

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

**Estudo e desenvolvimento de uma nova metodologia de produção de iodo-125 a partir de xenônio-124 pelo método de ativação neutrônica**

**OSVALDO LUIZ DA COSTA**

**Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações**

**Orientadora: Dra. Maria Elisa C. M. Rostelato**

**SÃO PAULO**

**2015**

Dedico este trabalho,

Ao meu pai, José (In Memoriam),

À minha mãe, Maria,

À minha esposa, Anne, e

À minha filha, Ana Beatriz.

Agradeço,

Ao **Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares** pela oportunidade de execução deste trabalho.

À **Universidade de São Paulo**, na qual eu completo meu ciclo acadêmico com este trabalho, aquela que me propiciou um ambiente agradável e desafiador nas quatro vezes em que fui aluno desta instituição.

À Gerente do Centro de Tecnologia das Radiações, **Dra. Margarida Mizue Hamada** e ao Gerente Adjunto de Produtos e Serviços **MSc. Samir Luiz Somessari**.

À minha orientadora, **Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato**.

Aos meus colegas do Laboratório de Produção de Fontes para Radioterapia, **Dr. Carlos Alberto Zeituni**, **Dr. Anselmo Feher** e **MSc. João Augusto Moura** pela *expertise* neste tema, e pela ajuda providencial e bem-vinda sempre que houve necessidade no decorrer deste trabalho.

Ao colega do Laboratório de Produção de Fontes para a Medicina Nuclear, **MSc. Helio Rissei Nagatomy** pela ajuda no projeto da fonte radioativa planar de iodo-125.

Aos companheiros de pós-graduação e também futuros doutores, **MSc. Daiane Cristini Barbosa de Souza** e **BSc. Rodrigo Tiezzi** pela inestimável ajuda durante os principais experimentos de produção e análise, seja no encapsulamento do gás com nitrogênio líquido, na manipulação de material radioativo na capela de fluxo laminar, nas medições das amostras na câmara de ionização e detector de iodeto ou nos registros, agradeço de coração toda a assistência dispensada ao longo deste trabalho.

Aos colegas de pós-graduação, **MSc. Bruna Teiga Rodrigues**, **MSc. Marcos Antonio Gimenes Benega** e **MSc. Fernando dos Santos Peleias Jr.** por compartilharmos objetivos acadêmicos comuns e com isso ajudarmos a fortalecer o grupo de braquiterapia com mais trabalhos e publicações na área, aos também colegas **MSc. Carla Daruich Souza**, e **MSc. Eduardo Santana de Moura** que mesmo distantes estudando em outros países mantiveram-se próximos ao grupo de braquiterapia.

Aos colegas da Oficina Mecânica do CTR, **Tec. Edinir Antonio Pereira** pela assistência em questões de usinagem e **Tecg. Vagner Fernandes**, que está sempre buscando inspiração numa atmosfera onde o conhecimento

exala, pela ajuda nas montagens e soldas de componentes e dispositivos muito utilizados neste trabalho.

Aos colegas da Proteção Radiológica, **BSc. Francisco Mario Feijó Vasques**, **Tec. Estanislau Borges Vianna** e **Tec. José Laercio de Carvalho** pela disponibilidade e atenção nos aspectos relacionados à manipulação de material radioativo, com a nossa segurança pessoal, do laboratório e do meio ambiente.

Aos colegas da secretaria do Centro de Tecnologia das Radiações, **Claudia Regina Nolla** e **Marcos Cardoso da Silva** pela colaboração e por toda a paciência que dispõem para suportar um ambiente de pesquisa.

Aos colegas da Gerência de Aceleradores Cíclotron, **Dr. Henrique Barcellos de Oliveira**, **Dr. Luiz Carlos do Amaral Sumiya**, **Dr. Valdir Sciani**, **MSc. Hylton Matsuda**, **Tec. Mauro Veiga Fernandes**, **Tec. Clovis dos Santos**, **Tecg. Adilson Guerrero**, **Tec. Tarcisio Souza Alves**, **Tec. Vanderlei Inocêncio Souto**, **Tecg. Antonio Augusto Zanchetta**, e **Tec. Decio Borges de Souza** pela cooperação no fornecimento do gás xenônio enriquecido em xenônio-124, do gás xenônio natural, das válvulas para gases de alta pureza da Swagelok, das conexões Swagelok, dos tubos de aço inox, e eu preciso parar por aqui, senão algum membro da banca examinadora vai sugerir a transferência deste parágrafo para a seção de materiais e métodos.

Ao **Dr. Marcelo Francis Máduar** da Gerência de Metrologia das Radiações, por toda ajuda na análise radionuclídica do iodo, por compartilhar seu laboratório e sua vasta experiência em espectroscopia gama, que colaborou para tornar este trabalho mais valioso como pesquisa acadêmica.

À **Dra. Neuza Taeko Okasaki Fukumori** do Centro de Radiofarmácia, pela disponibilização do laboratório de controle de qualidade dos radiofármacos, pelo compartilhamento do *know-how* adquirido ao longo de décadas de análise radioquímica do iodo na produção de radiofármacos, uma agradecimento especial também para a **Dra. Margareth Mie Nakamura Matsuda** e ao **Tec. Marcelo** que assinam o formulário de controle radioquímico.

Ao colega **BSc. Adilson Abolafio**, do Centro de Radiofarmácia, que carrega consigo o Laboratório de Aferição e Calibração do IPEN, que com sua grande experiência em calibração de medidores de pressão, foi o primeiro a levantar questionamentos sobre o processo de selamento da cápsula de alumínio

(que ele julgava improvável de funcionar), mas também foi o primeiro a me ajudar a testar a estanqueidade dos selamentos, e para a minha felicidade os resultados se sobrepuseram ao ceticismo inicial.

Ao colega **MSc. Enocles Melo de Oliveira**, do Centro de Radiofarmácia pelo fornecimento do medidor e dos sensores de vácuo, sem os quais não seria possível o funcionamento do sistema de carga e descarga do gás.

Ao **MSc. Francisco Jose Breda**, do Centro de Ciência e Tecnologia dos Materiais, pelas sempre produtivas discussões e sugestões sobre o projeto, que quase sempre terminavam com um desenho num guardanapo da lanchonete da Faculdade de Odontologia da USP.

A todos os colegas do Reator Nuclear IEA-R1, que mesmo sem saber, contribuíram de forma incomensurável com este trabalho, os membros do Comitê de Segurança Interna do Reator Nuclear IEA-R1, **Dr. Adolfo Marra Neto**, **Dr. Jose Roberto Berreta**, e todos que assinaram no Pedido de Irradiação no Reator IEA-R1 número 176 de 2015, os senhores **Paulo, Onofre, Iglesias, Julio, Mauro, Davilson, Nohara e Edinir**.

A todos os colegas da Secretaria de Pós-graduação do IPEN, em especial para **MSc. Ana Claudia Martinelli Feher** e **Paulo Albino Balan Junior** por todo o suporte necessário para sobreviver a todas as etapas do doutorado.

A todos os colegas do Centro de Tecnologia das Radiações.

A todas as pessoas que de alguma maneira contribuíram para a execução deste trabalho.

Limitações são fronteiras criadas apenas pela nossa mente.  
Provérbio chinês.

# **ESTUDO E DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA METODOLOGIA DE PRODUÇÃO DE IODO-125 A PARTIR DE XENÔNIO-124 PELO MÉTODO DE ATIVAÇÃO NEUTRÔNICA**

**Oswaldo Luiz da Costa**

## **RESUMO**

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia de produção de iodo-125, que resultou na primeira produção deste radionuclídeo no Brasil. Cápsulas de alumínio foram projetadas, fabricadas e avaliadas para que suportassem condições de pressão, temperatura e fluxo de nêutrons no reator nuclear IEA-R1 do IPEN sem a ocorrência de liberação de material radioativo. Foram projetados, desenvolvidos e fabricados sistemas de carregamento, descarregamento e recuperação dos gases para a manipulação do gás xenônio e do iodo. Foi desenvolvido um novo método de lavagem da cápsula, para dissolução do iodo-125 adsorvido nas paredes, por meio de imersão em banho ultrassônico. Foram irradiadas três cápsulas no reator nuclear IEA-R1, por um período de aproximadamente 60 h contínuas, a um fluxo de nêutrons de  $5,5 \times 10^{13}$  n  $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ . Foi produzido um total de 13,53 GBq (365,73 mCi) de iodo-125, e o único contaminante encontrado foi o radionuclídeo iodo-126. Na análise radioquímica, pelo método de cromatografia em papel ascendente, o iodo-125 em solução de NaOH apresentou percentual de iodeto acima de 98%, superior à exigência da farmacopeia americana para soluções de iodo radioativo que é de 95%. Para a análise radionuclídica foi desenvolvida uma fonte planar, a base de resina epoxídica, para a contagem do iodo-125 em detector de germânio de alta pureza. A correlação entre o iodo-125 e o iodo-126 produzido apresentou valores entre 0,5 e 0,7% após um período de decaimento de 10 d, grau de pureza suficiente para a utilização em técnicas de radioimunoensaio.

# **STUDY AND DEVELOPMENT OF A NEW METHODOLOGY FOR PRODUCTION OF IODINE-125 FROM XENON-124 THROUGH THE METHOD OF NEUTRON ACTIVATION**

**Oswaldo Luiz da Costa**

## **ABSTRACT**

A new methodology of iodine-125 production was developed in this work, performing the first production of iodine-125 in Brazil. Aluminium capsules were designed, manufactured and evaluated to support condition as pressure, temperature and neutron flux in IEA-R1 Nuclear Reactor without releasing radioactive material into reactor pool. It was designed, developed and manufactured systems to load, unload and recover gases to manipulate the xenon gas and the iodine. A new method of capsule rinsing was developed, to dissolve the iodine-125 adsorbed in the walls, using immersion in ultrasonic bath. Three capsules were irradiated in IEA-R1 Nuclear Reactor for approximately 60 h continuous, at a neutron flux of  $5.5 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ . It was produced a total of 13.53 GBq (365.73 mCi) of iodine-125 and the radionuclide iodine-126 was the only contaminant found. In radiochemical analysis, by ascending paper chromatography method, the iodine-125 in NaOH solution presented a percentage over 98%, higher than American pharmacopeia requirements for iodine radioactive solutions which is 95%. A planar source was developed, based on epoxy resin, to iodine-125 radionuclidic analysis in high purity germanium detector. The correlation between iodine-125 and iodine-126 produced showed values between 0.5 and 0.7% after a 10 d decay period, a purity grade enough to apply in radioimmunoassay techniques.



## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
1. INTRODUÇÃO .....	20
2. OBJETIVOS .....	24
2.1 Objetivo geral .....	24
2.2 Objetivos específicos .....	24
2.3 Originalidade .....	24
3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS E REVISÃO DA LITERATURA .....	26
3.1 Xenônio .....	26
3.2 Iodo .....	28
3.3 Rotas de produção do iodo-125 .....	30
3.4 Dados nucleares do iodo-125 .....	33
3.5 Produção de iodo-125 na Hungria .....	37
3.6 Produção de iodo-125 no Uzbequistão .....	42
3.7 Produção de iodo-125 na Universidade do Texas A&M.....	42
3.8 Produção de iodo-125 na Universidade McMaster .....	46
3.9 Produção de iodo-125 na Índia .....	48
3.10 Produção de iodo-125 na Universidade da Califórnia - Davis .....	49
3.11 Patente sobre produção de iodo-125 a partir da irradiação de tório-232 ou urânio-238.....	59
3.12 Patente sobre produção de esferas com iodo-125.....	60
3.13 Patente coreana sobre cápsula de irradiação de xenônio-124 .....	61
4. METODOLOGIA .....	64
4.1 Roteiro de trabalho.....	64
4.1.1 Teste de pressão com nitrogênio .....	68
4.1.2 Teste de pressão com bomba hidráulica manual.....	69
4.1.3 Sistema de carga do gás.....	70
4.1.4 Teste de estanqueidade.....	71
4.1.5 Características do gás xenônio .....	73
4.1.6 Procedimento de fabricação das cápsulas.....	74

4.1.7 Irradiação das cápsulas .....	75
4.1.8 Abertura da cápsula e recuperação do gás.....	75
4.1.9 Lavagem da cápsula .....	77
4.1.10 Análise radioquímica .....	79
4.1.11 Análise radionuclídica .....	80
4.1.12 Procedimento do processo de abertura, lavagem da cápsula e coleta de amostras para análise radionuclídica e radioquímica .....	84
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	86
5.1 Compressão do tubo de alumínio e tratamento térmico.....	86
5.2 Resultados dos testes de pressão .....	87
5.3 Fabricação das cápsulas de alumínio .....	87
5.4 Detecção de vazamento com espectrômetro de massa de hélio .....	88
5.5 Montagem do Sistema de carga de gás e preenchimento das cápsulas com xenônio .....	91
5.6 Irradiação das cápsulas no reator nuclear IEA-R1, radionuclídeos gerados e taxa de dose.....	94
5.7 Montagem do Sistema de abertura da cápsula de alumínio e recuperação do gás .....	97
5.8 Extração do iodo-125 das cápsulas .....	99
5.9 Resultados e discussão da análise radioquímica.....	103
5.10 Fabricação e controle de qualidade das fontes planares .....	107
5.11 Resultados e discussão da análise radionuclídica .....	110
5.12 Comparação entre as produções de iodo-125 .....	116
6. CONCLUSÕES .....	120
7. TRABALHOS FUTUROS .....	122
ANEXO A – Formulário da Análise Radioquímica.....	124
ANEXO B – Relatórios da Análise Radionuclídica .....	126
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	151

## LISTA DE TABELAS

	<b>Página</b>
TABELA 1 – Isótopos de xenônio relevantes para a produção de iodo-125 .....	27
TABELA 2 – Isótopos de iodo relevantes para este trabalho .....	29
TABELA 3 – Histórico do cálculo da seção de choque de captura para nêutrons térmicos do xenônio-124 .....	33
TABELA 4 – Histórico do cálculo da integral de ressonância de captura do xenônio-124 .....	34
TABELA 5 – Histórico do cálculo da seção de choque de captura para nêutrons térmicos do iodo-125 .....	35
TABELA 6 – Histórico do cálculo da integral de ressonância de captura do iodo-125 .....	36
TABELA 7 - Principais emissões do iodo-125 .....	37
TABELA 8 - Atividade específica alcançada e rendimento típico de produção na Hungria .....	38
TABELA 9 - Resultado dos cálculos e experimentos da irradiação de xenônio-124 e a formação de iodo-126 no Uzbequistão .....	42
TABELA 10 – Atividade de Xe-125 e I-125 durante o decaimento na Universidade do Texas A&M .....	44
TABELA 11 - Características dos alvos de xenônio-124 na Universidade da Califórnia - Davis .....	50
TABELA 12 - Estimativa de produção de iodo-125 para um ciclo de irradiação de 8 horas a 1,5 MW, 3,5 dias de decaimento e ~60% de eficiência de extração total na Universidade da Califórnia – Davis .....	51
TABELA 13 - Composição isotópica do xenônio natural e do xenônio enriquecido em xenônio-124 .....	73
TABELA 14 – Características da solução de NaOH utilizada na produção de iodo-125 nas instituições produtoras e em trabalhos publicados .....	78
TABELA 15 – Linhas gama utilizadas na determinação de iodo-125 e iodo-126 ..	84
TABELA 16 – Dados das amostras de cápsulas de alumínio fabricadas com xenônio natural (XEN) e xenônio enriquecido (XEE) em Xe-124 .....	94

TABELA 17 – Características dos núclídeos do gás xenônio e da liga de alumínio irradiados no reator IEA-R1 e seus núclídeos resultantes da reação $n,\gamma$ .....	96
TABELA 18 - Atividade de iodo-125 medida nas amostras irradiadas e atividade calculada para a data de calibração.....	100
TABELA 19 – Resultado da análise radioquímica, por meio da técnica da cromatografia em papel ascendente, do iodo-125 produzido, em solução de NaOH 0,01 M.....	104
TABELA 20 – Atividades e controle de qualidade das fontes planares produzidas com as amostras de iodo-125.....	110
TABELA 21 – Correlação entre o iodo-125 e o iodo-126 produzidos.....	112
TABELA 22 – Características das fontes planares de iodo-125 produzidas.....	113
TABELA 23 – Comparativo das produções de iodo-125 no mundo.....	117

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Página</b>
FIGURA 1 – Semente de iodo-125 .....	22
FIGURA 2 - Quantidade de sementes de iodo-125 fornecidas pelo IPEN, utilizadas em procedimentos de braquiterapia no Brasil .....	23
FIGURA 3 – Função de excitação da reação $^{123}\text{Sb}(\alpha,2n)^{125}\text{I}$ .....	31
FIGURA 4 – Função de excitação da reação $^{124}\text{Te}(d,n)^{125}\text{I}$ .....	31
FIGURA 5 – Funções de excitação das reações $^{125}\text{Te}(p,xn)^{123,124,125}\text{I}$ .....	32
FIGURA 6 - Rota de produção do iodo-125 em reator .....	32
FIGURA 7 – Seção de choque de captura do xenônio-124( $n,\gamma$ ) para a produção do iodo-125 .....	34
FIGURA 8 – Seção de choque de captura do iodo-125 ( $n,\gamma$ ) para a produção de iodo-126 .....	35
FIGURA 9 – Esquema simplificado de decaimento do iodo-125 .....	36
FIGURA 10 – Diagrama de carga do xenônio da Hungria .....	39
FIGURA 11 – Diagrama de destilação seca da Hungria .....	40
FIGURA 12 - Espectro gama do iodo-125 da Hungria .....	40
FIGURA 13 – Esquema proposto para a produção de iodo-125 na Universidade do Texas A&M .....	43
FIGURA 14 – Comparação entre a quantidade de Xe-125 e I-125 ao longo do tempo após a irradiação na Universidade do Texas A&M .....	45
FIGURA 15 – Diagrama do Sistema de Irradiação de iodo-125 na Universidade McMaster .....	46
FIGURA 16 – Diagrama do Sistema de Carga e Descarga do iodo-125 na Universidade McMaster .....	47
FIGURA 17 – Diagrama da <i>hotcell</i> do iodo-125 na Universidade McMaster .....	48
FIGURA 18 – Cápsula selada para irradiação de xenônio no reator Dhruva, Índia .....	49
FIGURA 19 – Unidade de produção de iodo-125 da UC Davis .....	50
FIGURA 20 – Cilindro de irradiação numa instalação de irradiação central na UC Davis .....	52

FIGURA 21 – Parte superior do cilindro de irradiação da UC Davis .....	53
FIGURA 22 – Cilindro de irradiação no interior da blindagem de transporte da UC Davis .....	53
FIGURA 23 – Sistema de transferência, decaimento e recarga do xenônio-125 da UC Davis .....	54
FIGURA 24 – Sistema de recuperação e fracionamento do iodo-125 da UC Davis .....	55
FIGURA 25 - Produção de iodo-125 na UC Davis em função da pressão de carga do Xe-124 no alvo .....	57
FIGURA 26 – Cápsula de irradiação do gás xenônio da UC Davis, com duplo encapsulamento, reutilizável até 11 vezes.....	58
FIGURA 27 – Blindagem de transporte da cápsula de irradiação de Xe-125 para a produção de I-125 na UC Davis .....	59
FIGURA 28 - Sistema de irradiação do xenônio-124 e adsorção do iodo-125 em esferas de zeólitas .....	61
FIGURA 29 – Cápsula de irradiação de xenônio-124 da Coreia.....	62
FIGURA 30 - Produção de iodo-125 a partir de um alvo de xenônio natural ( $\Phi(0)=1 \times 10^{14} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ , t (irradiação)=100 h, t (decaimento)=100 h).....	63
FIGURA 31 - Atividade do iodo-125 e contaminação radionuclídica do iodo-125 como função do tempo de irradiação para diferentes fluxos de nêutrons térmicos .....	63
FIGURA 32 – Projeto da cápsula de alumínio com canal central.....	65
FIGURA 33 – Alicates de cortar vergalhão de 42 polegadas.....	65
FIGURA 34 – Fio da lâmina do alicate de cortar vergalhão modificado.....	66
FIGURA 35 – Cabeçote de compressão hidráulico com bomba hidráulica manual .....	66
FIGURA 36 – Matrizes modificadas do cabeçote de compressão hidráulica .....	67
FIGURA 37 – Canal usinado no tubo de alumínio .....	67
FIGURA 38 – Conexão de dupla anilha de 3/8 de polegada da Swagelok instalada no tubo de alumínio.....	68
FIGURA 39 – Tubo de alumínio preparado para teste.....	68
FIGURA 40 – Teste de pressão com nitrogênio em tubo de alumínio selado.....	69
FIGURA 41 – Teste com bomba hidráulica manual em tubo de alumínio selado .....	70

FIGURA 42 – Diagrama do Sistema de carga de gás em tubo de alumínio .....	72
FIGURA 43 – Detector de vazamentos da Edwards, modelo Spectron 3000 .....	72
FIGURA 44 – Cápsula de irradiação padrão do Reator IEA-R1 com três cápsulas contendo xenônio enriquecido em xenônio-124.....	75
FIGURA 45 – Diagrama do Sistema de abertura das cápsulas de alumínio para recuperação do gás xenônio .....	76
FIGURA 46 – Vista explodida da câmara de vácuo do Sistema de abertura das cápsulas de alumínio e recuperação do gás xenônio .....	77
FIGURA 47 – Porta-cápsulas (A) e banho ultrassônico (B) .....	78
FIGURA 48 – Desenho da fonte radioativa planar projetada para análise radionuclídica do iodo-125 em detector de HPGe.....	81
FIGURA 49 – Detector de germânio de alta pureza coaxial XtRa da Canberra....	82
FIGURA 50 – Curva de eficiência típica comparando os detectores de germânio de alta pureza XtRa e os detectores de germânio de alta pureza convencionais.	82
FIGURA 51 – Curva de calibração de eficiência dual do detector de HPGe, utilizando um padrão de referência de bário-133, para espectrometria gama do iodo-125.....	83
FIGURA 52 – Extremidades da cápsula de alumínio sem apresentar fissura (A) e com fissura na compressão (B).....	86
FIGURA 53 – Tubo de alumínio recozido danificado durante a usinagem.....	87
FIGURA 54 – Cápsula de alumínio contendo xenônio enriquecido em Xe-124, com as duas extremidades seladas e com o canal mediano usinado.....	88
FIGURA 55 – Cápsula de alumínio para irradiação de amostras gasosas (A) e cápsula de irradiação padrão de amostras do Reator IEA-R1 (B) .....	88
FIGURA 56 – Tempo de estabilização do sinal no detector de vazamentos da Edwards .....	89
FIGURA 57 – Taxas de vazamento de hélio de 12 amostras de cápsulas de alumínio .....	90
FIGURA 58 – Taxas de vazamento de hélio de 11 amostras de cápsulas de alumínio aquecidas até 100 °C .....	90
FIGURA 59 – Sistema de carga de gás com cilindro de xenônio natural acoplado .....	92
FIGURA 60 – Sistema de carga de gás com cilindro de xenônio enriquecido em Xe-124 acoplado.....	93

FIGURA 61 – Cápsulas de alumínio fabricadas contendo xenônio natural e xenônio enriquecido em Xe-124.....	93
FIGURA 62 – Sistema de abertura da cápsula de alumínio e recuperação do gás com a câmara de vácuo aberta.....	98
FIGURA 63 – Sistema de abertura da cápsula de alumínio e recuperação do gás montado dentro da capela de fluxo laminar .....	99
FIGURA 64 – Rendimento de obtenção do iodo-123 em função da temperatura de aquecimento para a remoção do iodo-123 das paredes do porta-alvo .....	103
FIGURA 65 - Cromatograma da solução de iodo-125 em NaOH 0,01M.....	105
FIGURA 66 – Transporte da solução de NaOH com iodo-125 para o papel-filtro por meio de pipeta .....	107
FIGURA 67 – Fabricação da fonte planar (A) papel filtro com solução de NaOH com iodo-125 dessecando sobre a base de resina epóxi inserida em molde de silicone, e (B) molde de silicone com resina epóxi recém-vertida curando sobre o papel-filtro e a base.....	108
FIGURA 68 – Fonte planar no molde de silicone após a cura (A), e pronta para medição em detector HPGe após os testes de estanqueidade (B).....	109
FIGURA 69 – Fontes planares produzidas para análise radionuclídica do iodo-125 .....	109
FIGURA 70 – Espectrometria gama da fonte planar de iodo-125 XEE01.002.1 .	111
FIGURA 71 – Espectro gama ampliado do iodo-125 da fonte planar XEE.01.001.3.....	111
FIGURA 72 – Lateral das fontes planares produzidas .....	114
FIGURA 73 – Fontes planares sob luz de fundo destacando as imperfeições ...	115
FIGURA 74 – Curva de decaimento radioativo da amostra XEE01.002.1 com medição da atividade .....	116
FIGURA 75 – Gráfico do decaimento de 1 Ci de iodo-125 com 0,6% de iodo-126, a linha tracejada indica o tempo em que o percentual de impureza atinge 0,005%.....	119



## LISTA DE ABREVIATURAS

- CE** – Comissão Europeia ou Captura Eletrônica
- CNEN** – Comissão Nacional de Energia Nuclear
- CTR** - Centro de Tecnologia das Radiações
- EOB** – End of Bombardment, fim do bombardeamento
- EOP** – End of Processment, fim do processamento
- FAPESP** – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
- HEPA** - High Efficiency Particulate Arresting Air, Filtro de Ar de Alta Eficiência de Retenção de Particulados
- HPLC** – High Performance Liquid Cromatography, Cromatografia a Líquido de Alto Desempenho/Eficiência
- IAEA** – International Atomic Energy Agency, Agência Internacional de Energia Atômica
- IPEN** – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
- JEFF** – Joint Evaluated Fission and Fusion File, Arquivo de Conjunto de Estimativa de Fissão e Fusão
- NEA** - Nuclear Energy Agency, Agência de Energia Nuclear
- OECD** – Organization for Economic Cooperation and Development, Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento
- PET** – Positron Emmission Tomography, Tomografia por Emissão de Pósitron
- RIA** – Radioimmunoassay, radioimunoensaio
- RMB** - Reator Multipropósito Brasileiro
- SPECT** – Single Photon Emission Computed Tomography, Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
- TLC** – Thin Layer Cromatography, Cromatografia de Camada Delgada/Fina
- USFDA** – United States Food and Drug Administration, Administração de Remédios e Alimentos dos Estados Unidos
- USP-NF** - United States Pharmacopeial Convention – National Formulary, Convenção da Farmacopeia dos Estados Unidos – Formulário Nacional

## LISTA DE SÍMBOLOS

a - ano

Al – alumínio

bar – unidade de medida de pressão equivalente a  $10^5$  pascals

b – barn, unidade para área, seção de choque;  $1 \text{ b} = 10^{-28} \text{ m}^2$

Bi – bismuto

Bq – bequerel

$\text{CH}_3\text{I}$  – iodometano, iodeto de metila

Ci – curie

cm – centímetro

cpm – contagens por minuto

Cs – céσιο

Cr - cromo

Cu - cobre

d – dêuteron, dia

EDDI – etilenodiamino dihidriodeto

eV - elétron-volt

Fe – ferro

h - hora

I – iodo

$\text{I}^-$  - iodeto

$\text{IO}_3^-$  - iodato

KI – iodeto de potássio

m – mili, minuto

min - minuto

Mg – magnésio

Mn - manganês

n – nêutron

$\text{N}_2\text{L}$  – nitrogênio líquido

NaI – iodeto de sódio

NaOH – hidróxido de sódio

p – próton

Pa – pascal, unidade de pressão

$\text{PdCl}_2$  - dicloreto de paládio

psi - pound-force per square inch, unidade de pressão

$\text{PtF}_6$  – hexafluoreto de platina

$R_F$  – fator de retenção

s – segundo

Sb – antimônio

Si – silício

Sv – sievert

T3 – tiroxina

T4 - triiodotironina

Te – telúrio

Ti – titânio

TSH – thyroid-stimulating hormone, hormônio estimulante da tireoide

Xe – xenônio

$\text{XeF}_2$  – difluoreto de xenônio

$\text{XeF}_4$  – tetrafluoreto de xenônio

$\text{XeF}_6$  – hexafluoreto de xenônio

$\text{XeO}_2$  – dióxido de xenônio

$\text{XeO}_3$  – trióxido de xenônio

$\text{XeO}_4$  – tetraóxido de xenônio

Zn - zinco

$^{\circ}\text{C}$  – graus Celsius

$\alpha$  – alfa

$\beta$  - beta

$\gamma$  – gama

$\mu$  – mi, micro

$\nu$  – ni, neutrino

$\infty$  - infinito

## 1. INTRODUÇÃO

O radionuclídeo iodo-125 pode ser usado para uma grande variedade de aplicações. Sua versatilidade tem gerado interesse em aplicações de diagnóstico e terapia, como exemplo pode-se citar sua aplicação em pesquisa de radiofármacos, conjuntos de diagnóstico *in vitro*, utilizados em radioimunoensaio, procedimentos para estimar a concentração nanomolar de biomoléculas, como hormônios e drogas, em matrizes biológicas complexas, como uma fonte para dispositivos de densitometria óssea, iodação de proteínas, terapia por elétrons Auger, e a terapia por implante de sementes para o tratamento do câncer de próstata, cerebral e oftálmico (IAEA, 2011; NORDION, 2015; VENKATESH; BANERJEE, 2007).

Todos os produtos, comercializados no Brasil, que possuem o iodo-125 como base, são importados de outros países, pois não existe uma produção nacional do iodo-125. Como principais fabricantes mundiais do iodo-125 e produtos relacionados é possível citar a MDS Nordion, a MCMMASTER, ambas do Canadá, e a PerkinElmer (NORDION, 2015; MCMMASTER, 2015; PERKINELMER, 2015), há também produtores locais como a Universidade da Califórnia – Davis nos Estados Unidos, a Izotop na Hungria e o Bhabha Atomic Research Center na Índia (UCDAVIS, 2015; IZOTOP, 2015; VENKATESH; BANERJEE, 2007; IAEA, 2006).

É possível dividir as aplicações do iodo-125 em dois tipos:

- Uso em laboratório; e
- Uso clínico.

O iodo-125 produzido para utilização em pesquisas laboratoriais apresenta pureza radioquímica superior a 95% e pureza radionuclídica maior ou igual a 99,1%, a quantidade de iodo-126 deve ser de no máximo 0,9%, como o fabricado pela Izotop da Hungria (IAEA, 2003). A PerkinElmer que também comercializa iodo-125 para uso laboratorial apresenta seu produto com pureza radioquímica de 99,0% e pureza radionuclídica de 99,95%, com o nível do contaminante iodo-126 menor do que 0,04% (PERKINELMER, 2015).

A utilização do iodo-125 no corpo humano, em procedimentos médicos de diagnóstico ou tratamento, como a terapia por elétrons Auger e o uso de sementes de iodo-125 em braquiterapia, está submetida à legislação e normas dos países que executam estes procedimentos, como a USP-NF (United States Pharmacopeial Convention – National Formulary) e a European Pharmacopoeia, que estabelecem a normatização sobre produtos medicinais. As sementes de iodo-125 são considerados dispositivos médicos, e seu uso é regulado por órgãos como o USFDA (United States Food e Drug Administration) e a Comissão Europeia (USP-NF, 2015; EP, 2014; USFDA, 2015; EC, 2015). Na produção de iodo-125 para uso no corpo humano são exigidos padrões de qualidade mais rigorosos, estes padrões estão estabelecidos em regulamentações como a 21CFR892.5730 do USFDA, que trata das fontes de braquiterapia com radionuclídeo, e a Diretiva Europeia 93/42/EEC sobre dispositivos médicos (USFDA, 2015; EC, 2015). Dos fabricantes que produzem o iodo-125 ultrapuro se destacam as canadenses Nordion e McMaster, que apresentam as seguintes características de pureza radionuclídica:

McMaster	Nordion
Iodo-125 > 99,9%	Iodo-125 ≥ 99,9%
Iodo-126 < 0,005%	Iodo-126 ≤ 0,005%
Césio-134 < 0,0001%	Cs-134 + Cs-137 ≤ 0,0001%
Césio-137 < 0,0001%	

No Brasil, a Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN, por meio do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, importa e distribui sementes de iodo-125 (FIG. 1), para clínicas e hospitais em todo território nacional, para o tratamento do câncer conhecido como braquiterapia intersticial, na qual uma pequena fonte radioativa de iodo-125 é implantada dentro do volume do tumor, ou muito próxima a ele (IPEN, 2015).

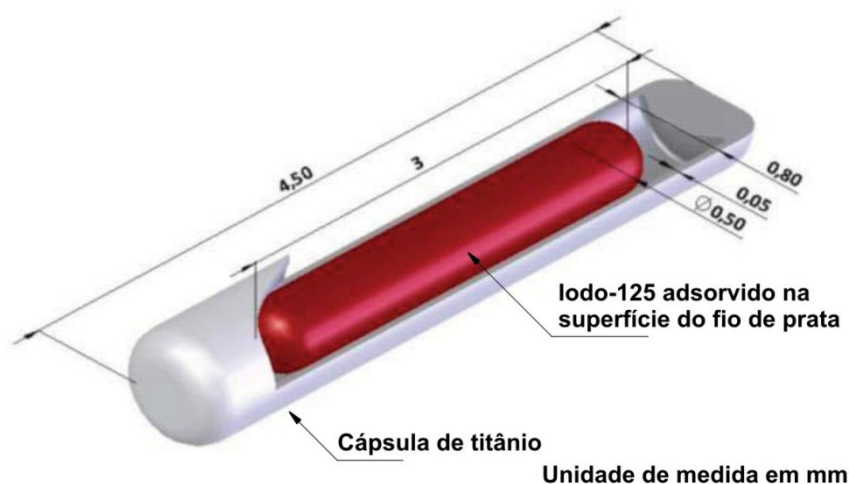


FIGURA 1 – Semente de iodo-125

A braquiterapia intersticial concorre com outras modalidades de tratamento como: prostatectomia (remoção cirúrgica da próstata), teleterapia (feixe externo de radiação), crioterapia (congelamento do tumor) e ablação por radiofrequência (queima do tumor) (VIGNERI et al., 2010).

No Brasil o uso de braquiterapia para o tratamento de câncer de próstata consolidou-se, conforme mostra a FIG. 2, com a quantidade de sementes de iodo-125 comercializadas oscilando no intervalo entre 25 e 40 mil sementes nos últimos anos.

Atualmente as sementes são fornecidas pela empresa norte-americana Oncura, uma subsidiária da General Electric Healthcare, o preço do tipo de semente mais consumido (a Rapid Strand, que é vendida em cordões de 10 sementes) é de US\$ 233,71/cordão, o preço no mercado nacional, controlado pela Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN é de R\$ 1442,30/cordão (não estão inclusos os custos do transporte nacional e internacional). O custo elevado das sementes de iodo-125 no Brasil limita o uso da braquiterapia para o tratamento do câncer de próstata, pois cada implante utiliza em torno de 100 sementes, e estes têm sido realizados apenas em hospitais e clínicas particulares. O faturamento com sementes de iodo-125 no ano de 2014 no Brasil foi de aproximadamente R\$ 2,6 milhões (CNEN, 2015).

Com o intuito de diminuir os custos deste procedimento médico e viabilizar sua disponibilidade para hospitais da rede pública de saúde foi feito um estudo e desenvolvido uma nova tecnologia de fabricação de sementes de iodo-125 (ROSTELATO, 2005; ZEITUNI, 2012).

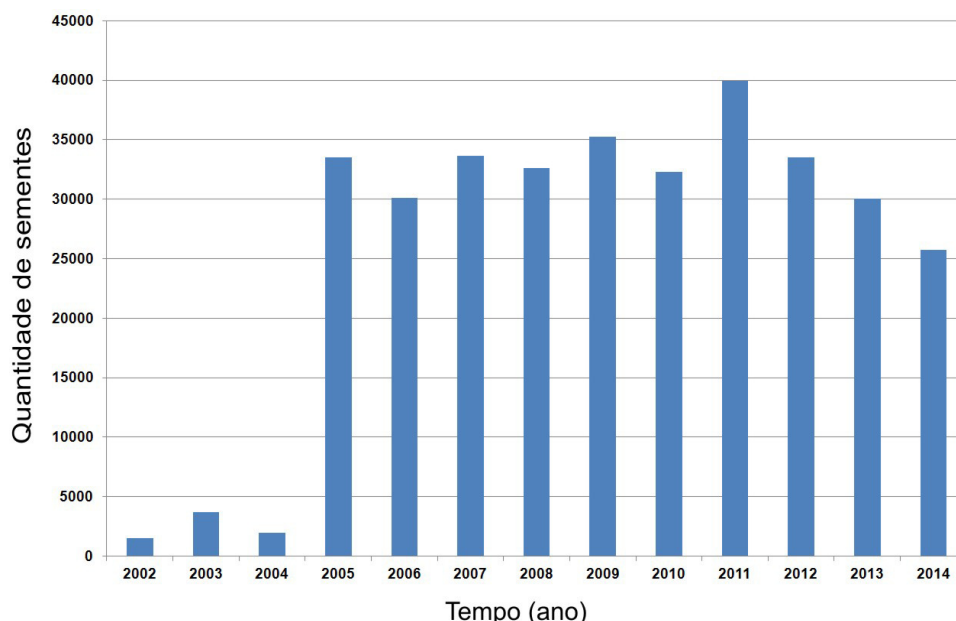


FIGURA 2 - Quantidade de sementes de iodo-125 fornecidas pelo IPEN, utilizadas em procedimentos de braquiterapia no Brasil

Encontra-se em fase de implantação no Centro de Tecnologia das Radiações – CTR do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN, o Laboratório de Produção de Sementes de Iodo-125, um projeto que foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (processo 2001/04768-3), e pelo IPEN, além disso, outros estudos sobre o tema também seguiram paralelamente à implantação do laboratório, como o desenvolvimento de processos de soldagem das sementes (FEHER, 2006), a dosimetria de fontes de iodo-125 (ZEITUNI, 2008), o controle de qualidade no processo de produção de fontes seladas (MOURA, 2009), e a fixação do iodo-125 em substrato de prata (SOUZA, 2012).

Para fechar o ciclo de nacionalização deste produto, torna-se necessário também a produção nacional do iodo-125, pois a grande produtora mundial, a MDS Nordion, tem estado recentemente no centro da grande crise mundial de fornecimento de radioisótopos, devido a problemas em seus reatores produtores de radionuclídeos que, apesar da idade avançada, ainda são os maiores responsáveis pela produção mundial de radioisótopos. O iodo-125 é fabricado em poucos lugares do mundo, que disponham de um reator nuclear com um alto fluxo de nêutrons, e equipe técnica que domine o *know-how* da produção.

## 6. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia de produção de iodo-125, que resultou na primeira produção deste radionuclídeo no Brasil. Foi desenvolvido e avaliado um recipiente de alumínio, para encapsulamento de amostras gasosas, para irradiação em reator nuclear. Este recipiente obedece aos limites de liberação para fontes radioativas seladas de conteúdo lixiviável ou gasoso da norma ISO 9978 (1992). Baseado nos testes de vazamento, a cápsula foi aprovada pelo Comitê de Segurança Interno do Reator IEA-R1, para irradiação de amostras gasosas até um bar de pressão no reator IEA-R1.

Foi desenvolvido um Sistema de carga de gás em cápsulas de alumínio estanques, este sistema permite o carregamento do gás na pressão adequada na cápsula, e posterior recuperação do gás residual do sistema de volta ao cilindro.

Foi desenvolvido um Sistema de abertura da cápsula de alumínio e recuperação do gás que atua como blindagem e, também protege o operador da incorporação de gases radioativos provenientes da cápsula.

Foi desenvolvido um novo método de dissolução em NaOH do iodo-125 que fica adsorvido nas paredes da cápsula, utilizando-se a aplicação direta da solução de NaOH dentro da cápsula, com posterior imersão em banho ultrassônico.

Foram irradiadas três cápsulas de alumínio, contendo o gás xenônio enriquecido em Xe-124, no reator IEA-R1, consumando a primeira produção de iodo-125 do Brasil, estas cápsulas produziram um total de 13,53 GBq (365,73 mCi) de iodo-125, com um grau de contaminação entre 0,5 e 0,7% de iodo-126. As demais cápsulas serão irradiadas em experimentos futuros.

Foi desenvolvida uma fonte planar de iodo-125, a base de resina epóxi, para leitura em detector de HPGe, que obedece aos limites de liberação de fontes radioativas seladas da norma ISO 9978 (1992).

Foi demonstrado que é possível a produção do radionuclídeo iodo-125 no reator IEA-R1 do IPEN, e que, por meio da relação entre a quantidade de



material alvo e o período de irradiação e de decaimento, é possível planejar a quantidade do produto final e o nível do contaminante iodo-126, para atender às necessidades específicas do produto final. A utilização de filtros de retenção de iodo logo após a irradiação também colabora para a diminuição do contaminante.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUKAYUMOV, M. N.; ABDULAKHATOV, P.; ABDUSALYAMOV, N. N.; TILLAEV, T. S.; RIKHSIEV, A. Z.; YAKUSHEV, V. P. Optimization of the process for preparing high-purity carrier-free Na<sup>125</sup>I. **Radiochemistry**, v. 46, n. 3, p. 287-289, 2004.

ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Alumínio e suas ligas – Classificação**. Rio de Janeiro: ABNT, 2000. (NBR 6834).

ALBERT, J. B.; AUGER, M.; AUTY, D. J.; BARBEAU, P. S.; BEAUCHAMP, E.; BECK, D.; BELOV, V.; BENITEZ-MEDINA, C.; BONATT, J.; BREIDENBACH, M.; BRUNNER, T.; BURENKOV, A.; CAO, G. F.; CHAMBERS, C.; CHAVES, J.; CLEVELAND, B.; COOK, S.; CRAYCRAFT, A.; DANIELS, T.; DANILOV, M.; DAUGHERTY, S. J.; DAVIS, C. G.; DAVIS, J.; DEVOE, R.; DELAQUIS, S.; DOBI, A.; DOLGOLENKO, A.; DOLINSKI, M. J.; DUNFORD, M.; FAIRBANK JUNIOR, W.; FARINE, J.; FELDMEIER, W.; FIERLINGER, P.; FRANCO, D.; FUDENBERG, D.; GIROUX, G.; GORNEA, R.; GRAHAM, K.; GRATTA, G.; HALL, C.; HALL, K.; HARGROVE, C.; HERRIN, S.; HUGHES, M.; JIANG, X. S.; JOHNSON, A.; JOHNSON, T. N.; JOHNSTON, S.; KARELIN, A.; KAUFMAN, L. J.; KILLICK, R.; KRAVITZ, S.; KUCHENKOV, A.; KUMAR, K. S.; LEONARD, D. S.; LEONARD, F.; LICCIARDI, C.; MACLELLAN, R.; MARINO, M. G.; MONG, B.; MONTERO D'IEZ, M.; MOORE, D.; NELSON, R.; O'SULLIVAN, K.; ODIAN, A.; OSTROVSKIY, I.; OUELLET, C.; PIEPKE, A.; POCAR, A.; PRESCOTT, C. Y.; RIVAS, A.; ROWSON, P. C.; ROZO, M. P.; RUSSELL, J. J.; SABOUROV, A.; SINCLAIR, D.; SKARPAAS, K.; SLUTSKY, S.; STEKHANOV, V.; STRICKLAND, V.; TARKA, M.; TOLBA, T.; TOSI, D.; TWELKER, K.; VOGEL, P.; VUILLEUMIER, J. -L.; WAITE, A.; WALTON, J.; WALTON, T.; WEBER, M.; WEN, L. J.; WICHOSKI, U.; WODIN, J.; WRIGHT, J. D.; YANG, L.; YEN, Y.-R.; ZELDOVICH, O. Y.; ZHAO, Y. B.. Improved measurement of the  $2\nu\beta\beta$  half-life of <sup>136</sup>Xe with the EXO-200 detector. **Physical Review C**, v.89, n. 015502, p. 1-29, 2014.

ALVORD, C. W.; WILLIAMSON, A. C.; GRAVES, T. L.; ZIGLER, S. S. Design, test and widespread implementation of a compact kilo-Watt fluoride ion target. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B**, v. 241, p. 708-712, 2005.

ASM International. **ASM Handbook v. 2: Properties and selection: nonferrous alloys and special-purpose materials**. ASM International Handbook Committee, 1990.

AVILA-RODRIGUES, M. A.; WILSON, J. S.; MCQUERRIE, S. A. A quantitative and comparative study of radionuclidic and chemical impurities in water samples irradiated in a niobium target with Havar vs. Niobium-sputtered Havar entrance foils. **Applied Radiation and Isotopes**, 2008. Disponível em: <doi:10.1016/j.apradiso.2008.04.016>. Acesso em: 3 jul. 2015.

BARTLETT, N. **The Noble Gases**. Chemical & Engineering News. American Chemical Society, 2003. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/cen/80th/noblegases.html>>. Acesso em: 19 out. 2015.

BASTIAN, T.; COENEN, H. H.; QUAIM, S. M. Excitation functions of  $^{124}\text{Te}(d,xn)^{124,125}\text{I}$  reaction from threshold up to 14 MeV: comparative evaluation of nuclear routes for production of  $^{124}\text{I}$ . **Applied Radiation and Isotopes** v. 55, p. 303-308, 2001.

BENEGA, M. A. G.; NAGATOMI, H. R.; ROSTELATO, M. E. C. M.; KARAN JR., D.; PELEIAS JR., F. S.; SOUZA, C. D.; TIEZZI, R.; RODRIGUES, B. T. Development of radioactive sealed sources in epoxy matrix. In: INTERNATIONAL NUCLEAR ATLANTIC CONFERENCE – INAC 2013, Nov. 24-29, 2013, Recife. **Proceedings...** São Paulo: ABEN, 2013. Disponível em: <<https://www.ipen.br/biblioteca/2013/inac/19475.pdf>>. Acesso em: 24 ago. 2015.

BOUSSOUFI, M.; FLOCHINI, R. G.; LAGUNAS-SOLAR, M. C.; LIU, H. B.; STEINGASS, W. G. Development of a Large-Scale Iodine-125 Production System at UC Davis/MNRC. In: ISOTOPES FOR MEDICINE AND INDUSTRY – ANS TOPICAL MEETING, Jun. 9 – 12, 2008, Anaheim. **Proceedings...** Anaheim: ANS, 2008. p. 905 – 906. Disponível em: <<http://escholarship.org/uc/item/2zs5039m>>. Acesso em: 23 fev. 2012.

BRESESTI, M.; CAPPELLANI, F.; DEL TURCO, A. M.; ORVINI, E. The thermal neutron capture cross-section and resonance capture integral of  $^{124}\text{Xe}$ . **J. Inorg. Nucl. Chem.** v. 26, p. 9-14, 1964.

CANBERRA **High-purity Germanium (HPGe) Detectors – Extended Range Coaxial Ge Detectors (XtRa)**. Disponível em: <<http://www.canberra.com/products/detectors/germanium-detectors.asp>>. Acesso em: 03 jul. 2015.

CMR – **Center of Molecular Research**. Disponível em: <<http://www.isotope-cmr.com/>>. Acesso em: 01 jul. 2015.

CNEN - COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **CNEN-NN-3.01 Diretrizes básicas de proteção radiológica**. CNEN, 2005.

CNEN - COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Receita de Produtos e Serviços Relatório 2014**. Coordenação Geral de Planejamento e Avaliação/Divisão Comercial. Fev. 2015. Disponível em: <<http://intranet.sede/documentos/receita/Relatorio-2014-Receita-de-Produtos-e-Servicos.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2015.

EC – European Commission. **Medical Devices**. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/index_en.htm)>. Acesso em: 21 jul. 2015.

EP – European Pharmacopoeia 8.0. EDQM, 2014.

EZIP – ECKERT & ZIEGLER ISOTOPE PRODUCTS. **Eckert & Ziegler Reference & Calibration Sources Product Information**. Disponível em: <[http://www.ezag.com/fileadmin/ezag/user-uploads/isotopes/isotopes/Isotrak/isotrak-pdf/Product\\_literature/EZIPL/EZIP\\_catalogue\\_reference\\_and\\_calibration\\_sources.pdf](http://www.ezag.com/fileadmin/ezag/user-uploads/isotopes/isotopes/Isotrak/isotrak-pdf/Product_literature/EZIPL/EZIP_catalogue_reference_and_calibration_sources.pdf)>. Acesso em: 21 ago. 2015.

FEHER, A. **Desenvolvimento de procedimento utilizando processo de soldagem plasma para confecção de sementes de  $^{125}\text{I}$** . 2006. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

FIRESTONE, R. B.; SHIRLEY, V.S.; CHU, S. Y. F.; BAGLIN, C. M.; ZIPKIN, J. **Table of Isotopes CD ROM Edition**. Wiley-Interscience, 1996.

HAN, B. **Measurements of true leak rates of MEMS packages**. Sensors, v. 12, p. 3082-3104, 2012.

HOHN, A.; NORTIER, F. M.; SCHOLTEN, B.; van der WALT, T. N.; COENEN, H. H.; QUAIM, S. M. Excitation functions of  $^{125}\text{Te}(p,xn)$ -reactions from their respective thresholds up to 100 MeV with special reference to the production of  $^{124}\text{I}$ . **Applied Radiation and Isotopes** v. 55, p. 149-156, 2001.

HOUAISS Dicionário Eletrônico. Versão monousuário 3.0. Instituto Antonio Houaiss. Objetiva, 2009.

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY **IAEA-TECDOC-1340 Manual for reactor produced radioisotopes**. Vienna, Austria: IAEA, 2003.

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY **IAEA-TECDOC-1512 Production techniques and quality control of sealed radioactive sources of palladium-103, iodine-125, iridium-192 and ytterbium-169**. Vienna, Austria: IAEA, 2006.

IAEA - INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY **Technical Reports Series n. 473 Nuclear Data for the Production of Therapeutic Radionuclides**. Technical editors: Quaim, S. M., Tárkányi, F., Capote, R. Vienna, Austria: IAEA, 2011.

IPEN - INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. Produtos e serviços comercializados pelo IPEN. Disponível em: <[https://www.ipen.br/portal\\_por/conteudo/institucional/arquivos/ipen-produtos\\_servicos\\_comercializados.doc](https://www.ipen.br/portal_por/conteudo/institucional/arquivos/ipen-produtos_servicos_comercializados.doc)>. Acesso em: 19 out. 2015.

ISO - INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **Radiological protection - Sealed radioactive sources – Leak test methods**. Feb. 15, 1992. (ISO 9978-1992).

ISO - INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **Radiation protection - Sealed radioactive sources – General requirements and classification**. Feb. 15, 2012. (ISO 2919-2012).

ISOTOPE Browser. IAEA Nuclear Data Section, para sistema operacional Android, versão 1.5.0.2. International Atomic Energy Agency, 2015. Disponível em: <<https://play.google.com/store/apps/details?id=iaea.nds.nuclides&hl=pt-BR>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

ITO, S.; SAKANE, H.; DEJI, S.; SAZE, T.; NISHIZAWA, K. Radioactive byproducts in [ $^{18}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O used to produce  $^{18}\text{F}$  for [ $^{18}\text{F}$ ]FDG synthesis. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 64, p. 298-305, 2006.

IZOTOP. *High purity  $^{125}\text{I}$  sodium iodide solution for labeling*. Disponível em: <<http://www.izotop.hu/pdf/ragyo/irb41a.pdf>>. Acesso em: 6 mar. 2015.

JOHNSON, R. R.; WATT, R.; KOVAC, B.; ZYUZIN, A.; VAN LIER, E.; ERDMAN, K. L.; GYLES, W.; SABAUDUC, V.; MACQUERRIE, S. A.; WILSON, J.; BLACKHOUSE, C.; GELBART, W.; KUO, T. Advances in intense beams, beam delivery, targetry, and radiochemistry at advanced cyclotrons systems. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, v. 261, p. 803-808, 2007.

KAERI - KOREA ATOMIC ENERGY RESEARCH INSTITUTE. Heon Il Kim, Ui Jae Park, Byung Jin Jun, Hyon Soo Han. *Internal circulating irradiation capsule for iodine-125 and method for producing iodine-125 using same*. US Pub. 2006/0126774, 18 May 2005, 15 Jun. 2006.

KAR, A. *Novel  $^{125}\text{I}$  production and recovery system*. 2007. Dissertation (Master of Science) – Texas A&M University, Texas.

KLEINBERG, J.; COWAN, G. A. *The Radiochemistry of Fluorine, Chlorine, Bromine and Iodine*. Washington, DC: Department of Commerce, 1960.

LAGUNAS-SOLAR, M. *UC Davis MNRC iodine-125 production, Accident analysis, On-site target transfer process*. NRC/UC Davis Public Meeting, 18 Dec. 2012. Disponível em: <<http://pbadupws.nrc.gov/docs/ML1234/ML12348A155.pdf>>. Acesso em: 11 ago. 2015.

LIDE, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Boca Raton, FL: CRC, 2006.

MARENGO, M.; LODI, F.; MAGI, S.; CICORIA, G.; PANCALDI, D.; BOSCHI, S. Assessment of radionuclidic impurities in 2- [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([ $^{18}\text{F}$ ]FDG) routine production. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 66, p. 295-302, 2008.

MARTINHO, E.; NEVES, M. A.; FREITAS, M. C.  $^{125}\text{I}$  Production: Neutron Irradiation Planning. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* v. 35, n. 10, p. 933-938, 1984.

MCMMASTER University. *Radioisotopes Iodine-125*. Disponível em: <<http://mnr.mcmaster.ca/index.php/services/radioisotopes-.html>>. Acesso em: 27 mar. 2015.

MCMASTER University. Scott Bradley Hassal. **Method and apparatus for production of radioactive iodine**. US 5633900, 27 May 1997.

MCMASTER University. Scott Bradley Hassal. **Method and apparatus for production of radioactive iodine**. US 5867546, 2 Feb. 1999.

MCMASTER University. Scott Bradley Hassal. **Method and apparatus for production of radioactive iodine**. US 6056929, 2 May 2000.

MIRZADEH, S.; MAUSNER, L. F.; GARLAND, M. A. Reactor-Produced Medical Radionuclides. In: RÖSCH, F.; VÉRTES, A.; NAGY, S.; KLENCZSÁR, Z. **Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Sciences**. Dordrecht, The Netherlands, 2003. p. 1-44. v. 4: .Handbook of Nuclear Chemistry.

MOURA, J. A. **Estudo e desenvolvimento de metodologia para o controle de qualidade em processo de produção de fontes seladas de iodo-125 para aplicação em braquiterapia**. 2009. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

MUGHABGHAB, S. F. **Thermal Neutron Capture Cross Sections, Resonance Integrals and g-Factors**, INDC(NDS)-440, IAEA, Vienna, 2003. Disponível em: <<http://www-nds.iaea.org/publications/indc/indc-nds-0440.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

MYERS, W. G. Radioiodine-125 in Biomedicine: 1959 – 1984. **J. Nucl. Med.** v. 25, p. 1389-1391, 1984.

NORDION. **I-125 Fact Sheet**. Disponível em: <[http://www.nordion.com/wp-content/uploads/2014/10/MI\\_Iodine-125\\_Solution\\_Canada.pdf](http://www.nordion.com/wp-content/uploads/2014/10/MI_Iodine-125_Solution_Canada.pdf)>. Acesso em: 4 mar. 2015.

NUCLEAR Data Services – International Atomic Energy Agency: banco de dados. Disponível em: <<https://www-nds.iaea.org/>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

PARMA, E. J. **I-125 Production Assembly Design Specifications and Operating Theory**. Relatório não publicado. Sandia National Laboratories, Albuquerque, NM, 27 Oct., 1999. Apud Kar, 2007.

PERKINELMER. **Iodine-125 Radionuclide**. Disponível em: <<http://www.perkinelmer.com/Catalog/Family/ID/Iodine125%20Radionuclide%20Family>>. Acesso em: 4 mar. 2015.

ROBERTSON, R.. **Method for making iodine-125 loaded substrates for use in radioactive sources**. CA 2261444, 11 Feb. 1999.

ROSTELATO, M. E. C. M. **Estudo e desenvolvimento de uma nova metodologia para confecção de sementes de iodo-125 para aplicação em braquiterapia**. 2005. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

SOUZA, C. D. **Comparação entre métodos de fixação do iodo radioativo em substrato de prata para confecção de fontes utilizadas em braquiterapia.**

2012. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

STABIN, M. Nuclear Medicine Dosimetry. **Phys. Med. Biol.** v. 51 p. R187-R202, 2006.

STANG, P. J.. **Iodine.** Chemical & Engineering News. American Chemical Society, 2003. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/cen/80th/iodine.html>>. Acesso em: 19 out. 2015.

SUMIYA, L. C. A.; SCIANI, V. Evaluation of irradiation parameter of enriched  $^{124}\text{Xe}$  target for  $^{123}\text{I}$  production in cyclotrons. **Applied Radiation and Isotopes** v. 66, p. 1337-1340, 2008.

SUMIYA, L. C. A. **Estudo de parâmetros relevantes na irradiação de  $^{124}\text{Xe}$ , visando a otimização na obtenção de  $^{123}\text{I}$  ultra puro no ciclotron Cyclone 30 do IPEN-CNEN/SP.** 2006. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

SWAGELOK Company. **Tubing data.** 2014. Disponível em: <<http://www.swagelok.com/downloads/webcatalogs/EN/MS-01-107.PDF>>. Acesso em: 19 out. 2015.

UDDIN, M. S.; HERMANNE, A.; SUDÁR, S.; ASLAM, M. N.; SCHOLTEN, B.; COENEN, H.H.; QAIM, S. M. Excitation functions of  $\alpha$ -particle induced reactions on enriched  $^{123}\text{Sb}$  and  $^{\text{nat}}\text{Sb}$  for production of  $^{124}\text{I}$ . **Applied Radiation and Isotopes** v. 69, p. 699-704, 2011.

UCDAVIS - University of California - Davis. Lagunas-Solar, M. C., Steingass, W. G., Liu, H. B., Boussoufi, M. **Iodine 125 production system and method.** WO 2011/063355 A2, 26 May 2011.

UCDAVIS - University of California - Davis. **Neutron Irradiation.** Disponível em: <<http://mnrc.ucdavis.edu/isotopeproduction.html>>. Acesso em: 6 mar. 2015.

USDOE – United States Department of Energy. Saed Mizardeh, Richard M. Lambrecht. **Method for simultaneous preparation of radon-211, xenon 125, xenon-123, astatine-211, iodine-125 and iodine-123.** US 4664869, 12 May 1987.

USFDA – United States Food and Drug Administration. **Medical Devices.** Disponível em: <<http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>>. Acesso em: 21 jul. 2015.

USNRC – United States Nuclear Regulatory Commission. Disponível em: <<http://www.nrc.gov/>>. Acesso em: 11 ago. 2015.

USP-NF – United States Pharmacopeia - National Formulary. The United States Pharmacopeial Convention, 2015.

VENKATESH, M.; BANERJEE, S. ***I-125 Story***. Chemical Sciences & Engineering – BARC Highlights, p. 18 – 19. Bhabha Atomic Research Centre, Mumbai, Índia – 2007. Disponível em: <[http://www.barc.gov.in/publications/eb/golden/chemical/toc/chapter3/3\\_2.pdf](http://www.barc.gov.in/publications/eb/golden/chemical/toc/chapter3/3_2.pdf)>. Acesso em: 4 mar. 2015.

VIGNERI, P.; HERATI, A. S.; POTTERS, L. The second decade of prostate brachytherapy: evidence and cost based outcomes. ***Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations***, v. 28, p. 86-90, 2010.

ZEITUNI, C. ***Dosimetria de fontes de iodo-125 aplicadas em braquiterapia***. 2008. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo.

ZEITUNI, C. A.; SOUZA, C. D.; MOURA, E. S.; SAKURABA, R. K.; ROSTELATO, M. E. C. M.; FEHER, A.; MOURA, J. A.; SOMESSARI, S.; COSTA, O. L. Theoretical, Manufacturing and Clinical Application Aspects of a Prostate Brachytherapy I-125 Source in Brazil. In: Dr. Kazushi Kishi (Ed.). ***Brachytherapy***. ISBN: 978-953-51-0602-9, InTech, 2012. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/brachytherapy/theoretical-manufacturing-and-clinical-application-aspects-of-a-prostate-brachytherapy-i-125-source>>. Acesso em: 28 fev. 2013.