São Paulo, 1979. (Dissertação de mestrado. Instituto de Energia Atômica).
- 27 KELLER, C. Radioguímica. Recife, Universitária, 1981.
- 28 KENNA, T.B. The search for technetium in nature. J. Chem. Educ., 39:436-442, 1962.
- 29 KOTEGOV, K.V.; PAVLOV, O.N.; SHVEDOV, V.P. Technetium. Adv. Inorg. Chem. Radiochem., 11:1-90, 1968.
- 30 LAVI, N. The study of the conditions for the preparation and application of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators starting from irradiated molybdenum metal. J. Radional. Chem., 42:25-34, 1978.
- 31 LEBOWITZ, E. & RICHARD, P. Radionuclide generator systems. Semin. Nucl. Med., 4(3):257-62, 1974.
- 32 LIN, M.S. Labeling proteins with $^{99\text{m}}\text{Tc}$. In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER, J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975. p. 36.
- 33 McINTYRE, P.A. Agents for bone marrow imaging: an evaluation. In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER, J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975. p.343.
- 34 MELONI, S. & BRANDONE, A. A new technetium- $^{99\text{m}}$ generator using manganese dioxide. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 19(2):164-6, 1968.

- 35 MILENKOVIĆ, S.; VUCINA, J. Some aspects concerning the production of (F.P.) ^{99m}Tc generators. In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Seminar on radionuclide generator technology: proceedings of the scientific meeting..., held in Vienna, 13-17 Oct., 1986. (IAEA-SR-131-11). (Separata).
- 36 MOLINSKI, V.J. A review of ^{99m}Tc generator technology. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 33:811-9, 1982.
- 37 NELP, W.B. An evaluation of colloids for RES function studies. In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER, J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975. p.349.
- 38 PANNETIER, R. Vade-mecum du technicien. Table des isotopes. Moulins-les-Metz, Maisonneuve, 1966.
- 39 PÉROLAT, J.P. Molybdenum. In: LEGRAND, J.; PÉROLAT, J.P.; LAGOUTINE, F.; LE GALLIC, Y. Table de radionucléides. Saclay, Commissariat à l'Energie Atomique, 1975. p.1-4.
- 40 PERRIER, C. & SEGRÉ, E. Some chemical properties of element 43. J. Chem. Phys., 5:712-6, 1937.
- 41 RANDA, Z. & KREISINGER, F. Tables of nuclear constants for gamma activation analysis. J. Radioanal. Chem., 77(2):279-495, 1983.
- 42 RICHARDS, P. Technetium- 99m -production and chemistry Upton, N. Y., Brookhaven National Laboratory, 1965. (BNL 9601).
- 43 RICHARDS, P. The technetium- 99m generator. Upton, N.Y., Brookhaven National Laboratory, 1965. (BNL 9601).

- 44 RICHARDS, P.; TUCKER, W.D.; SHIVASTAVA, S.C.
Technetium-99m: an historical perspective. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 33:793-4, 1982.
- 45 SHUKLA, S.K.; MANNI, G.B.; CIPRIANI, C. Effect of aluminium impurities in the generator-produced pertechnetate-99m ion on thyroid scintigrams. Eur. J. Nucl. Med., 2:137-41, 1977.
- 46 STEIGMAN, J. Chemistry of the alumina column. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 33:829-34, 1982.
- 47 SUBRAMANIAN, G. & McAFEE, J.G. Radioisotope generators. In: TUBIS, M. & WOLF, W. Radiopharmacy. New York. N.Y., Wiley, 1976, p.255-77.
- 48 SUBRAMANIAN, G.; McFEE, J.G.; BLAIR, R.J.; THOMAS, F.D. An evaluation of ^{99m}Tc -labelled phosphate compounds as bone-imaging-agents. In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER, J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975. p.319.
- 49 TATOR, C. H. Radiopharmaceuticals for tumor localization with special emphasis of brain tumors. In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER, J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975. p.474.
- 50 TUBIS, M. Controle de qualidade dos radiofármacos. In: ROCHA, A.F.C. & HARBERT, V.C. Medicina nuclear-bases. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979. p.174-85.
- 51 TUBIS, M. Quality control of radiopharmaceuticals. In: TUBIS, M. & WOLF, W. Radiopharmacy. New York, N.Y., Wiley, 1976. p.555-77.

- 52 UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. The United States pharmacopeia. 21.ed. Rockville, Md., 1984. p.1016-7.
- 53 VESELY, P. & CÍFKA, J. Some chemical and analytical problems connected with technetium-99m. In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Radiopharmaceuticals from generator-produced radionuclides proceedings of a panel..., held in Vienna, 11-15 May, 1970. Vienna, 1971. p.171-82.
- 54 VINBERG, N. & KRISTENSEN, K. Comparative evaluation of ^{99m}Tc -generators. Eur. J. Nucl. Med., 1:219-33, 1976.
- 55 VINBERG, N. & KRISTENSEN, K. Fission Mo-99/Tc-99m generators - A study of their performance and quality. Eur. J. Nucl. Med., 5:435-38, 1980.
- 56 WEINSTEIN, M.B. & SMOAK III, W.M. Technical difficulties in ^{99m}Tc -labeling of erythrocytes. J. Nucl. Med., 11(1):41-2, 1970.
- 57 WELCH, M.J. & KROHN, A.K. Critical review of radiolabeled fibrinogen: its preparation and use. In: SUBRAMANIAN, G.; RHODES, B.A.; COOPER, J.F.; SODD, V.C. Radiopharmaceuticals. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975. p. 493.
- 58 WOLF, W. Radiochemistry. In: TUBIS, M. & WOLF, W. Radiopharmacy. New York, N.Y., Wiley, 1976. p.203.
- 59 ZUCCHINI, G.L.; TARRONI, G.; MARINELLI, M.; MAGON, L. Tecnezio ^{99m}Tc : proprietà fisico-chimiche, produzione ed impiego in medicina nucleare. Torino, Pozzo Gros Monti, 1982.

ANEXO 1

Fator de decaimento de ^{99}Mo ($t_{1/2} = 66 \text{ h}$)

Hora	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1.000	0.990	0.979	0.969	0.959	0.949	0.939	0.929	0.919	0.910
10	0.900	0.891	0.882	0.872	0.863	0.854	0.845	0.836	0.828	0.819
20	0.811	0.802	0.794	0.785	0.777	0.769	0.761	0.753	0.745	0.737
30	0.730	0.722	0.715	0.707	0.700	0.692	0.685	0.678	0.671	0.664
40	0.657	0.650	0.643	0.637	0.630	0.623	0.617	0.610	0.604	0.596
50	0.591	0.585	0.579	0.573	0.567	0.561	0.555	0.550	0.544	0.538
60	0.533	0.527	0.521	0.516	0.511	0.505	0.500	0.495	0.490	0.484
70	0.479	0.474	0.469	0.465	0.460	0.455	0.450	0.445	0.441	0.436
80	0.432	0.427	0.423	0.418	0.414	0.410	0.405	0.401	0.397	0.393
90	0.389	0.385	0.381	0.377	0.373	0.369	0.365	0.361	0.357	0.354
100	0.350	0.346	0.343	0.339	0.335	0.332	0.328	0.325	0.322	0.318
110	0.315	0.312	0.308	0.305	0.302	0.299	0.296	0.293	0.290	0.287
120	0.284	0.281	0.278	0.275	0.272	0.269	0.266	0.263	0.261	0.258
130	0.255	0.253	0.250	0.247	0.245	0.242	0.240	0.237	0.235	0.232
140	0.230	0.227	0.225	0.223	0.220	0.218	0.216	0.214	0.211	0.209
150	0.207	0.205	0.203	0.201	0.198	0.196	0.194	0.192	0.190	0.188
160	0.186	0.184	0.182	0.181	0.179	0.177	0.175	0.173	0.171	0.170
170	0.166	0.166	0.164	0.163	0.161	0.159	0.157	0.156	0.154	0.153
180	0.151	0.149	0.148	0.146	0.145	0.143	0.142	0.140	0.139	0.137
190	0.136	0.135	0.133	0.132	0.130	0.129	0.128	0.126	0.125	0.124
200	0.122	0.121	0.120	0.119	0.117	0.116	0.115	0.114	0.113	0.111
210	0.110	0.109	0.108	0.107	0.106	0.105	0.103	0.102	0.101	0.100
220	0.099	0.098	0.097	0.096	0.095	0.094	0.093	0.092	0.091	0.090
230	0.089	0.088	0.087	0.087	0.086	0.085	0.084	0.083	0.082	0.081
240	0.080	0.080	0.079	0.078	0.077	0.076	0.076	0.075	0.074	0.073
250	0.072	0.072	0.071	0.070	0.069	0.069	0.068	0.067	0.067	0.066
260	0.065	0.065	0.064	0.063	0.062	0.062	0.061	0.061	0.060	0.060
270	0.059	0.059	0.058	0.057	0.056	0.056	0.055	0.055	0.054	0.054
280	0.053	0.053	0.052	0.051	0.051	0.051	0.050	0.050	0.049	0.049
290	0.048	0.048	0.047	0.046	0.045	0.045	0.044	0.044	0.043	0.043
300	0.043	0.043	0.042	0.041	0.041	0.041	0.040	0.040	0.039	0.039
310	0.039	0.039	0.038	0.037	0.037	0.037	0.036	0.036	0.035	0.035
320	0.035	0.035	0.034	0.033	0.033	0.033	0.032	0.032	0.032	0.032
330	0.031	0.031	0.031	0.030	0.030	0.030	0.029	0.029	0.029	0.028
340	0.028	0.028	0.028	0.027	0.027	0.027	0.026	0.026	0.026	0.026
350	0.025	0.025	0.025	0.024	0.024	0.024	0.023	0.023	0.023	0.023
360	0.023	0.023	0.022	0.022	0.022	0.022	0.021	0.021	0.021	0.021

ANEXO 2

Fator de crescimento de ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6,02 \text{ h}$)

30 min	-	0,05	8h30 min	-	0,59
1:00 h	-	0,10	9:00 h	-	0,61
1h30 min	-	0,14	10:00 h	-	0,65
2:00 h	-	0,19	11:00 h	-	0,68
2h30 min	-	0,23	12:00 h	-	0,72
3:00 h	-	0,27	13:00 h	-	0,74
3h30 min	-	0,31	14:00 h	-	0,77
4:00 h	-	0,34	15:00 h	-	0,79
4h30 min	-	0,37	16:00 h	-	0,81
5:00 h	-	0,41	17:00 h	-	0,83
5h30 min	-	0,44	18:00 h	-	0,85
6:00 h	-	0,47	19:00 h	-	0,86
6h30 min	-	0,49	20:00 h	-	0,88
7:00 h	-	0,52	21:00 h	-	0,89
7h30 min	-	0,54	22:00 h	-	0,90
8:00	-	0,57	23:00 h	-	0,91
			24:00 h	-	0,92

Fator de decaimento de ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6,02 \text{ h}$)

15 min	-	0,97	6:00 h	-	0,50
30 min	-	0,94	6h30 min	-	0,47
1:00 h	-	0,89	7:00 h	-	0,44
1h30 min	-	0,84	7h30 min	-	0,42
2:00 h	-	0,79	8:00 h	-	0,40
2h30 min	-	0,75	8h30 min	-	0,37
3:00 h	-	0,71	9:00 h	-	0,35
3h30 min	-	0,67	9h30 min	-	0,33
4:00 h	-	0,63	10:00 h	-	0,31
4h30 min	-	0,59	10h30 min	-	0,30
5:00 h	-	0,56	11:00 h	-	0,28
5h30 min	-	0,53	11h30 min	-	0,26
			12:00 h	-	0,25