AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Estudo de metodologias de controle de qualidade do Mo-99 utilizado no preparo de geradores Mo-99/Tc-99m

Daphne de Souza Said

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

Orientador:

Prof. Dr. João Alberto Osso Junior

Coorientadora:

Profa. Dra. Margareth M. N. Matsuda

São Paulo

2016

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

Estudo de metodologias de controle de qualidade do Mo-99 utilizado no preparo de geradores Mo-99/Tc-99m

Daphne de Souza Said

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

Orientador:

Prof. Dr. João Alberto Osso Junior

Coorientadora:

Profa. Dra. Margareth M. N. Matsuda

Versão Corrigida

Versão Original disponível no IPEN

São Paulo

2016

Dedico este trabalho aos meus pais
Andréa e Mamud, à minha irmã Aline e
aos meus avós Alda e André.

Agradecimentos

Agradeço...

Aos meus pais Andréa e Mamud por todo amor, apoio, incentivo e compreensão durante toda a minha vida e, principalmente, durante o período desse trabalho. Agradeço por vocês terem nos ensinado (a mim e à minha irmã), desde cedo, o valor do estudo e do trabalho; e por todo investimento que vocês fizeram na nossa educação. Vocês são meus maiores exemplos!

À minha irmã Aline pela amizade e cumplicidade de toda uma vida. Obrigada por estar ao meu lado nos momentos bons e ruins e por ser mais um exemplo de coragem e determinação, que eu tanto admiro.

Aos meus avós Alda e André por todo amor e carinho que sempre me deram e por serem os melhores avós que uma pessoa poderia ter.

Ao meu orientador Dr. João Alberto Osso Junior, por todos os ensinamentos, pela paciência e pela amizade. Agradeço muito pela oportunidade de realizar esse trabalho e por toda a ajuda prestada, mesmo de tão longe, sempre com bom humor, receptividade e alegria.

À minha coorientadora Dra. Margareth Mie Nakamura Matsuda, pelos ensinamentos e por todo o apoio. Agradeço muito pela boa vontade com que ela assumiu a coorientação desse trabalho e pelo tempo e energia dedicados à execução e ao aprimoramento desse projeto.

À minha grande amiga Dra. Tânia de Paula Brambilla, que cumpriu múltiplos papéis durante esses últimos anos, como o de psicóloga conselheira ao de orientadora nº 3. Faltam palavras para agradecer por todos os momentos difíceis em que ela me ajudou, por todos os ensinamentos, por todos os conselhos e também pelos muitos momentos de alegria. Obrigada por ter se tornado parte fundamental desse trabalho e, principalmente, pela grande amizade.

A Geraldo Alves, pelo fornecimento das amostras de ⁹⁹Mo e por toda paciência e ajuda prestadas durante esse trabalho.

À Patrícia e ao Zé, por toda ajuda e paciência prestadas durante as análises por ICP-OES.

A Carlos Felgueiras e a Peterson Squair por toda ajuda com a espectrometria gama.

À equipe de proteção radiológica do CR, em especial a Olavo e a Eduardo Gerulles.

À Dra. Neuza Fukumori por toda ajuda e apoio.

A todos os funcionários do CR que me ajudaram durante essa jornada. Em especial à Regina Bezerra, Renato, Nestor, Carneiro, Luis Alberto, Lorena, Fátima e Nelly.

À Dra. Elita Fontenele Urano de Carvalho e ao Dr. José Augusto Perrotta pela colaboração e pelo fornecimento de materiais durante esse trabalho.

À Dra. Ana Maria P. L. Gordon pela oportunidade de estágio pelo programa PAE e por todos os ensinamentos.

Às minhas antigas companheiras de salinha, Josi, Graciela e Carla pela hospitalidade, amizade e pelos ensinamentos. E também aos atuais companheiros de salinha, Renata, Maria Ângela, Martha, Arian, Marcelo, Amanda e Vanessa.

A Lucas Soares, pela grande amizade, incentivo, apoio e carinho. Agradeço pelo companheirismo nos momentos de tristeza e por todos os momentos felizes, que me ajudaram a seguir em frente na realização desse trabalho.

À minha querida amiga e companheira de IPEN, Amanda Mendes, por toda amizade, incentivo, risadas e momentos de descontração durante esses últimos anos.

Ao meu querido amigo e companheiro de IPEN, Everton Bonturim, por sempre me fazer rir e por sempre me motivar a seguir em frente com a vida acadêmica.

À minha querida amiga Mariana El-Corab por todo o companheirismo e hospitalidade no início do mestrado, pelas conversas, pelo incentivo e pela amizade.

Às minhas grandes amigas, Mariana, Lígia e Elisa, pelas palavras de apoio e pela amizade duradoura, desde os tempos da quinta série.

Aos meus queridos primos Marina, Fafá, Camila, Maneco, Meirinho, Daniel e Gi Joe, pela amizade e apoio sempre.

A Valdi Craveiro Bezerra por todas as palavras de incentivo, pelo apoio e pela amizade.

Às minhas amigas e companheiras do curso de radiofarmácia do Einstein, Daniane, Bruna (agora companheira de IPEN) e Karin. Agradeço por todos os momentos alegres e por todo o incentivo.

Aos meus professores de química da Universidade de Brasília, em especial à Dra. Sílvia Dias, ao Dr. José Alves Dias e ao Dr. Jurandir Rodrigues, pela oportunidade de estágio como aluna de IC. Um agradecimento especial à Dra. Andreia Alves da Costa por me ensinar os primeiros passos em um laboratório de química.

Aos meus colegas do curso de química da UnB, Thayna, Grazi, Carla, Karlla, Everaldo, Raphaela, Ana, Maria Cecília, Julia, Gabriela, Giovane e a todos os outros que me acompanharam e que, apesar da distância, serão sempre lembrados com carinho.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares e ao Centro de Radiofarmácia, pela infraestrutura oferecida para a realização desse trabalho.

À Comissão Nacional de Energia Nuclear, pela concessão da bolsa de mestrado.

“Se podes olhar, vê. Se podes ver, repara.”

José Saramago

ESTUDO DE METODOLOGIAS DE CONTROLE DE QUALIDADE DO ^{99}Mo UTILIZADO NO PREPARO DE GERADORES $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Daphne de Souza Said

RESUMO

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é o radionuclídeo mais utilizado em medicina nuclear. No Brasil os geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ são produzidos exclusivamente pelo Centro de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP, com ^{99}Mo importado de diferentes fornecedores. O ^{99}Mo ($t_{1/2} = 66 \text{ h}$), por ser um produto de fissão do ^{235}U , pode conter impurezas radionuclídicas prejudiciais à saúde humana. Dessa forma, para que o gerador seja utilizado de forma segura, é necessário que o ^{99}Mo seja avaliado por ensaios de controle de qualidade e atenda à alguma especificação descrita em farmacopeia. A Farmacopeia Europeia (FE) apresenta monografia, com parâmetros (identificação, pureza radioquímica e pureza radionuclídica), métodos de análise, e limites, para avaliação da qualidade da solução de [^{99}Mo] na forma de molibdato de sódio, que é utilizada como matéria-prima no preparo dos geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. No entanto, observa-se uma dificuldade na implementação e execução dos métodos por parte dos produtores de geradores, com pouca literatura sobre o assunto, provavelmente devido à falta de praticidade dos métodos propostos e à extensa lista de reagentes utilizados. Nesse trabalho foram avaliados vários parâmetros de qualidade do ^{99}Mo descritos na monografia da FE. Foram estudados métodos de separação do ^{99}Mo de suas impurezas radionuclídicas por extração em fase sólida (SPE) e por TLC. Após separação por SPE, foi proposta a quantificação de metais por ICP-OES para avaliar a porcentagem de retenção de Mo e a porcentagem de recuperação de Ru e Te e Sr em diversos tipos de cartuchos, em substituição ao uso de radiotraçadores. Observou-se que a marca de cartucho de SPE para separação do ^{99}Mo recomendada pela FE apresentou baixa recuperação para Ru, quando comparado aos outros cartuchos de troca aniônica disponíveis no mercado. Amostras de ^{99}Mo de diferentes fornecedores mundiais foram analisadas. Observou-se que é possível realizar a quantificação de ^{103}Ru em amostras de ^{99}Mo mesmo com tempos de decaimento acima de 4 semanas. Um método alternativo de separação do ^{99}Mo do ^{131}I por TLC apresentou resultados promissores. Não foi feita a quantificação das impurezas radionuclídicas emissoras beta e alfa. Todas as amostras analisadas apresentaram resultados dentro das especificações da FE para pureza radioquímica (>95%) e pureza radionuclídica.

STUDY OF METHODOLOGIES FOR QUALITY CONTROL OF ^{99}Mo USED IN $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ GENERATORS

Daphne de Souza Said

ABSTRACT

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ is the most used radionuclide in nuclear medicine. In Brazil, the $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators are exclusively produced by Radiopharmacy Center at IPEN-CNEN/SP, by importing ^{99}Mo from different suppliers. ^{99}Mo ($t_{1/2} = 66 \text{ h}$) is a fission product of ^{235}U and it can have radionuclidic impurities that are prejudicial for human health. For safe use of generators, it is necessary to perform the evaluation of ^{99}Mo by quality control tests in order to assess if ^{99}Mo complies with the specifications. The European Pharmacopoeia (EP) presents a monograph for evaluation of the quality of the [^{99}Mo] solution as sodium molybdate, that is used as raw material for $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator's production, including specification parameters (identification, radiochemical purity and radionuclidic purity), analysis methods and limits. However, it has been observed difficulties on the execution and implementation of these methods by the generator's producers, with a few literature about this subject, probably due to complexity of the proposed methods. In this work, many quality control parameters of ^{99}Mo described in the EP monograph were evaluated. Separation methods for ^{99}Mo from its radionuclidic impurities by solid phase extraction (SPE) and TLC were studied. After SPE separation, the quantification of metals by ICP-OES to evaluate the percentage of retention of Mo and the percentage of recovery of Ru, Te and Sr using different types of cartridges were proposed, replacing radiotracers use. It was observed that the specific type of SPE cartridge recommended by the EP for separation of ^{99}Mo presented low recoveries for Ru, compared to other available anion exchange SPE cartridges. ^{99}Mo samples from different worldwide suppliers were analyzed. It was observed that quantification of ^{103}Ru in ^{99}Mo samples with decay time higher than 4 weeks is possible. An alternative method for separation of ^{131}I from ^{99}Mo showed promising results by TLC. The quantification of beta and alpha emitters radionuclidic impurities was not performed. All analysed samples presented results that comply with EP specifications for radiochemical purity (>95%) and for radionuclidic purity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
2 JUSTIFICATIVA.....	21
3 OBJETIVOS.....	22
4 REVISÃO DA LITERATURA.....	23
4.1 Tecnécio-99m.....	23
4.2 Gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	24
4.3 Propriedades físicas do ^{99}Mo	26
4.4 Química do Mo.....	27
4.4.1 Produtos de redução do Mo.....	30
4.4.2 Espécies químicas do Mo(VI) em função do pH da solução.....	30
4.5 Produtores de ^{99}Mo	31
4.6 Rotas de produção de ^{99}Mo	35
4.6.1 Produção de ^{99}Mo por fissão nuclear do ^{235}U em reatores heterogêneos.....	35
4.6.2 Produção de ^{99}Mo por ativação neutrônica de ^{98}Mo	40
4.6.3 Produção de ^{99}Mo em aceleradores.....	42
4.7 Controle de qualidade do ^{99}Mo	43
4.7.1 Características e identificação.....	43
4.7.2 Pureza radioquímica.....	44
4.7.3 Pureza radionuclídica.....	44
4.7.4 Separação do ^{99}Mo para análise de impurezas radionuclídicas.....	46
4.8 Extração em fase sólida - SPE.....	48
4.9 Espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES).....	50
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	52

5.1 Infraestrutura.....	52
5.2 Materiais.....	52
5.2.1 Equipamentos e softwares.....	52
5.2.2 Materiais em geral.....	52
5.2.3 Reagentes.....	53
5.3 Métodos.....	54
5.3.1 Métodos de separação do ^{99}Mo para análise de impurezas radionuclídicas.....	55
5.3.1.1 Separação do ^{99}Mo por extração em fase sólida (SPE).....	55
5.3.1.1.a. Retenção de ^{99}Mo em cartuchos de SPE.....	58
5.3.1.1.b. Comportamento dos contaminantes do ^{99}Mo	59
5.3.1.2 Separação do ^{131}I do ^{99}Mo por cromatografia em camada delgada (TLC).....	63
5.3.2 Métodos de controle de qualidade do ^{99}Mo	65
5.3.2.1 Identidade radionuclídica.....	65
5.3.2.2 Aparência e medida do pH.....	65
5.3.2.3 Pureza radionuclídica.....	66
5.3.2.3.a. Cálculos dos limites de detecção e quantificação para o HPGe...	66
5.3.2.3.b. Análise de impurezas radionuclídicas em amostras de ^{99}Mo por espectrometria gama.....	69
5.3.2.3.c. Medida de Sr por ICP-OES como método alternativo à espectrometria de cintilação líquida.....	71
5.3.2.4 Pureza radioquímica.....	73
5.3.2.5 Pureza química.....	74
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	77
6.1 Métodos de separação do ^{99}Mo para análise de impurezas radionuclídicas.....	77

6.1.1 Separação do ^{99}Mo por extração em fase sólida (SPE).....	77
6.1.1.1 Retenção de ^{99}Mo em cartuchos de SPE.....	77
6.1.1.2 Comportamento dos contaminantes do ^{99}Mo	79
6.1.2 Separação do ^{131}I do ^{99}Mo por cromatografia em camada delgada (TLC).....	91
6.2 Métodos de controle de qualidade do ^{99}Mo	96
6.2.1 Identidade radionuclídica.....	96
6.2.2 Aparência e medida do pH.....	99
6.2.3 Pureza radionuclídica.....	100
6.2.3.1 Cálculo dos limites de detecção e quantificação para o HPGe.....	100
6.2.3.2 Análise de impurezas radionuclídicas em amostras de ^{99}Mo por espectrometria gama.....	101
6.2.3.3 Medida de Sr por ICP-OES como método alternativo à espectrometria de cintilação líquida.....	103
6.2.4 Pureza radioquímica.....	105
6.2.5 Pureza química.....	107
7 CONCLUSÕES.....	110
8 PRÓXIMAS ETAPAS.....	112
APÊNDICE A – Procedimento farmacopeico para separação do ^{99}Mo para determinação de impurezas emissoras gama por espectrometria gama.....	113
APÊNDICE B – Procedimento farmacopeico para determinação de ^{89}Sr e ^{90}Sr em ^{99}Mo por espectrometria de cintilação líquida.....	114
APÊNDICE C – Procedimento farmacopeico para determinação da atividade total referente a emissores alfa em ^{99}Mo por espectrometria alfa.....	116
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	118

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – <i>Kits</i> liofilizados produzidos no IPEN-CNEN/SP e suas respectivas aplicações em medicina nuclear.....	24
TABELA 2 – Principais energias das emissões gama provenientes do decaimento do ^{99}Mo e suas abundâncias.....	27
TABELA 3 – Espécies de Mo(VI) predominantes em solução aquosa.....	29
TABELA 4 – Principais reatores envolvidos na produção de ^{99}Mo e os respectivos países em que estão localizados, tipo de alvo, ano de comissionamento e ano previsto de desligamento	34
TABELA 5 - Características das reações nucleares de produção de ^{99}Mo em reator.....	41
TABELA 6 - Reações nucleares para produção de ^{99}Mo ou de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em aceleradores de partículas.....	42
TABELA 7 – Valores de pureza radionuclídica para emissores alfa, beta e gama e seus respectivos métodos de quantificação.....	45
TABELA 8 – Características físicas das impurezas radionuclídicas do ^{99}Mo de fissão e seus respectivos radiotraçadores.....	47
TABELA 9 - Cartuchos de SPE e suas características.....	56
TABELA 10 – Cartuchos de SPE selecionados para o experimento I (soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) e seus respectivos meios.....	60
TABELA 11 – Cartuchos de SPE selecionados para o experimento II (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te), seus respectivos meios e o número de cartuchos avaliados em cada condição (n).....	61
TABELA 12 – Cartuchos de SPE selecionados para o experimento III (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo e $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Ru, Te, Sr e I), seus respectivos meios e o número de cartuchos avaliados em cada condição (n).....	61
TABELA 13 – Parâmetros instrumentais utilizados no espectrômetro ICP-OES.....	63
TABELA 14 - Distância de cada posição de contagem ao detector de HPGe.....	68

TABELA 15 - Equações utilizadas para o cálculo da eficiência do detector, em função da energia gama de interesse, para as seis posições de contagem, considerando-se amostras de geometria pontual.....	68
TABELA 16 - Impurezas radionuclídicas emissoras gama do ^{99}Mo e seus respectivos $T_{1/2}$, rendimento cumulativo de fissão, energia gama principal e abundância do gama principal.....	70
TABELA 17 – Amostras analisadas no ICP-OES para determinação de impurezas químicas e suas respectivas origens, data de produção, volume, fração e fator de diluição final.....	75
TABELA 18 – Elementos químicos analisados por ICP-OES, as respectivas linhas de emissão utilizadas e as equações e coeficientes de correlação linear (R^2) obtidos.....	76
TABELA 19 – Retenções de ^{99}Mo em cartuchos de SPE em três meios distintos.....	78
TABELA 20 – Retenções de Mo (%) obtidas no experimento I (soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) e os respectivos cartuchos e meios estudados.....	79
TABELA 21 – Retenções de Mo (%) obtidas no experimento II (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) e os respectivos cartuchos e meios estudados.....	82
TABELA 22 – Retenções de Mo (%) obtidas no experimento III (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo e $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Ru, Te, Sr e I) e os respectivos cartuchos e meios estudados.....	89
TABELA 23 – Tempo de meia-vida física ($T_{1/2}$) médio do ^{99}Mo , desvio padrão (s) e número de amostras medidas (n) para cada fornecedor.....	99
TABELA 24 – Características da solução de [^{99}Mo] molibdato de sódio dos quatro fornecedores do CR do IPEN: diluente, oxidante e pH final da solução.....	100
TABELA 25 – Limites de detecção (LD) e limites de quantificação (LQ) calculados para as principais impurezas radionuclídicas emissoras gama do ^{99}Mo para fonte pontual, na posição 5 (a 21,7 cm de distância do detector) com tempo de contagem de 1 h.....	100
TABELA 26 – Impurezas radionuclídicas encontradas em amostras de ^{99}Mo e suas respectivas atividades, em porcentagem da atividade total da amostra na data da produção.....	102
TABELA 27 – Limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) para Sr no espectrômetro ICP-OES.....	103

TABELA 28 – Concentrações dos elementos pela concentração do Mo (mg.L⁻¹) obtidas pela análise por ICP-OES de amostras dos quatro fornecedores do CR do IPEN

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Esquema de decaimento do par $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	25
FIGURA 2 – Representação do processo de eluição em um gerador cromatográfico $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	26
FIGURA 3 – Reações do Mo.....	28
FIGURA 4 – Oxo-espécies do Mo(VI).	28
FIGURA 5 – Fração molar das espécies químicas predominantes do Mo(VI) em função do pH da solução.....	31
FIGURA 6 – Esquema com as principais reações nucleares para produção de ^{99}Mo e de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de forma direta.....	35
FIGURA 7 – Curva de rendimento de fissão em função do número de massa dos produtos de fissão para nêutrons térmicos em ^{235}U	36
FIGURA 8 – Alvo de dispersão de LEU utilizado na produção de ^{99}Mo na CNEA, Argentina (a) e alvo anular de folha de LEU (com folha exposta) comparado a um típico alvo de dispersão de HEU (b).....	37
FIGURA 9 – Etapas do procedimento de SPE.....	49
FIGURA 10 – Esquema dos componentes do equipamento de ICP-OES...	51
FIGURA 11 – Cartuchos de SPE. Da esquerda para a direita: Sep-Pak Accel Plus QMA Light, Sep-Pak Silica Plus Long, Maxi-Clean SCX 600 mg, Sep-Pak Alumina-N Plus Long, Maxi-Clean Alumina-A 1800 mg e Sep-Pak Alumina-B Plus Long.....	55
FIGURA 12 – Cartuchos de SPE. Da esquerda para a direita: Oasis MAX 1cc vac. cart., Strata XL-A, Strata Screen-A, Strata X-A, Maxi-Clean IC-OH e Strata X-C.....	55
FIGURA 13 – Representação da fita cromatográfica utilizada para separação do ^{131}I do ^{99}Mo	64
FIGURA 14 – Detector de HPGe, modelo GX1518, acoplado a sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., EUA.....	66
FIGURA 15 – Esquema representativo das posições de contagem disponíveis no detector de HPGe.....	67
FIGURA 16 – Espectrômetro de emissão óptica por plasma indutivamente acoplado (ICP-OES), modelo Varian Vista – MPX, da Agilent, EUA.....	72

FIGURA 17 – Representação da fita cromatográfica utilizada no controle radioquímico.....	74
FIGURA 18 – Comparação das retenções médias de ^{99}Mo (%) nos cartuchos de SPE estudados, em três meios: em solução de molibdato de sódio de pH 5,5 (sol. carga 1); em HCl pH 1,5 (sol. carga 2) e em mistura de ácido acético glacial e H_2O_2 de pH 2 (sol. carga 3).....	78
FIGURA 19 – Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento I (soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de solução aquosa de pH 5,5 (carga 1).....	80
FIGURA 20 – Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento I (soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de HCl pH 1,5 (carga 2).....	80
FIGURA 21 – Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento I (soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de ácido acético e H_2O_2 (carga 3).....	81
FIGURA 22 – Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento II (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de HCl pH 1,5 (carga 2).....	82
FIGURA 23 – Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento II (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de ácido acético e H_2O_2 (carga 3).....	83
FIGURA 24 – Recuperações (%) das impurezas Ru, Sr e Te e de Mo em meio HCl pH 1,5 (carga 2) obtidas no experimento III (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo e $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Ru, Te, Sr e I) e os respectivos cartuchos estudados.....	90
FIGURA 25 – Recuperações (%) das impurezas Ru, Sr e Te e de Mo em meio de ácido acético e H_2O_2 (carga 3) obtidas no experimento III (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo e $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Ru, Te, Sr e I) e os respectivos cartuchos estudados.....	90
FIGURA 26 - Perfil ^{99}Mo em fita de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70%.....	91
FIGURA 27 - Perfis do ^{131}I em fitas de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70% com atividade de 5,6 kBq (a), com atividade de 0,9 kBq (b) e com atividade de 16,5 kBq (c).....	92
FIGURA 28 – Perfil ^{99}Mo e ^{131}I de mesma atividade em fita de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70%.....	93
FIGURA 29 – Interferência do ^{99}Mo no perfil do ^{131}I (pontos destacados no gráfico) quando a atividade do ^{131}I encontra-se em torno de 0,03% da	

atividade de ^{99}Mo (a) e quando a atividade do ^{131}I encontra-se em torno de 0,07% da atividade de ^{99}Mo (b) em fita de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70%.....	94
FIGURA 30 – Perfis do ^{99}Mo e do ^{131}I , com atividade do ^{131}I em torno de 10% da atividade de ^{99}Mo (c) e com atividade do ^{131}I em torno de 3% da atividade de ^{99}Mo (d) em fita de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70%.....	95
FIGURA 31 – Curvas de decaimento obtidas das medidas dos segmentos 9 e 10 das fitas (c) e (d), respectivamente.....	96
FIGURA 32 – Espectro gama de amostra de ^{99}Mo	97
FIGURA 33 – Curvas de decaimento de ^{99}Mo proveniente da Argentina.....	97
FIGURA 34 – Curvas de decaimento de ^{99}Mo proveniente da Argentina (a) e da Rússia (b).....	98
FIGURA 35 – Curvas de decaimento de ^{99}Mo proveniente da África do Sul (a e b) e da Nordion (c e d).....	98
FIGURA 36 – Curvas de calibração e as respectivas equações da reta obtidas para o cálculo de LD e LQ do Sr no espectrômetro ICP-OES.....	103
FIGURA 37 – Perfis $^{99}\text{MoO}_4^{2-}/^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ em fita de sílica gel em suporte de Al utilizando-se solução de Na_2CO_3 $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ como fase móvel, para amostra da Argentina (a) e África do Sul (b).....	106

LISTA DE ABREVIATURAS

AECL – *Atomic Energy of Canada Limited*

ANSTO – *Australian Nuclear Science and Technology Organisation*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BR-2 – *Belgian Reactor-2*

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CINR Rossendorf – *Central Institute for Nuclear Research Rossendorf*

CNEA – *Comisión Nacional de Energía Atómica*

CR – Centro de Radiofarmácia

FE – Farmacopeia Europeia

GSI – *Gamma-Service Group International*

HEU – *Highly Enriched Uranium* (Urânio de alto enriquecimento)

HFR – *High Flux Reactor*

HPGe – *High Purity Germanium detector* (Detector de germânio hiperpuro)

IAEA – *International Atomic Energy Agency*

ICP-MS – *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* (Espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado)

ICP-OES – *Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry* (Espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado)

IRE – *Institute for Radioisotopes*

JAERI – *Japan Atomic Energy Research Institute*

LD – Limite de Detecção

LEU – *Low Enriched Uranium* (Urânio de baixo enriquecimento)

LQ – Limite de Quantificação

NIST – *National Institute of Standards and Technology*

NRU – *National Research Universal Reactor*

NTP – *Nuclear Technology and Products Division*

OPAL – *Open Pool Australian Light Water Reactor*

PET – *Positron Emission Tomography* (Tomografia por emissão de pósitron)

RF – Radiofrequência

RL – Reagentes Liofilizados

RMB – Reator Multipropósito Brasileiro

ROI – Região de interesse

ROSATOM – *The State Atomic Energy Corporation, Russia*

SPE – *Solid Phase Extraction* (Extração em fase sólida)

SPECT – *Single Photon Emission Computed Tomography* (Tomografia computadorizada por emissão de fóton único)

TLC – *Thin Layer Chromatography* (Cromatografia em camada delgada)

USP – *United States Pharmacopoeia* (Farmacopeia Americana)

1. INTRODUÇÃO

A medicina nuclear pode ser definida como uma especialidade médica que utiliza as propriedades nucleares de diversos radioisótopos para diagnóstico e terapia de patologias. De todos os procedimentos realizados em medicina nuclear, mais de 90% são diagnósticos por imagem (OSSO Jr. et al., 2012). Nesse tipo de procedimento o paciente recebe uma dose de um radiofármaco, fármaco composto por uma molécula, peptídeo, anticorpo, entre outros, que possui afinidade por algum órgão ou tecido específico, acoplado a um radionuclídeo. O radiofármaco carrega o radionuclídeo até o tecido ou órgão alvo, de onde emite fótons, por exemplo, que ao serem detectados, formam imagens funcionais (SAHA, 2003; ARAÚJO, 2005).

As técnicas tomográficas utilizadas em medicina nuclear permitem construir imagens tridimensionais dos órgãos e tecidos de interesse por meio da obtenção de imagens planares em diferentes ângulos ao redor do paciente e posterior reconstrução das mesmas para formação da imagem em 3-D. Os dois tipos de exames tomográficos empregados nessa modalidade médica são o SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography* – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único) e o PET (*Positron Emission Tomography* – Tomografia por emissão de pósitron). Essas técnicas variam no tipo de radiação emitida pelo radiofármaco utilizado. A técnica mais utilizada é o SPECT, que utiliza radionuclídeos emissores de radiação gama, como por exemplo, ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{67}Ga e ^{111}In (SAHA, 2003).

Atualmente, dentre os exames diagnósticos realizados em medicina nuclear, mais de 80% das imagens são obtidas através do radionuclídeo ^{99m}Tc , o que corresponde a mais de 30 milhões de procedimentos diagnósticos por ano pelo mundo (AHMAD et al., 2014; OSSO Jr et al., 2012). Os dois procedimentos mais comuns em que esse radioisótopo é utilizado são a imagem de perfusão miocárdica e a imagem de metástase óssea (IAEA, 2010).

O ^{99m}Tc ($T_{1/2} = 6,02$ h) libera energia na forma de radiação gama na transição para o seu estado isomérico de energia mais baixa, ^{99}Tc ($T_{1/2} = 2 \times 10^5$ anos) e um dos modos de produção é por meio do decaimento do seu pai ^{99}Mo ($T_{1/2} = 66$ h). Suas características físicas e químicas são ideais para a utilização

em medicina nuclear diagnóstica: tempo de meia-vida físico relativamente curto ($T_{1/2} = 6,02$ h); decaimento por emissão de radiação gama pura de baixa energia (140 keV), não emitindo dessa forma radiação particulada (α ou β^-); possibilidade do metal atingir diversos estados de oxidação, dando origem a complexos com diferentes números de coordenação (ARAÚJO, 2005; MARQUES et al., 2001). Essa última propriedade garante que o ^{99m}Tc possa marcar os mais diversos tipos de reagentes liofilizados (RL), o que justifica sua tão ampla utilização (MARQUES et al., 2001).

O radionuclídeo ^{99}Mo tem grande importância em medicina nuclear por ser utilizado na preparação de geradores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Os geradores cromatográficos $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ em que é utilizado ^{99}Mo de fissão tem sido a fonte mais utilizada de ^{99m}Tc por apresentarem alta concentração radioativa de ^{99m}Tc , serem de fácil manuseio e pela possibilidade de serem transportados a longas distâncias, permitindo a extração de ^{99m}Tc diariamente por um período de até duas semanas em clínicas e hospitais (IAEA, 2014; LE, 2014; IAEA, 2013).

O ^{99}Mo pode ser obtido de diversas maneiras tanto em reator nuclear quanto em aceleradores de partículas, no entanto, o ^{99}Mo produzido por fissão é o que apresenta a maior atividade específica (maior que 370 TBq.g^{-1} de Mo), característica que resulta na alta concentração radioativa do ^{99m}Tc eluído (IAEA, 2013).

O ^{99}Mo produzido por fissão ($^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$) é preferencialmente obtido em reatores de pesquisa com um rendimento de cerca de 6,1% (IAEA, 2013). Por meio dessa reação nuclear, mais de 200 radionuclídeos são produzidos. O alvo de U é então dissolvido e o ^{99}Mo é separado dos outros produtos de fissão e purificado por meio de processos cromatográficos, obtendo-se ao final do processo o ^{99}Mo na forma de $\text{Na}_2^{99}\text{MoO}_4$ (molibdato de sódio) (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014). Por ser a principal matéria-prima no preparo dos geradores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, é de extrema importância que a qualidade do ^{99}Mo molibdato de sódio seja garantida tanto pelos produtores de ^{99}Mo quanto pelos produtores de geradores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, por meio de um controle de qualidade rotineiro.

2. JUSTIFICATIVA

A medicina nuclear vem evoluindo constantemente no Brasil, sendo responsável por 2 milhões de procedimentos médicos por ano, considerando apenas os procedimentos que fazem uso do ^{99m}Tc (SBMN, 2014).

No Brasil, os geradores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ são produzidos exclusivamente pelo Centro de Radiofarmácia (CR) do IPEN-CNEN/SP, com ^{99}Mo importado de diferentes fornecedores, como Argentina, África do Sul, Canadá e Rússia.

O ^{99}Mo , por ser um produto de fissão do ^{235}U , pode estar acompanhado por uma série de radionuclídeos altamente prejudiciais para a saúde humana. Dessa forma, para que o gerador seja utilizado de maneira segura, é necessário que o ^{99}Mo passe por um rigoroso controle de qualidade, incluindo análises de purezas química, radioquímica e radionuclídica. Os limites para as impurezas estão estabelecidos pela Farmacopeia Europeia (FE), que ainda recomenda os métodos para a realização dessas análises. O controle de qualidade da matéria-prima também é uma exigência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a concessão do registro do gerador.

Embora existam métodos descritos de controle de qualidade do ^{99}Mo , observa-se uma dificuldade de implementação por parte dos produtores de geradores, provavelmente devido à falta de praticidade dos métodos e pela extensa lista de reagentes utilizados. Apesar disso, há a possibilidade de se adotar outras metodologias desde que validadas e aprovadas pelas autoridades competentes. Por esse motivo, estudos referentes ao controle de qualidade do ^{99}Mo são importantes para que essa metodologia possa ser implementada no CR do IPEN-CNEN/SP, já que esse controle ainda não é realizado rotineiramente. Além disso, espera-se que essa metodologia possa ser adaptada futuramente para a rotina de controle de qualidade do ^{99}Mo que será produzido no novo Reator Multipropósito Brasileiro (RMB) (OECD, 2014).

3. OBJETIVOS

Esse trabalho tem como principal objetivo desenvolver e adaptar a metodologia de controle de qualidade do ^{99}Mo utilizado como matéria-prima no preparo dos geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ produzidos no IPEN-CNEN/SP.

Objetivos específicos:

- ✓ Avaliar métodos de separação do ^{99}Mo de suas principais impurezas radionuclídicas;
- ✓ Avaliar amostras de ^{99}Mo de diferentes fornecedores quanto à pureza radionuclídica, pureza radioquímica e pureza química.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Tecnécio-99m

O tecnécio foi descoberto em 1937 por Carlo Perrie e Emilio Gino Segrè. Seu nome se origina do adjetivo grego *technetos* ou artificial, pelo fato do tecnécio ter sido o primeiro elemento químico preparado artificialmente. É um metal da segunda série de transição pertencente à família 7B, localizado entre os elementos Mo e Ru e entre os elementos Mn e Re. Seus isótopos conhecidos vão do ^{90}Tc ao ^{110}Tc e são todos radioativos. Entre eles existem oito pares de isômeros nucleares: núclídeos que se diferenciam apenas pelo seu conteúdo energético, destacando-se o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, por sua aplicação em medicina nuclear diagnóstica (ARAÚJO, 2005).

As propriedades nucleares do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (emissão de radiação gama pura de 140 keV e $T_{1/2}$ de 6,02 h) possibilitam a obtenção de imagens cintilográficas de qualidade e sua química versátil permite que esse metal se complexe com diversos tipos de reagentes liofilizados, ou kits liofilizados (RL). Essas características juntamente com a praticidade de obtenção do $^{99\text{m}}\text{Tc}$, por meio do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, faz com que esse isótopo seja amplamente utilizado em medicina nuclear.

O IPEN-CNEN/SP iniciou a produção rotineira dos geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ no Brasil no ano de 1981, com tecnologia própria (ACAR, 1987). Além do gerador, o IPEN-CNEN/SP também produz 15 tipos de RL, como apresentado na TAB. 1.

TABELA 1. *Kits* liofilizados produzidos no IPEN-CNEN/SP e suas respectivas aplicações em medicina nuclear (IPEN).

Kit liofilizado	Aplicação em medicina nuclear
Dextran 70 (DEX 70-TEC)	Estudo do sistema linfático
Dextran 500 (DEX 500-TEC)	Estudo do sistema linfático e pesquisa de linfonodo sentinela
Ácido diisopropiliminodiacético (DISI-TEC)	Cintilografia hepatobiliar
Ácido dimercaptosuccínico (DMSA-TEC)	Cintilografia renal
Ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA-TEC)	Cintilografia renal e cerebral
Etilenodicisteína (CIS-TEC)	Estudo da função renal
Etilenodicisteína dietil éster (ECD-TEC)	Estudo de perfusão cerebral
Estanho coloidal (TIN-TEC)	Cintilografia hepato-esplênica
Fitato de sódio (FITA-TEC)	Cintilografia hepática e pesquisa de nódulo sentinela
Glucoheptonato de cálcio (GLUCO-TEC)	Cintilografia renal e cerebral
Macroagregado de soroalbumina humano (PUL-TEC)	Cintilografia pulmonar
Metileno difosfonato de sódio (MDP-TEC)	Cintilografia óssea
Pirofosfato de sódio (PIRO-TEC)	Cintilografia óssea, diagnóstico do enfarte agudo do miocárdio e marcação de hemácias "in vivo"
Soroalbumina humano (SAH-TEC)	Pool sanguíneo e ventriculografia
Metoxiisobutilisonitrila (MIBI-TEC)	Imagem cardíaca, avaliação de perfusão do miocárdio e detecção de tumores de mama e para tireoide

4.2. Gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Geradores de radionuclídeos baseiam-se na relação decaimento-crescimento entre um radionuclídeo pai, com $T_{1/2}$ longo, e um radionuclídeo filho, com $T_{1/2}$ curto (SAHA, 2003). No caso do par $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, o ^{99}Mo ($T_{1/2} = 66$ h) decai por emissão β^- a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (87,5%) e a ^{99}Tc (12,5%). O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6$ h) decai por transição isomérica a ^{99}Tc ($T_{1/2} = 2,1 \times 10^5$ anos), emitindo um fóton gama de 140 keV. O ^{99}Tc , por sua vez, decai por emissão β^- para o nuclídeo estável ^{99}Ru .

(BOYD, 1982). A FIG. 1 mostra o esquema de decaimento desses radionuclídeos. O equilíbrio estabelecido entre ^{99}Mo e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (neste caso, transiente) é o que viabiliza a fabricação do gerador (BOYD, 1982).

FIGURA 1. Esquema de decaimento do par $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (BOYD, 1982).

O primeiro gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi desenvolvido em 1958 por Walter Tucker e Margaret Greene no *Brookhaven National Laboratory*, EUA. Os dois cientistas trabalhavam no desenvolvimento de um gerador com o par $^{132}\text{Te}/^{132}\text{I}$ quando notaram a presença de uma impureza, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Os cientistas descobriram que essa impureza estava sendo gerada pelo radionuclídeo ^{99}Mo , que acompanhava o ^{132}Te , por apresentarem comportamentos químicos similares. Percebendo a semelhança entre os pares $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ e $^{132}\text{Te}/^{132}\text{I}$, os cientistas desenvolveram o primeiro gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, com ^{99}Mo adsorvido em uma coluna de óxido de alumínio ou alumina (Al_2O_3) e posterior eluição do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em HNO_3 0,1 mol.L⁻¹ (OSSO Jr. et al., 2012).

O primeiro uso clínico desse gerador foi feito no *Argonne Cancer Hospital*, Chicago, EUA e ao final da década de 60, geradores comerciais já estavam disponíveis. Esses geradores utilizavam ^{99}Mo produzido pela fissão do ^{235}U e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gerado era eluído com solução aquosa de NaCl 0,9% (OSSO Jr. et al., 2012). Esse tipo de gerador se mostrou tão eficiente que atualmente ainda é o mais utilizado.

Nesse tipo de gerador o ^{99}Mo , na forma de molibdato (MoO_4^{2-}), é introduzido e permanece adsorvido na alumina contida em uma coluna de vidro ou de plástico. Essa coluna cromatográfica fica contida em uma blindagem de chumbo para proteção radiológica e a embalagem externa do gerador é então fechada deixando apenas uma entrada, por onde é possível conectar um frasco

contendo solução salina (NaCl 0,9%), e uma saída, por onde se conecta um frasco à vácuo (OLIVEIRA et al., 2006).

Após um período de crescimento ideal de aproximadamente 24 h, o gerador pode ser eluído com rendimento teórico máximo de ^{99m}Tc (ARAÚJO, 2005). Durante a eluição, a solução salina percorre a coluna cromatográfica, onde ocorre uma reação de troca iônica de íons Cl^- por íons $^{99m}\text{TcO}_4^-$, sendo coletado no frasco à vácuo somente o ^{99m}Tc na forma de solução de pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$), enquanto o $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ permanece adsorvido à coluna de alumina. O processo de eluição que ocorre em um gerador cromatográfico $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ está representado na FIG. 2.

FIGURA 2. Representação do processo de eluição em um gerador cromatográfico $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (ALMEIDA, 2015).

4.3. Propriedades físicas do ^{99}Mo

Existem 35 núclídeos de molibdênio. Apenas sete ocorrem naturalmente e possuem massas atômicas de 92, 94, 95, 96, 97, 98 e 100, sendo o ^{100}Mo o único núclídeo instável, com $T_{1/2}$ de 8×10^{18} anos e decaimento β -duplo para ^{100}Ru . O ^{98}Mo é o núclídeo de maior abundância natural, 24,1%, enquanto que o ^{100}Mo conta com apenas 9,6% (IAEA, 2013).

O ^{99}Mo é obtido artificialmente por meio da fissão nuclear do ^{235}U ou por irradiação de alvos de ^{98}Mo ou ^{100}Mo . A detecção e a medida da atividade do ^{99}Mo é feita tipicamente por meio da técnica de espectrometria gama com detector de germânio hiperpuro (HPGe). Durante seu decaimento por β^- , também

ocorre emissão de raios γ . Na TAB. 2 estão listadas as principais energias das emissões gama provenientes do decaimento do ^{99}Mo e suas abundâncias.

TABELA 2. Principais energias das emissões gama provenientes do decaimento do ^{99}Mo e suas abundâncias (THE LUND/LBNL NUCLEAR DATA SEARCH).

Energia γ (keV)	Abundância (%)	Tipo de decaimento
40,58	1,050	β^-
140,51	89,430	β^-
158,78	0,019	β^-
162,37	0,012	β^-
181,06	5,990	β^-
249,03	0,004	β^-
366,42	1,191	β^-
380,13	0,010	β^-
411,49	0,015	β^-
457,60	0,008	β^-
528,70	0,057	β^-
620,03	0,002	β^-
621,77	0,026	β^-
739,50	12,130	β^-
777,92	4,260	β^-
822,97	0,133	β^-
960,75	0,095	β^-
1001,34	0,006	β^-

4.4. Química do Mo

O molibdênio é um metal do grupo 6 pertencente à segunda série de transição, localizado verticalmente entre os elementos Cr e W e, horizontalmente, entre os elementos Nb e Tc. Seu estado de oxidação varia entre (-2) a (+6), sendo os estados (+4), (+5) e (+6) os mais comuns. Possui uma estereoquímica variada, com números de coordenação variando de 4 a 8, sendo capaz de formar compostos tanto bi quanto polinucleados, contendo ligações Mo-Mo e ligantes tipo ponte. É capaz de formar complexos com um grande número de ligantes orgânicos e inorgânicos, mostrando uma preferência por átomos doadores de elétrons como O, S, F e Cl (IMOA).

O molibdênio ocorre na natureza principalmente como o mineral molibdenita, MoS_2 . Esse mineral é convertido em MoO_3 por ignição em contato com o ar e, a partir de seu óxido, é possível obter diversos compostos de partida como molibdato de sódio e de amônio e Mo metálico na forma de pó, como esquematizado na FIG. 3 (IMOA).

FIGURA 3. Reações do Mo (IMOA).

O MoO_3 se dissolve facilmente em meio básico formando o íon tetraédrico molibdato, MoO_4^{2-} . De forma geral, quando em solução, o Mo se encontra na forma desse ânion oxigenado de estado de oxidação (+6), com um oxigênio terminal ou com um oxigênio como ligante tipo ponte, como representado na FIG. 4 (COTTON e WILKINSON, 1976; SCADDEN e BALLOU, 1960; IMOA).

FIGURA 4. Oxo-espécies do Mo(VI) (IMOA).

A formação dessas espécies é consequência da polarização das moléculas de água pelos cátions altamente carregados, o que leva à liberação de

prótons e à formação de ligações múltiplas com o oxigênio, representada pela Eq. 1.

A formação do óxido hidratado $\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ pode ocorrer em soluções fortemente ácidas (COTTON e WILKINSON, 1976). Quando em soluções levemente ácidas o íon molibdato pode sofrer condensações dando origem a poliânions. Os polimolibdatos (produtos de condensação) são estruturas formadas por ligações de poliedros contendo átomos de molibdênio (VI) coordenados a 6 ou 4, ou até mesmo 5 átomos de oxigênio. Quando em solução aquosa, os íons molibdato e polimolibdato se encontram em equilíbrio. As espécies formadas, bem como os cristais obtidos dessas soluções, são dependentes do pH e da concentração, como mostrado na TAB. 3 (IMOA).

TABELA 3. Espécies de Mo(VI) predominantes em solução aquosa (IMOA).

pH	Concentração de Mo (mol.L^{-1})	Espécies de Mo(VI)
>7	Todas	$[\text{MoO}_4]^{2-}$
5-6	$>10^{-3}$	$[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$
3-5	$>10^{-3}$	$[\text{Mo}_8\text{O}_{26}]^{4-}$
0,9	$>10^{-3}$	Precipitação de MoO_3

Os íons molibdato formam suspensões quando em meio orgânico. No caso de alcoóis e cetonas, é possível aumentar essa solubilidade ao substituir os contra-íons de sódio e de amônio por cátions de alquil-amônio (IMOA).

Existem ainda os heteropolimolibdatos, espécies contendo átomos de elementos diferentes incorporados por octaedros do tipo $[\text{MoO}_6]$. O heteroátomo se liga aos átomos de oxigênio do octaedro, podendo apresentar coordenação tetraédrica ou octaédrica. Muitas espécies de heteropolimolibdatos são solúveis em solventes orgânicos oxigenados (IMOA).

O íon molibdato forma sais solúveis em água com metais alcalinos e com o íon amônio, enquanto que com a maioria dos outros cátions dá origem a sais insolúveis, como o PbMoO_4 , que podem ser usados para determinação gravimétrica do Mo (COTTON e WILKINSON, 1976).

4.4.1. Produtos de redução do Mo

Molibdatos(VI) são oxidantes fracos; diferentemente dos cromatos(VI), primeiro elemento do grupo 6 (IMOA; SCADEN e BALLOU, 1960). Os produtos de redução do molibdato em solução aquosa dependem do pH e do agente redutor utilizado :

- Em soluções alcalinas, molibdatos podem ser reduzidos por ditionito de sódio para molibdênio azul, mistura de óxidos de Mo(VI)-Mo(V);
- Em HCl ou H₂SO₄ diluídos, molibdatos podem ser reduzidos por SnCl₂ para espécies de Mo(V), de cor marrom. Em HCl concentrado, ocorre a formação da espécie [MoOCl₅]²⁻, de cor verde;
- Com agentes redutores mais fortes, como Zn, ocorre redução para uma espécie hidratada de Mo(III);
- Compostos de Mo(II) e de estados de oxidação mais baixos são estabilizados por ligações Mo-Mo ou por ligantes insaturados, como a carbonila;
- Pode ser reduzido por agentes redutores comuns como Zn, SnCl₂, SO₂ e hidrazina. Em soluções neutras ou levemente ácidas pode ocorrer uma moderada redução do Mo(VI) para o estado (III), ou ainda, formação de “molibdênio azul” – produto de redução intermediário.

4.4.2. Espécies químicas do Mo(VI) em função do pH da solução

A formação de complexos mononucleares de Mo(VI) ocorre em concentrações abaixo de 10⁻⁴ mol.L⁻¹. Acima dessa concentração, as espécies polinucleares são encontradas na faixa de pH de 2 a 6,5. A natureza das espécies polinucleares formadas depende do pH da solução e da concentração de Mo(VI) (LEE et al., 2011).

As reações do Mo(VI) em solução aquosa podem ser entendidas como reações de complexação entre o íon molibdato (MoO₄²⁻) e o íon H⁺. Como a concentração do íon H⁺ em solução alcalina é extremamente baixa, a maior parte do Mo(VI) se encontra na forma do íon MoO₄²⁻ quando em pH maior que 6 (LEE et al., 2011). Em pH menor que 6, as reações de complexação e polimerização entre

ânions molibdato e íons H^+ resultam na formação de diversas espécies polinucleares como $Mo_7O_{23}OH^{5-}$, $Mo_7O_{22}(OH)_2^{4-}$ e $Mo_7O_{21}(OH)_3^{3-}$. Abaixo de pH 4, espécies neutras como o H_2MoO_4 podem ser encontradas. Com o aumento da concentração do íon H^+ em pH abaixo de 2, a formação de complexos polinucleares positivamente carregados como $H_3MoO_4^+$ e $H_6Mo_2O_8^{2+}$ começa a ocorrer (LEE et al., 2011). A FIG. 5 mostra a fração molar correspondente às espécies químicas do Mo(VI) em função do pH da solução.

FIGURA 5. Fração molar das espécies químicas predominantes do Mo(VI) em função do pH da solução (LEE et al., 2011).

4.5. Produtores de ^{99}Mo

De acordo com a OECD (2014), a demanda global de ^{99m}Tc é suprida quase em sua totalidade pela produção de ^{99}Mo de alta atividade específica por

meio da fissão nuclear do ^{235}U , principalmente por nove reatores nucleares de pesquisa: o *National Research Universal reactor* (NRU) no Canadá, o *High Flux Reactor* (HFR) na Holanda, o *Belgian Reactor-2* (BR2) na Bélgica, o *Osiris* (desligado em 16/12/2015) na França e o *Safari-1* na África do Sul, o LVR-15 na República Tcheca, o *Maria Research Reactor* na Polônia, o *Open Pool Australian Light Water Reactor* (OPAL) na Austrália e o RA-3 na Argentina. Após a irradiação nesses reatores, o processamento do alvo para separação e purificação do ^{99}Mo é feito em seis instalações industriais: a *MDS Nordion* no Canadá, a *Covidien/Mallinckrodt* na Holanda, o *Institute for Radioisotopes* (IRE) na Bélgica, a *Nuclear Technology and Products Division* (NTP) na África do Sul, a *Australian Nuclear Science and Technology Organisation* (ANSTO) na Austrália e a *Comisión Nacional de Energía Atómica* (CNEA/INVAP) na Argentina e por fim, o ^{99}Mo é distribuído para os produtores de geradores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pelo mundo. Estima-se que a demanda global de ^{99}Mo atualmente seja de 10000 Ci por semana na data de referência, ou seja, 6 dias após o final da produção (OECD, 2014).

Entre os anos de 2002 a 2010, com a recomendação do congresso americano pelo uso de tecnologias de alvos de urânio de baixo enriquecimento (*low enriched uranium* – LEU), ou seja, menor que 20% de enriquecimento em ^{235}U , como uma iniciativa global de combate ao terrorismo nuclear, as tecnologias de produção de ^{99}Mo baseadas na conversão de urânio de alto enriquecimento (*highly enriched uranium* - HEU) para LEU em reatores de pesquisa heterogêneos passaram por grandes avanços (LE, 2014).

Dentre os principais reatores produtores de ^{99}Mo , seis utilizam apenas alvos de HEU, ou seja, maior ou igual a 20% de enriquecimento em ^{235}U . Com exceção do reator *Safari-1*, o qual utiliza alvos com 45% e com 19,75% de enriquecimento (IAEA, 2013), e os reatores OPAL e RA-3, os quais utilizam alvos de LEU, todos os outros produtores fazem uso de alvos com mais de 93% de enriquecimento (OECD, 2014; IAEA, 2013).

A conversão de alvos de HEU para LEU causa impacto na cadeia de fornecimento de ^{99}Mo em termos de custos, por conta dos maiores volumes de rejeitos produzidos, e também em termos de produtividade, já que as capacidades de irradiação e de processamento diminuem. No entanto, todos os países produtores concordaram com a conversão (BARANCZYK et al., 2015). Além

disso, de acordo com IAEA (2013), não existe nenhuma razão técnica que impeça que quantidades adequadas de ^{99}Mo possam ser produzidas por meio de alvos de LEU no futuro.

Outra desvantagem do uso de alvos de LEU é o alto nível de tungstênio (W) presente no alvo, o que influencia na qualidade do ^{99}Mo obtido, dependendo do processo de recuperação utilizado. A presença de íons WO_4^{2-} e a impureza radionuclídica ^{188}Re , decorrente da ativação neutrônica de W, causam sérios problemas no processo de preparo de geradores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, bem como no uso das soluções de [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] pertecnetato de sódio (LE, 2014).

Além da tendência em converter as tecnologias de produção de ^{99}Mo baseadas em HEU para LEU, há também uma preocupação mundial com o suprimento de ^{99}Mo desde a crise de abastecimento ocorrida entre os anos de 2008 a 2010 (OSSO Jr. et al., 2012).

A crise iniciou-se em 2007 com a extensão do período de desligamento do reator NRU por 24 dias além do planejado devido aos problemas regulatórios. Em 2008, um desligamento planejado do reator HRF também foi estendido devido aos problemas no sistema de resfriamento, ficando fechado de agosto de 2008 a fevereiro de 2009. Nesse mesmo ano, o IRE sofreu uma interrupção de agosto a novembro devido aos problemas de vazamento de ^{131}I . Ainda em dezembro de 2008, ocorreu uma interrupção do NRU e em maio de 2009 o reator sofreu um desligamento prolongado até agosto de 2010. O HFR passou por outra interrupção no período de fevereiro a setembro de 2010. Os reatores BR-2 e Safari-1 funcionaram normalmente durante esse período e mesmo com a cooperação entre os produtores, esses eventos culminaram em cancelamentos e atrasos nos serviços de medicina nuclear (OSSO Jr. et al., 2012; IAEA, 2010).

A fragilidade da cadeia de fornecimento do ^{99}Mo é resultante da dependência a poucos reatores de pesquisa produtores de ^{99}Mo , sendo que a maior parte desses reatores já possuem mais de 40 anos e, por estarem se aproximando do fim de sua vida útil (em geral, 50 anos), necessitam de ciclos de manutenção regulares e a frequência das interrupções não planejadas torna-se cada vez maior (BARANCZYK et al., 2015). Na TAB. 4 estão listados os nove principais reatores responsáveis pela irradiação de ^{235}U para produção de ^{99}Mo juntamente com suas localidades, tipo de alvo, ano do início de operação e o ano previsto de desligamento.

TABELA 4. Principais reatores envolvidos na produção de ^{99}Mo e os respectivos países em que estão localizados, tipo de alvo, ano de comissionamento e ano previsto de desligamento (WELSH et al., 2015; OECD, 2014; IAEA RRDB SEARCH) .

Reator	Localização	Alvo	Ano de comissionamento	Ano de desligamento
Osiris	França	HEU	1966	2015
NRU	Canadá	HEU	1957	2016 ¹
HFR	Holanda	HEU	1961	2024
BR-2	Bélgica	HEU	1961	2026
Safari-1	África do Sul	HEU/LEU	1965	2030
LVR-15	República Tcheca	HEU	1957	2028
MARIA	Polônia	HEU	1974	2030
OPAL	Austrália	LEU	2006	2055
RA-3	Argentina	LEU	1967	2027

HEU – High Enriched Uranium

LEU – Low Enriched Uranium

1 – Desligamento previsto em maio de 2016, mas ficando como reserva, no caso de imprevisto, até 2018.

Com as datas de desligamento já estabelecidas, a pressão para o desenvolvimento de novas infraestruturas que possam substituir esses reatores aumenta. Essa situação está despertando o interesse de diversos países para a produção de ^{99}Mo .

Uma das soluções do problema de abastecimento de ^{99}Mo para o Brasil será pela construção do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB). O empreendimento já conta com tipo de alvo a ser utilizado e rota de dissolução definidos, adotando-se alvos de LEU Al_x e rota básica. A capacidade de produção prevista é de 37 TBq (1000 Ci) (6 dias após o final da produção) por semana (OECD, 2014).

No ano de 2015, o CR do IPEN, único centro produtor de geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ do Brasil, comercializou 19034 geradores, totalizando 773,45 TBq (20904,2 Ci) de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, chegando-se a uma média de 16,11 TBq (435,5 Ci) por semana (REGO, 2016). Sabendo-se que 87,5% das emissões β^- do ^{99}Mo dão origem ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$, estima-se que a demanda de ^{99}Mo do CR no ano de 2015 tenha sido em torno de 18,5 TBq (500 Ci) por semana, ou seja, metade da capacidade de produção prevista para o RMB.

Estima-se que a conclusão da implantação do reator ocorra em 2021 e que o Brasil atinja a autossuficiência na produção de ^{99}Mo (CNEN)

4.6. Rotas de produção de ^{99}Mo

O ^{99}Mo para uso em medicina nuclear, assim como o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, pode ser produzido de diversas maneiras tanto em aceleradores de partículas quanto em reator nuclear. A FIG. 6 apresenta um esquema com as possíveis reações nucleares para produção de ^{99}Mo e de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. A rota mais utilizada é a de fissão do ^{235}U em reatores de pesquisa heterogêneos (IAEA, 2013).

FIGURA 6. Esquema com as principais reações nucleares para produção de ^{99}Mo e de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de forma direta (IAEA, 2013).

4.6.1. Produção de ^{99}Mo por fissão nuclear do ^{235}U em reatores heterogêneos

A reação de fissão nuclear do ^{235}U em reatores de pesquisa heterogêneos é a principal rota de produção de ^{99}Mo comercial. A reação representada por $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$, apresenta rendimento em torno de 6,1%, um dos rendimentos mais elevados (IAEA, 2013). Na FIG. 7 é apresentada a curva de rendimento de fissão em função do número de massa dos produtos obtidos, para nêutrons térmicos em ^{235}U .

FIGURA 7. Curva de rendimento de fissão em função do número de massa dos produtos de fissão para nêutrons térmicos em ^{235}U .

O processo de produção do ^{99}Mo por essa rota inicia-se pela irradiação de alvos sólidos contendo ^{235}U . Após cerca de uma semana de irradiação, o alvo é digerido em solução ácida ou alcalina e o ^{99}Mo é recuperado por meio de uma série de processos de extração e purificação (IAEA, 2013). Em geral, para cada tipo de alvo, existe um processo de dissolução recomendado. Atualmente, todos os produtores de ^{99}Mo fazem uso da dissolução alcalina.

Alvos de dispersão de urânio-alumínio (UAl_x) tanto de HEU quanto de LEU tem sido amplamente utilizados para produção de ^{99}Mo pelo mundo. Esse tipo de alvo apresenta uma densidade de urânio (ou carga de urânio) variando entre 2,5 a 3,0 g.cm^{-3} para alvos de LEU e $\leq 1,6 \text{ g.cm}^{-3}$ para alvos de HEU, e em geral, é revestido por placas de Al de cerca de 0,3 mm. Alvos de dispersão de LEU Al_x são utilizados rotineiramente na Argentina, na Austrália e na África do Sul e a produção de ^{99}Mo pela Covidien/Mallinckrodt e pela IRE é baseada em alvos de dispersão de HEU Al_x (IAEA, 2013). A FIG. 8 (a) mostra uma fotografia de um alvo de dispersão de LEU utilizado na produção de ^{99}Mo na CNEA, Argentina.

FIGURA 8. Alvo de dispersão de LEU utilizado na produção de ^{99}Mo na CNEA, Argentina (a) e alvo anular de folha de LEU (com folha exposta) comparado a um típico alvo de dispersão de HEU (b) (IAEA, 2013).

Alvos de liga de U-Al revestidos com Al também são uma opção para a produção de ^{99}Mo . Esse tipo de alvo é fabricado pela *Atomic Energy of Canada Limited* (AECL) utilizando HEU e possuem a mesma constituição das varetas de HEU que eram utilizadas como combustível no reator *NRU* antes da conversão. Caso esses alvos de HEU fossem substituídos por alvos de LEU com as mesmas dimensões e geometria, a atividade de ^{99}Mo obtida seria menor. A magnitude dessa diminuição seria determinada pela densidade de ^{235}U do alvo de LEU comparado ao alvo de HEU (IAEA, 2013).

Outro tipo de alvo para produção de ^{99}Mo é o alvo de folha de LEU, desenvolvido pelo *Argonne National Laboratory*. A carga de urânio desse tipo de alvo é de aproximadamente 19 g.cm^{-3} . O alvo consiste em uma fina folha de urânio ($100 - 150 \text{ }\mu\text{m}$ de espessura) prensada entre duas folhas de Ni ($15 \text{ }\mu\text{m}$ de espessura) ou de Al ($40 \text{ }\mu\text{m}$ de espessura), utilizadas como barreiras de recuo. O alvo ainda é contido em um revestimento tubular de Al. As folhas de Ni ou Al ao redor do alvo evitam que a folha de LEU se funda ao revestimento de Al durante a irradiação (IAEA, 2013).

Após a irradiação, a folha é removida do revestimento tubular de Al para processamento químico e o revestimento é então descartado como rejeito sólido de baixa atividade. A remoção do revestimento de Al do alvo, antes da dissolução, diminui o tempo de processamento e o volume de rejeitos quando comparado a alvos de dispersão de LEU. Esse tipo de alvo é processado pelo

método do *LEU Cintichem Modificado*, desenvolvido em *Argonne*, o qual envolve dissolução em HNO_3 . A FIG. 8 (b) apresenta uma fotografia de um alvo anular de folha de LEU comparado a um típico alvo de dispersão de HEU.

Apenas cerca de 30 alvos de folha de LEU foram irradiados pelo mundo até hoje. Irradiações bem sucedidas foram feitas na Argentina, na Indonésia, na Austrália e nos EUA. Apesar disso, esse tipo de alvo ainda não é fabricado de acordo com um padrão ou especificação industrial aceito. Esse padrão deve ser desenvolvido e um programa de qualificação do alvo deve ser implementado antes de sua adoção para uso em larga escala. Além disso, o alvo de folha de LEU ainda não foi adaptado industrialmente para o processamento por digestão alcalina, adotado pela maioria dos produtores de ^{99}Mo . Duas opções para uso de alvos de folha de LEU em processos de digestão alcalina estão sendo desenvolvidos em *Argonne* (IAEA, 2013).

O *BATAN*, produtor de ^{99}Mo de pequena escala na Indonésia, planeja converter seus alvos de HEU para alvos de folha de LEU. O desenvolvimento das especificações do alvo de folha de LEU anular, seu método de fabricação, critérios do controle de qualidade e a transição de sua geometria anular para uma geometria de placa, como opção, estão em andamento na Universidade de Missouri, em *Argonne* e pela *Babcock & Wilcox*, EUA (IAEA, 2013).

Alvos de urânio metálico natural na forma de pastilhas eram utilizados pelo *Central Institute for Nuclear Research Rossendorf* (CINR Rossendorf), na Alemanha, para produção rotineira de ^{99}Mo durante os anos de 1963 a 1980. O alvo era dissolvido em HCl e o ^{99}Mo era separado utilizando-se coluna de alumina. Atualmente, pastilhas, discos ou fitas de urânio metálico com 5% de enriquecimento estão disponíveis comercialmente e poderiam ser empregados na produção de ^{99}Mo , em substituição aos alvos de U natural. A *Gamma-Service Group International* (GSG) desenvolveu um processo para dissolução de alvos de U metálico natural ou de enriquecimento extremamente baixo, o *LITEMOL*, que possui química idêntica ao processo utilizado no CINR Rossendorf. Esse processo, no entanto, ainda não foi utilizado em as pastilhas ou discos de U, com 5% de enriquecimento, disponíveis comercialmente (IAEA, 2013).

Alvos de UO_2 na forma de pastilhas foram utilizados na Austrália (ANSTO) e no Japão (JAERI) para produção de ^{99}Mo . Pastilhas com 1,8% de enriquecimento duplamente encapsuladas em Al, em uma configuração cilíndrica,

eram irradiadas em ANSTO na década de 1980. As pastilhas irradiadas eram então dissolvidas em HNO_3 concentrado e o ^{99}Mo era separado e purificado em colunas de alumina. Posteriormente o enriquecimento dessas pastilhas passou a 2,2%. Em ANSTO, essas pastilhas foram utilizadas até 2006, quando se iniciou a transição para alvos de LEU Alx. No JAERI esse tipo de pastilha foi utilizado em 1977, com um enriquecimento de 2,6% (IAEA, 2013).

A principal vantagem da rota de produção via fissão do ^{235}U é a obtenção de ^{99}Mo com alta atividade específica, maior que 370 TBq.g^{-1} de Mo ($>10000 \text{ Ci.g}^{-1}$) na data de referência (6 dias após o final da produção) (LE, 2014). Além disso, essa rota também apresenta alta taxa de produção de ^{99}Mo . A taxa de produção é determinada pela combinação de três fatores: o fluxo de nêutrons, a massa de ^{235}U contida no alvo e a seção de choque (MARCK et al., 2010).

As desvantagens são o alto custo do processo, a complexa separação do ^{99}Mo dos outros produtos de fissão, a geração de rejeitos em grandes quantidades e em altas atividades e a necessidade de um controle de qualidade do produto mais rigoroso, já que nesse processo vários outros produtos de fissão são produzidos (VUCINA et al., 2009).

Mesmo com todas as desvantagens, a reação $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ é a única que permite a obtenção de ^{99}Mo com atividade específica necessária para a fabricação do gerador cromatográfico de coluna de alumina, o tipo mais popular. A razão disso é que todas as outras reações nucleares empregadas na produção de ^{99}Mo , tanto em reator quanto em aceleradores, possuem seção de choque variando de centenas de milibarns a $<11,6$ barns, enquanto que a seção de choque da reação $^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$ é de 37 barns, considerando 6,1% de rendimento do ^{99}Mo (LE, 2014). A demanda por esse tipo de gerador fez com que muitos países desenvolvessem sua própria tecnologia de fabricação de geradores utilizando $(n,f)^{99}\text{Mo}$ importado, evitando assim os custos da implantação de um reator nuclear e das celas de separação dos produtos de fissão (VUCINA et al., 2009).

4.6.2. Produção de ^{99}Mo por ativação neutrônica de ^{98}Mo

A reação de ativação neutrônica de ^{98}Mo , representada por $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$, é feita pela irradiação de trióxido de molibdênio (MoO_3) ou de Mo metálico em abundância natural ou enriquecido em ^{98}Mo . A seção de choque da reação com nêutrons térmicos é de 0,13 barns, enquanto que com nêutrons epitérmicos chega a 6,7 barns (IAEA, 2013).

As principais vantagens dessa rota consistem na simplicidade e no baixo custo do processo: pouco processamento pós-irradiação é requerido e os rejeitos radioativos são produzidos em pouca quantidade e em baixa atividade (VUCINA et al., 2009). Os outros produtos de ativação produzidos decaem em um período razoavelmente curto de forma que tanto os rejeitos líquidos quanto os sólidos podem ser removidos das celas de processamento como rejeito de baixa atividade em um período de seis meses (IAEA, 2013).

Além disso, o uso de um alvo adequado, com níveis de tungstênio abaixo do detectável, permite que as impurezas radionuclídicas possam ser reduzidas ao mínimo. A irradiação do tungstênio produz ^{188}W , pela reação $^{186}\text{W}(n,\gamma)^{187}\text{W}(n,\gamma)^{188}\text{W}$, que decai por β^- para ^{188}Re (NIETO, 1998). O ^{188}Re é uma impureza de difícil separação do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ por conta da semelhança química dos dois elementos (IAEA, 2013).

A principal desvantagem é a baixa atividade específica do ^{99}Mo produzido: em torno de 37 GBq.g^{-1} de Mo (1 Ci.g^{-1}) para alvos com ^{98}Mo em abundância natural e em torno de 148 GBq.g^{-1} de Mo (4 Ci.g^{-1}) para alvos de alto enriquecimento em ^{98}Mo (IAEA, 2013). Essa característica faz com que o uso do $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ no preparo de geradores cromatográficos com coluna de alumina seja inviável. A capacidade de adsorção da alumina para ânions molibdato é de cerca de 20 mg de Mo por g de alumina (LE, 2014). Dessa forma, para adsorver altas atividades de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ seriam necessárias colunas contendo maior massa de alumina, o que resultaria em maiores volumes de eluição e, conseqüentemente, menor concentração radioativa de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Mesmo com a utilização de alvos com alto enriquecimento em ^{98}Mo , o $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ obtido não permite a produção de geradores cromatográficos com coluna de alumina, já que as colunas existentes

são projetadas para conter ^{99}Mo com atividade específica maior que 185 TBq.g^{-1} de Mo (5000 Ci.g^{-1}) (IAEA, 2013).

Para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ obtido do $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ outros métodos de separação foram desenvolvidos, além do cromatográfico. Dentre eles, a separação por sublimação e por extração. Geradores de extração e sublimação são dispositivos complexos em que a qualidade do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é dependente também da habilidade do operador (VUCINA et al., 2009).

Para utilização do $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$, uma melhor opção é oferecida pelo gerador cromatográfico do tipo gel. O gel de molibdato de zircônio ou titânio pode ser preparado de duas maneiras: o gel é preparado a frio com posterior irradiação (pré-formado) ou o Mo (na forma de MoO_3) é irradiado para depois ser usado na preparação do gel (pós-formado) (SUZUKI, 2009). Essa técnica permite aumentar o conteúdo de Mo na coluna, fornecendo maiores concentrações radioativas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (VUCINA et al., 2009).

A TAB. 5 mostra uma comparação das principais características das rotas de produção de ^{99}Mo em reator.

TABELA 5. Características das reações nucleares de produção de ^{99}Mo em reator (VUCINA et al., 2009).

	Ativação neutrônica de ^{98}Mo	Fissão nuclear de ^{235}U
Alvo	MoO_3 ou Mo metálico com ^{98}Mo natural ou enriquecido	^{235}U em abundância natural ou enriquecido
Reação	$^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$	$^{235}\text{U}(n,f)^{99}\text{Mo}$
Vantagens	Produção barata e simples; Pouco processamento pós-irradiação; Pouco resíduo e de baixa atividade; Impurezas radionuclídicas podem ser reduzidas ao mínimo. Controle de qualidade simples.	Produto obtido de alta atividade específica
Desvantagens	Produto obtido de baixa atividade específica ($< 37 \text{ GBq/g Mo}$)	Complexa separação do ^{99}Mo ; Geração de resíduos em grandes quantidades e em altas atividades. Requer um controle de qualidade mais elaborado.

4.6.3. Produção de ^{99}Mo em aceleradores

Além das reações em reatores, o ^{99}Mo também pode ser obtido por meio de reações nucleares em aceleradores. A obtenção direta de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ por meio da irradiação de alvos de Mo também é possível. Na TAB. 6 estão listadas as principais reações nucleares para produção de ^{99}Mo , ou de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de forma direta, em aceleradores de partículas (IAEA, 2013; VUCINA et al., 2009).

TABELA 6. Reações nucleares para produção de ^{99}Mo ou de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em aceleradores de partículas (IAEA, 2013; VUCINA et al., 2009).

Reação nuclear	Projétil
$^{235}\text{U}(\text{n},\text{f})^{99}\text{Mo}$	Prótons ou dêuterons (nêutrons produzidos por espalhamento)
$^{100}\text{Mo}(\text{n},2\text{n})^{99}\text{Mo}$	Prótons (nêutrons produzidos por espalhamento)
$^{100}\text{Mo}(\text{p},\text{pn})^{99}\text{Mo}$	Prótons
$^{100}\text{Mo}(\gamma,\text{n})^{99}\text{Mo}$	Elétrons (raios gama produzidos por <i>bremstrahlung</i>)
$^{100}\text{Mo}(\text{p},2\text{n})^{99\text{m}}\text{Tc}$	Prótons

Métodos baseados em fissão de ^{235}U em aceleradores foram propostos. Um dos métodos faz uso de um acelerador linear de prótons de alta potência para gerar um alto fluxo de nêutrons térmicos em alvos constituídos de múltiplos discos de folha de LEU. Esse método possibilitaria uma produção de ^{99}Mo em larga escala. O outro método proposto faz uso de um acelerador de baixa energia para geração de nêutrons via reação D,T (reação em que se utiliza um feixe de dêuterons irradiando alvos de trítio) para fissionar ^{235}U em alvos de LEU em solução. Nesse caso, a fissão pode também ocorrer por meio de nêutrons produzidos pela quebra induzida de D_2O por fótons em uma solução de LEU subcrítica (IAEA, 2013; LE, 2014).

Das reações nucleares que não envolvem fissão de U, destacam-se as reações que fazem uso de alvos de ^{100}Mo . Essas reações necessitam de alvos de alto enriquecimento: para produção de ^{99}Mo , um enriquecimento de 99% é suficiente enquanto que para a produção direta de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é necessário enriquecimento acima de 99,5% devido às reações laterais que podem gerar isótopos de Mo e de Tc de meia-vida física longa. Além disso, essas rotas de

produção também necessitam de tecnologias de reciclagem do ^{100}Mo contido no alvo, devido ao seu alto custo (LE, 2014).

Apesar de existirem diversas opções, nenhuma reação nuclear diferente da fissão é capaz de gerar ^{99}Mo de atividade específica razoavelmente alta ou moderada (LE, 2014).

4.7. Controle de qualidade do ^{99}Mo

Existem três monografias disponíveis com informações a respeito do controle de qualidade do ^{99}Mo utilizado no preparo de geradores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sendo que as três monografias consideram o uso de ^{99}Mo produzido pela fissão do ^{235}U . São elas: a Farmacopeia americana (USP – *United States Pharmacopoeia*), a Farmacopeia europeia (*European Pharmacopoeia*) e a Organização mundial de saúde (*World Health Organization*). A IAEA recomenda a adoção dos critérios da Farmacopeia europeia por essa ser mais rigorosa que a USP, dessa maneira ao satisfazer as especificações europeias, as especificações americanas também serão satisfeitas (IAEA, 2015).

O controle de qualidade do ^{99}Mo na forma de molibdato de sódio, segundo a Farmacopeia Europeia, é dividido em características, identificação, pureza radionuclídica e pureza radioquímica, e ensaios biológicos não são necessários.

Apesar de não ser um radiofármaco, e dessa forma não ser utilizado diretamente em pacientes, o ^{99}Mo molibdato de sódio é um precursor para a produção de radiofármacos. Dessa maneira, seu controle de qualidade torna-se fundamental para garantir a qualidade dos geradores e, portanto, dos radiofármacos resultantes.

4.7.1. Características e identificação

De acordo com a FE, a solução de ^{99}Mo molibdato de sódio deve apresentar aparência límpida e incolor. A identificação deve ser feita por meio do reconhecimento do principal fóton gama do ^{99}Mo , de 740 keV, por meio de espectrometria gama. O pico de 141 keV referente ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$ também deve ser visível. A identificação química do íon molibdato deve ser feita por meio da

comparação com o fator de retenção obtido por uma solução de referência e não-radioativa de molibdato de sódio. A revelação é feita por meio da aplicação de spray de solução de fenil-hidrazina (2 g.L^{-1}) em ácido acético glacial seguido de aquecimento a $100\text{-}105 \text{ }^{\circ}\text{C}$ por 5 min (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014).

4.7.2. Pureza radioquímica

A pureza radioquímica é expressa pela determinação da fração do radionuclídeo presente em uma forma química determinada ou de interesse. Para o preparo dos geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ utiliza-se como matéria-prima o radionuclídeo ^{99}Mo na forma química de molibdato de sódio em solução alcalina. Para se determinar a pureza radioquímica do $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio, a FE indica a técnica de cromatografia em camada delgada (TLC). Esse método se baseia na separação cromatográfica dos íons molibdato e pertecnetato de outras espécies químicas do Mo e do Tc. Segundo a FE, os íons molibdato e pertecnetato devem ser responsáveis por no mínimo 95 % da atividade total da amostra (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014).

4.7.3. Pureza radionuclídica

A pureza radionuclídica é determinada através da quantificação da fração da radioatividade total na forma do radionuclídeo desejado, no caso, ^{99}Mo . Para isso as atividades dos radionuclídeos contaminantes presentes na amostra devem ser determinadas. De acordo com a FE, para cada tipo de impureza radionuclídica existe um limite de atividade máxima permitida. Na TAB. 7 estão listados os valores de atividade máxima permitida na amostra para radionuclídeos emissores gama, beta e alfa e o método de quantificação utilizado, segundo a FE (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014):

TABELA 7. Valores de pureza radionuclídica para emissores alfa, beta e gama e seus respectivos métodos de quantificação (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014).

Radionuclídeo	Especificação	Método de quantificação
^{131}I , ^{103}Ru e ^{132}Te	5×10^{-3} % do total da radioatividade	Espectrometria gama
^{90}Sr e ^{89}Sr	6×10^{-5} % do total da radioatividade	Espectrometria de cintilação líquida
Outros radionuclídeos emissores gama diferentes de ^{99}Mo , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}I , ^{103}Ru e ^{132}Te	1×10^{-2} % do total da radioatividade	Espectrometria gama
Radionuclídeos emissores alfa	1×10^{-7} % do total da radioatividade	Espectrometria alfa

A FE recomenda a realização da análise por espectrometria gama tanto em um período próximo a data da produção, para quantificação das atividades de ^{131}I , ^{132}Te e ^{103}Ru , quanto após decaimento do ^{99}Mo (período de 4 a 6 semanas após a produção), para quantificação das atividades de outras impurezas radionuclídicas emissoras gama, as quais não são especificadas. Para ^{131}I , ^{132}Te e ^{103}Ru o limite aceito é de $5 \times 10^{-3}\%$ do total da radioatividade para cada radionuclídeo, separadamente. Já para as outras impurezas emissoras gama que podem estar presentes, o limite total é de 1×10^{-2} % do total da radioatividade, ou seja, a soma das atividades dessas impurezas não deve ultrapassar esse valor.

De acordo com a FE, a medida de ^{90}Sr e ^{89}Sr , emissores beta, deve ser realizada por meio da técnica de espectrometria de cintilação líquida e a soma das atividades relativas aos dois radionuclídeos não deve ultrapassar o valor de $6 \times 10^{-5}\%$ do total da radioatividade da amostra.

As impurezas radionuclídicas emissoras alfa não são especificadas pela FE, a qual recomenda apenas a medida total de radiação alfa na amostra por meio de espectrometria alfa. O valor máximo permitido para o total de impurezas emissoras alfa é de $1 \times 10^{-7}\%$ da atividade total da amostra.

4.7.4. Separação do ^{99}Mo para análise de impurezas radionuclídicas

De acordo com a literatura e com observações experimentais, as altas atividade do ^{99}Mo e do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ interferem nas medidas de algumas impurezas radionuclídicas do ^{99}Mo produzido por fissão (LYDON, 2010). A FE recomenda a separação do ^{99}Mo de ^{131}I , ^{103}Ru , ^{132}Te (impurezas emissoras gama), $^{89/90}\text{Sr}$ (impurezas emissoras beta) e da atividade total de impurezas emissoras alfa. As outras impurezas radionuclídicas emissoras gama podem ser medidas após o decaimento do ^{99}Mo , em um período de 4 a 6 semanas após a data de produção do gerador e por isso não necessitam de separação radioquímica.

A FE utiliza a técnica de extração em fase sólida (*solid phase extraction* – SPE) para a separação do ^{99}Mo de suas impurezas. Para estimar a recuperação das impurezas nos efluentes utilizam-se radiotraçadores, que são adicionados à solução carga em atividades conhecidas. Dessa forma, propõe-se que as atividades dos radiotraçadores e das impurezas nos efluentes sejam determinadas por espectrometria gama (^{131}I , ^{132}Te , ^{103}Ru), por espectrometria de cintilação líquida ($^{89/90}\text{Sr}$) e por espectrometria alfa e, levando em conta o tempo de decaimento, considera-se a recuperação do radiotraçador como sendo a mesma da impureza. Os radionuclídeos selecionados como radiotraçadores devem apresentar baixo rendimento de fissão para que eles não interfiram na detecção e medida dos núclídeos de interesse (LYDON, 2010).

Para ^{103}Ru , ^{131}I e $^{89/90}\text{Sr}$ utilizam-se como radiotraçadores os isótopos ^{106}Ru , ^{123}I e ^{85}Sr , respectivamente. Por ser um emissor beta puro, o ^{106}Ru é rastreado por meio do seu produto de decaimento, o ^{106}Rh .

Por apresentar um comportamento químico similar ao do ^{99}Mo no meio químico utilizado no método, a atividade do ^{132}Te é estimada pela medida do seu produto de decaimento, o ^{132}I , levando em conta os tempos de decaimento a partir da separação cromatográfica.

Apesar da FE não especificar as impurezas emissoras alfa que devem ser avaliadas, o método descrito faz uso dos radionuclídeos ^{242}Pu e ^{243}Am como radiotraçadores para estimativa da recuperação das impurezas emissoras alfa.

A vantagem do método farmacopeico é a possibilidade de se estimar as recuperações dos contaminantes e ainda quantificar as atividades das impurezas através de uma única técnica, por espectrometria gama (para os

emissores gama) e por espectrometria alfa (para os emissores alfa). A exceção são os emissores beta, os quais são quantificados por espectrometria de cintilação líquida, enquanto que sua recuperação é estimada por meio da espectrometria gama, já que o ^{85}Sr (utilizado como radiotraçador) é um emissor gama puro.

A desvantagem do método é a necessidade de se utilizar radiotraçadores, que além de aumentarem a exposição ao operador, ainda são de difícil obtenção. O ^{106}Ru é obtido comercialmente pelo processamento de alvos de ^{235}U de alto enriquecimento, utilizados na produção de ^{99}Mo (BLICHARSKA et al., 2013) e o ^{123}I é obtido em ciclotron. O ^{85}Sr é o radiotraçador utilizado de mais fácil obtenção, podendo ser obtido por ativação neutrônica em reator (BARRIO, 2010). Soluções de ^{106}Ru , ^{85}Sr , ^{242}Pu e ^{243}Am calibradas e certificadas pela NIST (*National Institute of Standards and Technology*) estão disponíveis no mercado pela *Eckert and Ziegler Isotopes Products* (LYDON, 2010). Na TAB. 8 estão relacionadas as impurezas radionuclídicas do ^{99}Mo e seus respectivos radiotraçadores.

Nos apêndices A, B e C são apresentados os procedimentos descritos na FE para determinação da pureza radionuclídica do ^{99}Mo .

TABELA 8. Características físicas das impurezas radionuclídicas do ^{99}Mo de fissão e seus respectivos radiotraçadores (THE LUND/LBNL NUCLEAR DATA SEARCH; EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014).

Impureza radionuclídica			Radiotraçador		
Radionuclídeo	$T_{1/2}$	Tipo de emissão	Radionuclídeo	$T_{1/2}$	Tipo de emissão
^{103}Ru	39,26 d	β^- , γ	$^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ *	373,59 d/ 29,80s	β^- / β^- , γ
^{131}I	8,02 d	β^- , γ	^{123}I	13,27 h	β^+ , γ , elétron auger
$^{132}\text{Te}/^{132}\text{I}$ *	3,20 d/ 2,30 h	β^- , γ / β^- , γ	–	–	–
^{89}Sr	50,53 d	β^-	^{85}Sr	64,84 d	γ
^{90}Sr	28,79 a	β^-	^{85}Sr	64,84 d	γ
Impurezas emissoras alfa	–	α	^{242}Pu ^{243}Am	3,73 x 10 ⁵ a 7370 a	α , γ α , γ

* Radionuclídeo pai / radionuclídeo filho

4.8. Extração em fase sólida – SPE

A extração em fase sólida (SPE) é uma técnica de preparo de amostra amplamente utilizada em análises químicas, sobretudo nas análises de traços. Os principais objetivos do preparo de amostra são promover a extração ou a concentração dos analitos de interesse e a remoção, tanto quanto possível, dos interferentes. De forma geral, a etapa de preparação da amostra é a parte mais onerosa e demorada do processo analítico, consumindo cerca de 80% do tempo total de análise, podendo introduzir erros, principalmente devido à perda do analito e à contaminação da amostra (JARDIM, 2010).

As fases sólidas, ou sorventes empregados em SPE, são similares àquelas utilizadas em cromatografia líquida em coluna, bem como os mecanismos de separação. Os principais mecanismos são: adsorção, partição (fase normal e reversa), troca iônica e exclusão. Esses mecanismos estão associados a processos químicos, físicos e mecânicos que ocorrem durante a separação. As principais forças químicas e físicas entre as moléculas do analito e do sorvente são as ligações de hidrogênio, as interações dipolo-dipolo, dipolo-dipolo induzido, dipolo induzido-dipolo induzido e as interações iônicas (JARDIM, 2010).

Os dispositivos mais empregados em SPE são os cartuchos nas formas de seringa ou barril, os quais são constituídos por um tubo de polipropileno contendo o sorvente, que é fixado no tubo por meio de dois filtros de tamanho de poros de 20 μm . Dessa forma, a amostra é inserida no topo do cartucho e aspirada com pequeno vácuo ou pressionada levemente com uma seringa ou gás, de forma a penetrar no cartucho. Cuidados devem ser tomados em relação ao controle da vazão e à secagem do sorvente, de modo a evitar a formação de caminhos preferenciais (JARDIM, 2010).

Os procedimentos de SPE costumam compreender quatro etapas, como ilustrado na FIG. 9: 1) Condicionamento do sorvente; 2) Introdução da amostra; 3) Limpeza da coluna para retirar os interferentes menos retidos que o analito (lavagem com solvente ou *clean-up*); 4) Eluição do analito (JARDIM, 2010).

FIGURA 9. Etapas do procedimento de SPE (JARDIM, 2010).

O solvente empregado no condicionamento deve ser similar ao solvente no qual a amostra está dissolvida. Na etapa de lavagem (*clean-up*), o solvente utilizado deve apresentar força suficiente para arrastar os interferentes, porém não os analitos. De forma geral, o solvente ideal para essa etapa é o próprio solvente da amostra. Por último, para eluição do analito de interesse, deve-se utilizar um solvente que apresente maior força de eluição que o solvente usado na etapa anterior (lavagem), o que é obtido aumentando-se a quantidade de solvente orgânico ou a concentração salina ou ainda alterando-se o pH da solução de eluição (JARDIM 2010).

Diversos tipos de sorventes estão disponíveis comercialmente. Um tipo muito comum baseia-se principalmente em grupos orgânicos, como C18, C8, C2, cicloexil, fenil, cianopropil, aminopropil, ligados quimicamente à sílica. Os sorventes à base de sílica apresentam as desvantagens de serem instáveis em $\text{pH} < 2$ e $\text{pH} > 8$ e também conterem grupos silanóis residuais que podem reter irreversivelmente compostos básicos (JARDIM, 2010).

Existem também sorventes com fases poliméricas, como o metacrilato entrecruzado e o copolímero poliestireno divinilbenzeno, que se destaca pela área superficial específica elevada ($700 \text{ a } 1200 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$) e a estabilidade na faixa de pH 1 – 14. Sorventes de modo misto contêm, ao mesmo tempo, em sua estrutura grupos alquilas (fase reversa) e ligantes trocadores iônicos (JARDIM, 2010).

A seleção da fase sólida em SPE segue, de forma geral, as mesmas regras utilizadas para a escolha da fase estacionária em cromatografia líquida de alta eficiência. Deve-se considerar a estrutura química do analito, as propriedades do sorvente e a composição da matriz da amostra para definir o mecanismo a ser empregado e, conseqüentemente, a seleção da fase sólida (JARDIM, 2010).

4.9. Espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES)

A espectrometria de emissão baseia-se na propriedade de átomos neutros ou íons de emitir radiações com comprimentos de onda característicos nas regiões ultravioleta e visível do espectro eletromagnético quando excitados termicamente ou eletricamente. A radiação emitida em cada comprimento de onda permite identificar o elemento emissor e a medida da intensidade da radiação permite a determinação da concentração do elemento presente na amostra. O espectro de emissão de um elemento compreende o conjunto de todas as radiações emitidas pelas transições eletrônicas desse elemento, também chamadas de linhas de emissão (BARRIO, 2010).

O ICP-OES é constituído por uma fonte de radiofrequência (RF), bobina, ignitor, tocha e um sistema de introdução de amostra (TAVARES, 2013). Na FIG. 10 é apresentado um esquema dos componentes do equipamento de ICP-OES.

FIGURA 10. Esquema dos componentes do equipamento de ICP-OES (TAVARES, 2013).

A técnica de ICP-OES faz uso um plasma como fonte de energia para ionização, atomização e excitação dos átomos de uma amostra. O plasma é gerado pela ionização do gás argônio (ou xenônio), a qual é iniciada por uma centelha formada pela bobina de indução, alimentada pela fonte de RF. Os íons e elétrons resultantes dessa ionização interagem com o campo magnético oscilante (proveniente da fonte de RF) provocando o aumento da ionização do gás (BRAMBILLA, 2013)

O nebulizador é responsável por converter a amostra em um jato gasoso. A alta temperatura do plasma causa a evaporação do solvente, formando um aerossol, que é então vaporizado, dissociado e ionizado. A energia fornecida pelo plasma também excita os átomos da amostra que, ao retornarem ao estado fundamental, emitem radiação em um comprimento de onda característico de cada elemento. A radiação emitida incide sobre um sistema óptico constituído por uma rede de difração e prisma. O sinal é conduzido a um detector de estado sólido, onde é amplificado e transformado em sinal elétrico, que é medido e registrado (BRAMBILLA, 2013).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Infraestrutura

A parte experimental da pesquisa foi realizada nos laboratórios do Centro de Radiofarmácia (CR) do IPEN-CNEN/SP.

5.2. Materiais

5.2.1. Equipamentos e softwares

- Medidor de atividade (calibrador de dose), CRC-10BC, Capintec Inc., EUA
- Espectrômetro gama constituído de um detector de germânio hiperpuro (HPGe), modelo GX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., EUA. Software: GENIE-PC
- Espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES), modelo Varian Vista – MPX, da Agilent, EUA

5.2.2. Materiais em geral

- Vidrarias
- Filtros 0,22 µm Millex Filter units – Merck KGaA, Alemanha
- Seringas hipodérmicas de 3 mL – BD Plastipak
- Agulhas hipodérmicas 0,9 mm x 40 mm – BD Microlance 3
- Micropipetas – Pipetman, Gilson Inc., EUA e Eppendorf AG., Alemanha
- Fitas para medida de pH – Merck KGaA, Alemanha
- Papel cromatográfico Whatman 3MM – Whatman International Ltda, UK
- Suporte cromatográfico TLC Sílica gel 60 em Al – Merck KGaA, Alemanha
- Cartucho de SPE Sep-Pak Accell Plus QMA Light – Waters Corp., EUA
- Cartucho de SPE Sep-Pak Silica Plus Long – Waters Corp., EUA
- Cartucho de SPE Sep-Pak Alumina-N Plus Long – Waters Corp., EUA
- Cartucho de SPE Sep-Pak Plus Alumina-B – Waters Corp., EUA
- Cartucho de SPE Maxi-Clean Alumina-A 1800 mg – Alltech, Grace & Co., EUA

- Cartucho de SPE Maxi-Clean SCX 600 mg – Alltech, Grace & Co., EUA
- Cartucho de SPE Maxi-Clean IC-OH 1,5 mL – Alltech, Grace & Co., EUA
- Cartucho de SPE Oasis MAX 1 cc vac. cartridge – Waters Corp., EUA
- Cartucho de SPE Strata XL-A 30 mg/1 mL – Phenomenex Inc., EUA
- Cartucho de SPE Strata X-A 200 mg/3 mL – Phenomenex Inc., EUA
- Cartucho de SPE Strata Screen-A 100 mg/1 mL – Phenomenex Inc., EUA
- Cartucho de SPE Strata X-C – Phenomenex Inc., EUA

5.2.3. Reagentes

- Ácido clorídrico fumegante 37% P.A. – Merck KGaA, Alemanha
- Ácido nítrico 65% P.A. – Merck KGaA, Alemanha
- Ácido acético glacial P.A. – Vetec, Sigma-Aldrich Co., EUA
- Solução de peróxido de hidrogênio 30% P.A. – Merck KGaA, Alemanha
- Hidróxido de sódio micropérolas P.A. – Vetec, Sigma-Aldrich Co., EUA
- Molibdato de sódio P.A. – Merck KGaA, Alemanha
- Iodeto de sódio P.A. – Merck KGaA, Alemanha
- Nitrato de estrôncio anidro – Mallinckrodt plc., Irlanda
- Tiocianato de potássio P.A. – Merck KGaA, Alemanha
- Cloreto estanoso diidratado – Merck KGaA, Alemanha
- Carbonato de sódio anidro – Merck KGaA, Alemanha
- Metanol P.A. – Merck KGaA, Alemanha
- Água purificada – Elix 10, Millipore Co., EUA
- Solução padrão multielementar (24 elem.) para ICP 100 mg.L⁻¹ (Al, B, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, Pb, Se, Sr, Te, Tl e Zn) – Merck KGaA, Alemanha
- Solução padrão de Mo para ICP 1000 mg.L⁻¹ ((NH₄)₆Mo₇O₂₄ em H₂O) – CentiPUR, Merck KGaA, Alemanha
- Solução padrão de Ru para ICP 1000 mg.L⁻¹ (RuCl₃ em HCl 7%) – CentiPUR, Merck KGaA, Alemanha
- Solução padrão de Te para ICP 1000 mg.L⁻¹ (H₆TeO₆ em HNO₃ 2 a 3%) – CentiPUR, Merck KGaA, Alemanha
- Solução padrão de Zr para ICP 10013 mg.L⁻¹ em HCl 1 a 4% – Fluka Analytical

- Solução padrão de Sb para ICP 1000 mg.L⁻¹ (Sb₂O₃ em HCl 2 mol.L⁻¹) – CentiPUR, Merck KGaA, Alemanha
- Solução padrão de Sn para ICP 1000 mg.L⁻¹ em HCl 10% – Fluka Analytical
- Solução padrão de Nd para ICP 1000 mg.L⁻¹ (Nd₂O₃ em HNO₃ 2 a 3%) – CentiPUR, Merck KGaA, Alemanha
- Solução padrão de La para ICP 1000 mg.L⁻¹ (La(NO₃)₃ em HNO₃ 2 a 3%) – CentiPUR, Merck KGaA, Alemanha
- Solução padrão de U para ICP 1000 mg.L⁻¹ em HNO₃ 5% – GQ Grupo Química
- Solução de [¹³¹I] iodeto de sódio – Nordion Inc., Canadá
- Solução de [⁹⁹Mo] molibdato de sódio – Nordion Inc., Canadá
- Solução de [⁹⁹Mo] molibdato de sódio – Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Argentina
- Solução de [⁹⁹Mo] molibdato de sódio – NTP Radioisotopes SOC Ltd., África do Sul
- Solução de [⁹⁹Mo] molibdato de sódio – The State Atomic Energy Corp. (ROSATOM), Rússia

5.3. Métodos

A parte experimental deste trabalho foi dividida primeiramente em duas: métodos de separação do ⁹⁹Mo para análise de impurezas radionuclídicas e métodos de controle de qualidade do ⁹⁹Mo. Os métodos de controle de qualidade do ⁹⁹Mo estão subdivididos nas etapas citadas abaixo:

- Identidade radionuclídica, aparência e medida do pH;
- Pureza radionuclídica;
- Pureza radioquímica;
- Pureza química.

5.3.1. Métodos de separação do ^{99}Mo para análise de impurezas radionuclídicas

5.3.1.1. Separação do ^{99}Mo por extração em fase sólida (SPE)

Cartuchos de SPE foram estudados com o objetivo de separar o ^{99}Mo de suas impurezas radionuclídicas. Foram realizados dois experimentos com o objetivo de avaliar o desempenho dos cartuchos em relação a:

- I – A retenção de ^{99}Mo pelos cartuchos;
- II – O comportamento dos contaminantes do ^{99}Mo .

Nas FIG. 11 e 12 são mostrados os cartuchos estudados e na TAB. 9 são apresentadas suas principais características.

FIGURA 11. Cartuchos de SPE. Da esquerda para a direita: Sep-Pak Accel Plus QMA Light, Sep-Pak Silica Plus Long, Maxi-Clean SCX 600 mg, Sep-Pak Alumina-N Plus Long, Maxi-Clean Alumina-A 1800 mg e Sep-Pak Alumina-B Plus Long.

FIGURA 12. Cartuchos de SPE. Da esquerda para a direita: Oasis MAX 1cc vac. cart., Strata XL-A, Strata Screen-A, Strata X-A, Maxi-Clean IC-OH e Strata X-C.

TABELA 9. Cartuchos de SPE e suas características (PHENOMENEX; WATERS; GRACE GENERAL CHROMATOGRAPHY CATALOG).

Cartucho	Cromatografia	Base	Grupo Funcional	Contra- íon	Capacidade de troca iônica	Tamanho da partícula	pH	Massa/Volume	Marca
Sep-Pak Silica Plus Long cart.	Fase normal	Sílica	-	-	-	55-105 μm	1 - 8	690 mg/1,6 mL	Waters
Sep-Pak Alumina-N Plus Long	Fase normal	Al_2O_3	-	-	-	50-300 μm	0 - 10	1710 mg/1,2 mL	Waters
Maxi-Clean Alumina-A 1800 mg	Fase normal	Al_2O_3	-	-	-	130 μm (tamanho médio)		1800 mg/1,5 mL	Alltech
Sep-Pak Alumina-B Plus Long	Fase normal	Al_2O_3	-	-	-	50-300 μm	0 - 10	1710 mg/1,2 mL	Waters
Maxi-Clean IC-OH	Troca aniônica	Estireno-divinilbenzeno	Amônio quaternário	OH^-	1,0 meq/mL	50 μm	-	900 mg/1,5 mL	Alltech
Sep-Pak Accel Plus QMA Light	Troca aniônica forte	Sílica	$\text{C(O)NH(CH}_2)_3\text{N(CH}_3)_3^+$	Cl^-	0,23 meq/g	37-55 μm	2 - 8	130 mg/0,4 mL	Waters
Oasis MAX 1cc vac cart.	Modo misto: Troca aniônica forte e fase reversa para ácidos	Copolímero		-	0,2 meq/g	30 μm	0-14	30 mg	Waters

TABELA 9. (CONTINUAÇÃO) Cartuchos de SPE e suas características (PHENOMENEX; WATERS; GRACE GENERAL CHROMATOGRAPHY CATALOG).

Cartucho	Cromatografia	Base	Grupo Funcional	Contra- -íon	Capacidade de troca iônica	Tamanho da partícula	pH	Massa/Volume	Marca
Strata XL-A	Modo misto: Troca aniônica forte e interação hidrofóbica	Polímero		-	-	100 µm	-	30 mg/1 mL	Phenomenex
Strata X-A	Modo misto: Troca aniônica forte e interação hidrofóbica	Polímero		-	-	33 µm	-	200 mg/3 mL	Phenomenex
Strata Screen-A	Modo misto: Troca aniônica e retenção hidrofóbica	Sílica		Cl ⁻	-	-	-	100 mg/1 mL	Phenomenex
Maxi-Clean SCX 600 mg	Troca catiônica	Estireno-divinil benzeno	Ácido benzenossulfônico	H ⁺	2,0 meq/mL	50 µm	-	600 mg/ 0,5 mL	Alltech
Strata X-C	Modo misto: Troca catônica forte e interação hidrofóbica	Polímero		H ⁺	-	33 µm	-	-	Phenomenex

O cartucho Maxi-Clean IC-OH é o recomendado pela FE para a separação do ⁹⁹Mo de suas impurezas radionuclídicas.

5.3.1.1.a. Retenção de ^{99}Mo em cartuchos de SPE

Nesse experimento foram utilizados os seguintes cartuchos de SPE: Sep-Pak Silica Plus Long, Sep-Pak Alumina-N Plus Long, Maxi-Clean Alumina-A, Sep-Pak Alumina-B Plus Long, Sep-Pak Accel Plus QMA Light e Maxi-Clean SCX.

Os cartuchos foram condicionados com 2 mL de uma solução contendo ácido acético glacial e água em volumes iguais. Em cada cartucho foi aplicado 2 mL de solução carga contendo ^{99}Mo em uma concentração radioativa de 1,85 MBq.mL⁻¹ (50 µCi.mL⁻¹) com o auxílio de uma seringa. As soluções carga de ^{99}Mo foram preparadas em três condições diferentes:

- Diluída em solução de $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; concentração: 2,42 g.L⁻¹ (pH 5,5) (solução carga 1);
- Diluída em HCl pH 1,5 (solução carga 2);
- Diluída em mistura de ácido acético glacial e H_2O_2 , preparada de acordo com a FE 8.0 (pH 2) (solução carga 3).

O procedimento descrito pela FE faz uso de solução de $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de concentração 24,2 g.L⁻¹ como carregador de Mo. Em radioquímica, o termo carregador é comumente empregado quando um nuclídeo estável de um mesmo elemento químico é adicionado a uma solução contendo um radionuclídeo, como por exemplo, a adição de iodeto (estável) a uma solução contendo ^{131}I na forma de iodeto. De forma geral, a massa referente a um radionuclídeo em uma amostra é extremamente baixa, na faixa de traços. Essas baixas quantidades de matéria estão sujeitas à adsorção nas superfícies de frascos, particulados e precipitados. Uma das formas de se evitar a adsorção das espécies radioativas e, conseqüentemente, a perda do analito é por meio do uso de carregadores, de forma a saturar os sítios ativos das superfícies adsorvedoras. Os carregadores também são amplamente utilizados para precipitar radionuclídeos em solução (LEHTO e HOU, 2011). Nesse experimento utilizou-se solução de $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de concentração 24,2 g.L⁻¹ como carregador de Mo no preparo das soluções carga na quantidade de 3,2 mg de Mo por cartucho.

Após a percolação das soluções de ^{99}Mo em cada cartucho, os efluentes foram coletados. Os cartuchos em que foi passada a solução carga 1 foram lavados com 2 mL de solução aquosa de pH 5,5. Os cartuchos em que foi

percolada a solução carga 2 foram lavados com 2 mL de solução de HCl pH 1,5. Os cartuchos em que foi percolada a solução carga 3 foram lavados com 2 mL de solução de ácido acético glacial e água em volumes iguais. As frações das lavagens também foram coletadas. Por fim, cartuchos, os efluentes e as soluções de lavagem foram medidos, um por um, em um medidor de atividade (calibrador de dose), para a determinação das porcentagens de retenção de ^{99}Mo em cada cartucho, utilizando-se a Eq. 2, onde A é a atividade.

$$\text{Retenção } (^{99}\text{Mo}) = \frac{A(\text{cartucho})}{A(\text{cartucho}) + A(\text{efluente}) + A(\text{lavagem})} \times 100 \quad (2)$$

5.3.1.1.b. Comportamento dos contaminantes do ^{99}Mo

Cartuchos de SPE foram analisados também quanto à recuperação de possíveis contaminantes do ^{99}Mo . Para estudar o comportamento do Mo e de seus contaminantes nos cartuchos, ensaios com elementos não-radioativos foram realizados e analisados por um espectrômetro ICP-OES.

Soluções carga contendo concentrações conhecidas de Mo, Ru e Te foram preparadas em três condições diferentes, similares às condições descritas no item 5.3.1.1.a:

- Diluída em água, pH 5,5 (solução carga 1);
- Diluída em HCl pH 1,5 (solução carga 2);
- Diluída em mistura de ácido acético glacial e H_2O_2 , preparada de acordo com a FE 8.0 (solução carga 3).

O estudo foi realizado em três etapas, variando-se as concentrações dos elementos nas soluções carga:

- Soluções carga contendo Mo, Ru e Te em concentrações de $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (experimento I);
- Soluções carga contendo Mo, Ru e Te em concentrações de $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (experimento II)
- Soluções carga contendo Mo, na concentração de $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$, e contendo Ru, Te, Sr e I em concentrações de $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (experimento III).

No experimento I foram percolados 1,5 µg de cada elemento em cada cartucho (soluções carga contendo 0,75 µg.mL⁻¹ de cada elemento). Utilizou-se uma curva de calibração para Mo, Ru e Te com as seguintes concentrações: 0,05 – 0,10 – 0,15 – 0,20 – 0,25 µg.mL⁻¹. As soluções foram preparadas a partir de soluções padrão monoelementares para ICP-OES de cada elemento, diluídas em solução aquosa de HNO₃ 2%. A TAB. 10 mostra os cartuchos selecionados para o experimento I (que apresentaram porcentagens de retenção de ⁹⁹Mo iguais ou acima de 90%) e seus respectivos meios.

TABELA 10. Cartuchos de SPE selecionados para o experimento I (soluções carga contendo 0,75 µg.mL⁻¹ de Mo, Ru e Te) e seus respectivos meios.

Cartucho	pH 5,5 (sol. carga 1)	HCl pH 1,5 (sol. carga 2)	Ácido acético + H ₂ O ₂ (sol. carga 3)
Sep-Pak Plus Alumina-N	X	X	X
Maxi-Clean Alumina-A 1800 mg	X	X	X
Sep-Pak Plus Alumina-B	X	X	X
Sep-Pak QMA Light		X	
Maxi-Clean SCX 600 mg		X	

No experimento II foram percolados 100 µg de cada elemento em cada cartucho (soluções carga contendo 50 µg.mL⁻¹ de Mo, Ru e Te). Nessa etapa, além dos cartuchos selecionados na TAB. 10, também foram avaliados os cartuchos Oasis MAX 1 cc vac.cart., Strata XL-A, Strata Screen-A, Strata X-A, Strata X-C e Maxi-Clean IC-OH, de acordo com a TAB. 11. Utilizou-se uma curva de calibração para Mo, Ru e Te com as seguintes concentrações: 2,00 – 4,00 – 6,00 – 8,00 – 10,00 – 12,00 µg.mL⁻¹. As soluções também foram preparadas a partir de soluções padrão monoelementares para ICP-OES de cada elemento e diluídas em solução aquosa de HNO₃ 2%.

TABELA 11. Cartuchos de SPE selecionados para o experimento II (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te), seus respectivos meios e o número de cartuchos avaliados em cada condição (n).

Cartucho	HCl pH 1,5 (sol. carga 2)	Ácido acético + H_2O_2 (sol. carga 3)
Sep-Pak Plus Alumina-N	X (n= 4)	X (n= 2)
Maxi-Clean Alumina-A 1800 mg	X (n= 4)	X (n= 2)
Sep-Pak Plus Alumina-B	X (n= 4)	X (n= 2)
Maxi-Clean IC-OH	-	X (n= 2)
Sep-Pak QMA Light	X (n= 4)	-
Oasis MAX 1 cc vac. Cart.	X (n= 1)	X (n= 2)
Strata XL-A	X (n= 1)	X (n= 2)
Strata X-A	X (n= 1)	X (n= 2)
Strata Screen-A	X (n= 1)	X (n= 2)
Maxi-Clean SCX 600 mg	X (n= 5)	-
Strata X-C	X (n= 2)	X (n= 2)

No experimento III foram percolados $100 \mu\text{g}$ de Mo e $5 \mu\text{g}$ de Ru, Te, Sr e I em cada cartucho (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo e $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Ru, Te, Sr e I). Utilizaram-se duas curvas de calibração: uma para Mo com concentrações de $2,00 - 4,00 - 6,00 - 8,00 - 10,00 - 12,00 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e outra para Ru, Te e Sr com concentrações de $0,05 - 0,1 - 0,15 - 0,2 - 0,25 - 0,3 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Os padrões foram preparados a partir de soluções padrão monoelementares para ICP-OES de Mo, Ru e Te e de $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$ em solução aquosa de HNO_3 2%.

Os cartuchos avaliados nessas condições foram selecionados com base no desempenho apresentado nas análises anteriores. A TAB. 12 mostra os cartuchos selecionados para esse experimento e seus respectivos meios.

TABELA 12. Cartuchos de SPE selecionados para o experimento III (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo e $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Ru, Te, Sr e I), seus respectivos meios e o número de cartuchos avaliados em cada condição (n).

Cartuchos	HCl pH 1,5 (sol. carga 2)	Ácido acético + H_2O_2 (sol. carga 3)
Sep-Pak Plus Alumina-N	-	X (n= 2)
Maxi-Clean IC-OH	X (n= 2)	X (n= 1)
Strata X-A	-	X (n= 1)
Strata Screen-A	-	X (n= 1)
Maxi-Clean SCX 600 mg	X (n= 2)	-

Os cartuchos foram condicionados com 2 mL de solução contendo ácido acético glacial e água em volumes iguais (solução de condicionamento adotada pelo método farmacopeico).

Com o auxílio de uma seringa, 2 mL de cada uma das soluções carga foram percolados em cada um dos cartuchos selecionados e os efluentes foram coletados. Os cartuchos em que foi percolada a solução carga 1 foram lavados com 2 mL de solução aquosa. Os cartuchos em que foi percolada a solução carga 2 foram lavados com 2 mL de HCl pH 1,5. Os cartuchos em que foi percolada a solução carga 3 foram lavados com 2 mL de solução de ácido acético glacial e água em volumes iguais, com exceção do cartucho Maxi-Clean IC-OH, que foi lavado com água purificada. As frações das lavagens também foram coletadas. Os efluentes e lavagens dos cartuchos empacotados com alumina (Sep-Pak Plus Alumina-N, Maxi-Clean Alumina-A 1800 mg, Sep-Pak Plus Alumina-B) foram ainda filtrados com filtros Millipore de 0,22 µm para remoção de particulados. Por fim, alíquotas das soluções carga (as mesmas que foram aplicadas aos cartuchos), dos efluentes e das lavagens foram diluídas em solução aquosa de HNO₃ 2% e analisadas no espectrômetro ICP-OES para determinação das porcentagens de retenção de Mo e das porcentagens de recuperação das impurezas nos cartuchos selecionados. Efluentes e lavagens obtidos das soluções carga 1 e carga 2 foram analisados por ICP-OES utilizando-se um fator de diluição igual a 3. Efluentes e lavagens obtidos da solução carga 3 foram analisados por ICP-OES utilizando-se um fator de diluição igual a 6.

A TAB. 13 mostra os parâmetros instrumentais utilizados nas análises realizadas no espectrômetro ICP-OES.

TABELA 13. Parâmetros instrumentais utilizados no espectrômetro ICP-OES.

Potência do plasma	1200 W
Gás para formação do plasma	Argônio
Tipo de nebulizador	Concêntrico
Vazão do gás do plasma	15,00 L.min ⁻¹
Vazão do gás auxiliar	1,50 L.min ⁻¹
Vazão do gás de nebulização	0,75 L.min ⁻¹
λ emissão para Mo	379,83 nm
λ emissão para Ru	267,88 nm
λ emissão para Sr	460,73 nm
λ emissão para Te	214,28 nm

5.3.1.2. Separação do ¹³¹I do ⁹⁹Mo por cromatografia em camada delgada (TLC)

Um método alternativo de separação do ⁹⁹Mo de suas impurezas foi estudado. Nesse método a amostra de ⁹⁹Mo foi aplicada diretamente sobre fita cromatográfica de TLC possibilitando a separação do ⁹⁹Mo de suas impurezas apenas por capilaridade e afinidade química. Por esse método eliminou-se a necessidade de se estimar a perda de impurezas durante o processo por meio de radiotraçadores. O método teve por base manter o ⁹⁹Mo na origem da fita enquanto a impureza foi carregada ao topo (BRAMBILLA, 2013). Dessa maneira a fita pode ser cortada e seus segmentos podem ser analisados no detector de HPGe separadamente e em posições de contagem diferentes, possibilitando a detecção e a quantificação das impurezas mesmo no nível estabelecido pela FE.

Testes de separação do ¹³¹I do ⁹⁹Mo foram realizados por TLC utilizando-se fita cromatográfica de sílica gel como fase estacionária em suporte de Al (1,5 x 12 cm). Como fase móvel foi utilizada solução aquosa de metanol 70% (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2016). O objetivo do experimento consistiu em complexar o ⁹⁹Mo com tiocianato de potássio para mantê-lo na origem da fita enquanto o ¹³¹I foi carregado ao topo. Para realizar a complexação, aplicou-se uma gota de solução aquosa de KSCN 20% (agente complexante) na origem da fita e, em seguida, aplicou-se a amostra de ⁹⁹Mo sobre o reagente, como representado pela FIG. 10. A amostra a ser analisada se encontrava na forma de molibdato de sódio, mas para que ocorra a complexação do Mo foi

necessário reduzi-lo a Mo(V) antes da aplicação na fita. O agente redutor utilizado foi a solução de SnCl_2 diluída em HCl 2 mol.L^{-1} (LAVINAS, 1998). Dessa forma, para um volume final de $500 \mu\text{L}$, a amostra a ser analisada foi preparada da seguinte maneira:

- i. Uma gota de amostra de ^{99}Mo foi diluída em $370 \mu\text{L}$ de solução NaOH $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$;
- ii. Adicionou-se $105 \mu\text{L}$ de água purificada;
- iii. E por fim, adicionou-se $25 \mu\text{L}$ de solução de SnCl_2 na concentração de 800 g.L^{-1} em HCl 2 mol.L^{-1} .

O pH final da amostra foi medido com fita de pH, apresentando valor próximo a 1,5.

Aplicou-se $7 \mu\text{L}$ do agente complexante, solução aquosa de KSCN 20% na origem da fita e, em seguida, aplicou-se a amostra ($3 \mu\text{L}$) sobre o spot do complexante. Após desenvolvimento, a fita foi cortada em dez segmentos (FIG. 13) e a atividade de cada um desses segmentos foi contada em um espectrômetro gama constituído de um detector de HPGe, modelo GX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., EUA, para identificação e quantificação de ^{99}Mo e ^{131}I nas energias gama de $739,5 \text{ keV}$ e $364,5 \text{ keV}$, respectivamente.

FIGURA 13. Representação da fita cromatográfica utilizada para separação do ^{131}I do ^{99}Mo (BRAMBILLA, 2013).

5.3.2. Métodos de controle de qualidade do ^{99}Mo

5.3.2.1. Identidade radionuclídica

A identidade radionuclídica do ^{99}Mo foi feita pela identificação dos fótons característicos do decaimento do ^{99}Mo e do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (739,5 e 140 keV, respectivamente) por espectrometria gama e pela determinação do tempo de meia-vida física ($T_{1/2}$), comparando-se com o valor referência de 65,94 h do ^{99}Mo (THE LUND/LBNL NUCLEAR DATA SEARCH).

Os espectros gama das amostras de ^{99}Mo analisadas foram obtidos em um espectrômetro gama com detector de HPGe e o $T_{1/2}$ do ^{99}Mo foi determinado graficamente por meio da construção da curva de decaimento $\ln(A)$ vs. tempo. A partir da equação da reta gerada, obteve-se a constante de decaimento (λ) que corresponde em valor absoluto ao coeficiente angular da reta. Por meio da Eq. 3, calculou-se o $T_{1/2}$ (BARRIO, 2010). As medições de atividade foram feitas em um medidor de atividade (calibrador de dose).

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (3)$$

5.3.2.2. Aparência e medida do pH

Nesse trabalho não foram realizadas medidas de pH nas amostras de ^{99}Mo analisadas devido ao reduzido volume de amostra disponível. As amostras consistiram em gotas retiradas diretamente da solução de $[\text{}^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio importada, sem passar por nenhum tipo de diluição. A alta concentração radioativa e o custo da solução de $[\text{}^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio importada inviabilizaram a manipulação de maiores volumes.

Para fins de comparação, realizou-se apenas um levantamento do pH, dos diluentes e dos oxidantes utilizados pelos quatro fornecedores de ^{99}Mo para o CR do IPEN. Esse levantamento foi realizado com base nos certificados emitidos pelos próprios fornecedores.

5.3.2.3. Pureza radionuclídica

Nesse trabalho foram utilizadas apenas amostras de ^{99}Mo com tempo de decaimento maior que quatro semanas para a determinação da pureza radionuclídica. As impurezas radionuclídicas emissoras gama foram analisadas por espectrometria gama com um detector de HPGe.

5.3.2.3.a. Cálculo dos limites de detecção e quantificação para o HPGe

O detector de germânio hiperpuro (HPGe) é um tipo de detector semicondutor que pode ser utilizado em espectrometria gama. Consiste em um cristal de germânio de alta pureza e apresenta boa resolução, sendo utilizado para medidas qualitativas e quantitativas de raios-X e raios gama (NIETO, 1998; SUZUKI, 2009).

Nesse trabalho utilizou-se um espectrômetro gama constituído por um detector coaxial de HPGe, modelo GX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., EUA, como mostrado na FIG. 14.

FIGURA 14. Detector de HPGe, modelo GX1518, acoplado a sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., EUA.

Os espectros obtidos por essa técnica permitem a identificação e a quantificação dos radionuclídeos presentes nas amostras, já que a região compreendida sob a área dos picos referentes aos valores de energia de cada

radionuclídeo é diretamente proporcional à sua atividade (A), segundo a Eq. 4 (LOPES, 2009).

$$A = \frac{cps}{a_{\gamma} \cdot \varepsilon} \quad (4)$$

Onde:

cps = área do pico de interesse dividido pelo tempo de contagem, em segundos (contagens por segundo)

a_{γ} = abundância da energia gama de interesse

ε = eficiência do detector para a energia gama de interesse

O HPGe utilizado nesse trabalho dispõe de um suporte e possui seis posições de contagem, como ilustrado na FIG. 15. A TAB. 14 apresenta a distância de cada posição ao detector (a base do dispositivo ilustrado é encaixada no detector, localizado logo abaixo da posição 01, e mantido resfriado em nitrogênio líquido).

FIGURA 15. Esquema representativo das posições de contagem disponíveis no detector de HPGe (BRAMBILLA, 2013).

TABELA 14. Distância de cada posição de contagem ao detector de HPGe.

Posição	Distância ao detector (cm)
1	1,7
2	6,7
3	11,7
4	16,7
5	21,7
6	26,7

A eficiência do detector (ε) varia com a energia gama de interesse, com a posição de contagem da amostra e com a geometria da amostra. A TAB. 15 apresenta as equações utilizadas para o cálculo da eficiência do detector, em função da energia gama de interesse, para as seis posições de contagem disponíveis no detector, considerando que as amostras possuem geometria pontual.

TABELA 15. Equações utilizadas para o cálculo da eficiência do detector, em função da energia gama de interesse, para as seis posições de contagem, considerando-se amostras de geometria pontual (BRAMBILLA, 2013).

Fonte pontual	
Posição de contagem	Equação
1	$\ln(\varepsilon) = x^5 + x^4 + x^3 + x^2 + (-0,8373 \cdot x) + 0,1178$
2	$\ln(\varepsilon) = (0,0421 \cdot x^5) + (-1,1862 \cdot x^4) + (13,3167 \cdot x^3) + (-74,5867 \cdot x^2) + (207,8583 \cdot x) + (-233,8723)$
3	$\ln(\varepsilon) = (0,0393 \cdot x^5) + (-1,1359 \cdot x^4) + (13,1093 \cdot x^3) + (-75,5852 \cdot x^2) + (217,1218 \cdot x) + (-252,5681)$
4	$\ln(\varepsilon) = (0,0437 \cdot x^5) + (-1,2767 \cdot x^4) + (14,8678 \cdot x^3) + (-86,4536 \cdot x^2) + (250,3989 \cdot x) + (-293,5481)$
5	$\ln(\varepsilon) = (0,0466 \cdot x^5) + (-1,3597 \cdot x^4) + (15,8261 \cdot x^3) + (-91,9930 \cdot x^2) + (266,4483 \cdot x) + (-312,6431)$
6	$\ln(\varepsilon) = (0,0462 \cdot x^5) + (-1,3576 \cdot x^4) + (15,9043 \cdot x^3) + (-93,0489 \cdot x^2) + (271,2179 \cdot x) + (-320,4152)$

ε = eficiência do detector

$x = \ln E_\gamma$

Os limites de detecção (LD) e os limites de quantificação (LQ) para as energias gama de interesse também foram calculados para cada uma das seis prateleiras do equipamento, para os tempos de contagem de 10 min, 30 min e 1 h, para fonte pontual, segundo as Eq. 5 e 6 (BRAMBILLA, 2013).

$$LD = k^2 + k \cdot \sqrt{C_{BG} \cdot \left[1 + \left(\frac{n}{2m}\right)\right]} \quad (5)$$

Onde:

k = fator de abrangência

C_{BG} = média das contagens do BG = contagem integral – contagem líquida

n = número de canais do pico avaliado

m = número de canais do BG do pico

$$LQ = \left(\frac{1}{\alpha}\right)^2 \cdot \sqrt{1 + \left[\frac{C_{BG}}{(1/\alpha)^2}\right]} \quad (6)$$

Onde:

α = falso positivo = 10%

O fator de abrangência (k) utilizado foi igual a 3, correspondente a um intervalo de confiança de 99,73%. O número de canais do pico avaliado (n) é um parâmetro que é selecionado manualmente e que foi igual a 10. O número de canais da linha de base (BG) do pico (m) é um parâmetro automático do sistema, apresentando valor fixo e igual a 2. Os LD e LQ calculados pelas Eq. 5 e 6 são expressos em contagens.

5.3.2.3.b. Análise de impurezas radionuclídicas em amostras de ^{99}Mo por espectrometria gama

Amostras de ^{99}Mo com tempo de decaimento maior que quatro semanas foram analisadas por espectrometria gama. As amostras foram inicialmente colocadas em um medidor de atividade (calibrador de dose) para a determinação da atividade inicial de ^{99}Mo . Após um período de 4 a 6 semanas de decaimento, essas amostras foram contadas em um espectrômetro gama com

detector de HPGe para identificação e quantificação de impurezas emissoras gama. Os produtos de fissão emissores gama com rendimento cumulativo de fissão acima de 0,01% e $T_{1/2}$ acima de 6 h ($T_{1/2}$ do ^{99m}Tc), listados na TAB. 16, foram considerados como possíveis impurezas radionuclídicas.

TABELA 16. Impurezas radionuclídicas emissoras gama do ^{99}Mo e seus respectivos $T_{1/2}$, rendimento cumulativo de fissão, energia gama principal e abundância do gama principal (THE LUND/LBNL NUCLEAR DATA SEARCH; IAEA NUCLEAR DATA SECTION).

Radionuclídeo	$T_{1/2}$	Rendimento cumulativo de fissão * (%)	E γ principal (keV)	Abundância (%)
I-131	8,02 d	2,87	364,49	81,70
Te-132	3,20 d	4,28	228,16	88,00
Ru-103	39,26 d	3,10	497,08	90,90
I-133	20,80 h	6,59	529,87	87,00
Nb-95	34,98 d	6,50	765,79	100,00
Pm-151	28,40 h	0,42	340,08	23,00
Sb-127	3,85 d	0,12	685,70	37,00
Zr-95	64,02 d	6,50	756,73	54,00
Zr-97	16,90 h	5,99	743,36	93,00
Rh-105	35,36 h	0,50	319,14	19,00
Sn-125	9,64 d	0,01	1067,10	10,00
Cs-137	30,07 a	6,22	661,66	85,10
Ba-140	12,75 d	6,31	537,26	24,39
La-140	1,60 d	6,31	1596,21(1); 487,02(2)	95,40(1); 45,50(2)
Eu-156	15,19 d	0,01	811,79	9,70
Sb-125	2,76 a	0,03	427,88	30,00
I-135	6,57 h	6,38	1260,41	28,90
Ce-141	32,50 d	5,86	145,44	48,20
Ce-144	284,89 d	5,47	133,52	11,09
Nd-147	10,98 d	2,23	91,10	28,00
Sm-153	46,28 h	0,15	103,18	30,00

* Rendimento cumulativo de fissão para nêutrons térmicos em ^{235}U .

A FE estabelece os limites de atividade das impurezas radionuclídicas do ^{99}Mo , em porcentagem de atividade da amostra, porém não especifica a data em que esse limite deve ser considerado: por exemplo, data de produção do ^{99}Mo

ou data de calibração ou data de produção do gerador. Sabe-se que a porcentagem de atividade das impurezas com $T_{1/2}$ longos, em relação à atividade de ^{99}Mo , aumenta com o passar do tempo. Logo, a especificação da data ou do período de tempo em que esses limites deveriam ser válidos é de grande importância. Nesse trabalho utilizou-se como referência a data de produção do gerador.

As atividades (A) das impurezas identificadas por meio da TAB. 16 foram calculadas por meio da Eq. 4. As atividades obtidas foram então comparadas aos valores de LD e LQ para cada impureza, considerando o tempo de contagem e a posição de contagem. Apenas os valores de atividade acima de LQ foram corrigidos para a data de produção do gerador. As atividades do ^{99}Mo , medidas no calibrador de dose, também foram corrigidas para a data da produção do gerador por meio da equação de decaimento, representada pela Eq. 7.

$$A_0 = \frac{A_{medida}}{e^{-\lambda t}} \quad (7)$$

Para o cálculo da porcentagem de atividade das impurezas, utilizou-se a Eq. 8. Considerou-se a primeira medida da atividade de ^{99}Mo na amostra analisada, corrigida para a data de produção do gerador, como 100%, e as atividades das impurezas corrigidas para a data de produção do gerador.

$$\% A_{impureza} = \frac{A_{impureza\ corrigida}}{A_{Mo-99\ corrigida}} \times 100 \quad (8)$$

5.3.2.3.c. Medida de Sr por ICP-OES como método alternativo à espectrometria de cintilação líquida

O ^{90}Sr ($T_{1/2} = 28,79$ a) e o ^{89}Sr ($T_{1/2} = 50,53$ d) são impurezas radionuclídicas do ^{99}Mo de fissão. O ^{90}Sr é um emissor beta (β^-) puro e o ^{89}Sr apresenta apenas uma emissão gama de energia de 908,96 keV de baixa abundância (0,010%), decorrente de seu decaimento (β^-) (THE LUND/LBNL NUCLEAR DATA SEARCH).

A FE, como mostrado na TAB. 7, estabelece o valor de $6 \times 10^{-5} \%$ do total da atividade da amostra como o limite máximo da soma das atividades de

^{90}Sr e ^{89}Sr e recomenda o método de espectrometria de cintilação líquida para quantificação.

O método recomendado necessita que a amostra passe por duas separações radioquímicas em sequência, a primeira para separação do ^{99}Mo (que também é emissor β^-) e a segunda para separação de ^{90}Sr e ^{89}Sr . A FE recomenda o uso de resina de extração seletiva para Sr para realizar essa segunda separação. Em uma das versões da FE (7.0), a marca e o tipo de cartucho indicados para essa separação foram descritos em nota de rodapé, indicando-se o cartucho Sr Spec da Eichrom.

Estudou-se um método de quantificação de Sr em que a etapa de separação radioquímica não fosse necessária, a fim de tornar a metodologia de controle de qualidade mais econômica e prática. Para isso, os limites de detecção (LD) e os limites de quantificação (LQ) para Sr no espectrômetro ICP-OES do CR (FIG. 16) foram determinados.

FIGURA 16. Espectrômetro de emissão óptica por plasma indutivamente acoplado (ICP-OES), modelo Varian Vista – MPX, da Agilent, EUA.

De acordo com ANVISA (2003), LD e LQ podem ser determinados, respectivamente, por meio das Eq. 9 e 10.

$$LD = \frac{DP_a \times 3}{IC} \quad (9)$$

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

Onde:

DP_a = desvio padrão do intercepto com o eixo Y de, no mínimo, três curvas de calibração construídas contendo concentrações do analito próximas ao suposto LD.

IC = inclinação da curva de calibração.

Para construção da curva de calibração utilizou-se solução padrão multielementar para ICP, contendo Sr, de concentração 100 mg.L^{-1} diluída em HNO_3 3%. Foram construídas três curvas de calibração com as seguintes concentrações: $0,002 - 0,004 - 0,006 - 0,008 - 0,01 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$ (BARRIO, 2010). O λ de emissão selecionado para quantificação do Sr foi de $460,73 \text{ nm}$. Os parâmetros instrumentais utilizados nas análises realizadas no espectrômetro ICP-OES estão especificados na TAB. 13.

5.3.2.4. Pureza radioquímica

Segundo a recomendação da FE, a pureza radioquímica do $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato deve ser verificada pela técnica de cromatografia em camada delgada (*Thin Layer Chromatography* – TLC) utilizando fita de Sílica gel como fase estacionária e solução aquosa de Na_2CO_3 anidro de concentração $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ como fase móvel. A amostra a ser analisada deve ser diluída em $\text{NaOH } 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ até chegar a uma concentração radioativa adequada para o detector. A FE não especifica o tipo de detector a ser utilizado, recomendando apenas a utilização de um instrumento calibrado. O fator de retardamento (R_f) para molibdato e pertecnetato é em torno de 0,9 e a soma das atividades relativas aos íons $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato e $[^{99m}\text{Tc}]$ pertecnetato deve corresponder a no mínimo 95% do total da radioatividade.

Nesse trabalho foram utilizadas como fase estacionária fitas de sílica gel em suporte de Al, com dimensões $1,5 \times 12 \text{ cm}$. Para a medição da atividade, utilizou-se um espectrômetro gama com detector de HPGe. As amostras de $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio foram diluídas em $\text{NaOH } 0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ para uma concentração radioativa adequada para o detector ($\leq 0,62 \text{ MBq.}\mu\text{L}^{-1}$). O volume de amostra diluída aplicado na fita foi de $3 \text{ } \mu\text{L}$. Após desenvolvimento, a fita foi cortada em dez segmentos, como ilustrado na FIG. 17, e cada segmento foi analisado no detector de HPGe para quantificação das atividades de ^{99}Mo e ^{99m}Tc .

FIGURA 17. Representação da fita cromatográfica utilizada no controle radioquímico (BRAMBILLA, 2013).

5.3.2.5. Pureza química

A FE não apresenta nenhuma especificação quanto à pureza química do $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio de fissão. A fim de estudar as possíveis impurezas químicas presentes nessa matéria-prima, realizaram-se análises por ICP-OES de amostras de ^{99}Mo utilizado no preparo dos geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ no CR do IPEN.

O $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio de fissão, de forma geral, é disponibilizado comercialmente na forma de solução alcalina, diluído em NaOH em torno de $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$. O CR utiliza $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio importado de quatro fornecedores: Nordion (Canadá), NTP Radioisotopes (África do Sul), CNEA (Argentina) e Rosatom (Rússia). Desses fornecedores, apenas a CNEA (Argentina) comercializa uma solução de molibdato tratado, com pH em torno de 2,2. Os outros fornecedores comercializam uma solução alcalina.

O $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio importado, ao chegar ao CR, passa por uma série de diluições antes de ser utilizado no preparo dos geradores. O volume importado é diluído em HCl pH 1,5 até chegar a uma concentração radioativa de 74 GBq.mL^{-1} (2 Ci.mL^{-1}). Com exceção do $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio proveniente da Argentina, durante a diluição ainda é adicionado HCl 2,5 N, para que o pH final do insumo seja 1,5. Após essa primeira diluição, o volume final é fracionado

em cinco partes, de acordo com a quantidade e a atividade dos geradores demandados. As cinco frações (F0, F1, F2, F3, F4 e F5) sofrem novas diluições até chegar à concentração radioativa requerida para o preparo dos geradores. O CR prepara rotineiramente geradores com atividades de 2 Ci, 1,5 Ci, 1,25 Ci, 1 Ci, 750 mCi, 500 mCi e 250 mCi a partir das frações F0, F1, F2, F3, F4 e F5, respectivamente.

As amostras analisadas por ICP-OES para determinação de possíveis impurezas químicas foram retiradas das frações F0 a F5 e novamente diluídas em HNO_3 2% para um volume de 2 mL. Na TAB. 17 são apresentadas as características das amostras analisadas.

TABELA 17. Amostras analisadas no ICP-OES para determinação de impurezas químicas e suas respectivas origens, data de produção, volume, fração e fator de diluição final.

Amostra	Origem	Data de produção *	Volume de amostra retirado (mL)	Fração	Fator de diluição final **
1	Rússia	18/09/2015	0,15	F5	152,3
2	Nordion	01/10/2015	0,24	F5	41,6
3	Argentina	03/10/2015	0,19	F0	18,7
4	África do Sul	07/10/2015	0,2	F5	100,9
5	Argentina	09/10/2015	0,2	F4	49,7
6	Nordion	14/10/2015	0,1	F5	95,9

* Data de produção do gerador

** Fator de diluição após adição de HNO_3 2%

As amostras foram analisadas após um tempo de decaimento de 3,5 a 4,5 meses. Para construção da curva de calibração utilizou-se solução padrão multielementar para ICP (24 elementos) contendo Al, B, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, Pb, Se, Sr, Te, Tl e Zn, de concentração 100 mg.L^{-1} , e soluções padrão monoelementares para ICP dos elementos Ru, Mo, La, Nd, Sn, Zr e U. Os padrões foram diluídos em HNO_3 2% para construção de curvas de calibração com as seguintes concentrações: 0,05 – 0,3 – 0,55 – 0,8 – 1,05 – 1,3 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Os parâmetros instrumentais utilizados nessas análises estão especificados na TAB. 13.

Na TAB. 18 são apresentadas as linhas de emissão utilizadas e as equações e os coeficientes de correlação linear (R^2) obtidos para cada elemento por meio da curva de calibração.

TABELA 18. Elementos químicos analisados por ICP-OES, as respectivas linhas de emissão utilizadas e as equações e coeficientes de correlação linear (R^2) obtidos.

Elemento	Linha de emissão utilizada	Equação obtida	R^2
Al	396,152	$y = 17986,6x + 490,6$	0,9996
B	249,678	$y = 6368,7x + 471,3$	0,9996
Ba	233,527	$y = 21399x + 592,26$	0,9986
Be	234,861	$y = 42385x + 512,89$	0,9990
Bi	223,061	$y = 922,1x + 17,5$	0,9998
Ca	422,673	$y = 61777x + 7290,2$	0,9741
Cd	226,502	$y = 15741x + 1221$	0,9819
Co	238,892	$y = 6984,1x + 17,7$	0,9998
Cr	267,716	$y = 27524x + 26,083$	0,9997
Cu	327,395	$y = 15262,2x + 92,6$	0,9997
Fe	259,940	$y = 12451,8x + 106,3$	0,9997
Ga	287,423	$y = 1717,4x + 49,2$	0,9998
K	766,491	$y = 22865,2x + 369,7$	0,9994
La	379,477	$y = 25013,8x + 137,5$	0,9998
Li	610,365	$y = 36252,4x - 6,3$	0,9998
Mg	280,270	$y = 59198x + 1750,5$	0,9983
Mn	293,931	$y = 29798x + 15,297$	0,9998
Mo	281,615	$y = 8974x + 16,3$	0,9997
Na	588,995	$y = 212345,6x + 19626,9$	0,9982
Nd	430,357	$y = 10274,9x + 94,8$	0,9997
Ni	230,299	$y = 4306,2x + 28,8$	0,9998
Pb	220,353	$y = 1216,7x + 28,604$	0,9994
Ru	245,657	$y = 3927,3x + 34,3$	0,9997
Sb	206,834	$y = 397,0x + 8,0$	0,9992
Se	196,026	$y = 178,3x + 3,5$	0,9992
Sn	317,503	$y = 696,2x + 291,6$	0,9998
Sr	460,733	$y = 32749x + 1773,4$	0,9917
Te	214,282	$y = 336,2x + 11,9$	0,9993
Tl	377,572	$y = 1238,8x + 85,5$	0,9998
U	385,957	$y = 1934,2x + 32,9$	0,9996
Zn	213,857	$y = 22903x + 10,172$	0,9995
Zr	343,823	$y = 28802,4x - 228,6$	0,9992

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Métodos de separação do ^{99}Mo para análise de impurezas radionuclídicas

6.1.1. Separação do ^{99}Mo por extração em fase sólida (SPE)

6.1.1.1. Retenção de ^{99}Mo em cartuchos de SPE

Avaliou-se a retenção do ^{99}Mo em cartuchos de SPE descritos na TAB. 9 em três meios distintos: em solução de molibdato de sódio de pH 5,5 (sol. carga 1); em HCl pH 1,5 (sol. carga 2) e em mistura de ácido acético glacial e H_2O_2 de pH 2 (sol. carga 3).

A solução carga 1 foi selecionada para estudo por ser o meio em que o [^{99}Mo] molibdato de sódio é diluído a uma concentração radioativa adequada antes de se realizar os controles radionuclídicos para impurezas emissoras gama e para $^{89/90}\text{Sr}$ (emissores beta), de acordo com a metodologia da FE. A solução carga 2 foi selecionada para estudo por ser o meio em que o [^{99}Mo] molibdato de sódio é adsorvido à coluna de alumina do gerador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, de acordo com o procedimento realizado no CR. A solução carga 3 foi selecionada para estudo por ser o meio utilizado como solução carga para separação do ^{99}Mo de suas impurezas emissoras gama (^{131}I , ^{103}Ru e ^{132}Te), de acordo com o método descrito pela FE (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014).

A TAB. 19 apresenta as médias ($\bar{x}$) e os desvios padrão (s) das de retenções de ^{99}Mo obtidas, em porcentagem, e o número de cartuchos avaliados (n) em cada condição. As retenções médias de ^{99}Mo para cada cartucho e para cada condição são comparadas na FIG. 18.

TABELA 19. Retenções de ^{99}Mo em cartuchos de SPE em três meios distintos.

Cartucho	Retenção de ^{99}Mo (%)								
	Sol. molibdato (carga 1)			HCl pH 1,5 (carga 2)			Ácido acético + H_2O_2 (carga 3)		
	$\bar{x}$	s	N	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
Sep-Pak Plus Silica	1	1	2	9	1	2	16	20	3
Sep-Pak Plus Alumina-N	99	0	2	100	0	2	93	2	3
Maxi-Clean Alumina-A 1800 mg	100	0	2	100	0	2	98	2	3
Sep-Pak Plus Alumina-B	100	1	2	100	0	2	97	1	3
Sep-Pak QMA Light	17	23	2	98	0	2	33	22	3
Maxi-Clean SCX 600 mg	33	3	2	90	10	2	11	14	3

 $\bar{x}$ – Retenção média

s – Desvio padrão

n – Número de cartuchos estudados em cada condição

FIGURA 18. Comparação das retenções médias de ^{99}Mo (%) nos cartuchos de SPE estudados, em três meios: em solução de molibdato de sódio de pH 5,5 (sol. carga 1); em HCl pH 1,5 (sol. carga 2) e em mistura de ácido acético glacial e H_2O_2 de pH 2 (sol. carga 3).

Nestes experimentos foram utilizados apenas 6 dos 12 cartuchos de SPE relacionados na TAB. 9 por encontrarem-se disponíveis nos laboratórios do CR. Nos experimentos que se seguem, outros cartuchos obtidos posteriormente por compra ou doação foram também estudados.

A partir dos valores obtidos, selecionaram-se os cartuchos que apresentaram retenção média igual ou acima de 90% para estudo da recuperação de contaminantes do ^{99}Mo nos mesmos meios avaliados por ICP-OES. A TAB. 10 mostra os cartuchos e os meios selecionados.

6.1.1.2. Comportamento dos contaminantes do ^{99}Mo

Os cartuchos de SPE estudados foram avaliados também quanto à recuperação dos contaminantes do ^{99}Mo por meio da análise dos efluentes dos cartuchos em um espectrômetro ICP-OES. O estudo foi realizado em três etapas, variando-se as concentrações dos elementos nas soluções carga.

No experimento I foram utilizadas soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te. Nesse experimento avaliaram-se as recuperações de Ru e de Te e também a influência do Ru e do Te na retenção de Mo pelo cartucho.

Na TAB. 20 são apresentadas as retenções de Mo obtidas no experimento I. Os cartuchos e os meios avaliados no experimento I foram selecionados com base nos resultados obtidos em 6.1.1.1.

TABELA 20. Retenções de Mo (%) obtidas no experimento I (soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) e os respectivos cartuchos e meios estudados.

Cartucho	Retenção de Mo (%)		
	Meio pH 5,5 (carga 1)	Meio HCl pH 1,5 (carga 2)	Meio HAc + H_2O_2 (carga 3)
Sep-Pak Plus Alumina-N	100	100	100
Maxi-Clean Alumina-A	100	100	100
Sep-Pak Plus Alumina-B	100	100	100
Sep-Pak QMA Light	-	62	-
Maxi-Clean SCX	-	100	-

Nas FIG. 19, 20 e 21 são apresentados os resultados do experimento I em termos de recuperação das impurezas Ru e Te e da recuperação de Mo.

FIGURA 19. Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento I (soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de solução aquosa de pH 5,5 (carga 1).

FIGURA 20. Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento I (soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de HCl pH 1,5 (carga 2).

FIGURA 21. Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento I (soluções carga contendo $0,75 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de ácido acético e H_2O_2 (carga 3).

Comparando-se os resultados apresentados na TAB. 19 com os apresentados na TAB. 20 verificou-se que o cartucho Sep-Pak QMA Light em meio HCl pH 1,5 (carga 2) apresentou uma diminuição expressiva da retenção de Mo, de 98% para 62%. A FIG. 20 mostra que a recuperação do Ru no cartucho Sep-Pak QMA Light foi cerca de 50%, o que indica que 50% da massa de Ru foi retida pelo cartucho.

A FIG. 19 mostra que as recuperações de Ru e de Te obtidas nos cartuchos selecionados em meio de solução aquosa de pH 5,5 (carga 1) apresentaram valores extremamente baixos, entre 10% e 0%, o que indica que esse meio pode não ser interessante para a separação do Mo de suas impurezas.

No experimento II foram utilizadas soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te. Nesse experimento avaliaram-se as recuperações de Ru e de Te e também a influência do Ru e do Te na retenção de Mo pelo cartucho.

O cartucho Maxi-Clean IC-OH, utilizado nos experimentos II e III, apresentou problemas durante a etapa de condicionamento. Observou-se que a presença do ácido acético na solução de condicionamento promoveu um aumento de volume na resina instantaneamente, causando a abertura da embalagem do cartucho, mesmo em um fluxo menor que 1 mL.min^{-1} . A fim de contornar esse problema, optou-se por substituir a solução de condicionamento indicada pela FE por água purificada, como recomendado pelo fabricante do cartucho.

Na TAB. 21 são apresentados os valores de retenção de Mo obtidos no experimento II.

TABELA 21. Retenções de Mo (%) obtidas no experimento II (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) e os respectivos cartuchos e meios estudados.

Cartucho	Retenção de Mo (%)					
	Meio HCl pH 1,5 (carga 2)			Meio HAc + H_2O_2 (carga 3)		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Sep-Pak Plus Alumina-N	4	100	0	2	100	0
Maxi-Clean Alumina-A	4	100	0	2	100	0
Sep-Pak Plus Alumina-B	4	100	0	2	100	0
Maxi-Clean IC-OH	-	-	-	2	100	0
Sep-Pak QMA Light	4	0	0	-	-	-
Oasis MAX	1	27	-	2	69	16
Strata XL-A	1	30	-	2	74	10
Strata X-A	1	66	-	2	96	3
Strata Screen-A	1	6	-	2	95	6
Maxi-Clean SCX	5	65	9	-	-	-
Strata X-C	2	0	0	2	39	1

n – Número de cartuchos estudados em cada condição

$\bar{x}$ – Retenção média

s – Desvio padrão

Nas FIG. 22 e 23 são apresentados os resultados do experimento II em termos de recuperação das impurezas Ru e Te e da recuperação de Mo.

FIGURA 22. Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento II (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de HCl pH 1,5 (carga 2).

FIGURA 23. Recuperações (%) das impurezas Ru e Te e de Mo obtidas no experimento II (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo, Ru e Te) em meio de ácido acético e H_2O_2 (carga 3).

Comparando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas inferências a respeito do comportamento do Mo e de suas impurezas nos cartuchos de SPE estudados. É importante observar que os metais analisados por ICP-OES nesses experimentos foram adicionados às soluções carga na forma de soluções padrão para ICP nas seguintes formas químicas: Mo na forma de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ em $\text{pH} = 4$; Ru na forma de RuCl_3 dissolvido em HCl 7% e Te na forma de H_6TeO_6 em HNO_3 2-3%.

- **Cartuchos de troca aniônica:**

Cartuchos de troca aniônica são recomendados para retenção de Mo, já que sua forma química mais frequente em solução alcalina é na forma do íon molibdato (MoO_4^{2-}) (IMOA; LEE, 2011). Os cartuchos de troca aniônica estudados foram: Sep-Pak Accel QMA Light, Oasis MAX, Strata XL-A, Strata Screen-A, Strata X-A e Maxi-Clean IC-OH. Todos os cartuchos apresentam em sua estrutura o grupo amônio quaternário, porém, diferentes massas de sorbente, bases (sílica ou polimérica), grupos alquilas (ligados ao grupo amônio quaternário ou à base) e contra-íons. Essas diferenças podem justificar a variação de desempenho entre esses cartuchos.

De acordo com a TAB. 19, observou-se que o cartucho Sep-Pak Accel QMA Light apresentou melhor desempenho na retenção de ^{99}Mo em HCl pH 1,5 (carga 2). No entanto, observou-se uma diminuição da retenção de Mo pelo cartucho nos experimentos I e II. Com base nos resultados, o cartucho não foi utilizado em estudos posteriores.

Os cartuchos Oasis MAX, Strata XL-A, Strata Screen-A e Strata X-A apresentam cromatografia de modo misto, contendo em sua estrutura o grupo amônio quaternário para troca aniônica e grupos alquila para interação hidrofóbica. Esses cartuchos foram utilizados apenas no experimento II.

Em meio HCl pH 1,5 (carga 2), os cartuchos Oasis MAX, Strata XL-A, Strata Screen-A e Strata X-A apresentaram altas recuperações de Ru e Te; acima de 90% para Ru e 100% para Te. As maiores variações ocorreram na retenção de Mo: os cartuchos Oasis MAX e Strata XL-A apresentaram retenções próximas a 30%; o cartucho Strata Screen-A reteve apenas 6% e o cartucho Strata X-A, 66%. De acordo com LEE (2011), em pH abaixo de 2, inicia-se a formação de espécies catiônicas polinucleares de Mo(VI) , o que poderia justificar retenções abaixo de 70% em cartuchos de troca aniônica em meio HCl pH 1,5.

Em meio de ácido acético e H_2O_2 (carga 3, pH = 2) os cartuchos Oasis MAX, Strata XL-A, Strata Screen-A e Strata X-A apresentaram retenções de Mo mais altas, variando de 69 a 96%. Todos os cartuchos apresentaram recuperação de Te próxima a 100%. Os cartuchos Oasis MAX, Strata XL-A e Strata Screen-A apresentaram recuperações de Ru próximas a 80%. O cartucho Strata X-A, em meio ácido acético e H_2O_2 , apresentou o melhor desempenho de separação entre todos os cartuchos estudados: retenção de Mo igual a 96%, e recuperações de Ru e de Te iguais a 100%. O desempenho superior desse cartucho pode estar relacionado com sua massa de sorbente de 200 mg, maior que a dos cartuchos Oasis MAX (30 mg), Strata XL-A (30 mg) e Strata Screen-A (100 mg).

O cartucho Maxi-Clean IC-OH é recomendado pela FE para separação do Mo de suas impurezas radionuclídicas. Devido aos problemas na etapa de condicionamento do cartucho, esse cartucho foi avaliado apenas em meio de ácido acético e H_2O_2 (carga 3) no experimento II. Nesse meio, o cartucho apresentou retenção de Mo de 100% e alta recuperação de Te, em torno de 90%. Apenas a recuperação de Ru não foi satisfatória, apresentando um valor em torno de 30%. Os resultados obtidos contrariam o esperado. De acordo com a FE, a

semelhança química entre Mo e Te inviabilizaria a separação desses dois elementos, sendo recomendado o cálculo da atividade de ^{132}Te a partir da medida de atividade do seu filho, o ^{132}I , que estaria presente no efluente do cartucho. Nesse experimento, no entanto, a recuperação de Te foi em torno de 90%.

- **Cartuchos de alumina (fase normal):**

Os cartuchos Sep-Pak Plus Alumina-N, Maxi-Clean Alumina-A e Sep-Pak Plus Alumina-B apresentaram retenções de Mo próximas a 100% em todas as condições estudadas, independentemente do meio, das massas de Mo e das massas das impurezas. As recuperações de Ru e Te em meio HCl pH 1,5 (carga 2) foram baixas; abaixo de 30% para Te e menor ou igual a 10% para Ru, o que fez com que essa condição fosse descartada para estudos posteriores.

Em meio de ácido acético e H_2O_2 , os cartuchos de alumina apresentaram baixa recuperação de Te; menor que 10% no experimento I e menor que 35% no experimento II. Nesse meio, a recuperação de Ru variou entre 60 e 50% no experimento II. No experimento I, no entanto, o cartucho Sep-Pak Plus Alumina-N apresentou uma recuperação de 100% para Ru, o que sugere que um aumento da massa de Ru na solução carga possa aumentar a retenção dessa impureza pelo cartucho de Alumina-N quando em meio de ácido acético e H_2O_2 . As baixas recuperações de Ru e Te nos cartuchos de alumina estão de acordo com o esperado, considerando-se os diversos sítios ativos presentes na alumina: sítios OH básicos ($=\text{Al}-\text{OH}$), sítios OH neutros ($-\text{Al}-\text{OH}-\text{Al}-$), sítios OH ácidos ($-\text{Al}-\text{OH}[-\text{Al}-]_2$) e sítios coordenados insaturados ($-\text{Al}^{3+}-$) (LE, 2014).

- **Cartuchos de troca catiônica:**

Os cartuchos de troca catiônica estudados foram o cartucho Maxi-Clean SCX 600 mg e o cartucho Strata X-C (30 mg).

O cartucho Maxi-Clean SCX 600 mg apresentou melhor desempenho na retenção de Mo em meio HCl pH 1,5 (carga 2), apresentando também recuperações de Ru e de Te maiores ou iguais a 90%. Uma diminuição da retenção de Mo pelo cartucho pode estar relacionada com o aumento da massa das impurezas, porém, é importante observar que os desvios padrão (s) obtidos mostram uma menor reprodutibilidade dos resultados obtidos por esse cartucho quando comparado aos outros cartuchos testados em HCl pH 1,5 (carga 2).

O cartucho Strata X-C foi utilizado apenas no experimento II, apresentando retenção de Mo abaixo de 40%. A baixa retenção quando

comparado ao cartucho Maxi-Clean IC-OH pode estar relacionada com a menor massa de sorbente do cartucho Strata X-C.

A retenção de Mo por cartuchos catiônicos pode ser justificada pela ocorrência de espécies catiônicas de Mo(VI), como H_3MoO_4^+ e $\text{H}_6\text{Mo}_2\text{O}_8^{2+}$, em soluções aquosas com pH abaixo de 2 (LEE, 2011).

Os resultados obtidos dificultaram a elucidação da forma química das impurezas Ru e Te nos meios estudados (HCl pH 1,5 e HAc + H_2O_2) já que as recuperações de Te, tanto em cartuchos de troca aniônica quanto de troca catiônica, foram próximas a 100% em ambos os meios. De forma geral, as recuperações de Ru também não variaram substancialmente entre cartuchos de troca aniônica e cartuchos de troca catiônica. Esses resultados podem indicar a presença de espécies catiônicas e aniônicas de Ru e de Te coexistindo em solução.

- **Rutênio em solução de HCl:**

O RuCl_3 comercial ($\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), utilizado no preparo das soluções carga, é amplamente conhecido por ser uma mistura de oxocloro e hidróxocloro espécies de Ru de estados de oxidação variáveis, sendo formado principalmente por Ru(IV) (SEDDON, 1984; COTTON et al., 1999; RARD, 1985). Dessa forma, a redução a Ru(III) não é completa e o composto é extremamente sensível a oxidação. Além disso, embora não exista nenhuma evidência que prove a existência das espécies $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{RuCl}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, os ânions $\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_n^{(3-n)}$ e $\text{Ru}^{\text{IV}}\text{Cl}_n^{(4-n)}$ são amplamente conhecidos como sais duplos (RARD, 1985).

Ainda segundo RARD (1985), estudos por espectrometria Raman indicaram fortemente a existência do ânion $[\text{Ru}_2\text{OCl}_{10}]^{4-}$ em solução aquosa. Dependendo do pH e da razão Cl/Ru, esse ânion poderia se dissociar a $[\text{Ru}_2\text{OCl}_9(\text{H}_2\text{O})]^{3-}$ ou $[\text{Ru}_2\text{OCl}_8(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$. A oxidação de sais de $[\text{RuCl}_5(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ também poderia produzir o ânion $[\text{Ru}_2\text{OCl}_{10}]^{4-}$ (RARD, 1985).

Os ânions $[\text{Ru}_2\text{OCl}_{10}]^{4-}$, $[\text{Ru}_2\text{OCl}_9(\text{H}_2\text{O})]^{3-}$ e $[\text{Ru}_2\text{OCl}_8(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$ são provavelmente as espécies de Ru(IV) mais abundantes em solução quando em meio HCl pH 1,5, no entanto, as espécies de Ru(III) também devem ser consideradas, já que o RuCl_3 comercial é composto de uma mistura de Ru em diferentes estados de oxidação.

Considerando-se a fração formada por Ru(III), é possível considerar a presença de cloro espécies de Ru(III) na faixa de $[\text{RuCl}_6]^{3-}$ a $[\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$

(COTTON et al., 1999). Em soluções aquosas de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, ocorre uma substituição progressiva de íons Cl^- por moléculas de H_2O , juntamente com um lento processo de oxidação (SEDDON, 1984). Segundo Cotton et al. (1999), a reação de hidratação do ânion $[\text{RuCl}_6]^{3-}$, representada pela Eq. 11, ocorre em segundos.

Já o tempo de meia-vida para a perda do Cl^- do ânion $[\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$ por hidratação (Eq. 12) é provavelmente maior que 1 ano (COTTON et al., 1999; SEDDON, 1984).

Seddon (1984) citou espécies de Ru(III), em sistemas aquosos contendo cloreto, que foram isoladas por cromatografia líquida de troca iônica e identificadas por espectroscopia eletrônica ou por espectroscopia de infravermelho: $[\text{RuCl}_5(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ (de cor amarela), $[\text{RuCl}_4(\text{H}_2\text{O})_2]^-$, $[\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3]$ (complexo neutro de cor laranja), $[\text{RuCl}_2(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ e $[\text{RuCl}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$. De acordo com Cotton et al. (1999), os complexos mais estáveis dentre os citados por Seddon (1984) são os isômeros *cis* e *trans* do cátion $[\text{RuCl}_2(\text{H}_2\text{O})_4]^+$.

Esse equilíbrio entre cátions e ânions de Ru(III) e Ru(IV), provenientes do RuCl_3 comercial, pode ser uma explicação para as recuperações similares do Ru, tanto em cartuchos de troca catiônica quanto em cartuchos de troca aniônica, observadas nos experimentos realizados em meio HCl pH 1,5.

- **Carboxilatos de Ru(III):**

Segundo Seddon (1984), a reação entre RuCl_3 comercial e uma mistura de ácido acético e anidrido acético, sob refluxo e aquecimento, dá origem ao complexo $\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4\text{Cl}$. Complexos do tipo $\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4\text{X}$ ($\text{R} = \text{H}$, $\text{X} = \text{Cl}$ ou Br ; $\text{R} = \text{Me}$, $\text{X} = \text{Cl}$, Br , I , SCN , NO_3 ou CH_3COO ; $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{Cl}$ ou Br ; $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{X} = \text{Cl}$) podem ser preparados por meio de uma modificação na reação citada ou por meio reações de troca aniônica (SEDDON, 1984). Esse tipo de complexo pode dar origem ao cátion $[\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CR})_4]^+$ quando em solução aquosa ou quando em metanol (SEDDON, 1984).

Seddon (1984) citou também o complexo $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]$ $[\text{O}_2\text{CCH}_3]$, produto da reação entre o RuCl_3 comercial e acetato de sódio em ácido acético e etanol. Esse complexo é bastante solúvel em água, onde ocorre o equilíbrio representado pela Eq. 13.

Em $\text{pH} < 2$, a espécie predominante é catiônica e em $\text{pH} > 9$, aniônica. Em solução neutra espécies catiônicas, aniônicas e sem carga coexistem (SEDDON, 1984).

Cotton et al. (1999) também cita complexos de Ru contendo carboxilatos com oxigênio central; de fórmula geral $[\text{Ru}_3^{\text{III}}\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_6\text{L}_3]^+$, com $\text{L} = \text{H}_2\text{O}$, piridina, entre outros; os quais são obtidos pela reação entre RuCl_3 comercial com acetato de sódio em ácido acético sob refluxo.

Com base na literatura, é possível inferir algumas explicações para a adoção do procedimento farmacopeico (descrito no APÊNDICE A) para separação do ^{99}Mo de suas impurezas radionuclídicas. Possivelmente o uso da solução de H_2O_2 possui a função de reduzir o Ru presente em solução a Ru(III) para que esse metal se complexa com os íons acetato, provenientes do ácido acético glacial. O complexo formado possivelmente encontrar-se-ia na forma catiônica, já que a solução carga final apresentaria pH em torno de 2. Dessa forma, os ânions molibdato ou polimolibdato permaneceriam retidos na resina de troca aniônica enquanto que o Ru, na forma de complexo catiônico, seria eluído.

Com base nos resultados obtidos, cartuchos que apresentaram retenção de Mo e recuperação de Ru e Te maiores que 90% foram avaliados em uma condição mais próxima da real: concentração de Mo consideravelmente maior que a concentração das impurezas na solução carga. Para isso foram preparadas soluções carga contendo Mo, na concentração de $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$, e contendo Ru, Te, Sr e I em concentrações de $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (experimento III).

O iodo, na forma de NaI , foi adicionado à solução carga apenas para que fosse possível avaliar o comportamento dos outros elementos (Mo, Ru, Te e Sr) na presença de iodo, já que o ^{131}I é uma das principais impurezas do ^{99}Mo . A

recuperação do iodo, no entanto, não foi avaliada, pois a técnica de ICP-OES não é recomendada para a análise desse elemento. De forma geral, a energia transferida pelo plasma não é suficiente para excitar átomos ou íons de halogêneos, que possuem alta energia de ionização quando comparados aos outros elementos. Além disso, a possibilidade de formação de compostos voláteis de iodo, como I_2 e HI, durante a formação do aerossol pode acarretar em perdas de analito (OLIVEIRA et al., 2010).

Na TAB. 22 são apresentados os valores de retenção de Mo obtidos no experimento III. Nas FIG. 24 e 25 são apresentados os resultados do experimento III em termos de recuperação das impurezas Ru, Sr e Te e da recuperação de Mo.

TABELA 22. Retenções de Mo (%) obtidas no experimento III (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo e $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Ru, Te, Sr e I) e os respectivos cartuchos e meios estudados.

Cartucho	Retenção de Mo (%)					
	HCl pH 1,5 (carga 2)			HAc + H_2O_2 (carga 3)		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Sep-Pak Plus Alumina-N	-	-	-	2	98	2
Maxi-Clean IC-OH	2	99	0	1	99	-
Strata X-A	-	-	-	1	99	-
Strata Screen-A	-	-	-	1	99	-
Maxi-Clean SCX	2	91	5	-	-	-

n – Número de cartuchos estudados em cada condição

$\bar{x}$ – Retenção média

s – Desvio padrão

FIGURA 24. Recuperações (%) das impurezas Ru, Sr e Te e de Mo em meio HCl pH 1,5 (carga 2) obtidas no experimento III (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo e $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Ru, Te, Sr e I) e os respectivos cartuchos estudados.

FIGURA 25. Recuperações (%) das impurezas Ru, Sr e Te e de Mo em meio de ácido acético e H_2O_2 (carga 3) obtidas no experimento III (soluções carga contendo $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Mo e $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de Ru, Te, Sr e I) e os respectivos cartuchos estudados.

Com base nos resultados obtidos na TAB. 22 e nas FIG. 24 e 25 conclui-se que os cartuchos Strata Screen-A e Strata X-A em meio de ácido acético e H_2O_2 (carga 3) apresentaram os melhores desempenhos na separação do Mo de suas impurezas (Ru, Te e Sr). Esses cartuchos apresentaram desempenhos superiores ao do cartucho Maxi-Clean IC-OH, recomendado pela FE, quanto à recuperação de Ru.

6.1.2. Separação do ^{131}I do ^{99}Mo por cromatografia em camada delgada (TLC)

Para estudar separadamente o comportamento do ^{99}Mo na fita de sílica gel em suporte de Al, utilizando-se solução aquosa de metanol 70% como fase móvel e o complexante KSCN, preparou-se uma amostra de ^{99}Mo seguindo o procedimento descrito no item 5.3.1.2. A atividade aplicada na fita foi de aproximadamente 5,18 kBq (0,14 μCi) de ^{99}Mo . Cada segmento da fita foi contado no detector de HPGe por 2 min na posição 1 (a 1,7 cm de distância do detector). A FIG. 26 mostra o perfil obtido do ^{99}Mo .

FIGURA 26. Perfil ^{99}Mo em fita de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70%.

Observou-se que nas condições utilizadas o ^{99}Mo permanece na origem da fita.

Para estudar o comportamento separadamente do ^{131}I nas mesmas condições anteriores, prepararam-se amostras contendo apenas ^{131}I . Utilizou-se o mesmo procedimento descrito no item 5.3.1.2, mas utilizando-se ^{131}I ao invés de ^{99}Mo . A FIG. 27 mostra os perfis obtidos do ^{131}I , com aplicação de amostras em diferentes atividades.

FIGURA 27. Perfis do ^{131}I em fitas de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70% com atividade de 5,6 kBq (a), com atividade de 0,9 kBq (b) e com atividade de 16,5 kBq (c).

Observou-se pelos perfis obtidos na FIG. 27 que o ^{131}I é carregado à extremidade superior da fita, concentrando-se nos segmentos 9 e 10. Para verificar a ocorrência de perdas de ^{131}I por arraste ou por volatilização durante o procedimento, comparou-se a atividade total aplicada à fita (medida da gota) com a soma das atividades medidas nos segmentos 9 e 10 das fitas (b) e (c).

Na fita (b), a soma das atividades medidas nos segmentos 9 e 10 corresponde a 96,8% da atividade de ^{131}I aplicada à fita. Na fita (c), a soma das atividades medidas nos segmentos 9 e 10 corresponde a 97,2% da atividade de ^{131}I aplicada a fita.

Para verificação do comportamento do ^{99}Mo e do ^{131}I simultaneamente nas mesmas condições anteriores, preparou-se uma amostra contendo ^{99}Mo e ^{131}I com atividades próximas (aproximadamente 5,18 kBq), seguindo o mesmo procedimento descrito em 5.3.1.2. A FIG. 28 apresenta o perfil do ^{99}Mo e do ^{131}I quando na mesma fita cromatográfica. Observou-se uma separação satisfatória nessas condições

FIGURA 28. Perfil ^{99}Mo e ^{131}I de mesma atividade em fita de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70%.

O limite de atividade estabelecido pela FE para ^{131}I em ^{99}Mo é de $5 \times 10^{-3}\%$ do total da atividade. Considerando-se a atividade máxima de ^{99}Mo que pode ser utilizada pelo detector de HPGe utilizado, de 1,85 MBq (50 μCi) (com tempo morto < 10%), calculou-se a atividade máxima de ^{131}I permitida nessa amostra, 92,5 Bq (0,0025 μCi). Logo, para avaliar se o método estudado é capaz de separar e quantificar a impureza nessa faixa de atividade, prepararam-se amostras contendo ^{99}Mo e ^{131}I , com uma atividade de ^{99}Mo aproximadamente 10^3 vezes superior à atividade de ^{131}I . A FIG. 29 mostra os perfis obtidos do ^{99}Mo e do ^{131}I , com a atividade do ^{131}I variando entre 0,03 e 0,07% da atividade de ^{99}Mo em fita de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70% como fase móvel.

Observou-se uma mudança no perfil do ^{131}I quando em uma mistura contendo ^{99}Mo em uma atividade muito superior à atividade de ^{131}I (cerca de 10^3 vezes maior). Observou-se também que os segmentos 2 a 8, destacados no gráfico, apresentaram traços de ^{99}Mo que, apesar de serem insignificantes em relação à atividade de ^{99}Mo do segmento 1 (< 4%), causam uma interferência na medida da atividade de ^{131}I .

FIGURA 29. Interferência do ^{99}Mo no perfil do ^{131}I (pontos destacados no gráfico) quando a atividade do ^{131}I encontra-se em torno de 0,03% da atividade de ^{99}Mo (a) e quando a atividade do ^{131}I encontra-se em torno de 0,07% da atividade de ^{99}Mo (b) em fita de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70%.

Essa interferência é ocasionada pelo pico de 366,4 keV (1,19%) do ^{99}Mo , localizado na mesma região do espectro escolhida para a quantificação do ^{131}I (362,7 – 366,6 keV). Devido a essa interferência, considerou-se como zero a atividade de ^{131}I no segmento 1 para a construção das curvas da FIG. 29.

Admitindo-se ^{131}I sem interferência do ^{99}Mo (FIG. 28), comparou-se a soma das atividades medidas nos segmentos 9 e 10 da fita (b) com a atividade estimada aplicada na fita. Com um tempo de contagem de 5 min para cada segmento, obteve-se uma atividade de 0,96 kBq (0,026 μCi) nos segmentos 9 e 10, valor próximo ao valor estimado de 1,11 kBq (0,030 μCi). A proximidade entre os valores de atividade medidos nos segmentos 9 e 10 com o valor da atividade estimada aplicada na fita pode indicar a possibilidade de se considerar apenas os segmentos 9 e 10 para a medida de ^{131}I na amostra.

Para confirmar se a atividade presente nos segmentos 9 e 10 é realmente proveniente do ^{131}I , determinou-se o $T_{1/2}$ do radionuclídeo presente nesses segmentos. Para isso, foram realizadas três medidas dos segmentos 9 e 10 das fitas (c) e (d) (FIG. 30) em um detector de HPGe. Selecionou-se a mesma região do espectro escolhida anteriormente para a quantificação do ^{131}I (362,7 – 366,6 keV) como região de interesse (ROI). As medidas foram feitas em intervalos de no mínimo 24 h, na posição de contagem 1 (a 1,7 cm de distância do detector).

FIGURA 30. Perfis do ^{99}Mo e do ^{131}I , com atividade do ^{131}I em torno de 10% da atividade de ^{99}Mo (c) e com atividade do ^{131}I em torno de 3% da atividade de ^{99}Mo (d) em fita de sílica gel em suporte de Al em solução aquosa de metanol 70%.

Para a determinação do $T_{1/2}$, foram traçadas curvas de decaimento $\ln(\text{atividade})$ vs. tempo. Cada ponto na curva corresponde à soma das atividades dos segmentos 9 e 10 obtidas no detector de HPGe. Na FIG.31 são apresentadas as curvas de decaimento obtidas da fita (c) e da fita (d).

FIGURA 31. Curvas de decaimento obtidas das medidas dos segmentos 9 e 10 das fitas (c) e (d), respectivamente.

O coeficiente angular da curva de decaimento corresponde à constante de decaimento (λ). Por meio da Eq. 3, obteve-se $T_{1/2}$ igual a 198,04 h ou 8,25 d. O valor obtido encontra-se próximo do $T_{1/2}$ de referência do ^{131}I , igual a 8,02 d (THE LUND/LBNL NUCLEAR DATA SEARCH), o que pode indicar que o radionuclídeo presente nos segmentos 9 e 10 da fita é somente ^{131}I .

Com base nos resultados, sugere-se o procedimento descrito em 5.3.1.2 para separar e quantificar o radionuclídeo ^{131}I em amostras de ^{99}Mo . É importante ressaltar que a adoção desse procedimento como método empregado no controle de qualidade do ^{99}Mo utilizado no preparo de geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ deve ser precedida de validação.

6.2. Métodos de controle de qualidade do ^{99}Mo

6.2.1. Identidade radionuclídica

Os espectros gama obtidos por meio das análises das amostras de ^{99}Mo em HPGe apresentaram perfis similares. Na FIG. 32 é apresentado um espectro gama típico de amostra de ^{99}Mo , com tempo de decaimento menor que 4 semanas, gerado através do software Genie-PC. Os picos identificados correspondem às principais energias gama do ^{99}Mo e do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (THE LUND/LBNL NUCLEAR DATA SEARCH). Em todas as amostras foram observados picos em torno de 140,5 e 739,5 keV, relativos ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ao ^{99}Mo , respectivamente.

FIGURA 32. Espectro gama de amostra de ^{99}Mo .

Para a determinação do $T_{1/2}$, curvas de decaimento $\ln(\text{atividade})$ vs. tempo com no mínimo três pontos foram traçadas. As atividades das amostras foram medidas em um calibrador de dose em intervalos de tempo de no mínimo 24 h. As FIG. 33 e 34 apresentam as curvas de decaimento obtidas de amostras de ^{99}Mo provenientes da Argentina e da Rússia. A FIG. 35 apresenta as curvas de decaimento obtidas de amostras de ^{99}Mo provenientes de produtores da África do Sul e da Nordion.

FIGURA 33. Curvas de decaimento de ^{99}Mo proveniente da Argentina.

FIGURA 34. Curvas de decaimento de ⁹⁹Mo proveniente da Argentina (a) e da Rússia (b).

FIGURA 35. Curvas de decaimento de ⁹⁹Mo proveniente da África do Sul (a e b) e da Nordion (c e d).

O coeficiente angular da curva de decaimento corresponde à constante de decaimento (λ). Por meio da Eq. 3, obteve-se o $T_{1/2}$ do ⁹⁹Mo para cada λ obtido. Na TAB. 23 é apresentado o $T_{1/2}$ médio do ⁹⁹Mo para cada fornecedor.

TABELA 23. Tempo de meia-vida física ($T_{1/2}$) médio do ^{99}Mo , desvio padrão (s) e número de amostras medidas (n) para cada fornecedor.

Fornecedor de ^{99}Mo	$T_{1/2}$ médio	s	n
Argentina	65,81	0,36	3
Rússia	66,01	-	1
África do Sul	65,71	1,32	2
Nordion	66,33	0,45	2

A FE não especifica uma faixa de valores aceitáveis para o $T_{1/2}$ do ^{99}Mo . Recomenda apenas a identificação dos fótons característicos do ^{99}Mo (740 keV) e do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (141 keV) por meio da técnica de espectrometria gama.

Considerou-se o valor de 65,94 h como $T_{1/2}$ de referência do ^{99}Mo (THE LUND/LBNL NUCLEAR DATA SEARCH). Considerando-se o $T_{1/2}$ médio obtido das amostras da Nordion, valor mais distante do $T_{1/2}$ de referência, observou-se uma variação de apenas 0,6% do valor de referência.

6.2.2. Aparência e medida do pH

De acordo com a FE, a solução de [^{99}Mo] molibdato de sódio de fissão é alcalina e pode conter estabilizantes. Sua aparência deve ser límpida e incolor ou praticamente incolor. A FE não especifica um valor ou faixa de pH que a solução deve apresentar, apenas menciona seu caráter alcalino.

Devido ao volume reduzido das amostras disponibilizadas pela produção do CR, não foi possível realizar medidas de pH nas amostras de [^{99}Mo] molibdato de sódio analisadas.

Para fins de comparação, realizou-se um levantamento do pH da solução e dos diluentes e oxidantes utilizados pelos quatro fornecedores de ^{99}Mo que abastecem o CR do IPEN: Nordion (Canadá), NTP Radioisotopes (África do Sul), CNEA (Argentina) e Rosatom (Rússia). O resultado, obtido com base nos certificados emitidos pelos fornecedores, é apresentado na TAB. 24.

TABELA 24. Características da solução de [^{99}Mo] molibdato de sódio dos quatro fornecedores do CR do IPEN: diluente, oxidante e pH final da solução.

Características da solução de $\text{Na}_2^{99}\text{MoO}_4$	Fornecedores			
	Nordion	África do Sul	Argentina	Rússia
Diluente	**	NaOH 0,2 mol.L ⁻¹	**	NaOH 0,2-0,25 mol.L ⁻¹
Oxidante	Solução de NaClO	NaClO 2-4 mg/Ci	**	NaClO 199,4 mg.mL ⁻¹
pH final	**	13	2,2*	**

(*) – Solução de molibdato de sódio tratado

(**) – Não informado

6.2.3. Pureza radionuclídica

6.2.3.1. Cálculo dos limites de detecção e quantificação para o HPGe

Os limites de detecção (LD) e os limites de quantificação (LQ) para as energias gama mais abundantes das principais impurezas radionuclídicas emissoras gama do ^{99}Mo foram calculados. A TAB. 25 apresenta os valores de LD e LQ para fonte pontual na posição 5 (a 21,7 cm de distância do detector) com tempo de contagem de 1h (parâmetros utilizados para a análise de impurezas radionuclídicas por espectrometria gama).

TABELA 25. Limites de detecção (LD) e limites de quantificação (LQ) calculados para as principais impurezas radionuclídicas emissoras gama do ^{99}Mo para fonte pontual, na posição 5 (a 21,7 cm de distância do detector) com tempo de contagem de 1h.

Fonte Pontual – Posição 5						
Impureza	E (keV)	A (%)	LD (Bq)	LD (nCi)	LQ (Bq)	LQ (nCi)
Te-132	228,16	88,0	22,13	0,60	41,30	1,12
I-131	364,49	81,7	22,74	0,61	47,87	1,29
Ru-103	497,08	90,9	22,11	0,60	51,37	1,39
Ba-140	537,26	24,4	80,72	2,18	197,89	5,35
Cs-137	661,66	85,1	26,89	0,73	68,68	1,86
Sb-127	685,70	37,0	59,34	1,60	159,34	4,31
Zr-95	756,73	54,0	41,27	1,12	117,87	3,19
Nb-95	765,79	100,0	23,89	0,65	65,64	1,77
Eu-156	811,79	9,7	230,47	6,23	693,31	18,74
Sn-125	1067,10	10,0	301,85	8,16	893,64	24,15

E = energia do gama principal

A = abundância da energia gama principal

6.2.3.2. Análise de impurezas radionuclídicas em amostras de ^{99}Mo por espectrometria gama

Amostras de ^{99}Mo de diferentes fornecedores foram analisadas em um espectrômetro gama com detector de HPGe, com tempo de contagem de 1 h, na posição 5 (a 21,7 cm de distância do detector). As amostras foram contadas após um período de 4 a 6 semanas da data de produção do gerador.

As energias gama que apresentaram área de contagem com incertezas maiores que 10% foram considerados, no entanto, os valores de atividade obtidos por meio desses foram marcados com o sinal (*), para indicar que o valor apresentado possui um alto erro associado.

Antes de corrigir a atividade das impurezas para a data de produção do gerador, observaram-se os LD e LQ calculados para cada impureza, apresentados na TAB.25. Apenas as atividades acima do LQ foram corrigidas.

A TAB. 26 apresenta as impurezas radionuclídicas encontradas nas amostras e suas respectivas atividades, em porcentagem da atividade total na data da produção do gerador.

Pela metodologia da FE, o ^{103}Ru deve ser medido por espectrometria gama em um período de tempo próximo da data de produção por meio da separação radioquímica do ^{99}Mo e sua atividade não deve ultrapassar o valor de $5 \times 10^{-3}\%$ da atividade total. Considerando-se os valores de LD (0,60 nCi) e LQ (1,39 nCi) para a energia de 497,08 keV do ^{103}Ru calculados para o tempo de 1h, na posição 5 e com uma fonte pontual, conclui-se que mesmo após um período de 4 a 6 semanas após a data de produção, foi possível quantificar essa impureza na maioria das amostras. Apenas nas amostras provenientes da Argentina não foi possível detectar ^{103}Ru . Mesmo assim, nenhuma das amostras analisadas apresentou uma atividade de ^{103}Ru acima do limite estabelecido.

TABELA 26. Impurezas radionuclídicas encontradas em amostras de ^{99}Mo e suas respectivas atividades, em porcentagem da atividade total da amostra na data da produção.

Impureza radionuclídica	$T_{1/2}$	E (kev)	Abundância (%)	Atividade (%)						
				^{99}Mo - África do Sul (amostra 1)	^{99}Mo - África do Sul (amostra 2)	^{99}Mo - Nordion (amostra 1)	^{99}Mo - Nordion (amostra 2)	^{99}Mo - Argentina (amostra 1)	^{99}Mo - Argentina (amostra 2)	^{99}Mo - Rússia
^{103}Ru	39,26 d	497,08	90,9	$2,67 \times 10^{-5}$	$4,62 \times 10^{-6} *$	$2,27 \times 10^{-5}$	$2,21 \times 10^{-5} *$	**	**	$9,94 \times 10^{-5}$
^{95}Nb	34,98 d	765,79	100	$2,71 \times 10^{-6} *$	$2,56 \times 10^{-6} *$	$6,71 \times 10^{-5}$	**	**	**	**
^{125}Sn	9,64 d	1067,10	10	< LQ	**	**	**	**	**	**
^{125}Sb	2,76 a	427,88	30	**	**	**	**	**	**	$1,57 \times 10^{-5} *$

LQ – Limite de quantificação.

(*) – Valores calculados com base em área com incerteza maior que 10%.

(**) – A energia da impureza não foi detectada.

6.2.3.3. Medida de Sr por ICP-OES como método alternativo à espectrometria de cintilação líquida

Foram construídas três curvas de calibração com as seguintes concentrações: 0,002 – 0,004 – 0,006 – 0,008 – 0,01 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (BARRIO, 2010). Na FIG. 36 são apresentadas as curvas de calibração obtidas e as respectivas equações da reta.

FIGURA 36. Curvas de calibração e as respectivas equações da reta obtidas para cálculo de LD e LQ do Sr no espectrômetro ICP-OES.

Na TAB. 27 são apresentados os valores de LD e LQ para Sr no espectrômetro ICP-OES, obtidos por meio das Eq. 9 e 10.

TABELA 27. Limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) para Sr no espectrômetro ICP-OES.

$y = b + mx$	R^2	b (coef. linear)	m (coef. angular)
Curva A	0,9999	93,31	211067
Curva B	0,999	80,85	217809
Curva C	0,9983	86,04	219336
Média b		86,73	
Desvio padrão b (Dpa)		6,260278	
Média m (IC)		216070	
Desvio padrão m		4400	
LD ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)		0,000087	
LQ ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)		0,000290	

Sabendo-se os LD e LQ para Sr no espectrômetro ICP-OES, é necessário determinar a massa esperada de ^{89}Sr e ^{90}Sr em uma amostra de ^{99}Mo . Para isso considerou-se uma amostra de ^{99}Mo de atividade de 37 GBq (1 Ci). De acordo com a FE, a soma das atividades do ^{89}Sr e do ^{90}Sr não deve ultrapassar o valor de $6 \times 10^{-5} \%$ do total da atividade da amostra de ^{99}Mo . Considerando-se 1 Ci de ^{99}Mo , a soma das atividades referentes ao ^{89}Sr e ao ^{90}Sr não deve ultrapassar o valor de 0,6 μCi .

Considerando-se os rendimentos de fissão cumulativos do ^{89}Sr e do ^{90}Sr para nêutrons térmicos em ^{235}U , iguais a 4,6896% e 5,7290% (IAEA NUCLEAR DATA SECTION), respectivamente, é possível determinar a massa referente a cada radionuclídeo em uma mistura de ^{89}Sr e ^{90}Sr de atividade igual a 0,6 μCi :

$$\frac{\text{Rendimento } ^{90}\text{Sr}}{\text{Rendimento } ^{89}\text{Sr}} = \frac{5,7290}{4,6896} = \frac{100}{x} \rightarrow x = 81,85721766$$

Para cada 100 núcleos de ^{90}Sr , existem 81,85721766 núcleos de ^{89}Sr . Para calcular as atividades referentes a esses núcleos, utiliza-se a Eq. 14:

$$A = N \cdot \lambda \quad (14)$$

Onde:

A = atividade do radionuclídeo

N = número de núcleos radioativos do radionuclídeo

λ = constante de decaimento do radionuclídeo

Considerando-se $T_{1/2}(^{90}\text{Sr}) = 28,790$ anos e $T_{1/2}(^{89}\text{Sr}) = 50,563$ dias, obtém-se os λ de cada radionuclídeo por meio da Eq. 3. Logo, para 100 núcleos de ^{90}Sr , obtém-se $A(^{90}\text{Sr}) = 7,63444 \times 10^{-8}$ Bq, e para 81,85721766 núcleos de ^{89}Sr , obtém-se $A(^{89}\text{Sr}) = 1,298780812 \times 10^{-5}$ Bq. Por meio da relação:

$$\frac{A(^{90}\text{Sr}) + A(^{89}\text{Sr})}{A(^{89}\text{Sr})} = \frac{1,306415212 \times 10^{-5} \text{ Bq}}{1,298780812 \times 10^{-5} \text{ Bq}} = \frac{0,6 \mu\text{Ci}}{x} \rightarrow$$

$$x = 0,596493733 \mu\text{Ci de } ^{89}\text{Sr}$$

Obtém-se a fração da atividade referente ao ^{89}Sr em uma mistura de ^{89}Sr e ^{90}Sr de atividade igual a 0,6 μCi . Logo, se a atividade referente ao ^{89}Sr é equivalente a 0,596493733 μCi ($2,207026812 \times 10^4 \text{ Bq}$), obtém-se uma atividade de ^{90}Sr igual a 0,003506267 μCi ($129,73187 \text{ Bq}$). Utilizando-se a Eq. 14, obtém-se o número de núcleos (N) de ^{89}Sr e ^{90}Sr referentes às atividades calculadas:

$$N(^{89}\text{Sr}) = \frac{A}{\lambda} = \frac{2,207026812 \times 10^4 \text{ Bq}}{1,586641776 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}} \rightarrow N(^{89}\text{Sr}) = 1,391005106 \times 10^{11} \text{ núcleos}$$

$$N(^{90}\text{Sr}) = \frac{A}{\lambda} = \frac{129,73187 \text{ Bq}}{7,63444 \times 10^{-10} \text{ s}^{-1}} \rightarrow N(^{90}\text{Sr}) = 1,699297905 \times 10^{11} \text{ núcleos}$$

Utilizando-se o número de Avogadro ($6,02 \times 10^{23} \text{ núcleos} \cdot \text{mol}^{-1}$) e as massas molares do ^{89}Sr ($89 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) e do ^{90}Sr ($90 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$), obtém-se o limite máximo de ^{89}Sr e de ^{90}Sr permitido em uma amostra ^{99}Mo , em termos de massas:

$$\text{Massa } (^{89}\text{Sr}) = \frac{1,391005106 \times 10^{11} \text{ núcleos} \times 89 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}}{6,02 \times 10^{23} \text{ núcleos} \cdot \text{mol}^{-1}} = 0,02056 \text{ ng}$$

$$\text{Massa } (^{90}\text{Sr}) = \frac{1,699297905 \times 10^{11} \text{ núcleos} \times 90 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}}{6,02 \times 10^{23} \text{ núcleos} \cdot \text{mol}^{-1}} = 0,02540 \text{ ng}$$

Somando-se as massas obtidas, obtém-se uma massa de 0,046 ng de Sr. Considerando-se o LD obtido para Sr no espectrômetro ICP-OES, igual a 0,000087 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ou 0,087 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, conclui-se que seria necessária uma atividade de no mínimo 1,89 Ci de ^{99}Mo para que fosse possível realizar a detecção de Sr.

6.2.4. Pureza radioquímica

As purezas radioquímicas de duas amostras de ^{99}Mo de diferentes fornecedores foram avaliadas.

Após desenvolvimento cromatográfico, as fitas foram cortadas em dez segmentos e cada um deles foi contado em um detector de HPGe. As atividades de ^{99}Mo e de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foram determinadas em cada segmento por meio de suas

principais energias gama de 739,5 keV e de 140 keV, respectivamente. Na FIG. 37 são apresentados os perfis $^{99}\text{MoO}_4^{2-}/^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ em fita de sílica gel em suporte de Al utilizando-se solução de Na_2CO_3 $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ como fase móvel, de amostra proveniente da Argentina (a) e de amostra proveniente da África do Sul (b). Observou-se, por meio dos perfis obtidos, que as atividades de ^{99}Mo e de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se concentraram nos segmentos 8, 9 e 10, posição esperada para os ânions molibdato e pertecnetato (R_f em torno de 0,9).

Para o cálculo da pureza radioquímica, calculou-se a porcentagem de atividade dos segmentos 8 a 10 em relação à atividade total da fita. Considerou-se como a atividade de cada segmento a soma da atividade de ^{99}Mo com a atividade de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no segmento considerado. Os valores obtidos foram de 95,4% para a amostra da Argentina e de 98,9% para a amostra da África do Sul, resultados de purezas radioquímicas acima do limite mínimo aceitável de 95%.

FIGURA 37. Perfis $^{99}\text{MoO}_4^{2-}/^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ em fita de sílica gel em suporte de Al utilizando-se solução de Na_2CO_3 $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ como fase móvel, para amostra da Argentina (a) e África do Sul (b).

6.2.5. Pureza química

Análises por ICP-OES de amostras de [^{99}Mo] molibdato de sódio, utilizado no preparo dos geradores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, foram realizadas a fim de se estudar as possíveis impurezas químicas dessa matéria prima. Foram analisadas amostras dos quatro fornecedores que abastecem o CR do IPEN: Nordion (Canadá), NTP Radioisotopes (África do Sul), CNEA (Argentina) e Rosatom (Rússia).

A FE não faz nenhuma especificação quanto à pureza química do [^{99}Mo] molibdato de sódio de fissão. Nesse estudo optou-se por expressar os resultados das concentrações dos elementos pela concentração de Mo, já que a concentração radioativa do [^{99}Mo] molibdato de sódio importado é bastante variável. Na TAB. 28 são apresentados os resultados obtidos. As concentrações dos elementos Ca e Cd apresentadas foram obtidas por meio de curvas de calibração com coeficiente de correlação linear (R^2) abaixo de 0,99.

TABELA 28. Concentrações dos elementos pela concentração de Mo (mg.L^{-1}) obtidas pela análise por ICP-OES de amostras dos quatro fornecedores do CR do IPEN.

Amostra	1	2	3	4	5	6
Fornecedor	Rússia	Nordion	Argentina	África do Sul	Argentina	Nordion
Elemento	[]/[Mo] (mg.L^{-1})	[]/[Mo] (mg.L^{-1})	[]/[Mo] (mg.L^{-1})	[]/[Mo] (mg.L^{-1})	[]/[Mo] (mg.L^{-1})	[]/[Mo] (mg.L^{-1})
Al	1,362	0,845	1,525	1,735	0,978	2,117
B	1,138	0,803	1,667	1,028	1,363	1,980
Ba	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,000
Be	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Bi	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Ca	0,998	0,337	0,661	2,126	0,339	1,483
Cd	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Co	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Cr	0,008	0,002	0,002	0,005	0,002	0,003
Cu	0,003	0,001	0,005	0,008	0,002	0,001
Fe	0,053	0,034	0,048	0,095	0,032	0,099
Ga	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
K	0,098	0,046	0,021	0,249	0,023	0,105

TABELA 28. (CONTINUAÇÃO) Concentrações dos elementos pela concentração de Mo (mg.L⁻¹) obtidas pela análise por ICP-OES de amostras dos quatro fornecedores do CR do IPEN.

Amostra	1	2	3	4	5	6
Fornecedor	Rússia	Nordion	Argentina	África do Sul	Argentina	Nordion
Elemento	[]/[Mo] (mg.L ⁻¹)	[]/[Mo] (mg.L ⁻¹)	[]/[Mo] (mg.L ⁻¹)	[]/[Mo] (mg.L ⁻¹)	[]/[Mo] (mg.L ⁻¹)	[]/[Mo] (mg.L ⁻¹)
La	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Li	0,000	0,000	0,000	0,005	0,000	0,001
Mg	0,038	0,021	0,009	0,133	0,010	0,066
Mn	0,002	0,001	0,001	0,003	0,000	0,002
Mo	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Na	16,980	19,985	10,833	24,649	8,384	19,261
Nd	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Ni	0,011	0,007	0,010	0,010	0,006	0,012
Pb	0,001	0,000	0,003	0,007	0,002	0,000
Ru	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Sb	0,003	0,000	0,000	0,003	0,000	0,001
Se	0,019	0,011	0,006	0,007	0,000	0,014
Sn	0,411	0,407	0,264	0,417	0,276	0,295
Sr	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Te	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Tl	0,000	0,005	0,000	0,005	0,004	0,004
U	0,001	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000
Zn	2,887	0,312	0,458	5,683	0,220	3,903
Zr	0,007	0,004	0,006	0,004	0,004	0,007

Com base nos resultados, observou-se que as concentrações de Al e B variaram em torno de 0,8 a 2 vezes o valor da concentração de Mo. A concentração de Al está associada à presença desse elemento nos alvos de dispersão de UAl_x, utilizados na produção de ⁹⁹Mo de fissão. A concentração de B pode estar relacionada ao desgaste da vidraria (vidro borossilicato) devido ao ataque químico decorrente do uso de NaOH nas etapas de produção do ⁹⁹Mo ou, ainda, um desgaste induzido pela radiação.

A concentração de Na apresentou valores extremamente elevados em todas as amostras analisadas, em torno de 24 a 8 vezes o valor da concentração de Mo. Esses resultados são esperados já que a matéria prima analisada está na forma do sal [⁹⁹Mo] molibdato de sódio e já que a maior parte dos fornecedores comercializa esse produto na forma de solução alcalina, utilizando-se NaOH em

torno de $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ como diluente. Observou-se que as amostras provenientes da Argentina apresentaram as menores concentrações de Na, o que está de acordo com o esperado já que o $[^{99}\text{Mo}]$ molibdato de sódio proveniente da Argentina é tratado antes de ser comercializado, chegando aos produtores de geradores em meio ácido ao invés de diluído em NaOH.

Os outros elementos que apresentaram concentrações significativas foram o Sn, variando em torno de 0,4 a 0,25 vezes o valor da concentração de Mo, o Zn, variando em torno de 0,2 a 6 vezes o valor da concentração de Mo e o Ca, variando em torno de 0,3 a 2 vezes o valor da concentração de Mo.

As concentrações de elementos como o Sr, o Ru e o Te ($^{89/90}\text{Sr}$, ^{103}Ru e ^{132}Te), possíveis produtos de fissão, não apresentaram valores significativos em relação à concentração de Mo. A concentração de U nessas amostras também não apresentou valores significativos em relação à concentração de Mo.

Observou-se que mesmo entre amostras de um mesmo fornecedor, as proporções entre as concentrações dos elementos analisados e a concentração do Mo não se mantiveram constantes. Isso indica que os processos de irradiação, dissolução do alvo irradiado e de purificação do ^{99}Mo podem sofrer grandes variações, em termos de massas, de uma produção para a outra, o que dificulta o estabelecimento de limites, em termos de concentração, para impurezas químicas dessa matéria prima.

É importante ressaltar que o alto fator de diluição das amostras, variando entre 18,7 a 152,3, dificulta a detecção de quantidades traços que podem estar presentes nessas amostras.

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, observou-se que o cartucho Maxi-Clean IC-OH, recomendado pela FE para separação do ^{99}Mo , apresentou recuperações abaixo de 40% para Ru, um dos principais contaminantes do ^{99}Mo de fissão. Observou-se também que outros tipos de cartuchos SPE de troca aniônica, disponíveis comercialmente, apresentaram desempenhos promissores. Destacaram-se os cartuchos Strata X-A e Strata Screen-A, ambos contendo o grupo amônio quaternário como grupo funcional. O cartucho Strata X-A apresentou retenção de Mo acima de 90% e recuperação de Ru acima de 90% em meio de ácido acético e peróxido de hidrogênio. Esse cartucho apresentou recuperações de Te e de Sr iguais a 100% nas condições estudadas.

Observou-se que o método de separação do ^{99}Mo de suas impurezas radionuclídicas por extração em fase sólida (SPE) apresentou variações significativas em relação à recuperação das impurezas, o que torna o uso de radiotraçadores uma alternativa para estimativa das recuperações dos contaminantes. No entanto, o uso de radiotraçadores em um procedimento rotineiro apresenta um custo elevado, além de aumentar a exposição do operador.

Com o objetivo de eliminar a necessidade do uso de radiotraçadores, estudou-se um método alternativo de separação do ^{99}Mo do ^{131}I por cromatografia em camada delgada (TLC). Por meio da complexação do ^{99}Mo com tiocianato de potássio, foi possível manter o ^{99}Mo na origem da fita cromatográfica, enquanto o ^{131}I foi carregado ao topo da fita. Dividindo-se a fita em segmentos e medindo-os em posições de contagem diferentes no HPGe, foi possível quantificar o ^{131}I mesmo em níveis próximos ao limite de atividade estabelecido pela FE ($5 \times 10^{-3} \%$ da atividade total da amostra). O método desenvolvido para a separação do ^{131}I poderia ser adaptado para a separação do ^{103}Ru e do ^{132}Te .

Um método alternativo à espectrometria de cintilação líquida para medida de Sr por ICP-OES também foi estudado. Com base na determinação dos limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) do Sr no espectrômetro ICP-OES, e com base em cálculos para determinação do limite de $^{89/90}\text{Sr}$ em ^{99}Mo , em termos de massa, conclui-se que seria necessário uma atividade de cerca de 74 GBq (2 Ci) de ^{99}Mo para a detecção de Sr, no nível estabelecido pela FE, pela

técnica de ICP-OES. Em termos da capacidade de produção de geradores rotineira do CR, a separação desse valor de atividade para testes de controle de qualidade seria inviável. Técnicas mais sensíveis como, por exemplo, a espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) podem ser alternativas mais promissoras para essa finalidade.

Amostras de [^{99}Mo] molibdato de sódio provenientes da Nordion, África do Sul, Argentina e Rússia (fornecedores de ^{99}Mo para o CR do IPEN) foram analisadas quanto à identidade radionuclídica, pureza radioquímica e pureza radionuclídica (para impurezas emissoras gama), apresentando resultados dentro das especificações da FE.

Verificou-se a necessidade de estabelecer a data de referência para o controle radionuclídico. Apesar da FE estabelecer os limites das impurezas radionuclídicas, não estabelece a data ou o período em que esses limites devem ser válidos.

Verificou-se também, por meio da determinação dos limites de detecção e quantificação para o detector de HPGe, que é possível quantificar ^{103}Ru em amostras de ^{99}Mo , com tempo de decaimento maior que quatro semanas, sem que seja necessário realizar uma separação radioquímica.

8. PRÓXIMAS ETAPAS

Para que o controle de qualidade do ^{99}Mo seja implementado no CR é necessário que os métodos sugeridos sejam validados e que os métodos para análise das impurezas radionuclídicas emissoras alfa e beta, que não foram realizados nesse estudo, sejam avaliados ou adaptados para atender às exigências das farmacopeias, da forma mais prática possível.

APÊNDICE A – Procedimento farmacopeico para separação do ^{99}Mo para determinação de impurezas emissoras gama por espectrometria gama

Para a separação do ^{99}Mo de impurezas emissoras gama (^{131}I , ^{103}Ru e ^{132}Te), a FE recomenda a utilização de resina de troca aniônica fortemente básica e a seguinte preparação como solução carga:

- 1 mL de solução de $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 24,2 g.L⁻¹;
- 0,5 mL de solução de H_2O_2 ;
- 2,5 mL de ácido acético glacial;
- 1 mL de solução de ^{123}I e ^{106}Ru (radiotraçadores);
- 1 mL da amostra de ^{99}Mo diluída em solução de $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2,42 g.L⁻¹ para uma concentração radioativa de 10 mCi.mL⁻¹.

O pH final da solução carga não é citado.

Em uma de suas versões (7.0), a FE especificou a marca e o tipo de cartucho adequado para essa separação radioquímica, indicando o cartucho de troca aniônica fortemente básico Maxi-Clean IC-OH da Alltech.

O cartucho deve ser condicionado com uma mistura de ácido acético glacial e água em volumes iguais. A solução carga é então percolada e o efluente é coletado. Em seguida a coluna é lavada com 6 mL de uma mistura de água e ácido acético glacial em volumes iguais. Efluente e lavagem são então misturados e uma alíquota de 5 mL dessa mistura deve ser contada no detector de HPGe. As atividades do ^{131}I , ^{103}Ru , ^{132}I , ^{123}I e ^{106}Ru na amostra são então determinadas. Uma solução de referência contendo apenas 1 mL da solução de ^{123}I e ^{106}Ru diluída em água com um volume total de 5 mL deve ser preparada e também medida no detector de HPGe para determinação da atividade de ^{123}I e ^{106}Ru . A atividade final de ^{131}I e ^{103}Ru é calculada considerando-se o volume de efluente analisado e as recuperações de ^{123}I e ^{106}Ru , levando-se em conta a solução de referência. A atividade de ^{132}Te é determinada por meio da atividade de seu produto de decaimento, o ^{132}I , considerando-se o tempo decorrido da separação cromatográfica e os tempos de decaimento de cada radionuclídeo (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014).

APÊNDICE B – Procedimento farmacopeico para determinação de ^{89}Sr e ^{90}Sr em ^{99}Mo por espectrometria de cintilação líquida

A FE recomenda a técnica de espectrometria de cintilação líquida para determinação de ^{89}Sr e ^{90}Sr em ^{99}Mo . O procedimento descrito pela FE compreende duas etapas de separação que precedem a análise por espectrometria de cintilação líquida: a primeira, para retirar o ^{99}Mo da matriz da amostra e a segunda para separar seletivamente o ^{89}Sr e o ^{90}Sr da matriz da amostra. As separações radioquímicas são necessárias uma vez que grande parte dos produtos de fissão são emissores β^- , inclusive o ^{99}Mo , causando interferências durante a análise.

Para separação do ^{99}Mo , utilizam-se duas colunas contendo resina de troca aniônica fortemente básica, de volume interno de aproximadamente 1,5 mL, conectadas em série. As colunas devem ser condicionadas passando-se 10 mL de solução de NaOH de concentração 4 g.L⁻¹, não excedendo a vazão de 1 mL.min⁻¹. A seguinte preparação é utilizada como solução carga:

- 1 mL da amostra de ^{99}Mo diluída em solução de Na₂MoO₄·2H₂O 2,42 g.L⁻¹ para uma concentração radioativa de 10 mCi.mL⁻¹;
- 50 µL de solução de ^{85}Sr (radiotraçador);
- 0,05 mL de solução concentrada de NaClO.

Os reagentes devem ser adicionados na ordem descrita e sob agitação.

Após 10 min de reação a temperatura ambiente, a solução carga é percolada nas duas colunas em série. Em seguida, 3 mL de solução de NaOH de concentração 4 g.L⁻¹ são percolados. Os efluentes são então misturados e adicionam-se 4 mL de solução de HNO₃ de concentração 947 g.L⁻¹. A atividade de ^{99}Mo é então determinada nessa mistura por meio de espectrometria gama. Para dar continuidade ao procedimento, a atividade de ^{99}Mo nessa mistura deve estar igual ou abaixo de 6×10^{-7} % da atividade inicial de ^{99}Mo (atividade da solução carga antes da percolação nas duas colunas).

Após a separação do ^{99}Mo , realiza-se a separação do ^{89}Sr e do ^{90}Sr da matriz da amostra. Para isso utiliza-se coluna com resina de extração seletiva para Sr de volume interno de aproximadamente 2 mL. A coluna deve ser

condicionada com 5 mL de solução de HNO_3 de concentração 473 g.L^{-1} . Após condicionamento, percola-se nessa coluna a mistura de efluentes coletada da primeira coluna (efluente livre de ^{99}Mo) e logo em seguida, percola-se 20 mL de solução de HNO_3 de concentração 473 g.L^{-1} . Lava-se a coluna com 2 mL de solução de HNO_3 de concentração $9,5 \text{ g.L}^{-1}$ e descarta-se o efluente. Por fim, elui-se a coluna com 8 mL de solução de HNO_3 de concentração $9,5 \text{ g.L}^{-1}$ para recuperação do ^{89}Sr e do ^{90}Sr . Em seguida, 5 mL do eluído é transferido para um frasco de contagem para cintilação líquida e 10 mL do coquetel de cintilação são adicionados ao frasco.

A atividade referente ao ^{89}Sr e ao ^{90}Sr nessa solução é então determinada por meio da espectrometria de cintilação líquida e a atividade do radiotraçador ^{85}Sr é determinada por espectrometria gama. A atividade total de ^{89}Sr e de ^{90}Sr na amostra deve ser calculada levando em consideração a fração do eluído utilizado e a recuperação do Sr após todo o procedimento. A recuperação do Sr é estimada por meio da medida da atividade de ^{85}Sr em uma solução de referência (50 μL de solução de ^{85}Sr , 5 mL de solução de HNO_3 de concentração $9,5 \text{ g.L}^{-1}$ e 10 mL do coquetel de cintilação), por espectrometria gama (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014).

APÊNDICE C – Procedimento farmacopeico para determinação da atividade total referente a emissores alfa em ^{99}Mo por espectrometria alfa

A FE descreve um método para determinação da atividade total referente a emissores alfa em ^{99}Mo por meio da técnica de espectrometria alfa. O método consiste em uma série de etapas de separação dos emissores alfa, que são posteriormente eletrodepositados em um disco de aço inoxidável para contagem.

O método parte de uma solução teste contendo 0,2 mL da amostra de ^{99}Mo a ser analisada, 1 mL de solução de ^{242}Pu (radiotraçador), 1 mL de solução de ^{243}Am (radiotraçador) e 9 mL de solução de HCl de concentração 927 g.L^{-1} . A solução teste é evaporada até a secagem e o resíduo é dissolvido em 2 mL de solução de HCl de concentração 927 g.L^{-1} . Novamente a solução é evaporada até a secagem e o resíduo é dissolvido em 2 mL de solução de HCl de concentração $10,3\text{ g.L}^{-1}$.

A solução teste é então percolada em uma coluna contendo 0,7 g de resina de troca aniônica. O efluente é coletado e a coluna é lavada com 1 mL de solução de HCl de concentração $10,3\text{ g.L}^{-1}$. O efluente e a lavagem coletados são misturados e evaporados até a secagem, e o resíduo é dissolvido em 2 mL de solução de HCl de concentração $10,3\text{ g.L}^{-1}$. A solução obtida é novamente percolada em uma segunda coluna contendo 0,7 g de resina de troca aniônica. Novamente, o efluente é coletado e a coluna é lavada com 1 mL de solução de HCl de concentração $10,3\text{ g.L}^{-1}$. O efluente e a lavagem coletados são misturados e evaporados até a secagem, e o resíduo é dissolvido em 1 mL de HNO_3 . A solução obtida é evaporada até a secagem novamente e o resíduo é novamente dissolvido em 1 mL de HNO_3 . A essa solução, adiciona-se 1 mL de solução de Na_2SO_4 anidro de concentração $42,6\text{ g.L}^{-1}$ e evapora-se a mistura até a secagem. Adiciona-se 0,3 mL de H_2SO_4 ao resíduo, mantendo-se a mistura sob aquecimento até a completa dissolução do resíduo. Adiciona-se 4 mL de água destilada e 0,01 mL de solução de azul de timol (indicador de pH) à solução. Por fim, adiciona-se amônia concentrada gota-a-gota até que a cor da solução passe de vermelho ($\text{pH} < 1,2$) para amarelo ($\text{pH} > 2,8$).

A solução preparada é vertida em uma cela de eletrodeposição preparada da seguinte maneira: um disco de aço inoxidável (cátodo) é

posicionado na tampa de um frasco de cintilação de polietileno de 20 mL, o fundo do frasco é cortado e uma perfuração através do centro da tampa é feita para a ligação eléctrica com o cátodo. O disco (cátodo) de 20 mm de diâmetro e de 0,5 mm de espessura é lavado com acetona e água antes de ser utilizado. Uma espiral de platina (ânodo) é introduzida através do fundo do frasco e posicionada a 5 mm de distância do cátodo.

Após verter a solução na cela de eletrodeposição, adicionam-se 5 mL de solução de H_2SO_4 de concentração 10 g.L^{-1} . Após ajuste de pH entre 2,1 e 2,4 com amônia concentrada ou com solução de H_2SO_4 de concentração 200 g.L^{-1} , inicia-se a eletrólise com corrente de 1,2 A durante 75 min, sem agitação. Adiciona-se 1 mL de amônia concentrada cerca de 1 min antes do desligamento da corrente. Ao final do procedimento, o cátodo é lavado com acetona e seco com o auxílio de um papel absorvente para remoção de qualquer solvente residual. Antes da medida por espectrometria alfa, o cátodo é aquecido a 180°C por 10 min em uma chapa de aquecimento.

A atividade dos emissores alfa na amostra é determinada por espectrometria alfa, considerando-se a recuperação do ^{242}Pu e do ^{243}Am (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0, 2014).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACAR, M. E. D. **Gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc – Estudo de seu desempenho e qualidade**. 1987. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- AHMAD, M.; VANDEGRIFT, G.; CRISTINI, P. Molybdenum-99 (^{99}Mo): Past, Present and Future. **SCI TECHNOL NUCL INS**, v. 2014, p. 1-3, 2014.
- ALMEIDA, E. V. **Estudo da degradação de reagentes liofilizados para radiodiagnóstico por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e espectrometria de massas (MS)**. 2015. Tese (doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- ANVISA. RESOLUÇÃO-RE nº 899. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2003.
- ARAÚJO, E. B. A utilização do elemento tecnécio-99m no diagnóstico de patologias e disfunções dos seres vivos. **Quim. Nova esc.**, v. 6, p. 31-35, 2005.
- BARANCZYK, R.; TSALAS, S.; BEAUREGARD, G. Y. T. European's Union efforts to sustain the supply of ^{99}Mo . **J. Radioanal. Nucl. Chem.**, v. 305, p. 3-8, 2015.
- BARRIO, G. **Desenvolvimento de tecnologias de preparo de geradores de $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ na Diretoria de Radiofarmácia do IPEN/CNEN-SP**. 2010. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- BLICHARSKA, M.; BARTOS, B.; KRAJEWSKI, S.; BILEWICZ, A. Separation of fission produced ^{106}Ru from simulated high level nuclear wastes for production of brachytherapy sources. **J. Radioanal. Nucl. Chem.**, v. 298, p. 1713-1716, 2013.
- BRAMBILLA, T. P. **Estudo de materiais adsorvedores para o preparo de geradores de Ge-68/Ga-68**. 2013. Tese (doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.
- BOYD, R. E. Technetium-99m generators – The available options. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.**, v. 33, p. 801-809, 1982.
- CNEN – COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Disponível em: <<http://www.cnen.gov.br/radiofarmacos>> Acesso em: 28 de dez. 2015.
- COTTON, F. A.; WILKINSON, G. **Basic Inorganic Chemistry**. New York, N.Y.: Wiley, 1976.
- COTTON, F. A.; WILKINSON, G.; MURILLO, C. A.; BOCHMANN, M. **Advanced Inorganic Chemistry**. 6 ed. New York, N.Y.: Wiley, 1999.
- EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES AND HEALTHCARE, “Sodium Molybdate (^{99}Mo) Solution (Fission),” Ph. Eur. 7.0, (2006).

EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES AND HEALTHCARE, “*Sodium Molybdate (^{99}Mo) Solution (Fission)*,” Ph. Eur. 8.0, pp.1088-1089 (1/2014).

GRACE GENERAL CHROMATOGRAPHY CATALOG. Produced by Grace Davison Discovery Sciences. Disponível em: <http://pdf.directindustry.com/pdf/grace-davison-discovery-sciences/spe-general-chromatography/9119-66112.html> Acesso em: 20 out. 2015.

IAEA. ***Applications of Research Reactors***. IAEA Nuclear Energy Series nº NP-T-5.3, Vienna, 2014.

IAEA. ***Feasibility of producing Mo-99 on a small scale using fission of low enriched uranium or neutron activation of natural molybdenum***. Technical Reports Series nº 478, Vienna, 2015.

IAEA. ***Non-HEU Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m***. IAEA Nuclear Energy Series nº NF-T-5.4, Vienna, 2013.

IAEA NUCLEAR DATA SECTION. Disponível em: <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html> Acesso em: 27 de jan. de 2016.

IAEA. ***Production and supply of molybdenum-99***. Nuclear Technology Review, Vienna, 2010.

IAEA RRDB SEARCH. Disponível em: <https://nucleus.iaea.org/RRDB/RR/ReactorSearch.aspx> Acesso em: 23 fev. 2016.

IMOA – INTERNATIONAL MOLYBDENUM ASSOCIATION. Disponível em: <http://www.imoa.info/molybdenum-uses/molybdenum-chemistry-uses/basic-molybdenum-chemistry.php> Acesso em: 23 de jul. 2015.

IPEN – INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Disponível em: https://www.ipen.br/portal_por/portal/produtos.php?secao_id=35&Area_atuacao=Sa%C3%BAde&Mercado=Radiof%C3%A1rm%C3%A1cia Acesso em: 26 jan. 2016.

JARDIM, I. C. S. F. Extração em fase sólida: fundamentos teóricos e novas estratégias para preparação de fases sólidas. ***Sci. Chromatogr.***, v. 2, n. 1, p. 13-25, 2010.

LAVINAS, T. ***Purificação do molibdênio-99, obtido a partir da fissão do urânio-235, utilizando-se a resina Chelex-100***. 1998. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

LE, V. S. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator development: Up-to-date $^{99\text{m}}\text{Tc}$ recovery technologies for increasing the effectiveness of ^{99}Mo utilization. ***SCI TECHNOL NUCL INS***, v. 2014, p. 1-41, 2014.

LEE, M.; SOHN, S.; LEE, M. Ionic Equilibria and Ion Exchange of Molybdenum(VI) from Strong Acid Solution. **Bull. Korean Chem. Soc.**, v. 32, n. 10, p. 3687-3691, 2011.

LEHTO, J.; HOU, X. **Chemistry and analysis of radionuclides: Laboratory techniques and methodology**. Weinheim: Wiley, 2011.

LOPES, P. R. C. **Estudo de diferentes materiais adsorvedores para o preparo de sistemas geradores de ^{99}Mo - ^{99m}Tc e ^{188}W - ^{188}Re** . 2009. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

LYDON, J. D. Quality Control Method Development and Testing for LEU Fission Mo-99. University of Missouri Research Reactor, Fev. 2010.

MARCK, S. C.; KONING, A. J.; CHARLTON, K. E. The options for the future production of the medical isotope ^{99}Mo . **Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging**, v. 37, p. 1817-1820, 2010.

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

NIETO, R. C. **Estudo da ativação de alvos de Mo para a produção de ^{99}Mo pela reação nuclear $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ e comportamento das impurezas radionuclídicas do processo**. 1998. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

OECD. **Medical isotope supply in the future: Production capacity and demand forecast for the ^{99}Mo / ^{99m}Tc market, 2015-2020**. Nuclear Development NEA/SEN/HLGMR(2014)2, 2014.

OLIVEIRA, A. A.; TREVIZAN, L. C.; NÓBREGA, J. A. Review: Iodine determination by inductively coupled plasma spectrometry. **Appl. Spectrosc. Rev.**, v. 45, p. 447-473, 2010.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 42, n. 2, p. 151-165, 2006.

OSSO JR, J. A.; CATANOSO, M. F.; BARRIO, G.; BRAMBILLA, T. P.; TEODORO, R.; DIAS, C. R. B. R.; SUZUKI, K. N. Technetium-99m – New production and processing strategies to provide adequate levels for SPECT imaging. **Curr. Radiopharm.**, v. 5, p. 1-9, 2012.

PHENOMENEX. Strata silica-based solid phase extraction (SPE) sorbents. Produced by Phenomenex. Disponível em: <<https://phenomenex.blob.core.windows.net/documents/96ffdd27-9d9e-466d-800b-c5f70bed7166.pdf>> Acesso em: 05 fev. 2016.

PHENOMENEX. Strata-X: Simplified solid phase extraction solutions. Produced by Phenomenex. Disponível em: <http://phx.phenomenex.com/lib/br75930712_w.pdf> Acesso em: 05 fev. 2016.

RARD, J. A. Chemistry and thermodynamics of ruthenium and some of its inorganic compounds and aqueous species. **Chem. Rev.**, v. 85, n. 1, p. 1-39, 1985.

REGO, J. A. Publicação eletrônica [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por <daphnesaid@gmail.com> em 07 abr. 2016.

SAHA, G. B. **Fundamentals of nuclear pharmacy**. 5 ed. New York, N.Y.: Springer, 2003.

SBMN. Medicina nuclear em revista: correndo contra o tempo. **Sociedade Brasileira de medicina Nuclear**. Ano 2, jan-fev-mar, 2014.

SCADDEN, E. M.; BALLOU, N. E. **The radiochemistry of molybdenum**. San Francisco: National Academy of Sciences Nuclear Science Series, 1960.

SEDDON, E. A.; SEDDON, K. R. **The chemistry of ruthenium**. Amsterdam: Elsevier, 1984.

SUZUKI, K. N. **Estudos de técnicas de concentração da atividade de ^{99m}Tc eluído de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ tipo gel**. 2009. Tese (doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

TAVARES, A. T. **Determinação multielementar de elementos traços em radiofármacos produzidos na Diretoria de Radiofarmácia por espectrometria de emissão por plasma**. 2013. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

THE LUND/LBNL NUCLEAR DATA SEARCH. Disponível em: <<http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/index.asp>> Acesso em: 04 de jan. de 2016.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA, “Sodium Iodide (Na^{131}I) Solution”, USP 38 -NF 33, pp. 3899, 2016.

VUCINA, J.; NIKOLIC, N.; PETROVIC, D. Technetium-99m in production and use. **Nucl. Technol. Radiat.**, v. 24, p. 68-73, 2009.

WATERS. Oasis solid-phase extraction products. Produced by Waters Corporation, USA. Disponível em: <<http://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720001692en.pdf>> Acesso em: 05 fev. 2016.

WATERS. Waters quality parts, chromatography columns, and supplies catalog 2015/16. Produced by Waters Corporation, USA.

WELSH, J.; BIGLES, C. I.; VALDERRABANO, A. Future U.S. supply of Mo-99 production through fission based LEU/LEU technology. **J. Radioanal. Nucl. Chem.**, v. 305, p. 9-12, 2015.