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

Estudo de Diferentes Materiais Adsorvedores para o Preparo de
Sistemas Geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}W - ^{188}Re

Paula Regina Corain Lopes

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

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Júnior

São Paulo
2009

Dedico esta dissertação de mestrado à minha família, em especial à minha Mãe, ao meu Pai, à minha Tia, ao meu noivo, aos meus sogros e aos demais familiares e amigos.

AGRADECIMENTOS

À **Comissão Nacional de Energia Nuclear** e ao **Departamento de Pós-Graduação do IPEN** pela concessão da bolsa de mestrado e pelo suporte financeiro.

Ao **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares** juntamente com a **Diretoria de Radiofarmácia** pela infra-estrutura laboratorial e por disponibilizar todo o aparato experimental necessário para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao **Dr. João Alberto Osso Júnior**, pela paciência, compreensão e transmissão de conhecimentos.

Ao químico **Geraldo Alves Pereira** e ao Engenheiro **Wagner Nieto** pela participação ativa e constante nas atividades experimentais.

Às técnicas **Patrícia de A. Martins** e **Ideli Moraes de Oliveira** pela ajuda na realização dos testes de controle químico.

Aos demais **Pesquisadores, Funcionários e Colegas de Trabalho** da Diretoria de Radiofarmácia que contribuíram direta ou indiretamente para a consolidação deste projeto.

“Não existe nenhum caminho lógico para o descobrimento das leis elementares - o único caminho é o da intuição.”

“O homem erudito é um descobridor de fatos que já existem - mas o homem bom é um criador de valores que não existiam, e que ele faz existir.”

Albert Einstein

ESTUDO DE DIFERENTES MATERIAIS ADSORVEDORES PARA O PREPARO DE SISTEMAS GERADORES DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ E ^{188}W - ^{188}Re

Paula Regina Corain Lopes

RESUMO

Dentre os vários radioisótopos existentes, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e o ^{188}Re apresentam propriedades físico-químicas bastante específicas que os qualificam para utilização em Medicina Nuclear nas áreas de diagnóstico e terapia, respectivamente. Além disso, estes radiofármacos podem ser distribuídos à classe médica sob a forma de sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}W - ^{188}Re , garantindo autonomia e praticidade em sua utilização. O presente projeto de mestrado tem por objetivo determinar a capacidade de alguns materiais adsorvedores para retenção de molibdênio e tungstênio, visando o preparo de sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e de ^{188}W - ^{188}Re com características adequadas para aplicação em Medicina Nuclear. Quantidades conhecidas, em massa, de molibdênio (Mo) e tungstênio (W) foram adicionadas às soluções carga previamente preparadas, com valores de pH ajustados entre 1 e 7, e estas por sua vez foram então percoladas ao longo de diferentes dispositivos contendo em seu interior alumina, resina ou composto de poli-zircônio também denominado PZC. As eluições foram realizadas com um intervalo de tempo de aproximadamente 24 horas entre uma outra para os sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e de cerca de 48 horas para os sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re em função da diferença da meia-vida física existente entre os elementos pai e filho envolvidos em ambas as reações. As amostras eluídas dos sistemas geradores contendo tanto $^{99\text{m}}\text{Tc}$ quanto ^{188}Re foram submetidas a testes de controle de qualidade visando-se determinar o grau de pureza radionuclídica, radioquímica e química de cada uma delas, mas nenhuma contaminação significativa por ^{99}Mo , ^{188}W , tecnécio ou rênio nos estados coloidais assim como zircônio foi detectada tanto nas soluções carga eluídas quanto nas soluções extraídas com solução salina para qualquer valor de pH estudado. Os cartuchos comerciais de alumina do tipo Sep Pak Ácida retiveram de maneira mais eficiente o molibdênio presente nas

soluções carga eluídas quando comparados aos demais dispositivos comerciais de retenção utilizados. Entretanto, quando esta comparação estende-se as colunas cromatográficas de alumina, conclui-se que o emprego da alumina ácida como adsorvedor é ainda mais eficaz do que a utilização dos cartuchos do tipo Sep Pak Ácida e da própria alumina calcinada convencional, porém ainda assim não supera a performance apresentada pelo PZC. Os experimentos realizados com tungstênio, os quais envolveram a utilização de cartuchos comerciais de retenção de Sep Pak Ácida, assim como o emprego de alumina sob as formas calcinada convencional e ácida, revelaram que a alumina ácida constitui o melhor material adsorvedor. Quanto ao pH das soluções carga, observou-se que este deve ser ajustado de modo a ser mantido sempre que possível por volta de 5 (pH ácido) para as soluções preparadas contendo molibdênio sob a forma não radioativa como carregador, enquanto que para as soluções carga preparadas com tungstênio o pH deve ser neutro.

STUDY OF DIFFERENT ADSORBENT MATERIALS FOR THE PREPARATION OF GENERATOR SYSTEMS OF ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ AND ^{188}W - ^{188}Re

Paula Regina Corain Lopes

ABSTRACT

Amongst some existing radioisotopes, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{188}Re present adequate physical-chemical properties for use in Nuclear Medicine in the areas of diagnosis and therapy, respectively. Moreover, these radioisotopes can be distributed to medical centers in the form of generator systems of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{188}W - ^{188}Re , allowing autonomy and practicality in use. The objective of this work consists of determining the capacity of some adsorbent materials for retention of molybdenum and tungsten, aiming the optimization of generator systems of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{188}W - ^{188}Re with suitable characteristics for application in Nuclear Medicine. Known amounts, in mass, of molybdenum (Mo) and tungsten (W) were added to the loading solutions previously prepared, with values of pH adjusted between 1 and 7, and these were then percolated through different devices containing in its interior alumina, resin or poly-zirconium compound also known as PZC. The elutions were carried out within an interval of time of approximately 24 hours for the generator systems of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and 48 hours for the generator systems of ^{188}W - ^{188}Re due to the difference between the half-lives of radionuclides involved in the reactions. The eluted samples from both generator systems containing $^{99\text{m}}\text{Tc}$ or ^{188}Re were submitted to quality control tests aiming to evaluate the radionuclidic, radiochemical and chemical purity, but no significant contamination for ^{99}Mo , ^{188}W , technetium or rhenium in the colloidal states and zirconium were detected in the eluted solutions and in the solutions extracted with saline solution for any value of pH studied. The commercial alumina cartridges known as Acid Sep Pak were more efficient in retaining the molybdenum in the loading solutions when compared with the others commercial retention devices employed. However, when this comparison extends to the chromatographic alumina columns, the use of acid alumina as adsorbent is more efficient when compared to the Acid Sep

Pak cartridges and to calcinated alumina column but still does not overcome the performance shown by PZC. The experiments carried out with tungsten, which involved the use of commercial cartridges of Acid Sep Pak, as well as alumina in the calcinated and acid forms, showed that acid alumina was the best adsorbent material. Concerning the pH of the loading solutions, it was observed that it must be adjusted to 5 (acid) for the prepared solutions containing molybdenum, whereas for the loading solutions prepared with tungsten the pH must be neutral.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	15
<i>CAPÍTULO I</i>	19
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	19
<i>CAPÍTULO II</i>	21
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	21
2.1. MEDICINA NUCLEAR	21
2.2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	24
2.2.1. Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT)	25
2.2.2. Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET)	26
2.3. RADIOTERAPIA	28
2.3.1. Teleterapia	28
2.3.2. Braquiterapia	29
2.3.3. Terapia de Injetáveis	30
2.4. RADIOISÓTOPOS.....	31
2.4.1. Radionuclídeos Produzidos por Sistemas Geradores	32
2.5. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO TECNÉCIO	35
2.6. SISTEMAS GERADORES DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	37
2.6.1. Classificação dos Sistemas Geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	39
2.6.1.1. Sistemas Geradores de Extração por Solvente.....	40
2.6.1.2. Sistemas Geradores de Sublimação	40
2.6.1.3. Sistemas Geradores Cromatográficos TipoGel.....	41
2.6.1.4. Sistemas Geradores Cromatográficos de Alumina	42
2.6.1.4.1. Sistemas Geradores Cromatográficos a Base de Composto de Poli-Zircônio (PZC)	43
2.7. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO RÊNIO	45
2.8. SISTEMAS GERADORES DE ^{188}W - ^{188}Re	47
2.8.1. Sistemas Geradores Cromatográficos de Alumina.....	49
<i>CAPÍTULO III</i>	56
3. OBJETIVO.....	56

CAPÍTULO IV	57
4. METODOLOGIA E ARRANJO EXPERIMENTAL	57
4.1. SISTEMAS GERADORES DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	63
4.1.1. Cartuchos Comerciais de Alumina e Resina	63
4.1.2. Colunas Cromatográficas de Alumina e PZC	68
4.1.2.1. Alumina Calcinada Convencional	70
4.1.2.2. Alumina Ácida	71
4.2. SISTEMAS GERADORES DE ^{188}W - ^{188}Re	72
4.2.1. Cartuchos Comerciais de Alumina	72
4.2.2. Colunas Cromatográficas de Alumina	73
4.3. CONTROLE DE QUALIDADE	73
4.3.1. Controle Radionuclídico	74
4.3.2. Controle Radioquímico	76
4.3.3. Controle Químico	79
CAPÍTULO V	82
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	82
5.1. CALIBRAÇÃO DO DETECTOR DE GERMÂNIO HIPERPURO	82
5.2. CAPACIDADE DE RETENÇÃO DE ^{99}Mo	83
5.2.1. Cartuchos Comerciais	83
5.2.2. Colunas Cromatográficas de Alumina	88
5.2.2.1. Colunas Cromatográficas de Alumina Ácida (Volume Total Percolado)	90
5.2.3. Colunas Cromatográficas a Base de PZC	92
5.2.4. Comparação Entre os Diferentes Adsorvedores	95
5.3. PERFIL DE ELUIÇÃO DO $^{99\text{m}}\text{Tc}$	95
5.4. CAPACIDADE DE RETENÇÃO DE ^{188}W	100
5.4.1. Cartuchos Comerciais	100
5.4.2. Colunas Cromatográficas de Alumina	101
5.4.3. Comparação Entre os Diferentes Adsorvedores	103
5.5. PERFIL DE ELUIÇÃO DO ^{188}Re	103
5.6. CONTROLE DE QUALIDADE	107
CAPÍTULO VI	112
6. CONCLUSÕES	112
6.1. SISTEMAS GERADORES DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	112
6.2. SISTEMAS GERADORES DE ^{188}W - ^{188}Re	113

<i>CAPÍTULO VII</i>	114
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 2.1.1- Sistemas geradores de radionuclídeos utilizados em medicina diagnóstica.	23
Tabela 2.1.2- Sistemas geradores de radionuclídeos utilizados em técnicas radioterápicas.	23
Tabela 2.2.1- Radioisótopos comumente utilizados na técnica de SPECT.	26
Tabela 2.2.2- Radioisótopos comumente utilizados na técnica de PET.	27
Tabela 2.3.1- Propriedades físicas dos principais radionuclídeos empregados em terapia.	30
Tabela 2.6.1- Principais vantagens e desvantagens apresentadas pelos sistemas geradores de sublimação.	41
Tabela 4.1- Principais picos de energia- γ investigados para os diferentes radionuclídeos estudados.	60
Tabela 4.1.1- Comparação entre os cartuchos comerciais do tipo Sep Pak e QMA.	65
Tabela 4.1.2- Determinação do rendimento de eluição percentual de ^{99m}Tc por unidade de volume eluído.	67
Tabela 4.1.3- Comparação entre as características apresentadas pelas colunas cromatográficas de vidro empregadas nos ensaios experimentais e as colunas convencionais utilizadas no preparo dos sistemas geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc .	69
Tabela 4.3.1- Controle de pureza dos sistemas geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc e ^{188}W - ^{188}Re .	74
Tabela 5.2.1- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pelos cartuchos comerciais em pH 5.	83
Tabela 5.2.2- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pelos cartuchos comerciais em pH 3.	85

Tabela 5.2.3- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pelos cartuchos comerciais em pH 1.	85
Tabela 5.2.4- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pelas aluminas calcinada e ácida em pH 3.	88
Tabela 5.2.5- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pelas aluminas calcinada e ácida em pH 1.	88
Tabela 5.2.6- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pela alumina ácida em pH 5 para condições experimentais distintas.	91
Tabela 5.2.7- Capacidade de retenção de ^{99}Mo pelo PZC em pH 7 para condições experimentais distintas.	93
Tabela 5.2.8- Capacidade de retenção de molibdênio em $\text{mgMo}/\text{cartucho}^{(1)}$, $\text{mgMo}/\text{gAl}_2\text{O}_3^{(2)}$ e em $\text{mgMo}/\text{gPZC}^{(3)}$ para as diferentes condições experimentais analisadas.	95
Tabela 5.3.1- Eficiência de eluição do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ obtida a partir dos cartuchos comerciais em pH 5.	96
Tabela 5.4.1- Capacidade de retenção de ^{188}W pelos cartuchos comerciais de alumina ácida (SPA) em meio neutro para diferentes concentrações de solução carga.	100
Tabela 5.4.2- Capacidade de retenção de ^{188}W pela alumina nas formas calcinada e ácida em meio neutro para diferentes concentrações de solução carga.	101
Tabela 5.4.3- Capacidade de retenção de tungstênio em $\text{mgW}/\text{cartucho}^{(1)}$ e em $\text{mgW}/\text{gAl}_2\text{O}_3^{(2)}$ para as diferentes condições experimentais analisadas.	103
Tabela 5.5.1- Eficiência de eluição para o ^{188}Re obtida a partir dos cartuchos comerciais de Sep Pak Ácida em meio neutro.	104
Tabela 5.5.2- Rendimento de eluição médio para o ^{188}Re obtida a partir das colunas cromatográficas de alumina em meio neutro.	105
Tabela 5.6.1- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pelos cartuchos de resina QMA em diferentes meios foram submetidas.	108
Tabela 5.6.2- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pelos cartuchos de resina QMA Light em diferentes meios foram submetidas.	108

Tabela 5.6.3- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pelos cartuchos de alumina Sep Pak Neutra em diferentes meios foram submetidas.	109
Tabela 5.6.4- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pelos cartuchos de alumina Sep Pak Ácida em diferentes meios foram submetidas.	109
Tabela 5.6.5- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pela alumina calcinada convencional em diferentes meios foram submetidas.	110
Tabela 5.6.6- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pela alumina ácida em diferentes meios foram submetidas.	110
Tabela 5.6.7- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pelo PZC em diferentes meios foram submetidas.	111
Tabela 5.6.8- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{188}Re pelos cartuchos de alumina Sep Pak Ácida em meio neutro foram submetidas.	111
Tabela 5.6.9- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{188}Re pelas colunas cromatográficas de alumina calcinada convencional e ácida em meio neutro foram submetidas.	111

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 2.1.1- Conjunto de substância liofilizada, comercializado pelo IPEN, utilizada para marcação com ^{99m}Tc em medicina nuclear.	24
Figura 2.2.1- Processo de produção de pares.	26
Figura 2.5.1- Principais radiofármacos marcados com ^{99m}Tc e suas aplicações.	36
Figura 2.6.1- Curva de crescimento e decaimento do ^{99m}Tc , a partir do decaimento do ^{99}Mo .	38
Figura 2.6.2- Curva de crescimento do ^{99m}Tc ao longo do tempo e sua variação de atividade após sucessivas eluições na condição de equilíbrio.	39
Figura 2.6.3- (a) Sistema gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc produzido pela Diretoria de Radiofarmácia do IPEN. (b) Esquema interno simplificado de um gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc .	43
Figura 2.6.4- (a) Esquema da síntese da estrutura do PZC. (b) Formação da matriz de sílica.	44
Figura 2.6.5- Diagrama de blocos da composição da matriz de sílica.	44
Figura 2.7.1- Mecanismo de produção e decaimento do ^{188}Re .	46
Figura 2.8.1- Diagrama esquemático do processo de produção do ^{188}W empregado em sistemas geradores cromatográficos de ^{188}W - ^{188}Re .	48
Figura 2.8.2- (a) Sistema gerador comercial de ^{188}W - ^{188}Re produzido pela Polaton. (b) Esquema interno simplificado de um gerador de ^{188}W - ^{188}Re .	49
Figura 2.8.3- Curva de crescimento e decaimento do ^{188}Re , a partir do decaimento do ^{188}W .	50
Figura 2.8.4- Curva de crescimento do ^{188}Re ao longo do tempo e sua variação de atividade após sucessivas eluições na condição de equilíbrio.	51
Figura 2.8.5- Esquema de acoplamento de um dispositivo de troca iônica junto ao sistema gerador de ^{188}W - ^{188}Re a base de alumina.	53

Figura 2.8.6 Sistema de concentração das amostras eluídas provenientes dos geradores de ^{188}W - ^{188}Re a base de alumina por meio do emprego de cartuchos comerciais e filtros de retenção.	54
Figura 2.8.7- Sistema de concentração das amostras eluídas provenientes dos geradores de ^{188}W - ^{188}Re a base de PZC por meio do emprego de cartuchos comerciais de retenção.	55
Figura 4.1- Balança analítica digital de precisão utilizada na quantificação em massa dos materiais adsorvedores.	57
Figura 4.2- Diagrama de blocos da metodologia aplicada em todos os ensaios experimentais.	58
Figura 4.3- Detector de HPGe associado ao sistema eletrônico de aquisição dos dados.	59
Figura 4.4- Calibrador de dose acoplado ao dispositivo de blindagem.	59
Figura 4.5- Fita de papel cromatográfico.	59
Figura 4.1.1- (a) Dispositivo de retenção a base de alumina ácida (SPA). (b) Dispositivo de retenção a base de alumina neutra (SPN).	64
Figura 4.1.2- Dispositivos de retenção a base de resina polimérica. O cartucho de QMA (a) apresenta uma maior quantidade, em termos de massa, de resina do que o cartucho de QMA Light (b).	64
Figura 4.1.3- (a) Coluna cromatográfica utilizada nos ensaios experimentais. (b) Coluna cromatográfica convencional empregada na confecção rotineira de sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.	69
Figura 4.1.4- Esquema de montagem das colunas cromatográficas empregadas nos ensaios experimentais realizados com alumina calcinada convencional, alumina ácida e PZC.	70
Figura 4.1.5- (a) Diagrama de blocos esquemático do processo de tratamento ao qual a alumina calcinada convencional é submetida. (b) Peneira de 170 mesh empregada para seleção dos grânulos de alumina.	71
Figura 4.3.1- Dispositivo de blindagem para radiação γ de baixa energia (canister) nas posições fechada (a) e aberta (b), respectivamente.	75
Figura 4.3.2- (a) Disposição das fitas de papel cromatográfico nas cubas de vidro. (b) Dimensões das fitas de papel cromatográfico utilizado.	77

Figura 4.3.3- Espectrômetro por emissão óptica com plasma acoplado indutivamente empregado nos testes químicos de controle de qualidade.	79
Figura 4.3.4- Diagrama esquemático da configuração interna de um ICP-OES.	80
Figura 4.3.5- (a) Sistema de conexão das mangueiras hidráulicas responsáveis pela sucção das amostras a serem analisadas. (b) Tocha de plasma induzido composta essencialmente por argônio e sódio.	80
Figura 4.3.6- Curva de calibração do controle de qualidade radioquímico para o alumínio.	81
Figura 5.1.1- Curva de calibração em eficiência do detector de germânio hiperpuro da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN, obtida empregando-se as fontes radioativas de ^{60}Co , ^{137}Cs e ^{152}Eu .	82
Figura 5.2.1- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelos cartuchos de alumina em pH 5.	84
Figura 5.2.2- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelos diferentes cartuchos comerciais em pH 3.	86
Figura 5.2.3- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelos diferentes cartuchos comerciais em pH 1.	87
Figura 5.2.4- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelas colunas cromatográficas de alumina em pH 3.	89
Figura 5.2.5- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelas colunas cromatográficas de alumina em pH 1.	89
Figura 5.2.6- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga preparadas com diferentes volumes e percoladas pelas colunas cromatográficas de alumina ácida em pH 5.	91
Figura 5.2.7- Curva de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelas colunas cromatográficas de PZC em pH 7.	94
Figura 5.3.1- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em pH 5 pelos cartuchos de Sep Pak Neutra.	97

Figura 5.3.2- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{99m}Tc em pH 5 pelos cartuchos de Sep Pak Ácida.	97
Figura 5.3.3- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{99m}Tc em pH 3 pelas colunas cromatográficas de alumina calcinada.	98
Figura 5.3.4- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{99m}Tc em pH 5 pelas colunas cromatográficas de alumina ácida.	99
Figura 5.3.5- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{99m}Tc em pH 7 pelas colunas cromatográficas de PZC.	99
Figura 5.4.1- Curva de retenção de ^{188}W em função da massa de tungstênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelos cartuchos comerciais de alumina Sep Pak Ácida em pH 7.	101
Figura 5.4.2- Curvas de retenção de ^{188}W em função da massa de tungstênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelas colunas cromatográficas de alumina calcinada e ácida em pH 7.	102
Figura 5.5.1- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{188}Re para o primeiro processo de eluição com solução salina em pH 7 pelos cartuchos comerciais de Sep Pak Ácida.	104
Figura 5.5.2- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{188}Re para o primeiro processo de eluição com solução salina em pH 7 pelas colunas cromatográficas de alumina calcinada.	106
Figura 5.5.3- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{188}Re para o primeiro processo de eluição com solução salina em pH 7 pelas colunas cromatográficas de alumina ácida.	106

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

No Brasil, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP) constitui o órgão responsável pela produção e distribuição de radioisótopos e radiofármacos, para uso em diagnóstico e em terapia na Medicina Nuclear.

O IPEN iniciou suas atividades de produção de radioisótopos para utilização em Medicina Nuclear no final da década de 50, mais precisamente no ano de 1959, distribuindo a primeira partida de iodo (^{131}I) para diagnóstico da função tireoidiana.

Subseqüentemente, ao longo dos anos, outros radioelementos foram obtidos no reator nuclear IEA-R1 a exemplo do ouro coloidal (^{198}Au), para estudo da função hepática e terapia de tumores intracavitários; do cromo (^{51}Cr), utilizado para marcação de hemácias; do fósforo (^{32}P) e enxofre (^{35}S), para o uso no campo da agricultura e do sódio (^{24}Na) e do potássio (^{42}K) ambos empregados em estudos dos espaços sódio e potássio do corpo humano, respectivamente.

Em meados de 1979, a classe médica brasileira já utilizava sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de fabricação estrangeira e preparados com ^{99}Mo obtido por meio da fissão do ^{235}U , uma vez que a operação descontínua do reator IEA-R1, bem como sua baixa potência não permitiam a produção de molibdênio (^{99}Mo) no Brasil. Nessa ocasião, o IPEN contribuía com os médicos brasileiros, preparando conjuntos de reativos liofilizados, para que fossem marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ obtido a partir de sistemas geradores importados e empregados nas técnicas “in vitro”.

Em 1981, tornou-se possível o atendimento à classe médica brasileira com sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, preparados quase que exclusivamente com tecnologia nacional, a fim de suprir a demanda do mercado interno, com importação da matéria prima (^{99}Mo) do Canadá.

Com o transcorrer dos anos, a quantidade de geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produzidos pela Diretoria de Radiofarmácia do IPEN aumentou de forma contínua e gradativa em decorrência da ampla difusão de utilização do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em procedimentos de exames diagnósticos.

Atualmente, a Diretoria de Radiofarmácia do IPEN prepara rotineiramente e distribui em escala comercial, cerca de 320 geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ por semana, a partir do ^{99}Mo importado do Canadá, atendendo toda a demanda do país. Aproximadamente 85% dos exames diagnósticos realizados na área de medicina nuclear utilizam o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ proveniente destes sistemas geradores.

A pesquisa proposta envolveu a avaliação da capacidade de retenção de molibdênio e tungstênio em presença de diferentes materiais adsorvedores, preparo de sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}W - ^{188}Re , análise do perfil de eluição dos referidos geradores, medida do rendimento de eluição dos mesmos e controle de qualidade das amostras eluídas contendo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}Re .

Este trabalho de mestrado encontra-se inserido nos objetivos do Programa Coordenado de Pesquisa da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA): CRP - *Development of Generator Technologies for Therapeutic Radionuclides*.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1. MEDICINA NUCLEAR

Radiofármacos são moléculas associadas a elementos radioativos (radioisótopos ou radionuclídeos), constituindo dessa forma fármacos radioativos que são utilizados em uma especialidade médica denominada Medicina Nuclear.

A medicina nuclear pode, portanto, ser definida como uma aplicação clínica de materiais radioativos, para diagnosticar ou tratar patologias de natureza distintas, produzidos em sua maioria de forma artificial nas técnicas “in vivo” e “in vitro”.

Nos ensaios “in vitro”, marca-se com substâncias radioativas uma amostra biológica extraída de um indivíduo, que ao se associar, por meio de diferentes procedimentos químicos, permitem determinar quantidades significativas, realizando-se a medida da atividade do radionuclídeo presente ligado à amostra biológica (Técnica de Radioimunoensaio - RIA).

Nos ensaios “in vivo”, um radioisótopo ou radiofármaco, independentemente da via de administração ao paciente (oral, endovenosa, inalação e etc), se desloca por meio da corrente sanguínea localizando-se majoritariamente na região de interesse, conforme a especificidade do exame.

Estes materiais radioativos ou radioisótopos, quando produzidos em reatores nucleares ou em ciclotrons, com o intuito de serem empregados em algumas destas técnicas, são criteriosamente escolhidos de acordo com suas características de decaimento favoráveis [1-3].

Dependendo da técnica e da natureza da aplicação, estes radioisótopos também podem ser utilizados na sua forma química mais simples ou então incorporados a uma variedade de substâncias ou moléculas sintetizadas, selecionadas por sua vez, em função de suas propriedades bioquímicas, fisiológicas e metabólicas favoráveis em radiomunoensaio e,

principalmente, em terapia e diagnóstico de pacientes [4].

Entretanto, o uso extensivo de radioisótopos em pesquisas e, principalmente, na área médica, tornou-se possível apenas devido ao aumento da diversidade e da quantidade de radioisótopos artificiais produzidos, em decorrência da ausência de elementos radioativos naturais apropriados.

Os elementos radioativos naturais, por não serem constituintes normais do meio biológico e apresentarem meia-vida física longa, promovem a exposição elevada do organismo à radiação e inviabilizam sua utilização para estes fins.

Desta maneira, a necessidade crescente do desenvolvimento de técnicas de produção de novos radioisótopos artificiais impulsionou significativamente o processo de evolução tecnológica de planejamento, construção, fabricação e montagem de reatores nucleares e aceleradores de partículas.

Assim, uma variedade enorme destes dispositivos foi então projetada, permitindo disponibilizar à classe médica uma gama numerosa de radioisótopos.

De acordo com a finalidade de utilização, cada radionuclídeo é cuidadosamente produzido de modo a apresentar propriedades adequadas para os diferentes tipos de tratamento, visando maximizar e intensificar sua atuação clínica, bem como atender de maneira funcional às necessidades patológicas dos pacientes.

Os requisitos básicos que os radionuclídeos devem obrigatoriamente possuir, para serem empregados em Medicina Nuclear são:

- Meia-vida física compatível com os estudos a serem realizados;
- Toxicidade baixa nas doses requeridas;
- Alto grau de pureza radionuclídica, radioquímica e química;
- Atividade específica alta;
- Disponibilidade rápida;
- Baixo custo;
- Ser um composto biologicamente estável;
- Possibilidade de marcação para preparação de radiofármacos;
- Ser obtido de maneira prática
- Disponível para uso de rotina no meio médico.

Dentre os vários radioisótopos atualmente existentes, o ^{99m}Tc e o ^{188}Re apresentam propriedades físico-químicas bastante específicas que os qualificam para utilização em

Medicina Nuclear nas áreas de diagnóstico e terapia, respectivamente.

Além disso, estes radiofármacos, podem ser distribuídos à classe médica sob a forma de sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}W - ^{188}Re , garantindo autonomia e praticidade em sua utilização [5].

Atualmente cerca de 85% dos exames de diagnóstico realizados, utilizam o tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) como radioisótopo. O ^{188}Re , por sua vez tem se mostrado um radioisótopo de uso potencial, e por esse motivo está sendo empregado em técnicas de terapia.

As Tabelas 2.1.1 e 2.1.2 a seguir evidenciam os principais sistemas geradores disponíveis comercialmente e empregados em técnicas preventivas de diagnóstico e em tratamentos radioterápicos, respectivamente, indicando também as meias-vidas ($T_{1/2}$) dos radionuclídeos pai e filho envolvidos no processo de decaimento, assim como os radionuclídeos netos produzidos em decorrência da desintegração dos radionuclídeos filhos.

Tabela 2.1.1- Sistemas geradores de radionuclídeos utilizados em medicina diagnóstica [6].

Radionuclídeo (Pai)	$T_{1/2}$	Radionuclídeo (Filho)	$T_{1/2}$	Radionuclídeo (Neto)	Sistema Gerador
^{99}Mo	65,94 horas	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,01 horas	^{99}Tc	^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$
^{81}Rb	4,57 horas	$^{81\text{m}}\text{Kr}$	13,10 seg	^{81}Kr	^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$
^{68}Ge	270,95 dias	^{68}Ga	67,71 min	^{68}Zn	^{68}Ge - ^{68}Ga

Tabela 2.1.2- Sistemas geradores de radionuclídeos utilizados em técnicas radioterápicas.

Radionuclídeo (Pai)	$T_{1/2}$	Radionuclídeo (Filho)	$T_{1/2}$	Radionuclídeo (Neto)	Sistema Gerador
^{90}Sr	28,90 anos	^{90}Y	64,05 horas	^{90}Zr	^{90}Sr - ^{90}Y
^{188}W	69,78 dias	^{188}Re	17,00 horas	^{188}Os	^{188}W - ^{188}Re

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é essencialmente empregado em medicina nuclear para marcação de lipídeos, proteínas em geral, espécies coloidais, células sanguíneas e também uma série grande de substâncias liofilizadas, chamadas comercialmente de reagentes de radiodiagnóstico ou simplesmente *Kits*, como mostra a Figura 2.1.1, tais como: DMSA (Ácido Dimercapto-succínico), MDP (Ácido Metilenodifosfonato), DTPA (Ácido Dietileno Triamino Pentacético) [7].

As substâncias marcadas com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ constituem os radiofármacos mais empregados na visualização de rins, fígado, pulmões, esqueleto, cérebro e outros.

Estas substâncias liofilizadas são constituídas basicamente pela substância a ser complexada, pelo agente redutor, que permite alterar o número de oxidação do elemento, e pelo sistema tampão que possibilita o acerto do pH da solução final, sendo que cada kit

produzido possui uma aplicação diferenciada dentro do corpo humano [8].

Figura 2.1.1- Conjunto de substância liofilizada, comercializado pelo IPEN, utilizada para marcação com ^{99m}Tc em medicina nuclear.

A grande versatilidade do uso do ^{99m}Tc se deve a sua disponibilidade em marcar com elevada eficiência, pelo método direto, esta variedade de substâncias.

2.2. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os métodos de Diagnóstico por Imagem, associados aos exames de análise clínica, histórico patológico e exames físicos, são os pilares que a medicina utiliza para a prevenção, diagnóstico, planejamento terapêutico e controle de tratamento dos pacientes.

Nos dias atuais a maioria dos procedimentos realizados em Medicina Nuclear possui finalidade diagnóstica, pois baseiam-se na capacidade de demonstrar o estado anátomo-funcional de diversos órgãos e sistemas, descrevendo e mapeando a biodistribuição corpórea dos radiotraçadores no corpo, ao longo do tempo.

Em geral, uma determinada quantidade (ou dose) de um radiofármaco composto por um radionuclídeo gama emissor é administrado ao paciente que posteriormente é submetido a uma análise clínica por meio da qual detecta-se a radiação emitida pelo organismo, sendo esta na sequência, convertida em uma imagem que representa o órgão ou o sistema avaliado [9].

Esses equipamentos conhecidos como gama-câmaras ou câmaras de cintilação realizam a aquisição das imagens cintilográficas em um único plano. No entanto, a tais dispositivos podem ainda estar associados tomógrafos, que permitem a aquisição de imagens em múltiplos cortes, possibilitando a avaliação de uma estrutura em toda a sua profundidade e extensão.

2.2.1. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO (SPECT)

Quando há necessidade de se obter imagens tridimensionais e dinâmicas de órgãos ou tecidos de pacientes, utiliza-se normalmente a técnica de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), a qual é baseada na detecção de fótons emitidos por um determinado radioisótopo ou traçador radioativo associado na maioria das vezes a fármaco específico.

O tomógrafo, que é composto por um conjunto de detectores dispostos em geometria circular, executa rotações de 180 ou 360 graus ao redor do paciente captando imagens de múltiplas posições (transaxiais, sagitais e coronais) do órgão ou da região de interesse ao longo do eixo longitudinal do mesmo.

Cada detector é constituído essencialmente por uma série de cristais de cintilação, responsáveis por converter os raios gama emitidos do paciente em fótons de luz, que por sua vez encontram-se associados a pequenos tubos fotomultiplicadores, cuja função é amplificar e também converter os fótons em sinais elétricos para então serem processados, possibilitando a reconstrução da imagem.

Diferentemente do que ocorre com as imagens obtidas a partir de feixes de raios-X gerados por uma fonte externa (tubo de raios-X), nesse método de análise clínica, a obtenção de imagens adicionais não requer doses extras de material radioativo, apenas um maior tempo de aquisição.

Os radioisótopos utilizados nesta técnica devem obrigatoriamente possuir propriedades e características físico-químicas muito específicas que permitam obter uma excelente qualidade de resposta do sistema de detecção, e conseqüentemente, a produção de imagens com elevada resolução espacial, bom contraste, baixa relação sinal-ruído e principalmente oferecendo a menor dose possível ao paciente [10].

Dessa forma, os radionuclídeos selecionados para a realização de exames diagnósticos por meio da técnica de SPECT, devem atender às seguintes condições:

- Emitir radiação gama com energia entre 100 a 300 keV;
- Decair por captura eletrônica ou transição isomérica;
- Possuir meia-vida física adequada ao estudo fisiológico de interesse;
- Não devem emitir radiação corpuscular (para minimizar a dose de radiação no paciente) [5].

Alguns dos principais radioisótopos atualmente empregados como traçadores

radioativos em exames do tipo SPECT encontram-se descritos na Tabela 2.2.1.

Tabela 2.2.1- Radioisótopos comumente utilizados na técnica de SPECT [6].

Radioisótopo	$T_{1/2}$ (horas)
^{99m}Tc (Tecnécio)	6,01
^{123}I (Iodo)	13,22
^{111}In (Índio)	67,31
^{201}Tl (Tálio)	73,01
^{67}Ga (Gálio)	78,28
^{131}I (Iodo)	192,61

2.2.2. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET)

Outra técnica também muito utilizada nos dias atuais no campo da Medicina Nuclear diagnóstica é a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET), cujo princípio de funcionamento é baseado na detecção em coincidência de dois fótons de 511 keV, emitidos na mesma direção, porém em sentidos opostos, após o processo de aniquilação de um pósitron (β^+) emitido por um determinado radioisótopo com um elétron constituinte do meio, como evidencia a Figura 2.2.1 [10].

Figura 2.2.1- Processo de produção de pares.

Os fótons são registrados por um conjunto de detectores cintiladores, que considera apenas os eventos adquiridos em coincidência temporal e emitidos em uma mesma direção, para aquisição e posterior formação da imagem.

Para tanto, uma substância radioativa é administrada ao paciente sendo este disposto sobre uma mesa plana que se move gradualmente através de uma cobertura de geometria

circular dotada de detectores de raios gama, constituídos por uma série de cristais de cintilação, cada um conectado a um tubo fotomultiplicador.

Os cristais convertem os raios gama que perpassam o paciente em fótons de luz, enquanto que os tubos fotomultiplicadores possuem a função de amplificá-los e transformá-los em sinais elétricos. Estes sinais elétricos são então processados gerando imagens.

Os dados coletados em diversos ângulos, ao longo do eixo rotacional do corpo do paciente, fornecem um conjunto de imagens fatiadas bidimensionais, que podem ser utilizadas para reconstituir tridimensionalmente a área ou órgão de interesse, bem como evidenciar a presença ou não de atividade local.

De forma análoga à técnica de SPECT os radioisótopos utilizados neste procedimento também devem obrigatoriamente possuir propriedades específicas, tais como [11, 12]:

- Emitir pósitrons de baixa energia e elevada taxa de emissão;
- Meia-vida física curta.

Os principais radioisótopos empregados nos últimos anos na técnica de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons são apresentados pela Tabela 2.2.2.

Tabela 2.2.2- Radioisótopos comumente utilizados na técnica de PET [6].

Radioisótopo	T_{1/2} (min)
¹⁵ O (Oxigênio)	2,03
¹³ N (Nitrogênio)	9,97
¹¹ C (Carbono)	20,33
⁶⁸ Ga (Gálio)	67,71
¹⁸ F (Flúor)	109,77

Em termos práticos, pode-se dizer que a qualidade da imagem é melhor obtida em exames do tipo PET do que no SPECT, devido à melhor resolução espacial do sistema, entretanto, as funções estudadas dos órgãos e sistemas são diferentes para cada método.

Além disso, a disponibilidade de isótopos emissores de pósitrons é inferior a dos demais radioisótopos emissores gama por apresentarem uma meia-vida muito curta da ordem de minutos ou pouco mais de uma hora.

2.3. RADIOTERAPIA

A radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais, utilizando-se de um feixe de radiação ionizante emitido por determinados radionuclídeos ou por aceleradores de partículas.

Uma dose absorvida pré-calculada é aplicada sobre um volume de tecido que engloba o tumor, buscando dessa forma, erradicar todas as células tumorais com o menor dano possível às células e tecidos normais (ou sadios) circunvizinhos, sejam eles intermediários ou adjacentes, à custa dos quais se fará a regeneração da área irradiada [13].

Atualmente, na área de radioterapia existem três técnicas que são amplamente empregadas tanto no tratamento de tumores como paliativos de metástases ósseas: a teleterapia, a braquiterapia e a terapia de injetáveis, as quais serão descritas resumidamente a seguir.

2.3.1. TELETERAPIA

A teleterapia que constitui a modalidade mais comum de tratamento radioterápico emprega uma fonte de radiação externa, localizada a uma determinada distância do paciente, através de um aparelho emissor de radiação.

Nesse método o tratamento radioterápico pode ser realizado de forma superficial, semi-profunda ou profunda (ou de megavoltagem como é mais usualmente conhecida), em função da energia da radiação emitida e da profundidade da lesão. A radioterapia externa profunda é a forma mais empregada de teleterapia, sendo realizada através das unidades de ^{60}Co e dos aceleradores lineares.

Por volta do ano de 1951, os únicos equipamentos existentes que usavam radioisótopos como teleisotopoteraia eram as unidades de tele-radium, que continham de 4g a 10g de ^{226}Ra .

Estes equipamentos produziam radiação gama de baixa atividade, que aliado ao seu elevado custo, comprometeram definitivamente sua utilização no campo da Medicina Nuclear Terapêutica.

Com o advento dos reatores nucleares, puderam ser produzidos radioisótopos de elevada atividade para o uso médico, tais como o ^{60}Co e o ^{137}Cs , possibilitando dessa maneira a retomada dos tratamentos teleterápicos.

As unidades de cério foram usadas por muitos anos, mas, apesar da vantagem da meia-vida relativamente longa do radionuclídeo, cerca de 30 anos, estes dispositivos permitiam apenas que tratamentos de enfermidades de natureza tumoral a curtas distâncias fossem realizados.

Esta técnica ainda desempenha um papel vital no tratamento de cânceres; todavia não é efetiva para tratamentos secundários ou de sítios de cânceres metastáticos fora da área de tratamento [13].

2.3.2. BRAQUITERAPIA

Braquiterapia é uma modalidade especial de tratamento radioterápico, por meio do qual utiliza-se uma fonte radioativa selada disposta em contato direto com o volume alvo ou muito próxima da região ou órgão de interesse a ser tratado. Essa técnica é empregada com o intuito de tratar pequenos volumes tumorais, todavia algumas formas de câncer são extirpadas nesse processo com grande precisão.

Este tipo de tratamento permite que uma maior dose de radiação seja utilizada para combater o tumor e que baixas doses de radiação atinjam os tecidos saudáveis próximos a ele.

De acordo com a natureza patológica, bem como sua localização, em alguns casos, há a necessidade de implantação desses radionuclídeos dentro do organismo para que haja uma maior eficácia no tratamento.

A braquiterapia pode ser utilizada para o tratamento de tumores do cérebro, pulmão, esôfago, próstata, além daqueles que podem se desenvolver no aparelho reprodutor feminino.

O primeiro nuclídeo radioativo utilizado para este propósito foi o ^{226}Ra e, atualmente, são empregadas fontes de: ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{198}Au , ^{125}I , ^{192}Ir entre muitas outras. Tais materiais são comercializados de maneira controlada e disponibilizados de forma selada em diferentes geometrias de acordo com a sua funcionalidade.

Para tratamentos intracavitários, principalmente em aplicações ginecológicas esses dispositivos são confeccionados sob a forma de aplicadores (tubos) rígidos. No caso de aplicações intersticiais esses materiais são produzidos sob a forma de agulhas, ao passo que em tratamentos de próstata pode-se utilizar radionuclídeos em forma de fios ou sementes.

A principal vantagem deste método reside no fato de o tumor poder ser tratado de forma mais agressiva em função da proximidade direta da fonte radioativa com a área de interesse, minimizando possíveis danos aos tecidos e órgãos saudáveis adjacentes [14, 15].

2.3.3. TERAPIA DE INJETÁVEIS

Com o transcorrer dos anos, desenvolveu-se a técnica de radioterapia empregando-se radiofármacos injetáveis, como uma alternativa aos processos de radioterapia convencionais até então existentes (teleterapia e braquiterapia).

Neste processo um radiofármaco ou uma substância complexada associada a um radiofármaco é administrada ao paciente por via intravenosa a fim de erradicar aglomerados de células ou sítios tumorais extremamente agressivos disseminados pelo organismo e que possuem a capacidade de se proliferar rapidamente.

A Tabela 2.3.1 a seguir apresenta as propriedades físicas relevantes dos principais radionuclídeos empregados em técnicas radioterápicas injetáveis.

Tabela 2.3.1- Propriedades físicas dos principais radionuclídeos empregados em terapia [6].

Radionuclídeo	T _{1/2} (h)	E(β ⁻ ou α) _{máx} (MeV) (abund.%)	Alc. méd. (mm)	E _γ (keV) (abund.%)
³² P	342,29	1,71 (β ⁻ : 100 %)	1,85	-
⁹⁰ Y	64,05	2,28 (β ⁻ : 100 %)	2,76	-
¹³¹ I	192,61	0,61 (β ⁻ : 89,60 %)	0,40	364,50 (81,5 %)
¹⁵³ Sm	46,28	0,81 (β ⁻ : 18,40 %)	0,53	103,18 (29,25 %)
¹⁷⁷ Lu	159,53	0,50 (β ⁻ : 79,40 %)	0,28	112,95 (6,17 %) 208,37 (10,36 %)
¹⁸⁶ Re	89,25	1,07 (β ⁻ : 70,99 %)	0,92	137,16 (9,47 %)
¹⁸⁸ Re	17,00	2,12 (β ⁻ : 70,00 %)	2,43	155,04 (15,61 %)
²¹¹ At	7,21	5,87 (α: 41,80 %)	0,06	669,90 (0,01 %)
²¹² Bi	1,01	2,25 (β ⁻ : 55,37 %) 605,08 (α: 25,13 %)	0,06	727,33 (6,67 %)

A inoculação deste radioisótopo com propriedades farmacológicas pela corrente sanguínea viabiliza sua distribuição de forma homogênea, permitindo que haja uma deposição preferencial desse material em determinados órgãos, tecidos ou estruturas localizados em diferentes sítios metastáticos ao longo do corpo humano, fornecendo a oportunidade de um tratamento paliativo múltiplo e integrado.

Esse método é o mais indicado em casos nos quais os pacientes encontram-se, em sua totalidade, acometidos por metástases de natureza distintas, e tratamentos localizados convencionais já não atuam de modo eficiente.

Os principais radionuclídeos empregados atualmente nesta técnica constituem emissores alfa, beta e de elétrons Auger, entre os quais destacam-se o ¹³¹I, ¹⁵³Sm, ¹⁸⁸Re, ¹⁸⁶Re, ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, entre outros.

No entanto, o tratamento de patologias neoplásicas pelo método de radioterapia

injetável é realizado desde a década de 30. Tratamentos de enfermidades como hipertireoidismo e câncer da tireóide utilizando iodo radioativo datam desde 1940, enquanto que tratamentos leucêmicos empregando-se como fontes radioativas o fósforo (^{32}P) e o sódio (^{24}Na) eram realizados desde 1936 [14, 15].

2.4. RADIOISÓTOPOS

Geralmente, os radionuclídeos utilizados em aplicações médicas, como mencionado anteriormente, são produzidos de forma artificial por meio de um reator nuclear ou através de um ciclotron.

Entretanto, independentemente do método de produção adotado, o tipo de radionuclídeo gerado está direta e exclusivamente associado à natureza e a energia das partículas constituintes do feixe incidente e do núcleo alvo durante o processo de irradiação [16].

Deste modo, a radioatividade produzida também depende da intensidade e da energia das partículas incidentes, bem como da quantidade de material do alvo, da seção de choque, da meia-vida do radionuclídeo gerado e do tempo de irradiação ao qual este material foi exposto.

Através da equação (1.0), pode-se estimar o valor da atividade ou o número de desintegrações por segundo do radionuclídeo gerado:

$$D = IN\sigma(1 - e^{-\lambda t}) \quad (1.0)$$

onde:

- D : corresponde ao número de desintegrações por segundo do radionuclídeo produzido;
- I : equivale a intensidade ou número de partículas $/(cm^2.s)$;
- N : número de átomos do alvo $\rightarrow N = \frac{m \cdot a \cdot N_a \cdot F}{M}$;
 - m : massa do alvo (g);
 - a : abundância isotrópica;
 - N_a : número de Avogadro;
 - F : porcentagem do elemento alvo;
 - M : peso molecular (g);
- σ : seção de choque (cm^2);

- λ : constante de decaimento $\rightarrow \lambda = \frac{0,693}{T_{1/2}}(s^{-1})$,
- $T_{1/2}$ = meia-vida do radioisótopo produzido. (Equivale ao intervalo de tempo necessário para que o número de átomos radioativos seja reduzido à metade de seu valor inicial);
- t : tempo de duração do processo de irradiação.

2.4.1. RADIONUCLÍDEOS PRODUZIDOS POR SISTEMAS GERADORES

Um dos métodos de produção indireta de radionuclídeos consiste no preparo de um sistema gerador, desenvolvido exclusivamente para obtenção deste tipo de material radioativo em ambientes hospitalares ou clínicas adequadas.

O objetivo é possibilitar que este procedimento seja executado por uma parcela da classe médica, responsável por atender pacientes que necessitem de tratamentos desta natureza.

Deste modo, um sistema gerador é construído baseado no princípio de decaimento da espécie radioativa de meia-vida física longa (pai) e crescimento gradual ao longo do tempo da espécie radioativa de meia-vida física curta (filho), que por sua vez decai para uma espécie estável (neto).

O radionuclídeo pai, produzido geralmente em reatores nucleares, decai para o elemento filho radioativo (de diferente número atômico), pelos processos de captura eletrônica (CE), emissão de partículas β^- ou emissão de partículas β^+ , sendo possível ser separado livre de carregador, por métodos físico - químicos adequados [16, 17].

Um gerador radionuclídico deve ser estéril e livre de pirogênio, sendo o sistema autoclavado ou preparado, utilizando-se materiais também estéreis e sob condições assépticas rigorosas. Assim, em um sistema gerador o processo de decaimento e de crescimento dos nuclídeos filhos produzidos são dados pelas seguintes equações diferenciais:

$$\frac{dN_1}{dt} = -\lambda_1 N_1 \quad (1.1)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2 \quad (1.2)$$

$$\frac{dN_3}{dt} = \lambda_2 N_2 \quad (1.3)$$

onde N é o número de átomos radioativos e λ é a constante de decaimento.

O número de átomos radioativos do elemento pai, que se desintegram no tempo “ t ”, bem como a taxa de formação dos elementos filhos radioativos, no mesmo tempo “ t ”, é dada por:

$$N_1 = N_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (1.4)$$

$$N_2 = N_1^0 \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_2^0 e^{-\lambda_2 t} \quad (1.5)$$

$$N_3 = N_3^0 + N_2^0 (1 - e^{-\lambda_2 t}) + N_1^0 \left(1 + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_2 t} - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} \right) \quad (1.6)$$

Se o elemento filho formado não apresentar natureza radioativa, ou seja, for estável no tempo $t = 0$, tem-se a seguinte condição:

$$N_3^0 = N_2^0 = 0 \quad (1.7)$$

Desse modo, as equações (1.5) e (1.6) podem ser reescritas como:

$$N_2 = N_1^0 \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1.8)$$

$$N_3 = N_1^0 \left(1 + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_2 t} - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} \right) \quad (1.9)$$

A relação entre a atividade (número de desintegrações por unidade de tempo) e o número de átomos radioativos é dada pela equação (1.10). Aplicando-se esta expressão para os elementos radioativos pai e filho, tem-se:

$$A = \lambda N \quad (1.10)$$

$$A_1 = \lambda_1 N_1 = A_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (1.11)$$

$$A_2 = \lambda_2 N_2 = N_1^0 \frac{\lambda_2 \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1.12)$$

$$A_2 = A_1^0 \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1.13)$$

Introduzindo-se a definição matemática da constante de desintegração $\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$ (1.14) na equação (1.13), observa-se:

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

Em um sistema 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 equilíbrio secular e a atividade do radioisótopo filho dada, pela equação (1.13), pode ser reduzida a:

$$A_2 = A_1^0 (1 - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1.16)$$

No instante de equilíbrio secular, a atividade do filho é igual a do pai. Deste modo a atividade do filho é:

$$A_2 = A_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (1.17)$$

Em casos nos quais a meia-vida do pai é um pouco maior que a meia vida do filho, (porém não muito maior), ou seja, $T_1 > T_2$ ou $\lambda_1 < \lambda_2$, a atividade do isótopo filho atinge o equilíbrio transiente com o pai:

$$A_2 = A_1^0 \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} \quad (1.18)$$

Quando o equilíbrio é alcançado, a razão entre a atividade do filho e a do pai permanece fixa, como mostra a equação abaixo:

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} = \frac{T_1}{T_1 - T_2} \quad (1.19)$$

O primeiro gerador de radionuclídeo produzido em escala comercial foi desenvolvido no início da década de 60 pelo *Laboratório Nacional de Brookhaven* (*Brookhaven National Laboratory - BNL*), sendo o sistema constituído pelos radionuclídeos telúrio e iodo (^{132}Te - ^{132}I), cujas meias-vidas são aproximadamente de 76,90 horas e de 2,29 horas, respectivamente. O primeiro sistema gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ também foi desenvolvido no BNL e disponibilizado comercialmente somente a partir de 1963.

2.5. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO TECNÉCIO

Nas técnicas de medicina diagnóstica, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é utilizado sob a forma de pertecnetato de sódio (NaTcO_4^-) em estudos cintilográficos de estruturas e regiões como a tireóide, estômago, glândulas salivares entre outros ou ainda marcando determinadas substâncias ou compostos, que quando administrados ao paciente, distribuem-se pelo organismo, fixando-se em sítios específicos em virtude de sua afinidade funcional e metabólica [4].

As principais propriedades apresentadas pelo $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que o diferencia dos demais elementos e de seus isótopos, são [6]:

- Meia-vida física curta (6,01 h);
- Emissão de radiação gama de baixa energia (140,51 keV);
- Ausência de emissão de radiação corpuscular (α , β^+ , β^-);
- 100% de decaimento por transição isomérica, para o ^{99}Tc de meia-vida física longa.

Além destas características, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ também se destaca por apresentar comportamento químico muito semelhante ao do rênio e, numa escala menor, ao do manganês. Analogamente ao rênio, também possui todos os estados de oxidação compreendidos entre -1 e +7, o que facilita a marcação de diferentes moléculas.

O estado de oxidação mais estável e característico é o heptavalente, que se forma pela oxidação direta do tecnécio pelo oxigênio e outros oxidantes. Outra forma estável é o estado tetravalente. Os compostos de tecnécio em estados de oxidação inferiores a 4 oxidam-se facilmente passando para os estados tetra e heptavalentes, enquanto que os compostos

penta e hexavalente apresentam a tendência a desproporcionar, como indicam genericamente as expressões a seguir:

Os estados de oxidação remanescentes não apresentam o mesmo grau de estabilidade, podendo sofrer complexações com uma série de substâncias liofilizadas denominadas comercialmente de “Kits”, como mencionado anteriormente.

Estes conjuntos de reagentes liofilizados são constituídos basicamente pela substância a ser complexada, pelo agente redutor, que permite alterar o número de oxidação do elemento e pelo sistema tampão que possibilita o acerto do pH da solução final. A Figura 2.5.1 mostra alguns dos principais radiofármacos marcados com ^{99m}Tc utilizados em Medicina Nuclear [7].

CÉREBRO:

^{99m}Tc Ácido Dietileno Triamino Pentacético (DTPA- ^{99m}Tc)

^{99m}Tc Etilenodicisteína Dietilester (ECD - ^{99m}Tc)

^{99m}Tc Glucoheptonato de Cálcio (GHA- ^{99m}Tc)

GLÂNDULAS SALIVARES:

^{99m}Tc Pertecnetato

TIREÓIDE:

^{99m}Tc Pertecnetato

PULMÃO:

^{99m}Tc Macroagregado de Soro Albumina Humano (MAA- ^{99m}Tc)

LINFOGRAFIA:

^{99m}Tc Dextran 500

CORAÇÃO:

^{99m}Tc Pirofosfato de Sódio

SISTEMA ÓSSEO:

^{99m}Tc Metileno Difosfonato

RINS:

^{99m}Tc Ácido Dietileno Triamino Pentacético

^{99m}Tc Citrato Estanoso

^{99m}Tc Ácido Dimercapto- succínico (DMSA)

^{99m}Tc Etilenodicisteína

FÍGADO:

^{99m}Tc Estanho Coloidal

^{99m}Tc Enxofre Coloidal

^{99m}Tc Fitato

^{99m}Tc Diisopropil Iminodiacético

ESTÔMAGO:

^{99m}Tc Pertecnetato

Figura 2.5.1- Principais radiofármacos marcados com ^{99m}Tc e suas aplicações [7].

2.6. SISTEMAS GERADORES DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Quando uma seleção criteriosa de radioisótopos é realizada para uso “in vivo”, a rara combinação de propriedades do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ torna-o, dentre todos os radioisótopos existentes, o elemento mais indicado para a visualização de imagens de órgãos, estruturas e tecidos.

Como a meia-vida física relativamente curta do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ inviabiliza a sua produção direta, uma alternativa encontrada foi disponibilizá-lo à classe médica na forma de um gerador portátil de molibdênio-tecnécio, sendo o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produzido no gerador a partir do decaimento radioativo do ^{99}Mo , como mostram os esquemas abaixo [18, 19].

A atividade do sistema decai com a meia-vida do nuclídeo pai, que resulta na formação do elemento filho, possibilitando a utilização do radionuclídeo de meia-vida curta em locais distantes daquele onde foi produzido.

Contudo, quando o ^{99}Mo sofre o processo de decaimento radioativo apenas uma fração equivalente a 0,875 decai formando o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, enquanto que o restante decai diretamente para o ^{99}Tc , que não é estável, porém apresenta uma meia-vida física muito longa, sendo esta da ordem de $2,11 \times 10^5$ anos, que por sua vez se desintegra gerando o rutênio (^{99}Ru) [2, 3, 6].

Após atingir o seu valor máximo de atividade dada pela equação (1.20), que é aproximadamente igual à atividade do ^{99}Mo , o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ então decai com a meia-vida do pai (equilíbrio transiente), sendo sua atividade dada por:

$$A_{^{99\text{m}}\text{Tc}} = A_{^{99}\text{Mo}}^0 \times 0,875 \frac{\lambda_{^{99\text{m}}\text{Tc}}}{\lambda_{^{99\text{m}}\text{Tc}} - \lambda_{^{99}\text{Mo}}} \left(e^{-\lambda_{^{99}\text{Mo}} t} - e^{-\lambda_{^{99\text{m}}\text{Tc}} t} \right) \quad (1.27)$$

No decaimento do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o fóton de radiação gama de energia de 140,51 keV, cuja abundância é de 89,06%, corresponde à principal emissão desse radioisótopo, sendo sua

energia, a mais adequada para aplicação em diagnósticos na área de Medicina Nuclear.

A ausência de radiação corpuscular permite também a administração de maiores doses com segurança, as quais proporcionam um maior número de fótons por milisievert (mSv) de dose equivalente a qual os pacientes são submetidos.

A Figura 2.6.1 apresenta a curva de crescimento e decaimento da atividade do ^{99m}Tc , a partir do decaimento do ^{99}Mo , evidenciando a situação de equilíbrio transiente ou transitório.

Figura 2.6.1- Curva de crescimento e decaimento do ^{99m}Tc , a partir do decaimento do ^{99}Mo .

Em seguida a um processo de eluição, o intervalo de tempo para que o equilíbrio transiente seja novamente atingido é de aproximadamente 24 horas. As equações apresentadas a seguir demonstram como ocorre o crescimento do ^{99m}Tc ao longo do tempo.

$$\frac{dA_{^{99m}\text{Tc}}}{dt} = 0 \quad (1.28)$$

$$A_{^{99}\text{Mo}}^0 \times 0,875 \frac{\lambda_{^{99m}\text{Tc}}}{\lambda_{^{99m}\text{Tc}} \lambda_{^{99}\text{Mo}}} \left(\lambda_{^{99m}\text{Tc}} e^{-\lambda_{^{99m}\text{Tc}} t} - \lambda_{^{99}\text{Mo}} e^{-\lambda_{^{99}\text{Mo}} t} \right) \quad (1.29)$$

$$\lambda_{99mTc} e^{-\lambda_{99mTc} t} = \lambda_{99Mo} e^{-\lambda_{99Mo} t} \quad (1.30)$$

$$t = \frac{\ln\left(\frac{\lambda_{99mTc}}{\lambda_{99Mo}}\right)}{\lambda_{99mTc} - \lambda_{99Mo}} \cong 24h \quad (1.31)$$

Todavia, é possível realizar eluições parciais antes do tempo necessário para que ocorra o equilíbrio transiente, sendo a atividade do ^{99m}Tc obtida como função do tempo decorrido entre as sucessivas eluições, como ilustra a Figura 2.6.2. [7, 20, 21].

Figura 2.6.2- Curva de crescimento do ^{99m}Tc ao longo do tempo e sua variação de atividade após sucessivas eluições na condição de equilíbrio.

2.6.1. CLASSIFICAÇÃO DOS SISTEMAS GERADORES DE ^{99}Mo - ^{99m}Tc

O preparo dos sistemas geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc pode ser realizado por meio de quatro métodos diferentes, baseados nas seguintes técnicas de separação:

- Gerador de Extração por Solvente;

- Gerador de Sublimação;
- Gerador Cromatográfico Tipo Gel;
- Gerador Cromatográfico com Coluna de Alumina.

2.6.1.1. SISTEMAS GERADORES DE EXTRAÇÃO POR SOLVENTE

A extração por solvente é utilizada apenas com o ^{99}Mo de baixa atividade específica e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é eficientemente separado com alta concentração radioativa e alta pureza radionuclídica.

Entretanto, este método também requer instrumentos e dispositivos complexos, profissionais altamente treinados e qualificados, oferece riscos de incêndio, devido aos vapores de MEK (metiletilcetona) empregado como solvente, além da alta possibilidade de contaminação, devido à formação de resíduos poliméricos orgânicos.

Quando o tecnécio e o molibdênio estão juntos em uma mistura de pH neutro, o tecnécio é extraído por solventes orgânicos como álcoois, cetonas ou aminas; quando o pH é alcalino, o tecnécio é extraído com cetonas, piridinas ou piperidinas e quando o pH é ácido, o tecnécio é retirado com alguns álcoois.

Entretanto, apesar de todos os riscos que envolvem esta técnica, demonstrou-se que o processo de separação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ do ^{99}Mo utilizando-se metiletilcetona, apresenta elevada eficiência [22, 23].

2.6.1.2. SISTEMAS GERADORES DE SUBLIMAÇÃO

A técnica de sublimação é empregada apenas em baixas atividades específicas, sendo o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ separado com alta concentração radioativa e livre de impurezas químicas e radioquímicas.

Contudo, este método exige a utilização de instrumentos muito complexos, além de elevar o tempo de separação da solução contendo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e reduzir sua eficiência em cerca de 25% a 50%.

A Tabela 2.6.1 apresenta as principais vantagens e desvantagens encontradas na obtenção de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a partir de sistemas geradores de sublimação.

Tabela 2.6.1- Principais vantagens e desvantagens apresentadas pelos sistemas geradores de sublimação [24, 25].

Geradores de Sublimação		
	Vantagens	Desvantagens
Geradores de Sublimação de ^{99}Mo Produzidos Pela Reação (n,γ)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilização de ^{99}Mo de atividade específica baixa; ▪ Capacidade de produção de ^{99}Mo em grande escala; ▪ Elevada concentração radioativa de $^{99\text{m}}\text{Tc}$; ▪ O ^{99}Mo não precisa ser processado quimicamente; ▪ Elevada concentração radioativa do $^{99\text{m}}\text{Tc}$; ▪ Pureza química e radionuclídica elevadas; ▪ Custo baixo por MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. 	<ul style="list-style-type: none"> × Ainda não foram desenvolvidos equipamentos adequados para uso em laboratório de medicina nuclear pequenos; × O equipamento utilizado é muito complexo; × Tempo longo para separar o ^{99}Mo do $^{99\text{m}}\text{Tc}$; × Baixa eficiência de separação, cerca de 25 a 50%.

2.6.1.3. SISTEMAS GERADORES CROMATOGRÁFICOS TIPO GEL

O método de cromatografia em coluna, usando uma estrutura insolúvel de gel contendo ^{99}Mo , possibilita a utilização do ^{99}Mo produzido pela reação (n, γ), no preparo de geradores de baixa atividade, devido ao alto teor de ^{99}Mo no gel (> 250 mg/g de gel).

A formação do gel consiste na reação química do molibdênio com outros elementos, tais como zircônio, estanho e cério, para gerar molibdatos metálicos precipitados. Seu aproveitamento como carregamento de coluna cromatográfica envolve apenas etapas de filtração, secagem e fragmentação espontânea, em partículas com tamanho inferior a 1 mm, bem como carregamento das colunas e processo de eluição.

Dos estudos realizados com diversos geradores do tipo de gel, apenas os geradores de molibdato de zircônio (MoZr) e o molibdato de titânio (MoTi) apresentaram bons resultados. O gel preparado com zircônio mostra melhor desempenho do que o preparado com titânio, principalmente por apresentar menor quantidade de contaminação de ^{99}Mo nos eluídos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [26].

O gerador cromatográfico tipo gel funciona de maneira análoga ao cromatográfico que utiliza o ^{99}Mo oriundo da fissão, mas não permite uma adsorção química para imobilizar o radionuclídeo pai. Ao contrário, incorpora o ^{99}Mo produzido pela reação (n, γ) no gel de MoZr insolúvel, funcionando como uma coluna de troca iônica.

Diferentemente do gerador cromatográfico de fissão, o ^{99}Mo é quimicamente combinado na estrutura do gel, e não simplesmente retido pelas forças de adsorção instáveis,

não podendo assim ser eluído da matriz.

O gel é predominantemente um trocador catiônico com uma estrutura aberta, na qual o íon pertecnetato difunde-se livremente, e dessa maneira, o eluído apresenta um rendimento elevado em um volume relativamente baixo.

Geradores deste tipo são fáceis de operar, assim como os cromatográficos, nos quais são utilizadas colunas de alumina com ^{99}Mo adsorvido proveniente do processo de fissão. Nesse procedimento o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é separado com boa eficiência (70% a 80%) e elevada pureza radionuclídica.

A única desvantagem deste processo está relacionada ao volume de eluição de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produzido quando comparado ao volume de eluição obtido por meio de sistemas geradores que utilizam ^{99}Mo proveniente da fissão, que é de cerca de 1,6 vezes superior ($\sim 10\text{ mL}$).

Entretanto, este método pode ser otimizado, melhorando-se as condições de irradiação, para que se obtenha o ^{99}Mo com atividade específica, superior a 37 GBq/g , ou cerca de 1 Ci/g de ^{99}Mo , ou ainda aprimorando-se as condições da reação química na formação do gel, a fim de aumentar o teor da atividade por grama do gel, ou ainda por ambos os casos. A consequência será o aumento da eficiência de eluição.

A utilização de ^{99}Mo enriquecido no preparo do gel melhora o perfil da eluição do gerador, porém é muito caro, além do fato de ser necessário o desenvolvimento de técnicas de reciclagem para viabilizar a sua utilização [27-29].

2.6.1.4. SISTEMAS GERADORES CROMATOGRÁFICOS DE ALUMINA

O tradicional sistema gerador cromatográfico que utiliza ^{99}Mo oriundo da reação nuclear $^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{99}\text{Mo}$, adsorvido em óxido de alumínio, como revela a Figura 2.6.3 (a) constitui o principal método atualmente empregado para obtenção de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Esta técnica envolve a eluição do pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) com solução salina.

O ^{99}Mo (elemento pai) é retido numa substância inerte, como alumina, decaindo para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (elemento filho), sendo então, separado com cloreto de sódio, sob a forma de pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$), como indica a Figura 2.6.3 (b).

Nesse método o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é separado com elevada eficiência ($> 90\%$), com excelente perfil de eluição ($\sim 6\text{ mL}$), é de fácil operação e manuseio, além de requerer pouca massa de alumina para a adsorção, devido à alta atividade específica do ^{99}Mo , constituindo assim a técnica mais adequada de separação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pelo ^{99}Mo , quando este é obtido como um dos produtos da fissão do ^{235}U .

Figura 2.6.3- (a) Sistema gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produzido pela Diretoria de Radiofarmácia do IPEN. (b) Esquema interno simplificado de um gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

As desvantagens apresentadas por esta técnica são inerentes aos processos de separação e purificação do ^{99}Mo , ao alto custo por MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e principalmente devido à necessidade de implementação de um sistema eficiente de tratamentos de rejeitos radioativos.

Quando o ^{99}Mo é produzido a partir do molibdênio natural ou enriquecido pela reação (n, γ), obtém-se um produto de baixa atividade específica, requerendo como consequência maior massa de alumina, prejudicando assim a eficiência de eluição e aumentando volume final eluído [30, 31].

2.6.1.4.1. SISTEMAS GERADORES CROMATOGRÁFICOS A BASE DE COMPOSTO DE POLI-ZIRCÔNIO (PZC)

Estudos recentes apontam uma nova tendência de substituição da alumina como material adsorvedor por um material inorgânico conhecido como composto de poli-zircônio (PZC), cujo método de produção está baseado no processo de sintetização por indução de ligações cruzadas entre o alcóxissilano hidrolisado e o cloreto de zircônio de acordo com a sequência de reações químicas apresentadas genericamente pela Figura 2.6.4 (a).

Nesse processo de formação do poli-composto de zircônio, associa-se um monômero a um agente de ligação cruzada, induzindo-se a ocorrência de uma reação de condensação, por

meio da qual forma-se um polímero cuja matriz é constituída essencialmente por átomos de silício, como exemplifica a Figura 2.6.4 (b) e o diagrama da Figura 2.6.5.

Figura 2.6.4- (a) Esquema da síntese da estrutura do PZC. **(b)** Formação da matriz de sílica [32].

Figura 2.6.5- Diagrama de blocos da composição da matriz de sílica.

As condições de síntese deste composto são ajustadas de maneira a se obter um material adsorvedor de alta porosidade e com elevada capacidade de retenção de molibdênio.

Resultados evidenciaram que a capacidade de retenção para o molibdênio quando empregado o PZC como material adsorvedor foi da ordem de 275 mgMo/gPZC, enquanto que o rendimento de eluição do ^{99m}Tc se manteve superior a 90%.

Os níveis de contaminação das amostras pelo ^{99}Mo não superaram os 0,0015%, o que corresponde a 2 $\mu\text{gMo/mL}$ de solução.

Ainda com base nestes mesmos resultados experimentais, verificou-se que a capacidade de adsorção do molibdênio pelo PZC diminui com o aumento da quantidade de carregador adicionado à solução [33-35].

2.7. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO RÊNIO

O rênio constitui um elemento raramente encontrado na natureza, podendo ser obtido como subproduto do processamento de minerais de molibdênio. Em seu estado natural é composto pelos isótopos estáveis ^{185}Re com abundância de 37,4% e ^{187}Re cuja abundância corresponde a 62,6%.

Analogamente ao tecnécio, o rênio também apresenta estados de oxidação que variam desde -1 a +7, o que também contribui para a marcação de diferentes moléculas, sendo os estados mais comuns +7, +6, +4, +2 e -1.

O aumento global da terapia radionuclídica empregando fontes radioativas não-seladas (radiofármacos) revela uma tendência acentuada para utilização e aplicação desses materiais em tratamentos clínicos de rotina a custos efetivos.

Contudo, estudos ainda estão sendo realizados para analisar uma variedade de potenciais candidatos a radioisótopos terapêuticos, visando identificar os radiofármacos que apresentam características farmacocinéticas adequadas para tal fim, bem como determinar sua melhor aplicabilidade. Os radioisótopos terapêuticos de atual interesse para essas aplicações são: ^{166}Ho , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{153}Sm , ^{188}Re e ^{90}Y .

Entretanto, dentre todos os radioisótopos estudados até o momento, o ^{188}Re tem se mostrado um radioisótopo de uso potencial em aplicações médicas de natureza terapêutica, pois apresenta meia-vida física de 17,00 horas, decai 100 % por emissão de partículas β^- , sendo 70 % das vezes para o ósmio (^{188}Os) no estado fundamental, que constitui um elemento estável, com energia máxima de 2,12 MeV e 26,30 % das vezes para o seu primeiro estado excitado ($^{188}\text{Os}^*$) com energia máxima de 1,97 MeV, acompanhado pela emissão gama de

155,04 keV com intensidade de 15,61 %, decorrente da desexcitação do próprio ósmio, sendo esta energia utilizada para a produção de imagens com finalidade dosimétrica e para o acompanhamento terapêutico [17, 36].

Outra grande vantagem é a disponibilidade do ^{188}Re , livre de carregador, por meio do decaimento do ^{188}W ($T_{1/2} = 69,78$ dias) em um sistema gerador portátil.

O ^{188}W (nuclídeo pai) é produzido em reatores nucleares por meio da dupla captura de nêutrons pelo ^{186}W , ($^{186}\text{W}(2n,\gamma)^{188}\text{W}$), sendo as secções de choque envolvidas nestas reações muito elevadas, como ilustra o esquema da Figura 2.7.1.

Figura 2.7.1- Mecanismo de produção e decaimento do ^{188}Re [36].

Desse modo, devido ao processo de dupla captura de nêutrons, a produção do ^{188}W requer períodos relativamente extensos de irradiação, cerca de 2 a 3 meses, em um reator de alto fluxo ($> 5 \times 10^{15} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$). Além destes fatores, esse método de produção também exige que o material constituinte do alvo contenha ^{186}W em sua forma enriquecida.

As técnicas de terapia de tumores, utilizando anticorpos monoclonais e peptídeos marcados com ^{188}Re , constituem a maior aplicação deste radioisótopo, porém ainda nos dias atuais encontram-se em fase preliminar de estudos.

Sua aplicação, portanto, se restringe a tratamentos de carcinomas de tireóide medular, câncer de próstata e alguns outros tipos específicos de câncer, além de metástases

ósseas (como paliativo para dor), artrite reumatóide, na prevenção de reestenoses pós angioplastia e na monitoração *in situ* de captação tumoral entre outros [37, 38].

2.8. SISTEMAS GERADORES DE ^{188}W - ^{188}Re

As principais adversidades encontradas na produção de sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re são referentes essencialmente ao acesso limitado quanto a disponibilização de ^{188}W com elevada atividade específica, assim como dificuldades no que concerne a dissolução dos alvos de tungstênio e problemas relativos a transferência dos próprios alvos para as matrizes insolúveis, que possuem a função de selecionar as espécies de tungstênio a serem utilizadas na adsorção.

Todavia, estruturalmente um gerador cromatográfico de ^{188}W - ^{188}Re apresenta uma configuração interna muito semelhante a de um gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sendo composto basicamente por uma coluna de vidro ou de plástico, na qual encontra-se depositado o material adsorvedor juntamente com o radionuclídeo pai (^{188}W).

O bom desempenho desses sistemas geradores está intrinsecamente associado à escolha do material adsorvedor a ser utilizado como retentor primário de impurezas. A definição quanto ao material mais adequado a ser empregado para tal fim é um processo empírico de avaliação do potencial de ligação do mesmo com o radionuclídeo que será adsorvido no meio.

Em sistemas geradores desta natureza emprega-se na maioria das vezes materiais adsorvedores a base de alumina, nas suas mais diversas formas, ou ainda resinas poliméricas catiônicas ou aniônicas dependendo da composição da substância que se deseja eluir e também zircônio.

A utilização de um material adsorvedor, cujas características não são apropriadas ou não se adequam por completo ao propósito, compromete a qualidade do eluato. Fundamentalmente o material adsorvedor define a pureza da solução eluída, uma vez que é responsável pela retenção do material particulado proveniente do radionuclídeo pai, em função da afinidade química existente entre os mesmos, bem como pela liberação do radionuclídeo filho de um modo prático, reproduzível e livre de impurezas.

Os sistemas geradores cromatográficos de ^{188}W - ^{188}Re podem ser genericamente classificados em dois tipos: à base de alumina (Al_2O_3), que trabalham com o ^{188}W com elevada atividade específica e os geradores do tipo gel, que trabalham também com o ^{188}W , porém, com baixa atividade específica.

Após a obtenção do ^{188}W , os alvos de tungstênio são dissolvidos em solução de hidróxido de sódio (1N) e em presença de peróxido de hidrogênio, resultando na formação de íons de tungstato de sódio sob a forma química $\text{Na}_2^{188}\text{WO}_4$, sendo estes então posteriormente submetidos a um processo de ajuste de pH com ácido clorídrico (1N), cuja faixa de variação estabelecida encontra-se entre 2 e 3, transformando-os no produto final empregado no carregamento das colunas cromatográficas e subseqüentemente no preparo dos sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re tanto a base de alumina quanto do tipo-gel.

A Figura 2.8.1 a seguir apresenta o diagrama esquemático da produção do ácido perrênico ($\text{H}_2^{188}\text{WO}_4$) a partir do processamento dos alvos de tungstênio nas formas de óxido enriquecido e metálica.

Figura 2.8.1- Diagrama esquemático do processo de produção do ^{188}W empregado em sistemas geradores cromatográficos de ^{188}W - ^{188}Re .

Os principais estudos relativos aos sistemas geradores cromatográficos de ^{188}W - ^{188}Re estão associados a utilização de alumina como material adsorvedor, uma vez que o composto Al_2O_3 apresenta características adequadas de adsorção pelo tungstênio sob as formas químicas $\text{WO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ e WO_4^{-2} e estabilidade em uma extensa faixa de pH.

A aplicação do ^{188}Re , proveniente de um sistema gerador de ^{188}W - ^{188}Re do tipo cromatográfico utilizando óxido de zircônio, foi proposta em 1965, como uma alternativa ao uso do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ produzido a partir de um sistema gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, para aplicações em diagnósticos, devido entre outros fatores a sua rápida excreção por via urinária [39-42].

2.8.1. SISTEMAS GERADORES CROMATOGRÁFICOS DE ALUMINA

Os sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re que utilizam o óxido de alumínio, como ilustra a Figura 2.8.2 (a), apresentam duas grandes vantagens em relação aos sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re à base de óxido de zircônio, pois o ácido perrênico produzido pode ser extraído sem que haja a necessidade de utilização complementar da metiletilcetona (MEK), além de possibilitarem a montagem e incorporação de colunas cromatográficas de pequena dimensão.

Avanços na tecnologia de preparação da alumina e de eluentes aquosos tornaram possível a extração do ^{188}Re na forma de perrenato de sódio de forma reprodutível em torno de 75% a 85% dos casos estudados.

De maneira análoga ao que ocorre em um sistema gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, o ^{188}W que constitui o elemento pai, é adsorvido em uma substância inerte cuja função é reter os íons remanescentes de tungstato, decaindo continuamente para o ^{188}Re (elemento filho), sendo este então, separado e removido mediante um processo de eluição a partir do uso de cloreto de sódio (0,9 %), sob a forma de perrenato de sódio ($\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$), como ilustra a Figura 2.8.2 (b) [43].

(a)

(b)

Figura 2.8.2- (a) Sistema gerador comercial de ^{188}W - ^{188}Re produzido pela Polatom. (b) Esquema interno simplificado de um gerador de ^{188}W - ^{188}Re [37, 44].

No entanto, devido à meia-vida física do elemento pai ser muito longa em comparação a meia-vida física do elemento filho, em sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re ocorre a situação de equilíbrio secular entre os radionuclídeos envolvidos.

Em casos dessa natureza observa-se nitidamente que o decrescimento da atividade do elemento pai não acontece de maneira abrupta, como verifica-se no decaimento do ^{99}Mo , ocorrendo portanto de forma mais suave ao mesmo tempo em que a atividade do elemento filho cresce a tal ponto em que ambos passam a decair com a mesma taxa, sem que a atividade do elemento filho ultrapasse em qualquer intervalo de tempo a atividade do pai, como também observa-se em situações envolvendo o ^{99}Mo e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Figura 2.6.1).

A Figura 2.8.3 apresenta a curva de crescimento e decaimento da atividade do ^{188}Re , a partir do decaimento do ^{188}W , evidenciando a situação de equilíbrio secular existente entre os elementos pai e filho.

Figura 2.8.3- Curva de crescimento e decaimento do ^{188}Re , a partir do decaimento do ^{188}W .

Em decorrência do processo de eluição, o intervalo de tempo necessário para que o equilíbrio secular seja novamente atingido é de aproximadamente 90 horas. As equações apresentadas a seguir demonstram como ocorre o crescimento do ^{188}Re ao longo do tempo.

$$\frac{dA_{^{188}\text{Re}}}{dt} = 0 \quad (1.32)$$

$$A_{^{188}\text{W}}^0 \times 1,00 \frac{\lambda_{^{188}\text{Re}}}{\lambda_{^{188}\text{Re}} \lambda_{^{188}\text{W}}} \left(\lambda_{^{188}\text{Re}} e^{-\lambda_{^{188}\text{Re}} t} - \lambda_{^{188}\text{W}} e^{-\lambda_{^{188}\text{W}} t} \right) \quad (1.33)$$

$$\lambda_{188\text{Re}} e^{-\lambda_{188\text{Re}} t} = \lambda_{188\text{W}} e^{-\lambda_{188\text{W}} t} \quad (1.34)$$

$$t = \frac{\ln\left(\frac{\lambda_{188\text{Re}}}{\lambda_{188\text{W}}}\right)}{\lambda_{188\text{Re}} - \lambda_{188\text{W}}} \cong 90h \quad (1.35)$$

Entretanto, assim como ocorre com os sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, é possível extrair a partir dos sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re , soluções eluídas contendo rênio sob a forma de ^{188}Re em intervalos de tempo inferiores ao tempo total necessário de recuperação do equilíbrio do sistema, sendo a atividade do ^{188}Re obtida também como função do tempo decorrido entre as sucessivas eluições, como ilustra a Figura 2.8.4.

Figura 2.8.4- Curva de crescimento do ^{188}Re ao longo do tempo e sua variação de atividade após sucessivas eluições na condição de equilíbrio.

Em 1994, um grupo de Pesquisa em Reatores da Universidade de Missouri (*Missouri University Research Reactor - MURR*) em conjunto com a Neorex, Inc. (Seattle, Washington), desenvolveram especialmente um sistema gerador cromatográfico de ^{188}W - ^{188}Re designado para ser usado com ^{188}W de baixa atividade específica.

Este sistema gerador, conhecido como MURR, era baseado no princípio de utilização do gel de tungstato de zircônio, pela reação do tungstênio com nitrato de zirconila, com controle de pH.

De acordo com o nível de ^{188}Re disponível, obtido a partir do decaimento do ^{188}W (elemento pai), o processo de eluição do sistema gerador quando realizado utilizando-se solução salina como eluente, fornecia como produto o perrenato de sódio (elemento filho), com rendimentos variando de 50% a 70%.

Em termos de valores de contaminação pelo ^{188}W , este gerador se mostrou equivalente ao sistema gerador à base de óxido de alumínio, fornecendo valores em torno de 1 ppm por dose eluída (aproximadamente 10^{-4} %).

As vantagens deste sistema residem na possibilidade de utilização do ^{188}W com baixa atividade específica e obtenção de eluatos com volumes reduzidos de perrenato de sódio (aproximadamente 3 mL).

Os rendimentos encontrados referentes ao processo de eluição do perrenato de sódio extraído com solução salina de geradores à base de alumina se mostraram na faixa de 70% a 90%.

Os sistemas geradores avaliados também apresentaram comportamento reprodutível durante um período de 6 a 12 meses aproximadamente e nenhum valor de contaminação pelo ^{188}W foi reportado.

Novas pesquisas permitiram ao Laboratório Nacional de Oak Ridge (*Oak Ridge National Laboratory - ORNL*) elaborar um novo conceito em protótipo de retenção, no qual introduziu-se uma coluna de eluição de troca iônica acoplada em seqüência à coluna de alumina do próprio sistema gerador convencional, capaz de fornecer amostras de ^{188}Re com menor quantidade de impurezas sob a forma de óxido perrênico, como ilustra a Figura 2.8.5.

Estes dispositivos conhecidos comercialmente como cartuchos de troca catiônica ou aniônica permitiram quantificar e até mesmo reduzir os baixos níveis de contaminação pelo ^{188}W em tempo real.

Por meio desta técnica, foi possível, portanto eliminar de maneira significativa a presença de ^{188}W nas amostras eluídas sem a necessidade de esperar pelo seu decaimento, como era realizado anteriormente à esta técnica [45].

A implementação destes protótipos junto aos sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re possibilitou posteriormente a incorporação de novos trocadores iônicos ainda mais elaborados, bem como a introdução de novos dispositivos como filtros de retenção de material particulado, válvulas de concentração e de redução de volume entre outros, além de permitir a otimização de sua configuração interna, visando prolongar sua vida útil e minimizar ainda

mais eventuais traços de ^{188}W e de outras impurezas nas amostras obtidas tornando-as mais puras e também mais concentradas

Figura 2.8.5- Esquema de acoplamento de um dispositivo de troca iônica junto ao sistema gerador de ^{188}W - ^{188}Re a base de alumina.

A configuração de sistemas geradores, cujos arranjos experimentais se assemelham ao esquema apresentado pela Figura 2.8.5, fundamenta-se em um sistema de válvulas constituído basicamente por três saídas, por intermédio das quais torna-se possível reter parcialmente a solução de ^{188}Re produzida em detrimento da desintegração do ^{188}W , aumentando sua concentração e reduzindo o volume final do eluído, sendo este último extraído em função de um segundo processo de percolação também com solução salina.

Em consequência ao avanço contínuo das pesquisas quanto ao desenvolvimento de colunas comerciais de troca catiônica e aniônica, atualmente encontram-se disponíveis no mercado diferentes tipos de dispositivos de retenção, sendo dentre eles, os mais utilizados conhecidos como cartuchos Sep Pak e QMA, ambos fabricados pela Waters [46].

A diferença essencial entre estes dispositivos está diretamente associada ao grau de compactação, ao tratamento recebido durante o processo de produção, a composição química,

assim como à quantidade de material adsorvedor depositado em cada um dos mesmos.

A Figura 2.8.6 apresenta uma montagem típica de uma coluna de troca iônica do tipo Sep Pak conectada em suas extremidades a dois filtros de retenção de alumínio e acoplada ao mesmo tempo a um sistema gerador por meio da qual retira-se a solução eluída.

Figura 2.8.6- Sistema de concentração das amostras eluídas provenientes dos geradores de ^{188}W - ^{188}Re a base de alumina por meio do emprego de cartuchos comerciais e filtros de retenção.

O conjunto de filtros de retenção empregado nos esquemas das Figuras 2.8.5 e 2.8.6 têm como função inibir a passagem de material particulado de alumínio oriundo da composição Al_2O_3 presente tanto nas colunas cromatográficas de alumina dos próprios sistemas geradores quanto das colunas ou cartuchos comerciais [45, 47].

Devido a tendência revelada recentemente de utilização do PZC como material adsorvedor em substituição a alumina, sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re à base de PZC também foram confeccionados, apresentando uma estrutura interna muito semelhante a dos sistemas geradores convencionais. Dispositivos comerciais de alumina analogamente também foram acoplados a uma de suas extremidades, objetivando-se coletar amostras eluídas ainda mais puras e com elevados rendimentos [48].

A construção de sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re com essas características possibilitou que o processo de extração das amostras eluídas contendo ^{188}Re fosse realizado de duas maneiras distintas, por meio das quais pode-se optar por coletar eluídos mais concentrados e de menor volume ou amostras com maior volume porém com uma concentração de ^{188}Re inferior, como ilustra o esquema da Figura 2.8.7.

Figura 2.8.7- Sistema de concentração das amostras eluídas provenientes dos geradores de ^{188}W - ^{188}Re a base de PZC por meio do emprego de cartuchos comerciais de retenção [32].

Esses sistemas geradores foram então testados a fim de verificar a eficiência de retenção desse material quando atuando em conjunto com o cartucho comercial e os resultados encontrados indicaram uma capacidade de adsorção do ^{188}W pelo PZC da ordem de 520 mgW/gPZC, rendimentos de eluição do ^{188}Re superiores a 80% e níveis de contaminação pelo ^{188}W nas amostras obtidas também da ordem de 0,0015%, correspondendo neste caso a 5 $\mu\text{gW/mL}$ solução [32].

3. OBJETIVO

O presente projeto tem por objetivo principal determinar a capacidade de retenção máxima de molibdênio (^{99}Mo) e tungstênio (^{188}W) por diferentes materiais adsorvedores a base de alumina, resina e zircônio, visando o preparo de sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e de ^{188}W - ^{188}Re com características adequadas para aplicação em Medicina Nuclear.

Para tanto parâmetros quanto a eficácia de retenção de ^{99}Mo e ^{188}W por parte destes adsorvedores, bem como quanto ao perfil de eluição do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e do ^{188}Re foram estudados a fim de garantir a qualidade das amostras analisadas.

4. METODOLOGIA E ARRANJO EXPERIMENTAL

Os ensaios experimentais referentes à consolidação desta dissertação foram todos realizados nas dependências da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN.

As massas dos materiais adsorvedores empregados em todos os ensaios experimentais foram determinadas com o auxílio da balança analítica digital de precisão da Denver Instrument (Mod. 220 - Grupo Vidy) como mostra a Figura 4.1.

Figura 4.1- Balança analítica digital de precisão utilizada na quantificação em massa dos materiais adsorvedores.

O tungstênio (^{188}W), assim como o composto de poli-zircônio (PZC) empregados neste trabalho, provenientes da Rússia e do Japão, respectivamente, foram cedidos pela Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) e utilizados nos ensaios experimentais sem nenhum preparo prévio.

O diagrama de blocos apresentado pela Figura 4.2 evidencia de modo sucinto e objetivo a metodologia adotada e implementada ao longo de todo o processo experimental de coleta e análise de dados, realizados neste projeto.

Figura 4.2- Diagrama de blocos da metodologia aplicada em todos os ensaios experimentais.

Soluções de molibdato e de tungstato foram preparadas a partir da adição e dissolução de quantidades conhecidas, em massa, de molibdênio (Mo) e de tungstênio (W) não radioativos, em solventes de composição química distintas, sendo estas por sua vez posteriormente percoladas ao longo de diferentes dispositivos de retenção por troca iônica contendo em seu interior alumina, resina ou PZC.

Traçadores (ou carregadores) de ^{99}Mo e ^{188}W também foram adicionados às estas soluções inicialmente preparadas, antes das percolações, e tanto as soluções carga quanto as amostras eluídas foram então analisadas por Espectroscopia Gama, usando o detector de germânio hiperpuro (HPGe) da Canberra (Mod. 747), como indica a Figura 4.3, o qual é composto em sua porção interna por um dispositivo de acrílico dotado de seis prateleiras espaçadas homogeneamente e dispostas na vertical umas sobre as outras na região central do mesmo ou por meio de um calibrador de dose da Capintec (Mod. CRC 15R) dependendo da natureza do radionuclídeo estudado e quimicamente, pela técnica de cromatografia em papel, utilizando-se papel 3MM da Whatmann, como revelam as Figuras 4.4 e 4.5, respectivamente.

Figura 4.3- Detector de HPGe associado ao sistema eletrônico de aquisição dos dados.

Figura 4.4- Calibrador de dose acoplado ao dispositivo de blindagem.

Figura 4.5- Fita de papel cromatográfico.

As soluções carga de ^{188}W , assim como as amostras eluídas contendo ^{188}Re tiveram que ser analisadas por meio do detector de germânio hiperpuro, devido aos baixos valores de

atividade apresentados pelas mesmas, ao passo que as amostras de soluções carga de ^{99}Mo e as amostras eluídas provenientes de seu decaimento, contendo $^{99\text{m}}\text{Tc}$, puderam ser investigadas no calibrador de dose.

A escolha quanto ao tipo de equipamento a ser utilizado nas análises de cada uma das amostras coletadas foi realizada com base nas características investigativas de detecção dos próprios aparelhos.

O calibrador de dose constitui um instrumento de medida adequado para determinar a taxa de desintegração de materiais radioativos de média e alta atividades de forma bastante precisa. Além disso, este instrumento também é habilitado para fornecer o valor da atividade da radiação de fundo ou background (BG) presente no laboratório, e com base na informação do volume da amostra eluída indicada pelo usuário do equipamento, é também capaz de realizar automaticamente os cálculos necessários para fornecer o valor da atividade do molibdênio presente na amostra, bem como fornecer a relação entre a atividade medida do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em função do volume total eluído em Bq/mL (ou $\mu\text{Ci/mL}$), a razão entre a atividade de molibdênio encontrada em função da atividade do tecnécio metaestável detectada também em $\text{kBq}^{99}\text{Mo}/\text{MBq}^{99\text{m}}\text{Tc}$ (ou $\mu\text{Ci}^{99}\text{Mo}/\text{mCi}^{99\text{m}}\text{Tc}$) e, por fim, permite analisar amostras com volumes de eluição diferentes dos volumes apresentados pelos geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ convencionais produzidos.

O detector de germânio hiperpuro, por sua vez, apresenta condições mais apropriadas à realização de medidas de intensidade de fontes radioativas emissoras gama de baixa energia também com elevada eficiência e precisão.

A partir da Tabela 4.1 pode-se visualizar além dos principais picos de energia gama medidos com o auxílio destes instrumentos de detecção referentes aos diversos radionuclídeos estudados, seus respectivos valores de abundância em termos percentual.

Tabela 4.1- Principais picos de energia- γ investigados para os diferentes radionuclídeos estudados [6].

Radionuclídeos	Dcaimento	Método de Detecção	Energia $_{\gamma}$ (keV)	Abundância (%)
^{99}Mo	$\beta^- + \gamma$	Calibrador de Dose	739,70	87,50
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	γ		140,51	12,50
^{188}W	$\beta^- + \gamma$	HPGe	290,67	0,40
	$\beta^- + \gamma$		227,09	0,22
^{188}Re	γ		155,04	15,61

Outros parâmetros tais como, as massas de Mo e W provenientes das soluções carga de ambos os sistemas geradores e o pH de suas respectivas soluções, também foram avaliados em paralelo ao estudo descrito anteriormente quanto a capacidade de retenção de molibdênio

(^{99}Mo) e tungstênio (^{188}W) pelos diferentes materiais adsorvedores.

As soluções carga utilizadas nas percolações tanto dos protótipos de retenção de vidro a base de alumina nas suas mais diversas formas, também denominados de colunas cromatográficas de alumina, quanto dos cartuchos comerciais, foram preparadas adicionando-se na maioria das situações estudadas, aproximadamente 1 mL de solução de molibdênio radioativo (^{99}Mo) com valores de pH que variaram desde 1 a 5, à 100 μL de solução contendo molibdênio não radioativo (Mo) sob a forma de $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ em diferentes concentrações, perfazendo um volume final de aproximadamente 1,1 mL.

Entretanto, um dos ensaios experimentais realizados empregando-se as colunas cromatográficas de vidro, porém utilizando-se o composto de poli-zircônio como material adsorvedor, envolveu a percolação de soluções carga em meio neutro.

As soluções carga de tungstênio que também foram percoladas por colunas cromatográficas, bem como por cartuchos de retenção foram preparadas de maneira diferenciada das soluções carga de molibdênio, em função da quantidade escassa de ^{188}W disponível.

Desta forma, pequenas alíquotas com volumes diversificados de solução de tungstênio (W) contendo quantidades em massa também variáveis do traçador não radioativo sob a forma química WO_3^- foram adicionadas à 100 μL de solução de ^{188}W em pH 7, de modo a se obter soluções carga de tungstênio contendo valores finais em massa correspondentes a 1, 2 e 4,5 mg de tungstênio ($\text{W} + ^{188}\text{W}$).

Os volumes totais das soluções carga de tungstênio foram então ajustados, quando necessário, acrescentando-se frações volumétricas predeterminadas de solução de cloreto de sódio (NaCl) 0,9% visando-se obter de maneira semelhante à situação estudada com molibdênio, soluções finais com volumes padrão correspondentes a 1,1 mL.

As soluções de tungstênio não radioativo também foram manipuladas experimentalmente de maneira diferente das soluções de Mo, não apenas em termos de concentração de carregador por volume de solvente, mas também no que concerne a natureza química da escolha da substância a ser empregada como solvente.

As soluções de molibdênio não radioativo foram preparadas em balões volumétricos dissolvendo-se os cristais de $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ água destilada por cerca de cinco minutos, enquanto que o preparo das soluções de W requereu a dissolução dos cristais de WO_3^- em solução de hidróxido de sódio (NaOH) 2M seguido por um processo concomitante de agitação mecânica e aquecimento térmico ($\sim 90^\circ\text{C}$) por aproximadamente seis minutos.

Os cartuchos de alumina e de resina adquiridos comercialmente da Waters pela

DIRF, que também constituem dispositivos de retenção de alumínio, zircônio, molibdênio e tungstênio, foram submetidos a um processo duplo de condicionamento com água destilada realizado com o auxílio de seringas descartáveis de capacidade volumétrica igual a 10 mL (procedimento também conhecido como lavagem), seguido por um processo também duplo de secagem com ar natural anteriormente a cada um dos processos de percolação, visando-se obter uma melhor eficácia de retenção.

A preparação adequada destes dispositivos comerciais anteriormente à passagem das soluções carga ao longo dos mesmos, constitui uma etapa muito importante da cadeia experimental de eluições, visto que o condicionamento possui como função primordial a retirada de grânulos finos de alumínio ou resina que podem eventualmente sair com o ^{99m}Tc , além de expandir as moléculas constituintes do material adsorvedor devido a absorção de água destilada, preenchendo por completo o interior dos cartuchos e promovendo maior interação física entre o molibdênio ou tungstênio com as moléculas do meio.

Estudos referentes ao pH das soluções carga inicialmente percoladas pelos diferentes dispositivos de retenção também foram realizados objetivando-se determinar as condições ideais de utilização destes materiais adsorvedores junto aos sistemas geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc e ^{188}W - ^{188}Re , muito embora as farmacopéias admitam uma considerável faixa de valores de pH, que pode variar desde 4 a 7 para a confecção, comercialização e aplicação clínica de sistemas geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc de procedências diversas.

Os ajustes de pH foram realizados por meio da adição de solução de ácido clorídrico (HCl) 0,1N ou hidróxido de sódio (NaOH) 1N às soluções carga inicialmente preparadas antes de cada percolação. A verificação do valor de pH final obtido para cada solução foi determinada com o auxílio de papéis indicadores de pH de 0 a 7 da Merck.

O processo de eluição das amostras contendo ^{99m}Tc provenientes das colunas cromatográficas, bem como dos cartuchos comerciais empregando-se solução de cloreto de sódio (0,9 %) como eluente, foi realizado por quatro vezes sempre com um intervalo de tempo de aproximadamente 24 horas entre uma eluição e outra (sendo este o tempo necessário para o máximo crescimento do ^{99m}Tc como visto por meio da Figura 2.6.2), perfazendo um total de cinco amostras para cada adsorvedor estudado, enquanto que a eluição das amostras de ^{188}Re coletadas a partir de dispositivos de retenção semelhantes foi realizada em intervalos de tempo correspondentes a 48 horas (como observado pela Figura 2.8.4), de tal modo que para situação analisada também obteve-se um total de cinco amostras para cada dispositivo estudado, sendo quatro amostras decorrentes dos processos de eluição e uma oriunda do processo de percolação das soluções carga.

As amostras eluídas de ambos os sistemas geradores contendo tanto ^{99m}Tc quanto

¹⁸⁸Re foram submetidas a testes de controle de qualidade visando-se determinar o grau de pureza radionuclídica, radioquímica e química de cada uma delas.

Todos os ensaios experimentais descritos a seguir foram executados por no mínimo duas vezes com o intuito de verificar o comportamento reprodutível das amostras.

4.1. SISTEMAS GERADORES DE ⁹⁹Mo-^{99m}Tc

4.1.1. CARTUCHOS COMERCIAIS DE ALUMINA E RESINA

Os dispositivos descartáveis de retenção de alumínio e molibdênio adquiridos comercialmente, conhecidos como Sep Pak Ácida (SPA), Sep Pak Neutra (SPN), QMA e QMA Light e utilizados em alguns ensaios experimentais, foram submetidos a um processo de condicionamento antes de cada percolação, como explicado de forma detalhada anteriormente, com o intuito de retirar eventuais impurezas que por ventura estivessem alojadas no interior dos dispositivos e que pudessem comprometer o fluxo das soluções, retardando o seu escoamento e contribuindo de forma negativa para a retenção de Al e Mo.

Os cartuchos comerciais do tipo Sep Pak Ácida e Sep Pak Neutra constituem trocadores aniônicos cuja composição essencial é à base de alumina (material inorgânico), ao passo que os dispositivos de retenção QMA e QMA Light que também constituem trocadores aniônicos, são compostos basicamente por uma resina orgânica (polímero).

No entanto, os cartuchos Sep Pak diferem-se entre si exclusivamente quanto ao valor de pH no qual a alumina é conservada em seus interiores, sendo a quantidade total de material adsorvedor compactado dentro de seus invólucros iguais em ambos os dispositivos. Como o próprio nome sugere os dispositivos de retenção do tipo SPA apresentam em seu interior pequenos grânulos de Al₂O₃ confinados em meio ácido, cujo valor de pH não é divulgado pelo fabricante, enquanto que os cartuchos de SPN são constituídos essencialmente por alumina em meio neutro.

Todavia, os cartuchos do tipo QMA apresentam variações um em relação ao outro, no que diz respeito à quantidade de material adsorvedor depositado, durante o processo de confecção, dentro dos mesmos. A natureza química da resina orgânica utilizada no preenchimento destes dispositivos, que no caso constitui um polímero cuja composição molecular também não é revelada pelo fornecedor, o pH no qual é mantida e a maneira pela qual esta é compactada nas embalagens, é exatamente igual para os dois dispositivos.

A diversidade fundamental entre os cartuchos reside, portanto, na diferença em

termos de massa de resina, transferida para cada cartucho ao longo do processo de produção. Também de modo muito sugestivo, as próprias siglas designadas para identificar cada um dos cartuchos, revelam aquele que possui uma menor quantidade de resina orgânica em sua cápsula envoltória.

As Figuras 4.1.1 e 4.1.2 abaixo demonstram a estrutura geométrica, bem como a configuração externa apresentada pelos cartuchos compostos por alumina nas formas ácida (SPA) e neutra (SPN) e pelos cartuchos preenchidos por resina orgânica (QMA e QMA Light), nesta ordem, ao passo que a Tabela 4.1.1 ressalta as principais distinções existentes entre os mesmos.

Figura 4.1.1.- (a) Dispositivo de retenção a base de alumina ácida (SPA). (b) Dispositivo de retenção a base de alumina neutra (SPN).

Figura 4.1.2- Dispositivos de retenção a base de resina polimérica. O cartucho de QMA (a) apresenta uma maior quantidade, em termos de massa, de resina do que o cartucho de QMA Light (b).

Tabela 4.1.1- Comparação entre os cartuchos comerciais do tipo Sep Pak e QMA.

Cartucho	Adsorvedor	pHs	Massa de Adsorvedor
SPA	Al ₂ O ₃	Meio ácido (valor numérico desconhecido)	Valor numérico desconhecido, porém igual para ambos os dispositivos
SPN		Meio neutro (valor numérico desconhecido)	
QMA	Resina polimérica	Valor numérico desconhecido, porém igual para ambos os dispositivos	Valor numérico desconhecido, porém sabe-se que $m_{QMA} > m_{QMA\ Light}$
QMA Light			

No primeiro ensaio experimental realizado, soluções carga iniciais de molibdênio (Mo + ⁹⁹Mo) foram cuidadosamente preparadas acrescentando-se às soluções de molibdênio não radioativo, contendo diferentes concentrações em massa de Mo por volume de solvente, quantidades pré-determinadas de traçadores de ⁹⁹Mo.

Cartuchos comerciais de alumina e de resina foram previamente condicionados a fim de se obter um melhor desempenho quanto a capacidade de retenção de impurezas e as soluções carga preparadas foram na sequência percoladas pelos mesmos.

Transcorridas 24 horas após o processo de percolação das soluções carga iniciais pelos diferentes dispositivos comerciais de troca iônica, realizou-se uma nova lavagem destes cartuchos utilizando-se cloreto de sódio 0,9% como solução eluente.

O processo de eluição dos cartuchos utilizando-se solução de cloreto de sódio foi repetido sequencialmente por mais três vezes sempre com um intervalo de tempo de aproximadamente 24 horas entre uma eluição e outra, como explicado anteriormente, perfazendo um total de quatro amostras para cada cartucho estudado.

As reações químicas que ocorrem no interior dos sistemas geradores de ⁹⁹Mo-^{99m}Tc, devido a interação entre o próprio molibdênio sob a forma de molibdato (MoO_4^{-2}) com o cloreto de sódio, o óxido de alumínio, a resina e o ^{99m}Tc estão representadas matematicamente pelas equações abaixo, a partir das quais percebe-se que independentemente da natureza do material adsorvedor utilizado, o molibdênio permanece retido pelos íons positivos da alumina ou do polímero em função da reação de troca iônica natural que ocorre entre os elementos de cada um dos compostos quando em contato direto um com o outro, bem como com os ânions cloreto, ao mesmo tempo em que o sódio em associação ao ^{99m}Tc é extraído no processo de eluição como resultado da passagem de solução salina, assim como em função de sua baixa afinidade pelos ânions da alumina e da resina. A ordem de afinidade destes ânions pela alumina e pela resina é: $^{99}MoO_4^{-2} > Cl^{-} > ^{99m}TcO_4^{-}$.

A partir dos resultados encontrados, determinou-se a eficiência e o rendimento de eluição do ^{99m}Tc , bem como a porcentagem de ^{99}Mo retida, em termos de atividade, entre a percolação da solução carga pelas colunas cromatográficas e a coleta da solução carga eluída, bem como entre todos os demais processos de eluição com solução salina.

A eficiência de eluição percentual do ^{99m}Tc foi obtida por meio das relações matemáticas descritas a seguir:

$$\mathcal{E}_{\text{Eluição } ^{99m}\text{Tc}} (\%) = \frac{A_{^{99m}\text{Tc}_{(\text{exp.})}}}{A_{^{99m}\text{Tc}_{(\text{TeóricaCorrigida})}}} \cdot 100 \quad (1.40)$$

$$A_{^{99m}\text{Tc}_{(\text{TeóricaCorrigida})}} (\%) = A_{^{99m}\text{Tc}_{(\text{Teórica})}} - A_{^{99m}\text{Tc}_{(\text{DecaimentoDireto})}} \quad (1.41)$$

Entretanto, o cálculo da atividade teórica esperada de ^{99m}Tc para cada uma das amostras eluídas foi determinada de acordo com a equação (1.31) mediante um processo de correção no tempo sempre em relação ao procedimento anterior, onde ΔT constitui o intervalo de tempo decorrido entre uma eluição e outra, visto que a extração dos eluídos foi realizada com uma diferença temporal de aproximadamente 24 horas entre cada uma.

$$A_{^{99m}\text{Tc}_{(\text{Teórica})}} = A_2 = A_1^0 \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \quad (1.42)$$

Contudo, o resultado obtido por meio da resolução desta equação não pôde ser utilizado diretamente na determinação da eficiência de eluição do ^{99m}Tc , uma vez que de acordo com o esquema de desintegração do ^{99}Mo , uma parcela correspondente a 87,50 % decai produzindo o ^{99m}Tc , enquanto que a fração restante origina o ^{99}Tc . Dessa forma, o valor da atividade teórica calculada deve ser submetido também a um processo de correção desconsiderando-se à porcentagem de produção do ^{99}Tc pelo ^{99}Mo .

$$A_{99mTc \text{ Decaimento (Direto)}} (\%) = A_{99mTc \text{ (Teórica)}} \cdot 0,125 \quad (1.43)$$

O rendimento percentual de ^{99m}Tc , por sua vez, foi calculado a partir dos resultados encontrados individualmente quanto a atividade extraída por unidade de volume de solução eluída como indica a expressão (1.44), de tal forma que, para um único processo de eluição com solução salina sendo este composto por um conjunto de cinco amostras, determinou-se o rendimento equivalente a cada mililitro coletado.

O rendimento total por unidade de volume eluído foi então obtido mediante o somatório das atividades experimentais para cada uma das alíquotas coletadas separadamente, como revela a Tabela 4.1.2.

$$R_{99mTc} (\%) = \frac{A_{99mTc \text{ (exp)}}}{\sum A_{99mTc \text{ (exp)}}} \cdot 100 \quad (1.44)$$

Tabela 4.1.2- Determinação do rendimento de eluição percentual de ^{99m}Tc por unidade de volume eluído.

Volume _{Eluído} (mL)	Rendimento de Eluição de ^{99m}Tc (%)
1	R_1
2	$R_1 + R_2$
3	$R_1 + R_2 + R_3$
4	$R_1 + R_2 + R_3 + R_4$
5	$R_1 + R_2 + R_3 + R_4 + R_5$

A porcentagem de ^{99}Mo retida entretanto, foi determinada por meio da diferença entre a quantidade, em termos de atividade, de molibdênio percolado ao longo das colunas cromatográficas pelas soluções carga e a quantidade de molibdênio extraído nas amostras de soluções carga eluídas, como evidencia a equação (1.45).

$$A_{99Mo \text{ retida (coluna)}} (\%) = A_{99Mo \text{ solução (carga)}} - A_{99Mo \text{ solução (carga eluída)}} \quad (1.45)$$

A retenção de molibdênio para as demais amostras eluídas obtidas a partir dos processos de percolação com solução salina, foi calculada de modo muito semelhante segundo as equações abaixo, por meio das quais pode-se observar que a quantidade de ^{99}Mo armazenada no interior das colunas entre um procedimento e outro é dada sempre pela diferença entre a quantidade de molibdênio presente na coluna com relação à última leitura realizada e a quantidade experimental eluída corrigida no tempo correspondente ao da medida anterior.

$$A_{99Mo (retida_{coluna1})} (\%) = A_{99Mo (retida_{coluna1})} - A_{99Mo (1^{\circ}Eluição)} \quad (1.46)$$

$$A_{99Mo (retida_{coluna2})} (\%) = A_{99Mo (retida_{coluna2})} - A_{99Mo (2^{\circ}Eluição)} \quad (1.47)$$

$$A_{99Mo (retida_{coluna3})} (\%) = A_{99Mo (retida_{coluna3})} - A_{99Mo (3^{\circ}Eluição)} \quad (1.48)$$

Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio adicionada às soluções carga para as diferentes condições experimentais estudadas foram também construídas, assim como as curvas de rendimento de eluição do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ versus o volume total eluído em cada um dos processos de eluição com solução salina, visando-se determinar o comportamento característico de cada um dos sistemas.

As amostras coletadas contendo tanto soluções carga eluídas quanto as decorrentes do processo simples de eluição com solução salina foram avaliadas e submetidas aos testes de controle de qualidade recomendados e exigidos segundo a farmacopéia americana, objetivando-se determinar o grau de pureza radionuclídica, radioquímica e química de cada uma das mesmas.

4.1.2. COLUNAS CROMATOGRÁFICAS DE ALUMINA E PZC

Outro estudo, ainda utilizando-se alumina como material adsorvedor foi realizado, porém substituindo-se os diferentes cartuchos plásticos comerciais de retenção por protótipos de colunas cromatográficas de vidro, sendo estas preenchidas por alumina calcinada convencional e ácida, ambas no estado sólido sob a forma de pequenos grânulos em diferentes condições experimentais, de tal modo que as soluções carga percoladas ao longo das colunas cotendo alumina calcinada tiveram seus pHs ajustados em 1 e em 3, enquanto que as soluções carga percoladas pelas colunas de alumina ácida foram preparadas com valores de pH que variaram desde 1 a 5.

Posteriormente, um novo estudo também avaliando a capacidade de retenção de ^{99}Mo , bem como a eficiência de eluição do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi realizado, entretanto, visando-se avaliar as condições do PZC como material adsorvedor quando percoladas soluções carga preparadas em meios ácido e neutro, cujos pHs foram ajustados em 2, 5 e 7, nesta ordem.

As colunas cromatográficas empregadas nestes estudos, diferentemente das colunas cromatográficas convencionais utilizadas na fabricação rotineira dos sistemas geradores de

^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ cujas dimensões são da ordem de 1,3cm x 7cm (largura da região central x altura), apresentam pequenas variações quanto a sua estrutura e formato anatômicos, como mostra a Tabela 4.1.3, além de serem compostas na sua porção interna por placas porosas de retenção classificadas como G3 e não do tipo G2, o que permite uma filtração mais eficiente do material particulado quando percolado pelas mesmas, como evidencia a Figura 4.1.3.

Tabela 4.1.3- Comparação entre as características apresentadas pelas colunas cromatográficas de vidro empregadas nos ensaios experimentais e as colunas convencionais utilizadas no preparo dos sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Características Estruturais	Colunas Cromatográficas	
	Convencional	Ensaio Experimental
Largura (extremidades sup. e int.)	1,30 ± 0,01	1,23 ± 0,01
Largura (região central)	1,29 ± 0,01	0,69 ± 0,01
Altura (cm)	6,97 ± 0,01	6,95 ± 0,01
Placas de Retenção	G2	G3
	(poros de maior abertura)	(poros de menor abertura)
Dimensão Placa de Retenção (cm)	(1,29 x 6,97) ± 0,01	(0,69 x 6,95) ± 0,01

O arranjo das colunas cromatográficas foi realizado manualmente adicionando-se sobre cada uma das placas porosas de retenção, aproximadamente 1,0g de alumina nas formas calcinada e ácida ou cerca de 0,5g de composto de poli-zircônio, sendo cada processo executado individualmente.

Figura 4.1.3- (a) Coluna cromatográfica utilizada nos ensaios experimentais. (b) Coluna cromatográfica convencional empregada na confecção rotineira de sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Na seqüência, uma pequena camada extra de lã de vidro foi depositada levemente sobre as camadas de alumina e de PZC, a fim de evitar dispersão do material particulado em

virtude dos processos de percolação das soluções carga e de eluição com solução salina, como revela o esquema de montagem da Figura 4.1.4.

Figura 4.1.4- Esquema de montagem das colunas cromatográficas empregadas nos ensaios experimentais realizados com alumina calcinada convencional, alumina ácida e PZC.

De maneira semelhante ao caso anterior mencionado, para todas as amostras eluídas e coletadas determinou-se a quantidade de ^{99}Mo retida pelas colunas, assim como os valores referentes à eficiência e ao rendimento de eluição de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ambos em termos de porcentagem, e estas em seguida foram então submetidas aos testes de controle de qualidade padrão.

4.1.2.1. ALUMINA CALCINADA CONVENCIONAL

A alumina calcinada convencional empregada nos ensaios experimentais foi adquirida comercialmente, a partir da empresa Fluka, sob a forma bruta de micro cristais e então submetida a processos consecutivos de tratamento, como revela a Figura 4.1.5 (a), incluindo etapas de calcinação, lavagem, peneiramento utilizando-se peneiras de 170 mesh

como mostra a Figura 4.1.5 (b), secagem, condicionamento e ajuste de pH, nesta ordem, nas dependências laboratoriais da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN, sendo em seguida armazenada de maneira apropriada à 60 °C.

Figura 4.1.5- (a) Diagrama de blocos esquemático do processo de tratamento ao qual a alumina calcinada convencional é submetida. (b) Peneira de 170 mesh empregada para seleção dos grânulos de alumina.

4.1.2.2. ALUMINA ÁCIDA

A alumina ácida (Marca-Sorbent) também utilizada em alguns dos ensaios experimentais realizados, não recebeu nenhum tratamento após sua aquisição comercial e como o próprio nome sugere, apresenta-se sob a forma ácida, no entanto, devido simplesmente ao processo de confeccionamento padrão ao qual é submetida.

Além disso, alumina ácida também se diferencia da alumina calcinada convencional quanto as suas características granulométricas, uma vez que é composta por grânulos de dimensões inferiores aos encontrados na alumina calcinada convencional, sendo estes da ordem de 120 mesh.

Portanto, de maneira semelhante à alumina ácida, a alumina calcinada convencional também se apresenta sob a forma ácida, devido única e exclusivamente ao processo de tratamento e condicionamento que recebe após sua aquisição, como descrito no item 4.1.2.1.

4.2. SISTEMAS GERADORES DE ^{188}W - ^{188}Re

4.2.1. CARTUCHOS COMERCIAIS DE ALUMINA

De maneira muito semelhante aos processos descritos anteriormente envolvendo o estudo da capacidade de retenção do ^{99}Mo , cartuchos comerciais contendo alumina sob a forma ácida (SPA) também foram condicionados e empregados como dispositivos retentores de ^{188}W .

No entanto, devido a dificuldade de obtenção do ^{188}W , apenas alguns estudos foram realizados, por meio dos quais observou-se o comportamento apresentado pelas amostras eluídas em pH 7 mediante diferentes concentrações de tungstênio por volume de solução.

Soluções carga contendo quantidades em massa correspondentes a 1, 2 e 4,5 mg de tungstênio ($\text{W} + ^{188}\text{W}$) foram preparadas e percoladas pelos cartuchos de Sep Pak Ácida.

Os processos de eluição, diferentemente dos demais até o momento estudados, foram realizados com um intervalo de tempo de aproximadamente 48 horas entre um e outro, devido a meia-vida mais longa do ^{188}W , também como mencionado anteriormente, utilizando-se como solução eluente também cloreto de sódio (0,9%), contudo cada alíquota equivalente a 1 mL de solução eluída foi coletado separadamente.

As reações químicas que ocorrem no interior dos sistemas geradores de ^{188}W - ^{188}Re , devido a interação entre o próprio tungstênio sob a forma de tungstato (WO_4) com o cloreto de sódio, o óxido de alumínio e o ^{188}Re estão representadas pelas equações abaixo, a partir das quais percebe-se também que o tungstênio é retido em meio ao material adsorvedor ao mesmo tempo em que o ^{188}Re associa-se ao sódio, sendo então extraído no processo de eluição como resultado da passagem de solução salina, bem como em função de seu baixo grau de afinidade com a alumina ou com a resina utilizadas.

As amostras eluídas foram analisadas pelo detector de HPGe e a porcentagem de tungstênio (^{188}W) retida, em termos de atividade, pelos dispositivos comerciais de retenção, assim como a eficiência e o rendimento de eluição percentuais de ^{188}Re foram determinados para as soluções coletadas decorrentes do primeiro processo de extração com solução salina

aplicando-se as mesmas relações matemáticas apresentas pelas equações de 1.40 a 1.48 e na seqüência submetidas aos demais testes de controle de qualidade.

4.2.2. COLUNAS CROMATOGRÁFICAS DE ALUMINA

Colunas cromatográficas de vidro também foram preparadas utilizando-se como material adsorvedor, aluminas calcinada convencional e ácida sem que houvesse a necessidade de submetê-las a processos de condicionamento mediante lavagem com água destilada e posterior secagem antes das percolações.

Após a percolação das soluções carga, contendo diferentes concentrações de ^{188}W , ao longo das colunas cromatográficas de alumina calcinada convencional, estas foram na seqüência, novamente lavadas após um período de 48 horas, utilizando-se solução salina 0,9%, de modo que cada mililitro (mL) foi individualmente coletado perfazendo um total de 5 amostras para cada um dos conjuntos de soluções estudados, fornecendo ao final de uma seqüência composta por 3 eluições para um mesmo conjunto, 15 amostras.

Todas as amostras eluídas e coletadas (sendo cinco devido a lavagem das colunas cromatográficas e quinze decorrentes diretamente dos processos de eluição simples com solução de NaCl para cada conjunto analisado) foram analisadas pelo detector de HPGe e a partir dos dados obtidos construíram-se as curvas de retenção de ^{188}W em termos de atividade em função do volume total eluído e de eficiência de eluição versus volume total eluído para o ^{188}Re .

Este processo foi repetido por mais uma vez, no entanto, empregando-se alumina ácida como material adsorvedor e de maneira análoga ao caso estudado acima, os eluatos coletados foram analisados e gráficos semelhantes foram construídos a fim de identificar o perfil comportamental destes sistemas geradores.

4.3. CONTROLE DE QUALIDADE

Os testes de controle de qualidade realizados neste projeto envolveram a análise das amostras eluídas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}Re quanto a contaminação por impurezas de natureza diversas, por meio de métodos físico-químicos distintos, os quais visam determinar a presença de alumínio, molidbênio, tungstênio, bem como tecnécio e rênio nos estados coloidais, a fim de

otimizar o processo de confeccionamento dos sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}W - ^{188}Re e com isso garantir a sua qualidade.

A Tabela 4.3.1 apresenta os limites de aceitação recomendados pela farmacopéia americana referentes a cada um dos elementos identificados como possíveis impurezas em ambos os sistemas geradores para cada um dos diferentes testes realizados.

Tabela 4.3.1- Controle de pureza dos sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}W - ^{188}Re .

Pureza	Problema	Limite
Radionuclídica	Excesso de ^{99}Mo e de ^{188}W nos eluatos	$< 0,15 \text{ kBq } ^{99}\text{Mo}/\text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ e assumindo a mesma faixa limite para a relação ^{188}W - ^{188}Re
Química	Al, Mo, W e Zr provenientes das eluições dos adsorvedores	$< 10\mu\text{gAl}/\text{mL}$ (gerador de fissão) e assumindo o mesmo valor para os demais elementos.
Radioquímica	Estados reduzidos de oxidação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e do ^{188}Re (+ 4, + 5 ou + 6 em lugar de + 7)	95% das atividades do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e do ^{188}Re devem estar no estado de valência +7

4.3.1. CONTROLE RADIONUCLÍDICO

As amostras eluídas dos sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}W - ^{188}Re foram submetidas ao controle radionuclídico, a fim de identificar a presença, bem como a quantidade de ^{99}Mo e ^{188}W existentes nas soluções. De acordo com a farmacopéia americana o limite de aceitação por contaminação de ^{99}Mo corresponde a 0,1% da atividade medida em relação ao valor encontrado referente ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Entretanto, como ainda não foi estabelecido um limite padrão para impurezas de ^{188}W , assumiu-se o mesmo valor de referência do ^{99}Mo para as amostras contendo ^{188}Re .

A determinação destas impurezas de natureza radionuclídica foi realizada por meio da técnica de espectroscopia gama, utilizando-se o detector de germânio hiperpuro para as amostras contendo ^{188}Re (Figura 4.3) e por meio da utilização de um calibrador de dose (Figura 4.4) para as amostras de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, como mencionado anteriormente, o qual fornece a razão direta entre a atividade dos contaminantes e a atividade dos elementos analisados, em associação a um dispositivo especial denominado de canister, como indica a Figura 4.3.1 (a), cuja função principal consiste em barrar a radiação gama de baixa energia emitida pelo $^{99\text{m}}\text{Tc}$, medindo apenas a radiação proveniente do ^{99}Mo .

As medidas de atividade das amostras contendo ^{99}Mo foram realizadas introduzindo-se os frascos dos eluatos sobre um suporte de acrílico localizado no interior do canister, como apresentado por meio da Figura 4.3.1 (b), o qual em seguida foi fechado e travado por meio

do acionamento e rotação manual da alavanca de alumínio posicionada na extremidade superior do mesmo.

Figura 4.3.1- Dispositivo de blindagem para radiação γ de baixa energia (canister) nas posições fechada (a) e aberta (b), respectivamente.

As amostras de ^{99m}Tc , por sua vez, foram dispostas sobre a mesma base, porém a determinação da atividade das soluções foi obtida com o canister aberto, ou seja, com a alavanca de alumínio posicionada verticalmente, a fim de permitir a detecção dos raios gama pelo sistema, provenientes da desintegração do próprio ^{99m}Tc .

Contudo, para que as amostras eluídas de ^{188}Re pudessem ser analisadas pelo detector de HPGe houve a necessidade de verificar as condições de resposta do mesmo, por meio da obtenção de suas curvas de calibração utilizando-se o ^{60}Co , o ^{137}Cs e o ^{152}Eu como fontes emissoras de radiação gama para calibração em energia e em eficiência, sendo as mesmas dispostas em conjunto (uma sobre a outra) em cada uma das seis prateleiras do dispositivo, a fim de garantir a confiabilidade, bem como atestar a veracidade dos experimentos.

As equações das curvas de calibração encontradas, bem como os espectros em energia obtidos experimentalmente para as diversas amostras analisadas, permitiram quantificar em termos de energia a presença ou não de impurezas, uma vez que a região compreendida sob a área dos picos referentes aos valores de energia característicos medidos tanto para o ^{188}W quanto para o ^{188}Re é diretamente proporcional à atividade apresentada pelas amostras, como revelam as seguintes expressões:

$$dps = \frac{\text{Contagens por segundo (cps)}}{a_{\gamma} \cdot \varepsilon_{\text{Detector}}} \quad (1.51)$$

$$cps = \frac{\text{Área sob o pico de energia característico}}{\text{Tempo decontagem real medido}} \quad (1.52)$$

onde a_{γ} é abundância gama percentual para uma dada energia estudada, dps representa o número de desintegrações por segundo para uma determinada fonte radioativa e $\varepsilon_{\text{Detector}}$ constitui a eficiência de detecção do instrumento de medida utilizado, sendo quantificado por meio das equações das curvas de calibração.

Por fim, a quantificação ou caracterização de eventuais impurezas de natureza radionuclídica (^{99}Mo e ^{188}W) existentes nos eluatos extraídos de ambos os sistemas geradores analisados, foi realizada a partir da comparação porcentual entre a quantidade, em termos de atividade, do radionuclídeo pai presente nas amostras estudadas em detrimento da porcentagem encontrada para o radionuclídeo filho nas mesmas e os resultados obtidos comparados ao limite recomendado pela farmacopéia americana fornecido pela Tabela 4.3.1.

4.3.2. CONTROLE RADIOQUÍMICO

O controle radioquímico realizado nas amostras eluídas de ambos os sistemas geradores, objetivaram identificar impurezas radioquímicas a exemplo do TcO_2 (tecnécio no estado coloidal) e do ReO_2 (rênio no estado coloidal), utilizando-se a técnica de cromatografia em papel com papel Whatmann 3 MM (Figura 4.5) e cubas de vidro de dimensões $3,29 \pm 0,01\text{cm}$ (largura) x $14,80 \pm 0,01\text{cm}$ (altura).

Este método é baseado na diferença de deslocamento dos diferentes pares de espécies químicas existentes nas amostras eluídas, como o pertecnetato (TcO_4^-) ou tecnécio no estado livre e o colóide (TcO_2), assim como o perrenato (ReO_4^-) ou rênio no estado livre e o colóide (ReO_2), ao longo da fita de papel cromatográfico, em relação ao solvente adicionado (solução de NaCl 0,9%).

Neste sistema, o pertecnetato e o perrenato migram ao longo de toda a fita de papel cromatográfico de forma conjunta com o solvente, enquanto o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}Re reduzidos e hidrolizados interagem fracamente com a solução de NaCl , precipitando e permanecendo no em torno da origem. A combinação destes dois procedimentos permite a avaliação individualizada de cada um dos componentes.

Além disso, o deslocamento destas espécies químicas permite determinar o fator de

retenção (R_f) das amostras, o qual é definido pela relação entre a distância percorrida por cada um dos componentes em função da distância percorrida pelo solvente e que também representa o comportamento das substâncias em questão. Isto é, indica quantitativamente a migração das substâncias constituintes das amostras ao longo da fita de papel cromatográfico, quando comparado ao solvente depositado no fundo das cubas.

A Figura 4.3.2 (a) apresenta uma ilustração do posicionamento das fitas de papel cromatográfico no interior das cubas de vidro, revelando o valor do fator de retenção para cada uma das substâncias químicas estudadas em relação ao seu deslocamento da origem, ao passo que a Figura 4.3.2 (b) revela as dimensões das fitas de papel cromatográfico empregado nos ensaios experimentais.

Figura 4.3.2- (a) Disposição das fitas de papel cromatográfico nas cubas de vidro. (b) Dimensões das fitas de papel cromatográfico utilizado.

Logo após os processos de extração das amostras de ^{99m}Tc e de ^{188}Re com solução salina, apenas uma alíquota equivalente a 10 μL de cada uma das soluções eluídas, o que corresponde em termos qualitativos a praticamente uma gota, foi retirada com o auxílio de uma micropipeta de capacidade volumétrica de até 100 μL e depositada cuidadosamente a 1,5 cm da margem inferior ($R_f = 0$) das fitas de papel cromatográfico, as quais em sequência foram submetidas a um processo de secagem a 60 $^{\circ}\text{C}$ em estufa (Orion Mod. 515 - Fanem), por aproximadamente 2 minutos e em seguida dispostas verticalmente no interior das cubas de vidro contendo cerca de 3 mL de solvente cada uma.

Transcorridos aproximadamente 30 minutos observou-se que pelo processo de

capilaridade o tecnécio sob a forma de TcO_4^- e o rênio como ReO_4^- percorreram toda a extensão das fitas de papel cromatográfico até atingirem uma altura equivalente a 10cm do ponto de plicação ($R_f = 1$), sendo as mesmas submetidas novamente a um processo de secagem utilizando-se a mesma estufa agora, porém, por um intervalo de tempo de cerca de 10 minutos.

Com o intuito de identificar as diferentes espécies químicas presentes nas amostras eluídas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e de ^{188}Re , as fitas de papel cromatográfico foram cortadas a 5cm do ponto de partida como indica novamente a ilustração da Figura 4.3.2 (b). Os segmentos foram então dobrados, dispostos no interior de pequenas cubetas plásticas e analisados por espectrometria gama no detector de germânio hiperpuro, de modo a determinar as quantidades de TcO_4^- , ReO_4^- , TcO_2 e ReO_2 existentes nas mesmas.

As análises foram realizadas com base nos dados oriundos do detector de HPGe, o qual forneceu os valores das áreas correspondentes aos fotopicos de energia característicos tanto do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ quanto do ^{188}Re .

Os testes de controle radionuclídicos foram realizados sempre em duplicatas, ou seja, para uma mesma amostra foram preparadas e analisadas duas fitas de papel cromatográfico, visando diminuir a probabilidade de erro e ao mesmo tempo verificar a reprodutibilidade do experimento.

A determinação real dos contaminantes também em termos de atividade foi obtida mediante uma relação matemática simples considerando-se individualmente cada um dos segmentos separados das fitas de papel cromatográfico, por meio da qual estabeleceu-se a porcentagem de TcO_2 e ReO_2 presentes nas amostras analisadas com relação a quantidade de pertecnetato e perrenato existentes. Desse modo, calculou-se a porcentagem de impurezas, para uma mesma fita, segundo as equações abaixo:

$$A_{\text{Segmento}_1}(\%) = \frac{\text{Área}_{\text{Segmento}_1}}{\text{Área}_{\text{Segmento}_1} + \text{Área}_{\text{Segmento}_2}} \cdot 100 \quad (1.53)$$

$$A_{\text{Segmento}_2}(\%) = 100 - \text{Área}_{\text{Segmento}_1} \quad (1.54)$$

De maneira análoga ao caso dos resultados provenientes dos testes radionuclídicos, os valores encontrados oriundos das análises radioquímicas foram comparados ao valor limite de aceitação fornecido novamente pela Tabela 4.3.1, visando constatar a presença de impurezas coloidais bem como quantificar as mesmas.

4.3.3. CONTROLE QUÍMICO

Os possíveis contaminantes químicos existentes nos eluídos analisados são o molibdênio (Mo e ^{99}Mo) e o tungstênio (W e ^{188}W), além do alumínio (Al), provenientes dos diversos materiais adsorvedores empregados no preparo dos sistemas geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{188}W - ^{188}Re .

A quantidade destes elementos contaminantes foi determinada pela técnica analítica de espectrometria por emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (ICPOES) utilizando-se o equipamento da Varian (Vista-MPX-CCD Simultaneous), como ilustra a Figura 4.3.3 na sequência, a qual é baseada na emissão de radiação eletromagnética das regiões visível e ultravioleta do espectro eletromagnético por átomos neutros ou íons excitados.

Figura 4.3.3- Espectrômetro por emissão óptica com plasma acoplado indutivamente empregado nos testes químicos de controle de qualidade.

Equipamentos desta natureza são compostos basicamente por um gerador de radiofrequência e de plasma, um sistema de introdução e distribuição de amostras, bem como por um sistema óptico associado a um sistema de detecção, sendo este último composto por um espectrômetro de massa, como revela a ilustração da Figura 4.3.4.

Nesse método de análise, uma pequena fração das soluções eluídas estudadas é retirada automaticamente por meio de um capilar que é introduzido no interior de cada um dos recipientes contendo as referidas substâncias, como evidencia a Figura 4.3.5 (a), o qual por sua vez encontra-se associado a um sistema hidráulico formado por outros capilares que possuem a função de distribuir esta alíquota ao longo do dispositivo, de modo que esta seja submetida a um processo de nebulização, ionização e excitação, como revela a ilustração da Figura 4.3.5 (b), para então ser direcionada por meio de colimadores ópticos para um sistema

de policromadores, responsável por separar as linhas espectrais de interesse e em seguida, analisada pelo espectrômetro tendo, portanto sua natureza química revelada.

Figura 4.3.4- Diagrama esquemático da configuração interna de um ICP-OES.

Figura 4.3.5- (a) Sistema de conexão das mangueiras hidráulicas responsáveis pela sucção das amostras a serem analisadas. (b) Tocha de plasma induzido composta essencialmente por argônio e sódio.

Para tanto, soluções padrão a base de ácido nítrico (HNO_3) contendo diferentes concentrações do elemento químico investigado ou analito como também é denominado (AI) foram preparadas e analisadas pelo espectrômetro, assim como uma solução padrão branco, a qual não continha nenhuma impureza, visando calibrar o equipamento quanto ao comportamento do metal de interesse. Uma curva de calibração foi então construída para o elemento analisado com base na quantidade de amostras padrão investigadas.

A Figura 4.3.6 apresenta a curva de calibração obtida para o alumínio para concentrações correspondentes a 0; 0,2; 0,6; 1,0; 1,5 e 2,0mgAl/mL. Anteriormente ao início dos processos de análise das soluções padrão (branco e convencionais) o equipamento de ICPOES teve de ser ligado com cerca de duas horas e meia de antecedência, a fim de que tanto o sistema de circulação e refrigeração de ar quanto o de formação da tocha fossem estabilizados corretamente.

Figura 4.3.6- Curva de calibração do controle de qualidade radioquímico para o alumínio.

Todos os eluatos obtidos a partir da primeira percolação com solução salina foram analisados por meio deste método e seus resultados comparados com os dados fornecidos pela curva de calibração de modo a verificar a concordância dos mesmos, bem como com o limite de aceitação recomendado (Tabela 4.3.1).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. CALIBRAÇÃO DO DETECTOR DE GERMÂNIO HIPERPURO

O padrão de comportamento característico observado para o detector de germânio hiperpuro através de sua curva de calibração em eficiência para as diferentes disposições das fontes radioativas ao longo das prateleiras distribuídas em seu interior, pode ser visto por meio da Figura 5.1.1, a qual mostra a relação de dependência direta entre a eficiência e o posicionamento dos suportes, de maneira que quanto maior a distância fonte-detector, menor a eficiência de detecção do mesmo.

Figura 5.1.1- Curva de calibração em eficiência do detector de germânio hiperpuro da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN, obtida empregando-se as fontes radioativas de ^{60}Co , ^{137}Cs e ^{152}Eu .

A numeração das várias plataformas de apoio para as fontes (ou prateleiras) foi designada segundo a distribuição espacial das mesmas, de modo que a prateleira disposta mais distante do detector foi denominada de número 6, ao passo que a mais próxima denominada por 1 e assim sucessivamente para com as demais.

5.2. CAPACIDADE DE RETENÇÃO DE ^{99}Mo

5.2.1. CARTUCHOS COMERCIAIS

O primeiro ensaio experimental realizado envolveu o estudo da capacidade de retenção de ^{99}Mo pelos diversos cartuchos comerciais, como mostra a Tabela 5.2.1. Diferentes soluções carga, cujos pHs foram ajustados em 5, contendo concentrações de molibdênio que variaram de 0 a 20mgMo/cartucho foram percoladas ao longo dos dispositivos comerciais do tipo QMA, QMA Light, Sep Pak Neutra e Sep Pak Ácida a fim de se determinar o valor de retenção máximo de ^{99}Mo pelos mesmos para esta condição experimental.

As unidades de concentração das soluções carga preparadas foram dadas em massa de Mo (mg) por unidade de dispositivo de retenção comercial utilizado, uma vez que o fabricante dos cartuchos não fornece a quantidade de material adsorvedor compactada no interior dos mesmos independentemente de sua natureza química (alumina ou resina).

Tabela 5.2.1- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pelos cartuchos comerciais em pH 5.

mgMo/cartucho	Capacidade de Retenção de ^{99}Mo (%)			
	QMA	QMA Light	Sep Pak Neutra	Sep Pak Ácida
0	88 ± 3	73 ± 2	99 ± 3	99 ± 3
0,5	88 ± 3	72 ± 2	100 ± 3	100 ± 3
1,0	87 ± 3	70 ± 2	99 ± 3	99 ± 3
3,0	(*)	(*)	98 ± 3	99 ± 3
5,0	(*)	(*)	96 ± 3	99 ± 3
6,0	(*)	(*)	87 ± 3	92 ± 3
8,0	(*)	(*)	84 ± 3	88 ± 3
10,0	(*)	(*)	72 ± 2	86 ± 3
15,0	(*)	(*)	70 ± 2	83 ± 3
20,0	(*)	(*)	69 ± 2	81 ± 2

(*) Valores não quantificados.

As curvas da Figura 5.2.1. evidenciam, que tanto os cartuchos comerciais de alumina do tipo Sep Pak Neutra quanto os cartuchos do tipo Sep Pak Ácida, apresentaram características adequadas de retenção de ^{99}Mo para valores de concentração até 6 e

8mgMo/cartucho, respectivamente, considerando-se como limite mínimo aceitável os resultados superiores a 90%, assim como levando-se em conta a faixa de erro percentual associada a cada uma das medidas.

Figura 5.2.1- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelos cartuchos de alumina em pH 5.

No entanto, como os cartuchos comerciais do tipo QMA e QMA Light não apresentaram valores de retenção de ^{99}Mo , bem como eficiência de eluição do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ adequados tanto no primeiro ensaio experimental realizado, no qual não se adicionou nenhuma quantidade em massa de molibdênio, quanto nos estudos seguintes, nos quais as massas de molibdênio adicionadas às soluções carga foram correspondentes a 0,5 e 1,0mg de Mo, optou-se por continuar analisando apenas as amostras coletadas a partir dos cartuchos comerciais de alumina, visto que estes mostraram-se materiais adsorvedores promissores.

Os ensaios realizados e descritos anteriormente envolvendo o estudo da capacidade de retenção de ^{99}Mo pelos cartuchos do tipo Sep Neutra e Ácida foram refeitos a fim de comprovar a reprodutibilidade dos resultados obtidos respeitando de maneira fiel a todas as condições experimentais também mencionadas.

Como esperado, os resultados oriundos a partir dos testes de reprodutibilidade mostraram comportamentos semelhantes aos observados pelas curvas da Figura 5.2.1, visto

que a média encontrada referente a capacidade de retenção por parte dos cartuchos de Sep Pak Neutra para concentrações de 0 a 5mgMo/cartucho foi da ordem de $96 \pm 3\%$, enquanto que para valores de concentração compreendidos na faixa desde 0 a 8mgMo por cartucho de Sep Pak Ácida, a média obtida foi em torno de $97 \pm 4\%$, comprovando a eficácia de retenção do ^{99}Mo por ambos os dispositivos comerciais de alumina do tipo Sep Pak.

O segundo ensaio experimental realizado está associado ao estudo da capacidade de retenção de ^{99}Mo pelos diversos materiais adsorvedores quando percoladas soluções carga contendo diferentes concentrações de molibdênio em condições experimentais variadas.

As amostras coletadas provenientes destes dispositivos foram analisadas e os valores referentes a quantidade de ^{99}Mo e de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ presentes nas soluções carga eluídas foram determinados com o auxílio do calibrador de dose.

As Tabelas 5.2.2 e 5.2.3 a seguir, apresentam os resultados obtidos referentes às amostras coletadas a partir dos cartuchos comerciais em meio ácido, para valores de pHs equivalentes a 3 e 1, nesta ordem.

Tabela 5.2.2- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pelos cartuchos comerciais em pH 3.

mgMo/cartucho	Capacidade de Retenção de ^{99}Mo (%)			
	QMA	QMA Light	Sep Pak Neutra	Sep Pak Ácida
1,0	96 ± 3	82 ± 2	98 ± 3	100 ± 3
5,0	91 ± 3	73 ± 2	96 ± 3	99 ± 3
10,0	87 ± 2	71 ± 2	70 ± 2	86 ± 2

Tabela 5.2.3- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pelos cartuchos comerciais em pH 1.

mgMo/cartucho	Capacidade de Retenção de ^{99}Mo (%)			
	QMA	QMA Light	Sep Pak Neutra	Sep Pak Ácida
1,0	99 ± 3	100 ± 3	97 ± 3	100 ± 3
5,0	98 ± 3	96 ± 3	95 ± 3	98 ± 3
10,0	88 ± 2	88 ± 3	68 ± 2	83 ± 2

As Figuras 5.2.2 e 5.2.3 apresentam as curvas de retenção de ^{99}Mo em função da quantidade em massa de molibdênio não radioativo adicionada às soluções carga antes das percolações para as concentrações de 1, 5 e 10mgMo/cartucho em meios ácidos (pH 3 e pH 1), evidenciando os valores de retenção máxima para cada um dos materiais estudados.

De acordo com os resultados encontrados, observou-se que para a condição experimental na qual o pH das soluções carga foi ajustado em 3, os cartuchos comerciais do tipo QMA Light apresentaram relativa melhora em termos de retenção quando comparados os valores obtidos em pH 5 para a concentração de 1mgMo/cartucho. No entanto com relação

aos demais cartuchos empregados, verificou-se que os mesmos ainda apresentaram menor eficácia de retenção para o ^{99}Mo independentemente da quantidade em massa de carregador adicionada, revelando dessa forma ser aquele que menos retém molibdênio entre a percolação das soluções carga e o primeiro processo de eluição com solução salina.

Os dispositivos de resina QMA mostraram-se materiais retentores de ^{99}Mo mais eficientes do que os cartuchos do tipo QMA Light para todas as concentrações estudadas, porém ainda muito inferiores aos dispositivos comerciais de alumina para valores em massa correspondentes a 1 e 5mg de molibdênio.

Os cartuchos de alumina Sep Pak Neutra mostraram ser muito eficientes para retenção de ^{99}Mo , porém apenas para concentrações iguais ou inferiores a 5mgMo/cartucho.

Entretanto, os cartuchos de alumina do tipo Sep Pak Ácida apresentaram eficácia de retenção de ^{99}Mo elevada para os mais baixos valores de concentração investigados e adequada ($\sim 90\%$) para a máxima quantidade de traçador adicionada às soluções carga, ressaltando que mesmo para esta nova condição experimental, ainda assim, constitui o melhor dispositivo comercial de retenção analisado.

Figura 5.2.2- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelos diferentes cartuchos comerciais em pH 3.

A variação do pH de 3 para 1 provocou alterações significativas quanto a capacidade

de retenção de ^{99}Mo pelos cartuchos comerciais de resina, mostrando que para esta nova condição experimental, os cartuchos de QMA e de QMA Light apresentaram eficiência de retenção adequada para qualquer valor de concentração estudado, enquanto que os cartuchos de alumina de Sep Pak Neutra mostraram uma queda acentuada para soluções carga percoladas contendo quantidades em massa equivalentes a 10mgMo, quando comparados aos resultados obtidos para as condições experimentais anteriores, nas quais ajustou-se o pH em 5.

Os cartuchos comerciais do tipo Sep Pak Ácida apresentaram elevada capacidade de retenção de ^{99}Mo para quase todas as concentrações analisadas, contudo seu comportamento também mostrou-se ligeiramente comprometido para o máximo valor em massa de Mo adicionada às soluções carga, uma vez que a capacidade de retenção observada para esta situação foi inferior até mesmo ao limite considerado apropriado (< 90 %).

Figura 5.2.3- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelos diferentes cartuchos comerciais em pH 1.

Outro fator importante a se considerar comum aos dois casos estudados reside na existência de uma relação de dependência entre a quantidade de ^{99}Mo retida pelos dispositivos comerciais de retenção e a quantidade de carregador (Mo) adicionada às soluções carga, de modo que com o aumento gradativo da quantidade do traçador, tem-se uma redução na capacidade de retenção para todos os cartuchos analisados, com exceção dos cartuchos do tipo Sep Pak Ácida que como mencionado anteriormente, apresentaram tal comportamento apenas

para a concentração máxima estudada.

5.2.2. COLUNAS CROMATOGRÁFICAS DE ALUMINA

Outro estudo, ainda utilizando-se alumina como material adsorvedor foi realizado, porém substituindo-se os protótipos comerciais de alumina (cartuchos) por colunas cromatográficas de vidro dotadas de placas porosas de retenção (G3) contendo em seu interior alumina na forma calcinada e ácida e por meio das quais, soluções carga preparadas com diferentes quantidades em massa de Mo, cujas concentrações variaram desde 0 a 10mgMo/gAl₂O₃, foram percoladas após serem submetidas a um processo de alteração de pH.

Os resultados encontrados mediante a utilização destas colunas cromatográficas nos ensaios experimentais realizados envolvendo a percolação de soluções carga, cujos pHs foram ajustados em 3 e posteriormente em 1, podem ser vistos nas Tabelas 5.2.4 e 5.2.5, respectivamente, as quais evidenciam a capacidade de retenção de ⁹⁹Mo em termos de atividade percentual pela alumina nas formas convencional e ácida para ambas as situações.

Tabela 5.2.4- Capacidade de retenção percentual de ⁹⁹Mo pelas aluminas calcinada e ácida em pH 3.

mgMo/g Al ₂ O ₃	Capacidade de Retenção de ⁹⁹ Mo (%)	
	Al ₂ O ₃ Calcinada	Al ₂ O ₃ Ácida
1,0	99 ± 3	100 ± 3
5,0	93 ± 3	99 ± 3
10,0	83 ± 2	99 ± 3

Tabela 5.2.5- Capacidade de retenção percentual de ⁹⁹Mo pelas aluminas calcinada e ácida em pH 1.

mgMo/g Al ₂ O ₃	Capacidade de Retenção de ⁹⁹ Mo (%)	
	Al ₂ O ₃ Calcinada	Al ₂ O ₃ Ácida
1,0	97 ± 3	100 ± 3
5,0	81 ± 2	99 ± 3
10,0	78 ± 2	100 ± 3

A Figura 5.2.4 a seguir apresenta as curvas experimentais encontradas referentes aos resultados obtidos a partir das amostras de soluções carga eluídas em meio ácido, para o valor de pH igual a 3, por meio da qual observa-se que a porcentagem de ⁹⁹Mo retida pela alumina ácida é superior a porcentagem de retenção da alumina calcinada para todos os valores de concentração estudados e se mantém praticamente constante independentemente da massa de molibdênio adicionada, ao passo que a Figura 5.2.5 mostra as curvas obtidas em pH 1.

Figura 5.2.4- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelas colunas cromatográficas de alumina em pH 3.

Figura 5.2.5- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelas colunas cromatográficas de alumina em pH 1.

No entanto, de acordo com a Figura 5.2.5, verifica-se que para a condição experimental, na qual o pH foi ajustado em 1, o comportamento da alumina calcinada convencional se mostrou comprometido para valores de concentração correspondentes a 5 e 10mgMo/gAl₂O₃, visto que a eficácia de retenção encontrada referente a essas amostras foi significativamente inferior ao valor considerado adequado, enquanto que a eficiência de retenção do ⁹⁹Mo pela alumina ácida permanece inalterado para as diferentes concentrações estudadas.

De modo muito semelhante a situação anteriormente estudada relacionada a análise da eficiência de retenção de ⁹⁹Mo pelos diferentes cartuchos comerciais disponíveis, observou-se novamente a existência de uma relação de dependência entre a retenção de ⁹⁹Mo e o material adsorvedor utilizado no preenchimento das colunas cromatográficas de alumina, de maneira que com o aumento da quantidade de traçador adicionada às soluções carga tem-se como consequência uma redução na capacidade de retenção pela alumina calcinada convencional, o que não ocorre nos casos envolvendo a alumina ácida.

5.2.2.1. COLUNAS CROMATOGRÁFICAS DE ALUMINA ÁCIDA (VOLUME TOTAL PERCOLADO)

Novos ensaios foram realizados ainda utilizando-se a alumina ácida como material adsorvedor, porém sendo adicionado um volume total de solução de ⁹⁹Mo correspondente a aproximadamente 5 mL às soluções de molibdênio não radiativo preparadas, cujos pHs foram mantidos em 5, de modo que as soluções carga contivessem, após a finalização de seu processo de manipulação, volumes correspondentes a 5,1 mL, visando-se detectar ou identificar alguma alteração relevante quanto ao comportamento das amostras eluídas em função desta nova condição experimental.

Desse modo, optou-se por analisar o comportamento das amostras eluídas obtidas decorrentes da percolação de soluções carga ao longo das colunas cromatográficas, cujas concentrações variaram desde 0 (sem adição de carregador) a 25mgMo/g Al₂O₃.

Posteriormente, os dados obtidos provenientes deste estudo foram comparados com os resultados encontrados quando percolados volumes equivalentes a 1,1mL apenas pelas colunas cromatográficas contendo alumina ácida, como evidencia a Tabela 5.2.6, a qual apresenta os valores médios encontrados para as duas situações experimentais. Vale a pena ressaltar que em ambos os ensaios realizados variou-se apenas a quantidade de ⁹⁹Mo acrescentado às soluções carga estudadas enquanto que a massa de traçador não-radioativo

(Mo) foi mantida constante durante todo o processo para as duas condições.

Tabela 5.2.6- Capacidade de retenção percentual de ^{99}Mo pela alumina ácida em pH 5 para condições experimentais distintas.

mgMo/g Al_2O_3	Capacidade de Retenção de ^{99}Mo (%)	
	Al_2O_3 Ácida	Al_2O_3 Ácida
	(Vol.Total Percolado = 5,1 mL)	(Vol.Total Percolado = 1,1 mL)
0	100 ± 3	100 ± 3
0,5	100 ± 3	100 ± 3
1,0	99 ± 3	100 ± 3
3,0	100 ± 3	100 ± 3
5,0	100 ± 3	100 ± 3
6,0	100 ± 3	99 ± 3
8,0	99 ± 3	100 ± 3
10,0	95 ± 3	96 ± 3
15,0	96 ± 3	95 ± 3
20,0	94 ± 3	93 ± 3
25,0	84 ± 3	84 ± 3

Figura 5.2.6- Curvas de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga preparadas com diferentes volumes e percoladas pelas colunas cromatográficas de alumina ácida em pH 5.

Os resultados encontrados quanto a este estudo revelaram, como indicam as curvas da Figura 5.2.6, que não houve nenhuma mudança significativa associada à quantidade de ^{99}Mo retida pela alumina ácida, uma vez que a porcentagem de retenção em termos de

atividade se manteve muito acima dos 90% para quase todas as concentrações analisadas, apresentando uma ligeira queda somente para o máximo valor estudado, característica que também foi constatada para a condição experimental na qual foram percoladas soluções carga de menor volume.

De maneira geral pode-se afirmar que a porcentagem de retenção de ^{99}Mo após a percolação das soluções carga ao longo das colunas cromatográficas contendo alumina sob a forma ácida se mostrou equivalente para as duas situações estudadas independentemente do volume total percolado.

Além disso, verificou-se que a média determinada para o mesmo intervalo de concentração para os diferentes volumes percolados de solução carga também não sofreu nenhuma alteração, sendo os dados obtidos para o maior e o menor volumes percolados correspondentes a $98 \pm 4\%$.

Ensaio adicionais posteriormente realizados para esta mesma condição experimental demonstraram comportamento semelhante por parte das soluções carga eluídas ao evidenciado pela Figura 5.2.6, sendo os valores médios de retenção de ^{99}Mo encontrados também para as concentrações de 0 a 20 mgMo/gAl₂O₃, em ambas as situações estudadas, novamente iguais a $98 \pm 4\%$, comprovando a reprodutibilidade do sistema.

5.2.3. COLUNAS CROMATOGRÁFICAS A BASE DE PZC

Como explicado anteriormente, em virtude da pouca quantidade de PZC disponível, apenas alguns ensaios experimentais foram realizados empregando-o como material adsorvedor e os resultados obtidos quanto a sua capacidade de retenção de ^{99}Mo comparados com o valor assegurado pelo fabricante, sendo este da ordem de aproximadamente 228,0mgMo/gPZC.

O primeiro estudo realizado envolveu a percolação de soluções carga preparadas com quantidades em massa equivalentes a 50mg de molibdênio não radioativo, pelas colunas cromatográficas contendo cerca de 0,5g de PZC em meio ácido, cujos valores de pHs foram ajustados na sequência para 2 e 5, de acordo com referências da literatura [33-35].

Em ambos os ensaios executados, verificou-se que a eficiência encontrada quanto a retenção de ^{99}Mo pelo PZC foi muito inferior ao valor recomendado, sendo os resultados obtidos experimentalmente para os valores de pH correspondentes a 2 e 5, da ordem de $37,2 \pm 0,5$ e $66 \pm 1\text{mgMo/gPZC}$, respectivamente.

Contudo, estudos adicionais realizados, os quais envolveram a percolação de

soluções carga contendo as mesmas quantidades de Mo ao longo de colunas cromatográficas preenchidas por PZC, porém agora em meio neutro (pH 7), evidenciam uma aumento na capacidade de retenção por parte do composto de poli-zircônio equivalente a 99 ± 2 e 96 ± 1 mgMo/gPZC, demonstrando dessa forma que o PZC não somente constitui um material adsorvedor muito eficaz para retenção de ^{99}Mo para valores de pH superiores a cinco, assim como apresenta um padrão de comportamento considerado regular, visto que a reprodutibilidade do experimento foi mantida para as amostras analisadas nessa condição experimental.

Uma das possíveis razões vinculadas à baixa eficiência de retenção de molibdênio por parte do composto de poli-zircônio observada em alguns dos ensaios descritos acima, pode estar associada à criação de canais preferenciais ao longo das colunas cromatográficas, em função da grande dimensão apresentada pelas partículas constituintes do próprio PZC quando comparadas aos grânulos dos demais materiais adsorvedores empregados, resultando em uma interação deficitária entre o molibdênio presente nas soluções cargas percoladas sob as formas não radioativa (Mo) e radioativa (^{99}Mo) e o material retentor, bem como associada ao valor de pH ajustado e também a utilização deste material adsorvedor sob a forma bruta na qual foi adquirido sem nenhum processo de tratamento prévio antes de seu uso.

Entretanto, torna-se salutar salientar que apesar do aumento observado quanto à capacidade de retenção de molibdênio por parte do composto de poli-zircônio para esta situação, ainda assim os resultados encontrados revelam a existência de uma discrepância considerável em relação ao valor máximo teórico esperado (ou atestado pelo fornecedor).

Por fim, os resultados referentes ao último ensaio experimental realizado, ainda relacionado ao emprego do PZC como material adsorvedor, o qual está associado à percolação de soluções carga pelas colunas cromatográficas novamente em pH 7 para concentrações equivalentes a 10, 30 e 50mgMo/0,5gPZC podem ser visualizados por meio da Tabela 5.2.7, a qual por sua vez discrimina as quantidades de molibdênio adicionadas às soluções carga, bem como a quantidade total retida pelo composto de poli-zircônio em termos percentual e mássico.

Tabela 5.2.7- Capacidade de retenção de ^{99}Mo pelo PZC em pH 7 para condições experimentais distintas.

mgMo/0,5g PZC	Capacidade de Retenção de ^{99}Mo	
	(%)	(mgMo/gPZC)
10,0	100 ± 3	$19,9 \pm 0,1$
30,0	99 ± 3	$59,1 \pm 0,6$
50,0	97 ± 3	97 ± 2

Observa-se a partir dos resultados encontrados, como evidencia a Figura 5.2.7, que a eficiência de retenção percentual de ^{99}Mo pelo PZC foi extremamente elevada, visto que foi superior a 95% em todos casos analisados. No entanto, considerando-se o intervalo de erro percentual associado a cada uma das medidas, observa-se que a melhor performance (ou desempenho) foi obtida para a situação correspondente a percolação em termos de massa a 10mg de molibdênio.

Todavia, apesar dos resultados obtidos para esta nova situação experimental serem superiores a de todos os outros resultados até o momento encontrados, seja utilizando-se cartuchos comerciais de alumina e de resina, colunas cromatográficas de aluminas calcinada e ácida, bem como empregando-se colunas cromatográficas a base de PZC em meio ácido, ainda assim, em alguns casos encontram-se aquém do limite atestado, uma vez que capacidade de retenção total observada foi inferior ao recomendado.

Figura 5.2.7- Curva de retenção de ^{99}Mo em função da massa de molibdênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelas colunas cromatográficas de PZC em pH 7.

Em virtude da escassez de PZC, ensaios experimentais nos quais soluções carga contendo, em termos de massa de molibdênio, cerca do valor máximo assegurado pelo fabricante, não puderam ser realizados a fim de constatar a real capacidade limite de retenção por parte deste adsorvedor.

5.2.4. COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES ADSORVEDORES

A Tabela 5.2.8 a seguir apresenta o resumo dos resultados quanto a capacidade de retenção de ^{99}Mo pelos diferentes materiais adsorvedores utilizados nas diversas condições experimentais estudadas.

Tabela 5.2.8- Capacidade de retenção de molibdênio em mgMo/cartucho⁽¹⁾, mgMo/gAl₂O₃⁽²⁾ e em mgMo/gPZC⁽³⁾ para as diferentes condições experimentais analisadas.

Adsorvedor	pH = 1	pH = 2	pH = 3	pH = 5	pH = 7
QMA ⁽¹⁾	10	(*)	10	~ 1	(*)
QMA Light ⁽¹⁾	~ 10	(*)	baixo	baixo	(*)
Sep Pak Neutra ⁽¹⁾	< 10	(*)	< 10	~ 6	(*)
Sep Pak Ácida ⁽¹⁾	< 10	(*)	~ 10	~ 8	(*)
Alumina Ácida ⁽²⁾	> 10	(*)	> 10	< 25	(*)
Alumina Calcinada ⁽²⁾	< 5	(*)	< 10	(*)	(*)
PZC ⁽³⁾	(*)	> 50	(*)	> 50	> 50

(*) Valores não quantificados.

Os cartuchos de resina polimérica do tipo QMA e QMA Light apresentam capacidade de retenção para o ^{99}Mo superior aos demais dispositivos comerciais empregados apenas para pH 1.

Os cartuchos comerciais de Sep Pak Neutra apresentam menor capacidade de retenção de ^{99}Mo do que os dispositivos de Sep Pak Ácida para quase todas as condições estudadas com exceção dos ensaios realizados novamente para o menor valor de pH.

Com relação as colunas cromatográficas de alumina, verifica-se de maneira análoga, que a eficácia de retenção para o molibdênio é maior por parte da alumina ácida frente a alumina calcinada independentemente do valor de pH ajustado.

Entretanto, ainda com base na mesma tabela, observa-se também que dentre todos os dispositivos de retenção analisados tanto de resina quanto de alumina calcinada e ácida, o composto de poli zircônio constitui o material adsorvedor que melhor retém o molibdênio.

5.3. PERFIL DE ELUIÇÃO DO ^{99m}Tc

A seguir estão apresentados os resultados quanto aos perfis de eluição de ^{99m}Tc para as melhores condições experimentais observadas.

A Tabela 5.3.1 evidencia os valores médios encontrados referentes à eficiência de eluição do ^{99m}Tc para as amostras coletadas decorrentes do primeiro processo de eluição com

solução salina cerca de 24 horas após o processo de percolação das soluções carga contendo diferentes concentrações de traçador (molibdênio não-radioativo) em meio ácido (pH 5), quando empregados cartuchos comerciais de retenção como materiais adsorvedores.

Tabela 5.3.1- Eficiência de eluição do ^{99m}Tc obtida a partir dos cartuchos comerciais em pH 5.

mgMo/cartucho	Eficiência de Eluição ^{99m}Tc (%)			
	QMA	QMA Light	Sep Pak Neutra	Sep Pak Ácida
0	87 ± 3	76 ± 2	92 ± 3	94 ± 3
0,5	88 ± 3	77 ± 2	92 ± 3	92 ± 3
1	87 ± 3	75 ± 2	92 ± 3	95 ± 3
3	(*)	(*)	92 ± 3	94 ± 3
5	(*)	(*)	91 ± 3	94 ± 3
6	(*)	(*)	91 ± 3	94 ± 3
8	(*)	(*)	90 ± 3	94 ± 3
10	(*)	(*)	89 ± 3	93 ± 3
15	(*)	(*)	86 ± 3	91 ± 3
20	(*)	(*)	84 ± 3	90 ± 3

(*) Valores não quantificados.

Ainda de acordo com os resultados mostrados pela mesma tabela, verifica-se que por meio do emprego dos cartuchos comerciais de Sep Pak Ácida, todas as amostras coletadas de ^{99m}Tc apresentaram características excelentes de eficiência de eluição para quantidades em massa de carregador adicionado até 8mg de molibdênio, sendo os valores encontrados superiores a 95%, ao passo que as concentrações adicionais investigadas apresentaram características adequadas de eluição (> 90%), o que não ocorreu para os demais cartuchos de retenção, visto que os dispositivos de Sep Pak Neutra apresentaram comprometimento quanto a sua eficiência de eluição para concentrações acima de 10mgMo/cartucho, assim como os cartuchos de resina, QMA e QMA Light, que apresentaram baixa eficácia de eluição indiferentemente da quantidade de material traçador adicionado para todas as situações estudadas.

A Figura 5.3.1, por sua vez, revela o comportamento observado para todas as amostras eluídas mediante percolação com solução salina pelos cartuchos comerciais de retenção Sep Pak Neutra após a coleta das soluções carga eluídas, indicando o rendimento de eluição em termos percentual para cada fração de volume coletado, enquanto que a Figura 5.3.2 mostra o padrão encontrado para os cartuchos de Sep Pak Ácida.

Com base ainda nos mesmos gráficos verifica-se, de maneira geral, que para as duas situações experimentais analisadas, o padrão de comportamento observado não sofreu nenhuma alteração relevante em função da massa de Mo adicionada, sugerindo um perfil de eluição reprodutível, ideal para um sistema gerador.

Figura 5.3.1- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{99m}Tc em pH 5 pelos cartuchos de Sep Pak Neutra.

Figura 5.3.2- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{99m}Tc em pH 5 pelos cartuchos de Sep Pak Ácida.

De acordo com as curvas apresentadas pelas Figuras 5.3.3 e 5.3.4, pode-se visualizar os resultados encontrados quanto aos rendimentos de eluição de ^{99m}Tc para a alumina calcinada convencional em pH 3, assim como para a alumina ácida em pH 5, ao passo que a Figura 5.3.5 revela o comportamento encontrado quando empregado o composto de polizircônio como material adsorvedor em meio neutro.

Figura 5.3.3- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{99m}Tc em pH 3 pelas colunas cromatográficas de alumina calcinada.

Comparando-se o gráfico obtido para a alumina calcinada convencional com as curvas encontradas para os cartuchos de retenção de Sep Pak, constata-se que o emprego deste adsorvedor em substituição aos dispositivos comerciais, reduziu de forma significativa a quantidade de ^{99m}Tc eluída nas duas primeiras alíquotas, visto que para os demais casos estudados este valor encontrava-se por volta dos 55% e para esta nova situação experimental encontra-se abaixo dos 40%.

Entretanto, tal fato não influenciou o perfil de eluição geral das amostras. Portanto, pode-se afirmar que de maneira análoga aos casos apresentados anteriormente, observa-se novamente um perfil de eluição de ^{99m}Tc padrão para todos os volumes eluídos que não sofre alteração de acordo com o acréscimo de material traçador às soluções carga.

Figura 5.3.4- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{99m}Tc em pH 5 pelas colunas cromatográficas de alumina ácida.

Figura 5.3.5- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{99m}Tc em pH 7 pelas colunas cromatográficas de PZC.

Por meio da curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído para o PZC, verifica-se que apesar do padrão de comportamento encontrado apresentar as mesmas características observadas nas outras situações estudadas, as três primeiras alíquotas extraídas contém uma quantidade de ^{99m}Tc superior às demais analisadas, sendo esta da ordem de aproximadamente 85%, sugerindo que a utilização deste material adsorvedor aumenta a eficiência de separação do tecnécio por volume coletado.

5.4. CAPACIDADE DE RETENÇÃO DE ^{188}W

5.4.1. CARTUCHOS COMERCIAIS

No estudo relacionado quanto a capacidade de retenção de ^{188}W pelos dispositivos comerciais, decidiu-se por analisar apenas as amostras eluídas oriundas dos cartuchos de alumina de Sep Pak Ácida, uma vez que estes se mostraram ser os dispositivos que retém de modo mais eficiente o ^{99}Mo , bem como em virtude da disponibilidade escassa do ^{188}W .

A Tabela 5.4.1 evidencia os principais resultados encontrados para esta nova condição experimental, na qual soluções carga foram preparadas com quantidades distintas de traçador de tungstênio e seus pHs ajustados em 7 de acordo com recomendações extraídas da literatura [32].

Tabela 5.4.1- Capacidade de retenção de ^{188}W pelos cartuchos comerciais de alumina ácida (SPA) em meio neutro para diferentes concentrações de solução carga.

mgW/cartucho	Capacidade de Retenção de ^{188}W (%)
	Sep Pak Ácida
1	58 ± 1
2	57 ± 1
4,5	56 ± 1

A partir da Figura 5.4.1, a qual retrata o comportamento observado para as amostras eluídas de ^{188}W quando percoladas soluções carga contendo diferentes concentrações de W pelos cartuchos comerciais de Sep Pak Ácida, verifica-se que a capacidade de retenção de ^{188}W se manteve praticamente constante para as três situações estudadas, sendo o valor médio encontrado da ordem de 57%, não apresentando alterações significativas com o aumento de traçador adicionado às mesmas.

Figura 5.4.1- Curva de retenção de ^{188}W em função da massa de tungstênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelos cartuchos de Sep Pak Ácida em pH 7.

5.4.2. COLUNAS CROMATOGRÁFICAS DE ALUMINA

O último ensaio experimental realizado, como revela a Tabela 5.4.2, está associado ao estudo da capacidade de retenção do ^{188}W quando empregada alumina sob as formas calcinada e ácida como material adsorvedor junto às colunas cromatográficas e por meio da qual pode-se visualizar os resultados obtidos para ambas as situações.

Tabela 5.4.2- Capacidade de retenção de ^{188}W pela alumina nas formas calcinada e ácida em meio neutro para diferentes concentrações de solução carga.

mgW/g Al_2O_3	Capacidade de Retenção ^{188}W (%)	
	Al_2O_3 Calcinada	Al_2O_3 Ácida
1	58 ± 1	65 ± 1
2	57 ± 1	63 ± 1
4,5	56 ± 1	60 ± 1

De acordo com as curvas da Figura 5.4.2, observa-se que após a lavagem das colunas cromatográficas contendo alumina nas formas calcinada e ácida com solução salina, em média, apenas 57% do tungstênio foram retidos pela alumina calcinada, enquanto que 63%

foram retidos pela alumina ácida.

Figura 5.4.2- Curvas de retenção de ^{188}W em função da massa de tungstênio (não radioativo) adicionada às soluções carga percoladas pelas colunas cromatográficas de alumina calcinada e ácida em pH 7.

Ainda de acordo com o mesmo gráfico, pode-se verificar que a capacidade de retenção de ^{188}W pelas aluminas calcinada e ácida é significativamente menor do que a capacidade de retenção observada para o ^{99}Mo quando empregados os mesmos materiais adsorvedores.

A capacidade de retenção pela alumina calcinada se manteve entre 50 e 60% para todas as concentrações de ^{188}W percoladas, ao passo que a eficiência de retenção pela alumina ácida foi superior a 60% para as concentrações de 1 e 2mgW/gAl₂O₃.

De modo análogo aos casos estudados para as amostras de ^{99}Mo , constatou-se novamente a existência da relação de dependência entre a diminuição da capacidade de retenção do material radioativo pelo material adsorvedor utilizado em função do aumento da massa de traçador adicionado mesmo em um meio neutro, entretanto, este fenômeno não foi observado para a alumina calcinada.

A partir desta mesma comparação, verificou-se também que em nenhuma das amostras analisadas contendo tungstênio radioativo, obteve-se uma eficiência de retenção deste material por parte dos diferentes adsorvedores, sequer adequada, ou seja, da ordem de 90%.

5.4.3. COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES ADSORVEDORES

A Tabela 5.4.3 a seguir apresenta o resumo dos resultados quanto a capacidade de retenção de ^{188}W pelos diferentes materiais adsorvedores utilizados nas diversas condições experimentais descritas anteriormente.

Tabela 5.4.3- Capacidade de retenção de tungstênio em mgW/cartucho⁽¹⁾ e em mgW/gAl₂O₃⁽²⁾ para as diferentes condições experimentais analisadas.

Adsorvedor	pH = 7
Sep Pak Ácida ⁽¹⁾	< 1
Alumina Ácida ⁽²⁾	~ 1
Alumina Calcinada ⁽²⁾	< 1

Com base nos ensaios realizados, observa-se que em meio neutro ocorre um comprometimento em termos quantitativos da capacidade de retenção de tungstênio (^{188}W) quando utilizados tanto os cartuchos comerciais do tipo Sep Pak Ácida, quanto a alumina sob a forma calcinada, visto que os melhores resultados encontrados referentes a este estudo demonstram que cerca de 58% do traçador radioativo permanece retido no interior dos dispositivos para uma massa equivalente a 1 mg de W em ambos os casos estudados.

No entanto, com relação as colunas cromatográficas de alumina ácida, verifica-se um aumento quanto a eficácia de retenção para o mesmo valor de concentração, sendo este condizente com os valores citados na literatura e da ordem de 65% [32].

5.5. PERFIL DE ELUIÇÃO DO ^{188}Re

De acordo com a literatura, o rendimento de eluição observado para amostras contendo ^{188}Re é significativamente inferior ao rendimento de eluição normalmente encontrada para as amostras de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, podendo variar em média de 70 a 80% tanto na percolação das soluções carga quanto nas eluições simples com solução salina [32, 42, 44].

A Tabela 5.5.1 a seguir, evidencia os valores encontrados referentes à eficiência de eluição do ^{188}Re para o conjunto de amostras eluídas provenientes apenas do primeiro processo de eluição com solução salina cerca de 48 horas após o processo de percolação das soluções carga contendo diferentes concentrações de traçador não radioativo em meio neutro (pH 7), quando empregados cartuchos comerciais de retenção a base de alumina ácida (SPA) como material adsorvedor.

Tabela 5.5.1- Eficiência de eluição para o ^{188}Re obtida a partir dos cartuchos comerciais de Sep Pak Ácida em meio neutro.

mgW/cartucho	Eficiência de Eluição ^{188}Re (%)
	Sep Pak Ácida
1	58 ± 1
2	60 ± 1
4,5	62 ± 1

Ainda com base na mesma tabela, pode-se verificar que para as três situações estudadas a eficiência de eluição de ^{188}Re não sofreu nenhuma alteração significativa em função da diferença de material traçador percolado pelos diferentes cartuchos de Sep Pak Ácida.

A Figura 5.5.1 por sua vez, apresenta as curvas construídas para esta situação experimental em termos de rendimento de eluição em função do volume total coletado para cada um dos conjuntos analisados, de tal modo que para uma única sequência de amostras eluídas, pode-se verificar a contribuição individual de cada alíquota no total obtido.

Figura 5.5.1- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{188}Re para o primeiro processo de eluição com solução salina em pH 7 pelos cartuchos comerciais de Sep Pak Ácida.

Os ensaios experimentais realizados envolvendo tanto alumina calcinada quanto alumina ácida revelaram como indica a Tabela 5.5.2, que quanto maior a massa de ^{188}W

acrescida por grama de alumina, maior a eficiência de eluição, porém este comportamento não se mantém reprodutível para as eluições seguintes.

Tabela 5.5.2- Rendimento de eluição médio para o ^{188}Re obtida a partir das colunas cromatográficas de alumina em meio neutro.

mgW/gAl ₂ O ₃	Eficiência de Eluição ^{188}Re (%)	
	Al ₂ O ₃ Calcinada	Al ₂ O ₃ Ácida
1	62 ± 1	70 ± 2
2	64 ± 1	70 ± 2
4,5	68 ± 2	84 ± 2

Verificou-se ainda que a eficiência obtida em função da percolação de solução salina para massas correspondentes a 1 e 2mg de ^{188}W pelas colunas de alumina convencional encontra-se muito abaixo do intervalo mencionado pela literatura.

Os resultados também mostram que o emprego da alumina ácida como adsorvedor, resultou em uma maior eficiência de eluição de ^{188}Re para todas as concentrações analisadas, quando comparados aos valores encontrados para a alumina calcinada convencional.

Em linhas gerais, torna-se fácil constatar que a utilização da alumina ácida frente aos cartuchos de Sep Pak Ácida e à alumina calcinada convencional, influi de forma positiva na performance das amostras coletadas, uma vez que eleva a eficiência média de eluição de ^{188}Re para valores da ordem de 73% para as mais baixas concentrações e para cerca de 84% para a mais alta concentração estudada, coincidindo com os resultados citados por outros estudos relacionados ao assunto.

O gráfico de rendimento de eluição de ^{188}Re versus volume total eluído apresentado pela Figura 5.5.2, o qual evidencia o comportamento observado para alumina calcinada quando extraídas amostras mediante percolação com solução salina durante apenas o primeiro processo de eluição, revela mais uma vez que a partir da coleta da terceira alíquota, cujo volume corresponde a 3 mL, obtém-se um rendimento de eluição de ^{188}Re de cerca de 78% para as diferentes concentrações analisadas.

A Figura 5.5.3 mostra que em pH 7, as amostras contendo ^{188}Re coletadas pelas colunas cromatográficas de alumina ácida para o primeiro processo de eluição, apresentam praticamente a mesma distribuição em termos de porcentagem de ^{188}Re extraído por unidade de volume, para todas as alíquotas analisadas do que a observada pela alumina calcinada convencional, demonstrando mais uma vez que não houve alteração no perfil de eluição.

Figura 5.5.2- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{188}Re para o primeiro processo de eluição com solução salina em pH 7 pelas colunas cromatográficas de alumina calcinada.

Figura 5.5.3- Curva de rendimento de eluição em função do volume total eluído de ^{188}Re para o primeiro processo de eluição com solução salina em pH 7 pelas colunas cromatográficas de alumina ácida.

5.6. CONTROLE DE QUALIDADE

Os testes de controle de qualidade realizados nas amostras de soluções carga eluídas, assim como nas soluções extraídas por meio da percolação com solução salina em todos os ensaios experimentais descritos anteriormente visando-se determinar o grau de pureza radionuclídica e radioquímica das mesmas, mostraram que não houve contaminação significativa por molibdênio (Mo) e tecnécio no estado coloidal (TcO_2) e nem por tungstênio (W), assim como pela espécie química coloidal de rênio (ReO_2) em nenhum dos casos estudados.

Todavia, tanto as amostras eluídas oriundas dos processos de percolação das soluções carga de molibdênio em meio ácido (pH 2) quanto as amostras provenientes da percolação das soluções carga de tungstênio em meio neutro pelas colunas cromatográficas de PZC e de alumina calcinada, respectivamente, apresentaram valores quanto a contaminação por molibdênio e por alumínio bastante elevados quando comparados aos resultados obtidos para os demais materiais adsorvedores, sendo estes muito próximos aos dos valores limites recomendados pela farmacopéia americana.

As Tabelas 5.6.1 a 5.6.9 na sequência, apresentam o máximo valor encontrado referente aos resultados experimentais obtidos relacionados a cada um dos elementos (ou impurezas) individualmente analisados para as amostras de tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) e de rênio (^{188}Re), nesta ordem, para os diferentes valores de pH ajustados.

As incertezas experimentais associadas a cada uma das medidas realizadas envolvendo as amostras de tecnécio a partir das técnicas analíticas de controle radionuclídico, radioquímico e químico foram baixas, tanto para os dispositivos comerciais de retenção quanto para as aluminas calcinada e ácida, sendo inferiores a $0,007 \text{ kBq}^{99}\text{Mo}/\text{MBq}^{99\text{m}}\text{Tc}$, 0,6 % de TcO_2 e $0,7 \mu\text{gAl}/\text{mL}$, respectivamente.

No entanto, para as amostras eluídas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oriundas das colunas cromatográficas contendo PZC, as incertezas relacionadas às medidas obtidas quanto aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica foram menores que $0,09 \text{ kBq}^{99}\text{Mo}/\text{MBq}^{99\text{m}}\text{Tc}$ para valores de pH correspondentes a 2 e 5 e inferiores a $0,008 \text{ kBq}^{99}\text{Mo}/\text{MBq}^{99\text{m}}\text{Tc}$ para o valor de pH 7, ao passo que para os testes radioquímicos obteve-se incertezas abaixo de 0,9 % de TcO_2 .

Com relação as amostras de ^{188}Re constatou-se que as incertezas encontradas foram inferiores a $0,05 \text{ kBq}^{188}\text{W}/\text{MBq}^{188}\text{Re}$, 0,6 % de ReO_2 e $0,9 \mu\text{gAl}/\text{mL}$ para todas as situações estudadas.

Tabela 5.6.1- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pelos cartuchos de resina QMA em diferentes meios foram submetidas.

Concentração (mgMo/cartucho)	Radionuclídico (kBq ⁹⁹ Mo/MBq ^{99m} Tc)			Radioquímico (% TcO ₂)			Químico (µgAl/mL)		
	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5
0	(*)	(*)	< 0,05	(*)	(*)	< 1,48	(*)	(*)	< 6,16
0,5	(*)	(*)	< 0,05	(*)	(*)	< 1,56	(*)	(*)	< 6,48
1,0	< 0,08	< 0,07	< 0,06	< 1,60	< 1,64	< 1,61	< 5,24	< 5,19	< 6,51
3,0	(*)	(*)	< 0,06	(*)	(*)	< 1,68	(*)	(*)	< 6,60
5,0	< 0,08	< 0,07	< 0,06	< 2,19	< 1,98	< 1,74	< 5,67	< 5,54	< 6,86
6,0	(*)	(*)	< 0,06	(*)	(*)	< 1,85	(*)	(*)	< 6,94
8,0	(*)	(*)	< 0,06	(*)	(*)	< 1,90	(*)	(*)	< 7,02
10,0	< 0,10	< 0,08	< 0,07	< 2,76	< 2,47	< 2,01	< 5,78	< 5,83	< 7,13
15,0	(*)	(*)	< 0,07	(*)	(*)	< 2,27	(*)	(*)	< 7,29
20,0	(*)	(*)	< 0,08	(*)	(*)	< 2,46	(*)	(*)	< 8,15

(*) Valores não quantificados.

Tabela 5.6.2- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pelos cartuchos de resina QMA Light em diferentes meios foram submetidas.

Concentração (mgMo/cartucho)	Radionuclídico (kBq ⁹⁹ Mo/MBq ^{99m} Tc)			Radioquímico (% TcO ₂)			Químico (µgAl/mL)		
	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5
0	(*)	(*)	< 0,05	(*)	(*)	< 1,59	(*)	(*)	< 6,50
0,5	(*)	(*)	< 0,06	(*)	(*)	< 1,64	(*)	(*)	< 6,57
1,0	< 0,06	< 0,06	< 0,06	< 1,58	< 1,67	< 1,73	< 5,00	< 5,22	< 6,60
3,0	(*)	(*)	< 0,06	(*)	(*)	< 1,77	(*)	(*)	< 6,55
5,0	< 0,06	< 0,07	< 0,06	< 2,16	< 2,00	< 1,85	< 5,44	< 5,55	< 6,96
6,0	(*)	(*)	< 0,07	(*)	(*)	< 1,93	(*)	(*)	< 7,05
8,0	(*)	(*)	< 0,08	(*)	(*)	< 1,98	(*)	(*)	< 7,11
10,0	< 0,08	< 0,08	< 0,09	< 2,80	< 2,52	< 2,10	< 5,50	< 5,91	< 7,29
15,0	(*)	(*)	< 0,10	(*)	(*)	< 2,12	(*)	(*)	< 8,10
20,0	(*)	(*)	< 0,10	(*)	(*)	< 2,51	(*)	(*)	< 8,36

(*) Valores não quantificados.

Tabela 5.6.3- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pelos cartuchos de alumina Sep Pak Neutra em diferentes meios foram submetidas.

Concentração (mgMo/cartucho)	Radionuclídico (kBq ⁹⁹ Mo/MBq ^{99m} Tc)			Radioquímico (% TcO ₂)			Químico (µgAl/mL)		
	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5
0	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,34	(*)	(*)	< 6,00
0,5	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,42	(*)	(*)	< 6,24
1,0	< 0,07	< 0,07	< 0,03	< 1,72	< 1,70	< 1,45	< 5,03	< 4,99	< 6,49
3,0	(*)	(*)	< 0,03	(*)	(*)	< 1,59	(*)	(*)	< 6,51
5,0	< 0,07	< 0,07	< 0,03	< 2,17	< 1,67	< 1,66	< 5,11	< 5,10	< 6,51
6,0	(*)	(*)	< 0,03	(*)	(*)	< 1,74	(*)	(*)	< 6,60
8,0	(*)	(*)	< 0,04	(*)	(*)	< 1,85	(*)	(*)	< 6,71
10,0	< 0,07	< 0,07	< 0,05	< 2,84	< 2,36	< 2,08	< 5,30	< 5,25	< 6,99
15,0	(*)	(*)	< 0,05	(*)	(*)	< 2,20	(*)	(*)	< 7,04
20,0	(*)	(*)	< 0,06	(*)	(*)	< 2,43	(*)	(*)	< 7,38

(*) Valores não quantificados.

Tabela 5.6.4- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pelos cartuchos de alumina Sep Pak Ácida em diferentes meios foram submetidas.

Concentração (mgMo/cartucho)	Radionuclídico (kBq ⁹⁹ Mo/MBq ^{99m} Tc)			Radioquímico (% TcO ₂)			Químico (µgAl/mL)		
	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5
0	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,27	(*)	(*)	< 5,28
0,5	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,30	(*)	(*)	< 5,34
1,0	< 0,06	< 0,06	< 0,02	< 1,74	< 1,68	< 1,36	< 5,00	< 4,95	< 5,49
3,0	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,51	(*)	(*)	< 5,50
5,0	< 0,07	< 0,06	< 0,03	< 2,15	< 1,69	< 1,56	< 5,15	< 5,00	< 5,68
6,0	(*)	(*)	< 0,03	(*)	(*)	< 1,67	(*)	(*)	< 5,92
8,0	(*)	(*)	< 0,03	(*)	(*)	< 1,68	(*)	(*)	< 6,00
10,0	< 0,07	< 0,06	< 0,04	< 2,79	< 2,35	< 1,75	< 5,29	< 5,15	< 6,30
15,0	(*)	(*)	< 0,05	(*)	(*)	< 1,90	(*)	(*)	< 6,45
20,0	(*)	(*)	< 0,06	(*)	(*)	< 2,37	(*)	(*)	< 6,67

(*) Valores não quantificados.

Tabela 5.6.5- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pela alumina calcinada convencional em diferentes meios foram submetidas.

Concentração (mgMo/gAl ₂ O ₃)	Radionuclídico (kBq ⁹⁹ Mo/MBq ^{99m} Tc)		Radioquímico (% TcO ₂)		Químico (µgAl/mL)	
	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5
0	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,12
0,5	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,20
1,0	< 0,06	< 0,06	< 0,02	< 1,98	< 1,50	< 1,22
3,0	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,51
5,0	< 0,07	< 0,06	< 0,03	< 2,00	< 1,44	< 1,56
6,0	(*)	(*)	< 0,03	(*)	(*)	< 1,64
8,0	(*)	(*)	< 0,03	(*)	(*)	< 1,67
10,0	< 0,07	< 0,06	< 0,04	< 2,53	< 2,10	< 1,71
15,0	(*)	(*)	< 0,04	(*)	(*)	< 1,75
20,0	(*)	(*)	< 0,05	(*)	(*)	< 1,82
25,0	(*)	(*)	< 0,06	(*)	(*)	< 1,88

(*) Valores não quantificados.

Tabela 5.6.6- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pela alumina ácida em diferentes meios foram submetidas.

Concentração (mgMo/gAl ₂ O ₃)	Radionuclídico (kBq ⁹⁹ Mo/MBq ^{99m} Tc)		Radioquímico (% TcO ₂)		Químico (µgAl/mL)	
	pH = 1	pH = 3	pH = 5	pH = 1	pH = 3	pH = 5
0	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,01
0,5	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,15
1,0	< 0,06	< 0,06	< 0,02	< 1,98	< 1,50	< 1,19
3,0	(*)	(*)	< 0,02	(*)	(*)	< 1,28
5,0	< 0,06	< 0,06	< 0,03	< 2,00	< 1,44	< 1,31
6,0	(*)	(*)	< 0,03	(*)	(*)	< 1,48
8,0	(*)	(*)	< 0,03	(*)	(*)	< 1,52
10,0	< 0,07	< 0,06	< 0,04	< 2,53	< 2,10	< 1,69
15,0	(*)	(*)	< 0,04	(*)	(*)	< 1,70
20,0	(*)	(*)	< 0,05	(*)	(*)	< 1,73
25,0	(*)	(*)	< 0,05	(*)	(*)	< 1,76

(*) Valores não quantificados.

Tabela 5.6.7- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ^{99m}Tc pelo PZC em diferentes meios foram submetidas.

Concentração (mgMo/0,5gPZC)	Radionuclídico (kBq ⁹⁹ Mo/MBq ^{99m} Tc)		Radioquímico (% TcO ₂)	
	pH = 2	pH = 5	pH = 2	pH = 7
100,0	< 0,15	< 0,11	< 2,50	< 2,00
110,0	(*)	(*)	(*)	(*)
130,0	(*)	(*)	(*)	(*)
150,0	(*)	(*)	(*)	(*)

(*) Valores não quantificados.

Tabela 5.6.8- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ¹⁸⁸Re pelos cartuchos de alumina Sep Pak Ácida em meio neutro foram submetidas.

Concentração (mgW/cartucho)	Radionuclídico (kBq ¹⁸⁸ W/MBq ¹⁸⁸ Re)	Radioquímico (% ReO ₂)	Químico (µgAl/mL)
1	< 0,10	< 2,98	< 9,40
2	< 0,11	< 2,95	< 9,33
4,5	< 0,11	< 2,96	< 9,10

Tabela 5.6.9- Resultados referentes aos testes de controle de qualidade de natureza radionuclídica, radioquímica e química aos quais as amostras eluídas de ¹⁸⁸Re pelas colunas cromatográficas de alumina calcinada convencional e ácida em meio neutro foram submetidas.

Concentração (mgW/gAl ₂ O ₃)	Radionuclídico (kBq ¹⁸⁸ W/MBq ¹⁸⁸ Re)		Radioquímico (% ReO ₂)		Químico (µgAl/mL)	
	Al ₂ O ₃ Calcinada	Al ₂ O ₃ Ácida	Al ₂ O ₃ Calcinada	Al ₂ O ₃ Ácida	Al ₂ O ₃ Calcinada	Al ₂ O ₃ Ácida
1	< 0,12	< 0,09	< 2,45	< 2,30	< 12,16	< 7,59
2	< 0,12	< 0,09	< 2,39	< 2,25	< 10,64	< 7,36
4,5	< 0,10	< 0,07	< 2,41	< 2,20	< 8,91	< 7,27

6. CONCLUSÕES

6.1. SISTEMAS GERADORES DE ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Como observado a capacidade de retenção dos cartuchos de QMA são os mais baixos, sendo pior para os dispositivos de QMA Light em pHs 3 e 5, que possuem uma menor quantidade de resina.

Como esperado, os cartuchos de Sep Pak Ácida apresentam maior capacidade de retenção de ^{99}Mo do que os dispositivos de Sep Pak Neutra, pois a adsorção de molibdênio pelo óxido de alumínio (Al_2O_3) é favorecida em pHs mais baixos.

A alumina ácida por sua vez possui maior capacidade do que a alumina calcinada e se mostra uma opção interessante a ser empregada na produção rotineira dos sistemas geradores do IPEN.

Apesar da capacidade do PZC encontrada ser menor que a capacidade relatada em outros trabalhos, ainda assim é consideravelmente superior a dos outros materiais analisados.

De modo geral, a eficiência de eluição do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ manteve-se próxima a 100% para os geradores preparados com aluminas calcinada e ácida, ao passo que para os cartuchos do tipo QMA e QMA Light, os resultados obtidos foram menores que 90 e 80%, respectivamente.

Os cartuchos de Sep Pak Ácida e de Sep Pak Neutra apresentaram eficiência de eluição por volta de 90% e mais reprodutivos para a Sep Pak Ácida. Em geral, as eficiências de eluição são maiores para valores de pH mais baixos.

Os perfis de eluição observados em todas as amostras analisadas indicaram que em meio ácido (pH 5) a quantidade de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eluída, quando empregados os cartuchos comerciais do tipo Sep Pak ou as aluminas ácida e calcinada, foi superior a 90% indiferentemente da massa de traçador adicionada, o que não ocorreu para os cartuchos de Sep Pak Neutra que apresentaram eficiência de eluição inferior a 90% para os mais altos valores de concentração

estudados, nem para os dispositivos de QMA e QMA Light que apresentaram resultados inferiores ao mesmo em todos os ensaios realizados.

6.2. SISTEMAS GERADORES DE ^{188}W - ^{188}Re

No que diz respeito aos resultados encontrados quanto à capacidade de retenção para o ^{188}W , observou-se que para a condição experimental na qual percolou-se cerca de 1mg de ^{188}W pelas colunas cromatográficas contendo alumina ácida em meio neutro obteve-se a maior eficiência de retenção.

Os cartuchos de Sep Pak Ácida por sua vez, apresentaram eficiência de retenção para o ^{188}W inferior ao observado para a alumina sob a forma ácida para todas as situações analisadas e equivalente tanto em termos numéricos quanto ao caráter reprodutível ao dos resultados obtidos para a alumina calcinada.

Com relação às amostras de tungstênio, verifica-se que para os mais baixos valores de concentração estudados obteve-se uma eficiência de eluição correspondente a 70% e que os melhores resultados foram obtidos mediante percolação de solução salina pelas colunas cromatográficas de alumina ácida contendo aproximadamente 4,5 mgW.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIETO, R. C. *Estudos do Efeito da Irradiação em um Reator Nuclear, de Alvos Contendo Mo Utilizados para o Preparo do Gel de ^{99}Mo , Material Constituinte dos Geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc* . Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2004.
2. ZIESSMAN, H. A., MALLEY, J. P. O., *Los Requisitos en Radiologia: Medicina Nuclear*, 1ª Edição, Ed. Harcourt Brace S. A., 2007.
3. SILVA, N. C. *Estudo e Otimização das Condições de Preparo do Gel de Molibdato de Zircônio Usado nos Geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc* . Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2001.
4. THRALL, J. H., ZIESSMAN, H. A. *Medicina Nuclear*, 2ª Edição, Ed. Guanabara Koogan, pp. 50-58, 1995.
5. LOPES, P. R. C. *Estudo da Eluição de Sistemas Geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc Produzidos no IPEN-CNEN/SP*. Monografia (Projeto de Conclusão de Curso) - Pontifícia Universidade Católica de São Paulo/Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2006.
6. National Institute of Standards and Technology, Nuclear Structure and Decay Data (NuDat). Disponível em <http://physics.nist.gov/PhysRefData/HalfLife/halfLife.html>.

7. MORAES, V. *Estudo do Desempenho de Géis de Molibdênio Formados com Diferentes Cátions no Preparo de Geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$* . Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2005.
8. MUNZE, R., BERGER, R., Tc-Generators and KITS, *Radiochim. Acta.*, Vol. 41, pp. 97-101, 1987.
9. MARQUES, F. L. N., OKAMOTO, M. R. Y., BUCHPIGUEL, C. A.; Alguns Aspectos Sobre Geradores e Radiofármacos de Tecnécio-99m e Seus Controles de Qualidade, *Radiol. Bras.* Vol 34, N° 4, pp .233-239, 2001.
10. STIMAC, G. K., *Introdução ao Diagnóstico por Imagem*. Ed., Guanabara Koogan, pp. 417-425, Rio de Janeiro, 1994.
11. BUCHANAN, W.S. et al; *Principles of Nuclear Medicine*, Second Edition. Ed., Saunders, 1995.
12. STOCKLIN, G.; QAIM, S. M.; ROSCH, F. The Impact of Radioactivity on Medicine. *Radiochim. Acta.*, Vol. 70, pp. 249 - 272, 1995.
13. SCAFF, L. A. M.: *Física da Radioterapia*, 1ª Edição, Ed. Sarvier, 1997.
14. VOLKERT, W. A.; HOFFMAN, T. J. Therapeutic Radiopharmaceuticals, *Chem. Rev.*, Vol. 99, n° 9, pp. 2269 - 2292, 1999.
15. SALVAJOLI, J. V., SOUHAMI, L., FARIA, S. L., *Radioterapia em Oncologia*, Ed. Medsi, 1999.
16. KAMIOKI, H., MIRZADEH, S., LAMBRECHT, R. M., KNAPP Jr., F. F., DADACHOVA, K.; ^{188}W - ^{188}Re Generator for Biomedical Applications, *Radiochim. Acta.*, Vol. 65, pp. 29-46, 1994.
17. VUĆINA, J.; LUKIĆ, D.; Radionuclidic Generators for the Production of Technetium-99m and Rhenium-188. *Phys., Chem. and Technol.* Vol. 2, N° 4, pp. 235-243, 2002.

18. SAHA, G. B. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Cleveland, U.S.A., Ed. Springer, 1998.
19. HELLUS, F. *Radionuclides Production*. Boca Raton, U.S.A., Ed. CRC Press, 1983.
20. EVANS, J. V., MATHEWS, R. W., Technetium- 99m Generators - The available options, *Appl. Radiat. Isot.*, Vol. 33, pp. 801-809, 1982.
21. BOYD, R. E. Technetium generators: Status and prospects. *Radiochim. Acta*, Vol. 41, pp. 59-63, 1987.
22. BOYD, R. E. Molybdenum-99/Techenetium-99m Generator. *Radiochim. Acta.*, Vol. 30, pp. 123-145, 1982.
23. SVOBODA, K., Survey of Solvent Extraction 99mTc-Generator Technologies. *Radiochim. Acta.*, Vol. 41, pp. 83-89, 1987.
24. ZSINKA, L. ^{99m}Tc Sublimation Generators. *Radiochim. Acta.*, Vol. 41, pp. 91-96, 1987.
25. TAKAHASHI, S. Y. *Estudo Comparativo da Relação Custo Benefício dos Métodos de Produção de ⁹⁹Mo: Fissão de ²³⁵U e Reação de Captura Neutrônica no ⁹⁸Mo*. Tese (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2004.
26. MAOLIANG, L. Production of gel-type Tc-99m Generator for Nuclear Medicine, 12^o KAIF/KNS annual conference, Seoul, Republic of Korea, April, 1997.
27. BOYD. R. E. The gel generator: A viable alternative source of ^{99m}Tc for nuclear medicine. *Appl. Radiat. Isot.*, Vol. 48, n. 8, pp. 1027-1033, 1997.
28. EVANS, J. V., MOORE, P. W., SHYING, M. E., SODEAU, J. M., Zirconium Molybdate Gel as Generator for Techenetium-99m - The Concept and its Evaluation. *Appl. Radiat. Isot.*, Vol. 38, pp. 19-23, 1987.

29. OSSO, J. A. JR.; SILVA, N.C.; LIMA, A. L. V. P.; LANDINI, L; NIETO, R. C; MORAES, V. Development of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gel type generators at IPEN-CNEN/SP. *World Journal of Nuclear Medicine*, nº 17, 2002.
30. NARASIMHAN D.V.S., VANAJA K.P., MANI R.S. A new method for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator preparation, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, Vol. 85, Nº 6, pp. 345 - 356, 1984.
31. VANAJA, P., RAMANOORTHY, N., IYVER, S. P. & MANI, R. S. Development of a new $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator using neutron irradiated titanium molybdate as column matrix. *Radiochim. Acta.*, Vol. 42, pp. 49-52, 1987.
32. SO, L. V., NGUYEN, C. D., BUI, V. C., VO, C. H., Synthesis, Characterization and Application of Zirconium and Titanium Inorganic Polymer Sorbents For The Preparation of Chromatographic $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{188}Re Generators, *Third Research Co-Ordination Meeting (IAEA)*, Daejeon, Korea, October, 2007.
33. MASAKAZU, T., KATSUYOSHI, T., KOJI, I., KIYOYUKI, K., MIZUKA, N., YOSHIO, H., A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator using a New Inorganic Polymer Adsorbent for (n, γ) ^{99}Mo . *Appl. Radiat. Isot.*, nº 5, Vol. 38, pp. 607-611, 1997.
34. SO, L. V., Chemical Synthesis and Application of Zirconium Polymer Compounds for the Preparation of Tc-99m- and Re-188 Chromatographic Generators, *Second Research Co-Ordination Meeting (IAEA)*, Milano, Italy, April, 2006.
35. SO, L. V., Preparation of PZC Based $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator to be Available for Clinical Application, *Research Co-Ordination Meeting (IAEA)*, Vienna, Austria, 2004.
36. MOUSTAPHA, M. E., EHRHARDT, G. J., SMITH, C. J., SZAJEK, L. P., ECKELMAN, W. C., JURISSON, S. S.; Preparation of Cyclotron-Produced ^{186}Re and Comparison with Reactor-Produced ^{186}Re and Generator-Produced ^{188}Re for the Labelling of Bombesin. *Nucl. Med. and Biol.*, Vol. 33, pp. 81-89, 2006.
37. Development of Generator Technologies for Therapeutic Radionuclides, *Progress Report of the work done at the Radioisotope Centre POLATOM*.

38. KNAPP, Jr., F. F. et al., Endovascular Beta Irradiation for Prevention of Restenosis Using Solution Radioisotopes: Pharmacologic and Dosimetric Properties of Rhenium-188 Compounds. *Card. Vasc. Medic.*, vol.1, n° 1, 86-97, 1999.
39. DADACHOV, M. S., So, L. V., LAMBRECHT, R. M., DADACHOVA, E., Development of a Titanium Tungstate-Based $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ Gel Generator Using Tungsten of Natural Isotopic Abundance, *Appl. Radiat. Isot.*, Vol. 57, pp. 641-646, 2002.
40. PARK, S. H.; LEE, J. S.; HAN, H. S.; PARK, B. K., Development of Adsorbents for ^{188}W - ^{188}Re and ^{90}Sr - ^{90}Y Generators, *Second Research Co-Ordination Meeting (IAEA)*, Milano, Italy, April, 2006.
41. GUZMÁN, F. M., ALMARAZ, V.E., GUTIERREZ, T., COSGROVE, J., KNAPP, Jr., F. F., NAVA, P. R., GÁLICO, L., ROSALES, C. J. - Presentation - *Third Research Co-Ordination Meeting (IAEA)*, Daejeon, Korea, October, 2007.
42. OLIVEIRA, A.: *Desenvolvimento da Tecnologia de Preparo de Geradores de ^{188}W - ^{188}Re* , Dissertação (Mestrado), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2004.
43. KNAPP, Jr., F. F., CALLAHAN, A. P., BEETS, A. L., MIRZADEH, S., HSIEH, B. T.; Processing of Reactor-produced ^{188}W for Fabrication of Clinical Scale Alumina-based $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ Generators, *Appl. Radiat. Isot.* Vol. 45, No. 12, pp. 1123-1128, 1994.
44. MIKOLAJCZAK, R., PAWLAK, M. ZUCHLIŃKA, M., KONIOR, M., PARUS, J., L., The Development of a ^{188}W - ^{188}Re Generator for the Therapeutic Use, Radioisotope Centre Polatom, *Annual Report*, 2007.
45. LUO, T., LO, A., HSEIH, B., LIN, W., A Design for Automatic Preparation of Highly Concentrated ^{188}Re -perrhenate Solutions, *Appl. Radiat. Isot.*, Vol. 65, pp. 21-25, 2007.
46. CALLAHAN, A. P., RICE, D. E., McPHERSON, D. W., MIRZADEH, S., KNAPP Jr., F. F.; The Use of Alumina Sep Paks as a Simple Method for the Removal and Determination of Tungsten-188 Breakthrough from Tungsten-188/Rhenium-188 Generators, *Appl. Radiat. Isot.* Vol. 43, N° 6, pp. 801-804, Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part A, 1992.

47. KNAPP, Jr., F. F., JEONG J. M., Use of Oak Ridge National Laboratory Tungsten-188 Generator for Preparation of Rhenium-188 HDD/Lipiodol Complex for Trans-Arterial Liver Cancer Therapy. *Seminars in Nuclear Medicine*,
48. MUTALIB, A., GUNAWAN, A., H., SULAIMAN, MATSUOKA, H., TATENUMA, K., HISHINUMA, Y., Development of PZC-Based ^{188}W - ^{188}Re Generators, *Second Research Co-Ordination Meeting (IAEA)*, Milano, Italy, April, 2006.