Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**DESENVOLVIMENTO DE TECNOLOGIAS DE PREPARO DE
GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ NA DIRETORIA DE RADIOFARMÁCIA
DO IPEN/CNEN-SP**

GRACIELA BARRIO

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

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Jr.

**São Paulo
2010**

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**DESENVOLVIMENTO DE TECNOLOGIAS DE PREPARO DE
GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ NA DIRETORIA DE RADIOFARMÁCIA
DO IPEN/CNEN-SP**

GRACIELA BARRIO

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

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Jr.

**São Paulo
2010**

Dedico este trabalho à meus pais, Terezinha e Gonzalo, minha irmã Ofelia e meu noivo Renato, por tudo!

AGRADECIMENTOS

Ao meus pais **Terezinha** e **Gonzalo** com carinho sempre. Este trabalho é resultado de todos os esforços por eles dedicados durante toda a minha vida, ensinando sempre o valor que deve ser dado ao conhecimento e à educação para a formação do ser humano.

À minha irmã **Ofelia**, que mesmo de longe, sempre esteve interessada no andamento e evolução do meu trabalho.

Ao meu noivo **Renato**, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos ao longo desta jornada onde tenho profunda gratidão e admiração.

Ao Dr. **João Alberto Osso Júnior** pela confiança depositada durante estes 5 anos de radiofarmácia. Admiro-o pela total competência e profissionalismo que possui, além de ser tornar um grande amigo. Obrigada pela amizade, pela paciência e ensinamentos de uma quase “físico-química”, que sempre contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pela concessão da bolsa de mestrado.

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 deste trabalho.

Às queridas amigas: **Carla, Kátia, Marcela e Tânia** – por todos os momentos compartilhados: congressos, festas de início, de meio e de fim de ano, caminhadas às 7h da manhã com muito sono mas muito pique e alegria, esfirras de fim de tarde e papos cabeça. Também aos amigos **Angélica, Danielle, Jânio, Larissa, Nicoli, Renata, Rodrigo e Samanta** pela oportunidade da amizade em todos os momentos. À todos, que nossa amizade ultrapasse as paredes da salinha dos bolsistas e dure anos.

Ao funcionário **Wagner Nieto** pela construção da cuba de acrílico utilizada nos experimentos eletroquímicos, aos funcionários **Wellington de Carvalho** e **Roberto Yamashita** pelo suporte na manutenção da fonte de tensão utilizada e **Renato Benvenuti**, pela doação de materiais necessários para o desenvolvimento dos demais experimentos eletroquímicos.

Aos funcionários **Adriano** e **Pires** pela doação de alguns μCi de $^{90}\text{YCl}_2$ importado (que valeram ouro para o meu estudo), utilizado nas produções de ^{90}Y -HA do IPEN.

À técnica **Patrícia de A. Martins** pela ajuda e paciência durante o uso do equipamento ICP-OES no controle de qualidade dos meus experimentos.

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

“A persistência é o caminho do êxito”

Charles Chaplin

Desenvolvimento de Tecnologias de Preparo de Geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ na Diretoria de Radiofarmácia do IPEN/CNEN-SP

Graciela Barrio

RESUMO

^{90}Y ($T_{1/2} = 2,67$ dias; $E_{\beta\text{máx}} = 2,28$ MeV) é um radionuclídeo com eficácia estabelecida para diversas terapias de câncer, marcando biomoléculas e no tratamento da radiosinovectomia. Devido às suas propriedades nucleares, é obtido através do decaimento do ^{90}Sr ($T_{1/2} = 28$ anos), na forma de um gerador. Vários tipos de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ foram desenvolvidos, e os mais empregados são os que usam resinas de troca catiônica, onde Sr e Y são adsorvidos e ^{90}Y é seletivamente eluído com acetato ou EDTA. A desvantagem deste tipo de gerador é a radiólise, que degrada o seu uso. O gerador eletroquímico é uma solução proposta devido ao fato de não haver efeitos significativos da radiação sobre o próprio gerador. Neste conceito, a diferença entre os potenciais eletroquímicos dos elementos Y e Sr é utilizada para se obter uma rápida separação do ^{90}Y do ^{90}Sr . A produção de ^{90}Y via formação de colóides é o método mais simples para a separação, baseando-se na formação de colóides de Y em pH altamente alcalino, podendo ser filtrado e separado do Sr, sendo posteriormente dissolvido em HCl. O objetivo deste trabalho consistiu no desenvolvimento de tecnologias para o preparo de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, onde foram desenvolvidos três tecnologias, a saber: geradores do tipo coluna utilizando resinas catiônicas, geradores via formação de colóides e geradores eletroquímicos. Foram também avaliadas metodologias para o controle de qualidade radionuclídico do ^{90}Y dos geradores desenvolvidos: cintilação líquida, identidade radionuclídica, cromatografia por extração em papel (EPC) utilizando complexantes para ^{90}Y e técnica por Espectrometria de Emissão Ótica com Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-OES). Os resultados mostraram que os geradores utilizando resinas catiônicas obtiveram os melhores resultados em relação ao rendimento e eficiência (~ 83%) de eluição, reprodutibilidade e a pureza radionuclídica. O gerador eletroquímico mostrou um potencial para o desenvolvimento, tendo a vantagem de não sofrer os efeitos da radiólise do par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, como acontece com a resina. Das metodologias de controle qualidade radionuclídica estudadas, uma comparação e avaliação mostrou que a EPC é muito sensível e permite a avaliação praticamente instantânea da qualidade do ^{90}Y eluído dos geradores.

Development of Technology for the Preparation of $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ Generators at the Radiopharmacy Directory of IPEN / CNEN-SP

Graciela Barrio

ABSTRACT

^{90}Y ($T_{1/2} = 2,67$ d; $E_{\beta\text{máx}} = 2,28$ MeV) is a radionuclide with efficacy established for various cancer therapies, labeling biomolecules and treating of radiosinovectomy. Due to its nuclear properties, is obtained through the decay of ^{90}Sr $T_{1/2} = 28$ y in the form of a generator. Several types of $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ generators were developed, and the most employed are the cation exchange resins, where Sr and Y are adsorbed and ^{90}Y is selectively eluted with acetate or EDTA. The disadvantage of this type of generator is the radiolysis, which degrades its use. The electrochemical generator is a proposed solution because there is no significant effect of radiation. In this concept, the difference between the electrochemical potentials of the elements Sr and Y is used to obtain a rapid separation of ^{90}Y from ^{90}Sr . The production of ^{90}Y via colloid formation is the simplest method for the separation, based on the colloid formation of Y in high alkaline pH, which can be filtered and separated from Sr, and subsequently dissolved in HCl. The objective of this work was the development of technologies for the preparation of $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ generators, and three technologies were developed: generators using cation resins columns, generators through colloid formation and electrochemical generators. Radionuclidic quality control of ^{90}Y was also evaluated by liquid scintillation, radionuclide identity, extraction paper chromatography (EPC) using complexing agents for ^{90}Y and by Optical Emission Spectrometry with Inductively Coupled Plasma (ICP-OES). The results showed that generators using cation resins have the best results related to the elution efficiency (~83%), the reproducibility and radionuclidic purity. The electrochemical generator showed a potential for development, having the advantage of not suffering the effects of radiolysis of the pair $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ as the resin. A comparison and evaluation of the methods of the radionuclidic quality control showed that the EPC is very sensitive and allows for virtually instantaneous assessment of the quality of ^{90}Y generator.

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	17
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS	19
2.1 MEDICINA NUCLEAR.....	19
2.2 RADIONUCLÍDEOS COM FINALIDADES DIAGNÓSTICAS.....	20
2.2.1 PET (TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRON).....	21
2.2.2 SPECT (TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO).....	22
2.3 RADIOTERAPIA.....	23
2.4 RADIONUCLÍDEOS PARA TERAPIA.....	23
2.5 CARACTERÍSTICAS DE UM RADIONUCLÍDEO IDEAL PARA TERAPIA.....	24
2.6 RADIOSINOECTOMIA.....	25
2.7 PRODUÇÃO DE RADIONUCLÍDEOS.....	27
2.7.1 RADIONUCLÍDEOS PRODUZIDOS POR REATORES.....	28
2.7.2 RADIONUCLÍDEOS PRODUZIDOS POR ACELERADORES OU CÍCLOTRON.....	29
2.7.3 RADIONUCLÍDEOS PRODUZIDOS POR SISTEMAS GERADORES.....	30
2.7.3.1 GERADOR DE RADIONUCLÍDEOS.....	31
2.7.3.2 PARES DE GERADORES.....	33
2.8 ÍTRIO-90.....	36
2.9 SISTEMAS GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	39
2.9.1 CLASSIFICAÇÃO DOS SISTEMAS GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	40
2.9.1.1 GERADORES DE TROCA CATIÔNICA.....	40
2.9.1.1.1 RESINAS CATIÔNICAS.....	40
2.9.1.1.2 GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ DE TROCA CATIÔNICA.....	42
2.9.1.2 GERADORES VIA FORMAÇÃO DE COLÓIDES.....	43
2.9.1.3 GERADORES ELETROQUÍMICOS.....	44
2.9.1.4 DEMAIS SISTEMAS GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	46
2.10 MÉTODOS INSTRUMENTAIS DE ESPECTROMETRIA β^- DO PAR $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	48

2.10.1 USO DE CINTILADORES LÍQUIDOS PARA DETERMINAÇÃO DE EMISSORES β^-	49
3 OBJETIVO	52
4 MATERIAIS E MÉTODOS	53
4.1 MATERIAIS.....	53
4.1.1 INFRAESTRUTURA E EQUIPAMENTOS.....	53
4.1.2 REAGENTES E SOLVENTES.....	54
4.1.3 SOLVENTES E SOLUÇÕES.....	55
4.1.4 DEMAIS MATERIAIS.....	55
4.2 MÉTODOS.....	56
4.2.1 USO DE RADIOTRAÇADORES.....	56
4.2.2 GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	57
4.2.2.1 GERADORES DE TROCA CATIÔNICA.....	57
4.2.2.1.1 DESTRUÇÃO DO EDTA 0,003 mol.L ⁻¹ DAS ELUIÇÕES PARA OS GERADORES G ₁ E G ₂	60
4.2.2.2 GERADORES VIA FORMAÇÃO DE COLÓIDES.....	62
4.2.2.3 GERADOR ELETROQUÍMICO.....	63
4.2.2.3.1 ELETRÓLISE COM MATERIAIS NÃO-RADIOATIVOS.....	64
4.2.2.3.2 ELETRÓLISE COM RADIOTRAÇADORES.....	65
4.2.2.3.3 USO DO PAR $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	65
4.2.3 CONTROLE DE QUALIDADE RADIONUCLÍDICO.....	69
4.2.3.1 METODOLOGIA PARA ANÁLISE DOS EMISSORES β^-	69
4.2.3.2 CROMATOGRAFIA EM PAPEL POR EXTRAÇÃO PARA ESTIMAR QUANTIDADES DE ^{90}Sr EM ^{90}Y	71
4.2.3.3 DETERMINAÇÃO DA T _{1/2} DO ^{90}Y ELUÍDO (IDENTIDADE RADIONUCLÍDICA).....	73
4.2.3.4 DETERMINAÇÃO DE IMPUREZAS DE ^{90}Sr POR ESPECTROMETRIA DE EMISSÃO ÓTICA COM PLASMA INDUTIVAMENTE ACOPLADO (ICP-OES).....	75
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	80
5.1 GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ POR TROCA CATIÔNICA.....	80
5.1.1 ESTUDO DA EFICIÊNCIA DE ELUIÇÃO.....	80
5.1.2 DESTRUÇÃO DO EDTA PARA AS ELUIÇÕES REALIZADAS.....	83

5.2 GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ VIA FORMAÇÃO DE COLÓIDES.....	84
5.3 GERADOR ELETROQUÍMICO DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	88
5.3.1 ELETRÓLISE COM MATERIAIS NÃO RADIOATIVOS.....	88
5.3.2 ELETRÓLISE COM MATERIAIS RADIOATIVOS.....	92
5.3.2.1 UTILIZANDO RADIOTRAÇADORES.....	92
5.3.2.2 UTILIZANDO O PAR $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	94
5.4 CONTROLE DE QUALIDADE.....	96
5.4.1 ESPECTROMETRIA β^- POR CINTILADORES LÍQUIDOS (LSC).....	96
5.4.2 CROMATOGRAFIA POR EXTRAÇÃO DE PAPEL.....	99
5.4.3 IDENTIDADE RADIONUCLÍDICA.....	105
5.4.4 DETERMINAÇÃO DE IMPUREZAS DE ^{90}Sr POR ICP-OES.....	108
5.4.5 AVALIAÇÃO DAS TÉCNICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE RADIONUCLÍDICA UTILIZADAS NOS GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ DESENVOLVIDOS.....	110
6 CONCLUSÕES.....	111
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1. Principais radioisótopos utilizados na técnica PET.....	21
TABELA 2. Principais radioisótopos utilizados na técnica SPECT.....	22
TABELA 3. Radioisótopos utilizados para Endoterapia.....	24
TABELA 4. Propriedades dos radiocolóides usados para Radiosinovectomia.....	27
TABELA 5. Rota de produção dos principais radionuclídeos terapêuticos comumente utilizados.....	28
TABELA 6. Sistemas geradores de radionuclídeos onde $T_{\frac{1}{2},1} > 3 \text{ dias}$	34
TABELA 7. Exemplos dos principais sistemas de geradores de radionuclídeos usados para aplicações em medicina nuclear.....	35
TABELA 8. Semi-reações de redução para Sr e Y e seus potenciais elétricos em processos eletroquímicos.....	45
TABELA 9. Parâmetros de irradiação no reator IEA-R1m para produção dos radiotraçadores.....	56
TABELA 10. Condições de operação e analíticas do Espectrômetro de ICP-OES.....	78
TABELA 11. Valores da eficiência de eluição e concentração radioativa para as eluições realizadas para os geradores G ₁ e G ₂ de ⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y. Os resultados são expressos como média ± D.P das medidas.....	83
TABELA 12. Influência da presença de gás N ₂ durante o processo da eletrólise, utilizando a solução de Y ₂ O ₃	91
TABELA 13. Rendimento após o processo de reversão da eletrólise utilizando Y ₂ O ₃ dissolvido em soluções de HNO ₃ sob diferentes concentrações.....	91
TABELA 14. Performance do gerador eletroquímico de ⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y a partir dos parâmetros avaliados experimentalmente.....	94
TABELA 15. Performance do gerador eletroquímico de ⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y com experimento baseado em estudo de literatura.....	95
TABELA 16. Determinação das impurezas de ⁹⁰ Sr para os três geradores de ⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y, após 30 dias da realização do processo de eluição. Os resultados estão expressos como média ± D.P das medidas.....	98

TABELA 17. Determinação da meia-vida ($T_{1/2}$) do ^{90}Y eluído a partir dos três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos, obtidas a partir da curva de decaimento radioativo. Os resultados estão expressos como média $\pm$ D.P das medidas.....107

TABELA 18. Intensidades obtidas das solução certificada para Sr, com concentrações de $0,002 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a $0,01 \mu\text{g.mL}^{-1}$, por ICP-OES para construção das curvas de calibração, para determinação dos valores de LD e LQ..... 108

TABELA 19. Percentagem do *breakthrough* de ^{90}Sr obtido para os geradores de coluna de troca catiônica e via formação de colóides, determinados pela tecnica de ICP-OES. Os resultados estão expressos como média $\pm$ D.P das medidas ($n = 11$ e $n = 10$ para geradores G_1 e G_2 respectivamente e $n = 2$ para gerador via formação de colóides).....109

TABELA 20. Estudo comparativo de diferentes técnicas de controle de qualidade (C.Q.) radionuclídico do ^{90}Y , aplicados no sistema de geradores $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos no IPEN..... 110

LISTA DE FIGURAS

Página

FIGURA 1. Imagem obtida por cintilografia mostrando a captação no joelho em dois momentos: 1º) Aplicação com o uso de fitato marcado com ^{99m}Tc (emissor γ , mostrando uma boa concentração do material radioativo no joelho do paciente) e 2º) Com hidroxapatita marcada com ^{90}Y ($^{90}\text{Y-HA}$), emissor β^- , com borramento na imagem, obtida através da radiação de <i>bremssstrahlung</i> do ^{90}Y	36
FIGURA 2. Esquema de decaimento do par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	38
FIGURA 3. Curva de crescimento do ^{90}Y em 100 mCi de ^{90}Sr	39
FIGURA 4. Esquemas de um trocador aniônico (A) e catiônico (B) com seus respectivos grupos ligados à matriz.....	41
FIGURA 5. Estrutura do ácido etilenodiamino tetra-acético – EDTA.....	42
FIGURA 6. Esquema do processo de cintilação líquida para partícula β^-	50
FIGURA 7. Visão geral das colunas cromatográficas de vidro correspondentes aos geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ de troca catiônica desenvolvidos.....	58
FIGURA 8. Fluxograma do processo de destruição do EDTA das eluições dos geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ de troca catiônica.....	61
FIGURA 9. Fluxograma da metodologia proposta para o processo de separação do ^{90}Sr do ^{90}Y nos geradores que envolvem a separação via formação de colóides.....	63
FIGURA 10. Eletrodos de platina utilizados nos experimentos de eletrólise, cada um exercendo a função de anodo e catodo.....	66
FIGURA 11. Cuba eletrolítica destinada aos experimentos eletroquímicos para o gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, com visão geral da cuba e posicionamento dos materiais utilizados (A), em operação com cabos conectados, uso de gás nitrogênio e agitação (B).....	67
FIGURA 12. Vista interna (animação) do detector HIDEX 300SL, composto pelas três fotomultiplicadoras que proporcionam boa eficiência de contagem, e o sistema de blindagem utilizado, que reduz o ruído eletrônico e a radiação de fundo ao longo dos processos.....	70
FIGURA 13. Detector de cintilação líquida HIDEX 300SL e o programa MikroWin 2000 para tratamento dos dados, nos laboratórios da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN.....	71
FIGURA 14. Estrutura molecular do complexante PC-88A.....	72

FIGURA 15. Estrutura molecular do complexante oxima.....	72
FIGURA 16. Espectrofômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) do IPEN utilizado para determinação de impurezas de Sr para a tecnologia de geradores desenvolvidos.....	77
FIGURA 17. Perfil de eluição para os geradores G_1 e G_2 de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, eluídos com EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$ e $\text{pH}=4,55$	80
FIGURA 18. Rendimento de eluição para os geradores G_1 e G_2 de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, eluídos com EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$ e $\text{pH}=4,55$	81
FIGURA 19. Eficiência de eluição obtida para os geradores G_1 e G_2 de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	82
FIGURA 20. Recuperação de ^{90}Y após processo de destruição do EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$	83
FIGURA 21. Estudo comparativo com diferentes materiais de filtração utilizados para o radiotraçador $^{85}\text{SrCl}_2$	85
FIGURA 22. Avaliação dos materiais filtrantes utilizados para Y_2O_3 utilizando soluções de NH_4OH e $\text{HCl } 1 \text{ mol.L}^{-1}$	86
FIGURA 23. Rendimento de uma eluição realizada com o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ utilizando filtro Millipore como material filtrante e soluções de NH_4OH e $\text{HCl } 1$ e 2 mol.L^{-1} , respectivamente.....	87
FIGURA 24. Eletrodeposição do Y_2O_3 em função do tempo do processo de eletrodeposição usando os valores de $i = 60 \text{ mA}$, $\text{pH}_0 = 4,5$ e $m_{\text{Y}_2\text{O}_3} = 0,10 \text{ g}$	88
FIGURA 25. Eletrodeposição do Y_2O_3 em função da corrente aplicada nos eletrodos, para $\text{pH}_0 = 3,0$ e $m_{\text{Y}_2\text{O}_3} = 0,10 \text{ g}$	89
FIGURA 26. Eletrólise do Y_2O_3 em função do tempo de eletrodeposição para diferentes valores de pH avaliados na solução eletrolítica para $i = 60 \text{ mA}$, $\text{ddp} = 3,5 - 4,0 \text{ V}$ e $m_{\text{Y}_2\text{O}_3} = 0,10 \text{ g}$	89
FIGURA 27. Eletrodeposição do Y_2O_3 em função do processo de purificação da eletrodeposição para diferentes concentrações de Y_2O_3 , para eletrólises de duração de 10 minutos, com intervalos de 5 minutos, $\text{ddp} = 3,5-4,0 \text{ V}$, $i = 60 \text{ mA}$ e $\text{pH} = 5,0$ utilizando solução de $\text{HNO}_3 \text{ } 1 \text{ mol.L}^{-1}$	90
FIGURA 28. Relação entre a eletrodeposição de ^{85}Sr e ^{88}Y em solução de $\text{HNO}_3 \text{ } 1 \text{ mol.L}^{-1}$ em função do tempo para: $i = 60 \text{ mA}$, $\text{ddp} = 5,5 \text{ V}$, $m(\text{Y}_2\text{O}_3) = 0,025 \text{ g}$ e $m[\text{Sr}(\text{NO}_3)_2] = 0,275 \text{ g}$	93
FIGURA 29. Relação entre a quantidade de ^{88}Y recuperado e ^{85}Sr breakthrough em solução de $\text{HNO}_3 \text{ } 1 \text{ mol.L}^{-1}$ em função do tempo para: $i = 60 \text{ mA}$, $\text{ddp} = 5,5 \text{ V}$, $m(\text{Y}_2\text{O}_3) = 0,025 \text{ g}$ e $m[\text{Sr}(\text{NO}_3)_2] = 0,275 \text{ g}$	93

FIGURA 30. Espectro β^- de uma amostra padrão de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ (A) e de uma amostra de $^{90}\text{YCl}_3$ importada (B), por meio de Cintilação Líquida..... 96

FIGURA 31. Espectro β^- das eluições dos três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, comparados ao espectro de $^{90}\text{YCl}_3$ (importado), obtidos por Cintilação Líquida... 97

FIGURA 32. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% para a solução de $^{90}\text{SrCl}_2$ em equilíbrio, avaliando o seu comportamento frente ao uso dos complexantes oxima (com pH ajustado para 7-10) e PC-88A (sem ajuste de pH) e uma cromatografia sem o uso desses complexantes..... 99

FIGURA 33. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% para a solução de $^{90}\text{YCl}_3$ (importada), avaliando o seu comportamento frente ao uso dos complexantes PC-88A e oxima.....100

FIGURA 34. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% para uma eluição realizada do gerador de troca catiônica utilizando os complexantes oxima e PC-88A para avaliação do comportamento do ^{90}Y eluído com EDTA ao longo da corrida do papel cromatográfico e determinação da pureza radionuclídica.....101

FIGURA 35. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% de uma destruição de EDTA de uma eluição realizada do gerador de troca catiônica utilizando oxima e PC-88A para avaliação da presença deste complexante durante a corrida do papel cromatográfico e determinação da pureza radionuclídica.....102

FIGURA 36. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% de uma eluição realizada numa separação de ^{90}Y e ^{90}Sr via formação de colóides, utilizando os complexantes oxima e PC-88A para avaliação do nível de separação entre as espécies Y e Sr durante a corrida da fita e determinação da pureza radionuclídica.....103

FIGURA 37. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% para ^{90}Y obtido a partir de um processo de eletrodeposição, utilizando os complexantes oxima e PC-88A para avaliação do nível de separação entre as espécies Y e Sr durante a corrida da fita e determinação da pureza radionuclídica.....104

FIGURA 38. Cromatografia em papel Whatman 3 MM usando PC-88A como complexante para os três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos..... 105

FIGURA 39. Desintegração radioativa do ^{90}Y nas eluições dos três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos, em relação ao decaimento teórico calculado para ^{90}Y , utilizando a meia-vida física de 2,67 dias. A escala do eixo da atividade está representada de maneira mono-log, mostrando a redução da atividade em função do tempo..... 106

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento da Medicina Nuclear levou a um aumento na demanda da produção de radioisótopos, com propriedades físicas e químicas adequadas para uma variedade de tratamentos (NECSOIU *et. al*, 2002). O uso clínico da radioatividade centrada no diagnóstico e terapia constitui-se num dos grandes avanços da Medicina Nuclear. Os radionuclídeos são utilizados como ferramenta para diagnosticar através de imagens resultantes de exames. A escolha da técnica a ser utilizada no diagnóstico está relacionada com o tipo de emissão eletromagnética e corpuscular do radionuclídeo durante o seu decaimento radioativo. Dentre as técnicas utilizadas estão a PET (Tomografia por Emissão de Pósitron) e a SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único) (LEDERER & SHIRLEY, 1978). Outra aplicação dos radionuclídeos está no campo terapêutico, envolvendo o uso de radionuclídeos emissores de partículas corpusculares administrados no paciente.

A utilização de radioisótopos em medicina nuclear é naturalmente dependente da disponibilidade de instalações destinadas à produção de radioisótopos e importação direta. Radioisótopos produzidos por reatores são formados pela interação e/ou captura de nêutrons pelo núcleo-alvo, e frequentemente decaem por emissão β^- , modo adequado para aplicações terapêuticas. Alguns compostos marcados com radiometais como ^{90}Y , ^{89}Sr e $^{186,188}\text{Re}$ têm recebido uma atenção especial para terapia devido não somente a suas características físicas, mas por sua capacidade inerente de se combinar com uma grande variedade de ligantes (SAJI, 2007).

Devido à propriedades semelhantes ao ^{153}Sm para tratamento de metástases ósseas e alívio de dores na articulações, além da eficácia para alguns tratamentos de câncer, ^{90}Y ($T_{1/2} = 64,1$ horas) vem sendo utilizado em clínicas e hospitais no Brasil. Sendo um produto do decaimento do ^{90}Sr (um produto de fissão do ^{235}U), ^{90}Y pode ser obtido a partir de um sistema de gerador de radionuclídeos.

Uma das questões enfrentadas pela Medicina Nuclear consiste no desejo de utilizar radionuclídeos de meia-vida curta e ao mesmo tempo a necessidade de ter os radiofármacos entregues de forma comercial em hospitais ou clínicas. Uma forma de contornar este problema é o sistema de gerador de radionuclídeos.

A Diretoria de Radiofarmácia (DIRF) do IPEN possui um projeto que visa a nacionalização da produção de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ para produção de ^{90}Y , um dos mais importantes radioterápicos de ampla aplicação na medicina nuclear atualmente.

Atualmente, o IPEN importa ^{90}Y a um custo alto e destina aos Hospitais e Clínicas hidroxiapatita (HA) e citrato marcados com ^{90}Y , para finalidades terapêuticas, como por exemplo, o uso na radiosinoviotese. A radiosinoviotese é um procedimento fácil, acessível financeiramente e efetivo para reduzir a frequência e a intensidade de hematomas (sangramentos), frequentes em pacientes que sofrem com hemofilia. Este tipo de tratamento, alternativo à cirurgia, representa a diminuição da necessidade de aplicação do fator de coagulação (que é importado) no paciente. Além disso, a radiosinoviotese proporciona ao paciente uma melhora na qualidade de vida com a diminuição ou interrupção dos sangramentos.

Baseado em uma proposta do Programa Coordenado de Pesquisa da Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA): CRP – *Development of Generator Technologies for Therapeutic Radionuclides*, a gerência de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação da DIRF do IPEN, possui um projeto no qual visa o desenvolvimento de um gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. Este desenvolvimento é prioritário dentro do Instituto, com o objetivo de destinar à classe médica brasileira um fármaco 100% nacionalizado, contribuindo substancialmente para a economia do país e melhora da qualidade de vida da população.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 MEDICINA NUCLEAR

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que utiliza radionuclídeos com finalidades diagnóstica e terapêutica. Os materiais radioativos são administrados normalmente *in vivo* e apresentam distribuição para determinados órgãos ou tipos celulares. Esta distribuição pode ser ditada por características do próprio elemento radioativo ou ligado a um grupo químico, formando um radiofármaco com finalidades específicas.

O uso extensivo de radioisótopos na agricultura, na pesquisa e, principalmente, na medicina, só se tornou possível com a produção de radioisótopos artificiais. Isto ocorreu, porque os elementos radioativos naturais não são constituintes normais do meio biológico e apresentam meia-vida longa, o que promove a exposição elevada do organismo à radiação.

Pelas suas propriedades físicas, alguns átomos são instáveis e com isso, sofrem um decaimento radioativo, resultando num produto denominado de “filho”, e este se encontra num estado de energia menor que o radioisótopo chamado de “pai”. A diferença de energia ou a deficiência de massa entre “pai” e “filho” será igual ao total de energia emitida na radiação. Para cada radionuclídeo, o tipo de radiação emitida (seja ela única ou múltipla), a energia dessas radiações e a meia-vida do processo de decaimento são constantes físicas. Estes parâmetros são de grande importância para determinação de radionuclídeos adequados ou não para aplicação clínica (TRALL & ZIESSMAN, 2001).

O termo *livre de carregador* significa que o radionuclídeo não apresenta nuclídeos estáveis do mesmo elemento. A presença de material carregador pode influenciar a biodistribuição e a eficiência do processo de marcação radioativa. O termo *atividade específica* refere-se à radioatividade por unidade de massa (mCi/mg ou MBq/mg). Amostras de um radionuclídeo livre de carregador têm a mais alta atividade específica. A atividade específica de um radionuclídeo não

deve ser confundida com *concentração específica*, a qual é definida como atividade por unidade de volume (mCi/mL ou MBq/mL).

O termo *radionuclídeo* refere-se apenas ao átomo radioativo. Quando um radionuclídeo se combina com uma molécula química e adquire propriedades de localização desejadas, este é referido como um *radioquímico*.

O termo *radiofármaco* é reservado para materiais radioativos os quais preenchem requisitos para serem administrados em pacientes.

Com o desenvolvimento da produção de radioisótopos artificiais, decorrentes da variedade disponível de reatores nucleares e aceleradores de partículas, pôde-se contar com uma gama enorme de radioisótopos.

Os requisitos básicos que um radionuclídeo deve possuir para ser empregado em Medicina Nuclear são (TRALL & ZIESSMAN, 2001; SAHA, 1998):

- Meia-vida física compatível com os estudos a serem realizados;
- Alto grau de pureza radionuclídica, radioquímica e química;
- Toxicidade baixa;
- Atividade específica alta;
- Ser obtido de maneira prática;
- Ser biologicamente estável;
- Possibilidade de marcação para preparo de radiofármacos;
- Disponível para uso de rotina pela classe médica;
- Disponibilidade rápida aos Centros de Medicina Nuclear;
- Baixo custo.

2.2 RADIONUCLÍDEOS COM FINALIDADES DIAGNÓSTICAS

Nesta finalidade, os radionuclídeos são utilizados como ferramenta para diagnosticar através de imagens resultantes de exames. A escolha da técnica a ser utilizada no diagnóstico está relacionada com o tipo de emissão eletromagnética e corpuscular do radionuclídeo durante o seu decaimento radioativo. Dentre as técnicas utilizadas estão a PET (Tomografia por Emissão de Pósitron) e a SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único).

2.2.1 PET (TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRON)

O pósitron é uma partícula beta que possui uma carga positiva associada (β^+) e uma massa idêntica à do elétron. A técnica é baseada na detecção em coincidência de dois fótons gama de 511 keV, emitidos em direções opostas, após a aniquilação de um pósitron e um elétron do meio. Os dois fótons são detectados por dois detectores conectados em coincidência no mesmo eixo.

Informações são coletadas em diferentes ângulos, ao longo do eixo do corpo do paciente por meio de dois detectores múltiplos, que são distribuídos em eixos hexagonais ou octogonais, sendo utilizados para reconstruir as imagens da distribuição da atividade da área de interesse (LENTLE & SHIRLEY, 1984).

Os radionuclídeos utilizados na técnica PET de diagnóstico estão descritos na TAB.1.

TABELA 1. Principais radioisótopos utilizados na técnica PET (OLIVEIRA *et. al*, 2006).

Radioisótopo	$T_{1/2}$
^{124}I	4,2 d
^{11}C	20,40 min
^{13}N	9,96 min
^{15}O	2,07 min
^{77}Kr	75,20 min
^{75}Br	98,00 min
^{18}F	109,8 min
^{30}P	2,50 min
^{68}Ga	68,10 min
^{64}Cu	13 h

2.2.2 SPECT (TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO)

Para o diagnóstico utilizado nesta técnica, uma das características mais importantes é a meia-vida física do elemento. É ideal que este valor seja pequeno o suficiente para que sua permanência dentro do corpo até sua eliminação seja o mais breve possível (SAHA, 1998; WEINER & THAKUR, 1995). Outros fatores importantes para a utilização de um radionuclídeo são: o valor da energia gama emitida durante seu decaimento radioativo e a ausência de radiação corpuscular. A faixa de energia para que se tenha uma boa imagem está entre 100 e 300 keV. Atualmente, o radionuclídeo mais utilizado para o diagnóstico é o ^{99m}Tc , porque possui uma meia-vida de 6 horas e sua energia γ é de 140 keV.

Esta técnica é a mais utilizada quando se deseja obter imagens de traçadores radioativos em diagnóstico. A maioria dos sistemas SPECT possuem uma gama-câmera contendo de 1 a 3 detectores de NaI (TI), que estão acoplados a um sistema computadorizado para aquisição e processamento das imagens. Na TAB.2, estão relacionados os radionuclídeos utilizados.

TABELA 2. Principais radioisótopos utilizados na técnica SPECT (OLIVEIRA *et. al*, 2006).

Radioisótopo	Meia-vida
^{131}I	8,04 d
^{123}I	13,00 h
^{67}Ga	78,30 h
^{99m}Tc	6,00 h
^{111}In	67,90 h
^{77}Br	57,00 h
^{201}Tl	73,00 h
^{81m}Kr	13,00 s

2.3 RADIOTERAPIA

Existem diversas possibilidades de se usar a radiação para fins terapêuticos. Uma delas é o uso de radiação externa como raios-X e raios- γ de altas energias, ou várias partículas energéticas como os prótons, nêutrons e íons pesados, estes últimos utilizando o pico de Bragg de alta seletividade. Outra abordagem é representada pela administração de compostos baseados em Boro e sua subsequente irradiação por uma fonte externa de nêutrons térmicos (boroneutronterapia) a qual usa partículas α e recuos de lítio (Li). Quanto à administração direta de radionuclídeos terapêuticos, dois métodos são utilizados: a braquiterapia e os injetáveis.

- O primeiro consiste da introdução intraarterial ou intracavitária de partículas insolúveis contendo os radionuclídeos, permanecendo na mesma posição dentro do corpo.
- O segundo método consiste na administração intravenosa de radioterápicos marcados, que acumula seletivamente no tecido-alvo correspondente, de acordo com as interações biomoleculares específicas. Este método pode ser classificado como Endoterapia (ERT). (STÖCKLIN *et. al*, 1995). Há várias rotas principais de marcação, como a incorporação dentro da célula (ex. ^{131}I , [^{131}I]MIBG), ou para a superfície da célula (por exemplo, anticorpos monoclonais – AcM, peptídeos e outras moléculas receptoras ligantes).

2.4 RADIONUCLÍDEOS PARA TERAPIA

Além dos três radionuclídeos terapêuticos utilizados inicialmente em ERT (^{32}P , ^{89}Sr , ^{131}I), outros radionuclídeos foram incluídos: $^{80\text{m}}\text{Br}$, ^{62}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{165}Dy , ^{169}Er , ^{186}Re , ^{198}Au . Existem ainda muitos candidatos que não possuem ensaios clínicos, mas que tem sido extensivamente estudados. As propriedades físicas de decaimento dos principais radionuclídeos estudados e/ou empregados em terapia estão listados na TAB.3.

TABELA 3. Radioisótopos utilizados para Endoterapia. (OLIVEIRA *et. al*, 2006).

Radioisótopo	Meia-vida (dias)	$E_{\beta^- \text{máx}}$ (MeV)	Emissão γ (MeV)	Alcance máximo nos tecidos (mm)
^{32}P	14,3	1,71	-	8,7
^{67}Cu	2,6	0,57	0,185 (48%) 0,092 (23%)	1,2
^{89}Sr	50,5	1,46	-	8,0
^{90}Y	2,7	2,27	-	12,0
^{131}I	8,0	0,81	0,364 (81%)	2,4
^{177}Lu	6,7	0,5	0,113 (6,4%) 0,208 (11%)	1,2
^{153}Sm	1,9	0,81	0,103 (29%)	3,0
^{166}Ho	1,1	1,85	0,081 (6,24%) 1,379 (0,93%)	8,4
^{186}Re	3,8	1,07	0,137 (9%)	5,0
^{188}Re	0,71	2,11	0,155 (15%)	10,8
^{213}Bi	0,76 h	8,0	0,440 (17%)	0,1
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13,6	0,13	0,158 (87%)	0,3
^{212}Bi	1 h	6,0	0,727 (7%)	70,0 nm
^{211}At	0,3	6,0	0,670 (0,3%)	65,0 nm
^{125}I	60,3	0,4 keV (e^- Auger)	25-35 keV	10,0 nm

2.5 CARACTERÍSTICAS DE UM RADIONUCLÍDEO IDEAL PARA TERAPIA

O que a dosimetria exige de um candidato “ideal” é a razão entre a radiação não-penetrável (partícula) em relação a radiação de penetração (γ) ser a maior possível, ou seja, distribuir a radiação exclusivamente ao órgão-alvo mas não ao tecido saudável circunvizinho. Esta razão é alta para emissores β^- “puros”, como por exemplo para o ^{90}Y (~1000).

Geralmente os radionuclídeos que possuem uma meia-vida entre algumas horas e cerca de 70 dias são os mais adequados. Os radionuclídeos devem decair emitindo radiação corpuscular em particular por emissão α , β^- ou elétrons-Auger (que corresponde à cascatas originadas da captura eletrônica ou conversão interna). A quantidade de raios γ emitidos deve também ser

considerada nos cálculos de transferência linear de energia (LET) total no processo.

Somente alguns radionuclídeos são próprios para uma rotina clínica, podendo ser produzidos com altos rendimentos e subsequentemente, serem distribuídos para hospitais. A incorporação destes radionuclídeos de meia-vida relativamente curta necessitam de uma coordenação efetiva entre o produtor (um reator ou ciclotron), a instalação radioquímica, o distribuidor e os hospitais. Neste caso, a distribuição baseada em um gerador se torna mais conveniente. Com isto, limita-se a um pequeno número de sistemas geradores em potencial: $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ e $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$.

Para um radionuclídeo “ideal”, o produto de decaimento deve ser estável. Formação de produtos de meia-vida longa são inaceitáveis. Formação de produtos de decaimento de meia-vida muito curta ($T_{1/2}$ na ordem de poucos minutos ou menos) podem ser tolerados, se o isótopo resultante não emitir partículas no seu decaimento. Se o produto de decaimento não for somente de meia-vida muito curta, mas além disso emitir outros tipos de radiação (radiação γ de baixa energia ou pósitrons de alta energia), estes podem ser usados para obter imagens qualitativas do terapico via técnica SPECT ou imagens quantitativas via técnica PET. Se o próprio produto de decaimento é propício para radioterapia, este pode ser considerado como um gerador *in vivo*, provido do decaimento do radioterápico primário, permitindo que o produto de decaimento fique dentro do alvo e/ou dentro do ambiente da ação terapêutica, em vez de rejeitá-lo devido aos efeitos de recuo.

2.6 RADIOSINOVECTOMIA

A radiosinovectomia é uma alternativa atraente para a cirurgia ou sinovectomia química para o tratamento de artrite reumatóide, pois trata-se de uma forma local de radioterapia. A radiosinoviortese, é uma injeção intraarticular de um radionuclídeo na forma coloidal. Baseia-se na administração de partículas marcadas diretamente dentro da cavidade sinovial. Três radionuclídeos são utilizados: ^{90}Y -silicato/citrato, ^{186}Re -sulfeto e ^{169}Er -citrato.

Devido a liberação desses compostos, os quais são subsequentemente presos pelo sistema reticuloendotelial, novos compostos à base de macrogregados (partículas insolúveis como hidróxido férrico macrogregado, FHMA, oxalato de cálcio), ou biodegradáveis como lipossomos e hidroxiapatita foram testados. Todos os radionuclídeos envolvidos representam emissores β^- . O radiofármaco ideal para radiosinoviotese deve reunir três requisitos:

- Deve ser incorporado a uma partícula que seja suficientemente pequena para que seja fagocitada, mas não tão pequena que possa escapar da articulação antes de serem fagocitadas (a faixa de tamanho apropriado é considerado geralmente como sendo de 2 a 10 μm);
- A ligação entre o radionuclídeo e a partícula deve ser estável durante todo o curso da radiosinoviotese, que por sua vez, é determinada pela meia-vida física do radionuclídeo;
- As partículas radiomarcadas devem ser distribuídas homoganeamente no espaço intraarticular, sem iniciar uma resposta inflamatória.

Estes requisitos estão presentes nos radiocolóides listados pela TAB.4. A intercorrelação entre a energia β^- máxima e o alcance máximo no tecido foi utilizado para a aplicação gradual em sinovectomias de diferentes articulações. Colóides de ^{90}Y são adequados para articulações de joelho, colóides de ^{186}Re são usados para articulações de tamanhos médios: quadril, ombro, cotovelo, punho e tornozelo. Colóides de ^{169}Er são usadas para pequenas articulações (STÖCKLIN *et. al*, 1995; SCHNEIDER *et. al*, 2005).

TABELA 4. Propriedades dos radiocolóides usados para Radiosinovectomia (SCHNEIDER *et. al*, 2005).

Radionuclídeo	Partícula	Meia-vida (dias)	Energia β^- (MeV)		Penetração média radiação β^- (mm)
			Média	Máxima	
^{90}Y	Citrato/ Silicato	2,7	0,94	2,27	3,6
^{186}Re	Colóide/ Sulfeto	3,7	1,07*	0,349	1,1
^{169}Er	Citrato	0,34	0,34	0,099	0,3

*Emissão γ de 0,137 MeV

2.7 PRODUÇÃO DE RADIONUCLÍDEOS

Todos os radionuclídeos para uso clínico terapêutico são produzidos em reatores nucleares, ciclotrons, aceleradores lineares ou sistemas de geradores. O critério para a produção de radioisótopos terapêuticos são a alta pureza radionuclídica, alta pureza radioquímica e alta atividade específica. A rota de produção dos radionuclídeos comumente utilizados estão listados na TAB.5.

TABELA 5. Rota de produção dos principais radionuclídeos terapêuticos comumente utilizados (QAIM, 2001).

Radionuclídeo	Fonte de Produção	Tipo de Emissão	Reação nuclear
^{131}I	Reatores	β^-	$^{235}\text{U}(n, f) ^{131}\text{I} / ^{130}\text{Te}(n, \alpha) ^{131}\text{Te} \xrightarrow{\beta^-} ^{131}\text{I}$
^{32}P		β^-	$^{31}\text{P}(n, \gamma) ^{32}\text{P} / ^{32}\text{P}(n, p) ^{32}\text{P}$
^{67}Cu		β^-	$^{67}\text{Zn}(n, p) ^{67}\text{Cu}$
^{177}Lu		β^-	$^{176}\text{Lu}(n, \gamma) ^{177}\text{Lu}$
^{89}Sr		β^-	$^{88}\text{Sr}(n, \gamma) ^{89}\text{Sr}$
^{186}Re		β^-	$^{185}\text{Re}(n, \gamma) ^{186}\text{Re}$
^{153}Sm		β^-	$^{152}\text{Sm}(n, \gamma) ^{153}\text{Sm}$
^{111}In	Aceleradores	raios-X/ e^- Auger	$^{111}\text{Cd}(p, n) ^{111}\text{In}$
^{211}At	ou	raios-X/ e^- Auger	$^{207}\text{Bi}(\alpha, 2n) ^{211}\text{At}$
^{64}Cu	Cíclotron	raios-X/ e^- Auger	$^{64}\text{Ni}(p, n) ^{64}\text{Cu}$
^{90}Y	Geradores	β^-	$^{235}\text{U}(n, f) ^{90}\text{Sr} \xrightarrow{\beta^-} ^{90}\text{Y}$
^{188}Re		β^-	$^{186}\text{W}(2n, \gamma) ^{188}\text{W} \xrightarrow{\beta^-} ^{188}\text{Re}$
^{212}Bi		α	$^{228}\text{Th} \rightarrow \dots \rightarrow ^{224}\text{Ra} \rightarrow ^{212}\text{Pb} \xrightarrow{\beta^-} ^{212}\text{Bi}$
^{213}Bi		β^-	$^{229}\text{Th} \rightarrow \dots \rightarrow ^{225}\text{Ac} \xrightarrow{\alpha} ^{221}\text{Fr} \xrightarrow{\alpha} ^{217}\text{At} \xrightarrow{\alpha} ^{213}\text{Bi}$

OBS: TI – transição isomérica; CE – captura eletrônica; f – fissão; d – dêuteron; n – nêutron; p – próton.

2.7.1 RADIONUCLÍDEOS PRODUZIDOS POR REATORES

Uma variedade de radionuclídeos são produzidos em reatores nucleares. Nesses reatores, o elemento combustível é composto de materiais físséis enriquecidos, como ^{235}U e ^{239}Pu . Em sua maioria, são produzidos através da interação de nêutrons térmicos ($\sim 0,025$ eV) (SAHA, 1998).

As principais características deste tipo de produção estão na facilidade de irradiação e preparo dos alvos, que podem ser enriquecidos isotopicamente. Os portas-alvos utilizados, geralmente são de alumínio contendo ou não recipiente interno de quartzo ou polietileno. A vantagem de produção em reatores está na possibilidade de irradiação de grandes massas, obtenção de altas atividades com baixa seção de choque.

As reações mais comuns que ocorrem em reatores nucleares na produção de radionuclídeos são:

- Reações (n, γ) – é o processo mais usado para produção. O maior interesse nesta reação está no uso de nêutrons de baixa energia, sendo limitada pelo fluxo de nêutrons no reator.
- Reações (n,p) e (n, α) – neste processo, há a necessidade do uso de nêutrons rápidos para a produção de radionuclídeos livres de carregador.
- Reações (n,f) – os radioisótopos formados por este processo necessitam de uma separação química complexa (resinas cromatográficas, extração por solventes, etc). Com isso, é necessário um gerenciamento dos rejeitos formados. Os principais radionuclídeos usados clinicamente são o ^{99}Mo e ^{131}I , que são produtos de fissão de ^{235}U .
- Reações secundárias – radionuclídeos produzidos por este processo são de baixa atividade.

Os radionuclídeos produzidos por reatores são ricos em nêutrons, em geral não são livres de carregador, decaem por partículas β^- e são usados para finalidades terapêuticas.

2.7.2 RADIONUCLÍDEOS PRODUZIDOS POR ACELERADORES OU CÍCLOTRON

Na produção de radionuclídeos por aceleradores lineares, as reações que ocorrem são do tipo espalhamento sob altas energias (800 MeV), similares à fissão nuclear. Os valores das seções de choque são baixas e requerem o uso de alvos complexos.

Em um ciclotron, partículas carregadas como prótons, dêutrons, partículas α e ^3He são aceleradas em uma trajetória circular em meio a vácuo num campo magnético. Estas partículas aceleradas podem possuir desde baixas energias (keV) até altas energias (MeV), dependendo da configuração e tipo de ciclotron. Quanto maior o movimento das partículas sob a trajetória circular provocada por um campo magnético cuja energia aumenta gradualmente, maior

será o raio da trajetória desta partícula e maior a sua energia. Esta relação entre a energia e o raio é estabelecida para cada ciclotron.

As reações que ocorrem durante este tipo de produção exigem alta complexidade. Além disso, a energia e a corrente do feixe são variáveis. Em geral, a seção de choque da reação é baixa – fazendo com que os alvos sejam enriquecidos isotopicamente. Devido à alta quantidade de calor dissipada em uma pequena área, há necessidade de refrigeração dos alvos. Estes alvos e porta alvos utilizados exigem complexidade, pois devem possuir alto ponto de fusão (ou ebulição) e boa condutividade térmica. A espessura do alvo define a degradação de energia – podendo assim selecionar a faixa de maior rendimento e menor nível de impurezas radionuclídicas.

Radioisótopos produzidos por aceleradores ciclotrons geralmente são livres de carregador e apresentam altas atividades específicas. Além disso, são deficientes de nêutrons e decaem por pósitrons (β^+) ou captura eletrônica (CE), com finalidades diagnósticas. Exemplos de radioisótopos produzidos por ciclotrons são o ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C e ^{123}I (SAHA, 1998).

2.7.3 RADIONUCLÍDEOS PRODUZIDOS POR SISTEMAS GERADORES

Na Medicina Nuclear, uma das questões mais enfrentadas é utilizar radionuclídeos de meia-vida curta (horas, ao contrário de dias ou semanas) e ao mesmo tempo que possam ser entregues de forma comercial em hospitais ou clínicas, ou seja, como radiofármaco. Uma forma de contornar este problema é o sistema de geradores de radionuclídeos. Este sistema consiste num radionuclídeo pai de meia-vida longa e que a partir do seu decaimento, produz um radionuclídeo filho de meia-vida curta, adequado para aplicações clínicas. Com esta combinação, o gerador pode ser entregue em lugares distantes. As propriedades químicas dos dois radionuclídeos devem ser distintas, para que sejam facilmente separados (HORTON, 1982). Geradores de radionuclídeos continuam a desempenhar um papel importante no fornecimento de radioisótopos para medicina nuclear.

Um gerador de radionuclídeos é um dispositivo utilizado para uma separação radioquímica efetiva de um radionuclídeo filho formado pelo decaimento de um radionuclídeo pai. Este radionuclídeo filho deve possuir em sua forma alta pureza radioquímica e radionuclídica. Essencialmente, várias abordagens possíveis têm sido usadas para separar estrategicamente o sistema pai/filho; estas incluem extração por solventes, troca iônica, cromatografia por adsorção, eletroquímica e sublimação.

2.7.3.1 EQUILÍBRIO DE UM GERADOR

A geração de um radionuclídeo filho formado pelo decaimento de um radionuclídeo pai compreende os parâmetros de decaimento do pai e do filho. O decaimento de um elemento pai é mostrado pela EQ. 2.1:

$$-\frac{dN_1}{dt} = \lambda_1 N_1 \quad (2.1)$$

que, por resolução:

$$N_1 = N_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (2.2)$$

onde λ_1 é a constante de decaimento do radionuclídeo pai e N_1 representa o número de átomos deste elemento no tempo t . N^0 indica a quantidade correspondente quando $t=0$.

O radionuclídeo filho é formado sob a razão pela qual o pai decai, $\lambda_1 N_1$. Entretanto, o filho decai pela razão $\lambda_2 N_2$ e com disso a razão de produção é dada por:

$$\frac{dN_2}{dt} = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2 = \lambda_1 N_1^0 e^{-\lambda_1 t} - \lambda_2 N_2^0 e^{-\lambda_2 t} \quad (2.3)$$

A solução desta equação diferencial linear é dada por:

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_2^0 e^{-\lambda_2 t} \quad (2.4)$$

Se o pai possuir uma meia-vida maior que a do filho ($T_{1/2,1} > T_{1/2,2}$ ou seja, $\lambda_1 < \lambda_2$), $e^{-\lambda_2 t}$ fica desprezível se comparado com $e^{-\lambda_1 t}$ após t suficientemente maiores, e $N_2^0 e^{-\lambda_2 t}$ também se torna desprezível. Esta condição define o conceito de Equilíbrio Transiente. Assim, a EQ. 2.4 pode ser simplificada:

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (2.5)$$

Desde $N_1 = N_1^0 e^{-\lambda_1 t}$, a razão do número de átomos de dois radionuclídeos é:

$$\frac{N_1}{N_2} = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_1} \quad (2.6)$$

e, conseqüentemente, a razão das atividades absolutas, A , dos dois radionuclídeos é:

$$\frac{A_1}{A_2} = \frac{(\lambda_2 - \lambda_1)}{\lambda_1} - 1 = 1 - \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \quad (2.7)$$

Esta condição de uma razão constante da atividade do pai para o filho é conhecido como equilíbrio radioativo. Em um caso limitado, quando a meia-vida do pai é muito maior que a do filho ($T_{1/2,1} \gg T_{1/2,2}$ ou $\lambda_1 \ll \lambda_2$), as EQ. 2.6 e 2.7 se reduzem à $N_1/N_2 = \lambda_2/\lambda_1$ e $A_1 = A_2$, respectivamente. Esta condição define o conceito de Equilíbrio Secular. Neste tipo de equilíbrio, a atividade do filho fica igual a atividade do pai.

A máxima atividade do filho ocorre sob um tempo $t_{m\acute{a}x}$, o qual é dado por:

$$t_{m\acute{a}x} = \frac{1}{\lambda_2 - \lambda_1} \ln \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \quad (2.8)$$

O tipo de equilíbrio radioativo entre o pai e o filho pode ser classificado como equilíbrio transiente ou secular, dependendo das meias-vidas relativas entre os pares. Para um equilíbrio secular, $T_{\frac{1}{2},1} \gg T_{\frac{1}{2},2}$; a atividade do radionuclídeo filho eluído em um intervalo de tempo adequado permanece “quase” constante durante pelo menos dez eluições. Matematicamente, este é o caso se $T_{\frac{1}{2},1}$ for muito maior do que $T_{\frac{1}{2},2}$ por pelo menos uma ordem de magnitude (IAEA, 2010).

2.7.3.2 GERADORES DE RADIONUCLÍDEOS

Geradores de radionuclídeos podem gerar frequentemente radionuclídeos sem a necessidade de um acelerador ou um reator de pesquisa. Utilizando um sistema de gerador, é possível obter um radionuclídeo filho com uma pureza radioquímica adequada mediante adaptação de uma técnica de separação adequada e eficiente.

Importantes requisitos para sistemas geradores de radionuclídeos para uso rotineiro são a longa meia-vida do radionuclídeo pai, logística de produção e transporte. A TAB.6 lista os sistemas geradores onde a meia-vida do radionuclídeo pai é de três ou mais dias, aplicados em ciências da vida.

TABELA 6. Sistemas geradores de radionuclídeos onde $T_{1/2,1} > 3$ dias (BOYD, 1986).

Gerador	Radionuclídeo Pai			Radionuclídeo Filho		
	$T_{1/2}$	Rota de produção ^a	Modo de decaimento ^b	$T_{1/2}$	Modo de decaimento ^b	Aplicação ^c
⁴² Ar/ ⁴² K	32,9 a	R	β^-	12,36 h	β^-	Química
⁴⁴ Ti/ ⁴⁴ Sc	47,3 a	A	CE	3,03 h	β^+	SAÚDE/PET
⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga	270,8 d	A	CE	1,14 h	β^+	SAÚDE/PET
⁷² Se/ ⁷² As	8,4 d	A	CE	1,08 d	β^+	SAÚDE/PET
⁸³ Rb/ ^{83m} Kr	86,2 d	A	CE	1,86 h	γ	Química/RPC
⁸² Sr/ ⁸² Rb	25,6 d	A	CE	1,27 min	β^+	SAÚDE/PET
⁹⁰ Sr/ ⁹⁰ Y	28,5 a	R, R(f)	β^-	2,67 d	β^-	SAÚDE/ERT
⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc	2,75 d	R, R(f)	β^-	6,01 h	γ	SAÚDE/SPECT
¹⁰³ Pd/ ^{103m} Rh	16,97 d	R, A	CE	56,12 min	γ , A	Química
¹⁰⁹ Cd/ ^{109m} Ag	1,267 a	A	CE	39,6 s	γ	FPRNA
¹¹³ Sn/ ^{113m} In	115,1 d	R	CE	1,66 h	γ	Química/RPC
¹¹⁸ Te/ ¹¹⁸ Sb	6 d	A	CE	3,6 min	β^+	SAÚDE/PET
¹³² Te/ ¹³² I	3,26 d	R(f)	β^-	2,28 h	γ , β^-	Terapia
¹³⁷ Cs/ ^{137m} Ba	30 a	R, R(f)	β^-	2,55 min	γ	Diagnóstico <i>in vivo</i>
¹⁴⁰ Ba/ ¹⁴⁰ La	12,75 d	A	β^-	1,68 d	γ , β^-	Química/RPC
¹³⁴ Ce/ ¹³⁴ La	3,16 d	A	CE	6,4 min	β^+	SAÚDE/PET
¹⁴⁴ Ce/ ¹⁴⁴ Pr	284,9 d	R, R(f)	β^-	17,3 min	β^+	SAÚDE/PET
¹⁴⁰ Nd/ ¹⁴⁰ Pr	3,37 d	A	CE	3,39 min	β^+ , A	SAÚDE/PET
¹⁶⁶ Dy/ ¹⁶⁶ Ho	3,4 d	R	β^-	1,12 d	β^-	SAÚDE/ERT
¹⁶⁷ Tm/ ^{167m} Er	9,24 d	A	CE	2,28 s	γ	Química/RPC
¹⁷² Hf/ ¹⁷² Lu	1,87 a	A	CE	6,7 d	γ	Química/RPC
¹⁷⁸ W/ ¹⁷⁸ Ta	21,5 d	A	CE	9,31 min	γ	FPRNA
¹⁸⁸ W/ ¹⁸⁸ Re	69,4 d	R	β^-	16,98 h	β^-	SAÚDE/ERT
¹⁹¹ Os/ ^{191m} Ir	15,4 d	R	β^-	4,94 s	γ	FPRNA
¹⁹⁴ Os/ ¹⁹⁴ Ir	6 a	R	β^-	19,15 h	γ , β^-	SAÚDE/ERT
²²⁶ Ra/ ²²² Rn	$1,6 \cdot 10^3$ a	CD	α	3,83 d	α	SAÚDE/ERT
²²⁵ Ac/ ²¹³ Bi	10 d	A, CD	α	45,6 min	β^- , α	SAÚDE/ERT

a – A: acelerador; CD: cadeia de decaimento; f: fissão; R: captura por neutron/reator; R(f): produto de fissão/reator.

b – A: elétrons atômicos; CE: captura eletrônica.

c – ERT: endoterapia; FPRNA: angiografia com primeira passagem do radionuclídeo; PET: tomografia por emissão de pósitrons; RPC: química radiofarmacêutica; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Os radionuclídeos terapêuticos derivados de geradores possuem inúmeras características quanto às propriedades de decaimento, podendo emitir partículas beta, elétrons Auger, partículas alfa e fótons de baixa energia. Os principais exemplos de geradores de radionuclídeos terapêuticos cujos radionuclídeos pai são produzidos por reatores são o $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ e $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$. A TAB.7 mostra exemplos dos principais geradores de radionuclídeos que produzem radionuclídeos filhos para aplicações diagnósticas ou terapêuticas em Medicina Nuclear.

TABELA 7. Exemplos dos principais sistemas de geradores de radionuclídeos usados para aplicações em medicina nuclear (IAEA, 2010).

Equilíbrio	Pai ($T_{1/2}$)	Filho ($T_{1/2}$)	Modo de decaimento do filho	$T_{1/2,1} : T_{1/2,2}$
Secular	^{68}Ge (270 d)	^{68}Ga (68 min)	β^+	$5,7 \times 10^2$
	^{90}Sr (28,5 a)	^{90}Y (64,1 h)	β^-	$3,9 \times 10^2$
	^{82}Sr (25,6 d)	^{82}Rb (1,27 min)	β^+	$2,9 \times 10^2$
	^{81}Rb (4,58 h)	^{81}Kr (13 s)	γ	$1,3 \times 10^2$
	^{188}W (69 d)	^{188}Re (16,9 h)	β^-	$9,8 \times 10^1$
	^{62}Zn (9,26 h)	^{62}Cu (9,74 min)	β^+	$5,7 \times 10^1$
Transiente	^{99}Mo (2,75 d)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6 h)	γ	$1,1 \times 10^0$
	^{166}Dy (3,4 d)	^{166}Ho (1,117 d)	β^-	$3,0 \times 10^0$

A atividade do radionuclídeo filho obtido por cada ciclo de eluição é o principal parâmetro para a aplicação de um sistema de gerador. A atividade deste radionuclídeo gerado por um certo intervalo de tempo pode ser calculada através das equações demonstradas anteriormente.

Geradores de radionuclídeos representam uma estratégia custo-efetiva para obtenção de radionuclídeos filho. Outras vantagens estão a facilidade a qual o filho gerado pode ser separado e a disponibilidade deste ser obtido com alta atividade específica e livre de carregador.

2.8 ÍTRIO-90

Ítrio-90 (^{90}Y) é um emissor β^- de alta energia ($E_{\text{méd},\beta} = 0,935 \text{ MeV}$), com uma meia-vida física ($T_{1/2} = 64,1 \text{ horas}$) compatível com a farmacocinética das biomoléculas, uma penetração de longo alcance nos tecidos ($R_{\text{máx}} = 11,3 \text{ mm}$) e decaimento para um filho estável, o ^{90}Zr (CREMONESI *et. al*, 2006). É um radioisótopo formado pelo decaimento do ^{90}Sr , um emissor beta puro, sendo produzido através do gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. A principal vantagem deste gerador está na quantidade “ilimitada” de ^{90}Sr (devido a sua longa meia-vida física) disponível a partir do processamento dos produtos de fissão do reator.

Uma desvantagem do ^{90}Y está no fato de não fornecer imagens diretamente, devido à ausência de emissores γ . Métodos alternativos têm sido utilizados, através de imagens obtidas com análogos marcados com ^{111}In ou uso de emissores β^+ como ^{86}Y e através da radiação de *Bremsstrahlung* (onde imagens de baixa resolução podem ser adquiridas) para estimar a dose da radiação absorvida, devido à alta energia β^- do ^{90}Y , (STABIN *et. al*, 1994, CREMONESI *et. al*, 1999; FORSTER *et. al*, 2001; HELISCH *et. al*, 2004; PAUWELS *et. al*, 2005, GAD, 2007). A FIG.1 ilustra uma aplicação do uso da radiação de *bremsstrahlung* deste radioisótopo para obtenção de imagens por cintilografia em joelho, onde se observa uma grande captação do radiofármaco.

FIGURA 1. Imagem obtida por cintilografia mostrando a captação no joelho em dois momentos: 1º) Aplicação com o uso de fitato marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (emissor γ , mostrando uma boa concentração do material radioativo no joelho do paciente) e 2º) Com hidroxapatita marcada com ^{90}Y (^{90}Y -HA), emissor β^- , com borramento na imagem, obtida através da radiação de *bremsstrahlung* do ^{90}Y . (ASSI, 2007).

As principais aplicações clínicas para terapia, onde ^{90}Y é empregado, são (IAEA, 2004, IAEA, 2010, SADEGHI, 2009):

- Tratamento contra o câncer de fígado com uso de partículas insolúveis radiomarcadas (microesferas);
- Tratamento de artrite reumatóide (radiosinovectomia);
- Tratamento de tumores superficiais marcando anticorpos monoclonais e peptídeos.
- Tratamentos de linfoma não-Hodkings;
- Tratamento de gliomas malignos, hepatomas e adenocarcinomas gastrointestinais;
- Alívio de dores provocadas por metástases ósseas;

É considerado um radionuclídeo adequado para radioimunoterapia, considerando que há distribuição não-homogênea dos peptídeos em tumores sólidos (CREMONESI *et. al*, 2006). A radioimunoterapia consiste em uma técnica *in vivo*, que envolve a ligação de um radionuclídeo a um anticorpo monoclonal ou uma pequena proteína fragmentada que é alvo de um tipo particular de células tumorais. O radiofármaco produto é então injetado na corrente sanguínea e absorvida pelo tumor. As células tumorais são destruídas pela radiação emitida pelo radionuclídeo (COURSEY & NATH, 2000).

^{90}Sr é um emissor β^- com uma energia máxima de 0,546 MeV, meia-vida física de 28,5 anos (HARDY *et. al*, 1968). Além disso, é um dos produtos de fissão mais importantes e abundantes gerados durante a fissão do ^{235}U .

O esquema de decaimento está representado pela FIG.2. Além de possuir características nucleares favoráveis, ^{90}Y não emite raios gama e decai para um produto estável, o ^{90}Zr . O radionuclídeo ^{90}Sr decai via emissão β^- com uma energia $E_{\text{máx}} = 0,546 \text{ MeV}$.

FIGURA 2. Esquema de decaimento do par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ (IAEA, 2010).

Sendo o ^{90}Sr um dos radioestrônícios de meia-vida mais longa, este é de maior preocupação quanto à contaminação ambiental e via processos nucleares, pois todos os isótopos de estrôncio e de ítrio são liberados juntamente ao ambiente em casos de explosões nucleares ou acidentes nos reatores.

^{90}Sr é um dos radionuclídeos mais perigosos devido à sua longa meia-vida física e biológica (cerca de 50 anos) (LANDSTETTER & WALLNER, 2006; VAJDA & KIM, 2010). A principal desvantagem do ^{90}Sr , por ser um radioisótopo que tende a se acumular nos ossos devido ao comportamento químico similar ao cálcio, é de possuir um significativo potencial para toxicidade e causar supressões na medula óssea (DIETZ & HOROWITZ, 1992). Com isso, são necessários cuidados especiais no tratamento dos rejeitos e nas condições de armazenamento.

Um requisito importante para o uso clínico seguro de ^{90}Y consiste na mínima presença de ^{90}Sr . O limite de tolerância de ^{90}Sr deve ser de somente 74 kBq (2 μCi) fixados nos ossos (HSIEH *et. al*, 1993). As especificações da forma do produto dita que a pureza radionuclídica de ^{90}Y em relação a ^{90}Sr deve ser de até 92,5 kBq (2,5 μCi) $^{90}\text{Sr}/\text{Ci}$ ^{90}Y (NECSOIU *et. al*, 2002).

2.9 SISTEMAS GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

O sistema de gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ tem despertado grande interesse durante anos, e várias mudanças têm sido relatadas para o uso em radiofarmácia. Ao contrário dos geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ e $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, não existe um gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ disponível comercialmente, que forneça ^{90}Y eluído pronto para o uso (CHINOL & HNATOWICH, 1987; DASH & BHATTACHARYA, 1994; DIETZ & HOWRTIZ, 1992; HSIEH *et. al*, 1993; LEE & TWING, 1991; SKRABA *et. al*, 1978; WIKE *et. al*, 1990).

O par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ representa um equilíbrio secular. O crescimento do ^{90}Y recém separado do ^{90}Sr está representado pela FIG.3.

FIGURA 3. Curva de crescimento do ^{90}Y em 100 mCi de ^{90}Sr .

Através da curva de crescimento mostrada pela figura, é possível notar que mais de 50% da atividade de ^{90}Y pode ser obtida aproximadamente a cada 3 dias de uma solução contendo 100 mCi de ^{90}Sr , por exemplo. Pelo fato do ^{90}Sr possuir uma longa meia-vida de 28 anos, este tipo de gerador pode ser usado por décadas para produzir ^{90}Y . Com isso, o tempo máximo de crescimento deste sistema de geradores (utilizando a EQ. 2.8) é de aproximadamente 32 dias.

Assim, as principais vantagens do uso deste sistema de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ são (IAEA, 2004):

- Radionuclídeo filho é emissor β^- puro;
- Decaimento para nuclídeo estável (^{90}Zr);
- Longa meia-vida física do ^{90}Sr , proporcionando uso prolongado destes geradores;
- ^{90}Y possui meia-vida curta adequada para aplicações em terapia;
- Ambos radionuclídeos apresentam propriedades químicas adequadas;
- Possibilidade do gerador ser obtido longe de Centros Nucleares.

Entretanto, as principais desvantagens destes geradores são:

- ^{90}Sr é um nuclídeo de fácil captação nos ossos;
- Quantidade de ^{90}Sr presente em ^{90}Y para tratamento não deve exceder 74 kBq (2 μCi).

2.9.1 CLASSIFICAÇÃO DOS SISTEMAS GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

2.9.1.1 GERADORES DE TROCA CATIÔNICA

2.9.1.1.1 RESINAS CATIÔNICAS

Resinas trocadoras de íons são polímeros orgânicos de alto peso molecular, como por exemplo o estireno e co-polímeros de divinil-benzeno contendo diversos grupos funcionais covalentes, que se ligam ao polímero na rede. Esses trocadores iônicos são classificados em aniônicos e catiônicos. Frequentemente, os trocadores catiônicos são os mais usados, pois caracterizam-se por resinas fortemente ácidas sulfonadas compostas de grupos SO_3^- . Os trocadores catiônicos, trocam cátions e apresentam grupos iônicos negativos ligados à matriz (FIG.4). O sinal (+) de um trocador aniônico representa o grupo trocador ligado à matriz e o sinal (-), os ânions que são adsorvidos. Já nos

trocadores catiônicos, o sinal (-) indica o grupo trocador e o sinal (+) os cátions que são adsorvidos.

FIGURA 4. Esquemas de um trocador aniônico (A) e catiônico (B) com seus respectivos grupos ligados à matriz (COLLINS *et. al*, 2006).

A adsorção de ^{90}Sr e ^{90}Y em um trocador iônico fortemente ácido está baseado nas seguintes reações:

Onde R é uma resina orgânica na forma Na. Quando um reagente complexante (NaX) é adicionado nestes sistemas, as reações ficam:

Nas EQs. 2.11 e 2.12, as espécies iônicas com maior constante de equilíbrio são adsorvidas pela resina mais rapidamente do que aquelas com menor constante de equilíbrio.

Neste caso, o equilíbrio da EQ. 2.11 está voltado para a esquerda, significando que o ^{90}Sr não é eluído da resina pelo complexante. Já o ^{90}Y é eluído, pois o equilíbrio da EQ. 2.12 está voltado para a direita (SKRABA *et. al*, 1978).

2.9.1.1.2 GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ DE TROCA CATIÔNICA

Vários tipos de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ foram desenvolvidos, e os mais empregados são os que usam resinas de troca catiônica (SKRABA *et. al*, 1978; TAVCAR & BENEDIK, 2005; ORAVEC & NAVARCIK, 1987; NOSHKIN & MOTT, 1967; SUZUKI, 1963; FRITZ & GARRALDA, 1962; CHINOL & HNATOWICH, 1987, DU *et. al*, 2005, CASTILLO *et. al*, 2009). Neste sistema, Sr e Y são adsorvidos e ^{90}Y é seletivamente eluído com acetato ou agentes quelantes como o ácido etilenodiamino tetra-acético (ou EDTA) (SKRABA *et al.*, 1978), mostrado pela FIG.5.

FIGURA 5. Estrutura do ácido etilenodiamino tetra-acético – EDTA.

Devido ao fato do EDTA ser um composto orgânico que age como um agente quelante, formando complexos altamente estáveis com os íons metálicos, o ^{90}Y eluído não deve possuir quelantes deste tipo para uso clínico. Com isso, faz-se necessário a sua destruição, para que o ^{90}Y fique na sua forma livre para marcação.

Em Cuba, pesquisadores desenvolveram um gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ de 3,7 GBq (100 mCi) baseado em sistemas de duas colunas e resina de troca iônica Dowex 50W-X8 e eluente EDTA, usado há quatro anos, apresentando resultados satisfatórios. Na Itália, pesquisadores desenvolveram um gerador composto de duas colunas, com atividade de 1,85 GBq (50 mCi) alcançando resultados satisfatórios. Neste sistema, o ^{90}Sr é adsorvido numa resina de troca catiônica em um alto grau de ligações cruzadas, onde o ^{90}Y é eluído com uma solução de acetato. A primeira coluna contém o ^{90}Sr adsorvido, enquanto a segunda coluna

servirá para capturar ^{90}Sr filtrado da primeira coluna. A eluição eficiente proporciona uma boa separação do ^{90}Sr , demonstrando que este tipo de gerador promete uma produção de ^{90}Y de alta qualidade para aplicações clínicas (IAEA, 2004).

2.9.1.2 GERADORES VIA FORMAÇÃO DE COLÓIDES

Estudos reportam o uso de formações de espécies coloidais de Y para a separação entre ^{90}Y e ^{90}Sr onde o procedimento é considerado o mais simples para a separação dos dois núclídeos. O método é considerado rápido, eficiente, simples, econômico e aplicável para separações de multicuries de ^{90}Y a partir de ^{90}Sr por uma filtração, ficando o ^{90}Y na forma coloidal retido, e o ^{90}Sr no filtrado. Obtêm-se o ^{90}Y em solução pela dissolução do precipitado.

Kanapilly & Newton (1970), iniciaram este estudo através de formações coloidais de ítrio na presença de fosfato. Os fatores estudados para determinar a melhor condição de separação foram: o pH, a concentração de fosfato, a concentração de ítrio, a concentração de Sr e o meio filtrante. Os estudos concluíram que as melhores condições para a obtenção de altos rendimentos de ^{90}Y são o pH=5 ajustado com NaOH, dissolução de ^{90}Y em ácidos de concentrações $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, concentração de ítrio carregador de $7 \mu\text{g.mL}^{-1}$, razão molar de fosfato para ítrio entre 1 e 2 e concentração de Sr carregador de 1 mg.mL^{-1} . Com este método, obteve-se quantidades de ^{90}Y com atividades específicas de $1,85 \times 10^6 \text{ GBq.g}^{-1}$ (50 kCi.g^{-1}). A recuperação de ^{90}Y foi próxima de 100% com contaminação de ^{90}Sr menor que $10^{-6}\%$ em relação à quantidade de ^{90}Y obtido.

Em estudos mais recentes, a técnica utilizada para a separação dos dois radionuclídeos consistiu na formação de colóides pelo uso de hidróxidos: hidróxido de amônio (NH_4OH) e hidróxido de sódio (NaOH) (PUBLICAÇÃO, 2009).

Um primeiro experimento foi realizado utilizando a solução de NH_4OH , onde a solução de $^{90}\text{SrCl}_2$ foi neutralizada e passada em filtro Millipore e em seguida lavado com solução NH_4OH $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. Após 1 semana a solução estoque contendo $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ em equilíbrio e em meio NH_4OH , foi acidificada com HCl e novamente passada pelo filtro Millipore. Num segundo experimento, a

solução de $^{90}\text{SrCl}_2$ foi neutralizada com NaOH e passada em uma pequena coluna contendo lã de vidro. A coluna foi lavada com solução NaOH $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. Entretanto, o uso da lã de vidro provocou uma alta adsorção de ^{90}Y . Em ambos experimentos, ^{90}Y foi extraído com solução HCl 1 mol.L^{-1} . A pureza radionuclídica para os dois procedimentos foi determinada pela avaliação da meia-vida. Os estudos concluíram que o filtro Millipore mostrou retenção similar de ^{90}Y coloidal em meio básico (mais de 95%), além do uso de HCl 1 mol.L^{-1} para a extração de ^{90}Y . A quantidade de ^{90}Y recuperado superou 90% do seu total e a contaminação por ^{90}Sr foi menor que 0,0001%.

2.9.1.3 GERADORES ELETROQUÍMICOS

A Eletroquímica é um ramo da química que estuda reações químicas que ocorrem em uma solução envolvendo um condutor (um metal ou um semicondutor) e um condutor iônico (o eletrólito), envolvendo trocas de elétrons entre o eletrodo e o eletrólito. Este campo científico abrange todos os processos químicos que envolvam transferência de elétrons entre substâncias. Quando tal processo ocorre, produzindo transferência de elétrons, produzindo espontaneamente corrente elétrica quando ligado a um circuito elétrico, ou produzindo diferença de potencial entre dois pólos, é chamado de pilha ou bateria (que muitas vezes é formada de diversas células). Quando tal processo é proporcionado ou induzido, pela ação de uma corrente elétrica de uma fonte externa, este processo é denominado de eletrólise.

Fornecendo energia elétrica de uma fonte de tensão externa ou aplicando um potencial, há o fornecimento de elétrons de energia correspondente, permitindo que a direção das reações do eletrodo sejam alteradas. Com isso é possível converter a energia elétrica em química. Neste caso, tem-se a célula eletrolítica, muito utilizada industrialmente em eletrólises de salmoura, extração e refinação de metais, eletrosíntese, etc. Nesta célula, considerando as cargas dos eletrodos, processos de oxidação são forçados a acontecer, havendo escassez de elétrons, resultando em uma carga positiva (BRETT & BRETT, 1994):

Para uma Célula galvânica: Anodo (-) Catodo (+)
 Para uma Célula eletrolítica: Anodo (+) Catodo (-)

Em células eletrolíticas, eletrodos de referência, como o nome sugere, são utilizados para avaliar o potencial ao qual outros potenciais podem ser referenciados em termos de uma diferença de potencial. Com isso, o eletrodo de referência ideal deve apresentar um potencial estável em função do tempo e da temperatura e não ser alterado por pequenas perturbações proporcionadas pelo sistema (como por exemplo, a passagem de pequenas correntes). É desejável que este eletrodo seja robusto, de fácil construção e insensível à composição da solução do analito. Há três tipos de eletrodos de referência: tipo 1, de hidrogênio; tipo 2, calomelano e outros como o de vidro por exemplo, etc.

No estudo de geradores eletroquímicos de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, Chakravarty e colaboradores (2008) utilizaram um sistema de separação eletroquímica desses dois núclídeos contendo altos níveis de pureza e rendimento radioquímico. Neste gerador, a separação do ^{90}Y do ^{90}Sr é obtida devido à diferença entre os potenciais eletroquímicos do Y^{+3} e Sr^{+2} . Aplicando um potencial elétrico adequado, ^{90}Y pode ser depositado seletivamente no catodo a partir de uma mistura de ^{90}Sr e ^{90}Y . A TAB.8 mostra as semi-reações de redução do Sr e Y e seus respectivos potenciais elétricos.

TABELA 8. Semi-reações de redução para Sr e Y e seus potenciais elétricos em processos eletroquímicos.

Reação	E (Volts)
$\text{Sr}^{2+} + 2e^{-} \rightarrow \text{Sr}$	- 2,899
$\text{Y}^{3+} + 3e^{-} \rightarrow \text{Y}$	- 2,372

De acordo com a tabela, em uma solução contendo os dois núclídeos, o Y apresenta um potencial de redução maior que o potencial do Sr, o que favorece a sua reação de redução. Com isso, é necessário uma diferença de potencial menor para reduzir seletivamente o Y.

A partir de uma solução de nitrato de ^{90}Sr , a eletrólise foi realizada em dois ciclos. A primeira eletrólise, realizada durante 90 minutos em solução $^{90}\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ com $\text{pH} = 2-3$, potencial aplicado de $-2,5\text{ V}$, corrente aplicada entre 100 e 200 mA, utilizando eletrodos de platina (Pt). A segunda eletrólise foi realizada durante 45 min em solução HNO_3 3 mmol.L^{-1} , com potencial de $-2,5\text{ V}$ e corrente de 100 mA. Neste ciclo, o catodo da primeira eletrólise contendo ^{90}Y foi usado como anodo com um novo eletrodo de platina como catodo. O ^{90}Y depositado no catodo após a 2ª eletrólise foi dissolvido em solução acetato para a obtenção de acetato de ^{90}Y , adequado para procedimentos de marcação. Com isso, foi obtido $>96\%$ de recuperação de ^{90}Y em cada ciclo, com um rendimento corrigido pelo decaimento de $>90\%$. O ^{90}Y recuperado apresentou alta pureza radionuclídica ($>99,998\%$)

Uma importante observação é que a eletrólise pode ser realizada com um potencial constante em vez de uma corrente constante. O custo operacional do gerador foi baixo e pode abastecer de forma permanente ^{90}Y para aplicações terapêuticas (IAEA, 2007, REISCH *et. al*, 2002).

2.9.1.4 DEMAIS SISTEMAS GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

✓ ADSORVENTES INORGÂNICOS

Na Índia (IAEA, 2004), estudos sobre adsorventes inorgânicos foram realizados utilizando antimoniato de zircônio preparado em forma granular, 20-50 mesh em laboratório. ^{90}Sr com atividade de 37 MBq (1 mCi) foi carregado em HNO_3 $0,2\text{ mol.L}^{-1}$ em uma coluna contendo 2,5 g do adsorvente. A eluição foi feita usando HNO_3 $2 - 4\text{ mol.L}^{-1}$. Aproximadamente 80% do ^{90}Y foi eluído em 10 volumes de coluna de eluente. A pureza radionuclídica do produto foi maior que 99,99%. Estudos na remoção do ^{90}Sr da coluna mostraram que condições severas são necessárias. Por exemplo, 90% de ^{90}Sr foi eluído em 10 volumes de coluna com AgNO_3 1 mol.L^{-1} em HNO_3 8 mol.L^{-1} a $75\text{ }^\circ\text{C}$.

✓ SUPORTE DE MEMBRANA LÍQUIDA (SLM) BASEADA EM SISTEMA GERADOR $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

Esta técnica baseia-se na extração líquida-líquida (LLE), onde o princípio básico ocorre em duas fases aquosas (fase de alimentação e fase de produção) que são separadas através de uma membrana hidrofóbica.

Um gerador baseado em membrana tem sido desenvolvido na Índia (IAEA, 2004) e usado sucessivamente nos últimos anos, para fornecer ^{90}Y puro para pesquisa com radiofármacos terapêuticos. O ^{90}Sr usado no gerador foi separado de um rejeito de alto nível de atividade, e purificado antes de ser utilizado no gerador propriamente dito. O gerador consiste de uma célula de vidro, dividida em dois compartimentos, por uma membrana do tipo politetrafluoretileno (PTFE) ou teflon, impregnada com KSM-17. A solução contendo ^{90}Sr com pH ajustado para 1 ou 2, é colocada em um compartimento de alimentação. O compartimento de produto é preenchido com HCl 1 mol.L^{-1} ou HNO_3 1 mol.L^{-1} . As soluções nos compartimentos de alimentação e produção são agitadas, usando um agitador magnético coberto com PTFE. Como resultado, o ^{90}Y é transportado preferencialmente através da membrana líquida do compartimento de alimentação para o compartimento de produção, enquanto o ^{90}Sr fica retido no compartimento de alimentação.

A principal vantagem desta técnica está na membrana e o composto de extração poderem ser otimizados assim como as condições das 2 soluções para cada aplicação, permitindo separações com boa seletividade (HAPPEL *et. al*, 2002).

✓ GERADOR DE MULTICOLUNAS DE SELETIVIDADE INVERSA

Horwitz e Bond (2003) desenvolveram um novo conceito de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ que consiste no uso de uma coluna de separação primária (CSP) onde o radionuclídeo filho desejado fica retido enquanto o pai é eluído pela coluna. Essas colunas, de origem comercial (EICHROM) tem como principal característica a alta capacidade de adsorção de lantanídeos e actíneos, através de soluções de ácido nítrico concentrado. Após a eluição do pai (^{90}Sr), o radionuclídeo filho é eluído da coluna e imediatamente, sem ajustes necessários, é passado para uma

segunda coluna de separação (chamada de “coluna de guarda”). Esta por sua vez, tem a função de reter qualquer impureza deixada pelo radionuclídeo pai, enquanto que desta vez, o filho será eluído. Este novo sistema de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ minimiza os efeitos causados pela radiação na resina pois, o tempo em que o radionuclídeo filho reside na CSP é de poucos minutos. Os resultados para este método mostraram que, com a combinação destas duas colunas, obtêm-se um fator de descontaminação entre 10^6 e 10^8 e, utilizando múltiplas “colunas de guarda” junto à CSP, o fator de descontaminação foi superior a 10^9 (IAEA, 2007).

Para a produção rotineira do ^{90}Y , a Polônia (IAEA, 2004) utilizou um processo baseado no uso de resinas Eichrom comercialmente disponíveis. A capacidade de produção foi de 74 GBq (2 Ci) por semana. O ^{90}Y foi eluído usando HCl 6 mol.L⁻¹. O produto foi posteriormente concentrado e a razão de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ no produto foi de 10^{-6} , com uma impureza de íons metálicos totais menor que 30 µg.mL⁻¹.

2.10 MÉTODOS INSTRUMENTAIS DE ESPECTROMETRIA β^- DO PAR $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

A determinação de ^{90}Sr pode ser realizada através de técnicas da contagem das partículas beta, usando detectores por ionização do gás (contadores proporcionais, Geiger Müller), cintiladores sólidos ou líquidos (LSC), contadores cerenkov, detectores de barreira de superfície. Devido à natureza contínua da distribuição de energia da radiação beta, existem interferências significativas no espectro que não pode ser resolvido por contadores beta, e as mudanças para a resolução instrumental nesses espectrômetros também são limitadas. Assim, para a determinação de isótopos de radioestrôncio de matrizes complexas, Sr ou Y tem que ser separados dos outros nuclídeos emissores beta, mais provável de todos os componentes de uma amostra. A contagem da fonte com um atraso relativo ao tempo de separação de Sr-Y (ex. contagens repetidas ou longas) resultarão no crescimento do filho ^{90}Y de acordo com a seguinte equação que pode ser levada em consideração quanto ao cálculo das atividades (VADJA & KIM, 2010):

$$A_{^{90}\text{Y}} = A_{^{90}\text{Sr}} \left(1 - e^{-\lambda_{^{90}\text{Y}} t} \right) \quad (2.13)$$

onde $A_{^{90}\text{Y}}$ é a atividade de ^{90}Y , $A_{^{90}\text{Sr}}$ é a atividade de ^{90}Sr , $\lambda_{^{90}\text{Y}}$ é a constante de decaimento do ^{90}Y , t é o tempo entre a separação e contagem do Sr e do Y. No equilíbrio secular entre ^{90}Sr e ^{90}Y , existe a atividade do ^{90}Sr que pode ser determinada pela medida do ^{90}Y após um processo de separação radioquímica do Y.

A radiação do ^{90}Sr e ^{90}Y pode ser detectada pelos contadores beta. Contadores Geiger-Müller podem ser usados para detectar a radiação beta relativa de alta energia. Contudo, esse tipo de contagem é incapaz de discriminar as partículas beta dos dois radionuclídeos. Embora a radiação de fundo (*background*) dos espectrômetros por cintilação líquida seja maior que de contadores proporcionais, os cintiladores líquidos são favoráveis devido a melhor resolução espacial que permite diferenciar o ^{90}Sr do ^{90}Y . A eficiência de contagem é alta, perto dos 100% para os dois nuclídeos. Os limites de detecção giram em torno de 10 mBq/amostra. Comparados aos contadores proporcionais gasosos tradicionais, a determinação de ^{90}Sr em amostras, feitas por meio de cintiladores líquidos possui a vantagem da alta eficiência de contagem e discriminação energética (LEE *et. al*, 2002, VADJA & KIM, 2010, COURSEY *et. al*, 1994, COURSEY *et. al*, 1993).

2.10.1 USO DE CINTILADORES LÍQUIDOS PARA DETERMINAÇÃO DE EMISSORES β^-

Um cintilador líquido pode ser definido como uma solução capaz de emitir um pulso de luz (ou cintilar) quando uma partícula ou radiação eletromagnética interage com essa solução.

Existem cintiladores orgânicos e inorgânicos, entretanto os cintiladores líquidos sempre pertencem à classe de cintiladores orgânicos. Esses cintiladores começaram a ser utilizados por volta de 1950 quando Reynolds, Kalman e Furst (SCHRAM, 1983), independentemente, verificaram que soluções diluídas de certas substâncias orgânicas, poderiam ser utilizadas acopladas à uma fotomultiplicadora para a detecção de radiação nuclear.

O líquido fluorescente poderia por si só absorver a radiação, mas mostra-se que o líquido no seu estado puro não apresenta fluorescência suficiente, devido ao problema de sobreposição dos espectros de emissão e absorção (*quenching*) que inibe a emissão de luz fluorescente. Devido a este fato, o uso de soluções diluídas foi adotado pois, desta forma o solvente é usado para absorver a energia da radiação e conseqüentemente, transferir a energia de excitação ao soluto. Com isso, minimiza-se o problema de inibição.

A contagem por cintiladores líquidos de uma amostra radioativa é uma técnica analítica na qual o radionuclídeo a ser analisado é distribuído uniformemente num meio químico líquido, capaz de converter a energia cinética das emissões nucleares em energia luminosa.

No processo de cintilação líquida, particularizando para os emissores beta, de acordo com a FIG.6 (UNIVERSITY OF WISCONSIN MILWAUKEE, 2009), as partículas β^- do radionuclídeo da amostra interagem com uma mistura de um solvente e um soluto (conhecido como coquetel cintilador ou solução cintiladora). Para líquidos mais densos, o livre caminho médio das partículas β^- é relativamente curto, dissipando assim toda sua energia cinética.

FIGURA 6. Esquema do processo de cintilação líquida para partícula β^- (UNIVERSITY OF WISCONSIN, 2009).

A absorção destas energias pelo meio líquido ocorre por processos de calor, ionização e excitação. Tal energia emitida pode ser absorvida por outras moléculas do solvente ou excitar as moléculas do soluto. Para que retornem ao seu estado fundamental, as moléculas do soluto emitem fótons de radiação ultravioleta (U.V.) que por sua vez, são absorvidas pelas moléculas fluorescentes

do soluto, que emitem flashes de luz para retornar ao seu estado fundamental. Em interações de partículas β^- no cintilador, pode ocorrer a produção de aproximadamente 10 fótons/keV de energia. O número total de fótons das moléculas ao sofrerem desexcitação, constitui uma cintilação. A intensidade da luz é proporcional à energia inicial da partícula β^- (KNOLL, 1989). Esta luz incide no fotocatodo do tubo da fotomultiplicadora (PMT), onde elétrons são ejetados, acelerados e multiplicados ao longo do tubo produzindo um pulso elétrico proporcional ao número de fótons de luz incidente.

3 OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo:

- ✓ Desenvolver metodologias de preparo de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ que satisfaçam os requisitos de qualidade exigidos para uso do ^{90}Y em medicina nuclear;

E como objetivos específicos:

- ✓ Estudo e desenvolvimento de três conceitos de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$: gerador de troca catiônica, gerador eletroquímico e gerador via formação de colóides;
- ✓ Estudos e avaliação de novas metodologias de controle de qualidade radionuclídico.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 INFRAESTRUTURA E EQUIPAMENTOS

Todo o projeto foi desenvolvido na Gerência de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação de Radiofármacos da Diretoria de Radiofarmácia, do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN-SP). A ativação de material foi realizada no reator nuclear de pesquisa IEA-R1m do Centro do Reator e Pesquisas (CRPq) do IPEN-CNEN/SP.

Os equipamentos utilizados foram:

- Agitador magnético, modelo EV016: *EVLABB*;
- Balança analítica, modelo M-220: *Denver Instrument*;
- Balança analítica, modelo AS2000C: Marte[®];
- Bomba peristáltica com acionamento remoto: *Masterflex[®] L/S[®]*;
- Calibrador de dose, modelo CRC15-R: *Capintec*;
- Calibrador de dose, modelo CRC15[®] beta: *Capintec*;
- Detector de Cintilação Líquida, modelo 300SL: *HIDEX*;
- Espectrofotômetro UV-VISÍVEL, modelo U-2010: *Hitachi Instruments*;
- Espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES), Varian Vista – MPX: *Varian Inc.*, EUA;
- Espectrômetro de radiação gama constituído de um detector de germânio hiperpuro (HPGe), modelo GX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal: *Canberra Inc.*, EUA;
- Estufa para esterilização e secagem por convecção natural ORION[®], modelo 515: *FANEN LTDA*;

- Fonte de tensão estabilizada, modelo TC 150015, Potência 2,25 W – Entrada 110/220 Vac, 60 Hz – Saída 0-15 Vcc e 0-150 mA: *Tectrol*;
- Glove box (“caixa de luvas”) de acrílico com controle de pressão interna: *Terra Universal*, Brasil;
- Pipetas automáticas de 10 - 100 μ L e 1 mL com ponteiros descartáveis: *Gilson*.

4.1.2 REAGENTES E SOLVENTES

Todos os reagentes e solventes utilizados neste trabalho são de grau analítico. Foram utilizados:

- Acetato de sódio (CH_3COONa): *Merck*;
- Acetona: *Casa Americana de Artigos para Laboratórios LTDA*;
- Ácido acético ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$) 100%: *Merck*;
- Ácido clorídrico fumegante 37% (HCl): *Merck*;
- Ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA): *Merck*;
- Ácido nítrico (HNO_3) 65%: *Merck*;
- Ácido perclórico (HClO_4) 70%;
- Clorofórmio (CHCl_3): *Merck*;
- Ester 2-etilhexilácido-fosfônico-mono-2-etilhexil (PC-88A);
- Hidróxido de amônio (NH_4OH) PA-ACS: *Nuclear*;
- Hidróxido de sódio (NaOH): *Merck*;
- Nitrato de estrôncio [$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$] – 99+%: *Sigma Aldrich*;
- Nitrogênio gasoso (>99,9% pureza): *White Martins*
- Óxido de Ítrio (Y_2O_3) – 99,999%: *Sigma Aldrich*;
- Padrão de Sr [$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$] para ICP em HNO_3 2 – 3% (1000 mg.mL^{-1}): *Merck*;
- Resina de troca catiônica - DOWEX 50W-X8 (100-200 mesh, H^+): *Biorad*;
- Solução fisiológica estéril (NaCl 0,9%): *Sanibiol e JP Indústria Farmacêutica S.A.*
- 8-Hidroxiquinolina (oxima).

4.1.3 SOLVENTES E SOLUÇÕES

- CH_3COONa 0,1 mol.L⁻¹
- $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ 1 mol.L⁻¹
- EDTA 0,003 mol.L⁻¹, pH = 4,5
- EDTA 0,03 mol.L⁻¹, pH = 4,5
- HCl 0,1 mol.L⁻¹
- HCl 1 e 2 mol.L⁻¹
- HNO_3 2%
- HNO_3 1 e 2 mol.L⁻¹
- NH_4OH 0,1 mol.L⁻¹
- NH_4OH 1 mol.L⁻¹
- NH_4OH 3%
- NaOH 1 mol.L⁻¹
- Tampão acetato, pH = 4,75

4.1.4 DEMAIS MATERIAIS

- Barra magnética angular para agitação (“peixinho”);
- Colunas cromatográficas de vidro com torneira;
- Colunas de acrílico com placa porosa;
- Eletrodos de platina (Pt), $\phi = 1\text{ mm}$: *Vectra JMP Ind. E Comércio LTDA*;
- Filtros 0,22 μm – Millex[®] Filter units: *Millipore Co.*;
- Lã de vidro;
- Papel indicador de pH: *Merck*;
- Solução cintiladora Ultima Gold[™] RX 1L: *PerkinElmer*;
- Solução $^{90}\text{SrCl}_2$ em HCl 1 mol.L⁻¹; atividade inicial de 5550 MBq (150 mCi): *Polatom*;
- Solução $^{90}\text{YCl}_3$ em HCl 0,04 mol.L⁻¹: *MDS Nordion*;
- Software para aquisição de dados: *MikroWin Hidex 2000 Instrument*;
- Software para aquisição de dados: *Genie PC, Canberra*;
- Suporte cromatográfico – Papel Whatman 3MM: *Whatman*;
- Vidraria adequada.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 USO DE RADIOTRAÇADORES

Inicialmente, foi realizado um estudo teórico quanto à possibilidade de irradiação de alvos para avaliar a atividade produzida de traçadores radioativos de Y e Sr, diante das configurações do núcleo do reator IEA-R1m, cuja potência atual é de 3,5 MW. Os materiais destinados à irradiação foram o nitrato de estrôncio $[\text{Sr}(\text{NO}_3)_2]$ e o óxido de ítrio (Y_2O_3). A partir deles, foi possível produzir os radiotraçadores ^{85}Sr e ^{88}Y . Esses traçadores emissores γ , ^{85}Sr ($T_{1/2} = 65 \text{ dias}$ e $E_\gamma = 514 \text{ keV}$) e ^{88}Y [$T_{1/2} = 106,6 \text{ dias}$, $E_{\gamma 1} = 898,1 \text{ keV}$ (92,7%) e $E_{\gamma 2} = 1836 \text{ keV}$ (99,4%)] foram utilizados para avaliar o comportamento do Sr e Y ao longo das separações químicas e, para controle de qualidade radionuclídico (especificamente, os traçadores foram usados para avaliação do grau de separação entre eles, em experimentos envolvendo os conceitos de separação por eletrólise e via formação de colóides). Os radiotraçadores foram obtidos através da irradiação no reator IEA-R1m, a partir das condições de irradiação listadas na TAB.9.

TABELA 9. Parâmetros de irradiação no reator IEA-R1m para produção dos radiotraçadores.

Parâmetros de Irradiação	^{88}Y	^{85}Sr
Reação nuclear no reator	$^{89}\text{Y}(\text{n}, 2\text{n})^{88}\text{Y}$	$^{84}\text{Sr}(\text{n}, \gamma)^{85}\text{Sr}$
Composto Irradiado	Y_2O_3	$\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$
Estado do material	sólido	sólido
Massa irradiada	200 mg e 400 mg	200 mg
Porta-alvo	cápsula de Al	cápsula de Al
Fluxo de nêutrons	$1,1 \cdot 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$	$1,1 \cdot 10^{13} \text{ n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$
Tempo de irradiação	1 hora, 3 horas	1 hora, 3 horas
Prateleira*	3	8
Seção de choque de reação	0,001 b	0,26 b

*O reator dispõe de 8 prateleiras em cada irradiador destinadas à irradiação (para cada posição selecionada) em relação ao núcleo.

Após a irradiação desses materiais no reator, foram preparadas suas respectivas soluções. Para o preparo da solução de $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$, este foi dissolvido em H_2O destilada, enquanto que a dissolução de Y_2O_3 , foi feita com solução de ácido nítrico 2 mol.L^{-1} sob aquecimento.

Através da energia de emissão da radiação γ conhecida para cada traçador, foi possível analisar o comportamento de cada material ao longo dos experimentos através da espectrometria de radiação γ utilizando o detector HPGe.

4.2.2 GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

Neste trabalho, foram desenvolvidos três conceitos de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, cada qual com sua tecnologia distinta: geradores de troca catiônica, geradores eletroquímicos e geradores via formação de colóides.

4.2.2.1 GERADORES DE TROCA CATIÔNICA

Dois geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ foram desenvolvidos, com o objetivo de estudar a eficiência de separação ao longo dos processos de eluição. Foram utilizadas duas colunas cromatográficas de vidro, de alturas fixas (15,0 cm) e diferentes diâmetros ($\phi_1 = 1,0 \text{ cm}$ e $\phi_2 = 0,5 \text{ cm}$). A FIG.7 mostra como foram montados os geradores. A coluna de vidro de diâmetro maior (dimensões: $1,0 \times 15,0 \text{ cm}$), foi denominada de gerador G_1 , enquanto que a coluna de diâmetro menor (dimensões: $0,5 \times 15,0 \text{ cm}$), foi denominada de gerador G_2 .

FIGURA 7. Visão geral das colunas cromatográficas de vidro correspondentes aos geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ de troca catiônica desenvolvidos.

Nessas colunas, em uma das extremidades, há uma abertura em forma de funil para montagem da resina utilizada e passagem de líquido, enquanto que na outra extremidade há uma torneira que permite a liberação deste líquido da coluna. A resina de característica catiônica utilizada nas colunas cromatográficas de vidro em ambos os geradores foi a DOWEX do tipo 50W-X8 (100-200 mesh), na forma H^+ que, por sua vez foi convertida para a forma Na^+ com solução de NaOH 1 mol.L^{-1} e H_2O destilada.

Após ativação da resina, esta foi inserida nas colunas de vidro, onde em suas extremidades, foi inserido cerca de 1,0 cm de lã de vidro, para sustentação e fixação desta resina dentro da coluna, durante os processos de eluição. Para ambos os geradores, cada coluna foi montada com uma altura de 10,0 cm de resina catiônica e condicionada com 100 mL de EDTA $0,003 \text{ mol.L}^{-1}$ com pH próximo de 4,5.

Após a percolação com EDTA , ambas as colunas foram carregadas com 1 mL de solução de $^{90}\text{SrCl}_2$, atividade inicial de 111 MBq (3 mCi) em solução de HCl 1 mol.L^{-1} e 1 mL de solução de $^{85}\text{SrCl}_2$ em solução de HCl $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ como um traçador radioativo. A vazão das colunas foi determinada para ambos os geradores. As soluções foram percoladas utilizando uma bomba peristáltica, para

passagem do eluente. Para o gerador G_1 , a vazão foi de 11 gotas/min ($\sim 0,65$ mL/min) após o carregamento da solução inicial. O gerador G_2 apresentou uma vazão constante de 6 gotas/min ($\sim 0,38$ mL/min).

Após a passagem da solução carga nas colunas, foi realizada a coleta desta solução inicial e imediatamente iniciaram-se os processos de lavagem dos dois geradores com 4 mL de EDTA $0,003$ mol.L⁻¹ e pH $\approx 4,60$. Foram realizados 2 processos de lavagem para retirada de ácido residual presente na coluna. As amostras dos processos de coleta e lavagem de ambos os geradores, foram analisadas por cintilação líquida e suas atividades medidas por meio de um calibrador de dose.

Realizados os processo de coleta e lavagem das duas colunas, as eluições foram iniciadas 7 dias após o carregamento das mesmas (tempo suficiente para que o crescimento de ^{90}Y em relação ao decaimento de ^{90}Sr seja superior a 80%). O EDTA foi o eluente utilizado ao longo das eluições, nas concentrações de $0,003$ mol.L⁻¹ (para as eluições iniciais) e $0,03$ mol.L⁻¹ (para as demais eluições realizadas), com pH variando entre 4 e 4,5.

A medida da atividade das amostras obtidas ao longo das eluições foi realizada no calibrador de dose e a determinação dos emissores β^- (^{90}Sr e ^{90}Y) foi feita por cintilação líquida com o detector de cintilação líquida (LSC). A determinação dos emissores γ ($^{85}\text{SrCl}_2$) foi feita por espectrometria γ .

A partir dos resultados obtidos, foram determinadas a eficiência e o rendimento de eluição do ^{90}Y , comparando a atividade da solução carga percolada pela coluna cromatográfica com a coleta desta solução carga, bem como com todos os demais processos de eluição realizados com EDTA.

A eficiência de eluição percentual do ^{90}Y foi obtida por meio de relações matemáticas descritas a seguir:

$$\epsilon_{\text{Eluição } ^{90}\text{Y}}(\%) = \frac{A_{^{90}\text{Y}}(\text{Exp.})}{A_{^{90}\text{Y}}(\text{Teórica})} \quad (4.1)$$

$$A_{^{90}\text{Y}}(\text{Teórica}) = A_{^{90}\text{Sr}}(\text{Exp.}) \cdot \left(\frac{\lambda_{^{90}\text{Y}}}{\lambda_{^{90}\text{Y}} - \lambda_{^{90}\text{Sr}}} \right) \cdot \left[e^{-(\lambda_{^{90}\text{Sr}} \cdot t)} - e^{-(\lambda_{^{90}\text{Y}} \cdot t)} \right] \quad (4.2)$$

onde a atividade experimental de ^{90}Sr ($A_{^{90}\text{Sr}(\text{Exp.})}$) corresponde à atividade da solução carga percolada pela coluna cromatográfica.

O rendimento percentual de ^{90}Y foi calculado a partir dos resultados obtidos individualmente em relação à atividade extraída por unidade de volume de solução eluída, de tal forma que, para um único processo de eluição com solução de EDTA, determinou-se o rendimento equivalente a cada mililitro coletado. O rendimento total por unidade de volume eluído foi obtido mediante o somatório das atividades experimentais para cada uma das alíquotas coletadas separadamente, considerando como 100% a EQ. 4.3.

$$R_{^{90}\text{Y}}(\%) = \frac{A_{^{90}\text{Y}(\text{Exp.})}}{\Sigma A_{^{90}\text{Y}(\text{Exp.})}} \cdot 100 \quad (4.3)$$

As amostras coletadas após os processos de eluição com solução EDTA de concentração $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$ foram submetidos à testes de controle de qualidade para determinação do grau de pureza radionuclídica, química e radioquímica.

4.2.2.1.1 DESTRUÇÃO DO EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$ DAS ELUIÇÕES PARA OS GERADORES G_1 E G_2

Como o ^{90}Y é eluído dos geradores de troca catiônica com solução de EDTA, faz-se necessária a sua destruição, para permitir a posterior marcação de moléculas com o ^{90}Y . Através de um fluxograma representado pela FIG.8, é mostrado cada passo para a total destruição deste complexante a partir das eluições dos dois geradores desenvolvidos.

FIGURA 8. Fluxograma do processo de destruição do EDTA das eluições dos geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ de troca catiônica.

Após eluição realizada para cada gerador, foram utilizados 2 mL de cada eluato e colocados em béquers de 30 mL onde em seguida, levados ao aquecimento numa chapa de aquecimento a uma temperatura variando entre 80 °C a 90 °C, até a evaporação total do volume contido nos béquers. Após a primeira evaporação de todo o volume contido no béquer, foi adicionado 1 mL de HNO_3 concentrado, em seguida, este foi levado à secura. Após evaporação do ácido, foram adicionados 2 mL de ácido perclórico (HClO_4) concentrado aos béquers que, em seguida foram levados à evaporação. Após a evaporação, adicionou-se 2 mL de HNO_3 1 mol.L⁻¹ que, após sua evaporação, foram adicionados 2 mL de HCl 1 mol.L⁻¹ no fim do processo. Este volume de HCl foi levado à aquecimento para evaporação e, adicionou-se 2 mL de solução de HCl 0,1 mol.L⁻¹. Cada processo de evaporação dos ácidos durou cerca de 15 minutos, totalizando em 75 minutos o processo total de uma destruição.

4.2.2.2 GERADORES VIA FORMAÇÃO DE COLÓIDES

O método utilizado neste trabalho baseia-se na formação de colóides de Y em pH altamente alcalino, podendo ser filtrado e separado do Sr, que permanece na forma iônica em solução. O precipitado, contendo Y, é posteriormente dissolvido em solução de HCl (PROGRESS REPORT, 2009).

Inicialmente, foram realizados estudos para avaliar o material filtrante mais adequado quanto à eficiência de separação dos dois núclídeos. Os materiais filtrantes avaliados foram:

- Filtro Millipore descartável (0,22 μm)
- Coluna de acrílico com placa porosa ($\phi = 1,0 \text{ cm}$ e $h = 10,0 \text{ cm}$)
- Coluna de acrílico com placa porosa + 2,0 cm de lã de vidro

A avaliação desses materiais foi realizada com os radiotraçadores ^{85}Sr e ^{88}Y . Também foram avaliadas as soluções mais adequadas para formação de colóide de Y (soluções de NH_4OH e NaOH 1 mol.L^{-1}) e para a dissolução do precipitado (solução de HCl 1 mol.L^{-1}).

Após a determinação do material que proporcionou a melhor condição de separação, foram iniciados estudos com a solução de interesse, $^{90}\text{SrCl}_2$. Através de um fluxograma representado pela FIG.9, é apresentado a metodologia desenvolvida no processo de separação dos dois núclídeos:

FIGURA 9. Fluxograma da metodologia proposta para o processo de separação do ^{90}Sr do ^{90}Y nos geradores que envolvem a separação via formação de colóides.

A metodologia utilizada consistiu na neutralização da solução inicial contendo o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, aumentando o valor do pH até 10, para a formação de colóides de Y. Em seguida foi realizada a filtração desta solução. Após filtração, com soluções ácidas, foi feita a dissolução deste precipitado.

4.2.2.3 GERADOR ELETROQUÍMICO

O gerador eletroquímico foi uma solução proposta pelo fato de, segundo a literatura, não há efeitos significativos da radiação sobre o próprio gerador (radiólise). Uma das principais vantagens deste método é que, ajustando apropriadamente o volume da solução utilizada para a dissolução final, ^{90}Y pode ser obtido em elevadas concentrações radioativas (CHAKRAVARTY *et al.*, 2008).

Neste conceito de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, a diferença entre os potenciais eletroquímicos dos elementos Y^{+3} e Sr^{+2} é utilizada para se obter uma rápida separação do ^{90}Y a partir do ^{90}Sr . Ao aplicar-se um potencial elétrico adequado, o ^{90}Y pode ser depositado seletivamente no anodo do eletrodo a partir de uma mistura contendo o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. Os experimentos foram realizados

utilizando um simples dispositivo eletroquímico, desenvolvido pelo próprio grupo de pesquisa e projeto da DIRF do IPEN.

Os primeiros experimentos de eletrólise consistiram no estudo de diversas variáveis com materiais não-radioativos e materiais radiotraçadores. Após análise das melhores condições para os processos de separação e reversão, foram iniciados experimentos com a solução contendo o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$.

4.2.2.3.1 ELETRÓLISE COM MATERIAIS NÃO-RADIOATIVOS

Para as eletrólises envolvendo materiais não-radioativos, foi utilizado um béquer contendo 30 mL de uma solução contendo $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ ou Y_2O_3 dissolvidos em solução de HNO_3 1 mol.L^{-1} , disposto em seguida sobre um agitador magnético. Uma fonte de tensão estável foi utilizada para aplicação de corrente durante os processos e os eletrodos utilizados nas eletrólises foram de platina (Pt).

A eletrólise foi realizada em dois processos: o primeiro, chamado de separação, que consiste na eletrodeposição do elemento desejado no catodo (no caso o Y) e o segundo, chamado de reversão, consiste na recuperação deste elemento ao se desprender do eletrodo pela inversão da corrente aplicada.

Ao longo do processo de separação, foi utilizado gás nitrogênio (N_2) para que a solução eletrolítica estivesse sob agitação constante durante todo o processo, através de um “peixinho” e agitador magnético. Os parâmetros estudados para a definição da metodologia nesta primeira etapa foram:

- Tempo de eletrodeposição: 30, 60, 90 e 240 minutos
- Tempo de reversão: 5, 10 e 30 minutos
- Corrente: entre 60 e 120 mA
- Tensão aplicadas: entre 3 e 6 V
- pH da solução eletrolítica: entre 1,5 e 5,0 (utilizando solução NaOH 1 mol.L^{-1} quando necessário)
- Concentração de Y_2O_3 na solução eletrolítica
- Concentração de $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ na solução eletrolítica

- Concentração da solução para processo de purificação: HNO_3 $0,001 \text{ mol.L}^{-1}$ e 1 mol.L^{-1}
- Influência do gás N_2

Os eletrodos de Pt foram pesados antes e após cada eletrólise com o objetivo de determinar o rendimento de eletrodeposição através da diferença de massa.

Para o processo de purificação, os eletrodos contendo a solução “mãe” foram removidos do primeiro béquer e transferidos para um novo béquer contendo solução HNO_3 nas concentrações de $0,001 \text{ mol.L}^{-1}$ ou 1 mol.L^{-1} . As condições de eletrólise foram mantidas, e a polaridade é revertida com aplicação de corrente e potencial constante. Neste estágio, não há presença de gás N_2 e agitação. Após este processo, os eletrodos foram pesados para avaliar o rendimento de purificação (ou a recuperação) do Y_2O_3 .

4.2.2.3.2 ELETRÓLISE COM MATERIAIS RADIOTRAÇADORES

Uma eletrólise foi realizada com os radiotraçadores ^{85}Sr e ^{88}Y . Os processos de separação e reversão da eletrólise foram realizadas da mesma maneira como foi realizado para os materiais não-radioativos. As amostras obtidas foram analisadas por espectrometria γ (HPGe), antes e após cada processo, a fim de avaliar o rendimento do processo total.

Ao final de cada experimento, os eletrodos foram lavados com solução de HNO_3 3 mol.L^{-1} e mergulhados em acetona para remoção de qualquer impureza ou contaminante que possa existir.

4.2.2.3.3 USO DO PAR $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

Nesta etapa do estudo de geradores eletroquímicos, os experimentos foram realizados em uma glove-box, utilizando uma cuba de acrílico. Fez-se necessário um rearranjo nos equipamentos utilizados anteriormente para este novo sistema. O sistema é composto de uma cuba de acrílico contendo uma tampa removível na parte superior, onde os eletrodos de platina (cada um exercendo a função de catodo e anodo) foram fixados. Esta fixação foi importante

para que a distância entre eles permaneça a mesma durante todo o processo, não interferindo nos resultados. Ainda na tampa do conjunto, há um orifício para passagem de gás nitrogênio (N_2). Na parte inferior da cuba existem duas bases fixas para posicionamento dos béquers utilizados durante as eletrólises. A vantagem de se utilizar a cuba durante esta etapa dos experimentos está no fato de, por considerar um sistema fechado, o risco de contaminação para quem manipula o aparato é mínimo, fazendo com que esta ficasse totalmente dentro da cuba. Além disso, o fato da tampa da cuba ser totalmente removível, é possível modificar a posição dos eletrodos dentro da mesma.

A FIG.10 mostra os eletrodos de platina usados em todos os experimentos e a FIG.11 o aparato utilizado que compõe a cuba de acrílico utilizada para os experimentos eletroquímicos com o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$.

FIGURA 10. Eletrodos de platina utilizados nos experimentos de eletrólise, cada um exercendo a função de anodo e catodo.

FIGURA 11. Cuba eletrolítica destinada aos experimentos eletroquímicos para o gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, com visão geral da cuba e posicionamento dos materiais utilizados (A), em operação com cabos conectados, uso de gás nitrogênio e agitação (B).

Após estudos realizados com materiais radiotraçadores, foram realizadas eletrólises envolvendo o uso da solução contendo o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. Foi utilizada uma solução de $^{90}\text{SrCl}_2$ de 444 MBq (12 mCi) diluídos em 30 mL de solução de HNO_3 1 mol.L $^{-1}$. Os experimentos foram divididos em duas partes: a primeira, eletrólises realizadas a partir de resultados experimentais obtidos dos parâmetros estudados pelos métodos descritos anteriormente, e a segunda, baseados na literatura (CHAKRAVARTY *et. al*, 2008).

✓ 1ª parte – Parâmetros consolidados experimentalmente

Nesta etapa, foram utilizados 2 béquers: um para a eletrodeposição e o outro para o processo de reversão. Foram também adotados métodos os quais visaram a otimização do processo:

- A solução carga contendo o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ foi agitada e nitrogenada 5 min antes do início do processo;
- Houve o corte da passagem de N_2 e agitação 5 min antes do término do processo de eletrodeposição, mantendo a solução somente sob a tensão aplicada;
- Após término da eletrodeposição, os eletrodos foram transferidos ainda com tensão para um béquer contendo uma nova solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹;
- Após os eletrodos estarem mergulhados em nova solução, a tensão foi desligada e a corrente invertida, para dar início a reversão com a aplicação da tensão novamente;
- Ao término do processo, os eletrodos descansaram em acetona para remoção de ^{90}Sr residual.

✓ 2ª parte - Literatura

Nesta etapa, os experimentos realizados foram mais fiéis ao que está proposto em literatura. Assim os processos de eletrólise do par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ consistiram em:

- A solução carga utilizada foi a mesma que nos experimentos anteriores. Seu pH foi ajustado para 2-3 com solução de NH_4OH 3% e houve nitrogenação 10 min antes do início do processo;
- Durante o processo de eletrodeposição, houve uso de N_2 e agitação (como nos experimentos anteriores). O tempo de duração foi de 60 min;
- Ao final da eletrodeposição, os eletrodos ainda com tensão, foram lavados com acetona para retirada de ^{90}Sr residual e em seguida a corrente foi desligada;

- Os eletrodos foram mergulhados em uma solução contendo HNO_3 1 mol.L^{-1} com $\text{pH}=2-3$ por 10 min, porém, sem aplicação de tensão;
- Em seguida, a corrente foi invertida e a tensão aplicada para o processo de reversão. A solução de HNO_3 1 mol.L^{-1} foi nitrogenada durante 10 min antes do início do processo, que teve 30 min de duração;
- Ao término da reversão, os eletrodos foram lavados com acetona e mergulhados em solução tampão acetato $\text{pH}=4,75$ sem tensão por 10 min para deposição do ^{90}Y na solução;
- As condições de tensão e corrente foram mantidas.

4.2.3 CONTROLE DE QUALIDADE RADIONUCLÍDICO

4.2.3.1 METODOLOGIA PARA ANÁLISE DE EMISSORES β^-

Sendo a energia beta máxima do ^{90}Sr e do ^{90}Y suficientemente distintas ($E_{\beta_{90\text{Sr}}} = 0,546 \text{ MeV}$ e $E_{\beta_{90\text{Y}}} = 2,28 \text{ MeV}$), foi possível realizar uma análise simultânea dos dois radionuclídeos. Amostras iniciais contendo $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ em equilíbrio foram analisadas no detector de cintilação líquida para a determinação das melhores condições de análise dos dois radionuclídeos. O detector utilizado é o de modelo HIDEX 300SL, composto por um sistema de três fotomultiplicadoras (diferentemente dos cintiladores líquidos convencionais que possuem duas fotomultiplicadoras no seu interior), alinhadas a 120° , proporcionando uma boa eficiência de contagem, sem a necessidade de qualquer fonte padrão radioativa. Com isso, melhoram as condições de análise (FIG.12). Além disso, o analisador multicanal integrado ao sistema de detecção foi ajustado com até 1024 canais.

FIGURA 12. Vista interna (animação) do detector HIDEX 300SL, composto pelas três fotomultiplicadoras que proporcionam boa eficiência de contagem, e o sistema de blindagem utilizado, que reduz o ruído eletrônico e a radiação de fundo ao longo dos processos (HIDEX, 2010).

As amostras utilizadas no equipamento foram preparadas com 10 mL de solução cintiladora Ultima Gold XR em frascos com capacidade para 20 mL. Esta solução cintiladora orgânica tem como principais características: possuir alto ponto de flash ($\sim 150\text{ }^{\circ}\text{C}$) e alta eficiência de contagem. Para construção e análise dos espectros gerados, foi utilizado o software desenvolvido para o próprio detector (*MikroWin* 2000) que permitiu com que estes fossem exportados para arquivos como o Excel, por exemplo. Foram adquiridos espectros para quantificar os dois emissores β^{-} , provenientes de uma solução mãe com uma atividade conhecida e utilizada como referência. O mesmo procedimento foi seguido para uma fonte de ^{90}Y , na forma de $^{90}\text{YCl}_3$, importada pelo IPEN (Nordion), utilizada para produção de ^{90}Y -HA. A FIG.13 mostra o equipamento utilizado para a análise dos emissores, acoplado a um computador utilizado para aquisição e análise dos dados.

FIGURA 13. Detector de cintilação líquida HIDEX 300SL e o programa MikroWin 2000 para tratamento dos dados, nos laboratórios da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN.

4.2.3.2 CROMATOGRAFIA EM PAPEL POR EXTRAÇÃO PARA ESTIMAR QUANTIDADES DE ^{90}Sr EM ^{90}Y

A técnica de Cromatografia em Papel por Extração (EPC) foi realizada para as eluições dos três geradores, para analisar a eficiência de separação das duas espécies em questão (^{90}Sr e ^{90}Y). Esta técnica é uma combinação de cromatografia em papel e extração por solvente de uma espécie com um ligante específico. Os agentes quelantes 8-hidroxiquinolina e ester 2-etilhexilácido-fosfônico mono-2-etilhexil (conhecidos comercialmente como oxima e PC-88A, respectivamente) possuem alta afinidade para ^{90}Y e por este motivo, foram avaliados. As FIG. 14 e 15 mostram a estrutura molecular de cada complexante utilizado para o processo.

FIGURA 14. Estrutura molecular do complexante PC-88A (CHEMSV.COM, 2010).

FIGURA 15. Estrutura molecular do complexante oxima (CAIS, 1977).

Além disso, aumentam o fator de separação dos dois nuclídeos. Para o uso do complexante oxima faz-se necessário a sua dissolução em solução de clorofórmio (10 mg do complexante para 1 mL de clorofórmio). O complexante PC-88A não necessita de diluição. A seletividade dos complexantes para ^{90}Y utilizados nesta técnica EPC para determinação de ^{90}Sr no ^{90}Y eluído é referenciada em trabalhos de Pandey e colaboradores (PANDEY *et. al*, 2008). A principal vantagem desta técnica está em permitir avaliar em pouco tempo (questão de horas por exemplo) e com acurácia, quantidades de ^{90}Sr em altas atividades de ^{90}Y , a partir de volumes conhecidos utilizados, por cromatografia em papel.

O papel utilizado na cromatografia foi o papel cromatográfico Whatman 3 MM (de dimensões 12 cm x 1,5 cm, com 10 divisões de 1 cm cada) e a área do ponto de aplicação foi saturado com um dos complexantes (10 μL quando utilizado o complexante PC-88A ou 10 μL aplicados 3x sobre o mesmo ponto, quando utilizado o complexante oxima) – quantidades suficientes para que Y^{+3} mantenha-se ligado. Uma alíquota da solução de ^{90}Y foi aplicada sobre o papel contendo os 10 μL de cada complexante (no caso da oxima, a solução teve seu pH ajustado para 14, para a formação do complexo Y-oxima) e desenvolvido em

solução salina (NaCl 0,9 %). Neste sistema Y permanece na origem e Sr sobe com o solvente.

Tanto a oxima quanto o PC-88A retém fortemente Y^{+3} sob $R_f = 0$ e Sr^{+2} migra a frente do solvente, resultando numa nítida separação. Com isso, para os geradores de $^{90}Sr/^{90}Y$, uma boa separação entre os núclídeos é aquela cujo fator de retenção for igual a $R_f = 0$ (zero) para ^{90}Y (origem da fita) e $R_f = 1$ para ^{90}Sr (topo da fita).

Após a corrida, o papel foi secado em estufa à 70 °C e cortado em 10 segmentos (1 cm cada segmento), que foram analisados por cintilação líquida durante 60 s, fornecendo dados para estimar a quantidade de radioatividade nas regiões de ^{90}Y e ^{90}Sr e espectroscopia γ , através do intervalo de energia compreendido entre 80 e 800 keV.

4.2.3.3 DETERMINAÇÃO DA MEIA-VIDA DO ^{90}Y ELUÍDO (IDENTIDADE RADIONUCLÍDICA)

A $T_{1/2}$ do ^{90}Y foi determinada graficamente, através da sua desintegração radioativa a partir das amostras eluídas dos geradores de $^{90}Sr/^{90}Y$. Se houver contaminação com ^{90}Sr , a inclinação da curva de decaimento mudará, alterando a $T_{1/2}$ do ^{90}Y .

A matemática do decaimento radioativo (THRALL & ZIESSMAN, 2001) segue as medidas físicas diretas. A observação empírica fundamental determinada no trabalho histórico com radionuclídeos é que o número de átomos que sofrem desintegração durante um período finito de tempo é proporcional ao número de átomos radioativos da amostra, podendo ser escrito da seguinte forma:

$$\frac{-dN_t}{dt} \propto N_t \quad (4.1)$$

onde N_t é o número de átomos radioativos da amostra no tempo t .

O termo dN_t/dt é uma notação matemática expressando a mudança no número de átomos num pequeno intervalo de tempo. O sinal negativo na equação denota que o número de átomos radioativos decresce com o tempo. Assim, para qualquer radionuclídeo, a EQ. 4.1 pode ser reescrita como:

$$\frac{-dN_t}{dt} = \lambda N_t \quad (4.2)$$

onde o termo λ é a constante de proporcionalidade e é uma constante matemática para cada radionuclídeo. Esta constante é conhecida como *constante de decaimento*, tendo a unidade de tempo⁻¹. Assim, a EQ. 4.2 poderá ser reescrita e integrada, chegando a equação clássica:

$$N_t = N_0 e^{-\lambda t} \quad (4.3)$$

Nesta equação, o termo N_0 representa o número de átomos radioativos no tempo $t=0$; e corresponde ao número de Euler. Esta equação representa o número de átomos radioativos a qualquer instante ser igual ao produto do número original multiplicado por um fator exponencial, levando em consideração a taxa de decaimento e o tempo decorrido desde o instante inicial da medida. Sendo a atividade de uma amostra proporcional ao número de átomos dessa amostra, a EQ. 4.3 poderá ser reescrita como:

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t} \quad (4.4)$$

onde A é a atividade tanto na unidade Curie (Ci) quanto em Becquerel (Bq), sendo que $1\text{Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{Bq}$.

A curva de decaimento plotada nas coordenadas convencionais, tempo no eixo x e a atividade no eixo y , para uma amostra radioativa evidencia uma função de decaimento exponencial que se aproxima à zero.

Partindo da equação fundamental precedente, é possível derivar o conceito de meia-vida física, onde demonstra ser uma forma mais intuitiva e útil de descrever o decaimento radioativo do que a constante de decaimento.

Matematicamente o valor da meia-vida pode ser derivado da EQ. 4.3 substituindo N_t por $N_0/2$ e t por $T_{1/2}$ nos dois lados da equação, respectivamente:

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

$$\frac{1}{2} = e^{-\lambda T_{1/2}} \quad (4.5)$$

Sendo $e^{-0,693} = 1/2$, a EQ. 4.5 é simplificada:

$$\lambda T_{1/2} = 0,693$$

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda} \quad (4.6)$$

A determinação gráfica da $t_{1/2}$ de um radionuclídeo, a partir da construção da curva de decaimento $\ln A(t)$ vs. tempo, pode ser obtida partir da equação da reta do próprio gráfico. Sabendo que o coeficiente angular da reta indica o grau de inclinação da mesma, em um gráfico de decaimento, este coeficiente corresponde à constante de decaimento (λ) que, através da EQ. 4.6, é possível determinar a $T_{1/2}$ do elemento desejado.

4.2.3.4 DETERMINAÇÃO DE IMPUREZAS DE ^{90}Sr POR ESPECTROMETRIA DE EMISSÃO ÓTICA COM PLASMA INDUTIVAMENTE ACOPLADO (ICP-OES)

A determinação de baixas concentrações de metais e outras impurezas requer a utilização de técnicas suficientemente sensíveis e versáteis. A fim de satisfazer essas necessidades, a espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) pode ser utilizada, por possuir boa sensibilidade, realizar medições precisas e exatas, proporcionando baixos limites de detecção (LDs). Essas características são fundamentais para a obtenção de resultados satisfatórios em determinações analíticas (NÖLTE, 2003).

✓ A EMISSÃO ATÔMICA

O princípio físico de funcionamento consiste nos processos de emissão e absorção da radiação eletromagnética. Seja um átomo de um elemento químico qualquer no estado fundamental (ou seja, quando seus elétrons encontram-se nos orbitais mais próximos ao núcleo e em níveis energéticos mais baixos). Considere E_0 um nível de menor energia de um átomo qualquer, e E_1 um nível de energia mais elevado. Ao aplicar-se uma quantidade de energia ao átomo no estado fundamental (E_0) este átomo pode ser excitado, absorvendo radiação de um determinado comprimento de onda e o elétron mais externo é favorecido para uma configuração menos estável (E_1), ocorrendo o processo de absorção atômica. Os estados de energia possíveis são previstos pelas leis de mecânica quântica, assim como a quantidade de energia envolvida, podendo ser estimadas pela equação:

$$\Delta E = E_1 - E_0 = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (4.7)$$

onde: ΔE é a variação de energia envolvida entre o átomo no estado fundamental (E_0) e o átomo no estado excitado (E_1), c é a velocidade da luz no vácuo, h é a constante de Planck, ν é a frequência da radiação e λ é o comprimento de onda.

Sendo o estado excitado instável, o átomo após absorver a radiação, retorna ao estado de energia mais estável, liberando a energia adquirida sob a forma de radiação (luz), com o comprimento de onda correspondente à transição eletrônica que ocorreu. Tal processo é denominado de emissão atômica.

A espectrometria de emissão baseia-se na propriedade dos átomos neutros ou íons de emitir, quando excitados, termicamente ou eletricamente, radiações com comprimentos de onda característicos nas regiões ultravioleta e visível do espectro eletromagnético. A radiação emitida em cada comprimento de onda permite identificar o elemento emissor, sendo que a medida da intensidade da radiação permite a determinação da concentração do elemento presente na amostra e o conjunto das radiações emitidas por uma espécie constitui o seu espectro de emissão.

O espectro de emissão de um elemento contém os sinais de todas as radiações provocadas pelas transições de energia e apresenta um conjunto de comprimentos de onda, conhecidas como linhas de emissão. A intensidade desta linha de emissão aumenta proporcionalmente com o número de átomos ou íons excitados do elemento. O processo de emissão ocorre devido à transições eletrônicas, produzindo linhas espectrais. As transições mais prováveis produzem linhas mais intensas, conhecidas como linhas de ressonância (GINÉ, 1998; CIENFUEGOS & VAITSMAN, 2000).

✓ CONDIÇÕES INSTRUMENTAIS E ANALÍTICAS PARA DETERMINAÇÃO DE ^{90}Sr

A FIG.16 mostra o equipamento utilizado para a determinação de Sr nos geradores desenvolvidos neste trabalho. A TAB.10 apresenta os parâmetros instrumentais e as condições analíticas aplicadas.

FIGURA 16. Espectrofotômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) do IPEN utilizado para determinação de impurezas de Sr para a tecnologia de geradores desenvolvidos.

TABELA 10. Condições de operação e analíticas do Espectrômetro de ICP-OES.

Potência do plasma:	1200 W
Gás para formação do plasma:	Argônio
Tipo de nebulizador:	concêntrico
Vazão do gás do plasma:	15 L.min ⁻¹
Vazão do gás auxiliar:	1,5 L.min ⁻¹
Vazão do gás de nebulização:	0,75 L.min ⁻¹
Linha de Emissão para Sr:	407,77 nm
Deteção Axial para Sr:	0,02
Limite Radial para Sr:	0,1 µg/L

A metodologia utilizada para determinação do Sr consistiu da construção de curvas de calibração determinadas para soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do analito (Sr). Para tal metodologia, foram determinados os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) para Sr (ANVISA, 2003).

O Limite de Detecção (LD) consiste na menor quantidade do analito presente em uma amostra, que pode ser detectado (e não necessariamente quantificado), sob condições experimentais estabelecidas. Este limite é estabelecido pela análise de soluções conhecidas e decrescentes do analito, até o seu menor nível detectado. Em métodos instrumentais (como o ICP, por absorção atômica), a estimativa desse limite pode ser feita com base na relação de 3 vezes o ruído da linha de base, sendo determinado pela EQ. 4.8:

$$LD = \frac{DP_a \times 3}{IC} \quad (4.8)$$

onde DP_a é o desvio padrão do intercepto com o eixo Y de no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações próximas ao suposto limite de quantificação. Este desvio padrão pode ser ainda determinado pela própria curva de calibração; IC é a inclinação da curva de calibração.

Já o Limite de Quantificação (LQ) consiste na menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas. É um parâmetro determinado, principalmente, para ensaios quantitativos de impurezas, sendo expressos como concentração do analito (porcentagem ou partes por milhão) na amostra. O limite de quantificação pode ser expresso pela EQ. 4.9:

$$LQ = \frac{DP_a \times 10}{IC} \quad (4.9)$$

A determinação dos limites de detecção e quantificação a partir das curvas de calibração são importantes para a técnica pois é possível determinar o limite de detecção do Sr em termos de atividade do ^{90}Sr , através da EQ. 4.2. Para a calibração no ICP-OES foi utilizado um padrão certificado de Sr de concentração 1000 mg.L^{-1} , da Merck. As curvas de calibração do Sr foram determinadas em concentrações decrescentes de padrões diluídos em solução de HNO_3 3%. As concentrações utilizadas para Sr foram: $0,0005 - 0,01 \text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$; $0,002 - 0,01 \text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$ e $0,02 - 0,1 \text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 GERADOR DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ POR TROCA CATIÔNICA

5.1.1 ESTUDO DA EFICIÊNCIA DE ELUIÇÃO

Para esta tecnologia de geradores, as eluições iniciais, para ambos os geradores, foram realizadas com soluções EDTA $0,003 \text{ mol.L}^{-1}$ com $\text{pH}=4,5$. Estas eluições resultaram em baixos rendimentos, baixas eficiências de eluição e grandes volumes de eluente eram utilizados. Diante deste cenário, optou-se em aumentar a concentração do mesmo eluente e avaliá-lo ao longo das eluições.

A FIG.17 apresenta o perfil de eluição obtida para os geradores G_1 e G_2 eluídos com EDTA sob nova concentração de $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$.

FIGURA 17. Perfil de eluição para os geradores G_1 e G_2 de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, eluídos com EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$ e $\text{pH}=4,55$.

De acordo com a figura, pode-se analisar que as eluições para o gerador G_2 puderam ser realizadas com volumes de 5 mL, volumes menores em relação ao gerador G_1 de 8 mL. Isto se explica à diferença de diâmetro utilizada para cada coluna cromatográfica. Com isso, a coluna G_2 , cujo diâmetro de coluna

é menor que a coluna G_1 , apresentou uma melhor resposta quanto ao volume de eluição.

A FIG.18 mostra o rendimento de uma eluição utilizando EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$ para cada gerador estudado.

FIGURA 18. Rendimento de eluição para os geradores G_1 e G_2 de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, eluídos com EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$ e $\text{pH}=4,55$.

A partir do gráfico pode-se analisar que o gerador G_2 alcançou o patamar de rendimento mais rapidamente, com volumes menores do que o gerador G_1 , apresentando um comportamento mais satisfatório, pois sua coluna cromatográfica possui um diâmetro menor que a coluna cromatográfica usada para o gerador G_2 .

A eficiência de eluição dos geradores G_1 e G_2 de troca catiônica foi estudada durante os 10 meses de uso e seu comportamento ao longo deste período está representado pela FIG.19.

FIGURA 19. Eficiência de eluição obtida para os geradores G₁ e G₂ de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$.

Durante as primeiras eluições (compreendidas entre 18-ago e 28-ago de acordo com o gráfico da FIG.19) a eluição dos dois geradores foi realizada utilizando o eluente EDTA na concentração de $0,003 \text{ mol.L}^{-1}$. Esta concentração resultou em baixas eficiências de eluição. Considerando o fato do EDTA ser um agente complexante cuja característica principal é a alta adsorção para ^{90}Sr e a fácil separação de ^{90}Y em colunas cromatográficas contendo resinas catiônicas, sua concentração foi aumentada para $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$. A mudança na concentração do eluente (ocorrida a partir da eluição de 28-ago) proporcionou para ambos os geradores, maiores eficiências de eluição. Entretanto, pode-se observar ainda pela figura, um aumento abrupto na primeira eluição realizada com a nova concentração, sendo esta, superior a 100%. Este aumento da eficiência esteve relacionado à atividade de ^{90}Y contida nas colunas de ambos os geradores que não estava sendo eluída (com o uso de EDTA $0,003 \text{ mol.L}^{-1}$), “acumulando-se” ao longo das colunas. Além disso, a atividade de ^{90}Y retirada das colunas foi além da atividade prevista. Assim, pode-se observar que após este pico, ambos os geradores, mantiveram-se estáveis e reprodutíveis durante os 10 meses de uso, apresentando uma eficiência de eluição superior a 80%.

A TAB.11 resume os resultados obtidos a partir do estudo da eficiência de eluição para os dois geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$.

TABELA 11. Valores da eficiência de eluição e concentração radioativa para as eluições realizadas para os geradores G_1 e G_2 de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. Os resultados são expressos como média $\pm$ D.P das medidas.

Gerador	Eficiência de Eluição (%)	Concentração Radioativa (MBq/mL)
G_1 ($n=21$)	83 ± 1	9 ± 1
G_2 ($n=21$)	83 ± 1	14 ± 2

De acordo com a tabela, ambos os geradores apresentaram ao longo de seu uso, eficiência de eluição em torno de 83%. Isso mostra que, apesar da diferença de diâmetro das colunas cromatográficas utilizadas, não há uma interferência significativa na eficiência de eluição, apenas na concentração radioativa obtida. Além disso, a reprodutibilidade dos resultados foi excelente.

5.1.2 DESTRUIÇÃO DO EDTA PARA AS ELUIÇÕES REALIZADAS

Os resultados do estudo sobre a destruição do complexante utilizado como eluente nas eluições dos geradores estão na FIG.20, que mostra a porcentagem de ^{90}Y recuperado após cada processo de destruição de EDTA.

FIGURA 20. Recuperação de ^{90}Y após processo de destruição do EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$.

De acordo com a figura, pode-se observar que a perda de ^{90}Y é pequena ao longo dos processos de destruição.

Um estudo foi realizado quanto a determinação dos níveis de presença de EDTA nas eluições destruídas utilizando a técnica de UV-visível. Porém, este estudo não pôde ser concluído devido à interferência dos ácidos utilizados ao longo dos processos de destruição nas amostras, no próprio equipamento. A avaliação da presença de EDTA foi feita pela técnica de EPC.

O estudo de separação entre ^{90}Sr e ^{90}Y em geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, utilizando colunas cromatográficas de vidro com resinas catiônicas fortemente ácidas do tipo DOWEX-50, combinadas com o uso de agentes complexantes como o EDTA, mostrou a alta eficiência de separação entre os dois núclídeos, devido à alta capacidade de adsorção deste tipo de resina para ^{90}Sr e a boa seletividade do complexante para ^{90}Y . Os geradores desenvolvidos nesta primeira etapa podem ser considerados adequados devido aos resultados promissores apresentados quanto à sua capacidade de eluição. Os experimentos da destruição do EDTA mostraram que a quantidade de ^{90}Y perdida após cada processo é pequena, sugerindo uma boa alternativa entre o processo de eluição, e o de marcação do fármaco. A desvantagem deste tipo de gerador está na radiólise, devido o efeito da radiação β^- , que degrada progressivamente as resinas catiônicas, impossibilitando o uso dos geradores por longos tempos, devido à saída gradual de ^{90}Sr pelas colunas.

5.2 GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ VIA FORMAÇÃO DE COLÓIDES

Os experimentos iniciais envolvendo os testes dos materiais filtrantes foram realizados com uma solução de $^{85}\text{SrCl}_2$ dissolvido em H_2O , em meio HCl 1 mol.L^{-1} . A eficiência de separação foi avaliada por espectrometria γ . A FIG.21 mostra os resultados desses estudos para avaliação do material de separação mais adequado em relação ao comportamento químico do Sr.

FIGURA 21. Estudo comparativo com diferentes materiais de filtração utilizados para o radiotraçador $^{85}\text{SrCl}_2$.

De acordo com a figura, pode-se analisar que dos 4 materiais avaliados, os que apresentaram melhores resultados foram o filtro Millipore e a coluna com placa porosa, onde em ambos os casos, ^{85}Sr não é retido no sistema coluna/filtro utilizando solução NH_4OH 1 mol.L⁻¹. Nas demais condições, o comportamento do Sr foi similar ao esperado para o Y e foram descartados. Fez-se a seleção da solução de NH_4OH 1 mol.L⁻¹ porque não precipitou o Sr durante o procedimento.

Para definir o material de filtração adequado, foi realizado um estudo com o uso de Y_2O_3 irradiado (dissolvido em solução de HNO_3 2 mol.L⁻¹ com aquecimento), para avaliar o comportamento nos dois materiais selecionados anteriormente, de acordo com a FIG.22.

FIGURA 22. Avaliação dos materiais filtrantes utilizados para Y_2O_3 utilizando soluções de NH_4OH e HCl 1 mol.L^{-1} .

De acordo com a figura, pode-se analisar que, apesar dos dois materiais apresentarem o mesmo comportamento quanto à retenção de ítrio pelo filtro/coluna, o filtro Millipore mostrou-se mais eficaz na liberação de Y com solução de HCl 1 mol.L^{-1} .

A partir do material selecionado, iniciaram-se experimentos envolvendo o uso do par $^{90}Sr/^{90}Y$. A curva de eluição que está representada na FIG.23, corresponde a um experimento realizado utilizando 222 MBq (6 mCi) de $^{90}Sr/^{90}Y$. Esta solução carga em 2 mL de HNO_3 1 mol.L^{-1} foi neutralizada com solução de NH_4OH 2 mol.L^{-1} , percolada em filtro Millipore, em seguida o filtro foi lavado com solução de NH_4OH 1 mol.L^{-1} e as eluições, realizadas com solução de HCl 2 mol.L^{-1} .

FIGURA 23. Rendimento de uma eluição realizada com o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ utilizando filtro Millipore como material filtrante e soluções de NH_4OH e HCl 1 e 2 mol.L^{-1} , respectivamente.

Pode-se analisar que há uma boa separação dos dois radionuclídeos pelo filtro Millipore e o com uso das soluções de HCl e NH_4OH , com as concentrações definidas. É notável uma perda de atividade logo na passagem direta da solução carga pelo filtro, resultando em baixos rendimentos.

A solução obtida na primeira passagem pelo filtro Millipore foi armazenada para crescimento de ^{90}Y e utilizada uma semana depois em um novo experimento, sob as mesmas condições para precipitação e formação coloidal. O estudo mostrou resultados semelhantes ao apresentado pela FIG.23, com baixos rendimentos e a passagem de grande quantidade de ^{90}Sr pelo filtro.

A partir dos resultados obtidos neste estudo sobre a formação de espécies coloidais para promover a separação entre ^{90}Sr e ^{90}Y nos geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, pode-se analisar que a escolha do material filtrante foi fundamental para promover sua separação. A avaliação das melhores soluções utilizadas para a formação de colóides de Y, ambas em concentrações adequadas, mostrou-se também necessária para a separação. A vantagem desta técnica está na recuperação praticamente de toda atividade de ^{90}Sr passada pelo filtro Millipore, reduzindo a atividade do material filtrante (podendo este ser descartável, pelos níveis baixos de ^{90}Sr) e de rejeitos. As desvantagens foram o baixo rendimento de eluição de ^{90}Y e a pouca reprodutibilidade da técnica.

5.3 GERADOR ELETROQUÍMICO DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

5.3.1 ELETRÓLISES COM MATERIAIS NÃO RADIOATIVOS

O estudo do tempo mais adequado para uma eletrólise durante o processo de separação (para a eletrodeposição do material desejado no eletrodo) foi realizado nos tempos de 30, 60, 90 e 240 min ininterruptos, com uma tensão aplicada de 5 V. A FIG.24 ilustra os resultados obtidos para tal estudo. Foi utilizado 0,10 g de Y_2O_3 dissolvidos em 30 mL de solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹ com pH = 4,5.

FIGURA 24. Eletrodeposição do Y_2O_3 em função do tempo do processo de eletrodeposição usando os valores de $i = 60 \text{ mA}$, $\text{pH}_0 = 4,5$ e $m_{\text{Y}_2\text{O}_3} = 0,10 \text{ g}$.

De acordo com a figura, pode-se analisar que eletrólises com curta duração não são vantajosas, uma vez que a quantidade de material depositado no eletrodo é baixa, prejudicando o rendimento do processo. Eletrólises com longa duração também não são vantajosas, uma vez que fica desnecessário manter a fonte de tensão ligada para uma eletrodeposição equivalente a outra com um tempo de duração menor. Com isto, foi estabelecido que uma eletrólise satisfatória pode ser realizada com até 90 min, em intervalos de 30 min.

O estudo sobre a corrente mais adequada para os processos de eletrodeposição está representado pela FIG.25, onde 0,10 g de Y_2O_3 foram dissolvidos em 30 mL de HNO_3 1 mol.L⁻¹ com pH = 3,0.

FIGURA 25. Eletródeposição do Y_2O_3 em função da corrente aplicada nos eletrodos, para $pH_0 = 3,0$ e $m_{Y_2O_3} = 0,10\text{ g}$.

De acordo com a figura, pode-se analisar que, apesar do baixo rendimento de eletródeposição, com uma eletrólise inicial de 30 min, a corrente de 60 mA foi a mais aplicável. Isso mostra que uma alta corrente aplicada sobre uma solução eletrolítica, pode prejudicar a eletródeposição, provocando a reversão do depósito. No caso do uso de correntes muito baixas, não ocorre a eletródeposição.

O estudo do pH na solução eletrolítica foi realizado usando os valores de 1,5; 3,5-4,0 e 5, e o resultados estão na FIG.26.

FIGURA 26. Eletrólise do Y_2O_3 em função do tempo de eletródeposição para diferentes valores de pH avaliados na solução eletrolítica para $i = 60\text{ mA}$, $ddp = 3,5 - 4,0\text{ V}$ e $m_{Y_2O_3} = 0,10\text{ g}$.

De acordo com o gráfico, pode-se analisar que, apesar da pequena diferença de pH estudado nas amostras, as melhores condições para uma boa eletrodeposição foram obtidas entre 3,5-4,0 onde a quantidade de material eletrodepositado aumenta em função do tempo, comparado com as demais soluções onde em alguns casos, não há nenhuma eletrodeposição ou a quantidade de material eletrodepositado é pequena.

O estudo de diferentes concentrações de Y_2O_3 usados na solução eletrolítica foi também estudado e seus resultados estão representados na FIG.27.

FIGURA 27. Eletrodeposição do Y_2O_3 em função do processo de purificação da eletrodeposição para diferentes concentrações de Y_2O_3 , para eletrólises de duração de 10 minutos, com intervalos de 5 minutos, ddp = 3,5-4,0 V, $i = 60$ mA e pH = 5,0 utilizando solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹.

De acordo com o gráfico, pode-se analisar que nas três concentrações estudadas, seus rendimentos foram superiores a 80%. Porém, as eletrodeposições mais satisfatórias foram obtidas com baixas concentrações de Y_2O_3 , alcançando rendimentos médios de 97%.

A influência da presença ou não de gás N_2 nas soluções eletrolíticas durante os processos de eletrodeposição foi estudada. Estes resultados encontram-se na TAB.12. A quantidade da massa de Y_2O_3 utilizada durante o experimento também foi avaliada.

TABELA 12. Influência da presença de gás N_2 durante o processo da eletrólise, utilizando a solução de Y_2O_3 .

Eletrólise	Massa de Y_2O_3 usada	Ítrio eletrodepositado no eletrodo
Presença de gás N_2	0,20 g	11%
	0,05 g	27%
Ausência de gás N_2	0,20 g	8%
	0,05 g	6%

De acordo com a TAB.12, pode-se analisar que a presença deste gás faz-se necessária durante o primeiro processo da eletrólise, independente da concentração de Y_2O_3 presente na solução, pois faz a retirada dos gases produzidos durante a eletrodeposição, bem como mantém a solução numa forma dinâmica e homogênea. A tabela também mostra as vantagens da utilização de baixas concentrações de Y_2O_3 na solução para os processos.

Os resultados obtidos quanto ao estudo da concentração da solução de HNO_3 nos processos de reversão para a recuperação de Y_2O_3 encontram-se na TAB.13.

TABELA 13. Rendimento após o processo de reversão da eletrólise utilizando Y_2O_3 dissolvido em soluções de HNO_3 sob diferentes concentrações.

Concentração de HNO_3	Duração da reversão	Y_2O_3 recuperado
0,001 mol.L ⁻¹	15 min	83%
	30 min	79%
1 mol.L ⁻¹	5 min	97%
	10 min	97%

De acordo com a tabela, pode-se analisar que os melhores resultados foram obtidos utilizando uma solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹, com eletrólises de curtos intervalos de tempo, quando comparados com a solução de HNO_3 0,001 mol.L⁻¹.

No processo de eletrodeposição envolvendo $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$, os resultados obtidos não apresentaram uma presença significativa de Sr para as condições estudadas. Com esses parâmetros otimizados, pôde-se dar continuidade para o estudo com materiais radioativos.

5.3.2 ELETRÓLISE COM MATERIAIS RADIOATIVOS

5.3.2.1 UTILIZANDO RADIOTRAÇADORES

Após os parâmetros estabelecidos utilizando materiais não radioativos, foi realizada uma eletrólise com uma solução contendo os traçadores ^{85}Sr e ^{88}Y , dissolvidos em uma solução contendo 30 mL de HNO_3 1 mol.L⁻¹. Foram adotadas as seguintes condições para o processo de eletrodeposição: corrente aplicada de 60 mA, ddp = 3,5-4,0 V, pH da solução inicial entre 3,5 e 4, presença de gás N_2 durante o primeiro processo de eletrodeposição e agitação magnética, além de baixa concentração de ítrio na solução. As eletrodeposições foram realizadas a cada 30 min. No segundo processo da eletrólise (processo de reversão), foi utilizada uma solução nova contendo 30 mL de HNO_3 1 mol.L⁻¹, com o mesmo valor de pH utilizado no primeiro processo. As reversões foram realizadas a cada 5 min. A medida da radioatividade para os radiotraçadores em cada processo da eletrólise foi feita por espectrometria γ .

As FIG. 28 e 29 mostram o comportamento dos radiotraçadores em função do tempo de eletrodeposição e reversão em que foi realizada a eletrólise.

FIGURA 28. Relação entre a eletrodeposição de ^{85}Sr e ^{88}Y em solução de HNO_3 1 mol.L $^{-1}$ em função do tempo para: $i = 60$ mA, ddp = 5,5 V, $m(\text{Y}_2\text{O}_3) = 0,025$ g e $m[\text{Sr}(\text{NO}_3)_2] = 0,275$ g.

De acordo com a FIG.28, pode-se analisar que nos primeiros 30 min de eletrólise, não houve a eletrodeposição de ^{88}Y . Somente com 60 min (30 min seguidos a partir da primeira eletrólise), ^{88}Y foi obtido com uma eletrodeposição equivalente a 30%. Com 90 minutos do processo, também não foi possível uma significativa eletrodeposição do elemento desejado.

FIGURA 29. Relação entre a quantidade de ^{88}Y recuperado e ^{85}Sr breakthrough em solução de HNO_3 1 mol.L $^{-1}$ em função do tempo para: $i = 60$ mA, ddp = 5,5 V, $m(\text{Y}_2\text{O}_3) = 0,025$ g e $m[\text{Sr}(\text{NO}_3)_2] = 0,275$ g.

De acordo com a FIG.29, 5 min de reversão foram insuficientes para uma recuperação efetiva de ^{88}Y . Pode-se analisar que houve uma recuperação de ítrio superior a 70% após 10 min de reversão da eletrólise.

Ao longo dos dois processos eletroquímicos, pode-se analisar que a presença de ^{85}Sr foi inferior a 10%, mostrando uma boa eficiência de separação, a partir das condições estabelecidas pelos estudos anteriores. Provavelmente esta deposição deve ter ocorrido por não se lavar os eletrodos antes do processo de reversão.

5.3.2.2 UTILIZANDO O PAR $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$

A TAB.14 apresenta os resultados obtidos para uma eletrólise do gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ realizada a partir das variáveis estudadas, obtidas através de experimentos anteriores. Foi utilizado o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ em solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹ com pH inicial 5,0. As condições de eletrodeposição foram: ddp = 3,5 V, i = 60 mA, uso de N_2 e agitação. Para o processo de reversão, foi utilizada uma nova solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹, pH = 4,0. Os parâmetros utilizados foram: ddp = 3,0 V e i = 60 mA.

TABELA 14. Performance do gerador eletroquímico de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ a partir dos parâmetros avaliados experimentalmente.

Eletrolise (separação)	Vol (mL)	A(t) total (MBq)	^{90}Y eletrodeposição (%)
Solução I (antes do processo)	30	431,79	-
Solução I (após 30 min)	30	330,78	23
Solução I (após +30 min)	30	223,11	32
Eletrolise (reversão)	Vol (mL)	A(t) total (MBq)	^{90}Y Recuperado (%)
Solução II (após 5 min)	29,77	83,25	82
Solução II (após +5 min)	28,95	30,93	29

Obs: Solução I – solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹, pH = 5,0

Solução II – solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹, pH = 4,0

Pode-se analisar pela tabela que em uma eletrodeposição com duração de 60 min., cerca de 32% da quantidade de ^{90}Y foi eletrodepositada. Após uma reversão de 5 min, pôde-se recuperar cerca de 82% de ^{90}Y , mostrando um resultado satisfatório diante dos estudos realizados anteriormente. O rendimento global foi cerca de 26%, menor do que os obtidos em literatura

(CHAKRAVARTY *et. al*, 2008). Para este experimento, foi realizado o controle de qualidade para avaliar os níveis de ^{90}Sr contidos na amostra para esta eletrólise.

A TAB.15 mostra os resultados obtidos para uma eletrólise do gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ baseada em estudos de literatura (CHAKRAVARTY *et. al*, 2008). Foi utilizado o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ em solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹ com pH₀ = 2,0. As condições de eletrodeposição foram: ddp = 3,5 V e i = 60 mA. Para o processo de reversão, foram utilizadas soluções de HNO_3 1 mol.L⁻¹ e tampão acetato. Os parâmetros utilizados foram: ddp = 3,0 V e i = 60 mA.

TABELA 15. Performance do gerador eletroquímico de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ com experimento baseado em estudo de literatura.

Eletrólise (separação)	Vol (mL)	A(t) total (MBq)	^{90}Y eletrodeposição (%)
Solução I (antes do processo)	30	408,48	-
Solução I (após 60 min)	30	432,90	0
Eletrólise (purificação)	Vol (mL)	A(t) total (MBq)	^{90}Y Recuperado (%)
Solução II (após 10 min)	27,46	6,75	0
Solução III (após 30 min)	30	0	0
Solução IV (após 10 min)	30	0	0

Obs: Solução I – solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹, pH = 2,0

Solução II – solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹, pH = 2,0-3,0

Solução III – solução de HNO_3 1 mol.L⁻¹, pH = 2,0-3,0

Solução IV – tampão acetato pH = 4,0

Pode-se observar pela tabela que não houve eletrodeposição de ^{90}Y em nenhuma situação avaliada. Provavelmente o valor reduzido do pH não permitiu a deposição do ^{90}Y nas condições experimentais deste trabalho (como mostrado na FIG.26).

Com base nos resultados obtidos, pode-se analisar que as variáveis aplicadas nesta tecnologia de geradores determinadas a partir de estudos preliminares utilizando materiais não radioativos e radiotraçadores, permitiram boa eficiência de separação do ^{90}Y ao longo dos processos de eletrodeposição e reversão. A aplicação da baixa diferença de potencial na solução eletrolítica contendo Y e Sr em meio a agitação e sob nitrogenação constante, favorece a eletrodeposição de Y no anodo, devido ao seu maior potencial de redução em relação ao Sr, proporcionando melhores rendimentos de eletrodeposição. A

questão da radiólise é praticamente desprezível, uma vez que a solução “mãe” pode ser utilizada inúmeras vezes nos processos eletroquímicos, utilizando a cuba de acrílico, que impede contaminação externa do sistema. Quanto o material para a separação dos radionuclídeos, o eletrodo de Pt pode eventualmente ser trocado, não prejudicando o sistema de separação.

5.4 CONTROLE DE QUALIDADE

5.4.1 ESPECTROMETRIA β^- POR CINTILADORES LÍQUIDOS (LSC)

A FIG.30 representa os espectros β^- obtidos por cintilação líquida, de uma solução padrão de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ e de uma amostra de $^{90}\text{YCl}_3$ importado utilizado para marcação.

FIGURA 30. Espectro β^- de uma amostra padrão de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ (A) e de uma amostra de $^{90}\text{YCl}_3$ importada (B), por meio de Cintilação Líquida.

A partir da obtenção dos espectros para os dois radionuclídeos, foi possível determinar a região de interesse e o intervalo de canais para cada radionuclídeo. Por exemplo, de acordo com o espectro da FIG.30B, onde há a apenas a presença de ^{90}Y , a região de interesse para determinar a quantidade do nuclídeo presente na amostra correspondeu ao intervalo compreendido entre 600 e 900 canais, aproximadamente. Este intervalo pode ser comprovado pela FIG.30A onde os dois nuclídeos estão em equilíbrio, mostrando o mesmo nuclídeo em maior evidência. Enquanto que a região de interesse em que há maior presença de ^{90}Sr compreende o intervalo entre 10 e 600 canais. Os canais anteriores a 10 e posteriores a 900 foram desprezados, pois tratavam-se de formações de ruído ao longo da aquisição dos espectros. Com estes intervalos estabelecidos, foi possível realizar análises qualitativas e quantitativas quanto ao grau de separação dos dois radionuclídeos ao longo das eluições das amostras obtidas a partir dos geradores desenvolvidos.

A FIG.31 representa o espectro beta das eluições realizadas para os três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos, em relação a um espectro de $^{90}\text{YCl}_3$ importado pelo Instituto e ao espectro do par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, obtidos por cintilação líquida.

FIGURA 31. Espectro β^- das eluições dos três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, comparados ao espectro de $^{90}\text{YCl}_3$ (importado), obtidos por cintilação líquida.

Pode-se observar de acordo com a figura que os espectros obtidos para os três geradores apresentaram o mesmo comportamento do espectro de $^{90}\text{YCl}_3$, tendo em comum a mesma faixa de canais, mostrando com isso uma pureza radionuclídica satisfatória.

As amostras referentes às eluições com melhores rendimentos, realizadas para os três tipos de geradores, foram armazenadas por 30 dias para determinação das impurezas de ^{90}Sr por meio de cintilação líquida. Uma alíquota de uma eluição de cada gerador foi analisada no detector em frascos contendo 10 mL de solução cintiladora. Os resultados obtidos estão representados pela TAB.16.

TABELA 16. Determinação das impurezas de ^{90}Sr para os três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, após 30 dias da realização do processo de eluição. Os resultados estão expressos como média $\pm$ D.P das medidas.

Gerador	A(t) de ^{90}Y (dia da eluição) em Bq	A(t) de ^{90}Sr em Bq	$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$
Troca catiônica G ₁ (n=4)	$(1,67 \pm 1,52) \cdot 10^8$	$(9 \pm 5) \cdot 10^1$	$(9,17 \pm 7,71) \cdot 10^{-7}$
Troca catiônica G ₂ (n=3)	$(8,31 \pm 0,47) \cdot 10^7$	$(4,57 \pm 2,77) \cdot 10^1$	$(5,71 \pm 3,79) \cdot 10^{-7}$
Eletroquímico	$8,33 \cdot 10^7$	$1,87 \cdot 10^5$	$2,25 \cdot 10^{-3}$
Formação de colóides (n=2)	$(2,48 \pm 0,88) \cdot 10^7$	$(2,18 \pm 0,89) \cdot 10^4$	$(8,58 \pm 0,57) \cdot 10^{-5}$

Pode-se observar pela tabela que os geradores de troca catiônica apresentaram os menores níveis de ^{90}Sr em relação à atividade de ^{90}Y comparando com os demais sistemas geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos. Este resultado se deve ao comportamento constante da eficiência de eluição durante todo o seu uso. Com isso, a razão de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ obtida no produto para esta tecnologia de geradores, é menor do que o limite da literatura (10^{-6}), mostrando que os geradores de troca catiônica forneceram excelentes produtos, com níveis de ^{90}Sr muito baixos.

O gerador via formação de colóides, por sua vez, apresentou ^{90}Y com contaminação de ^{90}Sr um pouco acima do limite.

Os resultados obtidos para o gerador eletroquímico, apesar de apresentarem bons rendimentos quanto à recuperação de ^{90}Y do eletrodo, obteve

a maior razão de ^{90}Sr em relação aos demais geradores. Esta razão pode ser explicada pelo processo de troca de soluções onde os dois eletrodos de Pt são imersos juntos, realizado durante o processo de reversão após o processo de eletrodeposição. Este segundo processo acaba prejudicando a solução, pois esta receber os dois eletrodos vindos da solução “carga” sem uma etapa de limpeza do eletrodo, mantendo esta exposta à contaminação por ^{90}Sr .

5.4.2 CROMATOGRAFIA POR EXTRAÇÃO DE PAPEL

A técnica de cromatografia por extração em papel (EPC), foi realizada para os três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos. O papel utilizado em todas as corridas da fita foi o Whatman 3 MM e como solvente, solução salina (NaCl) 0,9%.

Os complexantes oxima e PC-88A foram avaliados quanto ao seu poder de separação das duas espécies: Sr e Y. A FIG.32 apresenta o comportamento de uma solução de $^{90}\text{SrCl}_2$ em equilíbrio, em três diferentes corridas do papel cromatográfico: sem o uso dos complexantes, utilizando o complexante PC-88A (sem ajuste de pH) e utilizando oxima, com ajuste de pH entre 7 e 10 por meio de soluções de NaOH.

FIGURA 32. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% para a solução de $^{90}\text{SrCl}_2$ em equilíbrio, avaliando o seu comportamento frente ao uso dos complexantes oxima (com pH ajustado para 7-10) e PC-88A (sem ajuste de pH) e uma cromatografia sem o uso desses complexantes.

A partir do gráfico, pode-se observar um espalhamento do ^{90}Sr ao longo do papel, sem o uso dos complexantes. Este espalhamento é prejudicial, dificultando a diferenciação das duas espécies na análise de uma solução. Com o uso dos complexantes, pode-se observar uma melhor diferenciação, porém o complexante PC-88A apresentou uma melhor separação entre as espécies.

Uma nova cromatografia foi realizada utilizando uma solução de $^{90}\text{YCl}_3$ (importada), para avaliar o grau de separação entre as espécies com os mesmos complexantes. A análise dos dez segmentos do papel contendo oxima foi feita por espectrometria gama, enquanto que o papel contendo PC-88A foi analisado por cintilação líquida. O comportamento dos complexantes está representado pelo gráfico da FIG.33.

FIGURA 33. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% para a solução de $^{90}\text{YCl}_3$ (importada), avaliando o seu comportamento frente ao uso dos complexantes PC-88A e oxima.

De acordo com a figura, pode-se observar a boa complexação tanto da oxima quanto do PC-88A para a solução de $^{90}\text{YCl}_3$ (importada) utilizada. A partir destes resultados, foi possível aplicar tal técnica para avaliar a pureza radionuclídica das eluições realizadas dos geradores desenvolvidos.

Para os geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ de troca catiônica, a cromatografia em papel foi realizada a partir de uma eluição realizada, utilizando EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$, antes da sua destruição, este tendo seu comportamento avaliado diante do dois

complexantes, para o ^{90}Y . A FIG.34 mostra este comportamento, em termos de atividade de ^{90}Y em função do segmento da fita.

FIGURA 34. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% para uma eluição realizada do gerador de troca catiônica utilizando os complexantes oxima e PC-88A para avaliação do comportamento do ^{90}Y eluído com EDTA ao longo da corrida do papel cromatográfico e determinação da pureza radionuclídica.

A partir da figura, pode-se analisar que o complexante PC-88A apresentou uma melhor complexação para ^{90}Y eluído com EDTA ao longo da fita, em relação à oxima, que por sua vez, não complexou o ^{90}Y devido a presença de EDTA, fazendo com que corresse junto com o solvente até o topo da fita (fator de retenção entre 0,8 e 1). Apesar do espalhamento de ^{90}Y ao longo da fita, este resultado pode ser considerado positivo. O uso do EPC com oxima permite medir a presença ou não do complexo ^{90}Y -EDTA. A pureza radionuclídica para esta corrida foi satisfatória, sendo superior a 99,20% para presença de ^{90}Y utilizando PC-88A.

A FIG.35 mostra uma cromatografia realizada após um processo de destruição do eluente EDTA, para formação de $^{90}\text{YCl}_3$, necessário para o processo de marcação. Nesta parte do estudo, os dois complexantes foram utilizados para avaliar o grau de separação entre as espécies.

FIGURA 35. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% de uma destruição de EDTA de uma eluição realizada do gerador de troca catiônica utilizando oxima e PC-88A para avaliação da presença deste complexante durante a corrida do papel cromatográfico e determinação da pureza radionuclídica.

De acordo com a figura, pode-se analisar que ambos os complexantes foram adequados para a separação das espécies, após a destruição do EDTA, apresentando purezas radionuclídicas superiores a 99,92% para uso da oxima e 100% para o uso do PC-88A. Em relação à presença de EDTA, pode-se analisar que na cromatografia realizada com oxima, não houve espalhamento de ^{90}Y ao longo da fita, comparando com a cromatografia realizada com a solução ^{90}Y -EDTA (FIG.34). Com este resultado, pode-se analisar que a destruição do EDTA pelo método apresentado pode ser considerada satisfatória.

Para os geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ via formação de colóides, foi realizada uma cromatografia em papel com os complexantes oxima e PC-88A. O comportamento destes complexantes em relação a uma separação por este processo pode ser analisada pela FIG.36.

FIGURA 36. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% de uma eluição realizada numa separação de ^{90}Y e ^{90}Sr via formação de colóides, utilizando os complexantes oxima e PC-88A para avaliação do nível de separação entre as espécies Y e Sr durante a corrida da fita e determinação da pureza radionuclídica.

De acordo com a figura pode-se observar que o complexante PC-88A mostrou-se melhor em relação à oxima na separação entre as espécies, apresentando uma pureza radionuclídica de 100%, enquanto que a pureza radionuclídica determinada pela oxima foi superior a 79,72%, apresentando espalhamento durante a corrida da fita.

Para o gerador eletroquímico desenvolvido utilizando o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, a FIG.37 mostra uma cromatografia realizada na recuperação de ^{90}Y após um processo de eletrodeposição da eletrólise. Nesta cromatografia, ambos os complexantes foram avaliados para determinação da pureza radionuclídica por cintilação líquida.

FIGURA 37. EPC utilizando papel Whatman 3 MM e solução NaCl 0,9% para ^{90}Y obtido a partir de um processo de eletrodeposição, utilizando os complexantes oxima e PC-88A para avaliação do nível de separação entre as espécies Y e Sr durante a corrida da fita e determinação da pureza radionuclídica.

De acordo com a figura, pode-se analisar que ambos os complexantes separaram satisfatoriamente as duas espécies, com purezas radionuclídicas superiores a 95,41% para ^{90}Y complexado com PC-88A e 96,08% para ^{90}Y complexado com oxima.

Diante dos resultados satisfatórios obtidos a partir desta técnica de cromatografia em papel para os três geradores desenvolvidos, pode-se analisar que o complexante PC-88A mostrou-se mais eficaz pois complexou ^{90}Y mais fortemente que o uso com a oxima. A complexação com oxima é importante para avaliar a presença de EDTA após a sua destruição. Com isso, a FIG.38 resume o comportamento de uma amostra de cada um dos três geradores (troca catiônica após a destruição do EDTA, via formação de colóides e eletroquímico) com PC-88A.

FIGURA 38. Cromatografia em papel Whatman 3 MM usando PC-88A como complexante para os três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos.

A partir da figura, pode-se observar a eficiência do complexante para a separação das duas espécies em questão, resultando em uma pureza radionuclídica superior a 95% para o ^{90}Y .

5.4.3 IDENTIDADE RADIONUCLÍDICA

Foi acompanhado durante 1 mês o decaimento da atividade de ^{90}Y das amostras eluídas dos três geradores para a determinação da $T_{1/2}$. A leitura da atividade destas foi feita em calibrador de dose. A FIG.39 ilustra o decaimento da atividade de ^{90}Y nas eluições dos três geradores em relação a um decaimento teórico calculado para ^{90}Y , considerando a meia-vida física de 2,67 dias.

FIGURA 39. Desintegração radioativa do ^{90}Y nas eluições dos três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos, em relação ao decaimento teórico calculado para ^{90}Y , utilizando a meia-vida física de 2,67 dias. A escala do eixo da atividade está representada de maneira mono-log, mostrando a redução da atividade em função do tempo.

Através das curvas obtidas, pode-se analisar um comportamento linear na redução da atividade de ^{90}Y das eluições para os três geradores, junto ao decaimento teórico, esperado para ^{90}Y . Este comportamento, confirma uma pureza radionuclídica satisfatória do ^{90}Y nas eluições. A partir do gráfico, pode-se determinar a $T_{1/2}$ do ^{90}Y presente nas eluições dos geradores. Os valores obtidos encontram-se na TAB.17.

TABELA 17. Determinação da meia-vida ($T_{1/2}$) do ^{90}Y eluído a partir dos três geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos, obtidas a partir da curva de decaimento radioativo. Os resultados estão expressos como média $\pm$ D.P das medidas.

Gerador	$T_{1/2}$ obtido (dias)	Erro
Troca catiônica G ₁	2,8 $\pm$ 0,1 ($n=10$)	3%
Troca catiônica G ₂	2,7 $\pm$ 0,2 ($n=12$)	3%
Eletroquímico	3,9 ($n=1$)	46%
Formação de colóides	2,75 $\pm$ 0,07 ($n=2$)	3%

Pode-se analisar os geradores de troca catiônica apresentaram os melhores resultados para as $T_{1/2}$ calculadas, pois foram próximas ao valor esperado de 2,67 dias, com baixos erros percentuais, confirmando uma pureza radionuclídica adequada do ^{90}Y e a baixa presença de ^{90}Sr . Para o gerador eletroquímico, a curva de decaimento experimental, apresenta uma menor inclinação em relação à curva com o decaimento esperado. Isso mostra um decaimento lento na amostra avaliada, comprovada pela alta meia-vida e erro percentual encontrados. A amostra avaliada de um experimento do gerador via formação de colóides apresentou uma boa linearidade durante o período avaliado correspondente.

A determinação da meia-vida do radionuclídeo para controle de qualidade pode ser considerada uma técnica bastante eficaz, diante dos resultados satisfatórios obtidos para as três tecnologias de geradores estudadas. A desvantagem desta técnica consiste no acompanhamento do decaimento das eluições para avaliar o decaimento do ^{90}Y , tempo este necessário de aproximadamente 30 dias (o equivalente a $10t_{1/2}$ do ^{90}Y).

5.4.4 DETERMINAÇÃO DE IMPUREZAS DE ^{90}Sr POR ICP-OES

Foram levantadas curvas de calibração com padrões de concentrações decrescentes, nas faixas de $0,0005 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a $0,01 \mu\text{g.mL}^{-1}$; $0,002 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a $0,01 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e $0,02 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a $0,1 \mu\text{g.mL}^{-1}$, tendo correlações muito boas. Os LD e LQ foram determinados a partir das 3 curvas de calibração da solução certificada de Sr de concentração $0,002 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a $0,01 \mu\text{g.mL}^{-1}$, construídas a partir dos valores das intensidades em função da concentração da amostra, apresentadas pela TAB.18.

TABELA 18. Intensidades obtidas das soluções certificadas para Sr, com concentrações de $0,002 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a $0,01 \mu\text{g.mL}^{-1}$, por ICP-OES para construção das curvas de calibração, para determinação dos valores de LD e LQ.

Amostra	Int. 1 (c/s)	Int. 2 (c/s)	Int. 3 (c/s)	Média Intensidades (c/s)
Branco (HNO_3 2%)	$5,02.10^3$	$4,93.10^3$	$5,12.10^3$	$(5,02 \pm 0,09).10^3$
$0,002 \mu\text{g.mL}^{-1}$	$25,48.10^3$	$25,62.10^3$	$26,11.10^3$	$(25,74 \pm 0,33).10^3$
$0,004 \mu\text{g.mL}^{-1}$	$31,00.10^3$	$31,35.10^3$	$27,46.10^3$	$(29,94 \pm 2,15).10^3$
$0,006 \mu\text{g.mL}^{-1}$	$30,97.10^3$	$35,23.10^3$	$27,19.10^3$	$(31,13 \pm 4,01).10^3$
$0,008 \mu\text{g.mL}^{-1}$	$31,67.10^3$	$32,05.10^3$	$29,19.10^3$	$(30,97 \pm 1,55).10^3$
$0,01 \mu\text{g.mL}^{-1}$	$35,74.10^3$	$36,14.10^3$	$34,23.10^3$	$(35,37 \pm 1,01).10^3$

A partir da construção das curvas de calibração, foram determinados os valores de LD e LQ:

$$\text{LD} = 0,00046 \mu\text{g.mL}^{-1}$$

$$\text{LQ} = 0,0019 \mu\text{g.mL}^{-1}$$

A partir destes valores, foi possível determinar o limite de detecção do Sr em termos de atividade do ^{90}Sr , ou seja, em 2,22 kBq ($0,06 \mu\text{Ci}$) de $^{90}\text{Sr/mL}$.

A TAB.19 representa os resultados obtidos da pureza radionuclídica para as duas tecnologias de geradores desenvolvidas: troca catiônica e formação de colóides. O gerador eletroquímico não foi incluído neste estudo.

TABELA 19. Percentagem do *breakthrough* de ^{90}Sr obtido para os geradores de coluna de troca catiônica e via formação de colóides, determinados pela técnica de ICP-OES. Os resultados estão expressos como média $\pm$ D.P das medidas ($n = 11$ e $n = 10$ para geradores G_1 e G_2 respectivamente e $n = 2$ para gerador via formação de colóides).

Gerador	Eluição	Intensidade (c/s)	^{90}Sr <i>breakthrough</i> (%)
Coluna troca catiônica G_1	(8,63 $\pm$ 0,52) mL EDTA 0,03 mol.L ⁻¹	(3,9 $\pm$ 0,5) .10 ³	<0,001%
Coluna troca catiônica G_2	(5,44 $\pm$ 0,60) mL EDTA 0,03 mol.L ⁻¹	(4,3 $\pm$ 0,8).10 ³	<0,001%
Formação de colóides	(1,14 $\pm$ 0,13) mL HCl 1 mol.L ⁻¹	(37,3 $\pm$ 7,6).10 ³	19 $\pm$ 4

Pode-se analisar através da tabela que, todas as amostras analisadas do gerador de troca catiônica estiveram abaixo do limite de detecção, pois suas intensidades obtidas a partir das eluições realizadas, foram inferiores à intensidade medida para o branco. Estes valores mostram a baixa presença de ^{90}Sr nas eluições. Os valores obtidos para os geradores via formação de colóides indicam que as condições aplicadas para a remoção de ^{90}Sr através da solução de NH_4OH não está sendo suficiente, pois a quantidade de ^{90}Sr residual está sendo eluída junto com ^{90}Y .

A técnica de ICP-OES utilizada para determinação de impurezas de ^{90}Sr aplicada às duas tecnologias de geradores estudadas com o controle de qualidade radionuclídico, foi considerada satisfatória e inovadora, sendo capaz de determinar baixas quantidades de ^{90}Sr nas soluções, a partir da determinação de curvas de calibração de baixas concentrações, mostrando uma excelente confiabilidade no método.

5.4.5 AVALIAÇÃO DAS TÉCNICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE RADIONUCLÍDICA UTILIZADAS NOS GERADORES DE $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ DESENVOLVIDOS

Com o estudo de metodologias para determinar os níveis de ^{90}Sr em amostras contendo ^{90}Y , foi feita uma comparação entre estas técnicas. A TAB.20 resume as 4 técnicas de controle de qualidade utilizadas nas três tecnologias de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos e sua aplicabilidade em pesquisa e em rotina numa radiofarmácia.

TABELA 20. Estudo comparativo de diferentes técnicas de controle de qualidade (C.Q.) radionuclídico do ^{90}Y , aplicadas no sistema de geradores $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos no IPEN.

Técnica de C.Q. Radionuclídica do ^{90}Y	Período de determinação	Reprodutibilidade	Praticidade*
Identidade Radionuclídica	Semanas (mín. 10 $t_{1/2}$)	viável	inviável
Cintilação Líquida (LSC)	Semanas (mín. 10 $t_{1/2}$)	viável	inviável
ICP-OES	Semanas (mín 5 $t_{1/2}$)	viável	inviável
EPC+LSC	Imediato (2 h)	viável	viável

* Para uso rotineiro.

Com base nos resultados da tabela, pode-se analisar que todas as técnicas foram viáveis para a determinação da impureza de ^{90}Sr durante um controle de qualidade radionuclídico. Porém, a técnica de EPC possui uma praticidade além das demais técnicas pelo fato de disponibilizar em poucas horas (ao contrário de dias ou semanas utilizadas nas demais técnicas) o nível de pureza radionuclídica para ^{90}Y , com boa precisão através da combinação com o uso de cintilação líquida.

6 CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, foram desenvolvidas metodologias promissoras para o preparo de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$: geradores utilizando colunas cromatográficas com resina de troca catiônica, geradores eletroquímicos e geradores via formação de colóides.

No primeiro conceito de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, ^{90}Y foi eluído utilizando EDTA $0,03 \text{ mol.L}^{-1}$ com $\text{pH}=4,5$ fazendo com que o ^{90}Sr ficasse fortemente adsorvido pela coluna cromatográfica. O estudo mostrou que colunas cromatográficas de pequenos diâmetros resultaram em baixos volumes de eluição e maiores concentrações radioativas do que colunas de diâmetros maiores. Este aspecto não interferiu na eficiência de eluição, que mostrou-se praticamente a mesma para os dois geradores estudados. Os geradores desenvolvidos mostraram-se estáveis e reprodutivos por mais de 10 meses, mantendo uma eficiência de eluição superior a 83%. A técnica utilizada para a destruição do EDTA pode ser considerada aplicável, pois através da técnica de EPC, utilizando a oxima como complexante, é possível avaliar a presença deste agente após a sua destruição. Estudos posteriores são necessários visando aumentar a atividade de ^{90}Sr nas colunas cromatográficas, avaliando o efeito da radiólise que afeta as resinas utilizadas.

Nos geradores cujo processo de separação de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ envolveram a formação de colóides, a partir da definição do material filtrante e das soluções a serem utilizadas, os resultados alcançados foram satisfatórios, apresentando boa eficiência de separação das espécies. Porém, melhorias são necessárias porque o sistema não foi reprodutível, devido ao alto teor de ^{90}Sr encontrado em alguns experimentos realizados.

O gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ baseado no processo eletroquímico demonstrou-se satisfatório para a separação do ^{90}Y em relação ao ^{90}Sr , com baixos níveis de contaminação de Sr. O estudo das diversas variáveis utilizando materiais não radioativos e radiotraçadores mostrou-se fundamental para o planejamento da próxima etapa que envolveu o uso do par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$. Os experimentos realizados com o par $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ baseados em parâmetros experimentais, mostraram-se satisfatórios, alcançando rendimentos de cerca de 26% para ^{90}Y . Neste conceito particular de separação entre os dois núclídeos, sua aplicação prática requereu

um certo cuidado durante cada processo eletroquímico. O custo operacional para um gerador deste tipo é considerado baixo, podendo fornecer permanentemente um radionuclídeo adequado para aplicações terapêuticas, além dos efeitos mínimos da radiólise sobre o sistema.

A partir dos resultados obtidos para as três tecnologias de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ desenvolvidos neste trabalho, pode-se concluir que, apesar dos melhores resultados em relação às demais tecnologias desenvolvidas, a limitação dos geradores de troca catiônica é a radiólise, problema o qual não atinge as demais tecnologias desenvolvidas. A radiólise compromete a vida útil das resinas catiônicas utilizadas para o processo de separação, devido à ação da radiação β^- . A separação dos radionuclídeos pela formação de colóides, apesar de apresentar simplicidade na sua metodologia, é um método que ainda requer estudos quanto ao seu desempenho. Porém, é um método que merece atenção pela questão da praticidade para o processo de separação. Diante deste cenário, apesar de estudos recentes de literatura sobre seu desenvolvimento, o gerador de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ que visa o princípio da eletroquímica para a separação entre os dois radionuclídeos, é a tecnologia que vem apresentando nos últimos anos, grande destaque pelos efeitos mínimos da radiólise no sistema de separação. Este último sistema de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ tem forte tendência para uma futura produção de ^{90}Y , devido à segurança que o sistema oferece ao operador, quanto aos riscos de contaminação.

As técnicas de controle de qualidade radionuclídico propostas para os geradores desenvolvidos neste trabalho mostraram-se eficientes, cada qual com sua característica, abordando diferentes metodologias para determinação de contaminantes de ^{90}Sr nas eluições com ^{90}Y . As quatro técnicas apresentadas foram reproduzíveis, porém a técnica de EPC mostrou-se mais prática para uso rotineiro.

Por fim, pode-se concluir que foram desenvolvidos 3 tecnologias de preparo de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ com grande potencialidade de desenvolvimento nacional para ser utilizado em Medicina Nuclear e 4 metodologias distintas de controle de qualidade radionuclídico para melhor avaliação do radionuclídeo ^{90}Y eluído a partir destes geradores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. RESOLUÇÃO-RE Nº 899. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p. 5-6, 2003.

ASSI, P. III Encontro de Radiofármacos para Diagnóstico e Terapia em Medicina Nuclear. **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares**, São Paulo, 2007.

BOYD, R.E. Seminar on Radionuclide Generator Technology, Paper 21, IAEA-Sr.131, **International Atomic Energy Agency**, Vienna, 1986.

BRETT, C.M.A., BRETT, A.M.O. Electrochemistry - Principles, Methods and Applications, **Oxford Science Publications**, 1994.

CAIS, J., GETROST, H. Organic Reagents for Trall Analysis. **E. Merck Dormstadt**, 1977.

CASTILLO, A.X., OLIVIÉ, K.I., GONZALEZ, E.C., BECKFORD, D., MONTAÑA, R.L., ALVAREZ, A.M., ALVAREZ, E.O. An adapted purification procedure to improve the quality of ^{90}Y for clinical use. **Radiochim. Acta**, v. 97, p. 739-746, 2009.

CHAKRAVARTY, R., PANDEY, U., MANOLKAR, R.B., DASH, A., VENKATESH, M., PILLAI M.R.A. Development of an electrochemical ^{90}Sr - ^{90}Y generator for separation of ^{90}Y suitable for targeted therapy, **Nucl. Med. Biol.**, v. 35, p. 245 – 253, 2008.

CHEMSERVE. Co., LTD. Site: [http:// chemsv.com/](http://chemsv.com/). Acesso em 21/04/2010.

CHINOL M., HNATOWICH D. J. Generator produced yttrium-90 for radioimmunotherapy. **J. Nucl. Med.**, v. 28, p. 1465 – 1470, 1987.

CIENFUEGOS, F., VAITSMAN, D. **Análise Instrumental**. Interciência: Rio de Janeiro. p. 606, 2000.

COLLINS, C.H., BRAGA, G.L., BONATO, P.S. **Fundamentos de Cromatografia**. Editora Unicamp, p.103-137, 2006.

COURSEY, B.M.; CALHOUN, J.M.; CESSNA, J. Radioassay of Yttrium-90 Used in Nuclear Medicine. **Nucl. Med. Biol.** v. 20, n. 5, p. 693-699, 1993.

COURSEY, B.M.; CALHOUN, J.M.; CESSNA, J.; GOLAS, D.B.; SCHIMA, F.M. Liquid-scintillation counting techniques for the standardization of radionuclides used in therapy. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A**. v. 33, p. 26-30, 1994.

COURSEY, B. M., NATH, R., Radionuclide therapy. **Physics Today** p. 25–30, 2000.

CREMONESI, M., FERRARI, M., BODEI, L., TOSI, G., PAGANELLI, G. Dosimetry in Peptide Radionuclide Receptor Therapy: A Review. **J. Nucl. Med.** v. 47, p. 1467-1745, 2006.

CREMONESI, M., FERRARI, M., ZOBOLI, S., et al. Biokinetics and dosimetry in patients administered with ^{111}In -DOTA-Tyr₃-octreotide: implications for internal radiotherapy with ^{90}Y -DOTATOC. **J. Nucl. Med.** v.26, p. 877-886, 1999.

DASH A., BHATTACHARYA P. K. Preparation of a ^{90}Sr - ^{90}Y generator using zirconium antimonite. **Appl. Radiat. Isot.** v. 45, p. 415 – 417, 1994.

DIETZ, M.L., HOROWITZ, E.P. Improved chemistry for the production of Yttrium-90 for medical applications. **Appl. Radiat. Isot.** v. 43, n. 9, p. 1093-1101, 1992.

DU, J. CHINOL, M., SAVONEN, A., HILTUNEN, J., Simple and safe production of yttrium-90 from a new type of $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ generator. **Radiochim. Acta**, v. 93, p. 111-113, 2005.

FRITZ, J.S., GARRALDA, B.B. Cation- Exchange Separation of Bivalent Metal Ion from Rare Earths. **Talanta**, v. 10. p. 91-95, 1963.

FORSTER G. J., ENGELBACH M. J., BROCKMANN J. J., et al. Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatin receptor positive tumours: comparison of ^{86}Y -DOTATOC and ^{111}In -DTPA-octreotide. **J. Nucl. Med.** v. 28, p. 1743-1750, 2001.

GAD, S.C. The Radiopharmaceutical science of monoclonal antibodies and peptides for imaging and targeted in situ radiotherapy of malignances – Labeling mAbs and Peptides with radiometals – Yttrium Radionuclides. **Handbook of Pharmaceutical Biotechnology**. p. 913-915, 2007.

GINÉ, M.F. **Espectrometria de Emissão Atômica Plasma Acoplado Indutivamente ICP-AES**. CENA: Piracicaba, SP, 1998.

HAPPEL, S.; STRENG, R.; VATER, P.; ENSINGER, W. Sr/Y separation by supported liquid membranes based on nuclear track micro filters. **Rad. Measurements**, v. 36, p. 761-766, 2003.

HARDY, E.P.; MEYER, M.W. ALLEN, J.S.; ALEXANDER, L.T.; Strontium-90 on the earth's surface. **Nature**, v. 219, p. 584-587, 1968.

HELISCH A., FORSTER G. J., REBER H., et al. Pre-therapeutic dosimetry and biodistribution of ^{86}Y -DOTA-Phe 1-Tyr 3-octreotide versus ^{111}In -pentetreotide in patients with advanced neuroendocrine tumours. **J. Nucl. Med. Molec. Imag.** v. 31, p. 1386-1392, 2004.

HIDEX. <http://www.hidex.com>. Acesso em 9/06/2010.

HORTON, P, W. Radionuclide Techniques in Clinical Investigation. **Medical Physics Handbooks**, v. 12, 1982.

HORWITZ, E. P., BOND, A. H. Purification of radionuclides for nuclear medicine: The multicolumn selectivity inversion generator concept. **Czechoslovak Journal of Physics**, v. 53, p. 713-716, 2003.

HSIEH, B.T., TING, G., HSIEH, H. T., SHEN, H. Preparation of Carrier-free Yttrium-90 for Medical Applications by Solvent Extraction Chromatography. **Appl. Radiat. Isot.** v. 44, n. 12, p. 1473-1480, 1993.

IAEA. Development of Generator Technologies for Therapeutic Radionuclides, **Technical Report of the First Research Coordination Meeting**, 4-8 October, IAEA Headquarters, Vienna, Austria, 2004.

IAEA. Development of Generator Technologies for Therapeutic Radionuclides, **Technical Report of the Third Research Coordination Meeting**, 8-12 October, IAEA Daejeon, Korea, 2007.

IAEA. **Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{90}Sr and ^{188}W** , p. 1-9, 2010.

KANAPILLY, G.M., NEWTON, G.J. A New Method for the Separation of Multicurie Quantities of ^{90}Y from ^{90}Sr . **Appl. Radiat. Isot.** v. 22, p. 567-575, 1971.

KNOLL, G. F., **Radiation Detection and Measurement**, John Wiley & Sons, N.Y., 2^a ed., 1989.

LANDSTETTER, C.; WALLNER, G.; Determination of strontium-90 in deer bones by liquid scintillation spectrometry after separation on Sr-specific ion exchange columns. **Journal of Environmental Radioactivity**, v. 87, p. 315-324, 2006.

LEDERER, C. M., SHIRLEY, V. S. Table of Isotopes. **7th ed. John Willey & Sons, Inc. New York, N.Y.**, 1978.

LEE, M.K.; CHUNG, K.H.; CHOI, G.K.; LEE, C.W. Measurement of ^{90}Sr in aqueous samples using liquid scintillation counting with full spectrum DPM method. **Appl. Radiat. Isot.**, v. 57, p. 257-263, 2002.

LEE T. W., TING G. Study on the separation of carrier free Yttrium-90 from Sr-90. **Isotopenpraxis**, v. 27, p. 269 – 273, 1991.

LENTLE, B.C., HOOPER, R. The Second Insight: Radionuclide Diagnosis. **Radiat. Phys. Chem.**, v. 24, n^o. 3/4, p. 373-383, 1984.

NECSOIU, D., MORGAN, I. L., HUPF, H., COURTNEY, W. J., KINROSS-WRIGHT, J., BOUANANI, M. EI., DUGGAN, J. L., MCDANIEL, F. D. Monte Carlo simulations and experiments studies of yttrium-90 production using a 33 MeV linac. **Appl. Radiat. Isot.** v. 57, p. 509-515, 2002.

NÖLTE, J. **ICP Emission Spectrometry, A practical guide**, Willey-VCH: Weinheim. p. 267, 2003.

NOSHKIN, V.E., MOTT, N.S. Separation of strontium from large amounts of calcium, with application to radiostrontium analysis. **Talanta**, v. 14, p. 45-51, 1967.

OLIVEIRA, R., SANTOS, D., FERREIRA, D., COELHO, P., VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 42, n^o. 2, p. 151-165, 2006.

ORAVEC, J., NAVARCIK, I., Determination of ^{137}Cs and ^{90}Sr in milk by the static method with an ion exchanger. **Radioanal. Nucl. Chem.** v. 121, n^o 2, p. 331-335, 1987.

PANDEY, U.; DHAMI, P.S.; JAGESLA, P.; VENKATESH, M.; PILLAI, M.R.A. Extraction Paper Chromatography Technique for the Radionuclidic Purity Evaluation of ^{90}Y for Clinical Use. **Anal. Chem.**, v. 80, p. 801-807, 2008.

PAUWELS S., BARONE R., WALRAND S., et al. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -labeled somatostatin analogs. **J. Nucl. Med.** v. 46 (suppl 1), p. 92S-98S, 2005.

PUBLICAÇÃO. Separation of ^{90}Y from ^{90}Sr via colloid formation. **Progress Report (April-September 2009)**, 2009.

QAIM, S.M. Therapeutic radionuclides and nuclear data. **Radiochim. Acta.** v. 89, p. 297-302, 2001.

REISCH G., ROSCH, F., MACHULLA, H.J. Electrochemical separation and purification of yttrium-86. **Radiochim. Acta.** v. 90, p. 225-233, 2002.

SADEGHI, M.; ABOUDZADEH, M.; ZALI, A.; ZEINALI, B. ^{86}Y production via $^{86}\text{Sr}(p,n)$ for PET imaging at a cyclotron. **Appl. Radiat. Isot.** v. 67, p. 1392-1396, 2009.

SAHA, G.B. **Fundamental of Nuclear Pharmacy** – 4ª edição, p. 47-64, 1998.

SAJI, H. Application of Radiometallic Compounds for Medical Diagnosis and Therapy. **The Pharmaceutical Society of Japan.** v. 128, n. 3, p. 323-332, 2007.

SCHNEIDER, P., FARAHATI, J., REINERS, C. Radiosynovectomy in Rheumatology, Orthopedics, and Hemophilia. **J. Nucl. Med.** v. 46, n. 1, p. 48S-54S, 2005.

SCHRAM, E. **Organic scintillation counters.** Elsevier Publishing Co., 1963.

SKRABA W. J., ARINO H., KRAMER H. H. A new $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ radioisotope generator. **Appl. Radiat. Isot.**, v. 29, p. 91 – 96, 1978.

STABIN, M. G., ECKERMAN, K. F., RYMAN, J. C., WILLIAMS, L. E. Bremsstrahlung Radiation Dose in Yttrium-90 Therapy Applications. **J. Nucl. Med.**, v. 35, p. 1377-1380, 1994.

STÖKLIN, G.; QAIM, S.M.; RÖSCH E. The Impact of Radioactivity on Medicine. **Radiochim. Acta**, v. 70/71, p. 249-272, 1995.

SUZUKI, Y. Preparation of Carrier-Free ^{90}Y from ^{90}Sr with Ion Exchange. **Appl. Radiat. Isot.**, v. 15, p. 599-602, 1964.

TAVCAR, P., BENEDIK, L. Determination of actinides and ^{90}Sr in spent ion exchange resins. **Radiochim. Acta**, v. 93, p. 623-625, 2005.

THRALL, J.H., ZIESSMAN, H.A. **Medicina Nuclear.** 2ª edição. p. 3-15, 2001.

UNIVERSITY OF WISCONSIN MILWAUKEE. <http://www.uwm.edu/>. Acesso em 15/10/2009.

VADJA, N; KIM, C.K.; Determination of radiostrontium isotopes: A review of analytical methodology. **Appl. Radiat. Isot.** Article in Press, 2010.

WEINER, R.E., THAKUR, M.L. Metallic Radionuclides: Applications in Diagnostic and Therapeutic Nuclear Medicine. **Radiochim. Acta**, V. 70/71, p.273-287, 1995.

WIKE J. S., GUYER C. E., RAMEY D. W., PHILLIPS B. P. Chemistry for commercial scale production of yttrium-90 for medical research. **Appl. Radiat. Isot.**, v. 41, p. 861 – 865, 1990.