Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PURIFICAÇÃO DE ^{123}I E ^{131}I PARA MARCAÇÃO DE BIOMOLÉCULAS

MARCELA FORLI CATANOSO

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

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Jr.

São Paulo
2011

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PURIFICAÇÃO DE ^{123}I E ^{131}I PARA MARCAÇÃO DE BIOMOLÉCULAS

MARCELA FORLI CATANOSO

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

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Jr.

São Paulo
2011

Dedico este trabalho aos meus pais Carlos e Maristela e meus irmãos Thiago e Camila por todo incentivo e ensinamentos durante a vida.

Agradecimentos

Agradeço *primeiramente a Deus pelas oportunidades e ensinamentos durante toda a minha vida!*

Aos meus pais Carlos Alberto Catanoso e Maristela Helena Buk Forli Catanoso, por serem meus exemplos de vida e principais incentivadores de cada pensamento e passo dado na busca pelos meus maiores sonhos.

Aos meus avós: José Catanoce e Araci dos Santos Catanoce (In memoriam), Pedro Forli (in memoriam), Aldonia Buk Forli e Manoel por serem meus exemplos de vida e por me ensinarem o real significado das palavras família e amor.

A toda minha família, especialmente meus irmãos Thiago e Camila, meus cunhados Júnior e Verônica, meus padrinhos Lais e Luiz Alberto e meus tios José Carlos e Maria Ignez pelo apoio, torcida e amparo.

Ao meu namorado Rodrigo Tavares que sempre esteve presente me apoiando, me ouvindo e entendendo as minhas loucuras e reclamações.

Ao meu orientador Dr. João Alberto Osso Jr. pela oportunidade, confiança, ensinamentos em relação ao trabalho e a vida, além de ser um dos maiores incentivadores das minhas mais loucas decisões.

À Comissão Nacional de Energia Nuclear pelo apoio financeiro.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, juntamente com a Diretoria de Radiofarmácia pela oportunidade e infra-estrutura laboratorial disponibilizada para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos melhores amigos e companheiros de trabalho que conquistei durante estes anos: Carla, Graciela, Tânia e Rodrigo pelo exemplo que são em minha vida, pela amizade em constante crescimento, conversas, desabafos, risadas mais que necessárias no meu dia-a-dia e total apoio no desenvolvimento do meu trabalho e crescimento profissional.

Agradecimentos

À Lucilena Monteiro, Katia Suzuki, Barbara Szot e Samanta Borborema pela amizade e apoio durante o desenvolvimento de todo o trabalho.

As minhas queridas "amigas-mães" Renata Martinussi e Claudia Cecchi, pelo auxílio antes e durante o mestrado, amizade e carinho.

As minhas grandes amigas e amigos bolsistas e estagiários do IPEN pelo carinho, ensinamentos, trocas de conhecimentos e risadas nos momentos alegres e difíceis durante todo esse período: Aline, Angélica, Danielle, Fabíola, Jânio, Larissa, Nicoli, Renata e Thais.

Aos funcionários da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN pelo auxílio no andamento do projeto e atividades experimentais, principalmente Fátima Gili, Regina Bezerra, Luiz Villela (Carneiro), José Antonio Pires, Renato Benvenutti, Patrícia Martins e Wagner Nieto.

Ao Grupo CCCH do IPEN pelo auxílio e troca de informações durante o andamento do trabalho, principalmente Dra Fátima Carvalho e Josi.

Aos maiores e melhores amigos que ao longo da minha vida me apóiam e entendem as minhas loucuras e ausências: Mauricio Tumkus, Enrico Moretti e Priscila Avilez.

À eterna Família Biomedicina FMU que além dos anos de faculdade estão presentes na minha vida, participando ativamente da minha formação, decisões e crescimento, em especial: André Silveira, Fernando Salicete e Marcos Parmesan.

Aos amigos: Carlos Eduardo Franco, Carolina Pennini, Eduardo Araujo, Fabio de Nardi, Juliana Siviero, Laura Reis, Marcelo Mattos, Marcelo Zorzi, Paulo Urbano, Ricardo Oliveira, Saulo Marques, Sergio Gameiro, Talita Conde e Thiago Martinelli pela força e amizade durante todos esses anos e que, independente da distância, a amizade, a saudade e a lembrança sempre estarão presentes!!!!!

Agradecimentos

Aos mestres dos cursos de Biomedicina e Farmácia FMU pelos ensinamentos que foram muito além das disciplinas ministradas, principalmente Profª Dra. Monica Bielavsky, Profª Dra. Rogéria Ventura, Profº Marco Antonio Abrahão, Profª Msc. Patricia Staine e Profº Dr. Jefferson Victor.

Aos colegas biomédicos do setor de Medicina Nuclear do Hospital Israelita Albert Einstein, em especial Solange Nogueira, Sildomar Cardoso, Ana Claudia Camargo, Marcela Aleksandravicius e Caroline Bernardi e os médicos Dra. Anneliese Fischer Thom, Dr. Jairo Wagner, Dr. Marcelo Livorsi, Dra. Lilian e Dra. Akemi pelos ensinamentos e oportunidade de conhecer e aprender sobre medicina nuclear, passo inicial para minha atual formação.

Aos colegas do Laboratório de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – LIM 24 pela oportunidade de iniciar minha vida acadêmica e de pesquisa com a realização da iniciação científica durante a faculdade de biomedicina, pelo companheirismo e ensinamentos durante os anos juntos.

E a todos aqueles que, direta ou indiretamente, me apoiaram e auxiliaram em mais essa etapa e conquista da minha vida.

"Não se pode ensinar tudo a alguém, pode-se apenas ajudá-lo a encontrar por si mesmo."

Galileu Galilei

PURIFICAÇÃO DE ^{123}I E ^{131}I PARA MARCAÇÃO DE BIOMOLÉCULAS

Marcela Forli Catanoso

RESUMO

O ^{123}I e ^{131}I são dois radioisótopos de iodo amplamente utilizados em medicina nuclear. O ^{123}I é utilizado para diagnóstico através da técnica de SPECT e produzido no IPEN em cíclotron a partir da reação ^{124}Xe (p,2n)^{123}Cs->^{123}Xe-> ^{123}I. Já o ^{131}I pode ser utilizado tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento devido às suas características físicas de decaimento β^- e sua elevada emissão de raios-γ. Sua produção no IPEN é realizada utilizando um reator nuclear a partir da reação indireta: ^{130}Te(n, γ)->^{131}Te->^{131}I, onde são irradiados alvos contendo Te. Os radiofármacos preparados com estes radioisótopos passam por um rigoroso controle de qualidade onde a pureza química dos radioisótopos primários ^{123}I e ^{131}I está dentro dos limites estabelecidos atualmente. Entretanto, a presença de alguns contaminantes químicos prejudica a marcação de biomoléculas (anticorpos monoclonais e peptídeos) que produziriam radiofármacos de primeira geração para a área de oncologia. Com isso, o objetivo deste trabalho consiste na obtenção de um método de purificação dos radionuclídeos ^{123}I e ^{131}I para uma maior eficiência na marcação de biomoléculas, estabelecendo também controle do processo nos métodos de produção destes radioisótopos. A metodologia foi dividida em 3 etapas: Determinação da pureza radionuclídica através da análise de amostras de ^{123}I e ^{131}I no detector de germânio-hiperpuro (HPGe), determinação da pureza química de ^{123}I e ^{131}I através da técnica de ICP-OES e análise do comportamento de ^{131}I em diversos adsorvedores para posterior utilização dos adsorvedores mais adequados para os testes de purificação, analisando o comportamento dos possíveis contaminantes. Quanto a pureza radionuclídica, pode-se observar a presença de radionuclídeos de Te e Co nas amostras de ^{131}I e radionuclídeos de Te, Tc e Co para ^{123}I. A análise de pureza química determinou a presença principalmente de Al e Mo nas amostras de ^{123}I, provenientes do material do porta-alvo e da janela do porta-alvo e Al e Te nas amostras de ^{131}I, provenientes da cápsula de Al utilizada na irradiação e do alvo, respectivamente. O estudo de retenção e eluição de ^{131}I selecionou os meios adsorvedores mais promissores para sua purificação, no caso a resina catiônica Dowex 50WX4 que apresentou excelente eluição de ^{131}I e retenção das impurezas radionuclídicas presentes em sua solução.

^{123}I AND ^{131}I PURIFICATION FOR BIOMOLECULES LABELING

Marcela Forli Catanoso

ABSTRACT

The ^{123}I and ^{131}I are iodine radioisotopes widely used in Nuclear Medicine. The radioisotope ^{123}I is used in diagnosis through the SPECT technique and is routinely produced at IPEN in cyclotron through the reaction: ^{124}Xe (p, 2n) ^{123}Cs -> ^{123}Xe -> ^{123}I. The radioisotope ^{131}I is used both in diagnosis and therapy due to its physical characteristics of decay by β^- and its γ-ray emissions that are softened with the use of specific collimators for diagnosis. It is routinely produced at IPEN using the nuclear reactor through the indirect reaction: ^{130}Te (n, γ) ->^{131}Te -> ^{131}I, irradiating compounds containing Te. The radiopharmaceuticals prepared with these radioisotopes go through rigorous quality control tests and the chemical purity of the primary radioisotopes ^{123}I and ^{131}I are within the permissible limits currently defined. However, the presence of some chemical contaminants can prejudice the biomolecules labeling (monoclonal antibodies and peptides), that will produce radiopharmaceuticals of first generation to the oncology area. The aim of this work was to obtain a new purification method of these radioisotopes, allowing the labeling of biomolecules and also to established a process control on those radioisotopes. The methodology was separated on 3 steps: Evaluation of ^{123}I e ^{131}I radionuclidic purity using a hiperpure germanium detector, chemical purity using ICP-OES and the retention and elution study of ^{131}I in several absorbers to choose the most appropriate for the purification tests analyzing the behavior of the possible contaminants. The radionuclidic analyses showed the presence of Te and Co on ^{131}I samples and Te, Tc e Co on ^{123}I samples. The chemical purity analyses showed the presence of Al and Mo in ^{123}I, coming from the window material of the target holder and the presence of Al and Te in ^{131}I samples, coming from the target holder and the target, respectively. The retention and elution study selected the most promising adsorber to the purification technique, in this case, the Dowex 50WX4 cationic exchange that showed an excellent ^{131}I elution and the retention of radionuclidic and chemical impurities present in the solution.

SUMÁRIO

Página

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.... 15
2. OBJETIVOS.... 17
3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.... 18
3.1 Medicina Nuclear.... 18
3.2 Diagnóstico por imagem.... 21
3.2.1 Tomografia computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT).... 21
3.2.2 Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET).... 23
3.3 Terapia com radionuclídeos.... 25
3.4 Produção de radioisótopos.... 27
3.4.1 Reator Nuclear.... 27
3.4.2 Cíclotron.... 29
3.4.3 Sistema de Geradores.... 31
3.5 Iodo.... 31
3.5.1 Iodo-123 (^{123}I).... 34
3.5.1.1 Produção de ^{123}I no IPEN-CNEN/SP.... 35
3.5.2 Iodo-131 (^{131}I).... 37
3.5.2.1 Produção de ^{131}I no IPEN/CNEN-SP.... 37
3.6 Marcação de biomoléculas.... 39
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.... 42
5. MATERIAIS E MÉTODOS.... 46
5.1 Materiais.... 46
5.1.1 Infraestrutura.... 46
5.1.2 Equipamentos.... 46
5.1.3 Reagentes e Solventes.... 47
5.1.4 Solventes e Soluções.... 47
5.1.5 Demais materiais.... 48
5.2 Métodos.... 49
5.2.1 Obtenção de amostras.... 49
5.2.2 Determinação da pureza radioquímica.... 51
5.2.3 Determinação da pureza radionuclídica.... 53
5.2.2.2 Determinação da impureza radionuclídica de ^{123m}Te presente em ^{123}I.... 55
5.2.4 Determinação da pureza química.... 55
5.2.5 Estudo do comportamento de ^{131}I em diversos adsorvedores.... 58

5.2.5.1 Trocadores iônicos..... 58
5.2.5.1.1 Cartuchos compactados..... 59
5.2.5.1.2 Resinas aniônicas..... 60
5.2.5.1.3 Resinas catiônicas..... 62
5.2.5.1.4 Resinas ativadas com prata..... 63
5.2.5.2 Microesferas de AgCl..... 64
5.2.5.3 Carvão ativado..... 65
5.2.5.4 Fio de platina..... 66
5.2.6 Estudo do comportamento das impurezas químicas e radionuclídicas de ^{123}I e ^{131}I..... 67
5.2.6.1 Traçadores de ^{99}Mo e ^{121}Te..... 67
5.2.6.2 Solução composta por ^{123}I já decaído..... 68
5.2.6.3 Solução contendo padrão multielementar..... 68
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 70
6.1 Pureza Radioquímica..... 70
6.2 Pureza Radionuclídica..... 71
6.3 Pureza Química..... 74
6.4 Comportamento de ^{131}I em diversos adsorvedores..... 78
6.5 Comportamento das impurezas radionuclídicas e químicas..... 82
6.6 Definição do processo de purificação..... 89
7. CONCLUSÃO..... 92
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 93

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1: Gama-câmara utilizada na técnica SPECT..... 21

Figura 2: Esquema do processo de aquisição de imagens através da técnica SPECT..... 22

Figura 3: Câmara utilizada na técnica PET..... 23

Figura 4: Processo de aniquilação do pósitron para a formação da imagem em PET..... 24

Figura 5: Técnica de braquiterapia com utilização de sementes de ^{125}I..... 26

Figura 6: Reator IEA-R1m tipo piscina pertencente ao IPEN-CNEN/SP..... 28

Figura 7: Ciclotron Cyclone-18 e Cyclone-30, respectivamente, instalados no IPEN-CNEN/SP..... 30

Figura 8: Representação do Gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$ fabricado e distribuído pelo IPEN-CNEN/SP..... 31

Figura 9: Função excitação das reações $^{124}Te(p,2n)^{123}I$ e $^{124}Te(p,n)^{124}I$..... 35

Figura 10: Porta-alvo utilizado no processo de produção do ^{123}I..... 36

Figura 11: Cápsula de alumínio para irradiação dos alvos de TeO_2..... 38

Figura 12: Cela de processamento utilizado na produção de ^{131}I no IPEN-CNEN/SP..... 38

Figura 13: Armadilha utilizada no processo de produção do ^{131}I no IPEN-CNEN/SP..... 39

Figura 14: Descrição da nomenclatura das etapas de produção de ^{123}I..... 50

Figura 15: Calibrador de dose modelo CRC15-R: Capintec..... 50

Figura 16: Representação da fita de papel utilizada como suporte cromatográfico para determinação da pureza radioquímica do ^{131}I..... 51

Figura 17: Fitas de papel em cubas cromatográficas..... 52

Figura 18: Detector de germânio hiperpuro modelo CX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., USA, presente nas instalações da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP..... 54

Figura 19: Equipamento de ICP-OES presente nas instalações da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP..... 56

Figura 20: Representação do trocador aniônico (A) e catiônico (B) e seus respectivos grupos ligados à matriz..... 59

Figura 21: Cartuchos compactados utilizados no estudo, da esquerda para a direita: Sep-Pak Plus de alumina neutra, Sep-Pak Plus de alumina ácida, Cartucho de prata Dionex 2,5cc, Cartucho de prata Dionex 1,0cc, QMA Plus e QMA Light..... 59

Figura 22: Colunas compostas por resinas de troca aniônica Amberlite IRA 400, Dowex 1X8 e Dowex 3, respectivamente..... 61

Figura 23: Coluna composta por resina catiônica 50WX8, 50WX12 e 50WX4, respectivamente..... 62

Figura 24: Resinas catiônicas ativadas com prata..... 64

Figura 25: Coluna de Microesferas de AgCl..... 65

Figura 26: Coluna composta de carvão ativado..... 66

Figura 27: Cromatograma da determinação do iodeto (I^-) em amostras de ^{131}I..... 70

Figura 28: Gráfico da porcentagem de atividade ^{123m}Te em relação ao tempo de decaimento do ^{123}I..... 73

Figura 29: Determinação de Al, Ni, Te e Co como contaminantes químicos em amostras de ^{123}I analisadas por ICP-OES..... 77

Figura 30: Eluição da solução de ^{131}I em coluna de carvão ativado..... 81

Figura 31: Porcentagem de retenção e eluição do ^{131}I no fio de platina, em relação às etapas do processo de purificação, sendo H_2SO_4 a etapa de retenção e NaOH etapa de eluição..... 82

Figura 32: Comportamento dos radioisótopos ^{131}I, ^{99}Mo, ^{121}Te, ^{123m}Te e ^{99m}Tc em cartucho comercial de alumina ácida..... 83

Figura 33: Comportamento dos radioisótopos ^{131}I, ^{99}Mo, ^{121}Te, ^{123m}Te e ^{99m}Tc em cartucho comercial de alumina neutra..... 84

Figura 34: Comportamento dos radioisótopos ^{131}I, ^{99}Mo, ^{121}Te, ^{123m}Te e ^{99m}Tc em resina catiônica Dowex 50WX4..... 85

Figura 35: Comportamento da solução de Te em diversos adsorvedores..... 85

Figura 36: Comportamento do ^{99}Mo em diversos adsorvedores..... 86

Figura 37: Comportamento das impurezas de ^{123}I em resina catiônica Dowex 50WX4..... 88

Figura 38: Estudo do comportamento dos metais Al, Ni, Te e Co em em resina catiônica Dowex 50WX4 por ICP-OES..... 89

Figura 39: Porcentagem de eluição média de cada elemento analisado em resina catiônica Dowex 50WX4..... 90

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1: Principais radionuclídeos utilizados na técnica de SPECT em medicina nuclear..... 23

Tabela 2: Principais radionuclídeos emissores de pósitrons utilizados na técnica de PET em medicina nuclear..... 25

Tabela 3: Radioisótopos utilizados para Endoterapia..... 27

Tabela 4: Radioisótopos de uso em Medicina Nuclear produzidos em reator nuclear..... 28

Tabela 5: Radioisótopos de uso em Medicina Nuclear produzidos em cíclotron..... 30

Tabela 6: Radioisótopos de iodo e suas principais características físicas..... 33

Tabela 7: Principais radiofármacos de iodo utilizados em Medicina Nuclear..... 40

Tabela 8: Condições de operação do ICP-OES..... 57

Tabela 9: Características gerais dos cartuchos comerciais utilizados no estudo de adsorção de ^{131}I..... 60

Tabela 10: Características gerais das resinas aniônicas utilizadas no estudo de adsorção de ^{131}I..... 61

Tabela 11: Características gerais das resinas catiônicas utilizadas no estudo de adsorção de ^{131}I..... 63

Tabela 12: Impurezas radionuclídicas das amostras de ^{131}I analisadas..... 71

Tabela 13: Impureza radionuclídica das amostras de ^{123}I analisadas (média ± desvio padrão), de acordo com a etapa de produção..... 72

Tabela 14: Porcentagem de impureza calculada em relação ao tempo (horas)..... 73

Tabela 15: Possíveis reações nucleares das impurezas presentes nas amostras de ^{123}I e ^{131}I..... 74

Tabela 16: Quantificação ($\mu g.mL^{-1}$) das impurezas em amostras de ^{131}I..... 75

Tabela 17: Determinação das impurezas químicas ($\mu g.mL^{-1}$) em amostras de ^{123}I produzidas no ano de 2010..... 76

Tabela 18: Determinação dos valores de retenção e eluição nos cartuchos comerciais Sep-Pak Plus de alumina ácida, Sep-Pak Plus de alumina neutra, QMA Plus, QMA Light, Cartucho de prata Dionex 2.5cc e Cartucho de prata Dionex 1.0cc..... 78

Tabela 19: Determinação dos valores de retenção e eluição nas resinas de troca aniônica Dowex 1X8, Dowex 3 e IRA 400 e catiônica Ag 50WX8, 50WX4 e Dowex 50WX12 respectivamente..... 79

Tabela 20: Determinação dos valores de retenção e eluição de 131I em colunas contendo resina catiônica ativada com prata..... 80

Tabela 21: Determinação dos valores de retenção e eluição no estudo com microesferas de prata..... 80

Tabela 22: Principais radionuclídeos e energias analisadas na solução contendo traçadores e carregadores de Mo, Te e ^{131}I..... 83

Tabela 23: Principais radionuclídeos e energias analisadas na solução de ^{123}I já decaído e ^{131}I..... 87

Tabela 24: Porcentagem de eluição da solução teste contendo ^{123}I e ^{131}I para verificação da retenção dos radionuclídeos ^{121}Te e ^{131}I..... 87

Tabela 25: Cálculo teórico de purificação do ^{123}I..... 90

Tabela 26: Cálculo teórico de purificação do ^{131}I..... 91

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento da Medicina Nuclear levou ao aumento na demanda da produção de radioisótopos, com propriedades físicas e químicas adequadas para diversas finalidades relacionadas às áreas de interesse.

O uso clínico da radioatividade centrada no diagnóstico e terapia constitui em um dos principais avanços da Medicina Nuclear através da utilização de técnicas de diagnóstico como a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) e a Tomografia por Emissão de Pósitron (PET), além da terapia através da utilização de radionuclídeos específicos emissores de partículas corpusculares.

A utilização de radioisótopos em medicina nuclear está diretamente ligada a disponibilidade de instalações destinadas à produção de radioisótopos e importação direta, além da eficiência na produção e controle de qualidade para sua correta administração e utilização.

A Diretoria de Radiofarmácia (DIRF) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP) é a pioneira no país na produção e distribuição de radiofármacos para diagnóstico e terapia. Atualmente, são distribuídos 37 produtos para a classe médica, entre radioisótopos primários, moléculas marcadas, reagentes liofilizados para marcação com ^{99m}Tc e gerador de ^{99}Mo-^{99m}Tc. Dentre os mais utilizados, pode-se citar ^{99m}Tc além dos radioisótopos de iodo, como soluções de ^{123}I-NaI e ^{131}I-NaI e metaiodo-benzilguanidina (MIBG) marcada com ^{123}I e ^{131}I.

Os radiofármacos, para serem liberados à classe médica, passam por um rigoroso controle de qualidade, onde a pureza química dos radioisótopos primários ^{123}I e ^{131}I está dentro dos limites estabelecidos pelas farmacopéias internacionais para os radiofármacos preparados atualmente. Entretanto, a presença de alguns contaminantes químicos ainda prejudica a marcação de biomoléculas (anticorpos monoclonais e peptídeos) para a produção de radiofármacos de última geração na medicina nuclear.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo principal a obtenção de um método de purificação dos radioisótopos ^{123}I e ^{131}I para maior eficiência na marcação de biomoléculas, estabelecendo também um controle do processo nos métodos de produção destes radioisótopos.

3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

3.1 Medicina Nuclear

A medicina nuclear é uma especialidade médica clínica e diagnóstica, que se baseia na utilização de isótopos radioativos como fontes radioativas abertas para fins diagnósticos e terapêuticos (Thrall & Ziessman, 2003), sendo diferenciada de outras técnicas de imagem, como ressonância magnética e tomografia computadorizada, pela capacidade de detecção do metabolismo, anatomia e fisiologia do órgão ou sistema estudado (Adam & Wilbur, 2005; Araujo et al., 2008).

Os fatos históricos precursores da Medicina Nuclear foram, em primeiro lugar, a descoberta da radioatividade por Henri Becquerel em 1896; seguiram-se a descoberta de novos elementos radioativos (tório, radio e polônio) em 1898 e o estudo da física das radiações por Marie Curie e Pierre Curie; a descoberta da natureza corpuscular das emissões intranucleares alfa e beta por Ernest Rutherford em 1900 e da natureza eletromagnética das radiações gama por Paul Villard (Thom, 2008).

Em 1934, Irene Joliot Curie e Frederic Joliot descobriram a forma de obtenção de isótopos radioativos artificiais de elementos não radioativos através do bombardeamento de núcleos atômicos com nêutrons oriundos de fontes de Radio/Berílio. Esta descoberta acabou sendo o fundamento de toda a tecnologia nuclear aplicada aos mais variados campos da ciência (Thom, 2008).

As muitas perspectivas de investigação com isótopos radioativos despertaram pricipalmente interesse de biólogos. Em 1923, Hevesy lançou a

sua teoria dos traçadores, que se tornou a base científica para a Medicina Nuclear. Outro precursor importante foi o cardiologista Herrmann L. Blumgart que realizou a primeira pesquisa clínica com radioisótopos, medindo a velocidade do fluxo sanguíneo pulmonar com o uso de uma amostra injetável de Radio-C (Polônio-214) (Thom, 2008).

Em 1940, no final da II Guerra Mundial, foi construído o primeiro reator atômico para gerar plutônio para a construção da bomba atômica. Terminada a Guerra, a capacidade de produção de isótopos radioativos dos mais diversos elementos passou a ser direcionada principalmente para investigações médicas, nascendo então a especialidade da Medicina Nuclear (Thom, 2008).

Pelas suas propriedades físicas, alguns átomos são instáveis e com isso, sofrem decaimento radioativo, resultando em um produto denominado de “filho”, que se encontra em um estado de energia menor que o radioisótopo chamado de “pai”. A diferença de energia ou a deficiência de massa entre “pai” e “filho” será igual ao total de energia emitida na radiação.

Para cada radionuclídeo utilizado em medicina nuclear, o tipo de radiação emitida, a energia dessas radiações e a meia-vida do processo de decaimento são parâmetros de grande importância para sua aplicação na área clínica (Thrall & Ziessman, 2003).

O diagnóstico em Medicina Nuclear concentra uma variedade de exames que tem como princípio a administração do radionuclídeo combinado ou não a moléculas ou complexos, denominado radiofármaco, que possui propriedades de localização desejadas e atuam em sítios específicos de acordo com as características do elemento ou do composto ligado a ele e, através da emissão da radiação gama ou fótons, pode-se rastrear o radiofármaco no interior do organismo e determinar sua concentração seletiva nos órgãos e tecidos.

O radiofármaco geralmente não apresenta efeitos farmacológicos, sendo utilizado como traçador para análise quantitativa e qualitativa da patologia estudada (Saha, 1998).

Para ser utilizado no diagnóstico em medicina nuclear, os radioisótopos e radiofármacos devem apresentar determinadas características específicas que preenchem requisitos básicos, tais como (Thrall & Ziessman, 2003; Saha, 1998):

- Fácil disponibilidade para a rotina dos centros de medicina nuclear
- Obtenção de maneira prática;
- Baixo custo;
- Meia vida física compatível com o tempo do estudo;
- Baixa toxicidade nas doses requeridas;
- Alto grau de pureza radionuclídica, radioquímica e química;
- Alta atividade específica;
- Preferencialmente, deve ser emissor de partícula β^+ e raios-γ, pois partículas α e β^- causam um dano maior ao tecido, em relação aos raios-γ e não são utilizadas para diagnóstico *in vivo*;
- Devem apresentar decaimento por captura eletrônica ou transição isomérica, além de emitir radiação γ com energia entre 30 e 300 keV;
- Ser um composto biologicamente estável;
- Apresentar possibilidade de marcação para preparação de radiofármacos.

A utilização de radioisótopos só se tornou possível com a produção de radioisótopos artificiais, já que os elementos radioativos naturais não são constituintes normais do meio biológico e apresentam características desfavoráveis para sua utilização, como a sua meia-vida longa, que promove uma exposição elevada do organismo à radiação.

Com isso, a tecnologia de produção de radioisótopos artificiais através de reatores nucleares, aceleradores de partículas e geradores de radionuclídeos vem sendo aprimorada ao longo dos anos, para disponibilizar a classe médica uma eficiência na produção de radioisótopos, visando à melhoria na utilização clínica e o bem do paciente.

3.2 Diagnóstico por imagem

O principal método de obtenção de imagens na medicina nuclear ocorre através da detecção externa da radiação gama emitida pelos radiofármacos através de duas técnicas: SPECT e PET, sendo que a escolha da técnica a ser utilizada está relacionada ao tipo de emissão eletromagnética e corpuscular do radionuclídeo durante o seu decaimento radioativo

3.2.1 Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT)

O SPECT é a técnica tomográfica muito semelhante à imagem planar da medicina nuclear convencional, porém fornece dados verdadeiros a partir da aquisição de imagens tridimensionais e dinâmicas dos órgãos e tecidos.

A técnica utiliza uma câmara de cintilação, denominada gama-câmara (FIG. 1) que contém de 1 a 3 detectores de NaI (Tl) acoplados a um sistema computadorizado para aquisição e processamento das imagens, como descrito na FIG. 2.

Figura 1 – Gama-câmara utilizada na técnica SPECT

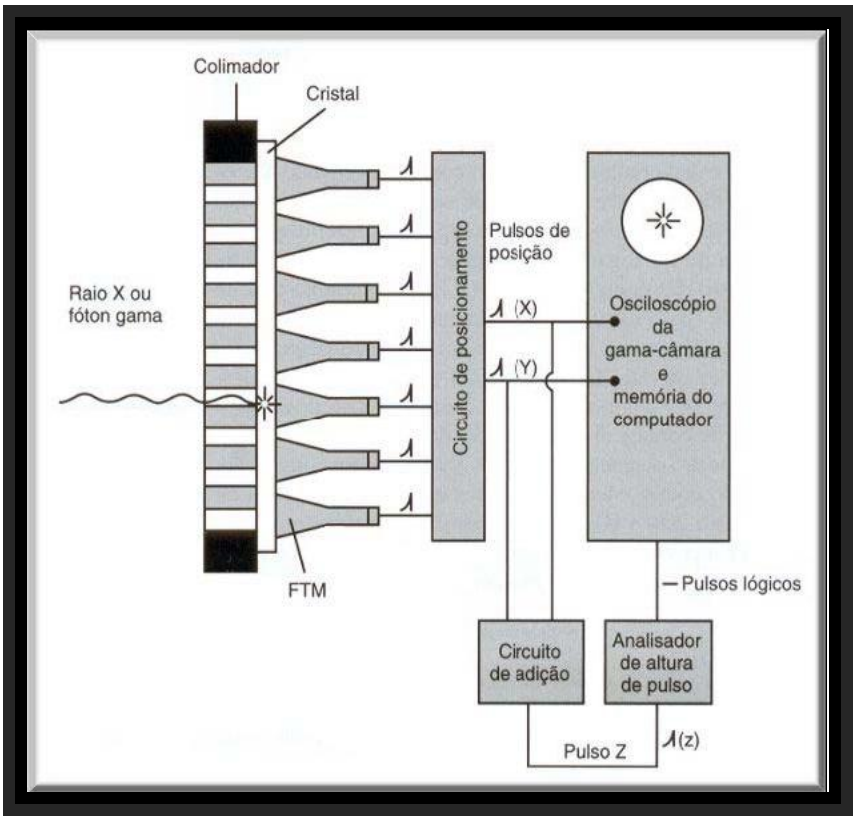

Figura 2 – Esquema do processo de aquisição de imagens através da técnica SPECT

A gama-câmara foi patenteada em 1958 e comercializada pela primeira vez em 1961 ainda utilizando técnicas analógicas. A partir da década de 70 foi introduzido o computador e essa técnica era utilizada principalmente para estudos dinâmicos de fluxo sanguíneo e imagem renal.

Uma das principais características dos radiofármacos utilizados nessa técnica é meia-vida física, onde o ideal é que este valor seja suficiente para que sua permanência dentro do corpo seja o mais breve possível e favoreça uma boa aquisição das imagens. Além disso, outros fatores devem ser levados em conta, como, por exemplo (Saha, 1998):

- ✓ Energia gama emitida durante seu decaimento radioativo por captura eletrônica ou transição isomérica;
- ✓ Ausência de radiação corpuscular: minimiza a dose de radiação ao paciente;
- ✓ Energia entre 100 e 300 keV para a obtenção de uma boa imagem.

Atualmente, o radionuclídeo mais utilizado para o diagnóstico é o ^{99m}Tc, devido as suas características físicas: meia-vida física de 6 horas e energia γ de 140 keV. Porém, outros radionuclídeos também são amplamente utilizados na medicina nuclear, como descrito na TAB. 1.

Tabela 1 – Principais radionuclídeos utilizados na técnica de SPECT em medicina nuclear.

Radioisótopo	Meia-vida
^{99m}Tc	6 h
^{123}I	13 h
^{111}In	68 h
^{201}Tl	73 h
^{67}Ga	78 h
^{131}I	8 d

3.2.2 Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

O PET (FIG. 3) é um método diagnóstico não invasivo, que cria imagens tridimensionais e tomográficas da distribuição de radioisótopos emissores de pósitrons no organismo para a obtenção de informações quantitativas do tecido fisiológico humano (Phelps et. al., 1982).

Figura 3 – Câmara utilizada na técnica PET

A técnica baseia-se na detecção de dois fótons de 511 keV, emitidos em direções opostas, após a aniquilação de um pósitron e um elétron do meio (FIG. 4), sendo o pósitron uma partícula beta com uma carga positiva associada (β^+) e uma massa idêntica à do elétron.

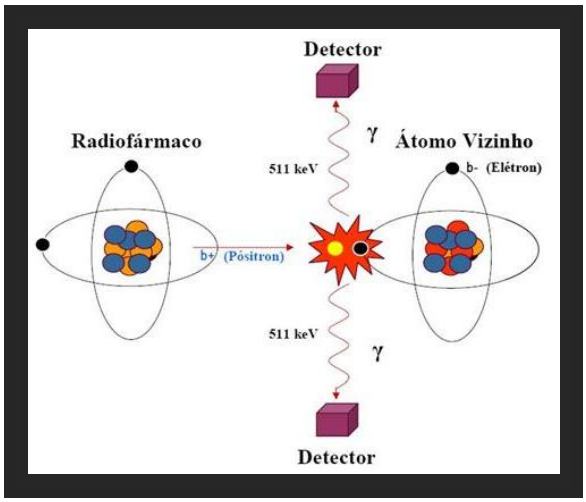

Figura 4 – Processo de aniquilação do pósitron para a formação da imagem em PET

As informações são coletadas em diferentes ângulos, ao longo do eixo do corpo do paciente por meio de múltiplos detectores, que são distribuídos em eixos hexagonais ou octogonais, utilizados para reconstruir as imagens da distribuição da atividade na área de interesse.

As imagens produzidas representam o fluxo sangüíneo, o metabolismo da glicose, o transporte de aminoácidos, o metabolismo protéico, o estado dos neuroreceptores, o consumo de oxigênio, e até mesmo a divisão celular, dependendo do radiofármaco utilizado.

Para a obtenção das imagens é administrado ao indivíduo substâncias como a desoxiglicose (análogo da glicose que não é degradado rapidamente), o dióxido de carbono, o oxigênio, a amônia, diversos açúcares, aminoácidos e ácidos graxos e precursores de moléculas biológicas, que são substâncias passíveis de marcação. Associados a essas moléculas estão diversos radionuclídeos emissores de pósitrons, como os descritos na TAB. 2:

Tabela 2 – Principais radionuclídeos emissores de pósitrons utilizados na técnica de PET em medicina nuclear.

Radioisótopo	Meia-vida
^{15}O	2 min
^{13}N	10 min
^{11}C	20 min
^{68}Ga	68 min
^{18}F	110 min
^{64}Cu	13 h
^{124}I	4 dias

A utilização do PET como recurso clínico se desenvolveu principalmente a partir de 1995, com a utilização da deoxi-2-D-glicose marcada com flúor-18 (FDG–^{18}F), radionuclídeo com meia-vida de 110 minutos, permitindo seu transporte e uso.

3.3 Terapia com radionuclídeos

Em alguns tratamentos são utilizados radiofármacos específicos, denominados radioterápicos, que são administrados ao paciente com a garantia de deposição preferencial em determinado órgão ou tecido, oferecendo a oportunidade de tratamento de doenças extremamente disseminadas.

Existem dois métodos de administração do radionuclídeo terápico: braquiterapia e endoterapia (Stöcklin et al., 1995). A braquiterapia consiste na introdução intracavitária de partículas insolúveis contendo radionuclídeos, como por exemplo, o ^{125}I na forma de sementes para o tratamento de câncer de próstata (FIG. 5). Já a endoterapia consiste na administração endovenosa, oral ou intracavitária do radiofármaco contendo radioterápicos que atuam seletivamente no tecido-alvo, como por exemplo, a utilização de ^{131}I na forma de iodeto para o tratamento de câncer de tireóide e ^{131}I-MIBG para neuroblastomas (IEN, 2009).

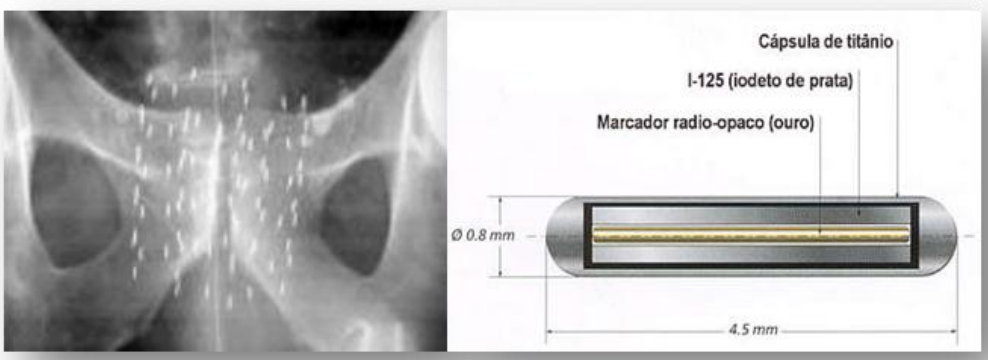

Figura 5 – Técnica de braquiterapia com utilização de sementes de ^{125}I

Somente alguns radionuclídeos são apropriados para uma rotina clínica, e sua aplicação na terapia depende de diversas características, tais como meia-vida relativamente elevada (horas a dezenas de dias), decaimento por emissão corpuscular (emissão α, β^- ou e^- Auger) e estabilidade do produto de decaimento.

Se o radionuclídeo emitir radiação γ de baixa energia ou pósitrons de alta energia em seu decaimento, pode ser usado para obtenção de imagens qualitativas, como ocorre com o ^{131}I.

A TAB. 3 apresenta as propriedades físicas dos principais radionuclídeos estudados e aplicados na terapia.

Tabela 3 – Radioisótopos utilizados para Endoterapia.

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

A = radioisótopos emissores α
Fonte – Oliveira et al., 2006

3.4 Produção de radioisótopos

Todos os radionuclídeos para uso em medicina nuclear são produzidos por reações nucleares que ocorrem em reatores nucleares e cíclotrons ou por meio de sistemas de geradores.

Os principais critérios na produção de radioisótopos são as elevadas purezas radionuclídica e radioquímica e a alta atividade específica.

3.4.1 Reator Nuclear

Diversos radionuclídeos são produzidos em reatores nucleares através de reações como (n,γ), (n,p), (n,α) e (n,f), que envolvem nêutrons e utilizam elemento combustível composto de materiais físseis enriquecidos, como ^{235}U e ^{239}Pu.

Os radionuclídeos produzidos por reatores (TAB. 4) são ricos em nêutrons, em geral não são livres de carregador, decaem por partículas β^- e são usados para finalidades terapêuticas, podendo ser acompanhados de emissão γ, o que permite sua utilização no diagnóstico.

Tabela 4 – Radioisótopos de uso em Medicina Nuclear produzidos em reator nuclear.

Radioisótopo	Meia-vida ($T_{1/2}$)	Via de produção
^{67}Cu	2,6 d	$^{67}Zn(n,p)\,^{67}Cu$
^{90}Y	2,7 d	$^{235}U(n,f)^{90}Sr \rightarrow ^{90}Y$
^{99}Mo	66 h	$^{235}U(n,f)\,^{99}Mo$ $^{98}Mo(n,\gamma)\,^{99}Mo$
^{131}I	8 d	$^{235}U(n,f)\,^{131}I$ $^{130}Te(n,\gamma)\,^{131}Te \rightarrow ^{131}I$
^{153}Sm	46 h	$^{152}Sm(n,\gamma)\,^{153}Sm$
^{177}Lu	6,7 d	$^{176}Lu(n,\gamma)\,^{177}Lu$
^{188}Re	17 h	$^{186}W(2n,\gamma)^{188}W \rightarrow ^{188}Re$

FONTE – Mausner & Mirzadeh, 2003

O IPEN-CNEN/SP possui o reator nuclear de pesquisa do tipo piscina chamado IEA-R1m (FIG. 6) que obteve sua primeira criticalidade em 1957 e atualmente opera a 4MW por 64h semanais. Este reator é utilizado para pesquisa e produção de alguns radioisótopos, como ^{131}I.

Figura 6 – Reator IEA-R1m tipo piscina pertencente ao IPEN-CNEN/SP

3.4.2 Cíclotron

O cíclotron foi desenvolvido a partir de 1929 por um grupo de pesquisadores sob direção de Ernest O. Lawrence. Já a primeira instalação de um cíclotron dedicado a aplicações médicas ocorreu em 1941 na Universidade de Washington para produção de isótopos radioativos de fósforo, ferro e arsênio (Ruth, 2003).

A aceleração das partículas é iniciada com a ionização de um gás, que é então inserido entre 2 eletrodos na forma de “D”. Estes eletrodos, que tem cargas opostas, estão ligados a uma fonte de radiofreqüência e a um alto campo magnético. A partícula positiva é atraída por um dos eletrodos e repelida pelo outro. Ao mesmo tempo a carga dos eletrodos é invertida, mudando a atração e repulsão. Isto faz com que as partículas migrem de um eletrodo para outro, com aceleração e trajetória em forma circular, devido ao campo magnético. Quanto maior o raio de curvatura maior será a energia de feixe extraído, sendo então o feixe direcionado ao alvo de interesse, em alto vácuo e trajetória controlada. O cíclotron acelera partículas carregadas, como prótons, dêuterons, partículas α e ^{3}He.

Radioisótopos produzidos através dessa técnica apresentam finalidades diagnósticas e são, geralmente, livres de carregador e tem alta atividade específica. Além disso, são deficientes em nêutrons e decaem por captura eletrônica, como o ^{123}I ou por emissão de pósitrons (β^{+}), como o ^{18}F.

A TAB. 5 apresenta alguns radioisótopos produzidos em cíclotron e suas principais características.

Tabela 5 – Radioisótopos de uso em Medicina Nuclear produzidos em cíclotron

Radioisótopo	Meia-vida ($T_{1/2}$)	Via de produção
^{11}C	20,4 min	$^{14}N(p,\alpha)\,^{11}C$
^{13}N	9,98 min	$^{16}O(p,\alpha)\,^{13}N$
^{15}O	2,03 min	$^{14}N(d,n)\,^{15}O$
^{18}F	109,8 min	$^{18}O(p,n)\,^{18}F$
^{64}Cu	12,7h	$^{64}Ni(p,n)\,^{64}Cu$ $^{64}Zn(\alpha,2n)\,^{64}Cu$
^{67}Ga	72h	$^{68}Zn(p,2n)^{67}Ga$
^{88}Y	106,6 d	$^{88}Sr(p,n)\,^{88}Y$
^{123}I	13,2h	$^{124}Xe(p,2n)\rightarrow^{123}Xe\rightarrow^{123}I$
^{124}I	4,2d	$^{124}Te(p,n)\,^{124}I$
^{201}Tl	73h	$^{203}Tl(p,3n)^{201}Pb\rightarrow^{201}Tl$

FONTE – Schlyer, 2003

O IPEN-CNEN/SP possui dois cíclotrons em operação, o Cyclone-30 e o Cyclone-18 (FIG. 7). O Cyclone-30, fabricado pela Ion Beam Applications (IBA) e, em funcionamento no IPEN-CNEN/SP desde agosto de 1998, acelera protons de energia de 18 a 30MeV na forma de íons negativos H^-. Apresenta ainda a possibilidade de produzir dois radioisótopos ao mesmo tempo, já que dois feixes da mesma partícula podem ser extraídos simultaneamente.

Já o Cyclone-18 (IBA) foi adquirido em 2008 para a produção dedicada de ^{18}F no IPEN/CNEN-SP e permite aceleração de prótons a uma energia de 18MeV que são acelerados na forma de íons negativos H^-.

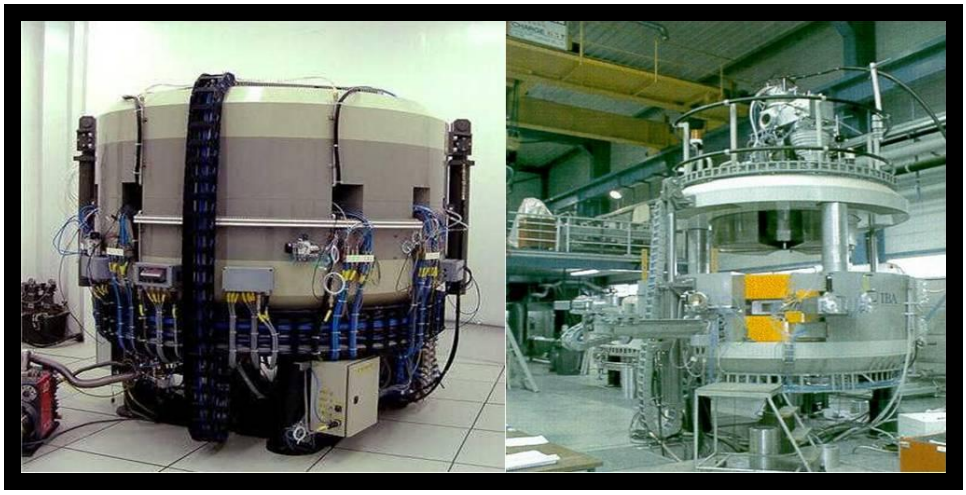

Figura 7 – Ciclotrons Cyclone-18 e Cyclone-30, respectivamente, instalados no IPEN-CNEN/SP

3.4.3 Sistema de geradores

O gerador de radionuclídeo (FIG. 8) consiste em um sistema que apresenta um radionuclídeo pai de meia-vida longa, como por exemplo, o ^{99}Mo ($T_{1/2}$=66h) e que, a partir do seu decaimento, produz um radionuclídeo filho de meia-vida curta, no caso o ^{99m}Tc ($T_{1/2}$=6h), adequado para aplicações clínicas.

Figura 8 – Representação do Gerador de ^{99}Mo/^{99m}Tc fabricado e distribuído pelo IPEN-CNEN/SP

Esse método de produção gera radioisótopos sem a necessidade de um acelerador ou um reator de pesquisa e desempenha um papel importante no fornecimento de radioisótopos para os serviços de medicina nuclear devido à possibilidade de utilização em longas distâncias e períodos. Mesmo assim, os radioisótopos pai são produzidos em reator nuclear ou cíclotron.

3.5 Iodo

O iodo é um elemento não metal pertencente aos halogênios, grupo sete da tabela periódica, com número atômico 53 e massa atômica de aproximadamente 127g, descoberto em 1812, pelo químico francês Bernard Courtois (Downs & Adams, 1973).

Na natureza, o iodo encontra-se principalmente na forma de iodeto, ânion integrante de substâncias orgânicas e inorgânicas (Finn, 2003) e apresenta um único isótopo natural, o ^{127}I, com 100% de abundância.

Esse elemento pode gerar diversos isótopos radioativos que apresentam tempo de meia vida de frações de segundos, como o ^{142}I a mais de 10 milhões de anos, como o ^{129}I.

Alguns isótopos, tais como ^{126}I, ^{129}I, ^{130}I, ^{132}I, ^{133}I, ^{134}I e ^{135}I não são clinicamente utilizados devido às suas propriedades físicas desfavoráveis. Já os emissores de pósitrons ^{119}I, ^{120}I, ^{121}I, ^{122}I e, principalmente o ^{124}I vem sendo estudados para sua utilização em PET (Cooper, 2011). Já os isótopos ^{123}I e ^{131}I são comumente utilizados em medicina nuclear e o ^{125}I, inicialmente utilizado na técnica de radio-imunoensaio, é atualmente utilizado na forma de sementes de iodo na técnica de braquiterapia.

Os primeiros estudos metabólicos utilizando radioisótopos de iodo foram realizados por Hertz, Roberts e Evans (Stöcklin et al., 1995)**,** por volta de 1934, onde utilizaram alguns microCuries de ^{128}I, produzido em fonte de nêutrons para estudo da glândula tireóide em ratos.

A TAB. 6 apresenta alguns radioisótopos de iodo e suas principais características, como meia-vida, tipo de decaimento e emissão de raios gama (keV).

Tabela 6 – Radioisótopos de iodo e suas principais características físicas

Radioisótopo	$T_{1/2}$	Tipo de desintegração	Principal Energia γ (keV)
^{119}I	19,3min	β^+	257
^{120}I	1,35h	β^+ e Captura eletrônica	560
^{121}I	2,1 h	β^+	511, 212
^{122}I	3,6 min	β^+	511, 564
^{123}I	13,2 h	Captura eletrônica	159
^{124}I	4,17 d	β^+ e Captura eletrônica	511, 603
^{125}I	60 d	Captura eletrônica	35
^{126}I	12,8 d	β^-, β^+ e Captura eletrônica	389
^{128}I	25 min	β^- e Captura eletrônica	443
^{129}I	$1,7x10^7$ anos	β^-	29
^{131}I	8,04 d	β^-	364
^{132}I	2,28 h	β^-	667
^{133}I	20,3h	β^-	529
^{134}I	53min	β^-	847, 884
^{135}I	6,7h	β^-	546, 1260

FONTE – Kleinberg & Cowan, 1960

Inicialmente, o radioisótopo ^{124}I era considerado apenas uma impureza radionuclídica da solução de ^{123}I obtida a partir de Te, o que resultava em um aumento da dose de radiação para o paciente e uma degradação na qualidade da imagem, devido a suas características físicas como emissão de pósitrons e elevada energia gama, com fótons de 602keV e 722keV. Atualmente este radioisótopo apresenta grande interesse para a classe médica e seus métodos de produção vêm sendo estudados para sua adequada utilização (Finn, 2003).

Já o radioisótopo ^{122}I, proveniente do decaimento do pai ^{122}Xe ($T_{1/2}$=20h) pode ser produzido por gerador de radionuclídeo, porém a dificuldade de produção

do radioisótopo pai, dependente da produção em cíclotron de alta energia, pode dificultar a disponibilidade da aplicação desse radioisótopo de iodo (Finn, 2003).

3.5.1 Iodo-123 (^{123}I)

O radioisótopo ^{123}I é utilizado no diagnóstico e estudo da glândula tireóide através da técnica de SPECT.

Scholten et al. (1989) consideram este radioisótopo um dos melhores radionuclídeos para estudos *in vivo* utilizando a técnica de SPECT, além de ser considerado ideal particularmente para estudos da glândula da tireóide (Finn, 2003).

As vantagens da utilização do ^{123}I estão relacionadas com as suas principais características físicas de decaimento (Schlyer, 2003; Finn, 2003; Winter, 1980):

- Meia-vida física de 13,3h, considerada satisfatória para utilização em imagem, pois é longa o suficiente para realização dos estudos e obtenção das imagens e curta o suficiente para a redução de rejeitos radioativos;
- Energia gama de 159keV, com abundância de 83%, ideal para o uso em gama-câmara, além da elevada sensibilidade na obtenção das imagens e eficiência da penetração da radiação gama no tecido para a realização do estudo sem excessivas doses de radiação, proporcionando uma baixa dose de radiação ao paciente.

Sua produção ocorre em cíclotron, através de dois métodos, denominados de método direto e indireto (Scholten et al., 1989; Winter, 1980). O método direto se baseia na irradiação de um alvo de ^{121}Sb, ^{123}Te, ^{122}Te e ^{124}Te, segundo as reações: ^{121}Sb (α, 2n) ^{123}I; ^{123}Te (p, n) ^{123}I; ^{122}Te (d, n) ^{123}I;^{124}Te (p, 2n) ^{123}I (Ph. Eur., 2004; USP, 2007).

Já o método indireto utiliza ciclotrons de média e alta energia o que permite a obtenção do ^{123}I livre de outros radioisótopos de iodo, através do decaimento do ^{123}Xe ($t_{1/2}$=2,08 horas), a partir das reações:

^{122}Te (^{3}He, 2n) $^{123}Xe \rightarrow {}^{123}I$, com partículas ^{3}He de energia de 20 a 30 MeV;

^{122}Te (α, 3n) ^{123}Xe → ^{123}I, com partículas alfa de energia de 42 a 46 MeV;

^{123}Te (^{3}He, 3n) ^{123}Xe → ^{123}I, com partículas ^{3}He de energia de 25 MeV;

^{127}I (p, 5n) ^{123}Xe → ^{123}I, com prótons de energia de 60 a 70 MeV;

^{124}Xe (p, 2n) ^{123}Cs → ^{123}Xe → ^{123}I, com prótons de energia maior que 24 MeV.

3.5.1.1 Produção de ^{123}I no IPEN-CNEN/SP

Inicialmente, o IPEN produzia ^{123}I a partir do óxido de telúrio, pela reação: ^{124}Te (p, 2n) ^{123}I que gera ^{124}I, considerada uma impureza que limita o prazo de aplicação para no máximo dez horas após a produção e tem o inconveniente de um diagnóstico menos preciso, pois altera significativamente a qualidade da imagem cintilográfica.

Para minimizar a presença do radionuclídeo ^{124}I, Schlyer (2003) descreveu a função excitação (FIG. 9) de produção de ^{123}I com o mínimo de ^{124}I já que ambos apresentam a mesma energia o que torna inviável a eliminação total do contaminante. Porém, a presença de ^{124}I pode ser minimizada pela escolha de uma faixa de energia onde a produção desse radionuclídeo é mínima, no caso uma energia mínima de 20MeV.

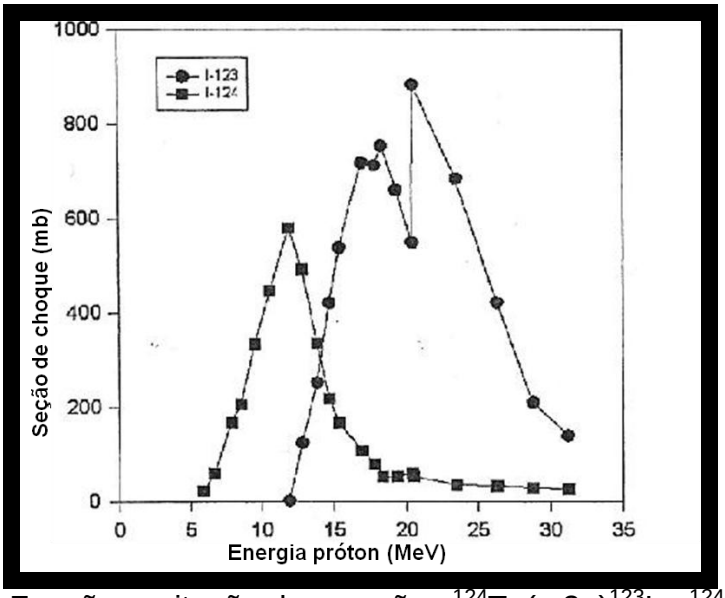

Figura 9 – Função excitação das reações ^{124}Te(p,2n)^{123}I e ^{124}Te(p,n)^{124}I

Atualmente, o método utilizado pelo do IPEN é a produção indireta pela irradiação do gás ^{124}Xe, enriquecido, no Cíclotron Cyclone-30 a partir da reação: $^{124}Xe(p,2n)^{123}Cs \rightarrow {}^{123}Xe \rightarrow {}^{123}I$ (IPEN, 2009). Sendo $t_{1/2}{}^{123}Cs$= 5,9 min e $t_{1/2}{}^{123}Xe$= 2,08 horas.

A produção através da irradiação de um gás apresenta a vantagem da utilização de um diferencial de pressão para a produção, porém apresenta uma desvantagem, já que o calor depositado no alvo pode diminuir a densidade do gás e consequentemente diminuir a produção (Ruth, 2003).

O porta-alvo (FIG. 10), de formato cilíndrico, é feito de alumínio com uma janela fina de molibdênio, que separa o gás pressurizado do vácuo da linha do feixe.

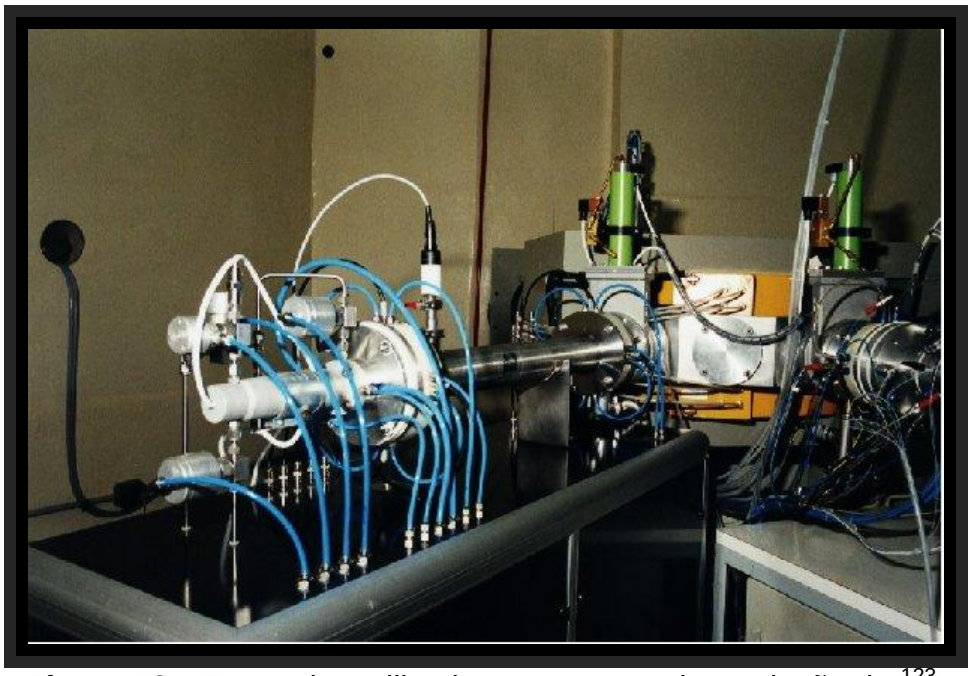

Figura 10 – Porta-alvo utilizado no processo de produção do ^{123}I

Após o decaimento total do ^{123}Cs e do ^{123}Xe, o gás ^{124}Xe é retirado e o ^{123}I, presente nas paredes do porta-alvo, é lavado com H_2O. Essa solução é percolada em uma resina de troca aniônica, onde o ^{123}I é retido na forma de iodeto, sendo posteriormente eluido em um pequeno volume de NaOH 0,02mol.L^{-1}.

A nova técnica apresenta impurezas radionuclídicas reduzidas a uma quantidade insignificante, já que o xenônio pode ser separado do material do alvo original permitindo seu decaimento isolado e proporciona a produção de ^{123}I livre

de outros radionuclídeos de iodo (Schlyer, 2003), com isso, o tempo de utilização do ^{123}I aumentou para quatro dias (ABEN, 2002 apud Araújo, 2005).

3.5.2 Iodo-131 (^{131}I)

O ^{131}I é utilizado tanto no diagnóstico quanto no tratamento de doenças da tireóide e em outros estudos como função hepática, renal e cintilografia pulmonar, devido às suas características físicas de decaimento β^-, adequadas para terapia e sua elevada emissão de raios γ de 364keV que é atenuada através da utilização de colimadores específicos para o diagnóstico (Thrall & Ziessman, 2003).

A obtenção de ^{131}I ocorre principalmente a partir de reatores nucleares, como subproduto da fissão do ^{235}U (IAEA, 2003; Hupf, 1976) ou, pelo método indireto, através da irradiação de compostos com ^{130}Te, a partir da reação (Ph. Eur., 2004; USP, 2007; IAEA, 2003).

$^{130}Te\ (n, \gamma) \rightarrow {}^{131m}Te \rightarrow {}^{131}Te \rightarrow {}^{131}I$, onde $t_{1/2}{}^{131m}Te$= 30 horas e $t_{1/2}{}^{131}Te$ = 25 minutos.

Também se pode obter ^{131}I por ciclotron, através da reação $^{130}Te(d,n)\,^{131}I$.

3.5.2.1 Produção do ^{131}I no IPEN-CNEN/SP

O IPEN produz ^{131}I através da irradiação de alvos de TeO_2 no reator nuclear IEA-R1m, onde esses alvos são prensados e irradiados dentro de cápsulas de Al de 7cm de altura e 2 cm de diâmetro (FIG. 11).

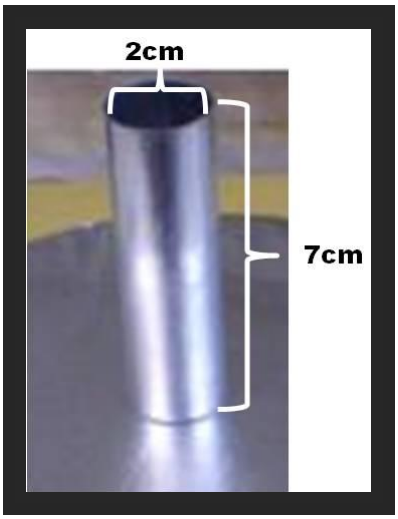

Figura 11 – Cápsula de alumínio para irradiação dos alvos de TeO_2

Após a irradiação, o ^{131}I é separado, dentro de uma cela de processamento (FIG. 12), por destilação a seco, onde os alvos são colocados num forno, aquecido a 760°C por 2 horas e o ^{131}I, volátil, é arrastado por uma corrente de gás O_2 (IPEN, 2009).

Figura 12 – Cela de processamento utilizado na produção de ^{131}I no IPEN-CNEN/SP

Esse gás passa por 3 armadilhas (FIG. 13): a primeira (1), contendo H_2SO_4 para reter Te, a segunda (2) contendo NaOH 0,1mol.L^{-1} a baixa temperatura, para reter ^{131}I na forma de iodeto, e a última (3), também contendo NaOH 0,1mol.L^{-1} a temperatura ambiente, para reter qualquer ^{131}I que não foi retido pela segunda armadilha.

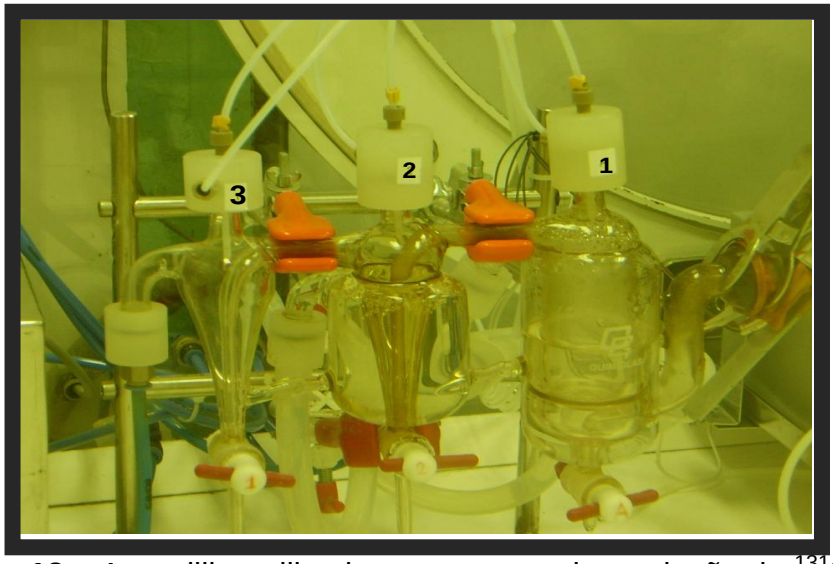

Figura 13 – Armadilha utilizada no processo de produção do ^{131}I no IPEN-CNEN/SP

3.6 Marcação de biomoléculas

O uso de moléculas marcadas faz com que o radiofármaco tenha uma alta especificidade por determinado órgão ou receptor em particular, o que gera melhores imagens do local estudado, minimizando a exposição de outros órgãos à radiação ou direcionamento ao sítio de terapia (Neves, 2002).

Os halogênios são amplamente utilizados em medicina nuclear para o tratamento e diagnóstico de diversas doenças e são utilizados tanto como traçadores únicos para o estudo fisiológico, quanto marcando compostos orgânicos (Schlyer, 2003).

Os radioisótopos de iodo ^{125}I e ^{131}I foram os primeiros utilizados para estudos de marcação de anticorpos, devido à acessibilidade e menor custo, além de apresentar características importantes, como a possibilidade de uso em diagnóstico e terapia (Mather, 2011).

Normalmente, a forma química do radioisótopo de iodo utilizado na marcação é o ânion iodeto livre de carregador e com alta atividade específica (Finn, 2003).

Existem diversos métodos de marcação com iodo, dentre eles pode-se citar a troca isotópica, substituição nucleofílica, substituição eletrofílica aromática, adição de duplas ligações, desmetilação e conjugação (Seevers & Counsell, 1982).

Diversos radiofármacos podem ser obtidos através de radioisótopos de iodo e podem ser utilizados clinicamente tanto no diagnóstico quanto na terapia, como descritos na TAB. 7.

Tabela 7 – Principais radiofármacos de iodo utilizados em Medicina Nuclear

Radiofármaco	Principal utilização
Iodeto de Sódio – ^{123}I	Estudo da função tireoidiana
Metaiodobenzilguanidina – ^{123}I (MIBG-^{123}I)	Diagnóstico de tumores da supra-renal, feocromocitomas e neuroblastomas
Iodeto de sódio – ^{131}I (forma líquida ou cápsulas gelatinosas)	Estudo da função tireoidiana e terapia de disfunções tireoidianas e câncer na tireóide
Metaiodobenzilguanidina-^{131}I (MIBG – ^{131}I)	Diagnóstico e tratamento de tumores da supra-renal, neuroblastomas e feocromocitomas
Hippuran-^{131}I	Estudo da função renal
Lipiodol-^{131}I	Terapia de hepatomas
Albumina Humana Sérica Iodada Soro Albumina Humana – ^{131}I (SAH-^{131}I)	Diagnóstico de tumores da supra-renal, neuroblastomas e feocromocitomas
Bromosulfaleína – ^{131}I (BSP-^{131}I)	Prova de função hepática
Macroagregado de soro albumina humana – ^{131}I (MAA-^{131}I)	Estudo de insuficiência cardíaca em estágio inicial e fluxo sanguíneo pulmonar em pacientes infartados.
Trioleato de glicerila e ácido oléico – ^{131}I	Absorção de gorduras
Iomazenil – ^{123}I	Estudo neurológico de receptores benzodiazepínicos

Além das moléculas marcadas citadas na TAB. 7, diversas moléculas também são utilizadas e outras estão sendo pesquisadas para o uso no tratamento e diagnóstico em medicina nuclear. Porém, é importante a verificação da pureza das soluções de iodo utilizadas para uma maior eficiência na marcação.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em 1938, Seaborg & Livingood descreveram a primeira separação de ^{131}I a partir da dissolução do telúrio em ácido nítrico e posterior destilação em solução de sulfito de sódio. Porém, nenhuma informação a respeito do estudo de pureza radionuclídica do iodo foi relatada (Kenny & Spragg, 1949).

Sorantin & Bildstein (1965) relataram a purificação do ^{131}I para fins clínicos a partir da utilização de colunas de alumina para remoção de telúrio, obtendo um rendimento relativamente baixo de 60-65% em solução alcoólica. No mesmo estudo, foi utilizada uma solução de amônia 0,1mol.L^{-1} o que aumentou em aproximadamente 20% a eluição, totalizando em um rendimento de 80-85%.

No mesmo ano de 1965, Abrão & Giambastiani (1965) apresentaram um estudo de detecção de radioisótopos, incluindo os de iodo, presentes na água do reator nuclear (IEA-R1) através da percolação da água da piscina em colunas contendo cloreto de prata granular, produzido a partir de uma resina catiônica saturada com nitrato de prata e lavagem com HCl 3mol.L^{-1}, e observou-se a retenção de radioisótopos de iodo na coluna.

Além do método utilizado em seu estudo, foram analisados diversos materiais adsorvedores, tais como: Carvão ativo, que retém grande número de radioisótopos e foi desconsiderado por dificultar o estudo proposto; Sílica-gel em grãos, que não é útil para retenção de radioiodos provenientes da fissão, porém é considerado bom material para retenção de ^{95}Zr e ^{95}Nb e Resinas aniônicas fortes, que apresentaram excelente retenção de iodo, com elevada eluição com NaOH 2mol.L^{-1}.

Abrão (1975) estudou a separação do iodo a partir do telúrio para a utilização de um gerador de $^{132}Te/^{132}I$ e definiu a separação química I/Te como de grande interesse radioquímico, porém nenhum método de separação utilizando resinas de troca iônica pode ser considerado efetivo e rápido.

Além disso, o autor relatou a existência de diversos estudos na literatura que descrevem a adsorção do Te em resinas de troca aniônica e catiônica. Hicks et al., (1953) concluiu que tanto o Te mais estável (Te(IV)) quanto o menos estável (Te(VI)) são fortemente adsorvidos em resina aniônica Dowex 2, enquanto Attebury et al. (1950) e Aok (1953) relataram a possível adsorção do Te em solução ácida HCl 3mol.L^{-1} em resina aniônica. Kraus & Nelson (1958) descreveram a adsorção de Te (IV) em resina aniônica do tipo Dowex 1 em solução de HCl, já Schindewolf (1960) descreveu o mesmo procedimento, porém especificando a utilização de HCl concentrado. Em relação a resinas catiônicas, o único relato apresentado foi, segundo Smith & Reynolds (1955), que o Te não apresentou bom comportamento de retenção em resina catiônica.

Seu trabalho se baseou na utilização de um complexo catiônico entre Te(IV) e tiouréia, fortemente retido por trocadores catiônicos para a separação do iodo presente na solução, que não fica retido na resina após eluição com água.

Arino & Kramer (1976) comprovaram a utilização do método de destilação e extração por solvente para separação e purificação do iodo, além de citarem a resina aniônica Dowex 1 como excelente adsorvedor de iodo. Foi realizado um estudo de separação e purificação de ^{131}I em colunas contendo cobre coberto de platina, onde foi comprovado que o método de adsorção do iodo na platina é o mais seletivo.

A patente publicada por Grummon et al. (1997) descreveu processos de purificação de ^{123}I, onde foi utilizada uma coluna contendo resina aniônica Biorex5 e eluições com NaOH nas concentrações de $2x10^{-3}$mol.L^{-1} e $2x10^{-2}$mol.L^{-1}, obtendo 7% e 92,9% de rendimento de eluição, respectivamente.

Os autores Nazari et al. (2001) utilizaram uma coluna contendo carvão ativado com 5% de platina e comprovaram a eficiência e seletividade deste material para sorção do iodo e posterior eluição em soluções de $NaHCO_3$ e $Na_2S_2O_3$.

Utilizando um bom adsorvedor como a platina, Braker et al. (2002) realizaram um estudo para obtenção de uma solução de radioiodo puro através do processo de adsorção do iodo em uma coluna contendo platina, porém a eluição é realizada através de solventes orgânicos, o que encarece e dificulta seu uso na marcação de biomoléculas, necessitando de outros métodos de purificação de iodo.

Herscheid et al. (2004) publicaram uma patente sobre processos de purificação utilizando uma coluna contendo pó de platina ativado com gás hidrogênio, obtendo um rendimento de 90% de iodo puro, com aproximadamente 99,8% de pureza química.

El-Anzony & Salah (2004) estudaram a separação e purificação de ^{131}I a partir do telúrio utilizando troca iônica e uma solução de tetra-butil-amônia e concluíram que resinas catiônicas do tipo Dowex 50WX8 (50-100 mesh) podem ser utilizadas para adsorção de ^{131}I na forma de iodeto e posterior eluição com 5mM de brometo de tetra-butil amônia que forma iodeto de tetra-butil amônia, com um rendimento de eluição de 98%.

Colturato (2005) estudou a marcação do peptídeo intestinal vasoativo (VIP) com radioisótopos de iodo, realizando a purificação da solução de iodo em colunas compactadas contendo alumina neutra e alumina ácida. O estudo apresentou um melhor rendimento de marcação após o processo de purificação em cartucho de alumina ácida, porém não foi o suficiente, o que mostra a necessidade de uma melhor purificação desses radioisótopos para a marcação de biomoléculas.

Chattopadhyay & Das (2009) propuseram um novo estudo para purificação do iodo através de colunas de carvão ativado, onde inicialmente a coluna foi

pré-condicionada com HCl 1,0mol.L^{-1} e água. Uma solução de HCl e algumas gotas de H_2O_2 30% foram passadas na coluna antes da solução carga. A eluição foi feita com NaOH 1,0mol.L^{-1} em ebulição e a solução filtrada em filtro Millipore.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Materiais

5.1.1 Infraestrutura

Todo o projeto foi desenvolvido na Gerência de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação da Diretoria de Radiofarmácia (DIRF) do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN-SP).

As amostras utilizadas foram obtidas diretamente da produção realizada no IPEN, sendo o ^{123}I produzido no Ciclotron Cyclone-30 e o ^{131}I no Reator Nuclear IEA-R1m do Centro do Reator e Pesquisas do IPEN/CNEN-SP.

5.1.2 Equipamentos

Os equipamentos utilizados no projeto foram:

- Calibrador de dose, modelo CRC15-R: Capintec;
- Espectrômetro de radiação gama constituído de um detector de germânio hiperpuro (HPGe), modelo GX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal: Canberra Inc., EUA;
- Espectrômetro de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES), Varian Vista – MPX: Varian Inc., EUA;
- Balança analítica, modelo M-220: Denver Instrument.

5.1.3 Reagentes e Solventes

Todos os reagentes e solventes utilizados foram de grau analítico:

- Acetona ($(CH_3)_2CO$): Vetec;
- Ácido acético ($C_2H_4O_2$) 100%: Merck
- Ácido clorídrico fumegante 37% (HCl): Merck;
- Ácido nítrico 65% (HNO_3): Merck;
- Hidróxido de Amônio (NH_4OH) PA-ACS: Nuclear;
- Hidróxido de Sódio (NaOH): Merck;
- Metanol (CH_3OH): Merck;
- Citrato de sódio ($Na_3C_6H_5O_7$): Merck;
- Padrão de Al para ICP em HNO_3 2 – 3% (1000 $mg.mL^{-1}$): Merck;
- Padrão de Mo para ICP-OES em HNO_3 2 – 3% (1000 $mg.mL^{-1}$): Merck;
- Padrão de Ni para ICP-OES em HNO_3 2 – 3% (1000 $mg.mL^{-1}$): Merck;
- Padrão de Te para ICP-OES em HNO_3 2 – 3% (1000 $mg.mL^{-1}$): Merck;
- Padrão Multielementar para ICP-OES em HNO_3 2 – 3% (1000 $mg.mL^{-1}$): Merck;
- Resina de troca aniônica Dowex 1X8 (100-200 mesh): Sigma Chemical;
- Resina de troca aniônica Dowex 3 (20-50 mesh): J.T.Baker Chemical;
- Resina de troca aniônica Amberlite IRA 400 (20-50 mesh): Mallinckrodt;
- Resina de troca catiônica Dowex 50W-X8 (100-200 mesh, H^+): Biorad;
- Resina de troca catiônica Dowex 50W-X4 (mesh, H^+): Biorad;
- Resina de troca catiônica Dowex 50W-X12 (mesh, H^+): Biorad;

5.1.4 Solventes e Soluções

- NaOH 0,1$mol.L^{-1}$
- NaOH 1,0 $mol.L^{-1}$

- NaOH 2,0 mol.L^{-1}
- NaOH 4,0 mol.L^{-1}
- NH_4OH 0,005 mol.L^{-1}
- HCl 0,1 mol.L^{-1}
- HCl 1,0 mol.L^{-1}
- HCl 0,1 mol.L^{-1} + H_2O_2 5%
- HNO_3 0,1 mol.L^{-1}
- $Na_3C_6H_5O_7$ 0,1 mol.L^{-1}
- CH_3OH 85%

5.1.5 Demais materiais

- Vidrarias em geral;
- Suporte para colunas;
- Microesferas Ag, produzidas pelo Centro de Células a Combustível e Hidrogênio (CCCH) do IPEN-CNEN/SP;
- Carvão ativado;
- Cartucho de extração de fase sólida SepPak Plus Alumina ácida, Waters Corporation, EUA;
- Cartucho de extração de fase sólida SepPak Plus Alumina Neutra, Waters Corporation, EUA;
- Cartucho de extração de fase sólida SepPak QMA Light, Waters Corporation, EUA;
- Cartucho de extração de fase sólida SepPak QMA plus, Waters Corporation, EUA;
- Cartucho de extração de fase sólida OnGuard II Ag 2,5cc e 1,0cc, Dionex Corporation, EUA;

- Colunas para cromatografia líquida Luer-Lock 1,0cmx20cm, Sigma-Aldrich, EUA;
- Colunas de vidro com torneira;
- Torneiras descartáveis de 3 vias;
- Papel indicador de pH;
- Suporte cromatográfico Papel 1e 3MM, Whatmann International Ltd., UK;
- Seringa hipodérmica;
- Agulhas hipodérmicas;
- Frascos de vidro;
- Pipetas automáticas de 10 - 1000μL com ponteiras descartáveis: *Gilson*;
- Pipeta de vidro;
- Bagueta de vidro;
- Tubo capilar.

5.2 Métodos

5.2.1 Obtenção de amostras

As amostras de ^{123}I e ^{131}I foram obtidas diretamente da produção semanal na Diretoria de Radiofarmácia do IPEN/CNEN-SP, conforme sua disponibilidade.

As amostras de ^{123}I foram previamente separadas de acordo com a etapa da produção descrita na FIG. 14, enquanto as amostras de ^{131}I analisadas foram coletadas da solução final da produção.

A FIG. 14 descreve a nomenclatura utilizada de acordo com a etapa de produção de ^{123}I, onde S1 é a solução de lavagem das paredes do porta-alvo, S2 é a solução da eluição do cartucho de concentração do ^{123}I, S3 é o rejeito pós percolação da solução de lavagem e F é o cartucho contendo a resina aniônica utilizada na produção.

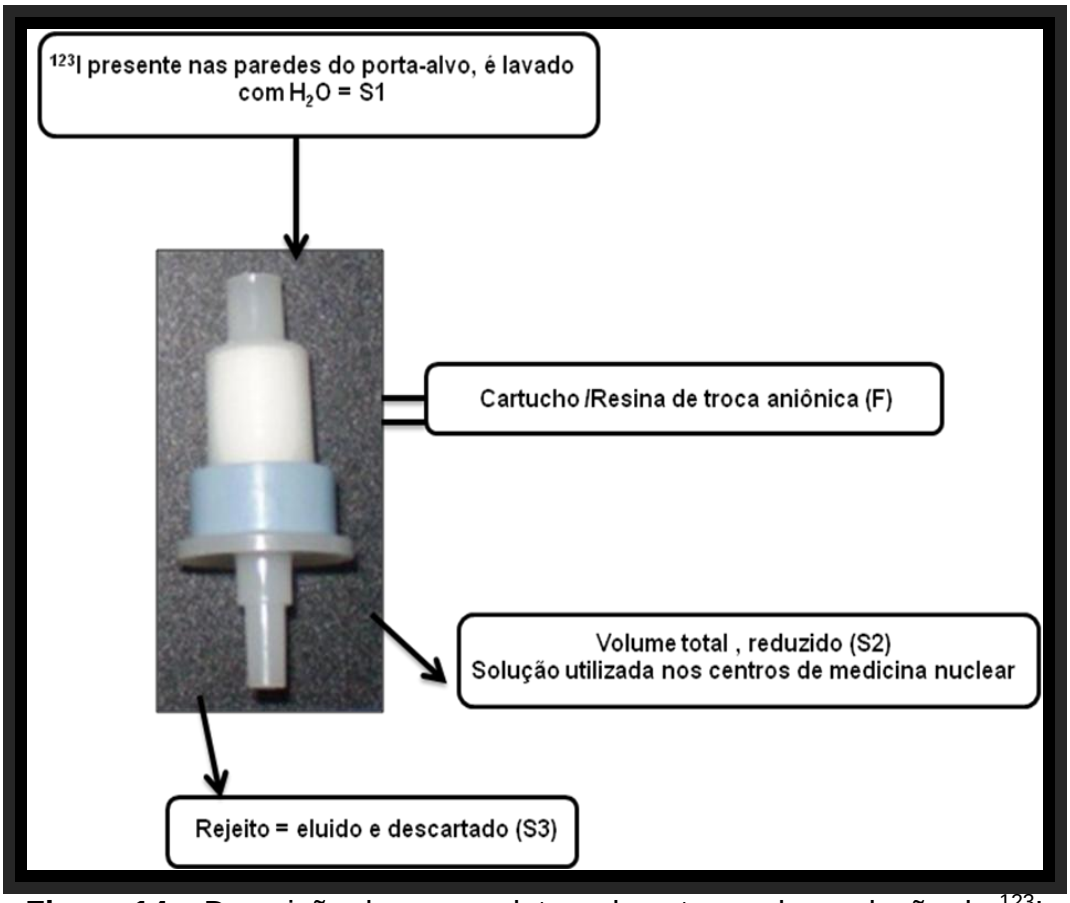

Figura 14 – Descrição da nomenclatura das etapas de produção de ^{123}I

Inicialmente, foi realizada a verificação da atividade das amostras no calibrador de dose (FIG. 15) e posterior diluição em NaOH 0,1mol.L^{-1}, caso fosse necessário, para fracionamento e utilização em cada etapa do estudo.

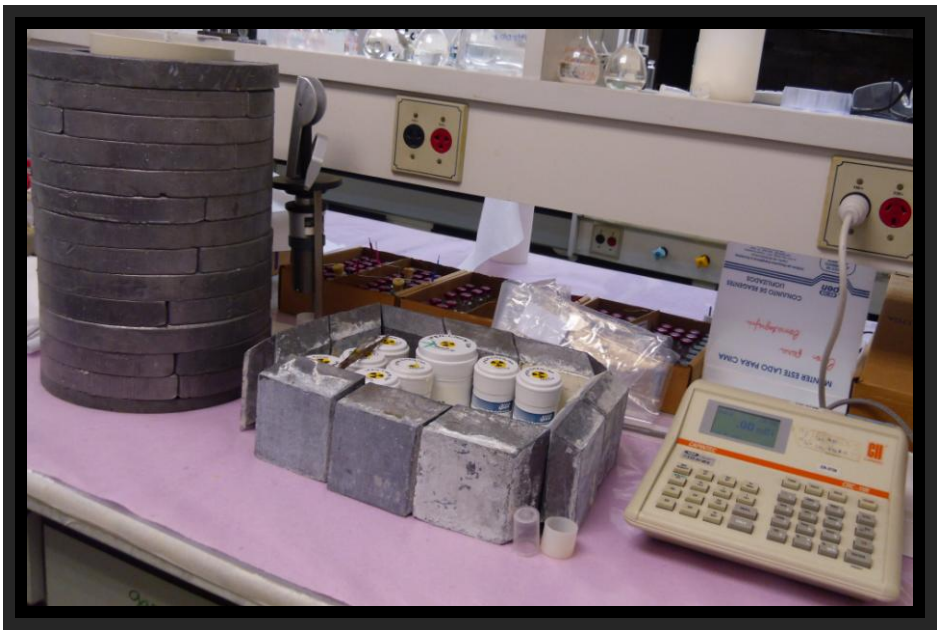

Figura 15 – Calibrador de dose modelo CRC15-R: Capintec

5.2.2 Determinação da pureza radioquímica

A análise da pureza radioquímica foi realizada para determinação da proporção da atividade total presente na forma química analisada (Hupf, 1976).

A determinação da pureza radioquímica foi realizada para a verificação da forma química do ^{131}I nas soluções para a realização dos experimentos, onde a forma adequada é o I^- (iodeto) e a possível forma contaminante é IO^-_4 (iodato).

O estudo foi realizado através da técnica de cromatografia em papel, utilizando fitas de papel Whatman 1Chr e 3MMChr (1,5 x 12,5 cm) e metanol 85% como solvente, colocado em cubas de vidro em quantidades suficientes para cobrir o fundo (aproximadamente 2,0mL) e as cubas foram mantidas fechadas para saturação do meio.

Nas condições utilizadas nesse estudo, a espécie de interesse, Iodeto, apresenta fator de retenção (R_f) igual a 0,8 enquanto a espécie contaminante permanece na origem, sendo R_f igual a 0. O valor de R_f reflete a medida que a espécie migra no papel em relação ao movimento do solvente.

Uma pequena quantidade da amostra em forma de gota foi colocada na fita através de um tubo capilar, no centro da marca de origem da fita, denominado ponto de aplicação (FIG. 16).

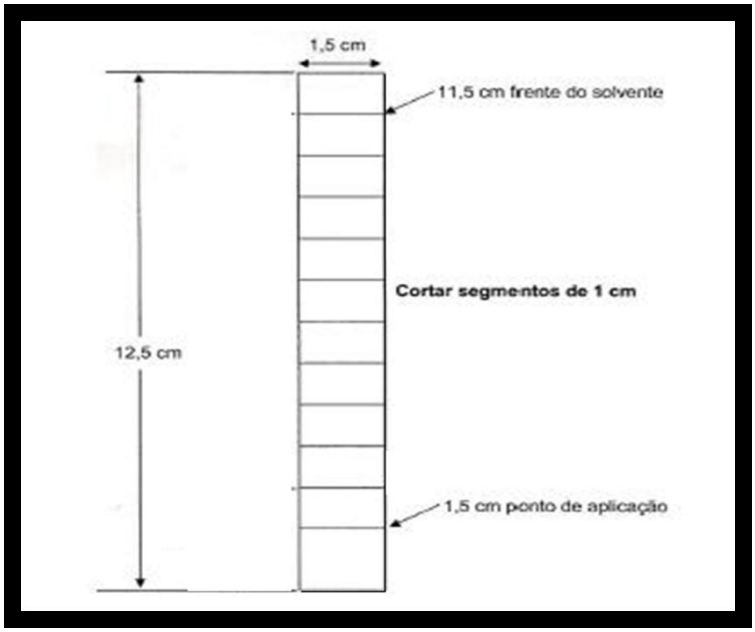

Figura 16 – Representação da fita de papel utilizada como suporte cromatográfico para determinação da pureza radioquímica do ^{131}I

Após a secagem da gota, cada fita é levada para uma cuba para a realização da corrida cromatográfica até os solventes migrarem para a distância desejada (FIG. 17).

Figura 17 – Fitas de papel em cubas cromatográficas

Com a finalização da corrida, as fitas foram retiradas das cubas e, após a secagem, as mesmas foram cortadas em frações de 1cm e contadas no detector de Germânio hiper puro (*Canberra*) por 30 segundos cada, utilizando o fotopico de energia característico do ^{131}I (364 keV).

Através da análise das contagens foram determinados dois picos e os valores das áreas selecionadas (A e B) somados, equivalendo a 100% da atividade, e a porcentagem de iodeto foi calculada em relação ao percentual presente na segunda metade do papel, conforme a Eq. 5:

$$\%I^{-} = \frac{(\sum A).100}{(\sum A + \sum B)} \quad \text{(Eq 5)}$$

O limite de aceitação de iodeto (área A, selecionada na fita) deve estar acima de 95%, de acordo com as farmacopéias internacionais (Ph. Eur., 2004; USP, 2007).

5.2.3 Determinação da pureza radionuclídica

A pureza radionuclídica é definida como a fração do total de radioatividade na forma do radionuclídeo desejado a partir da identificação da meia-vida física e da característica das radiações emitidas pelos radionuclídeos (Zolle, 2007).

A determinação qualitativa e quantitativa dos contaminantes radionuclídicos das amostras coletadas de ^{123}I e ^{131}I foi realizada por espectrometria de radiação gama constituído de um detector coaxial de germânio hiperpuro (HPGe), modelo CX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., USA (FIG. 18).

O HPGe é um detector semicondutor com boa resolução para medidas quantitativas e qualitativas de raios gama composto por uma estrutura diodo n-i-p, onde a camada-p e a camada-n estão separadas por uma zona de transição p,n. Sobre os dois lados criam-se cargas especiais com sinais opostos que formam uma camada de condução, na qual a largura poderá variar através da tensão aplicada.

Suas principais vantagens são a boa resolução e a larga região onde se verifica a linearidade entre energia e altura do impulso. Já sua principal desvantagem para as partículas com energia muito alta e/ou ionização específica baixa é a ineficiência de absorção nos cristais. Além disso, altas doses de radiação podem alterar a eficiência de contagem por causa da danificação na rede do cristal e as medidas não podem ser realizadas a temperaturas mais elevadas, sendo necessária a refrigeração permanente do cristal utilizando nitrogênio líquido (Keller, 1981).

Figura 18 – Detector de germânio hiperpuro modelo CX1518, acoplado a um sistema de aquisição multicanal da Canberra Inc., USA, presente nas instalações da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN-CNEN/SP

Para a verificação da condição de resposta do detector, foi realizada uma curva de eficiência do HPGe utilizando fontes de ^{133}Ba, ^{137}Cs e ^{152}Eu para a calibração nas 6 prateleiras do dispositivo de medição. A curva de calibração foi feita graficamente com os eixos de logaritmo neperiano (ln) da Eficiência contra o logaritmo neperiano da Energia gama.

A partir da aquisição de dados espectrais dos fotopicos com energias características dos radionuclídeos foi feita a identificação de outros radionuclídeos presentes nas amostras de ^{123}I e ^{131}I.

A quantificação foi feita através de cálculos experimentais de ativação (Eq. 1 e 2), utilizando o valor de eficiência do detector de acordo com a prateleira onde a amostra foi analisada e os espectros obtidos na detecção:

$$cps = \frac{Área}{Tcontagem} \quad \text{(Eq 1)} \qquad dps = \frac{cps}{a_y \,.\, \varepsilon_y} \quad \text{(Eq 2)}$$

Sendo:

cps= contagem por segundo, onde a área do pico é dividida pelo tempo real da contagem, em segundos;

dps= desintegração por segundo (Bq);

a= abundância dos raios γ do radionuclídeo;

ε= eficiência do detector.

5.2.3.1 Determinação da impureza radionuclídica de ^{123m}Te presente em ^{123}I

Para a avaliação da contaminação por ^{123m}Te ($T_{1/2}$= 270 d) a partir do decaimento do ^{123}I, foi realizado um cálculo teórico (Eq. 3 e 4) para a análise do comportamento do ^{123m}Te (%) em relação a 37MBq (1mCi) de ^{123}I em tempos (h) pré determinados.

$$A_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} A_1 (e^{-\lambda_1 . t} - e^{-\lambda_2 . t}) \quad \text{(Eq 3)}$$

$$\lambda = \frac{Ln_2}{T_{1/2}} \quad \text{(Eq 4)}$$

Sendo:

λ_1= constante de decaimento ^{123}I;

λ_2= constante de decaimento ^{123m}Te;

$T_{1/2}$= Tempo de meia vida (horas);

A_1 = Atividade ^{123}I

A_2 = Atividade ^{123m}Te

t= tempo pré-determinado para o cálculo (horas)

5.2.4 Determinação da pureza química

A determinação de contaminantes químicos nas soluções de ^{123}I e ^{131}I, no caso metais e outras impurezas em baixas concentrações, foi realizada através da técnica analítica de espectrometria por emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (ICP-OES: Inductively Coupled Plasma – Optical Emission Spectrometry) modelo Vista-MPX (Varian) (FIG. 19). Esta técnica apresenta boa sensibilidade, medições precisas e exatas e proporciona baixos limites de detecção (LDs), características fundamentais para obtenção de bons resultados em análises analíticas (Nölte, 2003).

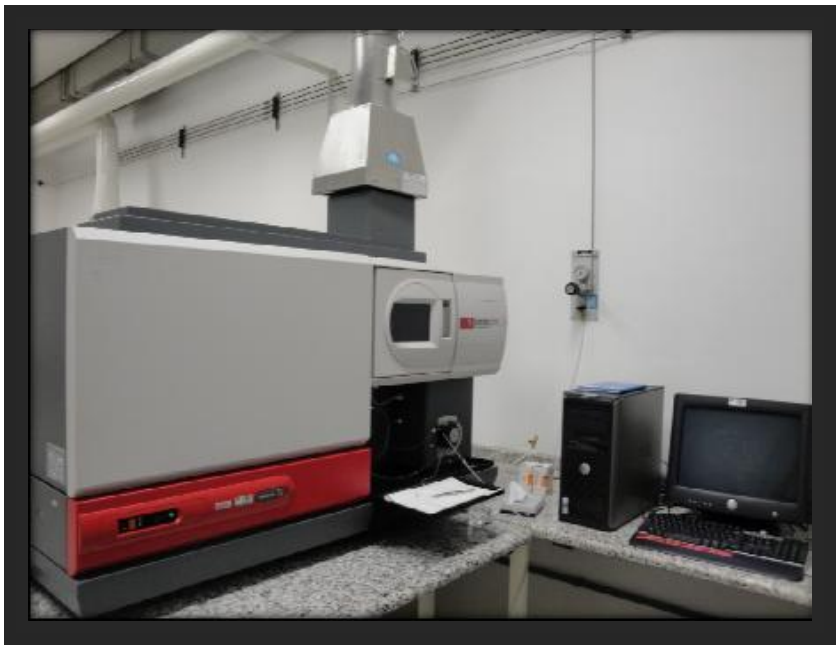

Figura 19 – Equipamento de ICP-OES presente nas instalações da Diretoria de Radiofarmácia do IPEN/CNEN-SP

O ICP-OES, espectrometria por emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (Inductively Coupled Plasma – Optical Emission Spectrometry) é uma técnica analítica que se baseia na emissão de radiação eletromagnética das regiões visível e ultravioleta do espectro eletromagnético por átomos neutros ou íons excitados através da aplicação de uma energia suficiente por meio de eletricidade, calor ou outros meios na amostra, produzindo esses átomos excitados, capazes de emitir luz, ou linhas de emissão específicas para cada elemento.

A radiação emitida em cada comprimento de onda permite identificar o elemento emissor, sendo que a medida da intensidade da radiação permite a determinação da concentração do elemento presente na amostra e o conjunto das radiações emitidas por uma espécie constitui o seu espectro de emissão.

O plasma presente no equipamento é utilizado como fonte de atomização e excitação, onde o mesmo é gerado por uma descarga que ioniza parcialmente o gás argônio.

Essa técnica tem como vantagens a utilização da faixa linear entre 0,1μg a 1000μg.mL^{-1}, possibilidade de realizar análises simultâneas de diversos

elementos ou análises seqüenciais rápidas e elevada precisão (Vogel et al., 2002).

Os possíveis contaminantes químicos do ^{123}I são Al, Mo, Ni, Fe e Cr provenientes do sistema de irradiação, enquanto os contaminantes de ^{131}I podem ser Te, algumas impurezas do alvo de TeO_2 e Al, proveniente do recipiente de irradiação do TeO_2.

A TAB. 8 apresenta os parâmetros instrumentais e condições analíticas aplicadas para determinação da pureza química nas amostras de ^{123}I e ^{131}I:

Tabela 8 – Condições de operação do ICP-OES

Potência do plasma	**1200W**	
Gás para formação do plasma	Argônio	
Tipo de Nebulizador	Concêntrico	
Vazão do gás no plasma ($L.min^{-1}$)	15	
Vazão do gás auxiliar ($L.min^{-1}$)	1,5	
Vazão do gás de nebulização ($L.min^{-1}$)	0,75	
Linha de emissão (nm)	**Al**	396,152
	Mo	379,825
	Te	214,282
	Co	258,033
	Fe	238,209
	Zn	202,548
	Ni	230,299

Para a determinação das impurezas presentes nas amostras de ^{123}I e ^{131}I, foram construídas curvas de calibração referente a cada radionuclídeo de iodo estudado utilizando, respectivamente, soluções padrão multielementar (Merck®) contendo Al, Mo, Ba, Bi, Cd, Co, Fe, Ga, Se e Zn e soluções padrão de Al, Mo e Te (Merck®), certificadas para os elementos em questão e em concentrações conhecidas e decrescentes de 1,0$\mu g.mL^{-1}$ a 0,2$\mu g.mL^{-1}$.

Além da análise das amostras separadamente, foi realizado um estudo para confirmação da presença dos contaminantes, utilizando um pool contendo diversas amostras de ^{123}I produzidas entre os anos de 2008 e 2011, divididas em 6 amostras.

5.2.5 Estudo do comportamento de ^{131}I em diversos adsorvedores

Os estudos foram divididos em duas etapas: a primeira, através da realização do estudo da adsorção do iodo radioativo em diversos materiais adsorvedores e sua posterior eluição em solução adequada e a segunda, com o estudo do comportamento dos possíveis contaminantes verificados nas análises radionuclídica e química nos mesmos materiais.

Para os testes, foram utilizadas inicialmente amostras de ^{131}I devido a sua maior meia vida, em relação ao ^{123}I.

Para todas as metodologias descritas a seguir foi utilizado, inicialmente, o mesmo procedimento: Percolação da solução carga contendo 1,0mL de ^{131}I com a atividade previamente verificada no calibrador de dose e eluição em um volume de 10mL de NaOH 0,1mol.L^{-1}, passados em frações de 1,0mL em 1,0mL, onde a solução carga, efluente e as frações da eluição foram analisadas no calibrador de dose para verificação quantitativa da eluição e posterior análise radionuclídica no detector HPGe.

5.2.5.1 Trocadores iônicos

A troca iônica se baseia na troca de íons de mesmo sinal mantendo a eletroneutralidade do sistema. Em geral, ocorre entre duas fases imiscíveis consistindo em uma fase líquida ou móvel (solução) e uma fase sólida ou estacionária, denominada matriz, que contém material poroso, inerte, natural ou sintético e insolúvel em água e solventes orgânicos (Collins et al., 2006).

A matriz determina a função do trocador iônico e, dependendo do grupo trocador ligado covalentemente a ela, podem ser denominados trocadores aniônicos e catiônicos, sendo sempre acompanhados por contra-íons, de carga oposta ao grupo ligado ao suporte e de fácil substituição no processo de troca iônica (Collins et al., 2006).

A FIG. 20 representa a diferença entre o trocador aniônico e o catiônico, onde os aniônicos trocam ânions e apresentam grupos iônicos positivos (+) ligados à matriz (FIG 20-A) e os catiônicos trocam cátions e apresentam grupos iônicos negativos (-) ligados à matriz (FIG. 20-B).

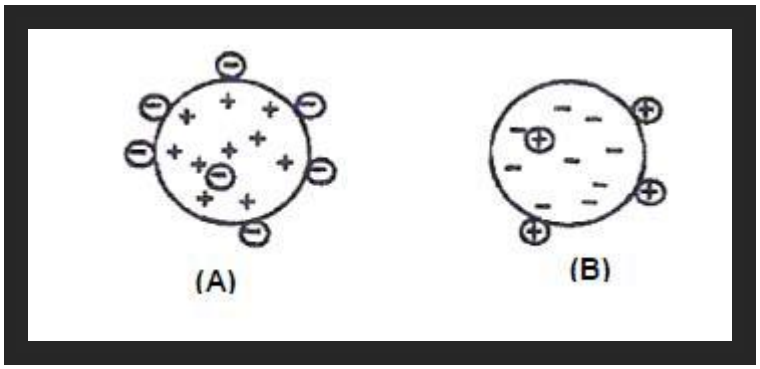

Figura 20 – Representação do trocador aniônico (A) e catiônico (B) e seus respectivos grupos ligados à matriz.

Além disso, os trocadores podem ser classificados em trocadores iônicos fortes, médios e fracos, de acordo com a força do grupo trocador, onde os trocadores iônicos fortes são aqueles completamente ionizados em grande faixa de pH e os fracos e médios são aqueles que apresentam elevada influência do pH na dissociação.

5.2.5.1.1 Cartuchos Compactados

O estudo foi realizado em diferentes cartuchos contendo adsorvedores compactados, tais como Sep-Pak Plus de alumina neutra, Sep-Pak Plus de alumina ácida, QMA light e QMA Plus da Waters e Cartucho de prata 1,0cc e 2,5cc da Dionex (FIG. 21), onde suas principais características estão descritas na TAB.9.

Figura 21 – Cartuchos compactados utilizados no estudo, da esquerda para a direita: Sep-Pak Plus de alumina neutra, Sep-Pak Plus de alumina ácida, Cartucho de prata Dionex 2,5cc, Cartucho de prata Dionex 1,0cc, QMA Plus e QMA Light.

Tabela 9 – Características gerais dos cartuchos comerciais utilizados no estudo de adsorção de ^{131}I

Cartucho	Cromatografia	Matriz	Tamanho da partícula (μm)	Capacidade	pH	Vazão (mL/min)
SepPak Plus Alumina Ácida	**Fase normal**	Óxido de Al	50-300	-	4,5	4,3
SepPak Plus Alumina Neutra	**Fase normal**	Óxido de Al	50-300	-	7,5	2,2
SepPak Plus Acell Plus QMA	**Aniônica forte**	Polímero	37-55	Pequenas moléculas 1,8-2,8mEq/g	2-9	3,0
SepPak Light Acell Plus QMA	**Aniônica forte**	Polímero	37-55	Pequenas moléculas 1,8-2,8mEq/g	2-9	3,0
Dionex Onguard II Ag 1,0cc	**Catiônica**	Polímero	-	2,0 – 2,2 mEq/cart	0-14	3,3
Dionex OnGuard II Ag 2,5 cc	**Catiônica**	Polímero	-	5,0 – 5,5 mEq/cart	0-14	3,0

Todos os cartuchos utilizados foram previamente condicionados com 20mL de H_2O ultra pura para um melhor desempenho de retenção.

Após o condicionamento, foi utilizada a metodologia descrita no *ítem 5.2.5*.

5.2.5.1.2 Resinas Aniônicas

Para o estudo em resinas de troca aniônica, foram realizados testes de adsorção de ^{131}I em colunas compostas por resinas Dowex 1X8, Dowex 3 e IRA 400 previamente ativadas em HCl 0,1mol.L^{-1} e NaOH 0,1mol.L^{-1} conforme informações descritas pelo fabricante.

A TAB. 10 descreve as principais características das resinas utilizadas no trabalho:

Tabela 10 – Características gerais das resinas aniônicas utilizados no estudo de adsorção de ^{131}I.

Sorvente	Tipo	Matriz	Tamanho da partícula (mm)	Capacidade (mEq/mL)	pH	Vazão (mL/ min)
Dowex 1X8	Base forte	Gel estireno-divinilbenzeno	0,04 – 0,149	1,3	0-14	2,2
Dowex 3	Base fraca	Gel estireno-divinilbenzeno	0,29 – 0,841	1,4	0-14	3,3
IRA 400	Base forte	Gel estireno-divinilbenzeno	0,29 – 1,19	1,4	0-14	4,0

As resinas foram montadas em colunas de cromatografia líquida Luer-Lock 1,0cmx20cm (Sigma-Aldrich) contendo uma placa porosa. A resina previamente ativada foi colocada na coluna e lã de vidro foi adicionada acima da resina para retenção da mesma na coluna (FIG. 22).

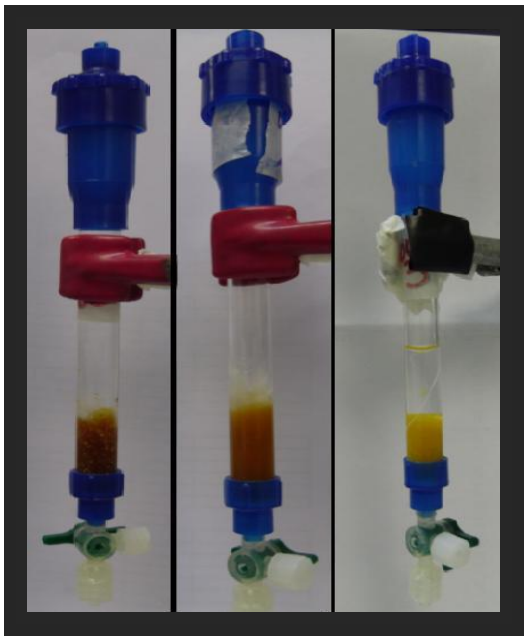

Figura 22 – Colunas compostas por resinas de troca aniônica Amberlite IRA 400, Dowex 1X8 e Dowex 3, respectivamente.

Além da metodologia descrita anteriormente (*ítem 5.2.5*) utilizando NaOH 0,1 mol.L^{-1} para eluição, foram utilizados outros eluentes para o estudo e tentativa de liberação de ^{131}I das resinas aniônicas, tais como NaOH 2,0mol.L^{-1}, NaOH 4,0mol.L^{-1}, Citrato de Sódio 0,1mol.L^{-1} e HCl 0,1mol.L^{-1} + H_2O_2 5%.

5.2.5.1.3 Resinas Catiônicas

Para o estudo, foram utilizadas resinas catiônicas Dowex 50WX8, 50WX4 e 50WX12, previamente ativadas em HCl 0,1mol.L^{-1} e NaOH 0,1mol.L^{-1} conforme informações descritas pelo fabricante, em colunas de cromatografia líquida Luer-Lock 1,0cmx20cm (Sigma-Aldrich) contendo uma placa porosa, resina previamente ativada e lã de vidro acima da resina para retenção da mesma na coluna (FIG. 23).

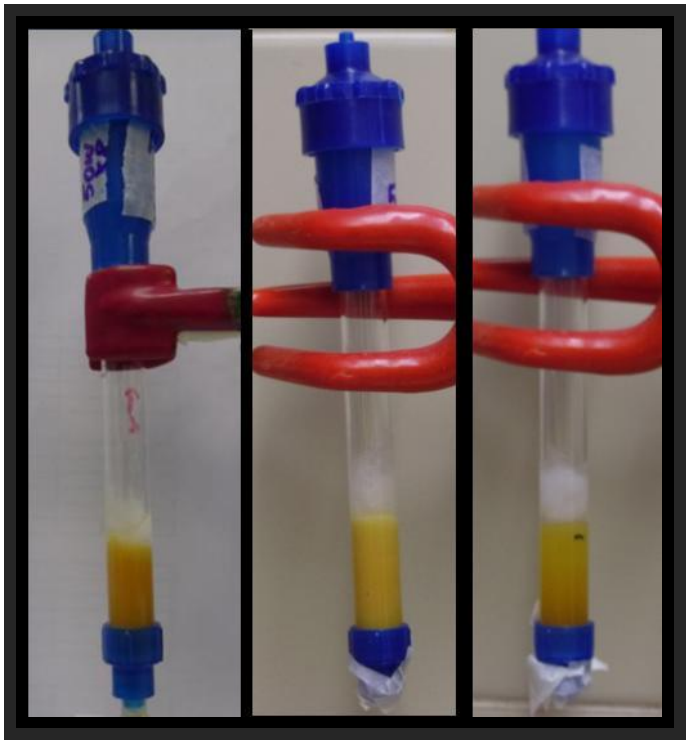

Figura 23 – Coluna composta por resina catiônica 50WX8, 50WX12 e 50WX4, respectivamente.

A TAB. 11 descreve as principais características das resinas catiônicas utilizadas no trabalho:

Tabela 11 – Características gerais das resinas catiônicas utilizados no estudo de adsorção de ^{131}I.

Sorvente	Tipo	Matriz	Tamanho da partícula (mm)	Capacidade (mEq/mL)	pH	Vazão (mL/ min)
50WX8	Ácido forte	Poliestireno	0,037– 0,074	1,7	0-14	0,8
50WX4	Ácido forte	Gel estireno-divinilbenzeno	0,074 –0,149	1,1	0-14	1,8
50WX12	Ácido forte	Gel estireno-divinilbenzeno	0,037 –0,074	2,1	0-14	1,0

Foi utilizada a mesma metodologia descrita no *item 5.2.5*, porém as eluições também foram realizadas com 20mL de NaOH 0,1mol.L^{-1} em frações de 5,0 em 5,0mL.

5.2.5.1.4 Resinas ativadas com prata

A prata apresenta elevada afinidade com o iodo, com isso é um dos principais metais utilizados para sua retenção em resinas.

Para o estudo, foram montadas duas colunas (A e B) de 3cm cada em colunas de cromatografia líquida Luer-Lock 1,0cmx20cm (Sigma-Aldrich) contendo uma placa porosa, resina catiônica forte (Dowex 50WX12) ativada com prata nas mesmas concentrações e lâ de vidro acima da resina para retenção da mesma na coluna (FIG. 24).

As resinas foram preparadas pelo grupo do Centro de Células a Combustível e Hidrogênio do IPEN (CCCH). O processo consistiu da montagem de uma coluna cromatográfica de 1cm contendo 15mL de resina catiônica Dowex50WX12 previamente condicionada em HNO_3 0,1mol.L^{-1}. Após o condicionamento, foi realizada lavagem da resina com água deionizada para correção do pH até 7 e percolação de uma solução de Nitrato de prata 0,01mol.L^{-1} até que a solução de eluição apresentasse teste positivo para a prata e, em seguida, foi feita uma nova lavagem com água deionizada.

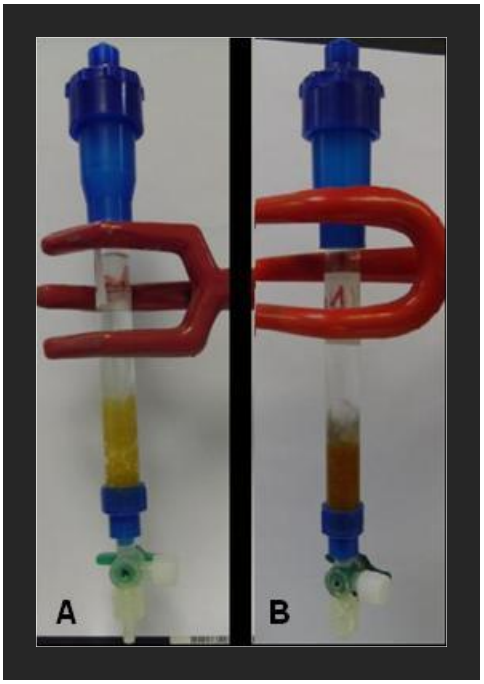

Figura 24 – Resinas catiônicas ativadas com prata (A e B), sendo a resina presente na coluna B mais oxidada em relação à coluna A.

Foi utilizada uma solução carga de 1mL de ^{131}I com atividade previamente verificada e posterior eluição com 20mL NaOH 0,1mol.L^{-1} em frações de 5,0mL em 5,0mL e 20mL NH_4OH 1,0mol.L^{-1} em frações de 5,0mL em 5,0mL, onde os efluentes e as frações da eluição foram analisadas no calibrador de dose para verificação quantitativa da retenção e eluição da solução nas colunas.

5.2.5.2 Microesferas de AgCl

Abrão & Giambastiani (1965) propuseram a utilização de coluna de cloreto de prata granular para a retenção e purificação de iodo proveniente de testes na água de reatores tipo piscina.

Com isso, foi utilizada a metodologia de produção de microesferas de AgCl para o teste de purificação do ^{131}I, preparadas pelo grupo do Centro de Células a Combustível e Hidrogênio (CCCH) do IPEN.

Em uma seringa de 1mL foi montada a coluna (FIG. 25) contendo lâ de vidro (1cm), microesferas (2cm) e novamente lã de vidro (1cm). Não houve necessidade de condicionamento prévio.

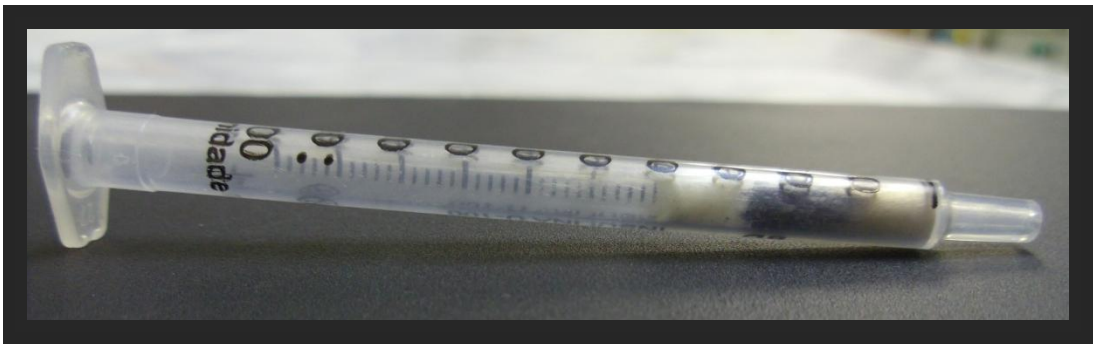

Figura 25 – Coluna de Microesferas de AgCl

Pela coluna, foi percolado 1mL de solução carga (^{131}I) com a atividade previamente verificada no calibrador de dose *Capintec* e as eluições foram realizadas com um volume de 10mL de NaOH 0,1mol.L^{-1} (em frações de 1,0mL em 1,0mL) e 5mL de NH_4OH 1,0mol.L^{-1} (frações de 1,0mL em 1,0mL).

A atividade das eluições e da coluna foram verificadas no calibrador de dose e algumas soluções foram analisadas quanto a sua pureza radionuclídica no detector HPGe.

5.2.5.3 Carvão ativado

Chattopadhyay & Das (2009) propuseram a separação química de ^{131}I dos radioisótopos de telúrio através de uma coluna composta por carvão ativado.

No estudo, foram utilizadas colunas de cromatografia líquida Luer-Lock 1,0cmx20cm (Sigma-Aldrich) contendo uma placa porosa. Cada coluna continha 4cm de carvão ativado previamente macerado (FIG. 26).

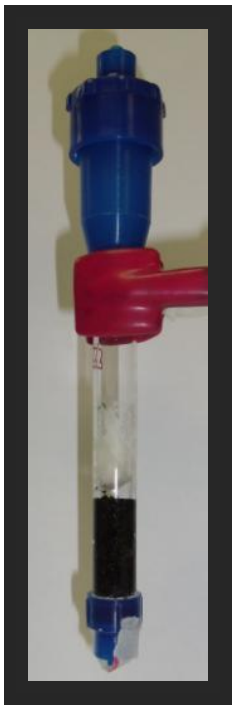

Figura 26 – Coluna composta de carvão ativado

Para ativação da coluna, foram passados 10mL de HCl 0,1mol.L^{-1} e 20mL de água.

Pela coluna foi percolada a solução carga de ^{131}I com atividade previamente verificada no calibrador de dose e pH modificado de 13 para 2 com HCl 0,1mol.L^{-1}, totalizando um volume de 3mL.

Após a percolação da solução carga, foi passada uma solução de 15mL de HCl 1,0mol.L^{-1} em frações de 5,0mL em 5,0mL para remoção de impurezas e 15mL de água, também em frações de 5,0 em 5,0mL para neutralizar a solução presente na resina. Para a eluição do ^{131}I, foi utilizada uma solução de 20mL de NaOH 1,0 mol.L^{-1} fervente em frações de 5,0mL em 5,0mL.

Todas as etapas foram analisadas quantitativamente no calibrador de dose.

5.2.5.4 Fio de platina

De acordo com a publicação da patente nº US 6,773,686B1 de Herscheid et al. (2004), que descreve a purificação de ^{131}I em platina, foi realizado um teste utilizando a metodologia descrita com algumas modificações como a utilização de

um fio de platina ao invés da mesma em pó, além da não realização da ativação da platina na coluna com H_2 e N_2.

Inicialmente, o fio de platina foi limpo com solvente orgânico e armazenado em um frasco onde foi adicionada uma solução carga contendo 0,5mL de ^{131}I com 0,453mCi de atividade (16,76MBq) e 4,5mL de H_2SO_4 0,005 mol.L^{-1}.

O pH e atividade da solução foram verificados e a solução ficou sob agitação por 15 minutos. A solução foi retirada e as atividades do frasco com a platina e da solução foram novamente verificadas. À platina foram adicionados mais 5mL de H_2SO_4 0,005 mol.L^{-1}, ficando sob agitação por 15 minutos.

Novamente a solução foi retirada e as atividades medidas para que, então o fio de platina fosse armazenado em um novo frasco limpo, onde a atividade foi novamente verificada para confirmar se havia atividade nas paredes do frasco ou somente no fio de platina.

Após isso, foram adicionados 5,0mL de NaOH 0,1mol.L^{-1} à platina no novo frasco, sob agitação por 15 minutos e, após este período a solução foi retirada e a atividade foi novamente verificada na solução e na platina.

Para armazenamento do fio de platina, utilizou-se 5mL de NaOH 0,1mol.L^{-1} e, após 5 dias do início do experimento, a solução foi retirada e a platina armazenada em novo frasco, verificando a atividade de ambas.

5.2.6 Estudo do comportamento das impurezas químicas e radionuclídicas de ^{123}I e ^{131}I

5.2.6.1 Traçadores de ^{99}Mo e ^{121}Te

Para verificação do comportamento das principais impurezas presentes nas amostras de iodo foram utilizados traçadores e carregadores de Mo e Te nos seguintes adsorvedores: cartuchos de Alumina Neutra e Alumina Ácida; colunas contendo resina catiônica Dowex 50WX4 e aniônica Dowex1X8.

Foram preparadas as seguintes soluções carga:

1. Solução carga contendo 100μL de carregador de Mo, 200μL de carregador e traçador de telúrio, 200μL do traçador ^{99}Mo e 30μL de traçador de ^{131}I foi preparada em um volume final de 2,0mL e 20,46MBq (553μCi) para o teste em cada cartucho.

2. Solução carga contendo 50μL de carregador de Mo, 200μL de carregador e traçador de telúrio, 25 μL de traçador ^{99}Mo e 50μL de traçador de ^{131}I foi preparada em um volume final de 1,5mL e 32,20MBq (870μCi) para o teste utilizando a resina catiônica.

3. Uma solução carga de 1mL de ^{121}Te foi percolada pela coluna, com posterior eluição de 4mL de NaOH 0,1mol.L^{-1} em frações de 1,0 em 1,0mL.

4. Uma solução carga de 1mL de ^{99}Mo foi percolada pela coluna, com posterior eluição de 4mL de NaOH 0,1mol.L^{-1} em frações de 1,0 em 1,0mL.

A análise das soluções carga e dos eluidos contendo Te com ou sem Mo, foram realizadas no detector de HPGe enquanto que a solução que só continha Mo foi analisada no calibrador de dose através de uma blindagem específica para Mo (Cap-mac).

5.2.6.2 Solução composta por ^{123}I já decaído

Para a verificação do comportamento das impurezas presentes nas soluções de ^{123}I foram realizados dois estudos:

1 Passagem de 1mL de solução carga contendo ^{123}I já decaído e ^{131}I em cartuchos comerciais QMA Light, QMA Plus, Alumina ácida, Alumina Neutra e Dionex Ag 1,0cc e posterior eluição com 5mL de NaOH0,1mol.L^{-1} em frações de 1,0 em 1,0mL.

2 Passagem de 1mL de solução carga contendo uma solução de ^{123}I já decaído em resina catiônica Dowex 50WX4 e posterior eluição com 5mL de NaOH0,1mol.L^{-1} em frações de 1,0 em 1,0mL.

5.2.6.3 Solução contendo padrão multielementar

A partir de uma solução contendo Padrão Multielementar com concentração de 10μg.mL^{-1} foi realizado o estudo do comportamento das impurezas Al, Ni, Co e Te em coluna contendo resina catiônica Dowex 50WX8 com 3cm de altura em uma coluna de cromatografia líquida Luer-Lock

1,0cmx20cm (Sigma-Aldrich) contendo uma placa porosa, e lã de vidro acima da resina para retenção da mesma na coluna.

Para a solução carga, foi utilizada 1,0mL de padrão multielementar 20μg/mL previamente levado à secura e recuperado com 2,0mL de NaOH 0,1mol.L^{-1}, obtendo-se assim 2,0mL de padrão multielementar em concentração de 10μg/mL.

À coluna previamente condicionada e ativada foi percolada a solução carga descrita anteriormente e posterior eluição com uma solução de 4mL de NaOH 0,1mol.L^{-1} em frações de 1,0mL em 1,0mL.

A solução carga, efluente e as frações da eluição foram analisadas através da técnica de ICP-OES.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Pureza Radioquímica

A análise da forma química do ^{131}I nas soluções foi realizada através da técnica de cromatografia em papel, onde a forma adequada presente na solução é I^- (iodeto) e a possível forma contaminante é IO^-_4 (iodato).

A FIG. 27 apresenta o cromatograma da solução de ^{131}I analisada, onde se observa o principal pico no segmento 8 (Rf= 0,8). Através da análise foram determinados dois segmentos: A (porções 1-5) e B (porções 6-10) para a realização do cálculo de porcentagem de I^- (iodeto) e de IO^-_4 (iodato).

Figura 27 – Cromatograma da determinação do iodeto (I^-) em amostras de ^{131}I.

O resultado obtido foi de 99,76% de iodeto presente na porção B da fita, sendo considerado favorável, já que o limite de aceitação de iodeto deve estar acima de 95%, de acordo com as farmacopéias internacionais.

6.2 Pureza Radionuclídica

Para os cálculos da pureza radionuclídica das amostras de ^{123}I e ^{131}I, foram utilizadas as atividades iniciais das amostras de acordo com a data de calibração, sendo ^{123}I corrigido para as 18h do dia da produção (contagem em horas) e ^{131}I corrigido para a data da produção (contagem em dias).

As TAB. 12 e TAB. 13 apresentam os resultados da análise quantitativa da pureza radionuclídica das amostras de ^{131}I e ^{123}I, respectivamente.

Tabela 12 – Impurezas radionuclídicas das amostras de ^{131}I analisadas (média±desvio padrão), sendo n=6.

^{131}I			
Radionuclídeo	$T_{1/2}$	Principal Energia γ (keV)	% Impureza
^{121m}Te	154d	212,21	$(9 \pm 9)x10^{-1}$
^{121}Te	17d	573,08	2,16*
^{57}Co	270d	122,07	$(2 \pm 2)x10^{-1}$
^{60}Co	5,26a	1.173,23	$8x10^{-4}$*

*n=1

Para a solução de ^{131}I, a presença de radionuclídeos de Te já é preconizada pela Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) (IEAE, 2003) e são provenientes da reação no alvo de TeO_2, enquanto que ^{57}Co e ^{60}Co resultam da ativação do Co no reator nuclear. O Co provavelmente deve estar presente como impureza química no Al, componente do porta alvo ou da solda que os sela.

Tabela 13: Impurezas radionuclídicas das amostras de ^{123}I analisadas (média ± desvio padrão), de acordo com a etapa de produção:

^{123}I						
RN	**$T_{1/2}$**	**Eγ (keV)**	**% Impureza (média ± desvio padrão)**			
			S 1 (n=11)	**S 2 (n=18)**	**S 3 (n=15)**	**F (n=7)**
^{121m}Te	154 d	212,21	$3x10^{-5}$*	$(4 \pm 7)\ x10^{-4}$	$(3 \pm 4)x10^{-4}$	$(5 \pm 4)x10^{-5}$
^{121}Te	17 d	573,08	$(1 \pm 3)x10^{-1}$	$(2 \pm 4)x10^{-1}$	$(4 \pm 1)x10^{-1}$	$(4 \pm 3)x10^{-2}$
^{95}Tc	20 h	765,82	$4x10^{-4}$*	$(1 \pm 2)x10^{-3}$	-	$(11 \pm 6)x10^{-4}$
^{95m}Tc	61 d	203,94	$(8 \pm 9)x10^{-5}$	$(4 \pm 8)x10^{-4}$	$(2 \pm 5)x10^{-3}$	$(5 \pm 6)x10^{-5}$
^{96}Tc	4,35 d	778,30	$(2 \pm 2)x10^{-4}$	$(18 \pm 4)x10^{-3}$	$(2 \pm 6)x10^{-2}$	$(8 \pm 9)x10^{-4}$
^{56}Co	77,3 d	845,75	$10x10^{-6}$*	-	$(1 \pm 2)x10^{-4}$	$(5 \pm 2)x10^{-5}$
^{57}Co	270 d	122,07	-	$(6 \pm 9)x10^{-1}$	$(11 \pm 7)x10^{-6}$	-
^{58}Co	71,3 d	810,60	-	-	$2x10^{-3}$*	-
^{60}Co	5,26 a	1173,23	-	$8x10^{-5}$*	-	-

Sendo, S1= solução inicial percolada; S2= Solução final reduzida através de eluição em NaOH; S3= rejeito da eluição inicial, F = resina de troca aniônica e *n=1

A quantidade de impurezas foi calculada em relação à quantidade de ^{123}I presente em cada fase. Por isso, observa-se uma elevada % de impureza na solução S3, que corresponde ao rejeito e contém menor quantidade de ^{123}I. Além disso, a resina utilizada não remove as impurezas. A solução S2 é a mais importante porque é aquela que deve ser purificada para o uso clínico.

O ^{121}Te está relacionado ao ^{121}I produzido pela reação ^{124}Xe (p, 4n) ^{121}Cs ($T_{1/2}$= 2,3min) → ^{121}Xe ($T_{1/2}$=38,8min) → ^{121}I ($T_{1/2}$=2,12h) → ^{121}Te ($T_{1/2}$=16,8d), onde o ^{121}I não é separado da solução e, por decaimento, promove a presença do "filho" ^{121}Te (Braker et al., 2002).

Já os nuclídeos de Co e Tc vêm da ativação de impurezas de Ni e Mo, sendo que o Mo é o material da janela do porta-alvo e o Ni é uma impureza da própria janela.

A presença do radionuclídeo ^{123m}Te provém do decaimento do ^{123}I e foi estabelecida teoricamente através de cálculos de decaimento descrito no *item 5.2.2.2*, onde a partir dos dados da TAB. 14 e da FIG. 28, obteve-se $1,14x10^{-1}$% de ^{123m}Te após 24horas do decaimento do ^{123}I.

Tabela 14 – Porcentagem de impureza de ^{123m}Te em ^{123}I calculada em relação ao tempo (horas)

Tempo	Atividade ^{123m}Te (MBq)	Atividade ^{123}I (MBq)	% ^{123m}Te/^{123}I
0		37	
1	8,58E-04	35,12	2,44E-03
5	3,92E-03	28,53	1,37E-02
10	6,92E-03	21,98	3,15E-02
18	1,03E-02	14,50	7,12E-02
24	1,21E-02	10,62	1,14E-01
48	1,55E-02	3,03	5,11E-01
60	1,61E-02	1,63	9,91E-01
100	1,66E-02	2,0E-01	8,16E+00
130	1,66E-02	4,40E-02	3,73E+01
180	1,64E-02	3,18E-03	5,15E+02
200	1,63E-02	1,11E-03	1,47E+03
250	1,61E-02	8,36E-05	1,93E+04

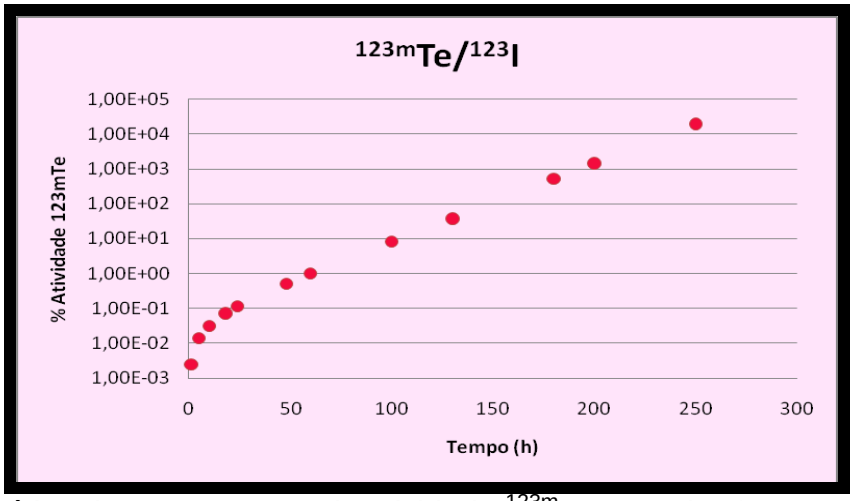

Figura 28: Gráfico da porcentagem de atividade ^{123m}Te em relação ao tempo de decaimento do ^{123}I.

O nível de impureza de ^{123m}Te é muito pequeno até 24h de decaimento após o fim da irradiação, mas pode chegar a 8% após 4 dias de decaimento, invalidando a afirmativa de Schlyer (2003), que dizia que o ^{123}I produzido através deste método teria validade de até 4 dias.

As possíveis reações que formam as impurezas radionuclídicas presentes nas amostras de ^{123}I e ^{131}I estão descritas na TAB. 15:

Tabela 15 – Possíveis reações nucleares das impurezas presentes nas amostras de ^{123}I e ^{131}I.

Radionuclídeo	Possível reação nuclear
^{131}I	
^{121m}Te	$^{120}Te(n,\gamma)^{121m}Te$
^{121}Te	$^{120}Te(n,\gamma)^{121}Te$
^{57}Co	$^{58}Ni(n,pn)^{57}Co$
^{60}Co	$^{59}Co(n,\gamma)^{60}Co$
^{123}I	
^{121m}Te	$^{124}Xe(p, 4n)^{121}Cs \rightarrow {}^{121}Xe \rightarrow {}^{121}I \rightarrow {}^{121m}Te$
^{121}Te	$^{124}Xe(p, 4n)^{121}Cs \rightarrow {}^{121}Xe \rightarrow {}^{121}I \rightarrow {}^{121}Te$
^{95}Tc	$^{nat}Mo(p,xn)^{95}Tc$
^{95m}Tc	$^{nat}Mo(p,xn)^{95m}Tc$
^{96}Tc	$^{nat}Mo(p,xn)^{96}Tc$
^{56}Co	$^{58}Ni(p,3n)^{56}Cu \rightarrow {}^{56}Ni \rightarrow {}^{56}Co$
^{57}Co	$^{58}Ni(p,2n)^{57}Cu \rightarrow {}^{57}Ni \rightarrow {}^{57}Co$
^{58}Co	$^{60}Ni(p,2pn)\ {}^{58}Co$
^{60}Co	$^{62}Ni(p,2pn)^{60}Co$

6.2 Pureza Química

Oliveira et al. (2006) afirmam que as impurezas químicas são originadas na degradação do produto ou adição inadvertida de algum elemento antes, durante ou após uma marcação.

A literatura não apresenta referência a respeito dos limites estabelecidos para as impurezas presentes nas soluções de ^{123}I e ^{131}I, apenas relata que a concentração final de telúrio não deve exceder a $10 \mu g.mL^{-1}$ em amostras de ^{131}I (IPEN, 2008).

A TAB. 16 descreve os resultados da pureza química em amostras de ^{131}I.

Tabela 16 – Quantificação ($\mu g.mL^{-1}$) das impurezas em amostras de ^{131}I

Amostras de ^{131}I	Impurezas ($\mu g.mL^{-1}$)	
	Al	Te
1	10,16	1,45
2	13,81	0,49
3	10,74	0,54
4	12,20	0,67
5	15,15	0,55
6	12,38	0,48
7	3,96	0,53
Média±Desvio padrão	11±4	$(7\pm3)x10^{-1}$

A partir da análise dos resultados das amostras de ^{131}I, pode-se verificar a presença principalmente de Al proveniente da cápsula de Al utilizada na irradiação de TeO_2. O nível de impureza de Te, proveniente do alvo irradiado, é muito baixo.

Além disso, observa-se que a presença de alguns elementos provém do próprio material alvo TeO_2 que, como especificado pelo fabricante, conta com as impurezas: Cu (0,07$\mu g.mL^{-1}$), Cr (0,02$\mu g.mL^{-1}$), Se (<0,05$\mu g.mL^{-1}$), Si (15$\mu g.mL^{-1}$), Na (2,8$\mu g.mL^{-1}$), Al (0,64$\mu g.mL^{-1}$) e Fe (0,16$\mu g.mL^{-1}$).

A TAB. 17 mostra os resultados da pureza química em amostras de ^{123}I, separadas de acordo com a data e etapa de produção realizada em 2010.

Tabela 17 – Determinação das impurezas químicas ($\mu g.mL^{-1}$) em amostras de ^{123}I produzidas no ano de 2010.

Amostras (Data)	Etapa ^{123}I	Impurezas ($\mu g.mL^{-1}$)				
		Al	Mo	B	Zn	Co
23/06	*S1*	0	0,033	-	-	-
	S2	7,404	0,060	-	-	-
	S3	0,042	0,021	-	-	-
30/06	*S2*	3,06	0,03	-	-	-
07/07	*S1*	0,03	0,16	2,98	0,40	0,07
	S2	4,88	0,07	7,31	0,02	0,01
	S3	-	0,02	0,35	0,04	0,01
14/07	*S2*	7,008	0,015	-	-	-
	S3	0,015	0,009	-	-	-
21/07	*S1*	0,01	0,04	-	0,12	0,01
	S2	1,78	0,04	-	0,08	0,01
	S3	-	0,02	-	-	0,01
28/07	*S1*	0,32	0,19	-	1,70	0,05
	S2	0,01	0,03	-	0,78	0,01
	S3	-	0,02	-	0,20	0,01
29/07	*S1*	0,01	0,03	-	0,20	0,01
	S2	2,69	0,10	-	8,31	0,07
	S3	-	0,03	-	0,35	0,01
11/08	*S1*	2,75	0,21	-	-	0,09
	S2	0,03	0,01	-	-	0,01
	S3	2,38	0,01	-	-	0,01
12/08	*S1*	1,39	0,23	-	-	0,02
	S2	6,51	0,21	-	-	0,08
	S3	0,02	0,01	-	-	0,01
18/08	*S1*	0,35	1,01	-	-	0,06
	S2	5,76	0,55	-	-	0,08
	S3	0,01	0,02	-	-	0,01

A partir dos dados da TAB. 17, pode-se verificar a presença de Al, Mo, B, Zn e Co nas amostras de ^{123}I. A presença de Al e Mo, materiais do porta alvo e da janela do porta alvo, respectivamente, já era esperada. A presença de B pode ser explicada pelo uso de frascos de vidro borosilicato, como descrito por Avila-Rodriguez et al.(2008)**.** Já Zn e Co são impurezas que podem estar presentes nos metais Al e Mo.

Os valores mais elevados da impureza estão presentes em S2, ou seja, na solução final, que tem menor volume em relação a solução S1 e o rejeito S3. Se for analisada a presença de Al na solução S2 pode-se perceber uma variação com a data de produção, provavelmente relacionado à lavagem ou não do porta alvo.

A confirmação da presença de alguns contaminantes químicos pode ser observada na análise das amostras contendo um pool de soluções de ^{123}I produzidas no IPEN, como demonstrado na FIG. 29, onde é confirmada a presença de Al, bem como de Ni em níveis mais elevados.

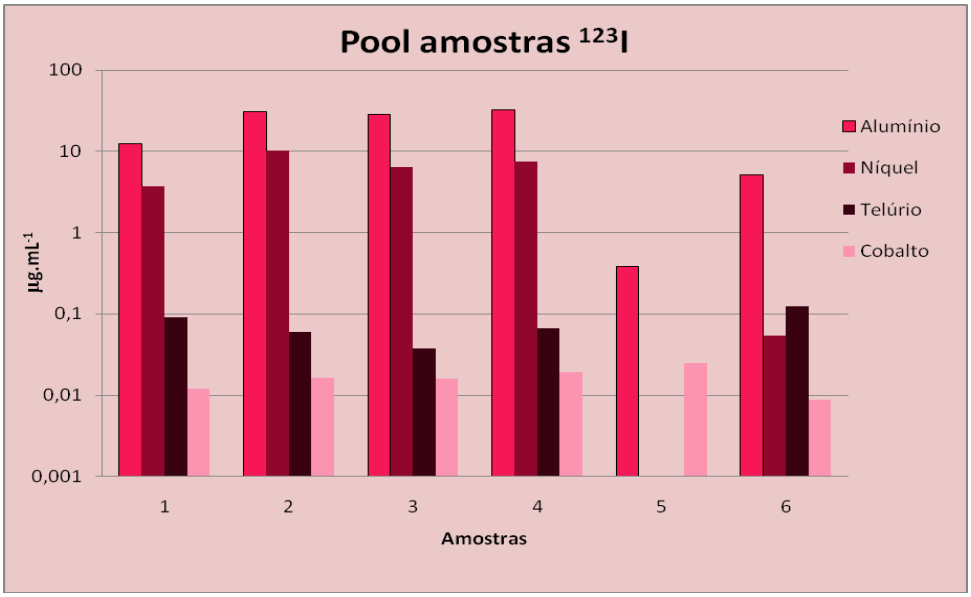

Figura 29 – Determinação de Al, Ni, Te e Co como contaminantes químicos em amostras de ^{123}I analisadas por ICP-OES

Nesta análise observa-se um valor pequeno e constante de Co, além do aparecimento de Te.

Para a verificação da influência da massa de ^{123m}Te na quantidade de Te encontrada como impureza da solução de ^{123}I, foi realizado um cálculo a partir da atividade máxima de ^{123m}Te descrita anteriormente na Tab. 14 através da Eq. 5, resultando em uma massa de ^{123m}Te de $5{,}12 \times 10^{-4}$ µg.mL^{-1}.

$$A_{123mTe} = \lambda . N \quad \text{(Eq 5)}$$

Com isso, observa-se que a influência da massa de ^{123m}Te na quantidade de Te presente é muita baixa, o que mostra que não tem relação com a impureza presente na solução.

6.4 Comportamento de ^{131}I em diversos adsorvedores

Os cálculos de porcentagem de retenção e eluição e a análise do comportamento de ^{131}I nos trocadores iônicos foi realizado a partir dos valores obtidos no calibrador de dose Capintec, onde a atividade da solução carga utilizada em cada coluna ou cartucho foi considerada 100%.

As TAB. 18 e TAB. 19 apresentam os resultados do estudo de retenção e eluição do ^{131}I nos cartuchos compactados e nas resinas aniônicas e catiônicas, respectivamente.

Tabela 18 – Determinação dos valores de retenção e eluição de ^{131}I nos cartuchos comerciais Sep-Pak Plus de alumina ácida, Sep-Pak Plus de alumina neutra, QMA Plus, QMA Light, Cartucho de prata Dionex 2.5cc e Cartucho de prata Dionex 1.0cc

% Retenção	Solução de eluição ($mol.L^{-1}$)	% Eluição	Volume de eluição (mL)
Alumina Ácida			
98,8	NaOH 0,1	100	7,0
98,7	NaOH 0,1	96,2	5,0
96,3	NaOH 0,1	83,1	5,0
Alumina Neutra			
98,9	NaOH 0,1	97,8	5,0
100	NaOH 0,1	97,5	5,0
93,4	NaOH 0,1	92,1	5,0
QMA Plus			
100	NaOH 0,1	87,0	5,0
100	NaOH 0,1	65,2	3,0
100	NaOH 0,1	88,6	5,0
QMA Light			
98,2	NaOH 0,1	100	4,0
100	NaOH 0,1	100	4,0
92,8	NaOH 0,1	81,4	3,0
Ag 2,5cc			
98,8	NaOH 0,1	1,2	1,0
	NaOH 4,0	0	15,0
	NaOH 0,1	0	15,0
	HNO_3	0	15,0
Ag 1,0cc			
100	NaOH 0,1	0	5,0

Pode-se observar que os cartuchos de prata (Ag 2,5cc e Ag 1,0cc) apresentaram uma elevada retenção do iodo, porém não houve eluição da solução após a passagem dos eluentes.

Em relação aos outros cartuchos, todos apresentaram bom rendimento de retenção e posterior eluição da solução de ^{131}I.

Tabela 19 – Determinação dos valores de retenção e eluição de ^{131}I nas resinas de troca aniônica Dowex 1X8, Dowex 3 e IRA 400 e catiônica Ag 50WX8, 50WX4 e Dowex 50WX12 respectivamente.

% Retenção	Solução de eluição ($mol.L^{-1}$)	% Eluição	Volume de eluição (mL)
	Dowex 1X8		
93,3	NaOH 0,1	0	10,0
	NaOH 2,0	0	5,0
	Citrato de Na 0,1	0	5,0
100	HAc	3,4	5,0
	NaOH 0,1	0	20,0
	NaOH 2,0	0	20,0
	NaOH 4,0	0	15,0
	Dowex 3		
100	NaOH 0,1	0	5,0
	NaOH 2,0	0	5,0
	Citrato de Sodio 0,1	0	5,0
	IRA 400		
100	NaOH 0,1	0	10,0
	NaOH 2,0	0	5,0
	Citrato de Na 0,1	0	5,0
100	NaOH 0,1	0	10,0
	NaOH 2,0	0	15,0
	NaOH 4,0	0	15,0
	HCl 0,1 + H_2O_2 5%	0	20,0
98,4	NaOH 0,1	4,8	5,0
	H_20	1,6	1,0
	HCl + H_2O_2	0	3,0
	NaOH 2,0	13	14,0
	AG 50WX8		
100	NaOH 0,1	76	5,0
	AG 50WX4		
100	NaOH 0,1	85	4,0
100	NaOH 0,1	91	20,0
	Dowex 50WX12		
100	NaOH 0,1	89	20,0

As resinas aniônicas apresentaram alta retenção de iodo, mas baixo rendimento de eluição, enquanto as resinas catiônicas apresentaram elevada retenção e eluição de iodo, utilizando um maior volume para a eluição completa.

Este comportamento do iodeto na resina catiônica (alta retenção) é contrária ao esperado, e pode ser explicado por um efeito de adsorção dos átomos em escala microscópica.

A TAB. 20 apresenta os resultados obtidos no estudo de retenção e eluição utilizando resina catiônica ativada com prata, onde se observou uma elevada porcentagem de retenção em ambas as resinas utilizadas, porém um maior rendimento de eluição na resina A.

Tabela 20 – Determinação dos valores de retenção e eluição de ^{131}I em colunas (A e B) contendo resina catiônica ativada com prata.

% Retenção	Solução de eluição ($mol.L^{-1}$)	% Eluição	Volume de eluição (mL)
	A		
98,8	NaOH 0,1 NH_4OH 0,1	42 6	20,0 20,0
	B		
100	NaOH 0,1 NH_4OH 0,1	20,4 1,2	5,0 10,0

A TAB. 21 descreve o comportamento de retenção e eluição do ^{131}I em coluna contendo microesferas de cloreto de prata preparadas pelo grupo do Centro de Células a Combustível e Hidrogênio (CCCH) do IPEN.

Tabela 21 – Determinação dos valores de retenção e eluição de ^{131}I no estudo com microesferas de prata

% Retenção	Solução de eluição ($mol.L^{-1}$)	% Eluição	Volume de eluição (mL)
70,9	NaOH 0,1 NH_4OH 1,0	5,2 0	1,0 5,0
90,9	NaOH 0,1	4,1	1,0
80,16	HNO_3 NaOH 0,1	6,4 9,5	1,0 5,0

Observa-se que as microesferas de prata apresentam bom rendimento de renteção do ^{131}I, porém baixo rendimento de eluição ao utilizar os eluentes NaOH 0,1$mol.L^{-1}$ e NH_4OH 1,0 $mol.L^{-1}$.

Foi utilizada também uma solução de HNO_3 para a eluição, porém não houve um aumento significativo na eluição do ^{131}I retido na coluna.

Com isso, pode-se verificar que os resultados mais promissores dentre os trocadores iônicos foram obtidos em alumina ácida, alumina neutra, QMA Light, QMA Plus e resinas catiônicas.

A FIG. 30 apresenta os resultados de eluição obtidos utilizando a coluna de carvão ativado, onde pode se observar a alta retenção da solução tanto na etapa de adição de HCl quanto na lavagem com H_20 e a eluição de 74% do ^{131}I na etapa de adição de NaOH 0,1mol.L^{-1} fervente.

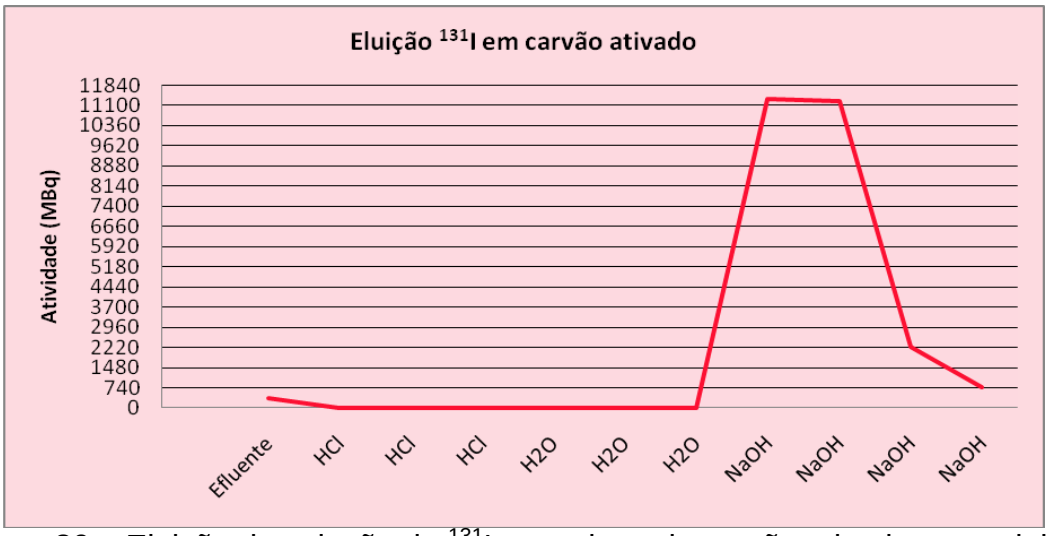

Figura 30 – Eluição da solução de ^{131}I em coluna de carvão ativado, com eluição de 15mL de HCl 1,0mol.L^{-1} em frações de 5mL cada, lavagem com 15mL de H_20 e posterior eluição de 20mL de NaOH em frações de 5mL cada.

Estudos posteriores do comportamento das impurezas neste meio adsorvedor não foram realizados devido a utilização de NaOH 0,1mol.L^{-1} fervente como eluente, o que dificultaria sua utilização dentro de uma cela de produção.

Já o fio de platina utilizado através de uma modificação da metodologia proposta por Herscheid et al. (2004) não apresentou retenção significativa da solução carga de ^{131}I (FIG. 31).

O autor descreve em sua publicação a diminuição da adsorção (80%) de ^{131}I no fio de platina, comparada com a maior adsorção na coluna contendo o pó (98%). Não se pode obter uma conclusão comparativa com a referência devido à modificação na metodologia, além do uso de um fio de platina ao invés da coluna contendo a platina em pó.

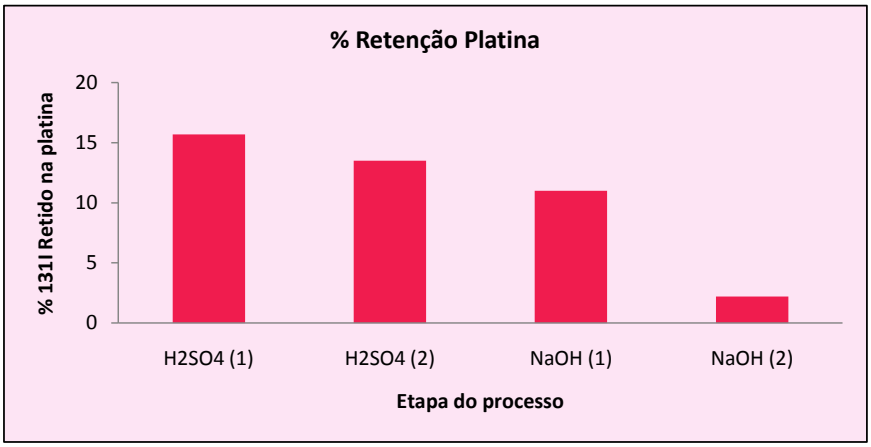

Figura 31 – Porcentagem de retenção e eluição do ^{131}I no fio de platina, em relação às etapas do processo de purificação, sendo H_2SO_4 a etapa de retenção e NaOH etapa de eluição.

A partir da análise de todo o estudo, observou-se que, dentre os materiais adsorvedores com melhor comportamento para retenção de iodo estão os que contem prata, porém não foi possível a eluição da solução de iodo, o que os torna inviáveis na utilização para purificação da solução. Com isso, os materiais adsorvedores, com excelente comportamento de retenção e eluição do iodo foram selecionados, dentre eles, as resinas catiônicas, cartucho contendo alumina ácida, alumina neutra e QMA light.

6.5 Comportamento das impurezas radionuclídicas e químicas

O estudo a partir de uma solução carga contendo carregador e traçador de Mo, carregador e traçador de telúrio e traçador de ^{131}I nos cartuchos SepPak Alumina Neutra e Alumina Ácida foi realizado através de análise no HPGe a partir dos principais picos de energia de cada radionuclídeo presente na solução ^{99m}Tc, ^{123m}Te, ^{131}I, ^{121}Te e ^{99}Mo (TAB. 22).

Tabela 22 – Principais radionuclídeos e energias analisadas na solução contendo traçadores e carregadores de Mo, Te e ^{131}I.

Radionuclídeo	$T_{1/2}$	Energia principal (keV)
^{99m}Tc	6h	140
^{99}Mo	66h	739
^{131}I	8d	364
^{121}Te	17d	573
^{123m}Te	120d	159

As FIG. 32 e FIG. 33 apresentam os resultados da porcentagem de retenção e de eluição de cada radionuclídeo presente na solução, utilizando NaOH 0,1mol.L^{-1} como eluente nos cartuchos de alumina ácida e neutra, respectivamente.

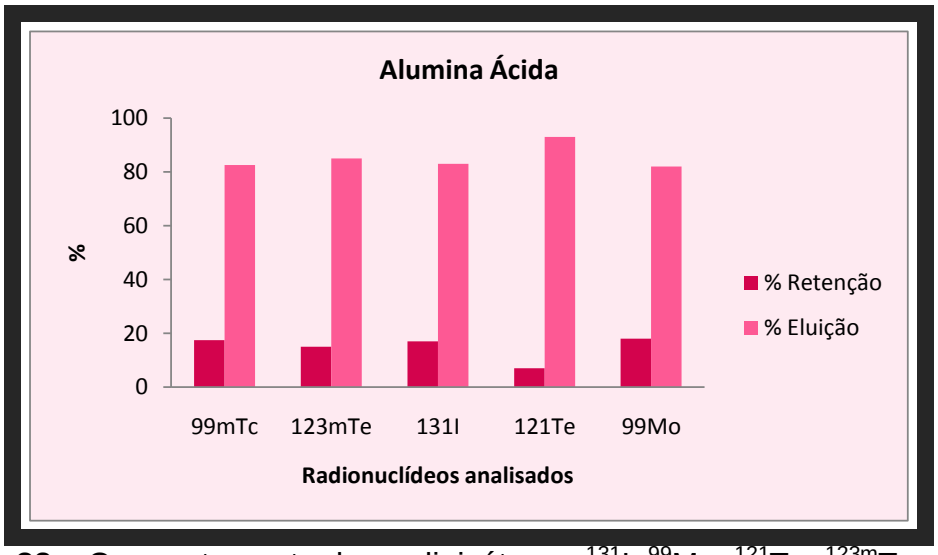

Figura 32 – Comportamento dos radioisótopos ^{131}I, ^{99}Mo, ^{121}Te, ^{123m}Te e ^{99m}Tc em cartucho comercial de alumina ácida.

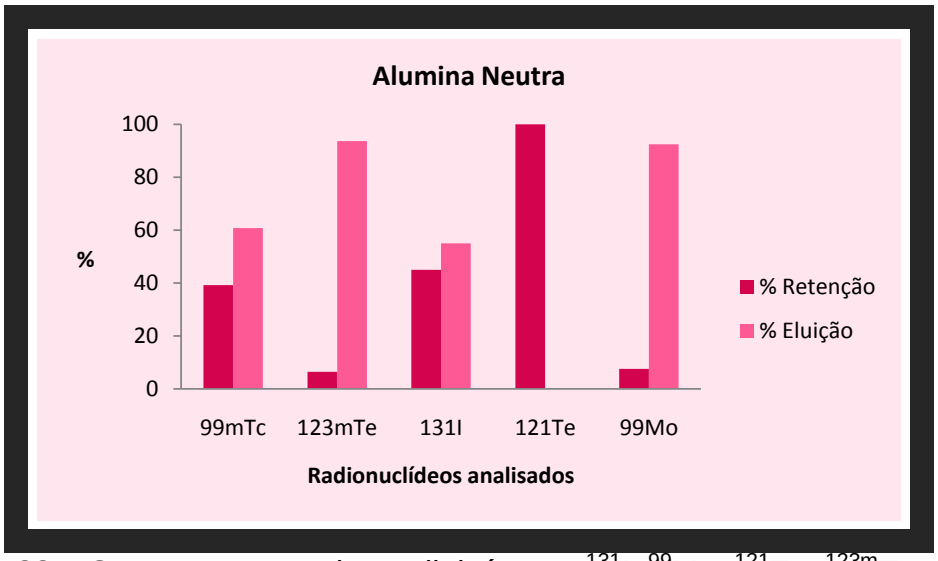

Figura 33 – Comportamento dos radioisótopos ^{131}I, ^{99}Mo, ^{121}Te, ^{123m}Te e ^{99m}Tc em cartucho comercial de alumina neutra.

Através da análise das figuras acima, pode-se observar que não foi possível purificar o ^{131}I utilizando os cartuchos contendo alumina ácida e alumina neutra. Além disso, observa-se um efeito de diminuição da retenção do ^{131}I e posterior eluição ao utilizar a solução composta de Te, Mo e ^{131}I.

O mesmo estudo foi realizado em resina catiônica Dowex 50WX4 onde, através da análise da FIG. 34 pode-se observar uma elevada porcentagem de retenção de todos os radionuclídeos analisados, bem como uma elevada porcentagem de eluição de ^{99m}Tc, ^{99}Mo e ^{131}I.

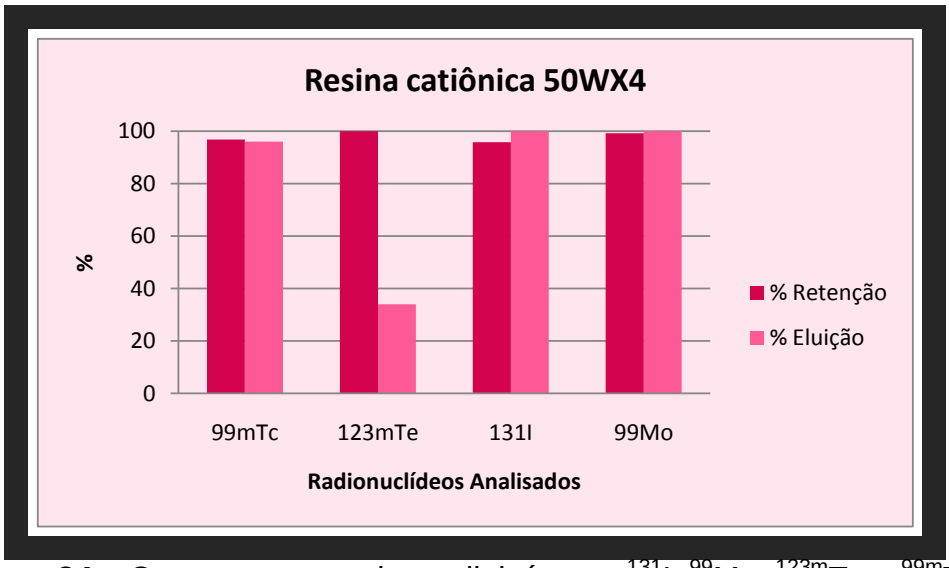

Figura 34 – Comportamento dos radioisótopos ^{131}I, ^{99}Mo, ^{123m}Te e ^{99m}Tc em resina catiônica Dowex 50WX4.

O estudo do comportamento de radionuclídeos de Te através da análise do pico principal do ^{123m}Te (159keV) em diversos adsorvedores (FIG.35) mostrou uma elevada retenção da solução em todos os adsorvedores, exceto no cartucho QMA. O melhor rendimento de eluição foi observado no cartucho de QMA, enquanto que o Te fica totalmente adsorvido nas colunas catiônicas.

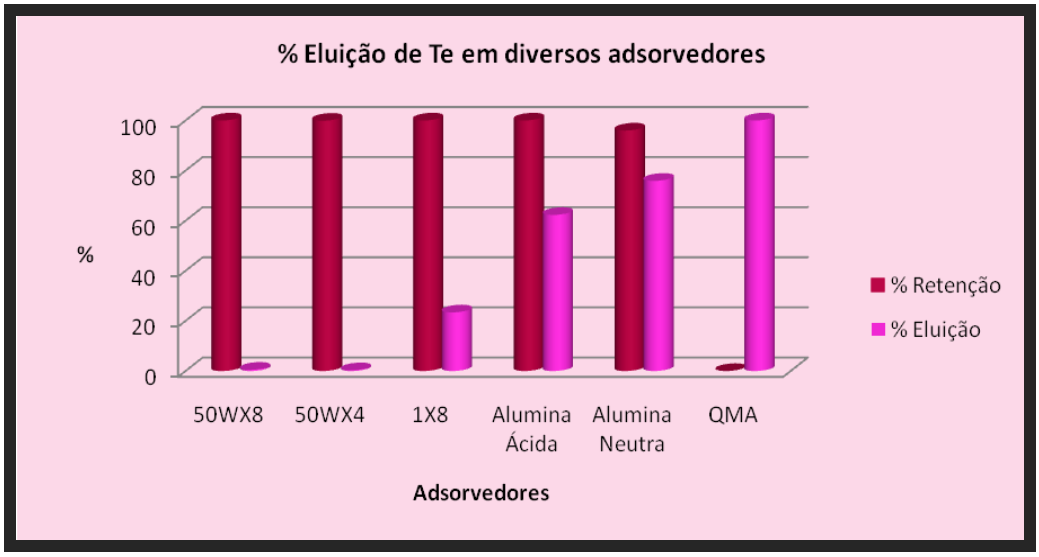

Figura 35 – Comportamento da solução de Te em diversos adsorvedores

Como a função do estudo foi a retenção do Te para purificação da solução de iodo, pode-se concluir que os melhores adsorvedores para esta finalidade são as resinas catiônicas, pois apresentaram um elevado rendimento de retenção e baixo rendimento de eluição e o pior adsorvedor foi o cartucho QMA, pois apresentou baixo rendimento de retenção e um elevado rendimento de eluição.

Já o comportamento do ^{99}Mo em diversos adsorvedores (FIG.36) mostrou um baixo rendimento de retenção da solução carga no cartucho contendo alumina neutra e um elevado rendimento de retenção no QMA, resinas aniônicas e catiônicas.

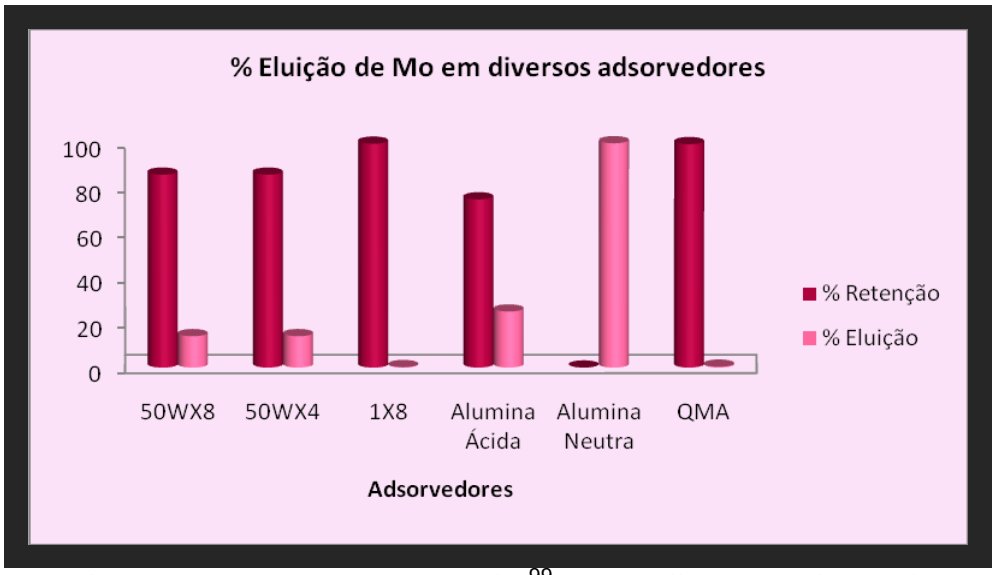

Figura 36 – Comportamento do ^{99}Mo em diversos adsorvedores

Do mesmo modo, a função deste estudo foi verificar a retenção da solução de Mo para purificação da solução de iodo. Com isso, os melhores adsorvedores foram o cartucho QMA e as resinas aniônica e catiônica.

O comportamento do Mo nas resinas catiônicas foi diferente daquele apresentado na FIG. 35, devido a uma menor massa de Mo utilizada nesse experimento.

Para o estudo do comportamento das impurezas presentes nas soluções dos radionuclídeos de iodo estudados utilizando uma solução carga contendo ^{123}I já decaído e ^{131}I em cartuchos comerciais QMA Light, QMA Plus, Alumina ácida, Alumina Neutra e Prata, foi realizada inicialmente a análise das duas soluções

separadamente no HPGe para confirmação da presença das impurezas (TAB. 23).

Tabela 23 – Principais radionuclídeos e energias analisadas na solução de ^{123}I já decaído e ^{131}I

Radionuclídeo	$T_{1/2}$	Energia principal (keV)
^{99m}Tc	6h	140
^{99}Mo	66h	739
^{131}I	8d	364
^{121}Te	17d	573
^{123m}Te	120d	159

Inicialmente, foi analisada somente a presença de ^{131}I e ^{121}Te devido ao tempo de contagem insuficiente para detecção de outros radionuclídeos.

A TAB. 24 apresenta os resultados obtidos no teste com cartuchos comerciais a partir da solução decaida de ^{123}I com ^{131}I.

Tabela 24 – Porcentagem de eluição da solução teste contendo ^{123}I e ^{131}I para verificação da retenção dos radionuclídeos ^{121}Te e ^{131}I.

Cartucho	Radionuclídeo	% Retenção	% Eluição
Prata (Ag 2,5cc)	^{131}I	97,4	2.6
Alumina Neutra	^{131}I	21,3	78.7
Alumina Ácida	^{131}I	0	100
QMA Plus	^{131}I	22,5	77.5
	^{121}Te	22,0	78.0
QMA Light	^{131}I	78,6	21.4
	^{121}Te	18,7	81.3

Observa-se que o cartucho comercial composto por prata retém mais de 90% do ^{131}I, já os cartuchos de alumina ácida e neutra apresentam elevada porcentagem de eluição de ^{131}I, porém não se sabe a real porcentagem de eluição e retenção do radionuclídeo ^{121}Te já que seu pico principal de energia não pode ser observado durante o tempo de contagem, necessitando de um tempo maior para verificação de sua presença ou não.

Os cartuchos QMA Light e QMA Plus apresentaram elevada porcentagem de eluição para ^{121}Te, sendo que para a eluição de ^{131}I, o cartucho QMA light apresentou menor porcentagem de eluição do radionuclídeo na solução em relação ao QMA Plus.

Para o estudo da verificação do comportamento das impurezas de ^{123}I através de uma solução carga contendo ^{123}I já decaído também foi realizada análise da solução carga no HPGe para confirmação da presença das impurezas, como descrito na TAB.21.

A FIG. 37 descreve a porcentagem de eluição de cada radionuclídeo considerado impureza na solução de ^{123}I.

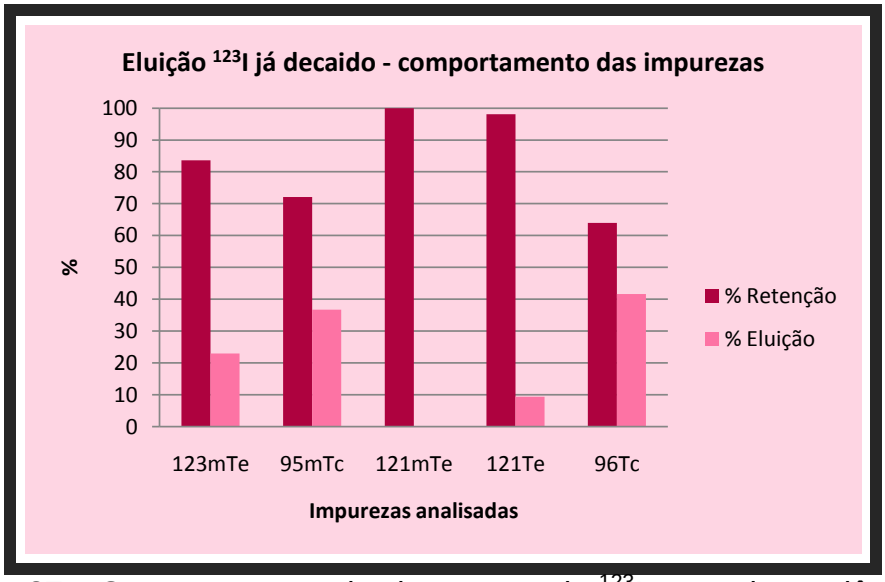

Figura 37 – Comportamento das impurezas de ^{123}I em resina catiônica 50WX4

Através da análise do comportamento das impurezas, pode-se observar uma maior porcentagem de eluição dos radionuclídeos de Tc, enquanto os radionuclídeos de Te apresentam elevada retenção e baixo rendimento de eluição.

O estudo do comportamento dos metais: Alumínio, Níquel, Cobalto e Telúrio estudados pela técnica de ICP-OES através do uso de um padrão multielementar em resina catiônica 50WX4 mostra uma pequena porcentagem de eluição dos elementos analisados, sendo que o cobalto apresentou 100% de retenção na resina estudada (FIG. 38).

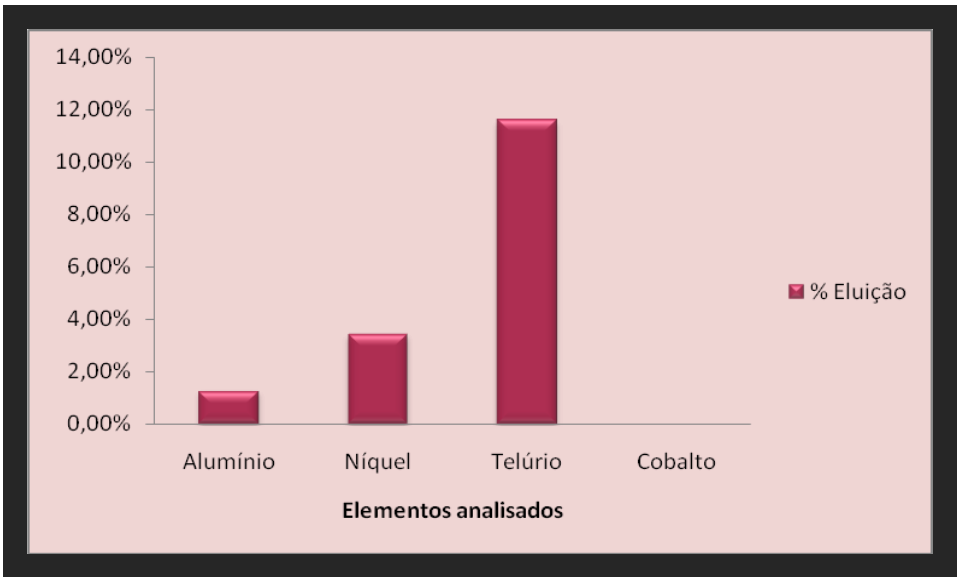

Figura 38 – Estudo do comportamento dos metais Al, Ni, Te e Co em resina catiônica 50WX4 através da técnica de ICP-OES.

6.6 Definição do processo de purificação

A partir do estudo com diversos adsorvedores foi definido o melhor processo: Resina catiônica Dowex 50WX4 com 3cm de altura em coluna cromatográfica Luer-Lock 1,0cmx20cm (Sigma-Aldrich) contendo uma placa porosa e eluição com 5mL de NaOH 0,1mol.L^{-1}.

Esse volume foi escolhido por apresentar uma elevada eluição de ^{131}I e, pelo fato de que é importante que o volume total de ^{123}I e ^{131}I na produção rotineira seja baixo.

A FIG. 39 apresenta o resultado da porcentagem de eluição média do iodo e suas impurezas na resina estudada, com volume de 5mL de NaOH 0,1mol.L^{-1} na eluição.

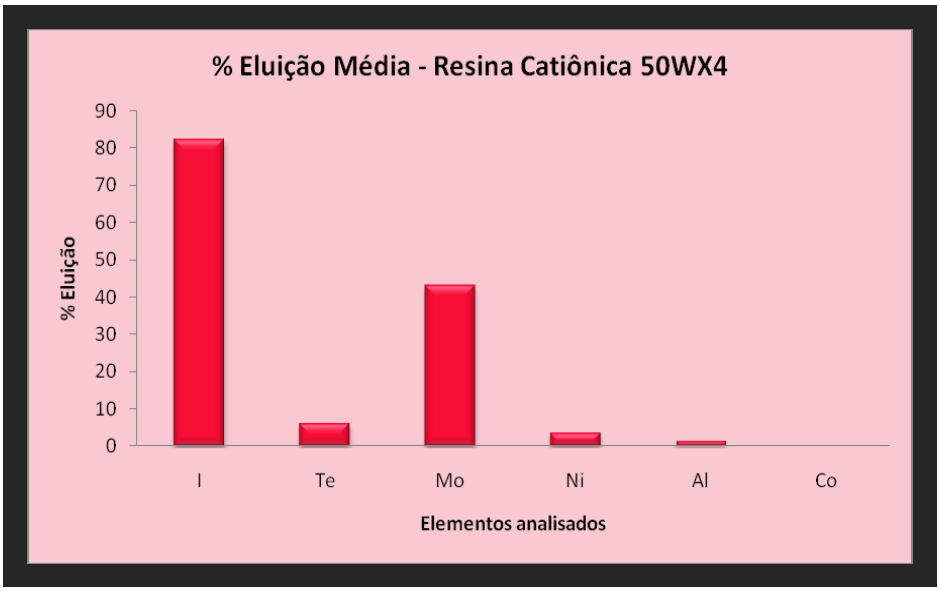

Figura 39 – Porcentagem de eluição média de cada elemento analisado em resina catiônica Dowex 50WX4.

Pelos estudos realizados, observou-se que o tempo total do processo de purificação seria de 10 minutos (5 minutos de percolação da carga e 5 minutos para eluição), visto que a vazão é de aproximadamente 1mL/min nesta coluna. E, com esse tempo de processo, as perdas por decaimento são desprezíveis para os dois radionuclídeos.

A TAB. 25 demonstra um resultado teórico de purificação de uma solução de ^{123}I, de acordo com os resultados obtidos na análise química de uma amostra desta solução. Para isso, foi dado como atividade inicial da solução o valor de $2{,}96 \times 10^{10}$Bq (800mCi).

Tabela 25 – Cálculo teórico de purificação do ^{123}I

	Atividade/Concentração inicial	Atividade/Concentração após purificação
Solução ^{123}I	800mCi	692mCi
Al	$16 \mu g.mL^{-1}$	$2 \times 10^{-2} \mu g.mL^{-1}$
Ni	$7 \times 10^{-1} \mu g.mL^{-1}$	$2{,}6 \times 10^{-2} \mu g.mL^{-1}$
Te	$4 \times 10^{-1} \mu g.mL^{-1}$	$2{,}4 \times 10^{-2} \mu g.mL^{-1}$
Co	0	0
Mo	$1{,}2 \times 10^{-1} \mu g.mL^{-1}$	$7{,}2 \times 10^{-2} \mu g.mL^{-1}$

O processo de purificação do ^{123}I apresenta uma redução total de 96,5% das impurezas presentes na solução, com uma perda de 13,5% da atividade do ^{123}I.

A TAB. 25 demonstra o resultado teórico de purificação de uma solução de ^{131}I, de acordo com os resultados obtidos na análise química de Al e Te desta solução. Para isso, foi dado como atividade inicial da solução o valor de $7,4x10^{10}$Bq (20Ci).

Tabela 25 – Cálculo teórico de purificação do ^{131}I

	Atividade/Concentração inicial	Atividade/Concentração após purificação
Solução ^{131}I	20Ci	17,3Ci
Al	11μg.mL^{-1}	1,14x10^{-1}μg.mL^{-1}
Te	0,7μg.mL^{-1}	8,12 x10^{-2}μg.mL^{-1}

O processo de purificação do ^{131}I apresenta uma redução total de 98,3% das impurezas presentes na solução, com uma perda de 13,5% da atividade do ^{131}I.

7. CONCLUSÃO

O objetivo do trabalho foi alcançado, com o desenvolvimento de um método de purificação de ^{123}I e ^{131}I pelo uso de uma coluna contendo resina catiônica Dowex 50WX4, que praticamente não retém os radioisótopos de I e retém de maneira expressiva as principais impurezas: Al, Mo e Te.

Além disso, foram levantados dados importantes de pureza química e radionuclídica de ^{123}I e ^{131}I, essenciais para o futuro registro dos radiofármacos e também para o controle de processo de produção de ^{123}I.

Foi observado que o nível de impurezas químicas do ^{123}I crescem com o tempo de uso do porta alvo e decrescem após a sua lavagem periódica.

Os resultados deste estudo poderão ser aplicados diretamente na purificação do ^{124}I, radioisótopo emissor de pósitron de grande interesse da classe médica brasileira e objeto de pesquisas no IPEN.

Os próximos passos deste projeto são a adequação do processo dentro da linha de produção dos radioisótopos, com alta atividade, e marcação de biomoléculas para comprovar a sua viabilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRÃO, A. A rapid radiochemical íon-exchange separation of iodine from tellurium a novel radioiodine-132 generator. ***Instituto de Energia Atômica,*** n.371, 1975.

ABRÃO, A.; GIAMBASTIANI, R. Detecção de falhas em elementos combustíveis de reatores do tipo piscina. ***Instituto de Energia Atômica,*** n.123, 1965.

ADAM, M.J.; WILBUR, D.S. Radiohalogens for imaging and therapy. ***Chemical Society Reviews.*** v.34, p.153-163, 2005.

AOK, F. apud ABRÃO, A. A rapid radiochemical íon-exchange separation of iodine from tellurium a novel radioiodine-132 generator. ***Instituto de Energia Atômica,*** n.371, 1975.

ARAUJO, E.B.; LAVINAS, T.; COLTURATO, M.T.; MENGATTI,J. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. ***Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.*** v.44, n.1, p.1-12, 2008.

ARINO, H.; KRAMER, H.H. Separation and purification of radio-iodine using platinum-coated copper granules. ***International Journal of Applied Radiation and Isotopes***, v.27, p.637 – 641, 1976.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR (ABEN). Fonte Nuclear, Ano 8, n03, Fevereiro, 2003 apud ARAUJO, F. ***Avaliação da exposição ocupacional dos trabalhadores envolvidos na produção de ^{123}I no IEN.*** 2005. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Radioproteção e Dosimetria, Rio de Janeiro. Disponível em:

http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/39/107/39107625.pdf Acesso: 09 jun. 2011.

ATTEBURY, R.W.; LARSEN, Q.V.; BOYD, G.E. American Chemical Society 118th meeting, 1950 apud ABRÃO, A. A rapid radiochemical íon-exchange separation of iodine from tellurium a novel radioiodine-132 generator. ***Instituto de Energia Atômica,*** n.371, 1975.

BRAKER, A.H.; MOEL, F.P.; VAN DER ZWART, R.E.; EERSELS, J.L.H.; HERSCHEID, J.D.M. Adsorption of radioiodine on platinum: a fast and simple column method to obtain concentrated and pure radioiodide in either water or anhydrous solvents. ***Applied radiation and isotopes,*** v.57, p.475-482, 2002.

CHATTOPADHYAY, S.; DAS, S.S. A simple and rapid technique for radiochemical separation of iodine radionuclides from irradiated tellurium using an activated charcoal column. ***Applied radiation and isotopes,*** v.67, p.1748-1750, 2009

COLLINS, C.H.; BRAGA, G.L.; BONATO, P.S. ***Fundamentos de cromatografia.*** Campinas, S.P.: Ed. Unicamp, 2006.

COLTURATO, M.T. ***Marcação do peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e do fragmento VIP10-28 com o radioiodo por método direto. Estudo comparativo da cinética de biodistribuição e da afinidade por células de tumor neuroendócrino.*** 2005. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

COOPER, M. Radiohalogenation. In: THEOBALD, T. (Ed). ***Sampson´s textbook of radiopharmacy.*** 4th Ed. London, U.K., 2011, p.141-155.

DOWNS, A.J.; ADAMS, C.J. ***The chemistry of chlorine, bromine, iodine and astatine.*** New York, N.Y.:University of Oxford, 1973, p.1107-1594.

EL-AZONY, K.M.; MOHTY, A.A.; SALAH, M. Separation and purification of ^{131}I from tellurium material using ion exchange for preparing tetra-butyl ammonium iodide (^{131}I). ***Applied radiation and isotopes,*** v.61, p.1185-1188, 2004.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 5.0. ***Sodium iodide (^{123}I) Injection.*** Strasbourg: Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia, v. 1, n.50, p.842-843, 2004.

FINN, R. Chemistry applied to iodine radionuclides. In: WELCH, M.J.; REDVANLY, C.S. (Ed). ***Handbook of Radiopharmaceuticals***: Radiochemistry and Applications.England, U.K.: John Wiley & Sons Ltd, 2003, p.423-441.

HICKS, H.G.; GILBERT, R.S.; STREVENSON, P.C.; HUTCHIN, W.H. U. S. Atomic Energy Report, n.65, 1953 apud ABRÃO, A. A rapid radiochemical íon-exchange separation of iodine from tellurium a novel radioiodine-132 generator. ***Instituto de Energia Atômica,*** n.371, 1975.

HUPF, H.B. Production and purification of radionuclides. In: TUBIS, M.; WOLF, W. (Ed). ***Radiopharmacy.*** Los Angeles, California: John Wiley & Sons Ltd, 1976, p.225-254

INSTITUTO DE ENERGIA NUCLEAR. ***Produtos e serviços/Radiofármacos: Meta-iodobenzilguanidina (MIGB)*** Disponível em:

http://www.ien.gov.br/produtos/radiofarmacos/mibg.php. Acesso em: 08 jun. 2011

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. ***Documentação interna: Produção de Radioisótopos.*** 2009.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. ***Documentação interna: Controle de qualidade.*** 2008.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: ***Manual for Reactor Produced Radioisotopes***. Vienna, Austria. 2003. (IAEA-TECDOC-1340).

KELLER, C. ***Radioquímica.*** 1a Ed. Recife, PE: Ed. Universitária – Universidade Federal de Pernambuco, 1981, p.113-141.

KENNY, A.W.; SPRAGG, W.T. The extraction of carrier-free ^{131}I from pile-irradiated tellurium. ***Atomic Energy Research Establishment.,*** 67, p.323 – 326., 1949. Disponível em:

pubs.rsc.org/en/Content/ArticlePDF/1949/JR/JR949000S323. Acesso em 31 maio 2011.

KLEINBERG, J.; COWAN, G.A. ***The Radiochemistry of fluorine, chlorine, bromine and iodine.*** Washigton D.C.: National Academy of Science. National Research Council. Nuclear Science Series, 1960. (NAS-NS 3005).

KRAUS, K.A.; NELSON, F. Metal separations by anion Exchange. ***Ame. Soc. For Testing Materials Philadelphia Special Publications***, n.195, p.27-57, 1958 apud ABRÃO, A. A rapid radiochemical íon-exchange separation of iodine from tellurium a novel radioiodine-132 generator. ***Instituto de Energia Atômica,*** n.371, 1975.

MATHER, S.J. Radiolabelling of biomolecules. In: THEOBALD, T. (Ed). ***Sampson´s textbook of radiopharmacy.*** 4th Ed. London, U.K., 2011, p. 201-216.

MAUSNER, L.F.; MIRZADEH, S. Reactor production of radionuclides. In: WELCH, M.J.; REDVANLY, C.S. (Ed). ***Handbook of Radiopharmaceuticals***: Radiochemistry and Applications.England, U.K.: John Wiley & Sons Ltd. p.87-118, 2003.

NAZARI, K.; GRANNADI-MARAGHEH, M.; SHAMSAII, M.; KHALAFI, H. A new method for separation of ^{131}I, produced by irradiation of natural uranium. ***Applied radiation and isotopes,*** v.55, p.605-608, 2001.

NEVES, M.; LAMBRECHT, R.M. Radionuclide production for therapy radiopharmaceuticals. ***Appl. Radiat. Isot.,*** v.57, p.657-664, 2002.

NÖLTE, J. ICP ***Emission Spectrometry***: A practical guide. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, 2003.

OLIVEIRA, R., SANTOS, D., FERREIRA, D., COELHO, P., VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. ***Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.*** v. 42, n. 2, p.151-165, 2006.

PHELPS, M.E.; SCHELBERT, H.R.; MAZZIOTTA, J.C.: Positron computed tomography for studies of myocardial and cerebral function. ***Ann Intern Med***. Cap.98, p.339, 1982.

RUTH, T.J. Accelerators available for isotope production. In: WELCH, M.J.; REDVANLY, C.S. (Ed). ***Handbook of Radiopharmaceuticals***: Radiochemistry and Applications.England, U.K.: John Wiley & Sons Ltd, 2003, p.71-86.

SAHA, G.B. ***Fundamentals of Nuclear Pharmacy***. 4a ed. New York, N.Y.: Springer-Verlag, 1998.

SCHINDEWOLF, U. Geochim et Cosmochim Acta, vol.19, p.134 – 138, 1960 apud ABRÃO, A. A rapid radiochemical íon-exchange separation of iodine from tellurium a novel radioiodine-132 generator. ***Instituto de Energia Atômica,*** n.371, 1975.

SCHLYER, D.J. Production of radionuclides in accelerators. In: WELCH, M.J.; REDVANLY, C.S. (Ed). ***Handbook of Radiopharmaceuticals***: Radiochemistry and Applications.England, U.K.: John Wiley & Sons Ltd, 2003, p.1-70.

SCHOLTEN, B.; QAIM, S.M.; STOCKLIN, G. Excitation functions of proton induced nuclear reactions on natural tellurium and enriched ^{123}Te: Production of ^{123}I via the ^{123}Te(p,n)^{123}I-process at a low-energy cyclotron. ***Appl. Radiat. Isot.***, v.40, n.2, p.127-132, 1989.

SEEVERS, R.H.; COUNSELL, R.E..Radioiodination techniques for small organic molecules. ***Chem. Rev.,*** v.82, p. 575-590, 1982.

SMITH, G.W.; REYNOLDS, S.A. Anal. Chimica Acta, vol.12, p.151 – 153, 1955 apud ABRÃO, A. A rapid radiochemical íon-exchange separation of iodine from tellurium a novel radioiodine-132 generator. ***Instituto de Energia Atômica,*** n.371, 1975.

SORANTIN, H.; BILDSTEIN, H. Rapid preparation of carrier free I-131 from neutron-irradiated telluric acid. ***J. Inorg. Nucl. Chem.,*** v. 27, p. 521-526, 1965.

STÖCKLIN, G; QAIM, S.M.; ROSCH, F. The impact of radioactivity on medicine. ***Radiochimica Acta***, v. 70/71, p.249-272, 1995.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. ***Official monographs: USP 30 Iodine, Sodium iodide I 123 Solution.*** Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, NF 25, v.2, p.2371, 2007.

THOM, A. F. **Comunicação pessoal**. 2008. São Paulo-SP.

THRALL, J. H., ZIESSMAN, H. A., ***Medicina Nuclear*****.** 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

UNITED STATES PATENT. G.L. Grummon and M.A. Janik. ***Process for purification of radioiodides.*** US Pat. 5619545. 8 abr. 1997.

UNITED STATES PATENT. J.D.M. Herscheid and F.P. Moet. ***Process for the purification and concentration of radioiodide isotopes.*** US Pat. 6773686/B1. 10 ago. 2004.

VOGEL, A.R.; MENDHAM, J.; DENNEY, R.C.; BARNES, J.D.; THOMAS, M. ***Análise Química Quantitativa***, 6ª Ed., LTC, 2002. Cap. 16, espectroscopia de emissão atômica. P.344-350.

WINTER, J.A. ***The quality control of iodine-123 produced on the harwell variable energy cyclotron United Kingdom Atomic Energy authority***. Harwell, 1980.

ZOLLE, I. Performance and quality control of the ^{99}Mo/^{99m}Tc. In: ZOLLE, I., ***Technetium-99m pharmaceuticals***: preparation and quality control in nuclear medicine. Berlin: Springer, 2007, p.77-94.