

Avaliação da qualidade dos eluatos de geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

W. G. Andrade; F. F. Lima

Centro Regional de Ciências Nucleares – CRCN, Av. Prof. Luiz Freire 200, Recife - PE, 50740-540, Brasil

fflima@cnen.gov.br

(Recebido em 05 de abril de 2010; aceito em 12 de agosto de 2010)

A avaliação da qualidade dos radiofármacos utilizados em procedimentos diagnósticos em Medicina nuclear é essencial para se obter imagens adequadas, bem como evitar exposições desnecessárias para o paciente. A maioria dos radiofármacos são marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ obtido do gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Antes do procedimento de marcação, o eluato precisa ser avaliado quanto às purezas radionuclídica, química e radioquímica, além do pH. Esse estudo objetiva avaliar a qualidade dos eluatos provenientes dos geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilizados em serviços de medicina nuclear na cidade de Recife, Brasil. Para determinar o teor de ^{99}Mo contido no eluato, foi empregado o método de atenuação usando um cilindro de chumbo com espessura de 6mm. Para o teste de pureza química, foi empregado o teste colorimétrico semi-quantitativo com soluções padrões de Al^{3+} com concentrações de 5, 10 e 20 ppm. A pureza radioquímica foi determinada por cromatografia em camada delgada utilizando placa cromatográfica de sílica gel (60F) sobre folha de alumínio (Sorbent Technologies®), a qual foi cortada em tiras de 1x10cm. Os solventes foram acetona e salina. A avaliação do pH foi realizada com o papel universal de pH (Merck®). Foi observado que, aproximadamente, 2% das amostras mostraram níveis de ^{99}Mo acima do valor de referência. Duas amostras estavam fora dos limites recomendados para concentração de Al^{3+} . Com relação a presença de pertecnato livre, 40% das amostras apresentaram valores de R_f discrepantes dos recomendados pelas farmacopéias européia e americana. Com relação ao teste de pH, todas as amostras estavam dentro do intervalo esperado. Assim, observa-se que se faz necessário implementar um programa de controle da qualidade do eluato nas clínicas de medicina nuclear antes de serem utilizados nas marcações dos radiofármacos.

Palavras-chave: Medicina nuclear, Radiofármaco, Controle da Qualidade .

The assessment of the quality of radiopharmaceuticals used for diagnostic examinations in nuclear medicine is essential to obtain adequate images as well as to avoid unnecessary dose to the patient. The most of radiopharmaceuticals are labeled with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eluate obtained from ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator. Before the labeling procedure, the eluate must be evaluated about its radionuclidic, chemical and radiochemical purities and pH, also. This study aims to evaluate the quality of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators used in nuclear medicine departments in Recife, Brazil. To determine the ^{99}Mo content in the eluate, it was employed the attenuation method using a 6 mm thick lead cylinder. For chemical purity test, it was used a semi-quantitative colorimetric test with standard solutions of Al^{3+} with concentrations of 5, 10 and 20ppm. Radiochemical purity was determined by thin-layer chromatography on silica gel aluminum foil (Sorbentia Technologies®) that it was cut in strips of 1x10cm. The solvents were acetone and saline. The pH evaluation was performed with the universal pH strip (Merck®). It was observed that about 2.0% of samples showed levels of ^{99}Mo above the reference value. Two samples are outside of the recommended Al^{3+} concentration. In relation to the content of free pertechnetate, 40% of samples showed values of R_f outside of the European and U.S. Pharmacopoeias recommendations. Concerning the pH test, all samples were within the expected range. Thus, it is necessary to implement a quality control program of the eluate in clinics of nuclear medicine.

Keywords: Nuclear medicine, Radiopharmaceutical, Quality control.

1. INTRODUÇÃO

A medicina nuclear é uma modalidade médica que usa radionuclídeos em procedimentos diagnósticos ou terapêuticos e os radiofármacos utilizados necessitam mostrar uma afinidade com o órgão ou tecido que está sendo investigado. Dessa forma, ele é absorvido no órgão de interesse e essa absorção ocorre diferentemente entre os órgãos em condições normais e

patológicas [1]. O radionuclídeo mais empregado como marcador dos radiofármacos é o tecnécio-99m (^{99m}Tc).

A produção do ^{99m}Tc nos serviços de medicina nuclear (SMN) apenas foi possível na década de 50 quando o *Brookhaven National Laboratory* desenvolveu o gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc [2]. No Brasil, os SMN utilizam os geradores fornecidos pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN/CNEN.

O gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ consiste de molibdato de sódio imobilizado numa coluna de vidro que contém alumina (Al_2O_3 ; óxido de alumínio). O ^{99}Mo , em sua forma química, possui uma grande afinidade pela alumina o que acarreta a sua adsorção na coluna, não ocorrendo o mesmo com seu radioisótopo filho, o ^{99m}Tc , uma vez que este apresenta pequena afinidade pela alumina [3]. Assim, quando uma solução eluente de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% é injetada, o ^{99m}Tc é arrastado da coluna, ocorrendo a sua separação do ^{99}Mo .

Há, entretanto, a possibilidade da presença de falhas, canais ou danos na coluna, que é rara, porém imprevisível [4]. Em um breve estudo, Nogueira [3] avaliou 5 geradores e observou que um deles (20%) apresentou ^{99}Mo nas soluções eluídas e um outro apresentou o contaminante ^{103}Ru . Os dados desse estudo mostram que, apesar das características dos geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, há possibilidade de se encontrar ^{99}Mo nas soluções eluídas, o que reforça a necessidade de se implementar o teste de controle de teor de molibdênio nos eluatos.

Como os radiofármacos marcados com ^{99m}Tc consistem em kits liofilizados para uso parenteral, que requerem a reconstituição e marcação do fármaco, estando sujeitos à manipulação nos centros de medicina nuclear, além da avaliação da pureza radionuclídica, um mínimo de testes deve ser efetuado nesses kits marcados antes da dispensação para administração humana, dentre eles as determinações de pH, pureza química e pureza radioquímica [5].

Os efeitos do pH refletem na adequação fisiológica e estabilidade radioquímica do fármaco; ou seja, interferem significativamente na eficiência de marcação, além de poder ocasionar a formação de complexo com estrutura química e comportamento biológico diferentes do esperado [6]. A maioria dos radiofármacos está numa faixa de pH entre 4 e 8,5.

Outro passo do controle de qualidade é avaliar a pureza química, ou seja, a ausência de formas químicas indesejáveis, não radioativas. O principal exemplo é a alumina da coluna (Al_2O_3) e a sua presença em excesso interfere com a distribuição normal de certos radiofármacos tais como ^{99m}Tc -enxofre coloidal (atividade pulmonar aumentada) e com o ^{99m}Tc -metildifosfonato (atividade hepática aumentada) [3, 6]. Desta forma, essa impureza química pode produzir diagnósticos equivocados ou a repetição do exame.

Um radionuclídeo pode estar presente em outra forma química que não a declarada, pois os compostos químicos podem ser gerados na produção e estocagem da substância. A presença de impurezas radioquímicas resulta na perda de qualidade da imagem devido ao alto background dos tecidos vizinho e do sangue [7]. Três espécies podem existir em compostos marcados com ^{99m}Tc : o radioisótopo livre como pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), hidrolisado ($^{99m}\text{TcO}_2$) e marcado com o fármaco (fármaco- ^{99m}Tc).

Em muitos radiofármacos a presença de impureza radioquímica pode ser reconhecida pela alteração da biodistribuição, contudo é muito importante identificar a preparação incorreta antes de ser administrada ao paciente para evitar a repetição do exame e a dose desnecessária ao paciente [3, 6].

Devido a esses possíveis problemas que podem ocorrer durante a preparação dos radiofármacos marcados com ^{99m}Tc , é importante que o próprio usuário seja capaz de certificar a qualidade do eluato do gerador e do produto marcado, ainda que caiba à indústria produtora a garantia da qualidade dos geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ e dos "kits" para marcação.

No Brasil, não havia normas referentes ao controle de qualidade nos radiofármacos com relação à pureza radionuclídica, como também à pureza química e radioquímica em nível de usuário. Apenas em 2008, a Anvisa, em sua Resolução RDC 38 [8], dispôs que o Serviço de Medicina Nuclear deve realizar controle de qualidade do eluato dos geradores e radiofármacos conforme recomendações dos fabricantes, evidências científicas ou compêndios oficiais aceitos pela ANVISA.

Diante disso, esse estudo objetiva avaliar a qualidade dos eluatos provenientes dos geradores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilizados em SMN na cidade do Recife, Brasil.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado em 3 (três) SMN que, atualmente, estão em operação na cidade do Recife.

Os testes de controle de qualidade realizados com os eluatos foram: avaliação das purezas radionuclídica, química e radioquímica, além do pH.

2.1. Avaliação da pureza radionuclídica (teor de ^{99}Mo)

Para estimar o teor de ^{99}Mo presente no eluato, foram efetuadas medidas em 25 geradores com atividades máximas de 55,5 GBq (1.500 mCi) e 74 GBq (2.000 mCi). Amostras de eluato foram coletadas nas 1^a, 3^a, 5^a, 7^a e 9^a eluições realizadas em cada gerador.

O método utilizado foi o método de atenuação, onde um cilindro de chumbo com espessura de 6 mm foi usado para realizar as medidas do ^{99}Mo . Essa espessura de chumbo é suficiente para atenuar quase 100% da radiação de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e em torno de 50% da radiação do ^{99}Mo . As medidas foram feitas nos calibradores de dose dos próprios SMN, ajustando o equipamento para os canais de energia referentes às do ^{99}Mo e do $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Dos valores de atividade encontrados para cada amostra, foi possível determinar a pureza da solução através da determinação do valor do MBT (*molybdenum break through*), como mostrado na equação 1 [1, 3].

$$MBT = \frac{\text{Atividade líquida do Mo medida com blindagem} \times 2}{\text{Atividade líquida do Tc medida sem blindagem}} \quad (1)$$

2.2. Avaliação da pureza química

Para a realização do teste da pureza química, foi aplicado o teste colorimétrico semi-quantitativo com soluções padrões de Al^{3+} com concentrações de 5, 10 e 20 ppm.

Assim, foram preparadas alíquotas de 5 μl da amostra do eluato e das soluções padrões de alumínio em uma placa de vidro. A cada alíquota foi adicionada 25 μl de hidróxido de sódio (NaOH) 1N, 25 μl de Alizarina S 0,1% e 50 μl de ácido acético ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$) 1N, seguido de leve agitação com um bastão de vidro.

A coloração que apareceu na amostra do eluato foi comparada com a das soluções padrões de alumínio, conforme figura 1, a fim de verificar em qual delas a amostra se enquadrava e, assim, estimar o teor de alumínio.

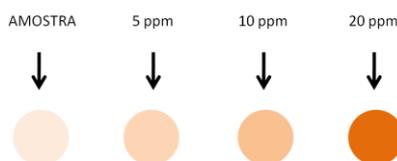


Figura 1: Representação da análise do teste colorimétrico semi-quantitativo para avaliação do teor de Al^{3+} na amostra do eluato.

Os resultados serão comparados com o limite de referência que requer concentração inferior a 10 ppm de solução eluída [9, 10, 11].

2.3. Avaliação da pureza radioquímica

A pureza radioquímica foi determinada por cromatografia de camada delgada utilizando placa cromatográfica de sílica gel (TLC-SG) sobre folha de alumínio (Sorbent Technologies®), a qual foi cortada em tiras de 1x10cm, como fase estacionária. As fases móveis foram acetona e salina.

A tira de TLC-SG foi disposta em um recipiente fechado de forma a não tocar nas paredes do mesmo (Figura 2). Após a corrida cromatográfica, a tira foi cortada a cada centímetro e a atividade foi determinada utilizando os calibradores de dose de cada serviço.

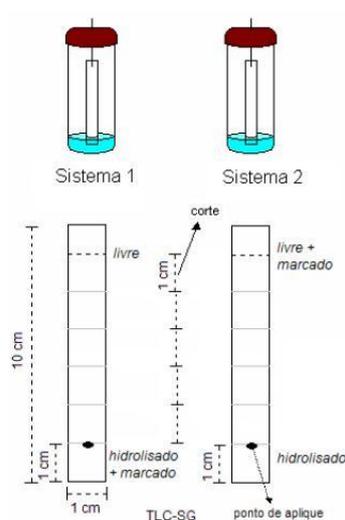


Figura 2: Esquema do controle de qualidade da pureza radioquímica por cromatografia de camada delgada.

O resultado foi expresso em termos do fator de retenção- R_f (Eq. 2) [7].

$$R_f = \frac{\text{Distância percorrida pelo componente radioativo}}{\text{Distância percorrida pelo solvente}} \quad (2)$$

2.4. Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)

O pH foi determinado utilizando o papel universal de pH (Merck®) e a coloração foi comparada com a escala de cores padrão. Os valores estabelecidos pelas Farmacopéias Americana (USP) [9] e Européia (EP) [10, 11], são 4,0 a 7,0 e 4,0 a 8,0, respectivamente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Avaliação da pureza radionuclídica (teor de ^{99}Mo)

Os resultados dos testes de pureza radionuclídica das amostras de eluato de gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ encontram-se dispostos na Figura 3 em termos de percentual de impureza do ^{99}Mo .

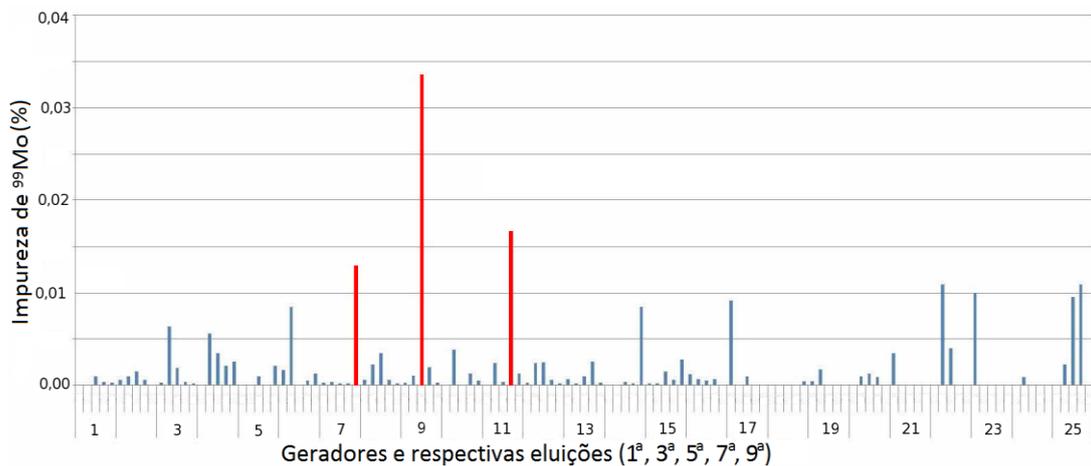


Figura 3. Valores do percentual de impureza de ^{99}Mo observados nas amostras de eluato provenientes de diferentes eluições em 25 geradores de $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Observa-se que nenhuma das amostras ultrapassou o limite da Farmacopéia Européia [10,11], que é de 0,1%, entretanto uma delas chegou próximo ao limite estabelecido pela Farmacopéia Americana [9], 0,015%, e duas apresentaram valores superiores (Tabela 1).

Tabela 1: Valores do percentual de impureza de ^{99}Mo obtido pelo método da atenuação.

Gerador	Número da eluição	Impureza de ^{99}Mo (%)
07	9ª	0,013
09	5ª	0,034
11	7ª	0,017

Vale ressaltar que essas amostras apresentavam uma atividade de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ muito baixa, o que provavelmente favoreceu a observação da contaminação de ^{99}Mo , uma vez que foi observada em apenas uma amostra dos referidos geradores. Como a meia-vida de ^{99}Mo é maior que a $^{99\text{m}}\text{Tc}$, a razão aumenta com o tempo. Isto raramente se constitui um problema, mas se a medida inicial da impureza de ^{99}Mo apresenta valores próximos ao limite máximo permitido pelas farmacopéias, a dose a ser administrada ao paciente deve ser repensada.

Dantas et al [12] realizaram medidas diretamente em um paciente voluntário que fora submetido a uma cintilografia do miocárdio com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi e observou a presença do ^{99}Mo . Em um outro trabalho, Dantas et al [13] observaram que a incorporação média deste contaminante pelos pacientes, determinado teoricamente a partir de medidas realizadas nos eluatos coletados em serviços de medicina nuclear no Rio de Janeiro, era de 3.599Bq, o que

representa uma dose efetiva de 0,82 μSv . Considerando a dose limite de 1mSv por ano para o público, se observa que os níveis de ^{99}Mo detectado nos eluatos administrados para os pacientes representam uma contribuição pequena. Entretanto, segundo os princípios da justificação e da otimização [14] esta contribuição de dose indesejável deveria ser evitada.

Desta forma, observa-se a necessidade da implementação de programas de controle de qualidade de impureza radionuclídica na rotina dos serviços de medicina nuclear.

A determinação do teor de ^{99}Mo , utilizando a atenuação com cilindro de chumbo, é um método semi-quantitativo para determinação desse contaminante quando comparado ao método da espectrometria gama. Entretanto, apesar da utilização de atenuadores não seja um método preciso, é um método fácil, rápido e satisfatório para ser implantado nos serviços de medicina nuclear, uma vez que a análise por espectrometria gama necessita de um investimento maior do serviço em equipamentos e técnicos especializados.

3.2. Avaliação da pureza química

Os resultados do teste semi-quantitativo de análise de pureza química do eluato de gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ foram apresentados na Tabela 2 e demonstraram que 13% das amostras apresentaram valores acima do que é permitido pelas Farmacopéias Americana e Européia que é de 10 ppm [9,10,11].

Tabela 2: Teor de Al^{+3} em amostras de eluato avaliados pelo método colorimétrico semi-quantitativo.

<i>Instituição</i>	<i>Gerador/Eluição</i>	<i>Teor de Al^{+3}(ppm)</i>
A	01/1 ^a	5
	02/3 ^a	<5
	02/5 ^a	<5
	03/1 ^a	<5
	03/3 ^a	<5
	03/5^a	10<x<20
B	01/9^a	10<x<20
	02/1 ^a	5
	02/3 ^a	5
	03/3 ^a	5
	03/5 ^a	5
	03/7 ^a	<5
C	01/3 ^a	5
	01/4 ^a	5
	01/5 ^a	5

No caso dessas amostras que apresentaram valores superiores a 10 ppm, se torna desaconselhável o uso clínico em decorrência de disfunções que podem ocorrer, tais como: floculação do ^{99m}Tc -enxofre coloidal, levando à retenção do produto nos capilares pulmonares; aglutinação dos ^{99m}Tc -eritrócitos; formação de radiocolóides pela interação do íon com os ^{99m}Tc -difosfonatos (MDP, por exemplo, utilizado para cintilografia óssea), permitindo a visualização hepática e esplênica; aumento do tamanho das partículas do ^{99m}Tc -microagregado de albumina, com conseqüente aumento da concentração do produto nos pulmões [6].

3.3. Avaliação da pureza radioquímica

Com relação ao teste de pureza radioquímica, foram avaliadas as frações de pertecnetato livre nas amostras dos eluatos, uma vez que esta impureza interfere na eficiência da marcação dos radiofármacos.

Observa-se nos resultados dispostos na Tabela 3 que 60% das amostras apresentaram valores de Rf de pertecnetato livre abaixo do nível esperado (0,95), considerando o desvio das medidas, conforme recomendado pelas farmacopéias americana e européia [9, 10, 11],.

Tabela 3: Valores de fatores de retenção (Rf) de pertecnetato-livre analisadas através de corrida cromatográfica ascendente em camada delgada de sílica gel.

Instituição	Gerador/Eluição	Rf*
A	01/1 ^a	0,71
	02/3 ^a	0,54
	02/5 ^a	0,93
	03/1 ^a	0,85
	03/3 ^a	0,94
	03/5 ^a	1,00
B	01/9 ^a	0,97±0,04
	02/1 ^a	0,940±0,009
	02/3 ^a	0,91±0,03
	03/3 ^a	0,7±0,2
	03/5 ^a	0,94±0,03
	03/7 ^a	0,93±0,06
C	01/3 ^a	0,88±0,07
	01/4 ^a	0,93±0,06
	01/5 ^a	0,88±0,01

*média±s

A não-conformidade dos valores da pureza radioquímica do eluato pode acarretar em uma má marcação dos radiofármacos e um aumento da concentração radioativa em regiões adjacentes ao

órgão em estudo. Consequentemente, a imagem adquirida será de baixa qualidade, dificultando ou inviabilizando o diagnóstico [16].

Vale ressaltar que na instituição A foi realizado o teste utilizando apenas uma corrida cromatográfica por amostra. Isso reduz a possibilidade de afirmar que as amostras dessa instituição estão adequadas ou não, uma vez que podem ter ocorrido falhas nas corridas.

Alguns autores afirmam que o pertecnetato migra para topo da placa (0,9-1,0), sendo este um resultado esperado no uso da acetona no controle radioquímico na rotina da maioria das reações de marcação [3, 15]. Entretanto, Mallol e Bonino [17] verificaram um pico de atividade em $R_f=0,7$, sendo aceitável para uma aquisição de imagem razoável. Considerando este último, todos os valores obtidos nesse estudo estariam dentro do intervalo aceitável para administração no paciente.

3.4. Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH)

Os resultados das avaliações de pH das amostras de eluato de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ estão apresentadas na Tabela 4. Os dados estão em conformidade com os limites estipulados pelas farmacopéias americana e européia (4,0 a 8,0) [9, 10, 11].

Tabela 4: Valores do pH de amostras de eluato de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

<i>Instituição</i>	<i>Gerador/Eluição</i>	<i>pH</i>
A	01/1 ^a	6,5
	02/3 ^a	6,5
	02/5 ^a	7
	03/1 ^a	5,5
	03/3 ^a	6,5
	03/5 ^a	5,5
B	01/9 ^a	7
	02/1 ^a	7
	02/3 ^a	7
	03/3 ^a	7,5
	03/5 ^a	7
	03/7 ^a	7
C	01/3 ^a	7
	01/4 ^a	7
	01/5 ^a	7

4. CONCLUSÃO

Os resultados demonstram a possibilidade de se obter amostras de soluções eluídas de geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ com especificações da garantia de qualidade fora dos valores de referência sugeridos por normas internacionais, o que reforça a necessidade de se implantar programas de controle de qualidade dos eluatos nos serviços de medicina nuclear.

Como os eluatos dos geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ são utilizados para marcar kits liofilizados, mesmo eles estando em conformidade, se faz necessário realizar controles de qualidade nos radiofármacos já marcados antes da administração nos pacientes.

Sendo assim, o estudo irá prosseguir avaliando os radiofármacos já marcados quanto à pureza radioquímica, além da avaliação de um número maior de amostras de eluatos, fornecendo subsídios e treinamento para que sejam implantados os procedimentos de garantia de qualidade de radiofármacos na rotina dos serviços de medicina nuclear do Estado de Pernambuco.

-
1. THRALL, J.H.; ZIESSMAN, H.A. *Medicina Nuclear*. Guanabara Koogan, 2ª ed. (2003).
 2. CHANDRA, R. *Nuclear Medicine Physics – The basics*. Willian & Wilkens Ed. 4ª ed. (1992).
 3. NOGUEIRA, F.M.D.C. *Estudo da Qualidade dos Radiofármacos e dos Ativímetros Utilizados nos Serviços de Medicina Nuclear do Recife*. Dissertação de Mestrado do Programa de Tecnologias Energéticas e Nucleares da Universidade Federal de Pernambuco. 2001, 51p.
 4. HENKI, R.E.; BOLES, M.A.; DILLEHAY, G.L.; HALAMA, J.R.; KARESH, S.M.; WAGNER, R.H.; ZIMMER, A.M. *Nuclear Medicine*. Missouri, Mosby, 2ª ed., vol. 1 (1996).
 5. EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE (EANM). Draft guidelines for radiopharmacy. *Eur J Nuc Med and Mol Imaging*, 30(8): bp63-bp72 (2003).
 6. MARQUES, F.L.N.; OKAMOTO, M.R.Y.; BUCHEPIGUEL, C.A. Alguns aspectos sobre geradores e Radiofármacos de Tecnécio-99m e seus Controles de Qualidade. *Radiol Bras*, 34(4):233-239 (2001).
 7. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP), Recommendation of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 53, Ann.ICRP (1988).
 8. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 38, de 04 de junho de 2008 (2008).
 9. United States Pharmacopeial Convention, Official Monographs: USP 28, technetium Tc-99m pertechnetate injection (sodium). United States Pharmacopeia (USP) 28±national formulary (NF), 23:1861 (2005).
 10. European Commission Detailed guidance for the request for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2005/10_05/CA_14-2005.pdf> (2003 a)
 11. European Commission Detailed guidance on the European clinical trials database (EudraCT Database). <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2003/april/cp-guidanceeudract_230403.pdf> (2003 b).
 12. DANTAS, B.M.; DANTAS, A.L.A.; MARQUES, F.L.N.; BERTELLI, L.; STABIN, M.G. Determination of ^{99}Mo Contamination in a Nuclear Medicine Patient Submitted to a Diagnostic Procedure with $^{99\text{m}}\text{Tc}$. *Braz Arch Biol Technol*, 48:215-220 (2005).
 13. DANTAS, B.M.; SILVA, C.O.A.; DANTAS, A.L.A.; LUCENA, E.A.; SOUZA, W.O. Estimation of internal exposure to ^{99}Mo in nuclear medicine patients. Simpósio de Dosimetria Interna aplicada à Medicina Nuclear (DOSIMN), Recife (2008).
 14. COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN), Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica, CNEN NN 3.01 (2005).
 15. SAHA, G. *Fundamental of Nuclear Pharmacy*. Springer, 4ª Ed., New York (1998).
 16. OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações Radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Rev Bras Cienc Farmac*, 42(10):151 – 165 (2006).
 17. MALLOL, J.; BONINO, C. Comparison of radiochemical purity control for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radiopharmaceuticals used in hospital radiopharmacies. *Nucl Med Commun*, 18(5): 419-422 (1997).