AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**ESTUDO DAS IMPUREZAS RADIOATIVAS GAMA EMISSORAS PRESENTES NOS
RADIOFÁRMACOS PRODUZIDOS NO IPEN-CNEN/SP.**

Jamille da Silveira Almeida

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

**Orientadora:
Profa. Dra. Marina Fallone Koskinas**

**São Paulo
2017**

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

**ESTUDO DAS IMPUREZAS RADIOATIVAS GAMA EMISSORAS PRESENTES NOS
RADIOFÁRMACOS PRODUZIDOS NO IPEN-CNEN/SP.**

Jamille da Silveira Almeida

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

Orientadora:
Profa. Dra. Marina Fallone Koskinas

Versão Corrigida
Versão Original disponível no IPEN

São Paulo
2017

A Deus, meu alicerce. Aos meus pais, Sérgio e Jane, por sempre apoiar e incentivar meus projetos. Amo vocês.

“As provas têm por fim exercitar a inteligência, assim como a paciência e a resignação.”

Kardec, Allan. O Evangelho Segundo o Espiritismo.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Marina Fallone Koskinas, orientadora deste trabalho, pela oportunidade, apoio, paciência e dedicação oferecidos para o desenvolvimento desta dissertação. Seus ensinamentos foram muito importantes. Obrigada.

Ao Dr. Mauro da Silva Dias pelas importantes sugestões e suporte na realização deste trabalho.

Ao Sr. Osvaldo C. Alipio e à MSc. Ione M. Yamazaki pelo auxílio técnico na preparação das amostras:

Aos amigos, Cristiane Oliveira, Daniel Villani, Livia Barros, Caio Marques pela amizade, incentivo e colaboração e aos colegas do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares que de alguma forma colaboraram na execução deste trabalho:

À amigos Ladyjane e Guilherme Assemany, por todo apoio, incentivo e colaboração, vocês são meu suporte emocional em São Paulo.

Ao amado Eric Guimarães, pelo apoio incondicional, incentivo, carinho e paciência.

À minha família Silveira e Almeida, pelo amor e forças nos bons e maus momentos. Com destaque à tia Ana Lúcia Silveira, seus ensinamentos foram essenciais no ingresso dessa jornada.

E o especial agradecimento vão àqueles que sempre me apoiaram e incentivaram, meus pais, Sérgio e Jane Almeida e meus irmãos, Victor e Ivo Almeida. Meu crescimento e realização de mais um sonho devo à vocês.

À Comissão Nacional de Energia Nuclear pela concessão de bolsa de estudos:

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, pela estrutura fornecida para o desenvolvimento do trabalho e pelos auxílios nas viagens para participação de congressos científicos.

A todos que de uma forma ou de outra colaboraram na execução deste trabalho.

ESTUDO DAS IMPUREZAS RADIOATIVAS GAMA EMISSORAS PRESENTES NOS RADIOFÁRMACOS PRODUZIDOS NO IPEN-CNEN/SP.

Jamille da Silveira Almeida

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo investigar a concentração de impurezas radioativas gama emissoras presentes nas soluções dos radiofármacos produzidos no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN em São Paulo. Para que este radiofármaco possa ser utilizado adequadamente, sua qualidade deve ser avaliada de acordo com os procedimentos estabelecidos de acordo com os "Requisitos Gerais para a Competência de Laboratórios de Teste e Calibração", ISO / IEC 17025: 2005 e pelas "Boas Práticas de Fabricação" (BPF), controladas pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), no Brasil. Para determinar a atividade, dos radiofármacos das impurezas gama emissoras, foi utilizado um espectrômetro gama de alta resolução em duas distâncias fonte-detector; uma de 18 cm e outra de 1,7 cm. Para a distância de 18 cm, o espectrômetro HPGe foi calibrado com energias gama entre 81 keV e 1408 keV, medindo ampolas seladas de ^{60}Co , ^{133}Ba , ^{137}Cs e ^{152}Eu , padronizadas no Laboratório de Metrologia Nuclear (LMN) do IPEN. Para impurezas com baixas atividades, utilizou a distância fonte-detector de 1,7 cm. A esta distância, o efeito soma em cascata é muito elevado, tornando difícil a medição das ampolas de calibração padrão, com isso, a curva de eficiência do espectrômetro foi obtida por um código de simulação de Monte Carlo, desenvolvido no IPEN. Neste código, todos os detalhes do sistema de detecção são modelados e as curvas de resposta para raios X e raios gama são calculadas pelo código de transporte de radiação MCNPX. Os espectros gama foram analisados pelo programa Alpino, que aplica o método de integração numérica da área sob os fotopicos de absorção total. Para as impurezas gama

emissoras não detectadas visualmente, os limites de detecção foram calculados a partir da taxa de contagem de fundo, sob a área do pico de interesse. As soluções radioativas analisadas foram ^{67}Ga , ^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu e ^{201}Tl . Os resultados da relação entre a atividade do radionuclídeo em análise e as impurezas identificadas apresentaram acordo com os certificados de análise dos fabricantes, assim como, com as especificações da ANVISA.

STUDY OF THE RADIOACTIVE IMPURITIES GAMMA EMITTERS PRESENT IN THE RADIOPHARMACEUTICAL SOLUTIONS PRODUCED AT IPEN- CNEN/SP.

Jamille da Silveira Almeida

ABSTRACT

This work aims to investigate the concentration of radioactive impurities gamma emitters in the radiopharmaceutical solutions produced at Nuclear and Energy Research Institute -IPEN in São Paulo, So that this radiopharmaceutical may be used properly, its quality should be evaluated in accordance with the procedures established by quality control agencies, such as “General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories”, ISO/IEC 17025:2005 and the “Good Laboratory Practice” (GLP), controlled by ANVISA (National Agency Health Surveillance), in Brazil, requiring a confirmation of the values of impurities related at the certificates supplied by the manufacturers. To determine the activity, a high resolution gamma spectrometer were used in two source-detector distances. One was 18 cm and the other 1.7 cm. For the 18 cm distance, the high pure germanium spectrometer was calibrated in the energy range between 81 keV and 1408 keV by measuring sealed ampoules of ^{60}Co , ^{133}Ba , ^{137}Cs and ^{152}Eu , standardized at the Nuclear Metrology Laboratory (NML) of IPEN. For lower activity of the impurities, the distance source-detector of 1.7 cm was assumed. However, as at this distance, the sum coincidence effect is very high, making the measurement of the standard calibration ampoules difficult, the spectrometer efficiency curve was obtained by a Monte Carlo simulation code, developed at IPEN. In this code, all details of the detection system are modeled and the response curves for x-rays and gamma rays are calculated by the MCNPX radiation transport code. The gamma spectra were analyzed by Alpino code, which applies the method of numeric peak integration of the area under the

photopeaks. For gamma emitter impurities, not visually detected, the decision threshold and the detection limits were calculated from the background count rate, under the peak area. The radiopharmaceutical solutions analyzed were ^{67}Ga , ^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu and ^{201}Tl . The results of impurities ratio for analyzed solutions are in accordance with the manufacturers' certificate and with the ANVISA.

SUMÁRIO

	Página
1. Introdução	11
2. Objetivo	13
3. Fundamentos teóricos	14
3.1 Desintegração Nuclear	14
3.1.1 Desintegração Alfa (α)	14
3.1.2 Desintegração Beta (β)	15
3.1.3 Captura Eletrônica (CE)	16
3.1.4 Radiação Gama (γ)	17
3.1.5 Rearranjo eletrônico	19
3.2. Decaimento Radioativo	22
3.3. Interação da radiação com a matéria	22
3.3.1 Efeito fotoelétrico	22
3.3.2 Efeito Compton	23
3.3.3 Produção de pares	24
3.4 Espectrometria Gama com detector de HPGe	24
3.4.1 Detector semicondutor HPGe	24
3.4.2 Resolução em energia do detector HPGe	26
3.4.3 Características de um espectro gama	28
3.5. Produção de radionuclídeos	30

3.5.1 Produção de radionuclídeos em Reatores Nucleares -----	30
3.5.2 Produção de radionuclídeos em Ciclotrons-----	31
3.5.3 Produção de radionuclídeos por Geradores -----	32
3.6. Radiofármacos -----	34
3.6.1 Principais radioisótopos produzidos no CR-IPEN/CNEN -----	34
3.6.2 Controle de qualidade dos Radiofármacos -----	34
3.7. Farmacopéias -----	34
3.8. Radionuclídeos em estudo -----	38
3.8.1 Gálio - 67-----	38
3.8.2 Molibdênio - 99 -----	40
3.8.3 Tecnécio – 99m -----	44
3.8.4 Índio - 111-----	45
3.8.5 Iodo – 131-----	47
3.8.6 Samário – 153 -----	49
3.8.7 Lutécio-177 -----	52
3.8.8 Tálcio -201 -----	54
4. Parte experimental-----	57
4.1 Espectrômetro Gama-----	59
4.2 Preparação das fontes -----	59
4.3 Identificação dos radionuclídeos-----	59
4.4 Análise dos espectros-----	60
4.4.1 Calibração do espectrômetro em eficiência -----	61
4.4.2 Curva de eficiência de pico do espectrômetro HPGe -----	655

4.4.3 Cálculo da atividade-----	65
4.4.4 Limite de Detecção -----	66
4.4.5 Simulação Monte Carlo -----	67
5. Resultados-----	69
5.1 Curva de eficiência de pico do espectrômetro HPGe para geometria 1 ---	69
5.2 Curva de eficiência de pico do espectrômetro HPGe para geometria 2 ---	75
5.3 Impurezas gama emissoras-----	78
5.3.1 Impurezas do Gálio - 67-----	78
5.3.2 Impurezas do Molibdênio - 99-----	80
5.3.3 Impurezas do Tecnécio – 99m -----	89
5.3.4 Impurezas do Índio - 111-----	95
5.3.5 Impurezas do Iodo-131-----	98
5.3.6 Impurezas do Samário-153-----	101
5.3.7 Impurezas do Lutécio- 177-----	103
5.3.8 Impurezas do Tálcio – 201-----	106
6. Conclusão -----	109
7. Referências Bibliográficas-----	111

1. INTRODUÇÃO

Na medicina nuclear os materiais radioativos denominados radiofármacos são utilizados para diagnóstico e terapia de inúmeras doenças. Seu uso é baseado na incorporação no corpo humano por meio de procedimentos médicos, tais como injeção, ingestão e inalação.

Radiofármaco pode ser definido pela ligação entre um material radioativo (radionuclídeo) e um fármaco (não radioativo), que tem como objetivo direcionar o radionuclídeo ao órgão ou região em estudo, o que é feito por meio de procedimentos específicos. O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) a mais de 50 anos produz radiofármacos para aplicação em medicina nuclear (IPEN, 2016)

Nas práticas de medicina nuclear, para garantir a segurança e a qualidade dos seus procedimentos, deve haver um rigoroso controle, tanto de seus equipamentos, por meio de testes rotineiros e de aceite, como dos radiofármacos, por meio de análises de diversos parâmetros, os quais devem ser aplicados de acordo com os procedimentos estabelecidos pelos órgãos de controle de qualidade, tais como a norma ISO/IEC 17025 (ISO/IEC 17025, 2015) e as Boas Práticas de Fabricação controlada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Os principais parâmetros radiofarmacêuticos que devem ser controlados são: parâmetros radiométrológicos, físico-químicos, radioquímicos, biológicos e microbiológicos (Sahagia, 2011).

A presença de impurezas radioativas pode estar associada aos processos de preparação, irradiação ou processamento pós-irradiação das amostras (Sahagia, 2011). Sua caracterização requer um estudo cuidadoso dos núclídeos presentes no material inativo, nos tipos de reações nucleares e possíveis núcleos-produto formados, além das características e limitações do processamento radio químico (se houver) após a irradiação.

Este estudo pode ter características diferentes, dependendo do tipo de instalação onde a amostra é irradiada como, por exemplo, em um reator nuclear ou em um acelerador de partículas.

O método de identificação dos radionuclídeos presentes como impurezas depende do tipo de radiação emitida como: emissões alfa, beta, gama, raios-X ou de elétrons mono energéticos, dependendo do núcleo-produto formado. Por esta razão, torna-se necessário a utilização de diferentes sistemas de medida, cada um deles mais adequado para o tipo de radiação em questão.

Neste trabalho foi desenvolvida a metodologia para determinação das impurezas radionuclídicas gama emissoras presentes nos radiofármacos produzidos no IPEN.

Os radionuclídeos utilizados na produção de radiofármacos avaliados neste trabalho foram: ^{67}Ga , ^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu e ^{201}Tl .

Para garantir a confiabilidade das medições, os resultados foram comparados com os valores referentes à pureza radionuclídica dos certificados de análise dos fornecedores, assim como com as especificações da Farmacopéia Européia (EP/2014) e/ou da Farmacopéia Americana (USP/2016) para cada um dos radionuclídeos em estudo.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é determinar qualitativamente e quantitativamente as principais impurezas radioativas gama emissoras presentes nos radiofármacos produzidos no IPEN-CNEN/SP.

A partir deste trabalho foi possível também atingir os seguintes objetivos:

- Estudo das reações nucleares envolvidas e os esquemas de desintegração dos respectivos núcleos-produto;
- Caracterização do sistema de medida adequado para a quantificação das impurezas gama emissoras e a verificação dos limites de detecção relacionados a cada um dos radionuclídeos presentes.

3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

3.1 Desintegração Nuclear

A desintegração nuclear é definida pela emissão espontânea de partículas ou energia do interior do núcleo atômico instável.

Núcleos instáveis são fontes radioativas com desequilíbrio no número de prótons e nêutrons, de modo a alcançar sua estabilidade (estado fundamental) (Okuno, 2010)

Os elementos de nuclídeos instáveis que tendem a sofrer decaimento radioativo são denominados radionuclídeos ou nuclídeos radioativos e podem ser representados simbolicamente por A_ZX onde, A é o número de massa, Z é número atômico e a subtração de A por Z é o número de nêutrons. Os radionuclídeos que iniciam o processo de desintegração são chamados de núcleo pai e o resultante de núcleo filho. (Ziessman, 2005).

Em seguida, será apresentado um breve resumo dos principais modos de desintegração radioativa.

3.1.1 Desintegração Alfa (α)

A desintegração α ocorre quando um átomo pesado ($Z > 82$) energeticamente instável emite espontaneamente uma partícula alfa, que por sua vez, possui a mesma estrutura atômica de um átomo de hélio (4_2He), representada esquematicamente pela Equação (1).

Onde X é o núcleo pai e Y o núcleo filho com um número de massa e número atômico quatro e duas unidades menores em relação ao núcleo pai, respectivamente.

3.1.2 Desintegração Beta (β)

A desintegração β ocorre em virtude da diferença entre o número de prótons (p) e de nêutrons (n) no núcleo que, em consequência, emitirá espontaneamente um elétron (β^-) ou um pósitron (β^+) ou realizará uma captura eletrônica, a depender do tipo de partícula em excesso no núcleo.

- **Desintegração β^-**

Esta desintegração ocorre quando o núcleo possui excesso de nêutrons (n) em relação ao de prótons (p), dessa forma, para estabilizar-se, o núcleo instável pai (X) emite uma partícula β^- e um antineutrino ($\bar{\nu}$), dando origem a um núcleo filho (Y) de mesma massa (A) e com o número atômico (Z) acrescido uma unidade. Este processo, é descrito esquematicamente pela Equação (2).

A diferença entre o nível de energia do núcleo instável e do nível de energia do núcleo filho é caracterizada por uma energia fixa de decaimento, sendo esta compartilhada entre a partícula beta e o antineutrino, ou seja, o antineutrino carrega parte dessa energia disponível na desintegração. Com isso, considerando uma grande quantidade de transições, as energias atribuídas à partícula beta, formam um espectro em energia contínuo variando de zero a uma energia máxima (Knoll, 2010).

- **Desintegração β^+**

É um processo semelhante à desintegração β^- , nesta desintegração o número de prótons é maior do que o número de nêutrons no núcleo. Desta forma, para tornar-se estável, o núcleo emite uma partícula β^+ e um neutrino (ν).

As partículas β^+ também apresentam um espectro em energia contínuo, uma vez que a energia do decaimento pode ser dividida entre a partícula β^+ e o neutrino. A Equação (3) representa o esquema desta desintegração em que o núcleo filho (Y) gerado, ao contrário do decaimento β^- , apresentará o núcleo atômico (Z) reduzido uma unidade (Knoll, 2010).

Durante a emissão partícula β^+ , também será emitido um elétron de valência. Portanto, para que haja uma compensação da massa do elétron emitido, este decaimento ocorrerá se a massa atômica do núcleo pai for maior do que a soma da massa atômica do núcleo filho mais duas vezes a massa de repouso do elétron. Este valor corresponde à soma das massas da partícula β^+ emitida com o elétron de valência liberado, visto que o número atômico do núcleo filho diminui uma unidade (Okuno, 2010).

3.1.3 Captura Eletrônica (CE)

No processo de captura eletrônica, o excesso de prótons no núcleo resulta na captura de um elétron atômico pelo núcleo. Nesta reação, o núcleo pai captura um elétron orbital que, dentro do núcleo, interage com um próton que será convertido em um nêutron. Um neutrino (ν) será emitido carregando a energia de transição (Okuno, 2010).

Este processo é apresentado esquematicamente pela Equação (4), o Y representa o núcleo filho com o mesmo número de massa e número atômico reduzido uma unidade em relação ao núcleo pai (X).

A captura eletrônica compete com a desintegração β^+ , no entanto, não existe um limiar de energia para que ocorra a captura de elétrons, assim, nos casos em que a energia de transição for menor do que 1,022 MeV ($2m_0c^2$), a captura eletrônica será o único processo possível (Ziessman, 2005).

3.1.4 Radiação Gama (γ)

Após o processo de decaimento alfa ou beta, o núcleo filho ainda pode permanecer excitado e para estabilizar-se, seu excesso de energia pode ser liberado em forma de fótons, chamados de fótons gama (γ) ou pela transferência dessa energia de desexcitação para um elétron orbital, o qual será ejetado do átomo, este processo é denominado conversão interna, sendo o elétron ejetado denominado elétron de conversão interna.

A intensidade da transição γ é dada pela Equação (5).

$$T_\gamma = I_\gamma + I_{ec} \quad (5)$$

Onde I_γ e I_{ec} são as intensidades da emissão γ e do elétron de conversão, respectivamente.

A energia de um fóton gama (E_γ) é bem definida e igual a diferença entre os níveis de energia iniciais e finais da transição, de acordo com a lei de conservação de energia expressa pela Equação (6) (Debertin, 1988).

$$E_{\gamma} = (E_i - E_f) - E_r \quad (6)$$

Onde E_i e E_f são as energias dos estados iniciais e finais da transição, respectivamente e E_r é a energia de recuo do estado final do núcleo, dada pela Equação (7) (Debertin, 1988).

$$E_r = 0,5368 \times 10^{-6} \frac{E_{\gamma}^2}{A_r} \quad (7)$$

Onde A_r é a massa atômica relativa e a energia é dada em keV (Debertin, 1988).

Na conversão interna, a energia de desexcitação do núcleo é transferida aos elétrons das camadas mais internas (K, L, ...), que são ejetados do atômico. A energia carregada pelo elétron de conversão é dada pela Equação (8) (Lagoutine et. al., 1984)

$$E_{ce_x} = E_{\gamma} - E_x \quad (8)$$

Nesta equação E_{ce_x} é a energia de excitação nuclear e E_x = energia de ligação do elétron.

Ainda que um núcleo filho não se estabilize diretamente após uma desintegração, o mesmo poderá permanecer em estado meta-estável por período de tempo considerável (maior que 1 segundo), causando uma transição retardada do núcleo filho excitado para um nível de energia mais baixa de mesmo núcleo, nomeada de transição isomérica. Neste caso, inclui em sua representação simbólica a consoante “m” ao lado do número de massa do radionuclídeo, por exemplo, ^{99m}Tc (Knoll, 2010).

3.1.5 Rearranjo eletrônico

Durante os processos de desintegração, principalmente na captura eletrônica e na conversão interna, o átomo excitado deixa uma vacância em uma das suas camadas eletrônicas gerando um rearranjo eletrônico, ou seja, o preenchimento por outro elétron do átomo, em prol da sua estabilidade. Este preenchimento é acompanhado de emissões de raios X característicos ou elétrons Auger. A energia liberada corresponde a energia de ligação do elétron da camada que foi causada a vacância.

- **Raios X característicos**

A emissão de raios X ocorre durante uma transição eletrônica entre diferentes estados nos átomos, quando os elétrons mais externos preenchem as vacâncias das camadas mais internas. A energia característica de cada transição corresponde a diferença entre as energias dos estados iniciais e finais.

Os picos de raios X característicos são encontrados no espectro e a forma com que eles são apresentados está relacionada com a largura dos níveis eletrônicos, proporcional ao número atômico (Z) (Debertin, 1988).

- **Elétrons Auger**

O processo de emissão dos elétrons Auger, é similar ao processo conversão interna. Neste caso, a energia que será transferida diretamente a um dos outros elétrons orbitais, é originada nas camadas eletrônicas. Este elétron será ejetado e denominado elétron Auger. Sua energia corresponde a energia de excitação do átomo menos a energia de ligação da camada da qual foi ejetado.

A probabilidade de ocorrência de emissão de um elétron Auger é maior para elementos de número atômico baixo (<45), por apresentar baixa

energia de ligação dos elétrons. Estes elétrons possuem baixas energias, quando comparados às partículas β e aos elétrons de conversão interna, portanto, são difíceis de serem detectados (Knoll, 2010).

3.2 Decaimento Radioativo

A emissão da radiação obedece a lei do decaimento radiativo, representada pela Equação (9).

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N \quad (9)$$

Integrado com o tempo, temos:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (10)$$

Onde $N(t)$ são as quantidades de átomos num intervalo de tempo igual a t , N_0 no instante $t=0$ e λ é definida como a constante de decaimento, específica do elemento radiativo.

O tempo de meia vida ($T_{1/2}$) é o tempo necessário para que metade dos átomos de uma fonte radiativa se desintegrem, também conhecida como meia-vida física ($T_{1/2\text{fis}}$), está relacionada com a constante de decaimento por meio da Equação (11).

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (11)$$

A meia-vida biológica corresponde ao tempo necessário para que metade da quantidade inicial da atividade radioativa presente num órgão seja eliminada. (Okuno, 2010)

A meia-vida efetiva ($T_{1/2\text{efetiva}}$) de um radionuclídeos é função da meia vida física ($T_{1/2\text{fis}}$) e da meia vida biológica ($T_{1/2\text{bio}}$), calculada pela Equação 12. A meia vida efetiva é importante nos casos de contaminação interna.

$$T_{1/2\text{efetiva}} = \frac{(T_{1/2\text{bio}})(T_{1/2\text{fis}})}{T_{1/2\text{bio}} + T_{1/2\text{fis}}} \quad (12)$$

A atividade é caracterizada pela taxa de desintegração, ou seja, o número de desintegrações nucleares por unidade de tempo, representada pela Equação (13).

$$A = \frac{dN}{dt} = -\lambda N \quad (13)$$

A unidade definida para atividade pelo sistema internacional (SI) é o Becquerel (Bq), onde:

$$1\text{Bq} = 1\text{s}^{-1} \approx 2,7 \times 10^{-11} \text{ Ci (Curie- unidade antiga)}$$

3.3 Interação da radiação com a matéria

A interação da radiação com a matéria depende da energia da radiação, densidade do material e do número atômico (Evans, 1955).

Os fótons de raios X e os raios gama podem interagir de diferentes formas com matéria. Os três principais modos de interação são: efeito

fotoelétrico, efeito Compton e produção de pares. A FIG 1, mostra a área predominante de cada um destes modos de interação em função do número atômico e de energia. Podemos observar que para baixas energias e números atômicos altos favorecem o efeito fotoelétrico e para altas energias o mais provável é a produção de pares.

FIGURA 1. Gráfico de energia e número atômico com as áreas predominantes dos três principais tipos de interação de fótons com a matéria (Knoll, 2010).

3.3.1 Efeito fotoelétrico

No efeito fotoelétrico o fóton interage, transferindo toda sua energia, a um elétron orbital atômico, o qual será ejetado gerando uma vacância na camada eletrônica. Este elétron ejetado é caracterizado como fotoelétron. A energia do elétron (E_e) é dada pela Equação (14).

$$E_e = E_\gamma - E_b \quad (14)$$

Onde E_b é a energia da camada da qual o elétron foi ejetado.

Este efeito ocorre predominantemente para baixas energias (aprox. <100 keV) e em materiais com alto número atômico (Z^4).

3.3.2 Efeito Compton

No efeito Compton, ocorre o espalhamento de um fóton por um elétron livre do meio. Assim, a energia do fóton incidente é repartida com o elétron e o fóton espalhado (E'), que se propagará em outra direção e com energia menor do que a inicial, descrita pela Equação (15).

$$E' = \frac{E_{\gamma}}{1 + \alpha (1 - \cos \theta)} \quad (15)$$

Onde $\alpha = \frac{E}{2m_0c^2}$, com m_0c^2 igual a energia de repouso do elétron (511 keV) e θ é ângulo entre o fóton incidente e o fóton espalhado.

Em relação ao elétron espalhado, sua energia é definida pela Equação (16).

$$E_e = E_{\gamma} \left[1 - \frac{1}{1 + \alpha (1 - \cos \theta)} \right] \quad (16)$$

O efeito Compton ocorre predominantemente para energias de fótons intermediárias e com Z mais baixo em relação ao efeito fotoelétrico.

3.3.3 Produção de pares

A produção de pares de elétrons ocorre para fótons que possuem energia equivalente ou superior a duas vezes a energia de repouso do elétron (1,022 MeV). Neste processo, o fóton interage com o campo Coulombiano do núcleo onde é completamente absorvido e toda sua energia será convertida em massa de repouso e energia cinética de um par de elétron-pósitron.

3.4 Espectrometria Gama com detector de HPGe

Para a determinação das impurezas gama emissoras presentes nos radionuclídeos analisados neste trabalho, foi utilizada a espectrometria gama com detector semicondutor de germânio hiper-puro.

Os espectrômetros de germânio hiper-puro (HPGe) são os mais convenientes para este caso, em função de seu excelente poder de resolução em energia quando comparados a outros detectores como cristais de NaI(Tl) ou mesmo detectores a gás, uma vez que permite a identificação de radionuclídeos cujas energias de emissão gama diferem por apenas alguns keV.

3.4.1 Detector semicondutor HPGe

A estrutura do detector semicondutor é formada por uma rede cristalina que permite a formação de bandas de energia para os elétrons do material (Chavez, 2003). A FIG 2 apresenta um esquema da estrutura das bandas do cristal de um detector semicondutor no seu estado fundamental, que se alargam de acordo com os estados de energia permitidos para os elétrons.

Em um cristal HPGe, no estado fundamental (FIG 2), a banda mais inferior na imagem é chamada de banda de valência, onde os elétrons ligados à estrutura atômica ocupam todos os níveis de energia permitidos. A banda mais superior na figura, vazia (estado fundamental), é a banda de condução, onde os elétrons movimentam-se livremente. E a região intermediária é denominada de banda proibida, possuindo energia (E_g) de aproximadamente 1 eV. Em temperatura ambiente ou superior, devido a pequena largura da banda proibida, quando comparada aos detectores condutores, a operação do detector HPGe torna-se inviável pela formação de uma intensa corrente de fuga dos elétrons, induzindo ruídos no espectro medido.

Esta situação é minimizada a partir da refrigeração (77 K) dos detectores de HPGe durante o seu uso, com nitrogênio líquido (Knoll, 2010; Boylestad, 2002; Corrêa, 2013).

FIGURA 2. Estrutura de bandas de energia do cristal de um detector semicondutor no estado fundamental (Boylestad, 2002).

Na interação da radiação eletromagnética com o cristal semicondutor, por meio do efeito fotoelétrico, Compton ou formação de pares, toda ou parte da

sua energia é transferida para o detector. Podendo assim, um elétron do cristal obter energia suficiente para passar da banda de valência para a banda de condução. Ao migrar, o elétron deixa para trás um buraco na banda de valência, determinando uma proporcionalidade entre a quantidade de elétrons-buracos formados e a energia da radiação depositada.

A resposta na saída do detector, ou seja, a quantidade de carga induzida (Q), criada pela absorção da energia da radiação incidente, resultará em pulsos de alturas proporcionais a estas energias que, após uma amplificação, são relacionados a canais de acordo com sua amplitude e apresentados por um espectro de altura de pulsos.

3.4.2 Resolução em energia do detector HPGe

A resolução em energia de um detector está relacionada com a qualidade de um sistema de detecção capaz de identificar diferentes energias gama emitidas mais próximas possíveis. Os detectores de germânio hiperpuro, possuem um alto poder de resolução em energia quando comparados a outros detectores, sendo preferidos para análise de espectros gama complexos envolvendo muitos picos.

A FIG 3 apresenta um espectro comparativo de altura de pulsos de um cintilador de NaI(Tl) com um detector de Ge(Li) semelhante ao de HPGe, para emissões gama de mesma incidência. Mostrando a melhor resolução em energia para os detectores de germânio, permitindo distinguir energias gama muito próximas, auxiliando na detecção de fontes fracas de energias discretas e produzindo picos mais estreitos (Knoll, 2010).

A resolução em energia (R) é definida pela largura a meia altura (FWHM - Full width at half maximum) do pico, ou dividido pela posição do centroide do pico, como mostra a FIG 4.

Os fatores mais importantes que afetam a resolução em energia são a flutuação estatística do número de pares de elétron-buraco formado, o ruído eletrônico do detector, do amplificador e do pré-amplificador, assim como a coleta incompleta de cargas produzidas no detector (Tsoulfanidis, 2010).

FIGURA 3. Comparativo dos espectros de altura de pulsos do detector de Ge(Li) e cintilador NaI(Tl) (Knoll, 2010).

FIGURA 4. Resolução de energia do detector dada por FWHM ou pela razão FWHM/E_γ . O eixo horizontal apresenta a energia e o eixo vertical, as contagens N por intervalo de energia E . O centróide do pico está relacionado com E_γ e a sua altura representada por H (Knoll, 2010).

3.4.3 Características de um espectro gama

Um espectro de altura de pulsos de um detector de germânio para raios gama poderá sofrer influência dos processos de absorção fotoelétrica, espalhamento Compton e produção de pares.

Picos de absorção total (fotopico) são fótons que depositam toda sua energia no interior do volume ativo do detector por meio dos processos de interação citados. Cada pico corresponderá no espectro à energia da radiação característica do radionuclídeo analisado.

Para altas energias, os picos relacionados ao escape no espectro podem ser provenientes dos fótons da aniquilação de um próton no interior do detector, resultando em picos de 511 keV ou 1022 keV a depender do escape de um ou ambos os fótons sem interação no detector, respectivamente. Este próton é proveniente da produção do par elétron-próton da interação de um fóton primário (> 1022 keV) no detector.

No espectro obtido com um detector de germânio sempre haverá uma região relevante conhecida como contínuo ou patamar Compton. Na FIG 5, este contínuo mostra-se mais elevado dando origem ao chamado degrau Compton. Como a dispersão do Compton é uma interação com elétrons, a borda Compton será sempre na mesma faixa de energia (Knoll. 2010).

O pico de retroespalhamento, identificado na FIG 5, é outro fator que pode influenciar no espectro medido. É originado a partir dos fótons emitidos após sofrer interação Compton ao redor do detector, resultando em fótons espalhados em sua direção (Maduar,2010). Na figura também podemos observar um pequeno pico proveniente do empilhamento de pulsos denominado pico soma de empilhamento.

FIGURA 5. Espectro de altura de pulsos de uma fonte de ^{137}Cs . Identificamos o pico de retroespalhamento, o degrau Compton e o pico de absorção total. Além de um pequeno pico de soma de empilhamento e outro relacionado a radiação de fundo (^{40}K) (Knoll. 2010).

Na análise de um espectro gama, um dos fatores importantes é a determinação da área líquida dos picos de absorção total por estar relacionado com a atividade de um radionuclídeo da amostra. Outro fator de grande relevância é a relação entre a eficiência de detecção e a energia da radiação gama (Maduar, 2010).

Conceitua-se de maneira geral, que os programas de análise de espectros procedem de uma mesma forma, com calibração em energia e eficiência, aquisição de um espectro de radiação de fundo, análise de picos (forma e área), identificação dos nuclídeos e cálculo da atividade (Moreira, 2005).

3.5 Produção de Radionuclídeos

Os radionuclídeos mais utilizados na medicina nuclear são produzidos artificialmente em reatores ou aceleradores nucleares ou indiretamente por geradores de radioisótopos (Saha, 2010).

Os mecanismos fundamentais utilizados nestes processos de produção são a fissão nuclear, a ativação por nêutrons e a irradiação por partículas carregadas (Lima, 2008). Seus principais critérios de produção são caracterizados pela elevada pureza radionuclídica e radioquímica e a alta atividade específica necessária.

3.5.1 Produção de radionuclídeos em Reatores Nucleares

As reações que envolvem a produção de radionuclídeos em reatores nucleares são reação de fissão (n,f), reação por captura de nêutrons (n,γ), (n,α), (n,p), ($n,2n$), etc. (Bignardi, 2013).

A fissão de elementos pesados, como no ^{235}U e no ^{238}U , é caracterizada pela quebra dos núcleos pesados em dois fragmentos com números atômicos menores e massas aproximadamente iguais, após os nêutrons serem absorvidos.

Os radionuclídeos produzidos por fissão são geralmente ricos em nêutrons, possuem alta atividade específica, decaem por β^- e normalmente são livres de carregadores, ou seja, não estão contaminados por nenhum radionuclídeo estável ou outro radionuclídeo de mesmo elemento (Saha, 2010).

Em relação às reações por captura de nêutrons, novos elementos são formados sendo que radionuclídeos produzidos por meio dessa reação não são livres de carregadores e apresentam baixa atividade específica.

Exemplos de alguns radionuclídeos produzidos em reatores nucleares: ^{99}Mo , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu , entre outros.

3.5.2 Produção de radionuclídeos em Ciclotrons

Nos aceleradores de partículas tipo Ciclotron, a produção dos radioisótopos ocorre por meio da aceleração de partículas carregadas com energias da ordem de MeV, como por exemplo, prótons, dêuterons, ^3He e partículas alfa, induzidas a colidir em um material alvo (Lima, 2008).

A produção dos radionuclídeos nos ciclotrons consiste em três etapas: processo de preparação dos alvos, bombardeamento com partículas e tratamento de separação química para obtenção do produto final o qual deverá apresentar alta pureza e alto rendimento (Nozaki, 1995).

As propriedades dos materiais dos alvos utilizados no ciclotron devem ter um alto ponto de fusão e de condutibilidade térmica, pois o feixe de partículas gera uma grande quantidade de calor em uma área pequena do alvo (Silva, 2001).

Os radioisótopos produzidos no ciclotron são deficientes em nêutrons e decaem geralmente por β^+ ou captura eletrônica. Possuem uma alta atividade específica e são livres de carregadores (Nozaki, 1995).

Exemplos de alguns radionuclídeos que são produzidos em ciclotrons: ^{111}In , ^{67}Ga , ^{201}Tl , entre outros.

3.5.3 Produção de radionuclídeos por Geradores

A produção indireta de radionuclídeos é realizada por meio de geradores de radionuclídeos. Esse método baseia-se na existência de um radionuclídeo de meia vida longa (pai), produzido em um reator ou um ciclotron, que decai para um radionuclídeo de meia vida mais curta (filho) que por sua vez, decai para um radionuclídeo estável. O radionuclídeo filho formado terá diferente número atômico, podendo ser quimicamente separado e livre de carregadores (Saha, 2010).

O exemplo mais comum da utilização dos geradores é na obtenção do $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Neste processo, o ^{99}Mo (pai) decai para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (filho) com um tempo de meia vida de aproximadamente 60 horas.

O gerador de radionuclídeos é utilizado de forma simples e rápida mantendo a esterilidade e apirogenidade, ou seja, livre de bactérias, fungos ou vírus. Deve produzir eluídos isentos do radionuclídeo “pai” e do material que o constitui, assim como de outros possíveis radionuclídeos contaminantes (Oliveira, 2006).

A importância dos geradores de radionuclídeos está no fato de serem facilmente transportáveis e servirem como fontes de radionuclídeos de meia vida curta para instituições distantes das instalações de um reator nuclear ou um ciclotron (Saha, 2010).

3.6 Radiofármacos

O radiofármaco é um composto radioativo que em sua maioria é formado por um radionuclídeo acoplado a um fármaco. O fármaco é uma substância não radioativa que irá direcionar o radionuclídeo a um órgão ou região de interesse no paciente. No entanto, a depender das propriedades fisiológicas, bioquímicas e metabólicas de alguns radionuclídeos, o radiofármaco pode ser formado apenas pelo radionuclídeo primário, em que os próprios átomos radioativos possuem as propriedades necessárias para alcançar o órgão de interesse. (Takahashi, 2004)

Cerca de 95% dos radiofármacos são utilizados na medicina nuclear, para diagnóstico, e os demais em tratamentos terapêuticos (Saha, 2010). As técnicas utilizadas para administrá-los aos pacientes são realizadas por meio de injeção, ingestão ou inalação.

Os radiofármacos utilizados em diagnóstico têm como finalidade a identificação de patologias e disfunções do organismo por meio de imagens representando o órgão ou sistema avaliado, obtidas com medições externas da radiação proveniente do paciente.

Para ser clinicamente útil, o radionuclídeo deve apresentar características como, possuir energias gamas adequadas com baixo poder de ionização, para serem detectadas por gama câmeras (100 a 200 keV) e em tomografias por emissões de pósitrons (511 keV) (Ziessman, 2005).

Em termos de terapia, ao atingirem os tecidos e órgãos alvos, as partículas incidentes promovem a destruição das células tumorais. Os radionuclídeos podem ser emissores de partículas α , β^- (mais utilizada) ou elétrons Auger (Oliveira, 2006). O tipo de partícula a ser utilizada na terapia, vai depender do destino dos fármacos no organismo e da distribuição e tamanho do tumor.

De modo geral, os radionuclídeos destinados à medicina nuclear devem possuir uma meia vida efetiva, suficientemente longa (em termos de

horas), uma alta atividade específica e serem livres de carregadores, os quais influenciam negativamente a biodistribuição do radiofármaco e a eficiência da marcação (Ziessman, 2005).

3.6.1 Principais radioisótopos produzidos no CR-IPEN/CNEN

O Centro de Radiofarmácia (CR) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) no ano de em 1959, deu início a produção de radiofármacos no Brasil. O ^{131}I foi o primeiro radiofármaco produzido experimentalmente, utilizado no diagnóstico e terapia de doenças na tireóide (Araujo, 2008).

Ao longo dos anos com a crescente demanda de radiofármacos, foi estabelecido um programa de desenvolvimento dando início a produção dos geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, utilizando ^{99}Mo importado. Atualmente, são quatro os países que fornecem o ^{99}Mo para o IPEN: África do Sul, Canadá, Rússia e Argentina (IPEN, 2016).

Outros radiofármacos desenvolvidos, produzidos e distribuídos pelo IPEN gamas emissores disponíveis como radionuclídeo primário e/ou molécula marcada são: ^{153}Sm , ^{201}Tl , ^{111}In , ^{67}Ga e ^{177}Lu .

3.6.2 Controle de qualidade dos Radiofármacos

Os radiofármacos que são administrados intravenosamente são submetidos a ensaios de controle de qualidade visando garantir qualidade e segurança em suas aplicações. Sua preparação deve seguir os princípios básicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de radiofármacos, recomendados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Tendo em vista a segurança dos consumidores, as Boas Práticas de Fabricação objetiva a eliminação dos riscos envolvidos na produção farmacêutica, garantindo que todos os fármacos sejam produzidos e controlados pelos padrões de qualidade (Araújo, 2008).

Todos os procedimentos de controle de qualidade que são aplicados aos fármacos tradicionais são igualmente aplicáveis aos radiofármacos, nestes últimos devem ser aplicados, também, ensaios de pureza radioquímica e radionuclídica (Marques, 2001).

A implantação e a aplicação de um sistema de qualidade pelo fabricante são essenciais, uma vez que, os radiofármacos que possuem meia vida curta (cerca de minutos ou horas) são, em geral, administrados antes dos resultados dos ensaios de controle de qualidade, ou seja, da comprovação de que os radiofármacos manipulados possuem as características de um produto seguro (ANVISA, 2009).

A BPF estabelece requisitos mínimos para o registro dos radiofármacos no país. Às instituições envolvidas com a produção dos radiofármacos são exigidos relatórios de caráter técnico e de produção e controle de qualidade, dos quais devem constar algumas exigências gerais e específicas em relação aos radionuclídeos e radiofármacos (ANVISA, 2009).

Para garantir as exigências estabelecidas pela BPF são necessárias análises envolvendo características radiométrológicas, físico-químicas, radioquímicas, biológicas e microbiológicas (Sahagia, 2013; Almeida, 2009)

- *Parâmetro Radiométrológico*

A atividade do radiofármaco é o parâmetro radiométrológico mais importante por estar relacionado diretamente à quantidade de radioatividade ministrada ao paciente, tal como foi prescrita pelo médico. Impõe o uso de equipamentos calibrados para a determinação da atividade de acordo com os protocolos estabelecidos tanto para medições como para sua aplicação, sendo necessário que os equipamentos utilizados sejam calibrados com

rastreabilidade. Seu conhecimento com boa exatidão está relacionado diretamente aos resultados dos procedimentos, ou seja, à aplicação da dose adequada prescrita pelo médico, à boa qualidade das imagens etc.

- *Parâmetro Físico-químico*

Os ensaios físico-químicos englobam as características físicas (cor, turbidez, limpidez, ausência ou não de partículas a olho nu), pH (mais próximo do fisiológico), e pureza química.

A pureza química é definida pela razão da massa das moléculas do composto de interesse, no estado químico, em relação à massa total da preparação (ANVISA, 2009). Sua determinação é importante para evitar que a toxicidade das impurezas seja absorvida pelo organismo do paciente. A presença das impurezas pode estar associada ao processo de preparação do radiofármaco. Dessa forma, é importante determinar quantitativamente e qualitativamente os reagentes e produtos químicos (não radioativos), utilizados neste processo (Almeida, 2009).

- *Parâmetro Radioquímico*

O controle radioquímico está relacionado com a pureza radioquímica e radionuclídica.

A pureza radioquímica é a razão entre a atividade do principal composto químico e a soma da atividade de todos os compostos químicos (ANVISA, 2009). Suas impurezas podem estar associadas à decomposição por ação do solvente, mudança de temperatura, luz, pH, presença de agentes redutores, oxidantes ou radiólise da água por reabsorção da energia emitida, gerando radicais livres (Almeida, 2009).

A pureza radionuclídica é expressa como a razão entre a atividade da impureza radionuclídica pela atividade total. A presença das impurezas pode estar associada ao modo de produção dos radioisótopos ou preparação

inadequada dos geradores (ANVISA, 2009). Este parâmetro é importante na acurácia da atividade determinada e na contribuição da dose efetiva à qual está submetido o paciente.

As impurezas relevantes estão listadas com seus respectivos limites nas farmacopéias tanto a para a pureza radioquímica como para a radionuclídica (ANVISA, 2009).

- *Parâmetro Biológico e Microbiológico*

Estes parâmetros são de máxima importância principalmente quando o radiofármaco é administrado como injeção. Sendo determinados por estudos específicos de radiofarmácia como, esterilidade (ausência de microorganismos), pirogenidade (presença de endotoxinas), toxicidade e distribuição biológica (avaliação do comportamento *in vivo*).

3.7 Farmacopéias

As farmacopéias são documentos regulatórios que indicam os principais procedimentos e métodos a serem utilizados nos ensaios de controle de qualidade dos radiofármacos tais como, procedimentos de determinação e limites de possíveis impurezas dos radiofármacos.

Existem diferenças nas denominações e nos conceitos das formas farmacêuticas em virtude à existência de diversas farmacopéias e agências regulatórias. Neste trabalho, foram utilizadas como referência a Farmacopéia Americana (USP/2016) e a Farmacopéia Européia (EP/2014), ambas autorizadas pela ANVISA e utilizadas como referência nos ensaios no centro de Radiofarmácia do IPEN.

3.8 Radionuclídeos em estudo

A seguir serão apresentadas as principais aplicações, meios de produção e esquemas de desintegração dos radionuclídeos em estudo.

Neste trabalho foram avaliadas as principais impurezas gama emissoras presentes nos radiofármacos ^{67}Ga , ^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu e ^{201}Tl que são distribuídos pelo Centro de Radiofarmácia (CR) - IPEN/CNEN – SP.

3.8.1 Gálio - 67

O ^{67}Ga , disponível na forma química de citrato de gálio, é utilizado na medicina nuclear para diagnóstico de linfomas, lesões inflamatórias e tumores em tecidos moles.

O ^{67}Ga possui uma meia vida de 3,26 dias é produzido em ciclotron por meio da irradiação de alvos de zinco enriquecidos eletro depositados em placas de cobre niqueladas, por meio da reação $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$.

O ^{67}Ga desintegra pelo processo de captura eletrônica (100%) para os níveis excitados do ^{67}Zn (estável) emitindo vários fótons γ sendo os mais intensos de 93,3 keV (38%), 184,6 keV(20%) e 300,2 keV(16%), seu esquema de decaimento é apresentado na FIG 6 (Bé, 2006). A TAB 1 apresenta as principais energias gama do ^{67}Ga com respectivas probabilidades de emissão por 100 desintegrações.

FIGURA 6. Esquema de desintegração do ^{67}Ga (Bé, 2006).

TABELA 1. Principais emissões gama do ^{67}Ga e as probabilidades de emissões por 100 desintegrações (Bé, 2006).

Energia γ (keV)	Probabilidade de emissão por 100 desintegrações (%)
91,2	$3,09 \pm 0,07$
93,3	$38,1 \pm 0,7$
184,58	$20,96 \pm 0,44$
208,9	$2,37 \pm 0,05$
300,23	$16,60 \pm 0,37$
393,53	$4,59 \pm 0,10$
887,67	$0,149 \pm 0,004$

De acordo com o controle de qualidade do ^{67}Ga , a Farmacopéia Européia (EP/2014) indica o ^{66}Ga ($T_{1/2} = 9,49$ hs) como a principal impureza radionuclídica gama emissoras, cuja produção ocorre por meio da reação $^{67}\text{Zn}(p,2n)^{66}\text{Ga}$ (IAEA,2009; Szelecsényi,1994).

3.8.2 Molibdênio - 99

O ^{99}Mo é um dos mais importantes radionuclídeos de uso em medicina nuclear por ser responsável pela formação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ constituindo o gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, uma vez que, 80% de todos os radiofármacos utilizados nos procedimentos de Medicina Nuclear são marcados com o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Saha, 2010).

O ^{99}Mo pode ser produzido por diversas reações tanto em reatores nucleares quanto em ciclotrons. Em sua forma natural, o molibdênio possui 7 isótopos [^{92}Mo (14,8%), ^{94}Mo (9,25%), ^{95}Mo (15,92%), ^{96}Mo (16,68%), ^{97}Mo (9,55%), ^{98}Mo (24,13%), ^{100}Mo (9,63%)].

Nos reatores a produção pode ser realizada por reação de fissão em alvos de ^{235}U ou pela ativação de alvos de molibdênio natural ou enriquecidos em ^{98}Mo pela reação $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$.

Nos ciclotrons, a produção do ^{99}Mo ocorre por meio da irradiação do molibdênio natural enriquecido em ^{100}Mo pela reação com prótons ou dêutrons ou pela ativação de zircônio pela reação $^{96}\text{Zr}(\alpha,n)^{99}\text{Mo}$ (Takahashi, 2004, Moraes, 2005).

O principal meio de produção do ^{99}Mo é pela fissão do ^{235}U em reatores nucleares. A reação é representada por $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ e apresenta rendimento em torno de 6,1% e alta atividade específica (IAEA, 2013).

O ^{99}Mo possui meia vida de 2,75 dias, decai por emissão β^- para $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (82%) e ^{99}Tc (12,5%) (Bé, 2006). Seu esquema de decaimento é apresentado

na FIG. 7. Na TAB. 2 são listadas suas principais energias gama e suas respectivas intensidades absolutas. (Bé, 2012).

FIGURA 7. Esquema do decaimento do ^{99}Mo (Bé, 2012).

TABELA 2. Principais energias gama do ^{99}Mo e suas probabilidade de emissão por 100 desintegrações (Bé, 2012).

Energia γ (keV)	Probabilidade de emissão por 100 desintegrações (%)
140,51	$89,43 \pm 1,7$
158,78	$0,014 \pm 0,001$
162,37	$0,012 \pm 0,001$
181,06	$5,990 \pm 0,11$
366,42	$1,191 \pm 0,023$
380,13	$0,010 \pm 0,001$
411,49	$0,015 \pm 0,001$
528,70	$0,057 \pm 0,002$
621,77	$0,026 \pm 0,001$
739,50	$12,130 \pm 0,15$
777,92	$4,260 \pm 0,08$
822,97	$0,133 \pm 0,003$
960,75	$0,095 \pm 0,003$

Em função do seu meio de produção (fissão do ^{235}U), o ^{99}Mo apresenta como impurezas, outros produtos de fissão. Suas principais impurezas gama emissoras são: ^{103}Ru , ^{106}Ru , ^{131}I , ^{140}La , ^{95}Nb , ^{125}Sb e alguns dos filhos. A presença das impurezas radioativas presentes na solução de ^{99}Mo depende dos métodos de purificação e de separação dos produtos de fissão, aos quais é submetido após irradiação (IAEA, 1998). A TAB 3 apresenta os principais produtos de fissão do ^{235}U com seus respectivos rendimentos e tempo de meia-vida.

TABELA 3. Principais produtos de fissão do ^{235}U , rendimento e tempo de meia vida (IAEA, 2008).

Produto de fissão	Rendimento (% por fissão)	$T_{1/2}$
Zr-95	$6,502 \pm 0,072$	64,02 d
Nb-95	$6,498 \pm 0,072$	34,975 d
Mo-99	$6,132 \pm 0,092$	65,94 h
Tc-99	$6,132 \pm 0,092$	$2,11 \times 10^5$ a
Ru-103	$3,103 \pm 0,084$	39,26 d
Te-132	$4,276 \pm 0,043$	3,204 d
I-131	$2,878 \pm 0,032$	8,0207 d
I-133	$6,59 \pm 0,11$	20,8 h
I-135	$6,39 \pm 0,22$	6,57 h
Xe-133	$6,6 \pm 0,11$	5,243 d
Xe-135	$6,61 \pm 0,22$	9,14 h
Cs-137	$6,221 \pm 0,069$	30,07 a
Ba-140	$6,314 \pm 0,095$	12,752 d
La-140	$6,315 \pm 0,095$	1,6781 d
Ce-141	$5,86 \pm 0,15$	32,501 d
Ce-144	$5,474 \pm 0,055$	284,893 d
Pr-144	$5,474 \pm 0,055$	17,28 m
Nd-147	$2,232 \pm 0,04$	10,98 d
Pm-147	$2,232 \pm 0,04$	2,6234 a

A principal impureza radionuclídica gama emissora é o ^{103}Ru ($T_{1/2} = 39$ dias) (EP/2014).

3.8.3 Tecnécio – ^{99m}Tc

O radionuclídeo ^{99m}Tc é de extrema importância na medicina diagnóstica podendo ser marcado de diversas formas, o que possibilita a aquisição de imagens cintilográficas de boa resolução e sem comprometimento dosimétrico ao paciente. São exemplos de algumas de suas aplicações, a cintilografia óssea e de lesões cerebrais, estudos da tireóide, dentre outras.

No IPEN, o ^{99m}Tc é produzido por meio de um gerador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. O que facilita sua produção e distribuição aos serviços de medicina nuclear. No Brasil, o IPEN é o único produtor de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

O gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ é um sistema composto por uma coluna cromatográfica de alumina (Al_2O_3), onde é depositada uma atividade conhecida de ^{99}Mo ($^{99}\text{MoO}_4$) e o seu produto de decaimento (^{99m}Tc), em forma de pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4$), é eluído a partir de uma coluna de NaCl a 0,9% (Saha, 2010). A FIG. 8, mostra o arranjo de um gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

FIGURA 8. Imagem de um arranjo de gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ e suas especificações (Oliveira, 2006).

O Índio-111 pode ser produzido no ciclotron pela irradiação de alvos de prata com partículas alfa por meio da reação $^{109}\text{Ag} (\alpha, 2n) ^{111}\text{In}$ ou de alvos de cádmio com reação com dêuterons $[\text{Cd}(\text{d}, \text{xn})^{111}\text{In}]$ ou prótons $[\text{Cd} (\text{p}, \text{xn}) ^{111}\text{In}]$, sendo este de maior rendimento independente do alvo ser enriquecido (IAEA, 2009).

O tempo de meia vida do ^{111}In é de 2,8 dias, seu principal meio de produção é no ciclotron pela reação $^{112}\text{Cd} (\text{p},2\text{n})^{111}\text{In}$ com o alvo de cádmio natural e decai por meio do processo de captura eletrônica para os níveis excitados do ^{111}Cd , que desexcita pela emissão γ de 171 keV (90%) e 245 keV (94%) como mostra o esquema de decaimento na FIG 10 (Debertin, 1988 e Lion, 2002).

A produção do ^{111}In apresenta como principais impurezas gama emissoras resultante da preparação de um alvo de cádmio natural são $^{110\text{m}}\text{In}$ ($T_{1/2} = 4,9 \text{ h}$) e $^{114\text{m}}\text{In}$ ($T_{1/2} = 49,5 \text{ dias}$). As reações mais prováveis relacionadas a estas impurezas são: $^{111}\text{Cd}(\text{p},2\text{n})^{110\text{m}}\text{In}$ e $^{114}\text{Cd}(\text{p},\text{n})^{114\text{m}}\text{In}$, respectivamente (IAEA, 2009).

A Farmacopéia Americana (USP/2016) indica os radionuclídeos $^{110\text{m}}\text{In}$ ($T_{1/2} = 4,9 \text{ h}$), $^{114\text{m}}\text{In}$ ($T_{1/2} = 49,5 \text{ dias}$) e o ^{65}Zn ($T_{1/2} = 244 \text{ dias}$), como as principais impurezas radionuclídicas gama emissoras do ^{111}In .

FIGURA10. Esquema de desintegração o do ^{111}In (Bé, 2006).

3.8.5 Iodo – 131

O ^{131}I é dos primeiros radionuclídeos utilizados na medicina nuclear, sua principal aplicação é no tratamento de distúrbios funcionais da tireóide como iodeto de sódio líquido (IPEN, 2016; Ziessman, 2010).

Sua produção pode ser realizada por meio da reação de fissão em alvos de ^{235}U ou por meio da irradiação do ^{130}Te . Nos ciclotrons pode ser produzido pela reação $^{130}\text{Te}(d,n)^{131}\text{I}$.

No IPEN, o ^{131}I é produzido no reator pela reação $^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131}\text{Te}$ que decai por emissão beta para o ^{131}I , de acordo com o esquema abaixo.

O ^{131}I possui um tempo de meia vida de 8,02 dias. Decai por emissão de β^- com energia principal de 606 keV (89,4%) e radiação gama de 364 keV (81,2%), 637 keV (7,3%) e 284 keV (6,1%). A FIG 11 apresenta o esquema do decaimento do ^{131}I e a TAB 4 suas principais energias gama e as probabilidades de emissões por 100 desintegrações

FIGURA 11. Esquema de desintegração do ^{131}I (Bé, 2014).

TABELA 4. Principais emissões gama do ^{131}I e as probabilidades de emissões por 100 desintegrações (Bé, 2014).

Energia γ (keV)	Probabilidade de emissão por 100 desintegrações (%)
80,19	$2,60 \pm 0,01$
177,21	$0,28 \pm 0,03$
272,50	$0,058 \pm 0,026$
284,31	$6,14 \pm 0,01$
318,09	$0,081 \pm 0,025$
325,79	$0,27 \pm 0,03$
364,49	$81,2 \pm 0,01$
404,81	$0,055 \pm 0,031$
503,00	$0,354 \pm 0,014$
636,99	$7,12 \pm 0,01$
722,91	$1,79 \pm 0,01$

Segundo a Farmacopéia Européia (EP/2014), com respeito ao controle de qualidade do ^{131}I as principais impurezas radionuclídicas gama emissoras são: ^{133}I ($T_{1/2} = 20,87 \text{ h}$) e ^{135}I ($T_{1/2} = 6,57 \text{ h}$).

3.8.6 Samário – ^{153}Sm

O ^{153}Sm é um radionuclídeo com propriedades físicas favoráveis para tratamentos terapêuticos na medicina nuclear. Sua principal aplicação é como uso paliativo para o alívio de dores em pacientes de metástase óssea ou de tumores malignos avançados.

O ^{153}Sm possui tempo de meia vida de 1,93 dias. No IPEN, é obtido por meio da irradiação do ^{152}Sm com nêutrons térmicos em reatores nucleares, pela reação $^{152}\text{Sm}(n, \gamma)^{153}\text{Sm}$, utilizando um alvo de $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$ enriquecido ($^{152}\text{Sm} > 98\%$).

O uso de alvos enriquecidos advém do intuito de evitar a formação de outros radiosótopos senão o de interesse durante o processo de irradiação no reator, uma vez que o samário natural apresenta inúmeros isótopos.

Na TAB 5 é apresentada a distribuição isotópica dos outros isótopos de samário fornecidos pelo certificado do fornecedor (ISOFLEX USA, 2013).

TABELA 5. Distribuição isotópica fornecida pelo certificado do fornecedor.

Distribuição Isotrópica (%)					
^{144}Sm (0,01)	^{147}Sm (0,06)	^{148}Sm (0,08)	^{149}Sm (0,14)	^{150}Sm (0,24)	^{154}Sm (1,03)

O ^{153}Sm decai por emissão β^- para o ^{153}Eu , emitindo fótons gamas, sendo os mais intensos os fótons com energias de 69,7 keV (4,69%) e 103,2 keV (29,2%). A FIG. 12, apresenta o esquema de decaimento e a TAB. 6 as principais emissões gama com respectivas probabilidades de emissão por 100 desintegrações do ^{153}Sm .

FIGURA 12. Esquema de desintegração ^{153}Sm (Bé, 2006).

TABELA 6. Principais emissões gama do ^{153}Sm e suas respectivas intensidades absolutas. (Bé, 2006).

Energia γ (keV)	Probabilidade de emissão por 100 desintegrações (%)
69,67	$4,69 \pm 0,04$
75,42	$0,169 \pm 0,007$
83,37	$0,193 \pm 0,006$
89,485	$0,158 \pm 0,015$
97,43	$0,767 \pm 0,014$
103,181	$29,19 \pm 0,16$

A principal impureza radionuclídica gama emissora do ^{153}Sm de acordo com Farmacopéia Americana (USP/2016) é o ^{154}Eu , esta impureza provém da reação nuclear: (FORO, 2016)

3.8.7 Lutécio-177

Na medicina nuclear o uso do radiofármaco ^{177}Lu é indicado para tratamento terapêuticos de tumores neuroendócrinos e outros tipos de câncer como por exemplo, paliativo de dores em pacientes com câncer ósseo (Silva, 2008).

O lutécio-177 apresenta em sua constituição apenas dois isótopos naturais o ^{175}Lu (97,4%) e o ^{176}Lu (2,6%). Pode ser produzido pela irradiação do Lu_2O_3 natural em reatores nucleares por meio da reação $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$. (Silva, 2008; Roig, 2004).

O ^{177}Lu possui um tempo de meia vida de 6,65 dias, decai para os níveis excitados do ^{177}Hf , emitindo fótons gama principais de 112 keV (6,4%) e 208 keV (11%) (Yousefnia, 2010).

A FIG 13 e a TAB 7 apresentam o esquema simplificado do decaimento do ^{177}Lu e suas principais energias gama com suas respectivas probabilidades de emissões por 100 desintegrações.

FIGURA 13. Esquema simplificado do decaimento radioativo do ^{177}Lu (Bé, 2004).

TABELA 7. Principais emissões gama do ^{177}Lu e probabilidades de emissões por 100 desintegrações (Bé, 2004).

Energia γ (keV)	Probabilidades de emissões por 100 desintegrações (%)
71,641	$0,1726 \pm 0,013$
112,95	$6,20 \pm 0,01$
208,37	$10,38 \pm 0,07$
249,674	$0,201 \pm 0,010$
321,316	$0,216 \pm 0,037$

O isômero $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2}=160$ dias) é uma impureza radionuclídica indicada pela, Farmacopéia Americana (USP/2016) e produzida pela reação nuclear $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177\text{m}}\text{Lu}$ com probabilidade de decaimento gama de 21,3% para a banda ^{177}Lu , de acordo com a FIG. 14 (Dracoulis, 2004; Roig, 2004).

FIGURA 14. Esquema de desintegração do $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ocupando os níveis excitados do ^{177}Lu .

3.8.8 Tálcio -201

O ^{201}Tl é um radiofármaco utilizado na Medicina Nuclear como marcador do fluxo sanguíneo em cintilografias miocárdicas. As imagens

adquiridas permitem uma avaliação funcional do miocárdio e da extensão dos danos após um ataque cardíaco ou de doença cardíaca crônica.

O tálio-201 possui uma meia vida de 3,04 dias e em sua forma natural consiste em dois principais isótopos, o tálio-203 com abundância de 29,5% e o tálio-205 abundância de 70,5% (Sattari, 2003). A solução $^{201}\text{TlCl}$ é obtida pela irradiação no ciclotron de alvos de ^{203}Tl enriquecido por meio da reação $^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$. Sua desintegração é via captura eletrônica para os níveis excitados do ^{201}Hg com a emissão de raios gama em 135 keV (2,6%) e 167 keV (10%) (IAEA, 2009).

O esquema de decaimento do Tálio-201 é apresentado na FIG 15 (Bé, 2005) e suas principais energias gama com respectivas probabilidades de emissões por 100 desintegrações são apresentadas na TAB 8.

FIGURA 15. Esquema de desintegração do ^{201}Tl (Bé, 2005).

TABELA 8. Principais emissões gama do ^{201}Tl e as probabilidades de emissões por 100 desintegrações (Bé, 2005).

Energia γ (keV)	Probabilidade de emissão por 100 desintegrações (%)
30,57	$0,258 \pm 0,019$
32,138	$0,263 \pm 0,019$
135,31	$2,604 \pm 0,009$
165,88	$0,147 \pm 0,014$
167,45	$10,00 \pm 0,01$

As principais impurezas radionuclídicas gama emissoras informadas pela Farmacopéia Americana (USP/2016) são os radionuclídeos ^{200}Tl ($T_{1/2} = 1,09$ dias) e ^{202}Tl ($T_{1/2} = 12,23$ dias). Estas impurezas são produzidas por meio das reações (Sheu, 2003):

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Espectrômetro gama

O espectrômetro gama utilizado neste trabalho, é constituído de um detector HPGe, modelo REGe (Reverse-electrode Ge detector) mod. Canberra GX020, coaxial, com janela de berílio de 500 μm , diâmetro do cristal de 57,7 mm e comprimento do cristal de 41,5 mm, eficiência relativa ao detector de NaI(Tl) de 20% e resolução nominal de 2 keV para a energia gama de 1332,51 keV do ^{60}Co .

A FIG. 16 apresenta o arranjo experimental empregado com o suporte das fontes em lucite montado sobre o detector HPGe. As medições foram realizadas em duas distâncias fonte-detector, 18 cm e 1,7 cm, denominadas geometria 1 e 2 respectivamente. O detector está posicionado dentro de uma blindagem de chumbo de aproximadamente 10 cm, revestida internamente por cádmio, cobre e polietileno de modo a reduzir as energias dos raios X. Abaixo da estrutura de blindagem encontra-se o criostato de nitrogênio líquido responsável pela refrigeração do cristal do detector.

FIGURA 16. Suporte de lucite para as fontes, montada em duas geometrias diferentes (18 cm e 1,7 cm) sobre o detector HPGe.

O arranjo eletrônico utilizado na realização das medições é constituído de um amplificador, um pulsador, uma fonte de alta tensão e um multicanal, conforme apresentado na FIG 17.

FIGURA 17. Diagrama de blocos do arranjo eletrônico do espectrômetro HPGe.

Para os detectores semicondutores de gemânio, os pulsos provenientes do detector passam por um pré-amplificador, que atua como uma interface entre o detector e o sistema eletrônico de processamento de pulso. Em seguida o sinal é enviado para um amplificador, onde os pulsos serão amplificados e registrados no Analísador Multicanal, inserido em um microcomputador e gerenciado pelo programa MAESTRO (Maestro, 1995).

O gerador de pulsos conectado no pré-amplificador é utilizado para o cálculo do tempo morto do sistema de medida, por meio da análise da área de seu pico registrado no espectro, posicionado fora da região dos picos de interesse para não interferir nas medidas (Moreira, 2005).

4.2 Preparação das fontes

As fontes foram preparadas em ampolas seladas a chama, contendo aproximadamente $8,0 \pm 0,5$ mm de altura do líquido, sendo semelhante às ampolas dos padrões mostrada na FIG 18.

As soluções de radiofármacos utilizados para análise das impurezas gama foram fornecidas pelo Centro de Radiofarmácia do IPEN.

FIGURA 18. Ampola padrão selada a chama.

4.3 Identificação dos radionuclídeos

Inicialmente, para identificação de um radionuclídeo, foi realizada a calibração do espectro em energia, por meio de medições de fontes padrão de energias bem conhecidas, localizando os picos e associando seus canais às suas energias (Moreira, 2005).

O processo de identificação dos radionuclídeos presentes no espectro consiste na associação do fotopico de absorção total às suas transições gama. Para isto, existem muitas de transições gama conhecidas na faixa de interesse assim, são levados em conta alguns critérios durante a associação.

Um critério básico é verificar todas as energias das transições gama e as probabilidades de emissão do mesmo radionuclídeo as quais podem estar presentes no espectro. Estas informações são encontradas em banco de dados nucleares específicos de cada radionuclídeo onde, também são disponibilizados dados a respeito de meia-vida.

4.4 Análise dos espectros

Nesse trabalho, os espectros obtidos foram analisados pelo programa ALPINO (Dias, 2001), desenvolvido no Laboratório de Metrologia Nuclear do IPEN (LMN). Neste programa, a área do pico de absorção total [$S(E_\gamma)$] foi determinada por meio de uma integração numérica do espectro, subtraindo a radiação de fundo (Bg), de acordo com Equação 17 (Price, 1964).

Antes do cálculo da área (Equação 17) sob o pico de absorção total, um espectro de radiação de fundo obtido sem amostra, é subtraído do espectro a ser analisado.

$$S(E_\gamma) = \sum_{k_2+1}^{k_3-1} C_i - S_{Bg} F_k \quad (17)$$

Onde:

C_i é a contagem do canal i ;

F_k é o fator que leva em consideração o número de canais do pico de absorção total e o número de canais da região de fundo;

S_{Bg} é a área do espectro correspondente a radiação de fundo.

A área que corresponde a radiação de fundo no espectro é determinada pela somatória das contagens dos intervalos dos canais C_i , fornecida pela Equação (18) (Kokta, 1973)

$$S_{Bg} = \sum_{k_1}^{k_2} C_i + \sum_{k_3}^{k_4} C_i \quad (18)$$

Onde:

$K_1 = K_c - 3D$ é o canal de início de contagem da radiação de fundo;

$K_2 = K_c - 2D$ é o canal de início do fotopico de absorção total;

$K_3 = K_c + 2D$ é o canal final do fotopico de absorção total;

$K_4 = K_c + 3D$ é o canal final de contagem da radiação de fundo.

Sendo K_c o canal da centróide do fotopico de absorção total e D resolução do espectrômetro.

O programa ALPINO (Dias, 2001) foi utilizado tanto para determinar a eficiência de pico dos padrões como a atividade das fontes radioativas em análise.

4.4.1 Calibração do espectrômetro em eficiência

A eficiência de um espectrômetro gama para uma determinada geometria de contagem foi obtida a partir de medições de amostras padrão preparadas em ampolas de vidro contendo 1mL de solução, calibradas no Laboratório de Metrologia Nuclear (LMN) do IPEN, pela técnica de coincidências $4\pi\beta\text{-}\gamma$ (Brito, 2012), sendo constituídas de radionuclídeos primários com energias e intensidades de emissão gama conhecidas. Seus valores de meia-

vida são suficientemente grandes, para que a taxa de contagem seja relativamente estável durante a medida.

A eficiência foi determinada usando a expressão:

$$\varepsilon(E_{\gamma i}) = \frac{S(E_{\gamma i})}{A p(E_{\gamma i}) T f_c} \quad (19)$$

Onde,

$E_{\gamma i}$ é a energia da transição gama de índice i;

$\varepsilon(E_{\gamma i})$ é a eficiência para o i-ésimo gama;

$S(E_{\gamma i})$ é a área do pico de absorção total para o i-ésimo gama;

A é a atividade da fonte padrão na data da medida;

$p(E_{\gamma i})$ é a probabilidade de emissão do i-ésimo gama;

T é o tempo de medida;

f_c são os fatores de correção.

Os fatores de correção aplicados às medições no sistema HPGe foram:

- **Correção do tempo morto**

O tempo morto é o tempo mínimo que existe entre a detecção de dois eventos de modo a ser detectados como dois pulsos separados. Havendo uma probabilidade de que um evento real seja perdido, por ocorrer logo após um outro evento, correções devem ser consideradas para este problema de perda por tempo morto (IF, 2017).

Para a correção deste efeito no sistema HPGe foi aplicado o método do pulsador (Debertin, 1988). Este método consiste no envio de pulsos eletrônicos do pulsador para o pré-amplificador, com uma frequência de 60 Hz, juntamente com pulsos provenientes do detector. Para não interferir na medida, a amplitude dos pulsos foi ajustada para que o respectivo pico de contagens fique posicionado fora da região de energia de interesse, (final do espectro). Com isso, o fator de correção para o tempo morto (f_t) é dado por:

$$f_t = \frac{S_{pm}}{S_{pr}} \quad (20)$$

Onde,

S_{pm} é a área sob o pico do pulsador no espectro da fonte medida;

S_{pr} é a taxa real de contagens do pulsador (60 cont/s).

- **Correção para o fator geométrico e atenuação**

Neste trabalho, as fontes radioativas em estudos foram preparadas em ampolas de vidro de mesma geometria e volume. Com isso, as correções para efeito geométrico e atenuação foram consideradas iguais a 1 (um).

As variações na espessura do vidro e na altura do líquido da ampola no cálculo da atividade em função da eficiência foram incorporadas no cálculo das incertezas.

- **Correção para o efeito soma em cascata**

O efeito soma cascata ocorre quando dois gamas, provenientes de uma mesma desintegração, interagem simultaneamente no detector gerando

apenas um pulso. A FIG 19 exemplifica uma situação comum de desintegração de efeito soma em cascata, considerando nenhum caso isomérico envolvido, onde, o tempo médio da transição do gama 2 (γ_2) é muito curto (≤ 1 ns) quando comparada ao tempo de resolução do detector, de modo que na prática, a emissão ocorre em coincidência com o gama 3 (γ_3). Resultando no espectro um pico-soma referente a soma das energias das duas transições coincidentes.

Como este efeito é originado de uma mesma desintegração, não depende da atividade da fonte, podendo ocorrer para baixas taxas de contagens. Sua probabilidade de ocorrência está relacionada com a eficiência total do detector, ou seja, quanto maior volume sensível do detector ou menor a distância fonte-detector, aumenta a probabilidade de ocorrência deste efeito.

Para realizar as correções para o efeito soma foi utilizado o programa NUC8 (Dias, 2017) desenvolvidos no LMN. Este programa calcula os fatores de correção do efeito soma por meio de simulações de emissão de fótons em cascata baseados no esquema de desintegração do radionuclídeo, empregando a técnica de Monte Carlo por meio do código MCNP6 (ORNL, 2006).

FIGURA 19. Exemplo de um decaimento gama com efeito soma em cascata (Takeda, 2002).

4.4.2 Curva de eficiência de pico do espectrômetro HPGe

A curva de eficiência de pico para uma dada geometria é obtida pela relação logarítmica entre a eficiência e a energia correspondente, sendo a curva determinada por um ajuste polinomial, da equação:

$$\ln \varepsilon(E_{\gamma i}) = \sum_{j=0}^n c_j (\ln E_{\gamma i})^j \quad (21)$$

Onde:

c_j é o coeficiente do ajuste;

n é o grau do polinômio ajustado.

4.4.3 Cálculo da atividade

O cálculo da atividade (A) é determinada pela Equação (22) por meio do programa ALPINO (Dias, 2001).

$$A = \frac{S(E_{\gamma i})}{\varepsilon(E_{\gamma i}) p(E_{\gamma i}) T f_c} \quad (22)$$

Onde,

$E_{\gamma i}$ é a energia da transição gama de índice i;

$\varepsilon(E_{\gamma i})$ é a eficiência para o i-ésimo gama obtida pela curva de eficiência;

$S(E_{\gamma i})$ é a área do pico de absorção total para o i-ésimo gama;

$p(E_{\gamma i})$ é a probabilidade de emissão do i-ésimo gama;

T é o tempo de medida;

f_c são os fatores de correção descritos no item 4.1.1.

4.4.4 Limite de Detecção

O limite de detecção [$L_D(E)$] também conhecido como taxa de emissão mínima detectável, para um espectrômetro gama está relacionado com a sua capacidade de detectar um fóton gama mesmo com a interferência de alguns fatores, tais como: radiação de fundo, espalhamento Compton, ruídos do sistema de medidas, entre outros. Irá depender da composição da amostra, da energia da radiação, da distância fonte-detector, da eficiência do detector, da radiação de fundo e do tempo da medida.

Para as impurezas emisoras gama não visualmente detectadas no espectro, o limite de detecção e a atividade mínima detectável foram calculados a partir da taxa de contagem da radiação de fundo (Bg), sob a área do pico, por meio da Equação (23) (Korun, 2014).

$$L_D(E) = \frac{2 \times 1,65}{p(E_{\gamma i}) \varepsilon(E_{\gamma i}) T} \sqrt{2Bg} \quad (23)$$

Onde:

$p(E_{\gamma i})$ é a probabilidade de emissão do i-ésimo gama;

$\varepsilon(E_{\gamma i})$ é a eficiência para o i-ésimo gama obtida pela curva de eficiência;

Bg é a radiação de fundo sob a área do pico;

T é o tempo de medida

A constante de $2 \times 1,65$ é o fator que corresponde a um nível de confiança de 95%, considerando que abaixo do limite de detecção não existe nenhuma atividade detectável.

O limite de detecção das impurezas radionuclídicas deve ser inferior aos limites de atividade informados nas farmacopéias de referência.

4.4.5 Simulação Monte Carlo

O método de Monte Carlo é um método estatístico que simula processos aleatórios por ensaios matemáticos, regidos por lei de probabilidades conhecidas, aplicados a várias áreas de conhecimento como por exemplo, problemas físicos ou matemáticos complexos. Este método faz o uso de algoritmos executados em computadores gerando números aleatórios com o intuito de obter uma aproximação numérica da função de interesse (Vieira, 1982).

Neste trabalho foi empregada a técnica de Monte Carlo por meio do código de MCNP6 (ORNL, 2006), para a determinação da eficiência de pico e total para as duas geometrias empregadas (distancia-fonte detector de 1,7 cm e 18 cm).

O código MCNP6 faz uso da geometria detalhada do sistema, compreendendo: dimensões do detector, janela de berílio, tampa de extremidade de alumínio, camada morta e dimensões de orifício interno, conforme especificado pelo fabricante, Canberra.

A fonte radioativa considerada foi uma ampola selada com 1mL, alojada no suporte de lucite. Assim, todas as características de geometria de detecção do espectrômetro gama foram simuladas. A FIG 20 mostra a geometria considerada na simulação obtida por meio do código VISED, incluído no MCNP6. Todos os componentes do sistema considerados, estão indicados por cores distintas na figura.

O cristal detector HPGe é apresentado em rosa e o furo interno em verde claro. A cor roxa representa a ampola com solução radioativa no centro. A parte laranja representa o suporte de lucite. O suporte de alumínio que envolve o cristal aparece em amarelo e a janela de berílio em azul escuro.

FIGURA 20. Geometria considerada na simulação Monte Carlo obtida por meio do código VISED.

5. RESULTADOS

As seguir serão apresentadas as curvas de eficiência de pico do espectrômetro HPGe para as duas geometrias utilizadas com suas incertezas analisadas por meio da metodologia de covariância; as atividades das amostras analisadas, e as atividades e ou os limites de detecção das impurezas identificadas, assim como os espectros gama obtidos pelo programa Maestro.

5.1 Curva de eficiência de pico do espectrômetro HPGe para geometria 1

Para determinar a curva de eficiência de um espectrômetro HPGe, na geometria 1 correspondente à distância fonte-detector de 18 cm, foram utilizadas as fontes radioativas padrões em ampolas de: ^{152}Eu , ^{133}Ba , ^{137}Cs e ^{60}Co previamente calibradas no LMN (Fonseca, 1997). A TAB. 9 apresenta as principais informações referentes a cada fonte padrão como: meia-vida do radionuclídeo, energia, probabilidade de emissão gama por 100 decaimentos empregadas, atividade da fonte com incertezas associadas e data de referência.

A análise dos espectros gama foi feita pelo programa ALPINO (Dias, 2001). Para o ajuste da curva, foi utilizado o programa LOGFIT3 (Dias, 1997) desenvolvido no laboratório LMN, que utiliza o método dos mínimos quadrados e a metodologia de análise de covariância para o cálculo das incertezas.

A faixa de energia considerada foi de 80 keV a 1408 keV, a curva de eficiência foi obtida por ajuste de um polinômio de grau 4, utilizando a metodologia de matriz de covariância. A escolha do grau do polinômio foi baseada no valor χ^2 reduzido de 0,91 com 13 graus de liberdade.

TABELA 9. Radionuclídeos, meia-vida, energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade com respectivas incertezas e data de referência.

Radionuclídeo	Meia Vida* (dias)	Energia (keV)	I_γ (%)*	Atividade (kBq)	Data de Referência às 0:00 h
^{60}Co	1925 (5)	1173,20	99,86 (2)	$345,0 \pm 2,5$	01/03/93
		1332,50	99,98 (1)		
^{133}Ba	3862 (15)	81,00	36,76 (51)	$46,55 \pm 0,60$	01/03/93
		276,40	7,15 (42)		
		302,85	18,30 (33)		
		356,02	61,94 (22)		
		383,85	8,91 (32)		
^{137}Cs	11020 (6)	661,66	85,1 (23)	$521,1 \pm 5,6$	01/03/93
^{152}Eu	4933 (11)	121,78	28,37 (46)	$401,3 \pm 6,5$	01/03/93
		244,70	7,53 (53)		
		344,28	26,58 (41)		
		411,13	2,24 (45)		
		443,96	3,12 (45)		
		778,90	12,97 (46)		
		867,39	4,21 (59)		
		964,05	14,63 (41)		
		1112,10	13,54 (44)		
		1408,00	20,85 (43)		

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

Na FIG. 21 é apresentada a curva de eficiência de pico e a curva ajustada. Os pontos cheios correspondem aos dados experimentais com as

respectivas barras de incerteza inseridas e a linha contínua corresponde à reta ajustada.

FIGURA 21. Curva de calibração do espectrômetro em eficiência com as respectivas barras de incertezas e a curva de ajuste para geometria 1 (18 cm).

A TAB. 10 reúne os valores de eficiência, a incerteza total e as incertezas parciais com os fatores de correlação, sendo 1 para correlacionado e zero para não correlacionado. Na TAB. 11 são apresentados os parâmetros da curva ajustada e sua respectiva matriz de covariância.

TABELA 10. Valores de eficiência do detector HPGe (geometria 1), com a incerteza total e incertezas parciais com os fatores de correlação ($u=1$).

Energia (keV)	Eficiência	σ_{total}	σ_{τ}	σ_{fat}	σ_A	σ_S	$\sigma_{I\gamma}$	σ_{Is}
80,99	$3,037 \times 10^{-3}$	3,01	0,32	2,48	1,28	0,36	0,82	0,07
121,78	$2,934 \times 10^{-3}$	2,58	0,30	2,19	1,20	0,07	0,46	0,13
244,70	$1,906 \times 10^{-3}$	2,26	0,30	1,74	1,20	0,22	0,53	0,41
276,40	$1,702 \times 10^{-3}$	2,51	0,32	1,66	1,28	1,14	0,42	0,06
302,85	$1,538 \times 10^{-3}$	2,28	0,32	1,6	1,28	0,66	0,33	0,06
344,28	$1,349 \times 10^{-3}$	2,03	0,30	1,53	1,20	0,1	0,41	0,06
356,02	$1,305 \times 10^{-3}$	2,13	0,32	1,51	1,28	0,36	0,22	0,03
383,85	$1,209 \times 10^{-3}$	2,32	0,32	1,46	1,28	1,01	0,32	0,15
411,13	$1,151 \times 10^{-3}$	2,07	0,30	1,42	1,20	0,66	0,45	0,10
443,96	$1,047 \times 10^{-3}$	2,01	0,30	1,38	1,20	0,54	0,45	0,15
661,66	$6,946 \times 10^{-4}$	1,66	0,32	1,16	1,07	0,08	0,23	0,00
778,90	$6,001 \times 10^{-4}$	1,75	0,30	1,08	1,20	0,25	0,46	0,10
867,39	$5,555 \times 10^{-4}$	1,85	0,30	1,03	1,20	0,63	0,59	0,15
964,05	$5,033 \times 10^{-4}$	1,68	0,30	0,97	1,20	0,23	0,41	0,24
1112,10	$4,471 \times 10^{-4}$	1,65	0,30	0,92	1,20	0,25	0,44	0,07
1173,20	$4,219 \times 10^{-4}$	1,2	0,29	0,89	0,72	0,18	0,02	0,05
1332,50	$3,710 \times 10^{-4}$	1,16	0,29	0,84	0,72	0,17	0,01	0,05
1408,00	$3,509 \times 10^{-4}$	1,6	0,30	0,81	1,20	0,2	0,43	0,27
Correlação			1	0	1	0	0	1

Onde:

σ_{τ} é a incerteza no tempo morto obtido pelo programa ALPINO (Dias, 2001);

σ_{fat} é a incerteza nos fatores de atenuação no vidro e na altura do líquido

σ_A é a incerteza na atividade obtida no certificado das fontes padrões;

σ_S é a incerteza na área determinada pelo programa ALPINO (Dias, 2001);

$\sigma_{I\gamma}$ é a incerteza na probabilidade de emissão gama por decaimento.

σ_{Is} é a incerteza na correção do efeito soma.

TABELA 11. Matriz de correlação e os parâmetros de ajustes com seus valores e incertezas para geometria 1 (18 cm).

Parâmetros	Valores	Matriz de Covariância				
a0	-82,56±14,65	214,55				
a1	50,60 ± 10,05	-147,17	101,03			
a2	-12,16 ± 2,56	37,437	-25,721	6,55		
a3	1,27 ± 0,29	-4,190	2,881	-0,7347	0,082	
a4	-4,93 ± 1,20x10 ⁻²	0,1742	-0,1198	0,0306	-3,44x10 ⁻³	1,43 x10 ⁻⁴

Na FIG 22 é apresentado o gráfico resíduos relativos entre o ajuste polinomial e os pontos experimentais, a incerteza corresponde à incerteza experimental.

FIGURA 22. Curva do resíduo para fontes a 18 cm do detector.

A FIG 23 apresenta uma comparação entre a curva de eficiência de pico com os pontos correspondentes aos dados experimentais e suas respectivas barras de incertezas, com a curva de eficiência de pico determinada pela Simulação Monte Carlo para a geometria 1.

As curvas de eficiência de pico e total determinadas pela simulação Monte Carlo para esta geometria foram utilizadas no cálculo do efeito soma.

FIGURA 23. Comparação da curva de eficiência de pico com dados experimentais, com a curva ajustada pela simulação de Monte Carlo.

Esta geometria de medida foi utilizada para determinação das atividades e das impurezas do ^{153}Sm , ^{131}I , ^{201}Tl , ^{177}Lu , ^{67}Ga e ^{111}In .

5.2 Curva de eficiência de pico do espectrômetro HPGe para geometria 2

Para a geometria 2, correspondente à distância fonte detector de 1,7 cm, a curva de eficiência de pico foi determinada pela simulação de Monte Carlo, uma vez que a essa distância o efeito de soma é muito alto, dificultando a medição das ampolas padrão. A curva de eficiência de pico é apresentada na

FIG. 24, os dados experimentais são representados pelos pontos cheios com as respectivas barras de incerteza e a reta ajustada corresponde à linha contínua. O intervalo de energia considerado foi de 20 a 1408 keV e ajustado um polinômio de grau 7.

FIGURA 24. Curva de calibração de eficiência de pico por Monte Carlo.

A TAB. 12 apresenta os valores de eficiências obtidas pela simulação de Monte Carlo com as respectivas incertezas estatísticas.

TABELA 12. Valores de eficiência do detector HPGe pela Simulação Monte Carlo e as respectivas incertezas estatísticas.

Energia (keV)	Eficiência	σ_{total}	Energia (keV)	Eficiência	σ_{total}
30,00	0,115	0,28 %	356,02	0,036	0,52 %
40,00	0,125	0,26 %	366,42	0,035	0,53 %
40,58	0,125	0,26 %	383,85	0,033	0,54 %
53,07	0,127	0,26 %	411,12	0,031	0,56 %
59,54	0,127	0,26 %	443,96	0,028	0,59 %
80,90	0,122	0,27 %	661,66	0,019	0,51 %
90,00	0,118	0,27 %	739,50	0,017	0,54 %
100,00	0,114	0,28 %	777,91	0,016	0,55 %
121,78	0,104	0,29 %	778,90	0,016	0,55 %
140,51	0,094	0,31 %	867,39	0,015	0,58 %
142,68	0,093	0,31 %	964,05	0,013	0,61 %
181,09	0,076	0,35 %	1112,10	0,012	0,65 %
243,70	0,056	0,41 %	1173,20	0,011	0,67 %
276,40	0,048	0,44 %	1332,50	0,010	0,71 %
302,85	0,044	0,47 %	1408,00	0,009	0,73 %
344,28	0,037	0,51 %			

Esta geometria de medida foi utilizada para determinação da atividade e das impurezas do ^{99}Mo , do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e das impurezas $^{114\text{m}}\text{In}$ e $^{110\text{m}}\text{Ag}$ no ^{111}In .

5.3 Impurezas gama emissoras

A seguir são apresentadas as principais impurezas gama emissoras encontradas nos radiofármacos em estudo.

5.3.1 Impurezas do Gálio - ^{67}Ga

Na realização das medições para identificar as impurezas do ^{67}Ga ($T_{1/2} = 3,26$ dias) primeiramente esperamos em média 2 meses desde sua produção. Foi determinada a geometria 1 para realização destas medições em um tempo de 300.000 s para as ampolas e de 100.000 s para a radiação de fundo.

O ^{66}Ga ($T_{1/2} = 9,5$ hs) é a principal impureza radionuclídica gama emissora considerada pela Farmacopéia Européia (EP/2014) em uma solução injetável de Citrato de Gálio (^{67}Ga). O limite por ela estabelecido da atividade máxima do ^{66}Ga nesta solução é $< 0,2\%$ da atividade total de ^{67}Ga na amostra.

A FIG. 25 apresenta o espectro gama para solução de ^{67}Ga , neste a radiação de fundo foi subtraída e a escala vertical (contagens) foi multiplicada por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos de impurezas gama emissoras. No entanto, a impureza gama considerada, o ^{66}Ga , não pode ser identificada, tendo sido calculado o seu limite de detecção.

FIGURA 25. Espectro dos picos de absorção total referentes a amostra de ^{67}Ga .

Os resultados da atividade absoluta e a atividade média do ^{67}Ga e suas principais energias gama utilizadas no cálculo com as respectivas probabilidades de emissão gama por decaimento são apresentados na TAB 13.

TABELA 13. Atividade absoluta e média (MBq) do ^{67}Ga e suas principais energias utilizadas no cálculo com as respectivas probabilidades de emissão gama por 100 decaimentos.

Radionuclídeo	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade (MBq)*
^{67}Ga	300,22	16,60 (37)	10,2 (3)
	393,53	4,59 (10)	9,78 (22)
Atividade Média			9,97 (26)

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

A TAB 14 apresenta a principal energia e a respectiva probabilidade de emissão gama por 100 decaimentos, para a principal impureza, o resultado do seu limite de detecção e o valor especificado no certificado de análise, disponibilizado pelo fabricante do ^{67}Ga em ANEXO 1.

TABELA 14. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 decaimentos (Bé, 2006), e o limite de detecção da impureza de ^{66}Ga na amostra do ^{67}Ga .

Impureza	Energia γ (keV)	I_{γ} (%)*	Limite de Detecção (Bq)	Razão** (kBq/MBq)	Certificado de análise (kBq/MBq)
^{66}Ga	1039,22	37,0 (3)	$< 2,42 \times 10^{-8}$	$< 2,6 \times 10^{-9}$	0

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

5.3.2 Impurezas do Molibdênio - 99

Foram analisadas as soluções radioativas de quatro diferentes fornecedores de Mo^{99} ($T_{1/2} = 2,7$ dias) do Centro de Radiofarmácia do - IPEN/CNEN-SP (CR), sendo identificadas como Amostra A, B, C e D.

Consultando a Farmacopéia Européia (EP/2014), verificamos que a principal impureza radionuclídica encontrada em uma solução alcalina de Molibdato de Sódio (Na_2MoO_4) obtido por meio da fissão do ^{235}U é o ^{103}Ru ($T_{1/2} = 39,3$ dias). Nesta publicação está estabelecido um limite máximo da atividade da impureza radionuclídica. Este limite é utilizado como referência pelos ensaios de controle de qualidade do CR e certificado pela ANVISA do Brasil. O limite máximo permitido das atividades (Bq) nas amostras de ^{99}Mo em relação a impureza gama emissora ^{103}Ru é de $5 \times 10^{-3} \%$ da atividade total do ^{99}Mo .

Para dar início às medições foi considerado um tempo de espera da ordem de aproximadamente 2 meses para cada amostra

Os resultados obtidos para as amostras dos quatro diferentes fornecedores de ^{99}Mo , todas analisadas a uma distância fonte-detector de 1,7 cm (geometria 2) serão apresentados a seguir.

A TAB 15 mostra o tempo de medição e o tempo da radiação de fundo (Bg) estabelecidos para cada uma das amostras A, B, C e D

TABELA 15. Tempo de medição e o tempo da radiação de fundo estabelecidos para cada uma das amostras A, B, C e D.

Amostra	Tempo de medição (s)	Tempo de Bg (s)
A	362.242	400.000
B	230.000	400.000
C	300.000	100.000
D	231.700	93.500

Os espectros gama de ^{99}Mo obtidos para as amostras A, B, C e D, com a radiação de fundo ambiental subtraída, são apresentados nas FIG 26, 27, 28 e 29 respectivamente. A escala vertical (contagens) foi multiplicada por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos das impurezas. As principais impurezas estão indicadas nas figuras juntamente com os mais intensos picos gamas de absorção total, do radionuclídeo em análise.

FIGURA 26. Espectro gama da amostra *A* com a radiação de fundo subtraída. A escala vertical (contagens) foi multiplicada por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos.

FIGURA 27. Espectro gama da amostra *B* com a radiação de fundo subtraída. A escala vertical (contagens) foi multiplicada por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos.

FIGURA 28. Espectro gama da amostra *C* com a radiação de fundo subtraída. A escala vertical (contagens) foi multiplicada por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos.

FIGURA 29. Espectro gama da amostra *D* com a radiação de fundo subtraída. A escala vertical (contagens) foi multiplicada por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos.

A TAB. 16 apresenta as energias do ^{99}Mo e suas respectivas probabilidades de emissão gama por 100 desintegrações consideradas no cálculo das atividades das amostras *A*, *B*, *C* e *D*.

São apresentadas nas TAB 17, 18, 19 e 20, as impurezas identificadas nas amostras *A*, *B*, *C* e *D*, com as energias gama mais intensas consideradas e suas respectivas intensidades de emissão gama, a atividade ou o limite de detecção, a depender do caso, medidos, assim como a razão entre atividade da impureza e a atividade da amostra na data de referência. No caso do limite de detecção a data de referência considerada foi a data da medida.

Os certificados de análise que acompanham as soluções de ^{99}Mo de cada fornecedor *A*, *B*, *C* e *D*, são apresentadas nos ANEXO 2, 3, 4 e 5 respectivamente. Nestes anexos constam as razões da atividade (Bq) referente a principal impureza gama emissora ^{103}Ru em relação a atividade do ^{99}Mo na data de referência, além dos valores da atividade (Bq). Para as demais impurezas consta apenas a razão das soma destas atividade pela atividade da amostra.

TABELA 16. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006) consideradas e respectivas atividades das amostras A, B, C e D do ^{99}Mo e respectivas atividades médias.

Molibdênio - 99		Amostra A	Amostra B	Amostra C	Amostra D
Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade (MBq)*			
140,511	89,6 (17)	41,3 (2)	45,3 (9)	40,72 (2)	43,4 (2)
181,068	6,01 (11)	35,8 (2)	45,0 (9)	40,27 (14)	42,39 (15)
366,421	1,19 (2)	41,5 (2)	47,82 (10)	40,81 (13)	43,77 (14)
739,50	12,12 (15)	40,3 (3)	44,3 (12)	40,1 (9)	42,2 (9)
777,921	4,28 (7)	41,0 (2)	45,2 (9)	39,35 (11)	41,97 (11)
Atividade Média *		40,0 (2)	45,5 (13)	40,24(12)	42,73 (12)

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

Os certificados de análise foram comparados às medições da razão entre a atividade (Bq) da principal impureza, ^{103}Ru , e da atividade (Bq) do ^{99}Mo obtida a partir das medições das ampolas nos seus respectivos tempos de medida, assim como, para as demais impurezas gama emissoras encontradas.

TABELA 17. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade das impurezas gama emisoras encontradas, limite de detecção ou razão das atividades e valor do certificado de análise para a amostra A.

Impurezas	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade (Bq)	Razão* (%)**	Certificado de análise (%)
^{103}Ru	497,08	90,9 (11)	$5,08 \pm 0,13$	$1,29 (4) \times 10^{-5}$	$<1,8 \times 10^{-5}$
^{125}Sb	427,87	29,55 (24)	$<1,95 \times 10^{-5}$	$<1,4 \times 10^{-5}$	Não fornecido
^{131}I	636,99	7,12 (7)	$<8,57 \times 10^{-5}$	$<6,02 \times 10^{-5}$	$<3,0 \times 10^{-5}$
^{132}Te	228,33	88,12 (13)	$<1,16 \times 10^{-5}$	$<8,4 \times 10^{-6}$	$<1,4 \times 10^{-3}$
^{106}Ru	621,94	9,87 (11)	$<6,41 \times 10^{-5}$	$<4,6 \times 10^{-5}$	Não fornecido
^{95}Nb	765,8	99,80 (1)	$<4,04 \times 10^{-5}$	$<2,8 \times 10^{-5}$	Não detectado
^{137}Cs	661,66	84,99 (20)	$<6,38 \times 10^{-6}$	$<4,61 \times 10^{-6}$	Não fornecido

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

TABELA 18. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade das impurezas gama emissoras encontradas, limite de detecção ou razão das atividades e valor do certificado de análise para a amostra B.

Impurezas	Energia γ (keV)	I_{γ} (%)*	Atividade (Bq)*	Razão* ($\mu\text{Ci}/\text{mCi}$)**	Certificado de análise ($\mu\text{Ci}/\text{mCi}$)
^{103}Ru	497,08	90,9 (11)	$9,14 \pm 0,15$	$2,04 (6) \times 10^{-4}$	3×10^{-4}
^{131}I	636,99	7,12 (7)	$<2,76 \times 10^{-4}$	$<3,4 \times 10^{-3}$	$<1 \times 10^{-3}$
^{132}Te	228,33	88,12(13)	$<4,58 \times 10^{-6}$	$<5,6 \times 10^{-5}$	$<1 \times 10^{-4}$
^{106}Ru	621,94	9,93 (1)	$<6,27 \times 10^{-5}$	$<7,6 \times 10^{-7}$	Não fornecido
^{95}Nb	765,8	99,80 (1)	$78,46 \pm 1,55$	$1,72 (21) \times 10^{-3}$	Não fornecido
^{137}Cs	661,66	84,99(20)	0,418 (38)	$9,17 (85) \times 10^{-9}$	Não fornecido

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

TABELA 19. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade das impurezas gama emisoras encontradas, limite de detecção ou razão das atividades e valor do certificado de análise para a amostra C.

Impurezas	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade (Bq)	Razão* (Bq/Bq)**	Certificado de análise (Bq)
^{103}Ru	497,08	90,9 (11)	$1,30 \pm 0,11$	$3,26(3) \times 10^{-8}$	$<1,24 \times 10^{-7}$
^{131}I	636,99	7,12 (7)	$<9,9 \times 10^{-5}$	$<3,37 \times 10^{-12}$	$4,55 \times 10^{-7}$
^{106}Ru	621,94	9,93 (1)	$<1,38 \times 10^{-4}$	$4,5 (5) \times 10^{-8}$	Não fornecido
^{137}Cs	661,66	84,99(20)	$<1,06 \times 10^{-3}$	$<3,57 \times 10^{-11}$	Não fornecido

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

TABELA 20. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade das impurezas gama emissoras encontradas, limite de detecção ou razão das atividades e valor do certificado de análise para a amostra D.

Impurezas	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade (Bq)*	Razão* (%)**	Certificado de análise (%)
^{103}Ru	497,08	90,9 (11)	123 (3)	$2,90 (9) \times 10^{-4}$	$4,5 \times 10^{-4}$
^{125}Sb	427,87	29,55(24)	19,63 (7)	$4,62 (2) \times 10^{-5}$	Não fornecido
^{131}I	636,99	7,12 (7)	$<1,57 \times 10^{-4}$	$<1,4 \times 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-4}$
^{132}Te	228,33	88,12(13)	$<1,17 \times 10^{-5}$	$<1,0 \times 10^{-6}$	$<2,0 \times 10^{-6}$
^{106}Ru	62194	9,87 (11)	$<9,63 \times 10^{-5}$	$<8,5 \times 10^{-6}$	Não fornecido
^{95}Nb	765,8	99,80 (1)	$<4,07 \times 10^{-5}$	$<3,6 \times 10^{-6}$	Não fornecido
^{137}Cs	661,66	84,99(20)	0,14(5)	$1,7 (6) \times 10^{-5}$	Não fornecido

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

5.3.3 Impurezas do Tecnécio – $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Os geradores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6 \text{ h}$) distribuídos pelo Centro de Radiofarmácia do IPEN (CR) são provenientes de três fornecedores de ^{99}Mo , sendo os geradores preparados no CR. As soluções radioativas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$

analisadas e suas identificações são de acordo com a nomenclaturas *A*, *C* e *D*, das respectivas amostras de ^{99}Mo do item 5.3.2.

A TAB 21 mostra o tempo de medição e o tempo da radiação de fundo estabelecidos para cada uma das amostras dos fornecedores *A*, *C* e *D*. Todas as medições foram realizadas com a distância fonte detector de 1,7 cm (geometria 2) e o tempo de espera para dar início às medições foi da ordem de 5 dias.

TABELA 21. Tempo de medição das amostras e tempo de medida da radiação de fundo (Bg) estabelecidos para cada uma das amostras dos fornecedores *A*, *C* e *D*.

Amostra	Tempo de medição (s)	Tempo de Bg (s)
A	80.000	250.000
C	150.000	250.000
D	100.000	200.00

As principais impurezas radionuclídicas relacionadas à solução injetável de pertecnetato de sódio (NaTcO_4) obtida a partir do ^{99}Mo conforme a Farmacopéia Européia (EP/2014) são o ^{99}Mo ($T_{1/2} = 2,7$ dias) e ^{103}Ru ($T_{1/2} = 39,3$ dias), e o limite de atividade (Bq) máxima nela estabelecida para estas impurezas são de 0,1% e 5×10^{-3} % da atividade total do $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Os espectros gama das amostras de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dos fornecedores *A*, *C* e *D* são apresentados pelas FIG. 30, 31 e 32, respectivamente, com a radiação de fundo subtraída. As escalas verticais (contagens) foram multiplicadas por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos das impurezas identificadas.

FIGURA 30. Espectro gama da amostra de ^{99m}Tc do fornecedor A com radiação de fundo subtraída e identificação das impurezas.

Figura 31. Espectro gama da amostra de ^{99m}Tc do fornecedor C com radiação de fundo subtraída e identificação das impurezas identificadas.

Figura 32. Espectro gama da amostra de ^{99m}Tc do fornecedor D com radiação de fundo subtraída e identificação das impurezas.

As TAB. 22 apresenta os valores das atividades das três amostras de ^{99m}Tc analisadas, com respectivos energia e intensidade gama por 100 desintegrações.

TABELA 22. Valor da atividade, energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), para as amostras A, C e D do ^{99m}Tc .

Tecnécio – 99m		Amostra A	Amostra C	Amostra D
Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade* (MBq)		
140,511	88,5 (2)	0,142 (3)	324 (7)	4819 (105)

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

São apresentados nas TAB 23, 24 e 25 os valores relacionados à razão da atividade da impureza gama ^{99}Mo e as principais energias utilizadas no cálculo da atividade das amostras A, C e D, respectivamente. O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ não possui certificado de análise, com isso, foi apenas considerado como referência o limite da atividade relacionada com à impureza radionuclídica estabelecido pela Farmacopeia Europeia (EP/2014) proporcional às atividades totais das amostras A, C e D na data da medida.

TABELA 23. Principais energias, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade, limite de detecção ou razão das atividades na amostra A e valor estabelecido na EP.

Impureza	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade (Bq)*	Razão* (%)**	EP/2014 (%)
^{99}Mo	739,5	12,12(15)	$2,75(6) \times 10^3$	$2,98(9) \times 10^{-9}$	<0,1
^{103}Ru	497,08	90,9 (10)	$<1,09 \times 10^{-5}$	$<7,62 \times 10^{-9}$	$<5 \times 10^{-3}$
^{106}Ru	621,94	9,87 (11)	$<1,13 \times 10^{-5}$	$<7,92 \times 10^{-9}$	Não especificado
^{137}Cs	661,5	85,10(20)	$<2,03 \times 10^{-6}$	$<1,42 \times 10^{-9}$	Não especificado

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

TABELA 24. Principais energias, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade, limite de detecção ou razão das atividades na amostra C e valor estabelecido na EP.

Impureza	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade* (Bq)	Razão* (%)**	EP/2014 (%)
^{99}Mo	739,5	12,12(15)	58,9 (26)	$1,82 (9) \times 10^{-5}$	<0,1
^{103}Ru	497,08	90,9 (10)	$<7,57 \times 10^{-6}$	$<1,34 \times 10^{-5}$	$<5 \times 10^{-3}$
^{106}Ru	621,94	9,87 (11)	$<2,62 \times 10^{-5}$	$<4,64 \times 10^{-5}$	Não especificado
^{137}Cs	661,5	85,10(20)	0,426(51)	$1,32 (16) \times 10^{-5}$	Não especificado

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

TABELA 25. Principais energias, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade, limite de detecção ou razão das atividades na amostra D e valor estabelecido na EP.

Impureza	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade* (Bq)	Razão* (%)**	EP/2014 (%)
^{99}Mo	739,5	12,12(15)	760 (30)	$1,58(7) \times 10^{-5}$	<0,1
^{103}Ru	497,08	90,9 (10)	0,323 (6)	$7(1) \times 10^{-9}$	$<5 \times 10^{-3}$
^{106}Ru	621,94	9,87(11)	$<9,27 \times 10^{-5}$	$<1,05 \times 10^{-5}$	Não especificado
^{137}Cs	661,5	85,10(20)	0,223 (5)	$5(1) \times 10^{-9}$	Não especificado

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

5.3.4 Impurezas do Índio - ^{111}In

A medição da amostra de ^{111}In ($T_{1/2} = 2,8$ dias) foi feita nas duas geometrias, a medição na distância fonte-detector de 18 cm (geometria 1) foi utilizada para determinação da atividade do ^{111}In , e na geometria 2, para o cálculo da atividade das impurezas $^{114\text{m}}\text{In}$ ($T_{1/2} = 49,5$ dias) e $^{110\text{m}}\text{Ag}$ ($T_{1/2} = 250$ dias). O tempo de medição para as duas geometrias foi de 300.000 s e de 100.000 s para a radiação de fundo. Antes de inicia-las o tempo de espera desde o dia da produção do radionuclídeo foi da ordem de 3 meses.

A Farmacopéia Americana (USP/2016) foi utilizada como referência de conformidade na qual, para a solução estéril de Cloreto de Índio (InCl_3) está estabelecido um limite de atividade (Bq) máxima para a principal impureza radionuclídica indicada, o $^{114\text{m}}\text{In}$, de 0,25% da atividade total de uma amostra de ^{111}In .

As FIG. 33 e 34, mostram os espectros gama utilizando as geometrias 1 e 2, respectivamente. Neste espectro a radiação de fundo foi subtraída e as escalas verticais (contagens) foram multiplicadas por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos de impurezas identificadas.

Figura 33. Espectro de altura de pulsos da medição do ^{111}In na geometria 1.

Figura 34. Espectro de altura de pulsos da medição do ^{111}In pela geometria 2.

Na TAB. 26 são apresentados os resultados da atividade obtida para cada energia gama e atividade média do ^{111}In

TABELA 26. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006) e atividade do ^{111}In .

Radionuclídeo	Energia γ (keV)	I_{γ} (%)*	Atividade* (Bq)
^{111}In	171,28	90,61 (20)	$1,38 (3) \times 10^5$
	254,35	94,12 (6)	$1,39 (3) \times 10^5$
Atividade Média			$1,387 (3) \times 10^5$

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

A impureza radionuclídica $^{110\text{m}}\text{In}$ não foi identificada em virtude da sua meia vida curta (4,9 hs).

A razão das atividades das impurezas $^{114\text{m}}\text{In}/^{111}\text{In}$ e $^{110\text{m}}\text{Ag}/^{111}\text{In}$ obtidas a partir das medições das ampolas são apresentadas na TAB 27, juntamente com as principais energias e suas probabilidades emissões gama por 100 desintegrações, comparadas aos valores informados no certificado de análise do ^{111}In , Anexo 6.

TABELA 27. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade as impurezas e a razão das atividades ou limite detecção das impurezas nas amostras do ^{111}In .

Impurezas	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade (Bq)*	Razão* (Bq/Bq)**	Certificado de análise
$^{114\text{m}}\text{In}$	190,29	15,56 (15)	107(2)	$7,75 (20) \times 10^{-4}$	Não fornecido
$^{110\text{m}}\text{Ag}$	657,76	94,38 (8)	0,276 (3)	$2,00(22) \times 10^{-6}$	Não fornecido

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

5.3.5 Impurezas do Iodo-131

Para dar início às medições da solução do ^{131}I ($T_{1/2} = 8$ dias) realizamos uma espera de em média 2 meses desde sua produção. A geometria escolhida para esta medida foi a geometria 1. O tempo de medida foi de 50.000 s tanto para a radiação de fundo como para a ampola.

De acordo com as considerações da Farmacopéia Européia (EP/2014), as principais impurezas radionuclídicas gama em uma solução injetável de Iodeto de sódio (^{131}I) são ^{133}I ($T_{1/2} = 20,87$ h) e ^{135}I ($T_{1/2} = 6,6$ h), sendo suas respectivas atividades máximas estabelecidas $< 0,1\%$ da atividade total de ^{131}I na amostra.

O espectro gama obtido é apresentado na FIG. 35, nele a radiação de fundo está subtraída e a escala vertical (contagens) multiplicadas por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos das impurezas gama emissoras. Como pode ser visto, as impurezas gama consideradas, ^{133}I e ^{135}I , não puderam ser identificadas realizando os cálculos dos seus limites de detecção.

Figura 35. Espectro dos picos de absorção total referentes a amostra de ^{131}I .

As principais energias gama utilizadas no cálculo dos resultados da atividade do ^{131}I com as respectivas probabilidades de emissão gama por 100 desintegrações, as atividades obtidas para cada energia gama e a atividade média são apresentados na TAB 27.

TABELA 27. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade da amostra de ^{131}I .

Radionuclídeo	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade* (MBq)
^{131}I	284,305	6,14 (6)	1,87 (4)
	364,489	81,2 (5)	1,86 (3)
	636,989	7,12 (7)	1,84 (3)
Atividade Média			1,86 (1)

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

A TAB 28 apresenta as principais energias e respectivas probabilidades de emissão gama por decaimento das impurezas ^{133}I e ^{135}I com os limites de detecção, e os valores especificados no certificado de análise, disponibilizado pelo fabricante do ^{131}I (Anexo 7).

Tabela 28. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 decaimentos (Bé, 2006), e o limite de detecção das impurezas ^{133}I e ^{135}I do ^{131}I .

Impureza	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Limite de Detecção (Bq)	Razão** (Bq/Bq)	Certificado de análise
^{133}I	529,87	86,3 (2)	$< 8,4 \times 10^{-4}$	$< 4,3 \times 10^{-10}$	Não especificado
^{135}I	1260,41	28,9 (17)	$< 2,7 \times 10^{-3}$	$< 1,5 \times 10^{-9}$	Não especificado

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

5.3.6 Impurezas do Samário-153

Para as medições do ^{153}Sm ($T_{1/2} = 1,93$ dias) foi utilizada uma distância fonte detector de 18 cm (geometria 1). O tempo de medição das amostras foi de 200.000 s e o tempo de espera para dar início à medição foi da ordem de 2 meses. O tempo de duração da medição da radiação de fundo foi de 150.000 s.

De acordo com a Farmacopéia Americana (USP/2016), a principal impureza radionuclídica relacionada à solução aquosa estéril de ^{153}Sm (EDTMP) adequada para injeção intravenosa é o ^{154}Eu ($T_{1/2} = 8,5$ anos). O limite de atividade (Bq) máxima estabelecido pela farmacopéia para esta impureza é 0,0093% da atividade total do ^{153}Sm .

Nas medições realizadas no LMN o ^{154}Eu foi identificado apenas pelo pico gama de 1274 keV tendo sido calculado o seu limite de detecção, no entanto foi identificada a presença de vários picos do ^{152}Eu ($T_{1/2} = 11$ anos).

A FIG 36, apresenta o espectro gama da amostra do ^{153}Sm com com a radiação de fundo subtraída, com identificação das impurezas gama identificadas.

FIGURA 36. Espectro gama obtido da amostra do ^{153}Sm .

A principal impureza detectada foi o ^{152}Eu , formada por meio da impureza elementar ^{151}Eu presente no ^{153}Sm , pela reação $^{151}\text{Eu}(n, \gamma)^{152}\text{Eu}$. As composições elementares (ppm) do fabricante são apresentadas na TAB 29 (ISOFLEX USA, 2013).

TABELA 29. Composição elementar das impurezas (ppm) do certificado do fornecedor.

Composição Elementar (ppm)		
K (<50)	Na (<20)	Ca (<50)
Mg (<3)	Fe (<50)	Al (3)
Si (<50)	Ni (<1)	Cu (2)
Pb (3)	Sn (<1)	Zn (2)
Pt (71)	Yb (1)	Gd (9)
Eu (<60)	Nd (<1)	Pr (<1)

A TAB. 30 apresenta os valores da atividade calculada de acordo com os valores das energias e as probabilidades de emissões gama por 100 desintegrações para o ^{153}Sm .

TABELA 30. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade do ^{153}Sm .

Radionuclídeo	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade (MBq)
^{153}Sm	103,18	29,19 (16)	123 ± 5

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

A atividade média obtida considerando todas as energias ^{152}Eu e sua respectiva intensidade, assim como o limite de detecção do ^{154}Eu e suas razões com da atividade do ^{153}Sm , obtida a partir das medições das ampolas nos seus respectivos tempos de calibração, estão indicadas na TAB. 31. No entanto, não foi possível fazer uma validação do certificado de análise referente ao ^{153}Sm , em razão da não disponibilização pelo CR-IPEN/CNEN-SP.

TABELA 31. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade e o limite de detecção ou as razões da atividade das impurezas ^{152}Eu e ^{154}Eu em relação ao ^{153}Sm .

Impurezas	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade (Bq)*	Razão* (%)**	USP/2016 (%)
^{152}Eu	778,9	12,97 (6)	625 (27)	$5,1(3)\times 10^{-4}$	
	1408,0	20,45 (8)	603 (19)	$4,9(3)\times 10^{-4}$	
Média			614 (11)	$5,0 (9) \times 10^{-4}$	
^{154}Eu	1274	34,9	$\leq 67,60$	$\leq 5,5 \times 10^{-3}$	$< 0,0093$

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

5.3.7 Impurezas do Lutécio- 177

Para as solução do ^{177}Lu ($T_{1/2} = 6,65$ dias) foi aguardado um tempo médio de 1 mês desde sua produção para iniciar suas medições, a qual foi realizada na geometria 1. O tempo da radiação de fundo e de medição da ampola foi de 200.000 s e 50.000 s, respectivamente.

Segundo as considerações da Farmacopéia Americana (USP/2016), as principais impurezas radionuclídicas gama em da solução de ^{177}Lu é o seu isótopo metaestável $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ($T_{1/2} = 160$ dias). A atividade (Bq) máxima estabelecida pela EP/2014 para esta impureza é $< 0,1\%$ da atividade total de ^{177}Lu na amostra.

O espectro gama obtido na medição da solução de ^{177}Lu , é apresentada na FIG. 37, a radiação de fundo foi subtraída e a escala vertical (contagens) multiplicadas por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos das impurezas gama emissoras.

Figura 37. Espectro dos picos de absorção total referentes a amostra de ^{177}Lu .

A TAB 32 apresenta os valores da atividade (MBq) calculada de acordo com os valores das energias e as probabilidades de emissões gama por 100 desintegrações para o ^{177}Lu .

Tabela 32. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade da amostra de ^{177}Lu .

Radionuclídeo	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade* (MBq)
^{177}Lu	112,95	6,2 (7)	1,93 (4)
	208,37	10,38 (7)	2,07 (4)
Atividade Média			2,00 (4)

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

Na TAB 33 encontramos as principais energias e suas respectivas probabilidade de emissão gama por 100 decaimentos, a atividade média para a impureza detectada e a razão da sua atividade pela do ^{177}Lu . Os valores especificados pelo certificado de análise foram disponibilizados pelo fabricante do ^{177}Lu e encontra-se em ANEXO 8.

TABELA 33. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade e a razão das atividades da impureza nas amostras do ^{177}Lu .

Impureza	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade* (Bq)	Razão* (%)**	Certificado de análise (%)
$^{177\text{m}}\text{Lu}$	378,50	29,74 (20)	$8,5(4) \times 10^3$	0,43(3)	<0,0056

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

5.3.8 Impurezas do Tálcio – ^{201}Tl

As medições realizadas com uma solução injetável de Cloreto de Tálcio (TlCl_3) foram determinadas na geometria 1 e o tempo de espera para iniciá-las foi de aproximadamente 1 mês desde a sua produção.

Na identificação das impurezas gama emissoras do ^{201}Tl ($T_{1/2} = 3,04$ dias), as medições foram realizadas com duração de 173.800 s e de 196.000 s para a radiação de fundo.

As principais impurezas radionuclídicas gama emissora para uma solução de ^{201}Tl , considerada pela Farmacopéia Europeia (EP/2014) são os isótopos ^{200}Tl ($T_{1/2} = 1,09$ dias) e ^{202}Tl ($T_{1/2} = 12,23$ dias). O limite estabelecido da atividade máxima destas impurezas é $< 0,3 \%$ da atividade total de ^{201}Tl na amostra.

O espectro gama para a solução de ^{201}Tl é apresentado pela FIG. 38, neste espectro a radiação de fundo foi subtraída e as escala verticais (contagens) multiplicadas por um fator arbitrário para melhor visualização dos picos de impurezas. Nesta figura estão identificados os picos gama e de raios X do ^{201}Tl e da impureza ^{202}Tl . A impureza considerada pela EP/2014, o ^{200}Tl não foi identificada no espectro, por isso foi realizado o cálculo do seu limite de detecção.

Na TAB 34 são apresentadas os valores da atividade (MBq) calculada de acordo com os valores das energias e as probabilidades de emissões gama por 100 desintegrações para o ^{201}Tl .

FIGURA 38. Espectro gama referentes a amostra de ^{201}Tl .

TABELA 34. Energia, probabilidade de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade da amostra de ^{201}Tl .

Radionuclídeo	Energia γ (keV)	I_γ (%) [*]	Atividade (MBq) [*]
^{201}Tl	135,31	2,60 (22)	94,4 (30)
	167,45	10,0 (1)	96,5 (30)
Atividade Média			95,5 (1)

^{*}O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

Encontra-se na TAB 35 as principais energias e suas probabilidades de emissão gama por 100 desintegrações, as atividades, a razão da atividade ou o resultado do limite de detecção para a impureza gama emissora não

detectada. Os valores referentes ao certificado de análise foram disponibilizados pelo fabricante do ^{201}Tl e o mesmo encontra-se no ANEXO 9.

TABELA 25. Energia, probabilidades de emissão gama por 100 desintegrações (Bé, 2006), atividade e as razões da atividade ou limite detecção das impurezas gama emisoras encontradas nas amostras do ^{201}Tl .

Impureza	Energia γ (keV)	I_γ (%)*	Atividade* (Bq)	Razão* (kBq/MBq)**	Certificado de análise (kBq/MBq)
^{200}Tl	367,00	87,2 (4)	$<5,93 \times 10^{-4}$	$<1,99 \times 10^{-12}$	3,1
^{202}Tl	439,56	91,4 (10)	$4,42 (7) \times 10^5$	$4,6(1) \times 10^{-6}$	2,9

*O número entre parênteses corresponde à incerteza absoluta nos últimos dígitos.

**Razão obtida por meio do limite de detecção considerando o nível de confiança de 95%, calculado na data da medida.

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho, como proposto, foram identificadas e quantificadas as principais impurezas gama emissoras presentes nos radiofármacos ^{67}Ga , ^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{177}Lu e ^{201}Tl produzidos pelo Centro de Radiofarmácia do IPEN.

O sistema de detecção utilizado foi um espectrômetro com detector de germânio HPGe calibrado em eficiência de pico para duas distâncias fonte-detector uma de 18 cm e a outra de 1,7 cm, por meio de fontes padrão e da simulação de Monte Carlo, respectivamente.

Para o ^{67}Ga a presença da impureza de ^{66}Ga não foi quantificada em função de sua meia vida de 9,49 horas, tendo sido, portanto, determinado o seu limite de detecção que está abaixo do valor especificado na farmacopéia européia.

Para as amostras de ^{99}Mo , provenientes de quatro distintos fornecedores, a principal impureza foi o ^{103}Ru , estando seu valor dentro das especificações tanto dos certificados como das farmacopéias.

Com relação a impureza de ^{131}I no ^{99}Mo , especificada nas farmacopéias, não foi possível sua quantificação, por emitir uma energia gama de 364,49 keV muito próxima à energia gama de 366,42 keV do ^{99}Mo , sendo necessária uma separação radioquímica. No entanto, foi determinado um limite de detecção para o ^{131}I , por meio da análise da região do espectro correspondente a sua energia gama de 636,99 keV.

Para as amostras de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a principal impureza identificada foi o ^{99}Mo e o ^{103}Ru como previsto, ambas dentro das concentrações esperadas.

As impurezas encontradas no radiofármaco ^{111}In foram ^{114}In e $^{110\text{m}}\text{Ag}$, sendo que esta última apresenta uma energia gama de 657,76 keV semelhante à energia gama do $^{110\text{m}}\text{In}$, que por apresentar uma meia vida de 4,9 horas foi desconsiderada. No entanto, para uma melhor identificação da presença da $^{110\text{m}}\text{Ag}$ deverá ser feito o acompanhamento de sua meia vida.

Na análise da amostra de ^{153}Sm , a presença de ^{154}Eu foi determinada apenas por meio do limite de detecção na região do seu pico gama mais intenso de 1274 keV. A quantidade de impureza de ^{152}Eu presente na amostra, originária provavelmente da presença de európio como impureza do alvo de $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$, apresentou um valor menor que o valor aceito para o ^{154}Eu , de onde podemos concluir que esteja dentro do especificado.

A principal impureza detectada no ^{177}Lu foi o seu isômero $^{177\text{m}}\text{Lu}$, sendo que o valor encontrado foi maior tanto do especificado no certificado de análise do fabricante, como da especificação da farmacopeia europeia.

O ^{201}Tl apresentou as impurezas ^{200}Tl e ^{202}Tl de acordo com o certificado e especificado pelas farmacopéias.

Os resultados para as impurezas gama emissoras analisadas neste trabalho presentes nos radiofármacos produzidos pelo CR, estão em conformidade com as especificações das farmacopéias adotadas e com os certificados de calibração, com exceção do ^{177}Lu .

Concluimos, portanto, que os procedimentos adotados neste trabalho podem ser utilizados para a determinação das impurezas gama emissoras.

Como trabalhos futuros, sugerimos a determinação das impurezas gama emissoras de diferentes lotes e também o desenvolvimento de procedimentos para identificação de impurezas emissoras alfa e beta.

Nestes dois casos, será necessária uma separação radioquímica e a utilização de sistemas de detecção distintos, tais com: espectrômetros tipo barreira de superfície para detecção alfa e sistemas de cintilação líquida para detecção das impurezas beta emissoras.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, E. V. **Desenvolvimento e validação de metodologia para radiofármacos de Tecnécio-99m empregando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)**. 2009. 150 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos e Medicamentos**. Brasil, Dez. 18, 2009. (RDC 63)

ARAÚJO, E.B; LAVINAS, T.; COLTURATO, M.T; MENGATTI, J. Garantia da qualidade aplicada á produção de radiofármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 1, p. 1-12, 2008.

BÉ, M. M., ET AL. **Table of radionucléides**. Monographics BIPM-5, v. 1, 2012.

BÉ, M. M., ET AL. **Table of radionucléides**. Monographics BIPM-5, v. 2, 2004.

BÉ, M. M., ET AL. **Table of radionucléides**. Monographics BIPM-5, v. 2, 2005.

BÉ, M. M., ET AL. **Table of radionucléides**. Monographics BIPM-5, v. 3, 2006.

BÉ, M. M., ET AL. **Table of radionucléides**. Monographics BIPM-5, v. 8, 2014.

BIGNARDI, A., M., T. **Desenvolvimento de método de recuperação de I-131 no processo de produção de Mo-99 pela fissão de U-235**. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2013

BOYLESTAD, R.; NASHELSY L. **Electronic Devices and Circuit Theory**, 8.ed. New Jersey, Prentice Hall, 2002.

BRITO A. B., KOSKINAS M. F., LITVAK F., TOLEDO F., DIAS M.S. **Standardization of Tc-99m by means of a software coincidence system Applied Radiation and Isotopes**, 70, 2097 - 2102, 2012.

CHÁVEZ. J., Y., Z. **Função resposta de detectores semicondutores, Ge e Si(Li)**. Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

CORRÊA, G., J., S. **Simulação de detecção de fótons em sistema espectrométrico de alta pureza (HPGe) usando o código MCNPX**.

Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

DEBERTIN, K., HELMER, R. G. ***Gamma and X-ray Spectrometry with Semiconductor Detectors***. 1 ed. North Holland. Amsterdam, 1988.

DIAS M. S. **ALPINO Code - Internal Report IPEN – CNEN/SP**, 2001.

DIAS, M.S., **LOGFIT, Código para ajustes logarítmicos**, Relatório interno, LMN (IPEN), 1997.

DIAS, M.S., **NUC8, Cálculo de efeito soma pela técnica de Monte Carlo**, Relatório interno, LMN (IPEN), 2017.

DRACOU LIS, G.D.; et al. Identification of yrast high-K isomers in ^{177}Lu and characterisation of $^{177\text{m}}\text{Lu}$. **Physics Letters B**, v 584, 1–2. 2004.

EISBERG, R. M., RESNICK, R., **Física Quântica: Átomos, Moléculas, Sólidos e Partículas**, Editora Campus, 1979.

EP. **European Pharmacopoeia**. 8.ed. Strasbourg: Council of Europe. (European Treaty Series, n.50), 2014

EVANS, R. D. **The Atomic Nucleus**. Nova Iorque: McGraw-Hill, 1955.

FONSECA. K.; A. **Medida absoluta da atividade e determinação da taxa de emissão gama por decaimento do ^{126}I** . Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 1997.

IAEA. **Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods**. STI/DOC/010/468, Vienna, 2009.

IAEA. **Handbook of nuclear data for safeguards: database extensions**. INDC (NDS)-0534, table C-3.3. Vienna, 2008.

IAEA. **Management of radioactive waste from ^{99}Mo production**. IAEA-TECDOC-1051, Vienna, 1998.

IAEA. **Non-HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium- 99m**. IAEA Nuclear Energy Series n° NF-T-5.4, Vienna, 2013.

IF. Instituto de Física - UFRJ Disponível em: http://www.if.ufrj.br/~mms/lab4/detectores_a_Cap%C3%ADtulo%2012.pdf
Acesso em 27/07/2017.

IPEN. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Disponível em: https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=632. Acesso em 13/09/2016.

FORO. Foro Iberoamericano de Organismos Reguladores Radiológicos y Nucleares. Disponível em: <http://www.foroiberam.org>. Trabajo nº 178. Acesso em 17/04/2016.

ISOFLEX USA. Certificate of Analysis, 2013

ISO/IEC 17025 **Requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração**. ABNT NBR ISO/IEC 17025, 2005.

KNOLL, G.F. ***Radiation Detection and Measurement***, 4 ed., Wiley, 2010

KOKTA, L., Determination of peak area. ***Nuclear Instruments and Methods in Physics Research***, v.l 12. p. 245-251, 1973.

KORUN, M. B. VODENIK, B., KORKO, B. **Calculation of the decision thresholds in gamma-ray spectroscopy**, Applied Radiation and Isotopes 94, 2014.

LAGOUTINE, P.; COURSOL, N.; LEGRAND, J. **Table of radionucléides**, CEA, 1984.

LIMA, J. J. ***Física em medicina nuclear: temas e aplicações***. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 566 p. 2008.

LION, F.L. ***Desenvolvimento de novo método de produção de In-111 a partir da irradiação de Cd com prótons***. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2002.

MÁDUAR, M., F. ***Desenvolvimento de um código computacional aberto de análise quantitativa para determinação de radionuclídeos por espectrometria gama com detectores semicondutores***. Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Maestro for Workgroups - Windows Multi-Channel Analysis, Model A65-B1. Version 3.06, EG&G ORTEC, .1995.

MARQUES, F.L.N.; OKAMOTO, M.R.Y.; BUCHPIGUEL, C.A. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de Tecnécio-99m e seus controles de qualidade. ***Radiologia Brasileira***, v. 34, n. 4, p. 233-239, 2001.

MESTNIK, S., A., C. ***Separação de Mo - 99 do Te- 132 usando tiouréia como agente complexante. Aplicação a separação do Mo-99 dos produtos de fissão.*** Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 1987.

MORAES, V. ***Estudo do desempenho de géis de molibdênio formados com diferentes cations no preparo de geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc .*** Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2005.

MOREIRA, D., S. ***Padronização dos radionuclídeos multi-emissores gama Ho-166m e Ga-72 e determinação de suas intensidades gama por decaimento.*** Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

NIETO, R C. ***Estudo da ativação de alvos de Mo para a produção de Mo-99 pela reação nuclear Mo-98(n, γ)Mo-99 e comportamento das impurezas radionuclídicas do processo.*** Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

NOZAKI, T.; HASUE, M.; WAGNER, H.N.; SZABO Z.; BUCHANAN, J.W. ***Principles of Nuclear Medicine***, Chapter 10, section. 1995.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. M., ***Física das Radiações***. Oficina de Textos. São Paulo, 2010.

OLIVEIRA R. ET AL. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. ***Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences***. vol. 42, n. 2, abr./jun., 2006.

ORNL, ***Monte Carlo N-Particle Transport Code System, MCNP5***, RSICC Computer Code-Colletion, Oak Ridge National Laboratory, 2006.

PRICE. W. I., ***Nuclear radiation detection***. 2.ed. McGraw Hill, New York, 1964.

RAMAMOORTHY, N., SARASWATHY, P., DAS, M.K., MEHRA, K.S., ANANTHAKRISHNAN, M. ***Production logistics and radionuclidic purity aspects of Sm-153 for radionuclide therapy.*** Nuclear Medicine Communications, Vol. 23: 83-89, 2002.

ROIG, O.; et al. High spin K isomeric target of ^{177m}Lu . ***Nuclear Instruments and Methods in Physics Research***, v- 521, 1, 21. 2004.

SAHA, G. B. ***Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine***. Springer, 6 ed., Cleveland, 2010.

SAHAGIA M. **Role of the Radionuclide Metrology in Nuclear Medicine**, 12 Chapters on Nuclear Medicine, ISBN: 978-953-307-802-1, InTech, 2011.

SATTARI, A.; KAMALIDEHGHAN, M.; SHIRAZI, B.; SHAFIE, M.; MIRZAIE, M. Dependence of quality of thallium-201 on irradiation data. **Internacional Jornal of Radiation Research**, 1 (1) :51-54. 2003

SHEU, R.J.; JIANG, S.; DUH, T. Evaluation of thallium-201 production in INER's compact cyclotron based on excitation functions. **Radiation Physics and Chemistry**, 68(5):681-688. December, 2003

SILVA, E., A. **Determinação da taxa de desintegração e das probabilidades de emissão gama por decaimento do Ta-182**. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

SILVA, G.; P. **Estudo da viabilidade de produção de Lutécio-177 no Reator Nuclear IEA-R1 do IPEN/CNEN/SP**. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2008.

SILVA, N., C. **Estudo e otimização das condições de preparo do gel de molibdato de zircônio usado nos geradores de Mo-99- Tc-99m**. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

SZELECSÉNYI, F.; BOOTHE, T. E.; TAVANO, E.; PLITNIKAS, E., M.;TÁRKÁNYI. F. Compilation of cross sections/thick target yields for ^{66}Ga , ^{67}Ga and ^{68}Ga production using Zn targets up to 30 MeV proton energy. **Hungarian Academy of Sciences**, v. 45, n. 28, p. 473-500, 1994.

TAKAHASHI, S. Y. **Estudo comparativo da relação custo benefício dos metodos de producao de Mo-99: Fissao de U-235 e reação de captura neutrônica no Mo-98**. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2004

TAKEDA, M.N. **Determinação da correção para o efeito de soma em cascata para o espectrómetro de HPGe pelo método de Monte Carlo**. Dissertação (Mestrado), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

TSOULFANIDIS, N; LANDSBERGER, S; **Measurement and Detection of Radiation**, 3ª Edition, CRC Press, 2010.

USP. **United States Pharmacopeia**. 39.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2016

VIEIRA, F. P.; REDIGUIERI, C. F.; REDIGUIERI, C. F. (Org.). **A regulação de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed. 672 p., 2013.

VIEIRA, W. J. ***Simulação do Espectro de Deposição de Energia de Raios Gama em Detectores de NaI utilizando o Método de Monte Carlo***. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo. 1982.

VIEIRA, W., J. ***Simulação do espectro de deposição de energia de raios gama em detectores de NaI utilizando o método de Monte Carlo***. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1982.

YOUSEFNIA, H.; ET AL. Preparation and quality control of Lutetium-177 bleomycin as a possible therapeutic agent. **Nukleonika**, 55(3), 285-291. 2010

ZIESSMAN, HARVEY A.; O'MALLEY, JANIS P.; THRALL, JAMES H.; FAHEY, FREDERIC H. **Nuclear Medicine: The Requisites**. 3. ed. USA: Mosby, 2005.

ANEXO 1 - Certificao de análise do Gálio-67

Gallium (Ga-67) Chloride – DRN3104
Batch Release Certificate

Batch /Lot: 26476

MANUFACTURER

Mallinckrodt Medical
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
The Netherlands
+31 (0) 224 567890
GMP authorisation number: 108988 F

BATCH DETAILS

Name of product	Gallium (Ga-67) Chloride
Batch/Lot	26476
Manufacturing date	2016-08-22
Activity Reference date / Time	2016-08-26 12.00h (CET)
Expiry date	2016-09-10 (15 days after A.R.T.)

PRODUCT CHARACTERISTICS

Formulation (per ml)	Gallium (Ga-67) chloride 925 MBq (25 mCi) Hydrochloric acid 0.45-0.9 N ad 1 ml
Package type	10 ml colourless borosilicate glass vial Ph.Eur. type I Grey-coloured Butyl rubber stopper Crimped aluminium seal
Package size	Lead jar containing one vial

BATCH CERTIFICATION

I hereby certify that the above information is authentic and accurate. This batch of product has been manufactured, including packaging/labelling and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local Regulatory Authority and with the specifications in the Marketing Authorisation of the importing country or product specification file for Investigational Medicinal Products. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP.

Petten,

Name and position of person authorizing the batch release:

Manager Quality Control

Comments:
None

2016 -08- 23

ANEXO 2 - Certificado de análise do Molibdênio-99 para a amostra A

Certificate of Conformance

Product: Fission Molybdenum-99

Certificate No: 2016101101

Sample Information

Analysis Laboratory: NTP

Production Date: 2016-10-09

Batch No: M16/41A

Expiry Date: 2016-10-19

Reference Date: 2016-10-13

at 12:00 South African time

Sample Received Date: 2016-10-10

at 10:15 South African time

Analysis Date: 2016-10-10

Material Analysed: 810 MBq of Mo-99 as Molybdate (nominal) for radionuclides

RADIONUCLIDIC PURITY			
Nuclides specified	Certified % values on reference date	Product Specification (% of total radioactivity)	Within specification
I-131	< 3.0E-05	≤ 5.0E-03	Yes
Ru-103	< 1.8E-05	≤ 5.0E-03	Yes
Te-132	< 1.4E-03	≤ 5.0E-03	Yes
Sr-89 + Sr-90	6.4E-08	≤ 6.0E-05	Yes
Sr-89	6.3E-08	≤ 6.0E-05	Yes
Sr-90	4.5E-10	≤ 6.0E-06	Yes
Σα	1.2E-08	≤ 1.0E-07	Yes
Nuclides not specified			
Σγ	None detected	≤ 1.0E-02	Yes
Nb-95	Not detected	Sb-127	Not detected
Sn-125	Not detected	W-187	Not detected
Ag-112/Pd	Not detected		

Note: The most prominent gamma photon of molybdenum-99 has an energy of 0,740 MeV; a peak with an energy of 0,141 MeV, due to the technetium-99m is also visible.

RADIOCHEMICAL PURITY			
	Certified % value on analysis date	Product Specification (% of total radioactivity)	Within specification
Σ [Mo-99] + [Tc-99m]	97.0	≥ 95	Yes

Note: The principal peak in the radiochromatogram obtained with the test solution has a similar retardation factor to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

Analysed by: Tau Moreki
Peace Ndlovu

Approved by: Baldwin Sitsula

Date: 2016-10-11

Date: 2016-10-11

OTHER RESULTS			
Test	Result	Product specification	Within Specification
Appearance	Clear, Colourless Solution	Clear, colourless or almost colourless solution	Yes
Alkalinity	12.5	Alkaline (pH > 8)	Yes

Compiled and Released by NTP QA: Thapelo Matlou

Signed:

Date: 2016-10-11

This certificate applies to the product supplied by NTP Radioisotopes SOC Ltd (PO Box 582, Pretoria, 0001, South Africa).
NTP Radioisotopes SOC Ltd shall not be responsible if the results are recreated in a different medium or context.
This batch, manufactured under GMP requirements, by NTP Radioisotopes SOC Ltd complies with the acceptance criteria of the European Pharmacopoeia Monograph 1923.

Date and Time printed: 2016-10-11 14:48:29

Page 1 of 1

NTP-FRM-7058-01 Rev 1

ANEXO 3 - Certificado de análise do Molibdênio-99 para a amostra B

447 March Rd, KOB 613 592-2790
Ottawa, On K2K 1X8 613 592-6937
Canada www.nordion.com

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Customer: **Comissao Nacional de**
Energia Nuclear
Brazil

Package Number: **7168949-4**
Sales Order No.: **7168949**
Shipment Date.: **19-NOV-2014**

Attention: **Cesar Calo Polzatta**
e-mail: **calocesar.polzatto@ezag.com**

Product Name: **Sodium Molybdate Mo-99 (Fission)..OTD**
Catalogue No.: **IPG-Mo-99-F**
Stock No.....: **4460216**

Reference Date.: **25-NOV-2014**
Time.....: **05:00:00 ET**
*Reference Date.: **25-NOV-2014**
Time.....: **12:00:00 ET**

This product has been manufactured and packaged in compliance with cGMP, the product registration and tested according to the approved specifications.

The following results were obtained on the original stock analysis before the addition of any diluents.

Specification Item	Limits	Results *
I-131/Mo-99	$\leq 0.05 \mu\text{Ci/mCi Mo-99}$	$\leq 1 \text{ E-3}$
Ru-103/Mo-99	≤ 0.05	3 E-4
Te-132/Mo-99	≤ 0.05	$\leq 1 \text{ E-4}$
Other Gammas/Mo-99	≤ 0.05	$\leq 1 \text{ E-3}$
Sr-89/Mo-99	$\leq 6 \text{ E-4}$	$\leq 2 \text{ E-5}$
Sr-90/Mo-99	$\leq 1.5 \text{ E-5}$	$\leq 5 \text{ E-7}$
Alpha/Mo-99	$\leq 1 \text{ E-7}$	$\leq 1 \text{ E-9}$

Issued by:
Quality Assurance Manager

Date Issued: **19 November, 2014**

This product is not tested for Sterility or Pyrogenicity

ANEXO 4 - Certificado de análisis de Molibdénio-99 para a amostra C

Comisión Nacional
de Energía Atómica

641-A

División de Control de Calidad

Av. Presbítero Juan González y Aragón N° 15

B1802AYA - Ezeiza -

Buenos Aires - Argentina

TEL: 0114125-8283

Fax: 0114125-8352

PROTOCOLO DE CALIDAD

Molibdato de Sodio, Mo-99 Producto a granel

Producto de Fisión

IDENTIFICACIÓN DE LA MUESTRA

Nº de Lote	Fecha de Valoración	Fecha de Calibración
36116	6/10/16	10/10/16

CONTROL DE CALIDAD

Análisis	Valores de Aceptación	Valor Obtenido	Cumple
Identificación Radioquímica	El valor de Rf. se corresponde con el patrón de Molibdato de sodio $\pm 5\%$	0,667	Si
Pureza Radioquímica	$\geq 95\%$	99%	Si
Identificación Radionucleídica	Presenta un fotopico principal con una energía de 739,50 KeV con una probabilidad de emisión del 12,12%	739,50 KeV (12,80%)	Si
Pureza Radionucleídica	$^{103}\text{Ru}/^{99}\text{Mo}$	$< 5 \times 10^{-5}$	Si
	$^{131}\text{I}/^{99}\text{Mo}$	$< 5 \times 10^{-5}$	Si
	$\sum \alpha / ^{99}\text{Mo}$	$< 6 \times 10^{-8}$	Si
	$\sum \gamma / ^{99}\text{Mo}$	$< 1 \times 10^{-4}$	Se informan 4 meses posteriores a la emisión del presente protocolo
	$\sum \beta / ^{99}\text{Mo}$	$< 6 \times 10^{-7}$	

Aprobado ☒ Rechazado ☐

Aprobado por:

Firma:

Farm. Marcelo BIRCHIO
Jefe División Control de
Calidad

Fecha:

DIOXITEK verifica que los patrones utilizados en la contrastación de equipos se encuentran calibrados durante el período de uso y que están trazados a patrones nacionales/internacionales. Los certificados que avalan los mismos se encuentran a disposición para su verificación.

DIOXITEK verifies that the standards used for contrasting the equipments are calibrated during the usage period and that they are traced to national/international standards. The certificates that are available for verification

ANEXO 5 - Certificado de análise do Molibdênio-99 para a amostra D

BL. 02

JSC "State Scientific Centre-
Research Institute of Atomic Reactors"
Division of Radionuclide Sources and Preparations,
9, Zapadnoye shosse, Dimitrovgrad, Ulyanovsk region,
433510, Russian Federation

Tel: (84235) 65656, 65699
Fax: (84235) 65658
E-mail: onp@niiar.ru
Internet: http://www.niiar.ru

**CERTIFICATE No. 5542
FOR RADIOACTIVE PREPARATION**

TITLE Molybdenum-99 (^{99}Mo)			
SERIAL NUMBER 16J11/63A-1	CONTRACT No. 0145/2014		
	ORDER No.		
CUSTOMER Comissao Nacional de Energia Nuclear, (CNEN/SP), Brazil			
	Specifications	Result of test	Measurement date
1 Appearance	Clear, colourless solution	Passed	
2 Radionuclide Identity	Main gamma ^{99}Mo - at 740 keV ^{99m}Tc - peak at 141 keV	Passed	
3 Radiochemical Identity ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$)	Rf=0,89±0,05	0.85	11.10.2016
Radiochemical Purity, %	≥95	97.9	11.10.2016
4 Total preparation volume, ml		32.6	11.10.2016
original stock, ml		30.6	
oxidant, ml		2.0	
5 Activity concentration, TBq/ml (Ci/ml)	≥0.013(0.35)	0.96 (25.9)	11.10.2016 (03:00 MSK)
6 Preparation activity, on 11.10.2016 (at 03:00 MSK), TBq (Ci)		31.2 (844)	
7 Radionuclide Purity, activity ratio, %	≥99.9	>99.9	*)
Gamma: $^{131}\text{I}/^{99}\text{Mo}$	≤ 5×10 ⁻³	2.8×10 ⁻⁴	
$^{103}\text{Ru}/^{99}\text{Mo}$	≤ 5×10 ⁻³	4.5×10 ⁻⁴	
$^{132}\text{Te}/^{99}\text{Mo}$	≤ 5×10 ⁻³	<2.0×10 ⁻⁶	
other gamma emitters) / ^{99}Mo (excluding ^{99m}Tc)	≤1×10 ⁻²	2.8×10 ⁻⁴	
Beta: (^{89}Sr + ^{90}Sr)/ ^{99}Mo	≤ 6×10 ⁻⁵	**)	
Alpha: total alpha emitters / ^{99}Mo	≤ 1×10 ⁻⁷	**)	
8 ^{99}Mo Specific activity (not carrier added), Ci / g ^{99}Mo	≥1000	Passed	
9 Solvent (NaOH) concentration, mol/l (titration)	0.2-0.25	0.2	11.10.2016
10 Oxidant (NaClO) concentration, mg/ml	64.5	Passed	
Additional information			
1 Preparation activity on 18.10.2016 at 10:00 GMT (13:00 MSK) is equal to 4.81 TBq (130 Ci)			
2 The preparation is loaded into stainless steel ampoule and stainless steel case			
3 *) Radionuclide Purity results are referred to 17.10.2016 at 12:00 MSK			
4 **) To be confirmed by further analysis of deferred samples			
5 Category of possible radiation hazard: 2			
6 Preparation activity on 11.10.2016 at 05:00 MSK is equal to 30.6 TBq (827 Ci)			
The preparation is loaded into the shipping packing The preparation complies with the Specifications being in force, and the terms of the Contract		UK 20 No.02/2011	
Quality Assurance Manager	N.V.Lyalyushkin		Date 11.10.2016

ANEXO 6 - Certificado de análise do Índio-111

Indium (In-111) Chloride – DRN4901
First Batch Release Certificate

Batch /Lot: 25847

RESULTS OF ANALYSIS

QUALITY CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	RESULT	METHOD
Appearance			
Clarity	Clear	Clear	Visual
Colour	Colourless	Colourless	Visual
Visible particles	Practically free from visible particles	Practically free from visible particles	Visual
Identity			
Gamma spectrum	Peaks at 171 and 245 KeV	Peaks at 171 and 245 KeV	Gamma spectrometry
Specific radioactivity	No carrier added	No carrier added	No carrier added (not tested)
Radioactivity per vial	Declared value $\pm$ 10% at ART	$\leq \pm$ 10% at ART	Ionization chamber
Radioactive concentration	333 – 407 MBq/ml at ART	401 MBq/ml at ART	Ionization chamber
Radiochemical purity	$\geq$ 99 %	100.0%	TLC
Radionuclidic purity In-110 ¹	$\leq$ 0.3 %	0.02%	Gamma spectroscopy
Metallic impurities			
Cd	$\leq$ 0.40 μ g/ml	0.138 μ g/ml	ICP-AES
Cu	$\leq$ 0.15 μ g/ml	0.014 μ g/ml	ICP-AES
Fe	$\leq$ 0.60 μ g/ml	0.019 μ g/ml	ICP-AES
Index metallic impurities (Cu, Cd, Pb, Ni, Zn, Fe)	$\leq$ 0.45	0.09	ICP-AES
pH	1.5 – 1.9	1.7	Potentiometry
Sterility	sterile	sterile	Parametric release
Endotoxins	$\leq$ 25 IU/vial	<0.06 IU/vial	LAL test

¹At first use: 6.00 AM (CET) after 44 h from End of Bombardment (EOB)

Initials QP:

ANEXO 7 - Certificado de análise do Iodo-131

JSC "State Scientific Centre
Research Institute of Atomic Reactions"
Division of Radionuclide Sources and Preparations,
9, Zapadnoye shosse, Dimitrograd, Ulyanovsk region,
433510, Russian Federation

Tel.: (84235) 65556, 65699
Fax: (84235) 65658
E-mail: onp@niar.ru
Internet: http://www.niar.ru

**CERTIFICATE No. 5527
FOR RADIOACTIVE PREPARATION**

TITLE		<i>Iodine-131 (¹³¹I), sodium iodide</i>	
SERIAL NUMBER	<i>37-1</i>	CONTRACT No.	<i>076/15</i>
		ORDER No.	
CUSTOMER <i>Comissao Nacional de Energia Nuclear, (CNEN/SP), Brazil</i>			
		Specifications	Result of test
			Measurement date
1	Appearance	transparent colorless liquid	<i>Passed</i>
2	Preparation volume, ml		<i>15.5</i>
3	Activity concentration, GBq/ml (Ci/ml)	$\geq 74(2)$	<i>222.5 (6.01)</i>
4	Preparation activity, GBq (Ci)		<i>3449 (93.2)</i>
5	Radiochemical Purity, %	≥ 95.0	<i>99.98</i>
6	¹³¹ I Specific activity (not carrier), GBq/mg I (Ci/mg I)	$\geq 222 (6)$	<i>Passed</i>
7	Radionuclidic Purity, %	≥ 99.9	<i>99.96</i>
8	Chemical purity,*) $\mu\text{g/ml}$		<i>27.09.2016</i>
	Te	≤ 5	
	Pb	≤ 0.5	
	As	≤ 5	
	Cu	≤ 0.25	
	Si	≤ 20	
	Fe	≤ 2.0	
9	Solvent (NaOH) concentration, mol/l	$0.005-0.05$	<i>0.03</i>
10	pH *)	$8-12$	
<p>Additional information</p> <p>1 Preparation activity on 05.10.2016 at 11:00 GMT (14:00 MSK) is equal to 1850 GBq (50 Ci)</p> <p>2 The preparation is loaded into glass vial and capsule No.10</p> <p>3 *) Assured by the production procedure</p> <p>4 Category of possible radiation hazard: 2</p> <p>5 Preparation activity on 28.09.2016 at 11:00 MSK is equal to 3424 GBq (92.5 Ci)</p>			
The preparation is loaded into the shipping packing		<i>УКТИВ(У)-96-7 № 010</i>	
The preparation complies with the Specification being in force and the terms of the Contract			
Quality Assurance Manager		<p><i>3,22 05/10/2016</i></p> <p><i>3,83 03/10/2016</i></p>	
		<p>Date <i>28.09.2016</i></p>

N. V. Lyalyushkin

ANEXO 8 - Certificado de análise do Lutécio-177

IDB Radiopharmacy bv

 ^{177}Lu -Lutetiumchloride

Certificate of Analysis

Activity Reference Date : 6th of October 2016

Batch number : 06102016A2

Date of analysis : 6th of October 2016

Analysed by : T. Beerens

Results of analysis

Parameter	Specification	Method	Result	(A)ccept/ (R)eject
Appearance	Clear colourless solution in 10 ml glass vial with rubber stopper, packed in lead container	Visually	Conform	A
Labelling	Date and batch number comply	Visually	Conform	A
Specific Activity	≥ 500 GBq/mg (*)	MvO-10	957 GBq/mg	A
pH	1 – 2	MvO-02	1.4	A
Chloride test	Positive	MvO-11	Positive	A
Radionuclidic identity ^{177}Lu	Positive	MvO-03	Positive	A
Radionuclidic impurities	^{177m}Lu : $\leq 0.05\%$ (*) Other radioisotopes: $\leq 0.01\%$ (*)	MvO-03	^{177m}Lu : 0.00757 % Other: ≤ 0.01 %	A
Radiochemical identity	Positive	MvO-08	Positive	A
Radiochemical purity	$\geq 99\%$ $^{177}\text{Lu}^{3+}$	MvO-08	99.89 %	A
Endotoxines	< 10 EU/ml	MvO-07	< 10 EU/ml	A

(*) These values are valid on Activity Reference Time

Administrative controls	
Documents (Charge protocol, Isolator checklist, Sterilization record, Particle counting print, Distribution report, Historical Log Report) are present, complete and signed	A

QC Approval

Final result: Approved / Rejected

Name QC-operator: T. Beerens

Signature: *T. Beerens*Date: *06 Oct 2016*Intermediate QP Release for use of ^{177}Lu -LutetiumchlorideName QP: *J. Vinu*Signature: *[Signature]*Date: *06 OCT 2016*

ANEXO 9 - Certificado de análise do Tálzio-201

Thallous (TI-201) Chloride – DRN8101
Batch Release Certificate

Batch /Lot: 26305

RESULTS OF ANALYSIS:

QUALITY CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	RESULT	METHOD
Appearance			
Clarity	Clear	Clear	Visual
Colour	Colourless	Colourless	Visual
Visible particles	Practically free from visible particles	Practically free from visible particles	Visual
Identity			
Gamma spectrum	Peaks at 135 and 167 KeV	Peaks at 135 and 167 KeV	Gamma spectrometry
pH	For information only	5.0	Electrometric. det
Radionuclidic purity	> 99 %	>99%	Gamma spectrometry
TI-200 at ART	≤ 10 kBq/MBq	3.1 kBq/MBq	Gamma spectrometry
TI-202 at ART	≤ 5 kBq/MBq	2.9 kBq/MBq	Gamma spectrometry
Absence of Pb-201	No peak at 231 KeV	No peak at 231 KeV	Gamma spectrometry
Absence of Pb-203	No peak at 279 KeV	No peak at 279 KeV	Gamma spectrometry
Radiochemical purity	> 99 %	99.9 %	Electrophoresis
Radioactive conc. (ART)	> 70 MBq/ml	1749 MBq/ml	Ionisation chamber
Copper	< 5 µg/370 MBq	<5 µg/370 MBq	Colour reaction
Iron	< 5 µg/370 MBq	<5 µg/370 MBq	Colour reaction
Thallium	< 2 µg/370 MBq	1.4 µg/370 MBq	Spectrophotometry
Sterility	Sterile	Sterile	Must meet parametric requirements

S.S. -80- 8103

Initials Manager QC:

IP