

BR 8409765

ISSN 0101-3386

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR

CNEN/SP

PRODUÇÃO DE GERADORES DE ^{99m}Tc COM ELUIÇÃO AUTOMÁTICA

Jair Mengatti, Sonia T. Imoto Yanagawa, Élide Mazzarro, Haroldo Taurian Gasiglia,
Paulo Roberto Rela, Constância P. Gonçalves da Silva e Nilda Sosa de Pereira

INFORMAÇÃO IPEN 14
IPEN - Inf - 14

OUTUBRO/1983

PRODUÇÃO DE GERADORES DE ^{99m}Tc COM ELUIÇÃO AUTOMÁTICA

Jair Mengatti, Sonia T. Imoto Yanagawa, Élide Mazzarro, Haroldo Taurian Gasiglia,
Paulo Roberto Rela, Constância P. Gonçalves da Silva e Nilda Sosa de Pereira

DEPARTAMENTO DE PROCESSAMENTO DE MATERIAL RADIOATIVO
TP

CNEN/SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
SÃO PAULO - BRASIL

Série Informação IPEN

INIS Categories and Descriptors

D13

LEACHING
NUCLEAR MEDICINE
RADIOISOTOPE GENERATORS
TECHNETIUM 99
VACUUM SYSTEMS

Recebida em dezembro de 1982.

Aprovada para publicação em abril de 1983.

Nota: A redação, ortografia, conceitos e revisão final são de responsabilidade dos Autores.

PRODUÇÃO DE GERADORES DE ^{99m}Tc COM ELUIÇÃO AUTOMÁTICA

Jair Mengatti, Sonia T. Imoto Yanagawa, Élide Mazzarro, Haroldo Taurian Gasiglia,
Paulo Roberto Rela, Constância P. Gonçalves da Silva e Nilda Sosa de Pereira

RESUMO

Neste trabalho mostram-se os aperfeiçoamentos realizados nos geradores de ^{99m}Tc produzidos no IPEN - CNEN/SP, originalmente de operação manual, a fim de possibilitar a produção de geradores com eluição automática do ^{99m}Tc .

Foram modificados: a coluna de alumina, o sistema de eluição e os acessórios de eluição (frascos e agulhas).

Essas modificações permitiram reduzir o tempo de eluição, anteriormente de 60 segundos, para cerca de 20 a 30 segundos.

Nos geradores atuais são obtidos rendimentos de eluição de 80 a 90%, usando-se apenas 6 mililitros de solução de cloreto de sódio 0,9%, como eluente do tecnécio.

Assim, as concentrações radioativas das soluções de ^{99m}Tc aumentaram cerca de 70%, pois nos antigos geradores, eram necessários 10 mililitros para a eluição.

Em relação aos critérios de pureza radioativa, radioquímica, química e microbiológica, as soluções de ^{99m}Tc obtidas com os novos geradores, também atendem às especificações para uso em Medicina Nuclear.

1 - PRODUÇÃO DE GERADORES DE ^{99m}Tc NO DEPARTAMENTO DE PROCESSAMENTO DE MATERIAL RADIOATIVO DO IPEN

1.1 - Características dos Geradores

Os geradores produzidos no IPEN - CNEN/SP utilizam ^{99}Mo obtido por fissão nuclear, importado da Atomic Energy of Canada Ltd.

O ^{99}Mo é adsorvido em uma coluna de alumina calcinada a 1000°C e o ^{99m}Tc produzido pelo decaimento radioativo do ^{99}Mo é eluído com solução de NaCl 0,9%.

A solução de ^{99m}Tc é obtida na forma de pertecnetato de sódio, estéril e apirogênica; enquanto que o ^{99}Mo não é eluído pela solução de NaCl 0,9%.

1.2 - Utilização de Pertecnetato de Sódio (^{99m}Tc) em Medicina Nuclear⁽³⁾

A energia de 140 keV do ^{99m}Tc é particularmente indicada para cintigrafias. Além disso, a ausência de radiações beta e a meia vida de 6 horas são fatores que recomendam esse radioisótopo para uso em Medicina Nuclear.

A distribuição do íon pertecnetato no corpo humano, é semelhante a do iodeto, entretanto não é o pertecnetato organificado, quando captado pela tireóide.

A via mais comum de administração é a endovenosa, podendo também o pertecnetato ser administrado oralmente.

O pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) é utilizado em Medicina Nuclear em estudos estáticos e dinâmicos, por meio de cintigrafias do cérebro, tireóide e glândulas salivares.

O ^{99m}Tc , quando incorporado a substâncias orgânicas ou inorgânicas, permite a obtenção de imagens do sistema ósseo, fígado, pulmões, rins etc.

1.3 – Geradores com eluição manual do ^{99m}Tc

Em junho de 1981 o IPEN passou a produzir geradores de ^{99m}Tc com tecnologia própria. O sistema de eluição empregado era o de pressão; o eluente era comprimido, através da coluna de alumina, utilizando-se uma seringa hipodérmica, conforme o esquema mostrado na Figura 1.

O ^{99m}Tc eluído era coletado em um frasco, protegido pela blindagem de chumbo, conforme poder ser visto na Figura 1.

O tempo para eluir o tecnécio era de cerca de um minuto, usando-se dez mililitros de solução de NaCl 0,9%, conseguindo-se rendimentos na faixa de 80 a 90%. A seguinte sequência de operações era necessária:

- a) Retirar o gerador da embalagem, segurando a blindagem pela alça;
- b) Observar no esquema da Figura 1, as posições de entrada (E) do eluente e a posição de saída (S) do eluído;
- c) Da caixa com os acessórios, retirar a seringa (ponto 1), o conector de entrada (E) (ponto 2), o conector de saída (S) (ponto 3), o filtro esterilizante (ponto 4), a agulha de coleta (ponto 5) e o frasco coletor (ponto 6);
- d) Retirar as tampinhas de entrada (E) e de saída (S) do gerador;
- e) Acoplar o filtro esterilizante ao conector de saída (S);
- f) Montar o sistema de eluição segundo o esquema fornecido;
- g) Eluir o ^{99m}Tc usando as ampolas de 10 mililitros de NaCl 0,9%.

2 – AUTOMATIZAÇÃO DE GERADORES

2.1 – Modificação do sistema de eluição do ^{99m}Tc

A demanda na produção dos geradores para suprir a área de Medicina Nuclear, anteriormente atendida pela importação desse tipo de produto, exigiu diversos aperfeiçoamentos nos geradores produzidos no IPEN – CNEN/SP.

Essas modificações foram necessárias a fim de que estes geradores se iguallassem aos importados em relação a alguns parâmetros: volume de eluição, modo de eluição e tempo de operação.

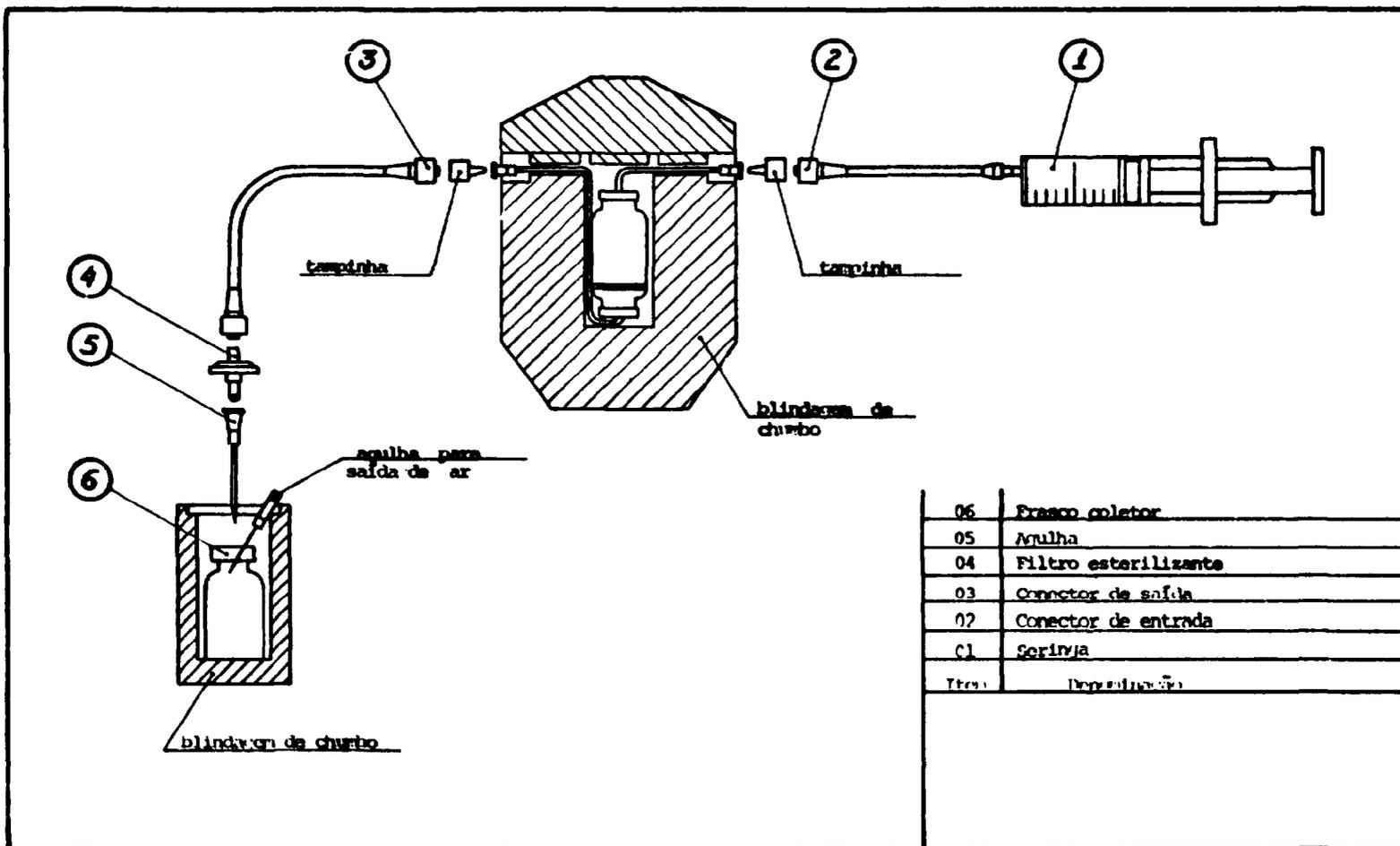


Figura 1 - Esquema de Eluição do Gerador ^{99m}Tc . Eluição Manual.

2.2 – Modelo de Gerador desenvolvido para Eluição Automática do ^{99m}Tc (Eluição a vácuo)

A Figura 2 mostra o gerador visto externamente, a Figura 3 mostra, em corte, o gerador posicionado na embalagem, com todo tipo de acessório fornecido.

É possível verificar, na Figura 3, a nova coluna de alumina com os condutores de entrada e de saída.

Para a adsorção do ^{99}Mo são utilizadas cerca de quatro gramas de alumina calcinada a 1000°C , tratada de modo similar ao utilizado nos geradores antigos⁽¹⁾.

O gerador é fornecido com frascos contendo seis mililitros de solução estéril e apirogênica de NaCl 0,9%, frascos evacuados, estéreis, para coleta e conjuntos de agulhas estéreis para respiro, eluição e coleta.

Os acessórios que acompanham cada gerador permitem o uso dele durante duas semanas.

Para proteger o operador, durante as eluições, é fornecida uma blindagem com visor, que aloja o frasco de coleta como mostra a Figura 4.

O gerador é eluído rápida e seguramente do modo seguinte:

- a) Introduzir uma agulha de respiro até o fundo de um frasco com eluente;
- b) Colocar uma agulha de eluição no ponto E e uma agulha de coleta no ponto C;
- c) Colocar o frasco de coleta na blindagem própria, introduzir o frasco de eluente no ponto E e o frasco de coleta no ponto C;

O tempo de eluição é de 20 a 30 segundos e essa operação deve ser realizada nas condições normais de assepsia.

2.3 – Vantagens dos Geradores de Eluição Automática do ^{99m}Tc em comparação aos antigos Geradores de Eluição Manual

2.3.1 – Modo e Tempo de Eluição

Nos geradores manuais, a eluição do tecnécio era realizada pressionando-se a solução de NaCl 0,9% através da coluna de alumina. Utilizava-se uma seringa hipodérmica conectada ao terminal de entrada do gerador.

Para essa operação era necessário que o operador montasse, em seu local de trabalho, o sistema de eluição a partir dos acessórios fornecidos, (Figura 1). Essa operação, embora simples, necessitava algum tempo, caso o usuário não estivesse familiarizado com o sistema e a eluição do ^{99m}Tc durava cerca de 60 segundos.

Além disso, o modelo antigo com os conectores externos, poderia expor o usuário a uma maior dose de radiação, se não fosse convenientemente colocado em local blindado com chumbo.

No modelo atual, a eluição é realizada a vácuo, durando 20 a 30 segundos, eluindo-se quantitativamente o ^{99m}Tc . Basta que o operador introduza convenientemente, em cada ponto, os frascos de eluição e os de coleta, para que a eluição se realize automaticamente.

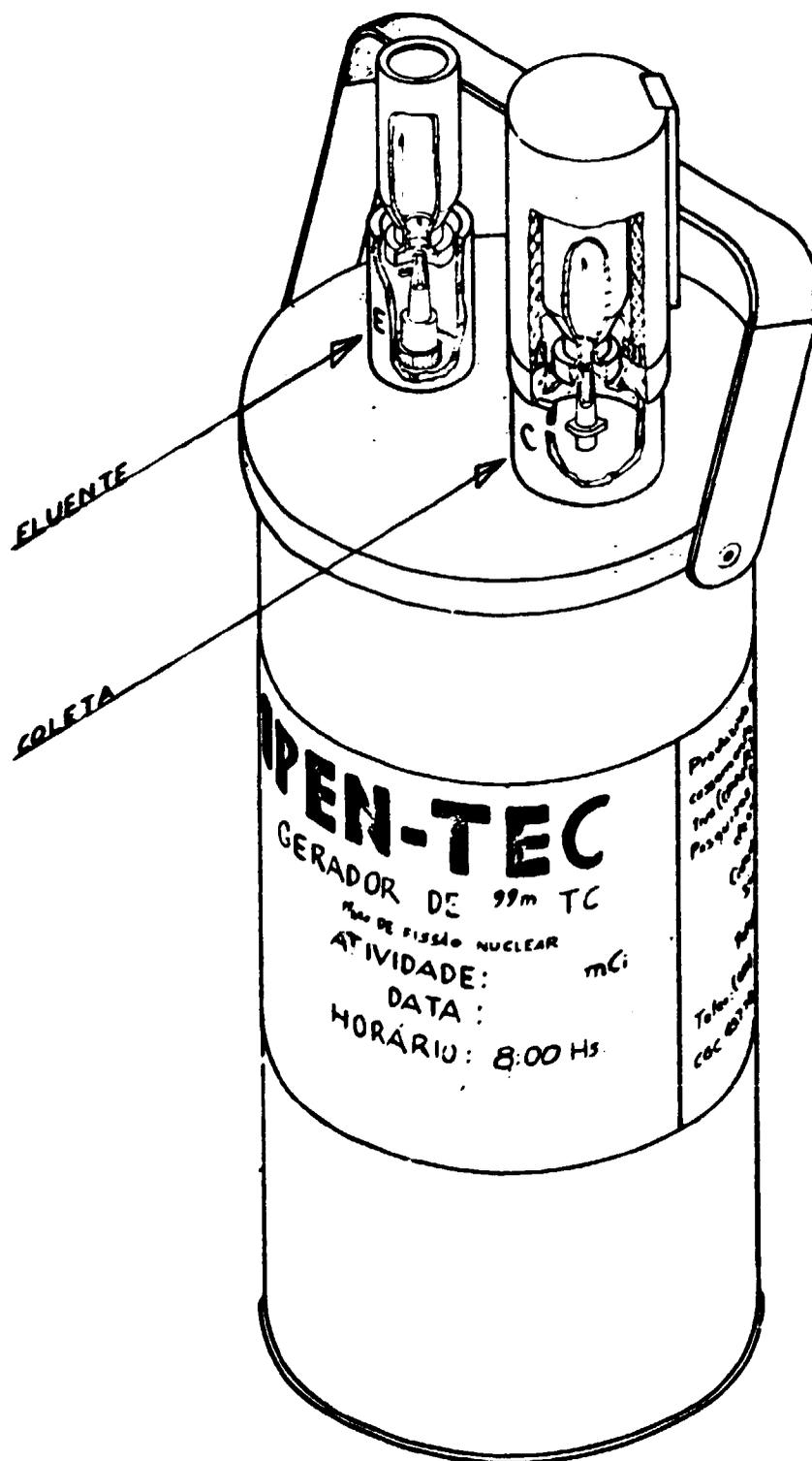


Figura 2 - Vista externa do Gerador IPEN-TEC. Eluição automática do ^{99m}Tc . Altura total do gerador com a alça: 345mm, Diâmetro: 130mm.

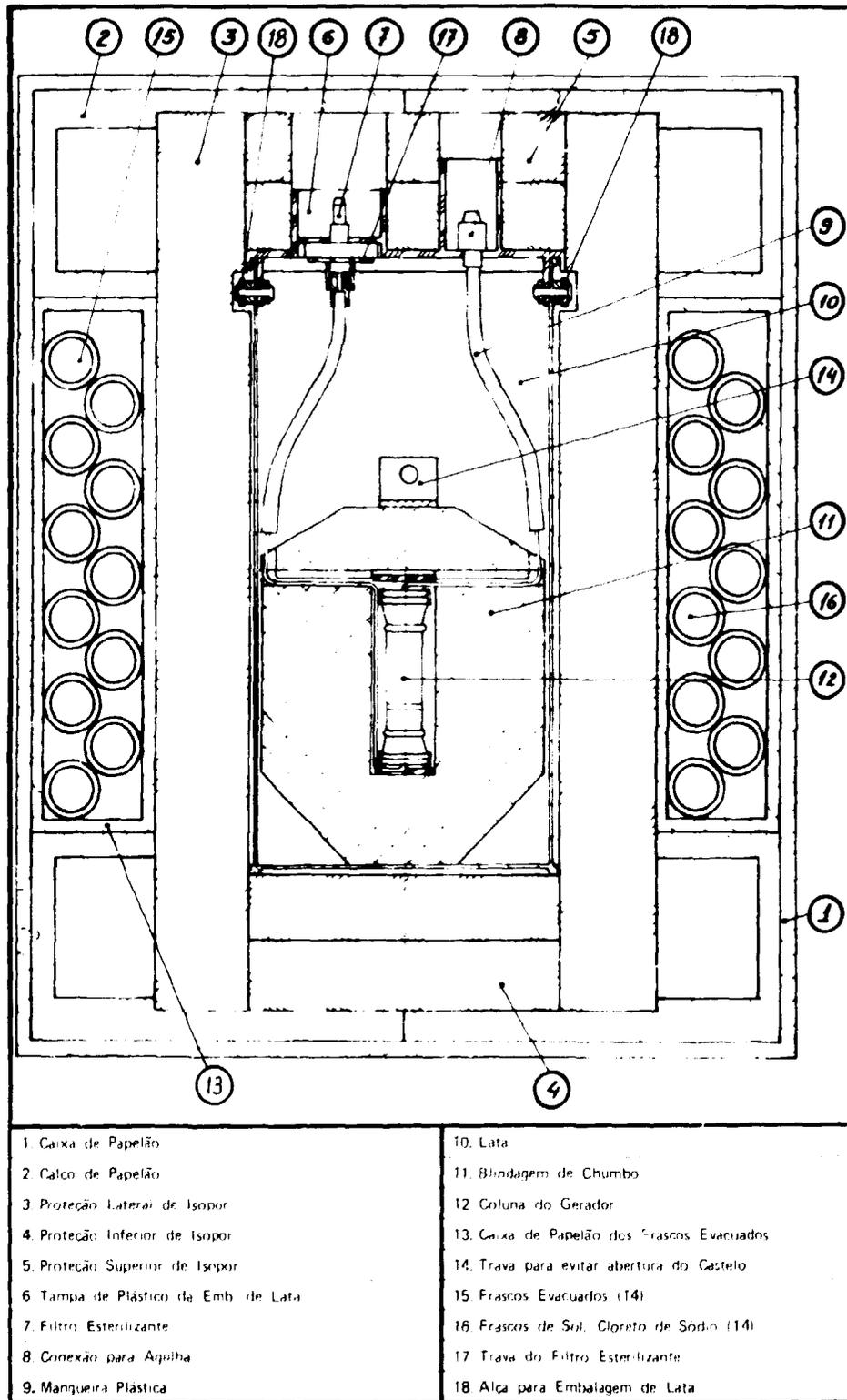


Figura 3 — Vista e, corte do gerador na caixa de embalagem, notando-se a coluna e os acessórios, Escala 1 : 2.

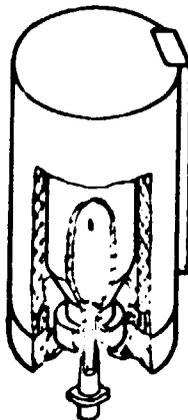


Figura 4 – Vista em corte da blindagem usada para acondicionar o frasco de coleta durante a eluição do ^{99m}Tc . Dimensões da blindagem: Altura 77mm, Diâmetro externo 40mm, Espessura 6 mm.

Deve-se ressaltar que o sistema atual, com os conectores já no interior da blindagem, evita exposições às radiações.

Nos geradores atuais, a possibilidade de uma ruptura das conexões é bastante reduzida, entretanto, nos geradores eluidos sob pressão, existia maior probabilidade de ocorrer esse tipo de acidente durante a eluição.

2.3.2 – Volume de Eluente e Concentração Radioativa

Nos geradores antigos, a coluna de alumina era de 20 milímetros de diâmetro por 20 milímetros de altura, usando-se cerca de oito gramas de alumina calcinada a 1000°C , após prévio tratamento químico⁽¹⁾.

Atualmente os geradores automáticos possuem uma coluna de alumina de 14 milímetros de diâmetro por 25 milímetros de altura. São utilizadas cerca de quatro gramas de alumina, nas mesmas condições de tratamento.

A modificação dessas dimensões causou uma sensível melhoria na curva de eluição dos novos geradores.

Na Figura 5 são apresentadas as curvas de eluição dos antigos e dos novos geradores. Os antigos necessitavam de dez mililitros de NaCl 0,9% para eluir quantitativamente o ^{99m}Tc , enquanto que para os novos, o volume correspondente é de seis mililitros.

A redução do volume de eluição de dez para seis mililitros representou uma grande vantagem para os usuários, que passaram a dispor das mesmas atividades de ^{99m}Tc , em mais altas concentrações radioativas, cerca de 70% maiores.

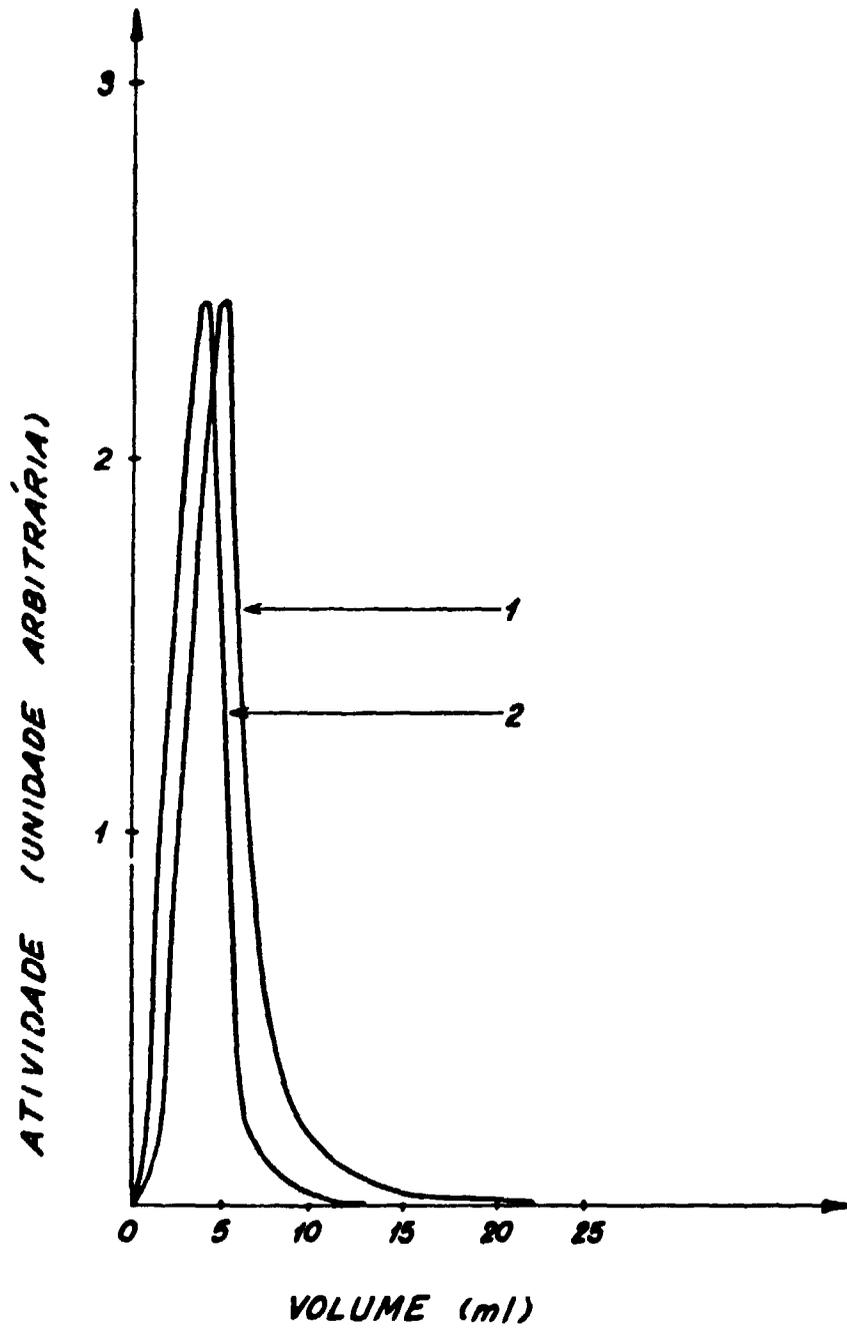


Figura 5 - Curvas de eluição dos geradores de ^{99m}Tc . Curva nº 1: gerador de eluição manual, curva nº 2: gerador de eluição automática.

2.3.3 – Rendimentos de Eluição do ^{99m}Tc

Utilizando-se seis mililitros de NaCl 0,9%, os novos geradores apresentaram rendimentos da ordem de 80 a 90%. Esses valores são da mesma ordem de grandeza dos obtidos nos geradores antigos e são considerados normais, quando comparados com geradores de outras procedências^(5,6).

A vantagem dos geradores de eluição automática, em relação ao rendimento, é que nos geradores atuais, o modo de operar do usuário não interfere nos níveis de rendimento. É necessário apenas que o operador deixe a coluna sem líquido.

O esgotamento total da coluna pode ser facilmente verificado, observando-se o aparecimento de bolhas no líquido coletado pelo visor da blindagem, que é fornecida para alojar o frasco de coleta.

Nos geradores eluidos sob pressão, dependendo da habilidade do operador, poderia ficar algum líquido retido na coluna, o que causa redução dos níveis de rendimento.

2.3.4 – Exposição na Embalagem

Uma sensível redução dos níveis de radiação medidos na superfície externa das caixas de embalagem foi obtida com a forma atual das blindagens de chumbo (Figura 3).

Embora as doses nas embalagens dos geradores antigos já estivessem dentro dos padrões internacionais⁽²⁾, a redução desse item é importante sob o ponto de vista de proteção radiológica.

A Tabela I mostra a comparação das doses de radiação medidas na superfície externa e a 1 metro das caixas de embalagem dos geradores, para diferentes atividades dos dois tipos: de operação manual e automático.

Tabela I

Dose na superfície das caixas de embalagem dos geradores, encostado e a 1 metro da caixa, em mR.hr^{-1} e $(\text{c.Kg}^{-1}.\text{hr}^{-1})$

Atividade do Gerador mCi (GBq)	Geradores Antigos		Geradores Novos	
	Encostado	A 1 metro	Encostado	A 1 metro
250 (9,25)	20 ($5,15 \times 10^{-6}$)	0,5 ($1,29 \times 10^{-7}$)	15 ($3,87 \times 10^{-6}$)	0,4 ($1,03 \times 10^{-7}$)
500 (18,50)	50 ($1,29 \times 10^{-5}$)	1,2 ($3,10 \times 10^{-7}$)	30 ($7,74 \times 10^{-6}$)	0,7 ($1,81 \times 10^{-7}$)
750 (27,75)	70 ($1,81 \times 10^{-5}$)	2,5 ($6,45 \times 10^{-7}$)	50 ($1,29 \times 10^{-5}$)	1,5 ($3,87 \times 10^{-7}$)
1000 (37,00)	90 ($2,32 \times 10^{-5}$)	3,0 ($7,74 \times 10^{-7}$)	60 ($1,56 \times 10^{-5}$)	2,0 ($5,16 \times 10^{-7}$)

Obs.: Espessura das blindagens: gerador antigo 4,4; novo 4,7 cm.

Essas doses foram medidas no momento em que os geradores são despachados (sextas-feiras à tarde); enquanto que as atividades são calibradas para as segundas-feiras seguintes às 8.00 horas.

2.4 – Teores de Pureza e pH das Soluções de ^{99m}Tc dos novos geradores

Em relação aos quatro critérios de pureza: radioativa, radioquímica, química e microbiológica, os geradores com eluição automática apresentaram os mesmos níveis que aqueles com eluição manual⁽¹⁾.

O controle de esterilidade e de pirogênio nas soluções de ^{99m}Tc dos novos geradores, também foi realizado segundo as normas da Farmacopéia Americana⁽⁴⁾.

O pH das soluções de ^{99m}Tc , nos atuais geradores, situa-se na faixa de 4,7 a 6,1, o que é próprio para uso médico.

3 – FASES DA PRODUÇÃO ROTINEIRA DOS GERADORES COM ELUIÇÃO AUTOMÁTICA do ^{99m}Tc NO DEPARTAMENTO DE PROCESSAMENTO DE MATERIAL RADIOATIVO DO IPEN – CNEN/SP

As fases da produção rotineira dos atuais geradores é mostrada em diagrama de blocos, na Figura 6.

3.1 -- Entrada do Concentrado de ^{99}Mo e Reagentes

Após a entrada da blindagem com o concentrado de ^{99}Mo , na célula nº 1, o frasco contendo o molibdênio é retirado, por manipulação (pinças). Nesta célula há uma abertura apropriada para introdução da blindagem e sua retirada.

Em seguida, os reagentes são introduzidos, iniciando-se o tratamento do concentrado de ^{99}Mo .

3.2 – Condicionamento do Concentrado de ^{99}Mo

A solução original de ^{99}Mo é ajustada para um valor de pH em torno de 1,5.

Em seguida, dilui-se a solução original, mantendo-se o mesmo pH, em frasco diversos, de modo a se obter concentrações radioativas adequadas a preparação de geradores de diferentes atividades.

Essas diluições são necessárias a fim de que não seja ultrapassado o volume de 1 mililitro de carga em cada coluna.

Os frascos com as soluções para carregar as colunas são a seguir lacrados e esterilizados.

3.3 – Entrada das Colunas de Alumina

As colunas de alumina utilizadas são previamente tratadas e esterilizadas de modo semelhante às colunas dos antigos geradores⁽¹⁾. São introduzidas na célula nº 1 através da câmara de entrada e saída.

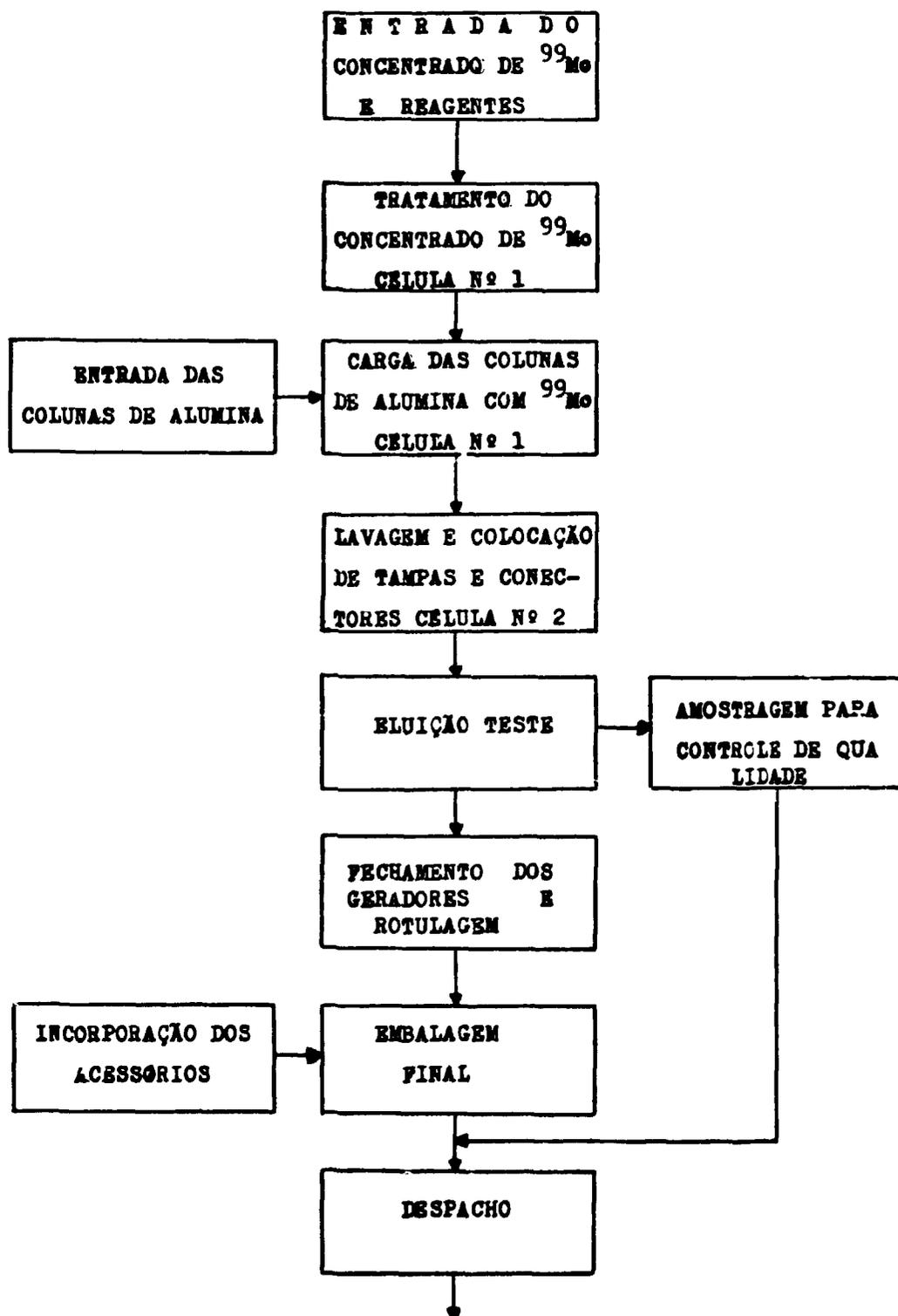


Figura 6 - Esquema da produção rotineira dos geradores com eluição automática do ^{99m}Tc .

3.4 – Carregamento das Colunas de Alumina

As colunas são carregadas com atividades de ^{99}Mo , previamente estabelecidas, com as soluções diluídas preparadas conforme 3.2.

Os geradores são fornecidos com atividades calibradas para as segundas-feiras às 8:00 horas: 250 mCi (9,25 GBq), 500 mCi (18,50 GBq), 750 mCi (27,75 GBq) e 1000 mCi (37,00 GBq).

Todas as operações na célula nº 1 são realizadas sob luz ultravioleta, para garantir a esterilidade dos geradores.

Em seguida, cada coluna é colocada em sua blindagem e logo transferida para a célula nº 2, acoplada à célula nº 1.

3.5 – Lavagem Estéril

As colunas são lavadas com solução estéril de NaCl 0,9%, na célula nº 2, para elevar o pH das colunas para a faixa de uso normal.

A seguir, os dois conectores, previamente implantados nas tampas, são ligados aos pontos de entrada e saída das colunas.

Todo o conjunto, então, é colocado na lata de forma cilíndrica, adquirindo o aspecto da Figura 2.

3.6 – Eluição Teste

Cada gerador é eluído com seis mililitros da solução de NaCl 0,9% estéril, a fim de ser verificado todo o sistema de eluição.

Nesta fase é feita também a amostragem para o controle de qualidade das soluções de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que é realizado em paralelo às operações de produção.

3.7 – Fechamento dos Geradores

As blindagens são fixadas dentro das latas cilíndricas por meio de uma haste presa por rebites. O gerador é lacrado e colocada a alça externa de transporte.

Em seguida, é feita a rotulação e o gerador é levado para o setor de embalagem.

3.8 – Embalagem final

No setor de embalagem os geradores são envolvidos com os protetores de isopor e colocados nas caixas apropriadas para o transporte. Os acessórios para eluição dos geradores são nesta fase incorporados à embalagem.

3.9 – Acessórios

Os acessórios fornecidos são: frascos de eluente (com solução de NaCl 0,9% estéril e aprotéica), frascos estéreis evacuados para coleta das soluções de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e conjuntos de agulhas estéreis e descartáveis para eluição, respiro e coleta.

No primeiro fornecimento dos geradores para novos usuários são enviados: uma blindagem de proteção para as eluições, um manual de instruções e três tabelas.

As tabelas fornecidas são: uma de decaimento do ^{99}Mo , uma de decaimento do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e outra com os valores de crescimento do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a partir da eluição anterior

Os acessórios fornecidos permitem a utilização do gerador por duas semanas.

3.10 – Despacho para os Usuários

Após a colocação dos acessórios, as caixas são lacradas e monitorizadas pelos Servidores do Departamento de Proteção Radiológica; que verificam os níveis de radiação externa. As caixas são, a seguir, despachadas via rodoviária e aérea.

4 – NÚMEROS DA PRODUÇÃO

Em junho de 1981, quando passaram a ser comercializados os primeiros geradores produzidos no IPEN – CNEN/SP (sistema manual), foram despachados 34 geradores.

A demanda cresceu consideravelmente a partir daquela data; os estudos e trabalhos referentes ao projeto de automatização dos geradores foram desenvolvidos em paralelo à produção dos geradores de operação manual.

Esses trabalhos foram concluídos, com êxito, nos primeiros meses de 1982; sendo que a partir de julho de 1982 toda a produção passou a ser de geradores com eluição automática.

Atualmente (novembro de 1982), estão sendo produzidos e comercializados cerca de 170 geradores mensalmente, representando 65% do mercado nacional.

A Figura 7 mostra o gráfico de crescimento da produção de geradores no IPEN – CNEN/SP, na mesma figura é mostrada a curva de crescimento das atividades distribuídas no mesmo período.

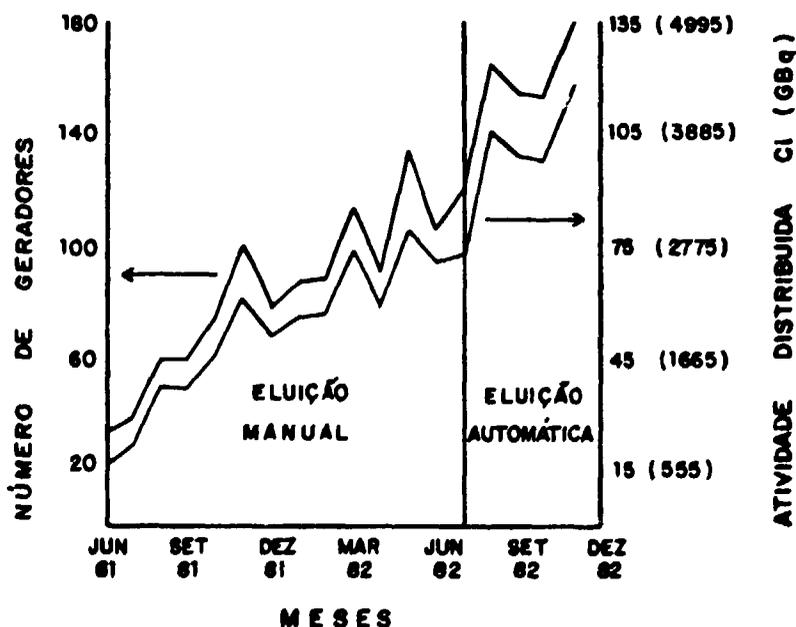


Figura 7 – Crescimento da produção de Geradores IPEN-TEC.

AGRADECIMENTO

Os Autores deste trabalho agradecem ao Sr. Enocles Melo de Oliveira, do Departamento de Proteção Radiológica, pela avaliação das doses nas embalagens dos geradores.

ABSTRACT

- This paper describes the improvements performed on the routine production of ^{99m}Tc -generators at the Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - CNEN/SP, São Carlos.

The old model generators (manual elution of ^{99m}Tc) were substituted by automatically eluted generators (vacuum system).

The alumina column, elution system and accessories were modified; the elution time was reduced from 60 to 20-30 second.

The new generators give 80-90% elution yields using six milliliters of sodium chloride 0,9% as ^{99m}Tc eluant instead of the 10 milliliters necessary to eluate the old generators. So, the radioactive concentrations are now 70% higher.

The radioactive, radiochemical, chemical and microbiological criteria were examined for ^{99m}Tc solutions. Like old generators, automatic generators were considered safe for medical purpose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

1. GASIGLIA, H. & ENOSHITA, M. *Preparação de um gerador de ^{99m}Tc para uso em Medicina Nuclear, usando-se alumina calcinada a 1000°C como adsorvente do ^{99}Mo* . São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Dez. 1980. (IPEN-Inf. 4).
2. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Regulations for the safe transport of radioactive materials 1973 Revised Edition*. Vienna, 1979. p.41-56. (Safety Series, 6).
3. ROCHA, A. F. G. *Medicina Nuclear*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1976.
4. USA. PHARMACOPEIAL CONVENTION. *The pharmacopeia of the United States of America, meeting held in Washington, D. C. April 8-10, 1970. Official from July 1, 1975. 19 ed. 1975. p.463-4.*
5. VINBERG, N. & KRISTENSEN, K. Comparative evaluation of ^{99m}Tc generators. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1:219-33, 1976.
6. VINBERG, N. & KRISTENSEN, K. Fission Mo-99/Tc-99m generators. A study of their performances and quality. *Eur. J. Nucl. Med.*, 5:435-38, 1980.

(*) As referências bibliográficas relativas a documentos localizados pelo IPEN - CNEN/SP foram revistas e enquadradas na NB-66 da Associação Brasileira de Normas Técnicas.

**COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR/SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**

Caixa Postal, 11049 - Pinheiros

CEP 05508

01000 - São Paulo - SP

Telefone: 211-6011

Endereço Telegráfico - IPENUCLEAR

Telex - (011) 23592 - IPEN - BR