

BR 71.2777
1115 BR -- 2803

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**ESTUDO PARA A PREPARAÇÃO DE TÁLIO-201 PELA IRRADIAÇÃO DE
MERCÚRIO COM PRÓTONS. APLICAÇÃO DA TÉCNICA DE CROMATOGRAFIA
DE EXTRAÇÃO NA SEPARAÇÃO DE TÁLIO DO MERCÚRIO.**

LIZETE FERNANDES



**Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do Grau de Doutor
em Tecnologia Nuclear.**

Orientadora: Dr^ª Constância Pagano Gonçalves da Silva

SÃO PAULO

1990

Aos meus pais,
irmãos e
amigos.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Claudio Rodrigues, Superintendente do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP), e ao Dr. Roberto Fulfaro, Diretor da Diretoria de Aplicações de Técnicas Nucleares - "T" pela oportunidade concedida para a realização desta tese.

À Dra. Constância Pagano Gonçalves da Silva, Chefe do Departamento de Processamento - "TP", pela orientação, pelo apoio e pelos conhecimentos transmitidos durante a execução deste trabalho.

Ao Eng^o Haroldo Taurian Gasiglia, Chefe da Divisão de Radioisótopos - "TPI" pela facilidade oferecida para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao pessoal da Divisão de Operação de Irradiadores - "TEO" e da Divisão de Controle - "TPC" pela colaboração na execução deste trabalho.

Aos colegas da Divisão de Radioisótopos - "TPI" e da Divisão de Radiofarmácia - "TPF" que de uma forma ou de outra contribuíram para a realização desta tese.

ESTUDO PARA A PREPARAÇÃO DE TÁLIO-201 PELA IRRADIAÇÃO DE MERCÚRIO COM PRÓTONS. APLICAÇÃO DA TÉCNICA DE CROMATOGRAFIA DE EXTRAÇÃO NA SEPARAÇÃO DE TÁLIO DO MERCÚRIO.

Lizete Fernandes

RESUMO

O radioisótopo ^{201}Tl é usado em Medicina Nuclear para identificar áreas de isquemia ou infarto. Ele tem sido obtido em ciclotron pelo chamado método indireto, por meio do decaimento de seu precursor, ^{201}Pb , ou pelo método direto, pela irradiação de mercúrio com dêuterons ou prótons.

O método comumente usado para a preparação de ^{201}Tl é o método indireto, segundo a reação nuclear: $^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb} \longrightarrow ^{201}\text{Tl}$ que necessita de prótons com energia de cerca de 28 MeV. Pelo fato do ciclotron CV-28 instalado no IPEN-CNEN/SP possuir prótons com energia máxima de 24 MeV, estudaram-se as condições de irradiação de pastilhas de óxido de mercúrio natural e gotas de mercúrio metálico natural com prótons incidentes de 19 a 24 MeV. Obteve-se um rendimento de ^{201}Tl de cerca de 10 MBq/ $\mu\text{A h}$ no final da irradiação de alvo de mercúrio metálico de aproximadamente 6 MeV de espessura com prótons incidentes de 19 MeV.

Para a separação química de tálio do mercúrio, utili
zou-se coluna cromatográfica contendo pó de Voltalef impregna
do com TBP/ciclohexano.

Determinou-se a retenção de $^{201}\text{Tl}^{+3}$ de solução de HCl
2N; e a eluição de $^{201}\text{Tl}^{+1}$ com solução aquecida e com solução
sem aquecimento de cloridrato de hidrazina 10% e de cloridra
to de hidroxilamina 10% preparadas em meio NaOH 2N. Usou-se
também como eluente do $^{201}\text{Tl}^{+1}$ soluções de cloridrato de hi
drazina de várias concentrações e água destilada. Os rendimen
tos de eluição foram de 95%, aproximadamente.

Preparou-se a solução final de $^{201}\text{TlCl}$ que foi submeti
da aos controles de qualidade: radionuclídeo, radioquímico ,
químico, microbiológico, biológico e ao ensaio de toxicidade
para garantir seu grau de pureza.

STUDIES ON THE PREPARATION OF THALLIUM-201 BY IRRADIATING MERCURY WITH PROTONS, USING EXTRACTION CHROMATOGRAPHY TECHNIQUE TO SEPARATE THALLIUM FROM MERCURY.

Lizete Fernandes

ABSTRACT

Radionuclide ^{201}Tl is used in Nuclear Medicine to identify myocardial ischemia or myocardial infarct. It is a cyclotron-produced radioisotope, obtained indirectly from the decay of ^{201}Pb or directly by irradiating mercury with deuterons or protons.

The usual technique to prepare ^{201}Tl makes use of the nuclear reaction: $^{203}\text{Pb}(p,3n)^{201}\text{Pb} \longrightarrow ^{201}\text{Tl}$, which requires proton energy of around 28 MeV. Due to the limited proton energy of IPEN'S CV-28 cyclotron, studies on the irradiating conditions of natural mercury oxide pellets and drops of natural mercury metal were made in the range of 19 - 24 MeV. At the end of the bombardment of a 6 MeV thickness target of natural mercury metal with 19 MeV protons around 10 MBq $^{201}\text{Tl}/\mu\text{A h}$ was obtained.

The separation of thallium from mercury was carried out with the aid of a chromatographic column filled with Voltalef powder imbedded with TBP/ciclohexane.

The retention of $^{201}\text{Tl}^{+3}$ from 2N HCl and the elution of $^{201}\text{Tl}^{+1}$ with heated and non-heated solutions of 10% hydrazine dihydrochloride, and 10% hydroxylamine hydrochloride, both prepared with 2N NaOH, were determined. Solutions of different concentrations of hydrazine dihydrochloride and also distilled water were tested as eluent for $^{201}\text{Tl}^{+1}$. The elution yields were around 95%.

The final solution of $^{201}\text{TlCl}$ was prepared and submitted to the quality control tests: radionuclidic, radiochemical, chemical, microbiological, biological and toxicological, in order to ensure its purity.

Í N D I C E

	Pag.
CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO	01
CAPÍTULO II - MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE TÁLIO-201 ...	09
II.1 Método Indireto	09
II.2 Método Direto	18
CAPÍTULO III - FUNDAMENTOS TEÓRICOS	25
III.1 Cromatografia de Extração	25
III.1.1 Suporte	25
III.1.2 Fase Estacionária	27
III.1.3 Fase Móvel	29
III.2 Aceleradores Circulares:Ciclotrons	29
CAPÍTULO IV - PARTE EXPERIMENTAL	34
IV.1 Reagentes, Materiais e Equipamentos	34
IV.1.1 Reagentes	34
IV.1.2 Materiais	34
IV.1.3 Equipamentos	35
IV.2 Irradiação de Mercúrio Natural no Ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP	35
IV.2.1 Irradiação utilizando porta-alvo com <u>sim</u> ples refrigeração	35
IV.2.1.1 Irradiação de Óxido de mercúrio com pró- tons incidentes de aproximadamente 24 MeV de energia	36

	Pág.
IV.2.1.2 Irradiação de óxido de mercúrio com prótons incidentes de aproximadamente 20 MeV de energia	38
IV.2.2 Irradiação utilizando porta-alvo com dupla refrigeração	44
IV.3 Separação Química de Tálcio do Mercúrio	55
IV.3.1 Ensaio preliminares	55
IV.3.2 Eluição de tálcio	57
IV.3.3 Separação de tálcio do mercúrio	58
IV.3.4 Separação de tálcio do mercúrio variando a temperatura da solução do agente redutor .	59
IV.3.5 Separação de tálcio do mercúrio utilizando TBP purificado	59
IV.3.6 Separação de tálcio do mercúrio variando a massa de suporte na coluna	60
IV.3.7 Obtenção da solução de cloreto taloso	60
IV.3.8 Separação de tálcio do mercúrio variando a concentração da solução do agente redutor	61
IV.3.9 Separação de tálcio do mercúrio pela eluição de tálcio com água destilada, após a redução de Tl^{+3} a Tl^{+1} com solução de cloridrato de hidrazina	62
IV.3.10 Preparação da solução final de $^{201}TlCl$..	62
IV.4 Controle de Qualidade	63
IV.4.1 Controle radionuclídeo	63

	Pag.
IV.4.2	Controle radioquímico 63
IV.4.3	Controle químico 64
IV.4.4	Controle microbiológico 66
IV.4.5	Controle biológico 66
IV.4.6	Ensaio de toxicidade 67
CAPÍTULO V - RESULTADOS E DISCUSSÃO	69
V.1	Irradiação de Mercúrio Natural no Ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP 69
V.2	Separação Química de Tálcio do Mercúrio 75
V.2.1	Ensaio preliminares 75
V.2.2	Eluição de tálcio 76
V.2.3	Separação de tálcio do mercúrio variando a temperatura da solução do agente redu tor 79
V.2.4	Separação de tálcio do mercúrio utilizando TBP purificado 81
V.2.5	Separação de tálcio do mercúrio variando a massa de suporte na coluna 82
V.2.6	Separação de tálcio do mercúrio variando a concentração da solução do agente re dutor 84
V.2.7	Separação de tálcio do mercúrio pela eluí ção de tálcio com água destilada, após a redução de Tl^{+3} a Tl^{+1} com solução de clo ridrato de hidrazina 85
V.3	Controle de Qualidade 87

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

A cintilografia do miocárdio, obtida após a administração intravenosa de um traçador radioativo conveniente é um meio para se identificar áreas de isquemia ou infarto.

A evolução da Medicina Nuclear na obtenção de imagens do miocárdio tem sido relativamente lenta pela dificuldade de se encontrar um radiofármaco com características físicas e biológicas adequadas.

O uso de radiotálio para visualização da perfusão miocárdica foi sugerido, pela primeira vez, por Kawana M. e colaboradores⁽²⁴⁾ em 1970, por ser o íon tálio (Tl^+) biologicamente semelhante ao íon potássio (K^+) em termos de distribuição no organismo humano e de sua função neurofisiológica.

O cátion potássio, predominantemente intracelular, e seus análogos, foram propostos durante algum tempo como agentes não invasivos para investigação da perfusão miocárdica. Os radioisótopos utilizados, inicialmente, nestes estudos foram: ^{43}K , $^{81,82}Rb$, $^{129,131,134m}Cs$, ^{13}N , e posteriormente o ^{201}Tl e mais recentemente os ácidos graxos marcados com ^{123}I ou ^{131}I .

As características físicas destes radioisótopos são apresentadas na Tabela I.

Os radionuclídeos ^{43}K , ^{81}Rb , ^{82}Rb , ^{129}Cs , ^{199}Tl e ^{131}I possuem raios gama de alta energia no seu esquema de deintegração, que prejudicam a imagem, sendo que ^{43}K , ^{81}Rb ,

Tabela I - Alguns radionuclídeos sugeridos para visualização do miocárdio⁽³¹⁾.

Radionuclídeo	T _{1/2}	Energia do Fóton (keV) e Abundância
⁴³ K	22 h	380 (103%)
⁸¹ Rb	4,7 h	511 (67%)
⁸² Rb	75 s	511 (192%)
¹²⁹ Cs	32 h	375 (45%)
¹³¹ Cs	9,7 d	29 (88%)
^{134m} Cs	2,9 h	128 (14%)
¹³ N	10 m	511 (200%)
¹⁹⁹ Tl	7,4 h	455 (16%)
²⁰¹ Tl	3 d	167 (8%); 135 (2%)
¹³¹ I	8 d	364 (82%)
¹²³ I	13 h	159 (83%)

⁸²Rb, ¹²⁹Cs, ^{134m}Cs e ¹³¹I além disso decaem por emissão beta, característica esta que proporciona um aumento demasiado na dose de radiação absorvida pelo indivíduo. ¹³¹Cs emite fóton de energia inconvenientemente baixa para visualização do miocárdio, enquanto que ⁸²Rb e ¹³N possuem uma meia-vida física muito curta, só sendo utilizados com câmara de cintilação de pósitron, dificultando os estudos mais demorados do coração.

O ^{201}Tl apresenta propriedades físico-nucleares adequadas para obtenção de imagens do miocárdio e detecção imediata, após injeção, de áreas de perfusão reduzida (regiões de atividade diminuída). O ^{201}Tl decai 100% pelo processo de captura eletrônica emitindo radiações com energias que são compatíveis com a sensibilidade de uma câmara de cintilação. Suas abundantes emissões de raios-x (98%) no intervalo de 69 a 83 KeV possibilitam imagem de alta resolução. Muitos colimadores usados para estudo com tecnécio podem ser usados para obtenção de imagem com ^{201}Tl .

Uma característica técnica importante deste isótopo é sua meia-vida física de 73,5 horas, período mais longo do que de qualquer outro isótopo comparável para perfusão miocárdica, permitindo também o estudo da redistribuição em imagens tardias.

O ^{123}I possui características físicas favoráveis para obtenção de imagem de boa resolução com as câmaras de cintilação disponíveis comercialmente e, por não ser emissor de partícula beta, a dose de radiação no paciente é baixa. O ^{123}I deve estar marcando um composto que se distribua no miocárdio proporcionalmente ao fluxo sanguíneo, aí permanecendo um tempo adequado para a obtenção de dados confiáveis e estatisticamente significantes.

Lebowitz E. e colaboradores⁽³¹⁾ realizaram uma revisão da literatura comparando os diferentes radioisótopos utilizados para a visualização do miocárdio. As vantagens do po

- -

tássio foram determinadas comparando-o com o césio; por causa da sua maior eficiência de captação e ausência de recirculação, o K^+ é superior para estudos quantitativos após injeção arterial intracoronária⁽⁴⁶⁾ e, por causa de sua rápida depuração sanguínea, o K^+ pode ser usado na avaliação de pacientes com isquemia transitória pela visualização do miocárdio antes e após exercícios⁽⁵⁶⁾.

Por outro lado, o potássio tem a desvantagem de ser rapidamente eliminado do miocárdio na primeira hora após administração da dose, enquanto que o césio possibilita a obtenção de imagens por várias horas^(46,52). Harper P. V.⁽¹⁹⁾ observou que a atividade do tálcio permanece no miocárdio 18 horas após a injeção, o que é uma vantagem em relação ao potássio, possibilitando a obtenção de imagens tardias.

A explicação físico-química⁽²⁵⁾ para a semelhança do Tl^+ e K^+ é que o tamanho do raio iônico hidratado do Tl^+ está entre os de K^+ e Rb^+ e isto tem sido sugerido como a propriedade que determina a penetração passiva através da membrana celular.

Rubídio e potássio são elementos que pertencem ao grupo dos metais alcalinos da tabela periódica, apresentam comportamento biológico semelhante⁽³²⁾, e são ambos captados pelo músculo cardíaco, podendo-se dizer que o Rb^+ apresenta assim como o K^+ uma boa analogia com o Tl^+ .

Yano Y. e colaboradores⁽⁶³⁾, utilizaram o ^{82}Rb para

visualização do coração e rins em ratos, coelhos e cachorros.

Embora o $^{13}\text{NH}_3$ tenha um comportamento metabólico suficientemente complexo, o que dificulta o diagnóstico, Harper P. V. e colaboradores⁽²⁰⁾ utilizaram este produto para avaliar imagens de perfusão miocárdica de indivíduos infartados.

Com o aparecimento do traçador radioativo ^{201}Tl , foram intensificados os estudos para determinação da distribuição biológica de ^{201}Tl e também das propriedades físicas da imagem obtida, primeiro em animais⁽⁷⁾ e depois no homem⁽¹⁾.

Bradley-Moore P.R. e colaboradores⁽⁷⁾ estudaram a distribuição de ^{201}Tl em função do tempo, em bodes. A atividade do miocárdio, de bodes normais e infartados, jovens e velhos foi medida e comparada com aquela nos pulmões, fígado, baço e rim. A maior concentração de ^{210}Tl foi encontrada no fígado, coração e rim, permanecendo alta nesses órgãos pelo menos nas primeiras duas horas. A máxima concentração renal e miocárdica foi alcançada em 10 minutos.

A quantidade de tálio máxima encontrada no miocárdio foi de, aproximadamente, 3,7% da dose injetada entre 10 e 25 minutos após a injeção do traçador.

O clareamento sanguíneo foi rápido, menor que 1 minuto, assegurando interferência mínima com a imagem do miocárdio.

O grupo de pesquisadores de Atkins H.L.⁽¹⁾ realizou o estudo da distribuição de ^{201}Tl em indivíduos normais e

portadores de doença artério-coronária. Cada paciente recebeu injeção intravenosa de 74 a 175 MBq (2 a 5 mCi) de ^{201}Tl , sendo coletadas amostras de sangue nos seguintes intervalos de tempo após a injeção: 5, 15, 30, 45, 60, 120, 180 minutos, e 24 horas. A urina foi coletada durante as primeiras 24 horas. As radioatividades das amostras foram avaliadas e comparadas com um padrão, tendo os resultados sido expressos como porcentagem da atividade administrada. As imagens foram efetuadas com uma câmara de cintilação usando o fóton gama de 167 KeV do ^{201}Tl ou o raio-x do mercúrio.

Esses autores ⁽¹⁾ verificaram que a depuração sanguínea foi rápida (5 minutos) e que a deposição intracelular foi quase que imediata. Mediram a meia-vida efetiva do ^{201}Tl no corpo inteiro, encontrando o valor de 57 horas e observaram a concentração de atividade no coração, rins, intestino grosso e tireóide. Os autores determinaram que a faixa de tempo ótima para a imagem do miocárdio era de 5 minutos a 1 hora após a injeção do ^{201}Tl .

Outros pesquisadores ⁽²¹⁾ verificaram que o uso combinado de ^{201}Tl com tetraciclina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ foi muito útil nos diagnósticos cardíacos; o ^{201}Tl mostrou o tamanho e a localização de regiões de isquemia e necroses enquanto que a tetraciclina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ diferenciou o diagnóstico identificando apenas as regiões necrosadas, como regiões de captação aumentada.

Este estudo combinado da visualização do miocárdio foi também realizado pelo grupo de Parkey R.W. ⁽⁴⁴⁾ em 1976. O

composto de tecnécio utilizado pelos autores foi o pirofosfato- ^{99m}Tc .

O potencial de diagnóstico dos ácidos graxos foi reconhecido em 1964 por Evans J.R. e colaboradores⁽¹⁶⁾ que utilizaram o ácido oleico marcado com ^{131}I para cintilografia do miocárdio.

Em 1975 este potencial clínico foi reenfatizado por Beierwaltes W.H. e colaboradores⁽³⁾ e Robinson G.D. e Lee A. W⁽⁴⁹⁾ que usaram ácidos graxos insaturados marcados pela adição de radioiodo, na dupla ligação.

Finalmente foi dado um impulso importante com os estudos de Poe N.D. e colaboradores⁽⁴⁷⁾ e Machulla H.J. e colaboradores⁽³⁶⁾ que utilizando o ^{123}I como marcador, introduziram o átomo de iodo na posição terminal da cadeia carbônica, e conseguiram avaliar alterações metabólicas do miocárdio por meio de medidas "in vivo".

Enquanto Poe N.D. e colaboradores⁽⁴⁷⁾ marcaram um ácido graxo insaturado, Machulla H.J. e colaboradores⁽³⁶⁾ prepararam um análogo saturado de ácidos graxos, isto é, o ácido 17- ^{123}I -heptadecanóico.

Em 1980, o ácido 15-(para- ^{123}I -fenil)pentadecanóico, foi proposto e sintetizado por Machulla H.J. e colaboradores⁽³⁴⁾ como uma alternativa para ácidos graxos radioiodados.

Dudczak R.⁽¹⁵⁾ realizou um estudo comparativo das cin

- - -
tilografias do miocárdio obtidas após injeção intravenosa do ácido 15-(para-¹²³I-fenil)pentadecanóico e do ²⁰¹Tl nos mesmos pacientes, e não encontrou diferenças nas imagens obtidas.

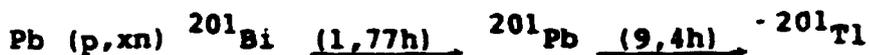
Segundo Machulla H.J. e Knust E.J. (35) esses ácidos graxos marcados com iodo-123 apresentam contribuição importante para diagnósticos cardiológicos, sendo utilizados na obtenção de imagens e nos estudos funcionais pela avaliação semi quantitativa de processos metabólicos essenciais, ou seja, na determinação das taxas de mudanças metabólicas de ácidos graxos no interior de regiões distintas do miocárdio.

O radiofármaco cloreto taloso (²⁰¹TlCl) continua sendo muito usado em Medicina Nuclear, após administração intravenosa de doses de 37 a 111 MBq (1 a 3 mCi) no homem, para detectar e quantificar áreas de isquemia após exercícios e áreas não perfundidas representando infarto (57).

CAPÍTULO II

II. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE TÁLIO-201

O ^{201}Tl tem sido obtido em ciclotron pelo chamado método indireto, por meio do decaimento de seu precursor, ^{201}Pb , segundo as reações nucleares:



ou pelo método direto, pela irradiação de mercúrio com dêuteros ou prótons:

II.1 Método Indireto

A grande maioria dos autores tem utilizado este método para produção de ^{201}Tl .

Lebowitz E. e colaboradores⁽³¹⁾, em 1975, nos Estados Unidos, foram os primeiros a utilizar este método para preparação de ^{201}Tl . O alvo consistiu de folhas redondas de tálio metálico natural com 99,99% de pureza tendo 1,3cm de diâmetro e massa de 700mg. A energia do feixe de prótons incidentes foi de 31 MeV e o rendimento de ^{201}Tl obtido pelos autores foi de 25,9MBq/ μAh .

O método utilizado para separar tálíio natural de ^{201}Pb foi a troca iônica. O alvo de tálíio irradiado foi dissolvido em HNO_3 concentrado, levado à secura, retomado em solução de EDTA com sulfato de hidrazina e em seguida percolado por coluna de resina catiônica para retenção do Tl^{+1} . A solução efluente contendo ^{201}Pb foi acidificada com HNO_3 concentrado, o tálíio remanescente oxidado e retido numa coluna de resina aniônica, permanecendo o ^{201}Pb no efluente. A atividade do ^{201}Pb foi deixada decair durante 32 horas para que houvesse o crescimento da atividade de ^{201}Tl , e esta solução percolada por coluna de resina aniônica na qual o $^{201}\text{Tl}^{+3}$ foi adsorvido. A atividade de ^{201}Tl foi eluída com sulfato de hidrazina quente.

Campbell.J.A. e colaboradores⁽¹⁰⁾, em 1977, nos Estados Unidos, usaram como alvo de irradiação pó de $^{203}\text{Tl}_2\text{O}_3$ enriquecido. Esses autores desenvolveram, para a separação química de ^{201}Tl e ^{201}Pb , um sistema gerador, onde o ^{201}Tl foi eluído em intervalos de tempo adequados. Primeiramente, o tálíio irradiado foi separado do ^{201}Pb por extração por solvente usando éter isopropílico, permanecendo o ^{201}Pb na fase aquosa. Esta solução contendo ^{201}Pb e ^{203}Pb foi levada à secura e retomada em solução de HCl 0,005 N contendo 0,1% de gás cloro. O sistema gerador consistiu de uma coluna de resina catiônica para retenção do Pb . O ^{201}Tl foi eluído do gerador em diferentes intervalos de tempo em alíquotas de HCl 0,005 N com 0,1% de cloro. O rendimento de eluição do ^{201}Tl obtido pelos autores foi de 95%.

Lagunas-Solar M.C. e colaboradores⁽²⁸⁾, em 1978, nos Estados Unidos utilizaram tálio metálico natural e mediram as funções de excitação para as reações $^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb}$ e $^{205}\text{Tl}(p,5n)^{201}\text{Pb}$ no intervalo de energia de 15 a 60 MeV, bem como os rendimentos de produção de ^{201}Pb ($T_{1/2} = 9,4\text{h}$) e dos radiocontaminantes ^{200}Pb (1,5h), $^{202\text{m}}\text{Pb}$ (3,62h), ^{203}Pb (52,1h) e ^{204}Pb (1,12h). Esses autores obtiveram um rendimento teórico de ^{201}Tl de 25,9 MBq/ $\mu\text{A h}$ para uma energia de prótons de 28,6 MeV.

Qaim S.M. e colaboradores⁽⁴⁸⁾, em 1979, na Alemanha, mediram as funções de excitação para formação de $^{204\text{m}}\text{Pb}$, ^{203}Pb , $^{202\text{m}}\text{Pb}$, ^{201}Pb , ^{200}Pb , ^{202}Tl e ^{201}Tl nas interações de tálio natural com prótons de energia variando de 8 a 45 MeV. Os autores encontraram como sendo de 28 MeV a energia ótima do próton incidente para produção de ^{201}Tl e ^{203}Pb de alta pureza radio-nuclídica, e obtiveram rendimentos de 18,5 MBq/ $\mu\text{A h}$ e 129,5 MBq/ $\mu\text{A h}$, respectivamente.

O processamento químico desenvolvido para separar tálio de ^{201}Pb , consistiu na dissolução do alvo irradiado em HNO_3 6M e adição de carregador de Fe^{+3} para a coprecipitação do ^{201}Pb com $\text{Fe}(\text{OH})_3$, sendo o método repetido três vezes. O precipitado foi então dissolvido em HCl 6M e esta solução passada numa coluna aniônica na qual o Fe^{+3} foi adsorvido. A solução efluente, após 32 horas foi aquecida com cloreto de hidrazina, a concentração de HCl ajustada para 3M e percolada por coluna de resina aniônica. O tálio apareceu nas primeiras frações, seguido pelo chumbo. O rendimento experimental obtido pelos autores foi de 2,96 a 3,33 MBq/ $\mu\text{A h}$ de ^{201}Tl e 33,3 MBq/ $\mu\text{A h}$

de ^{203}Pb para a espessura de alvo correspondente à degradação de energia de prótons de 24 a 0 MeV.

O trabalho de Bonardi M. ⁽⁵⁾, publicado em 1980, realizado na Itália, descreveu a preparação de ^{201}Tl para fins médicos, utilizando como alvo tálio metálico enriquecido 81% no isótopo ^{203}Tl , irradiado com prótons de 28 MeV. O autor, em seu método de separação química, dissolveu o alvo em HNO_3 , levou à secura e recolheu o resíduo em uma solução aquosa quente saturada em SO_2 . Os íons de Pb^+ foram complexados com EDTA e o tálio foi precipitado com excesso de KI 8%. O filtrado contendo Pb foi acidificado com HNO_3 e depois de 32 horas a solução foi percolada em coluna de resina aniônica para retenção do ^{201}Tl . O ^{201}Tl foi então eluído com uma solução de hidrazina quente e ácido nítrico 60%. Esta solução foi evaporada até secura e retomada em solução de NaCl 0,9%.

Lagunas-Solar M.C. e colaboradores ⁽²⁸⁾, em 1980, nos Estados Unidos, apresentaram as funções de excitação para os chumbos radioativos obtidos irradiando tálio metálico enriquecido 99,46% no isótopo ^{205}Tl com prótons de 34 a 60 MeV.

O rendimento de ^{201}Tl obtido por esses autores foi de 77,7 MBq/ $\mu\text{A h}$ para um alvo de 8 MeV de espessura, isto é, com degradação da energia do feixe de prótons de 46 a 38 MeV.

Os autores sugeriram o uso deste método de produção de ^{201}Tl , por ser o alvo enriquecido em ^{205}Tl mais barato do que aquele enriquecido em ^{203}Tl , desde que se dispusesse de um

acelerador de prótons de 48 MeV.

Bajo S. e Wytttenbach A. ⁽²⁾, em 1980, na Suíça, desenvolveram um método de separação química de tálio e chumbo baseado na extração por solvente com o dietilditiocarbamato (DDC). O alvo de tálio irradiado foi dissolvido em HNO_3 , sendo então adicionado ácido ascórbico para reduzir o Tl^{+3} a Tl^{+1} . O Pb foi extraído com dietilditiocarbamato de zinco em clorofórmio, sendo a fase aquosa descartada. À fase orgânica foi adicionado HCl 4M, extraíndo-se com este o Pb, sendo a fase orgânica descartada. A solução aquosa de Pb foi levada à secura, tomada em HCl 0,1M e então deixada decair para que ocorresse o crescimento da atividade de ^{201}Tl . O ^{201}Tl foi extraído com ácido dietilditiocarbâmico (HDDC) em clorofórmio.

Schubiger P.A. e colaboradores ⁽⁵⁵⁾, em 1981, na Suíça, desenvolveram um sistema automático para a separação de tálio de ^{201}Pb por meio de extração por solvente com HDDC, baseado no processo de separação descrito por Bajo S. e Wytttenbach A. ⁽²⁾.

Braghirolli A.M.S. ⁽⁸⁾, em 1981, no Brasil, desenvolveu como trabalho de Mestrado, a preparação de ^{201}Tl pela irradiação de tálio metálico natural, primeiramente na forma de folhas e depois eletrodepositado em um suporte de cobre níquelado, com prótons de 24 MeV no ciclotron CV-28 do IEN-CNEN/RJ. Obteve um rendimento de 6,29 MBq/ μA h de ^{201}Tl , 32 horas após o término da irradiação.

A autora utilizou como método de separação química o processo descrito por Qaim S.M. e colaboradores⁽⁴⁸⁾, com algumas modificações.

Lagunas-Solar M.C. e colaboradores⁽²⁹⁾, em 1982, nos Estados Unidos, descreveram para a produção de ^{201}Tl um sistema gerador $^{201}\text{Pb} \longrightarrow ^{201}\text{Tl}$. O gerador constituído de uma coluna de resina catiônica, permitiu o manuseio de até 148 GBq de ^{201}Pb , com um rendimento de cerca de 14,8 GBq de ^{201}Tl .

O método usado para a separação de ^{201}Pb do alvo de tálio metálico consistiu na dissolução deste em H_2SO_4 , adição de carregador de acetato de chumbo e precipitação do sulfato de chumbo. O precipitado foi dissolvido em acetato de amônio e percolado por coluna de resina catiônica. O ^{201}Tl foi eluído com HCl diluído e gás cloro.

Birattari C. e colaboradores⁽⁴⁾, em 1982, na Itália, mediram as funções de excitação de alvo fino para produção de ^{201}Tl pelo uso de tálio natural e de tálio enriquecido 81% no isótopo ^{203}Tl , irradiados com prótons de 5 a 42 MeV de energia. O rendimento de ^{201}Tl foi de 17,65 MBq/ $\mu\text{A h}$ e de 51,47 MBq/ μAh para o alvo de tálio natural e enriquecido, respectivamente; empregando alvos de 8 MeV de espessura e prótons de 27 MeV de energia, sendo efetuada a primeira separação química ($\text{Tl}/^{201}\text{Pb}$) logo no final da irradiação e a segunda separação ($^{201}\text{Pb}/^{201}\text{Tl}$) 32 horas depois.

Os autores adotaram para a primeira fase da separação

química o processo descrito por Bonardi M. ⁽⁵⁾ e para a segunda fase o método de Lebowitz E. e colaboradores ⁽³¹⁾. A contaminação pelo ^{200}Tl e ^{202}Tl foi cerca de 0,28% usando tanto o tálio natural quanto o enriquecido.

Malinin A.B. e colaboradores ⁽³⁸⁾, em 1984, na Rússia, desenvolveram para a produção de ^{201}Tl um procedimento baseado na irradiação de tálio metálico, enriquecido 96% no isótopo ^{203}Tl , eletrodepositado em um suporte de cobre; com prótons de aproximadamente 30 MeV, em correntes de 14 a 18 μA , por tempo de irradiação de 12 a 18 horas.

Para a separação de ^{201}Pb do alvo de tálio, os autores basearam-se na separação de ^{201}Pb pela coprecipitação com sulfato de estrôncio e extração do ^{201}Tl com acetato de butila. Lavaram a fase orgânica com solução de HCl 6M, re-extraíram ^{201}Tl com solução de ácido sulfuroso, que foi posteriormente evaporada, sendo o resíduo dissolvido em solução fisiológica (NaCl 0,9%).

A atividade total de ^{201}Pb nos alvos variou de 70,3 a 114,7 GBq no final da irradiação, o rendimento médio de ^{201}Pb foi de 592 MBq/ $\mu\text{A h}$. O rendimento químico médio de ^{201}Tl foi de 92%.

O produto final apresentou uma concentração radioativa de ^{201}Tl de 74 a 222 MBq/ml; impurezas radioativas: $^{200}\text{Tl} \leq 0,5\%$, $^{202}\text{Tl} \leq 0,1\%$ e $^{203}\text{Pb} \leq 0,02\%$ e elementos inativos (em $\mu\text{g/ml}$): Tl < 2, Sr < 1, Fe < 0,25 e Cu < 0,5.

De Brito J.L.Q. e colaboradores⁽⁹⁾, em 1985, no Brasil, desenvolveram um método simplificado para a separação de ^{201}Tl , permitindo o envio do gerador, durante o crescimento do ^{201}Tl , a locais distantes e uma eluição fácil no local de destino.

O ^{201}Tl foi produzido no ciclotron CV-28 do IEN-CNEN/RJ pela irradiação de tálio natural, eletrodepositado em chapas de ouro, originando um alvo de 0,1mm de espessura, suficiente para degradar o feixe de prótons de 24 a 18 MeV.

Para separar tálio e ^{201}Pb os autores dissolveram o alvo irradiado em H_2SO_4 8N e adicionaram $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ para precipitação de $^{201}\text{PbSO}_4$. O precipitado foi dissolvido em acetato de amônio 1N e ajustado o PH da solução em 4,5 pela adição de HCl diluído. A solução foi percolada por coluna de resina catiônica de ácido carboxílico (Chelex TM 100) previamente condicionada com tampão acetato de pH 4,5. Segundo os autores, a separação de ^{201}Tl de ^{201}Pb foi baseada nas propriedades de quelação desta resina, que em pH 4,5 reteve chumbo enquanto que o tálio foi eluído com solução de NaCl 0,067% ajustada em pH 4,5 com HCl. O rendimento total do processo foi de 5,25 MBq/ $\mu\text{A h}$.

Kozlova M.D. e colaboradores⁽²⁶⁾, em 1987, na Rússia, melhoraram a técnica de separação de tálio e ^{201}Pb apresentada no trabalho anterior do grupo⁽³⁸⁾, substituindo a fase de precipitação de chumbo pela extração de macroquantidades de tálio com acetato de butila de soluções de ácido sulfúrico. Cerca

de 3,1 GBq de ^{201}Tl foi obtido de 37 GBq de ^{201}Pb .

Lagunas-Solar M.C. e colaboradores⁽³⁰⁾, em 1981, nos Estados Unidos, apresentaram um método novo para produção de ^{201}Tl , livre de carregador, por meio da reação $\text{Pb}(p, xn) ^{201}\text{Bi} \longrightarrow ^{201}\text{Pb} \longrightarrow ^{201}\text{Tl}$. Estes autores mediram os rendimentos de produção de ^{201}Pb e ^{200}Pb no intervalo de energia de prótons de 65 a 43 MeV. Estas medidas forneceram a base para a avaliação das reações $^{206}\text{Pb}(p, 6n)$, $^{207}\text{Pb}(p, 7n)$ e $^{208}\text{Pb}(p, 8n)$ como fontes potenciais para uma produção de ^{201}Tl em larga escala.

Os resultados apresentados sugeriram uma região de energia entre 44 e 54 MeV, na qual a produção de ^{201}Pb poderia ser máxima, com pouca ou nenhuma interferência de outras reações que levariam a contaminantes radionuclídeos indesejáveis.

Os rendimentos de chumbo e tálio foram calculados 5,25 h e 34,8 h após o final da irradiação, respectivamente. Esses tempos correspondem ao crescimento máximo de ^{201}Pb e ^{201}Tl . Segundo estes autores, o rendimento de ^{201}Tl para alvos de chumbo enriquecido 95% nos isótopos ^{206}Pb , ^{207}Pb ou ^{208}Pb seria de aproximadamente 74 MBq/ $\mu\text{A h}$.

Sawa Z.P. e colaboradores⁽⁵⁴⁾, em 1984, nos Estados Unidos, propuseram que poderia haver um aumento de 39% a 65% no rendimento final do processamento de ^{201}Tl , produzido por meio da reação $^{\text{nat}}\text{Pb}(p, xn) ^{201}\text{Bi} \longrightarrow ^{201}\text{Pb} \longrightarrow ^{201}\text{Tl}$, pela inclusão de uma separação prévia de ^{201}Bi do alvo de chumbo ir

radiado. O tempo ótimo, calculado por esses autores, para ser efetuada a separação química inicial foi de 5,2 h após a irradiação do alvo.

II.2 Método Direto

Comar D. e Crouzel C. ⁽¹¹⁾, em 1975, na França, estudaram a preparação de ^{201}Tl pelo método direto, irradiando óxido de mercúrio natural e mercúrio metálico natural com dêuterons e prótons de diferentes energias.

Os rendimentos dos radioisótopos de tálio obtidos pelas diversas reações estudadas pelos autores, são apresentados na Tabela II.

Tabela II - Rendimento de tálio obtido no final da irradiação, (Rendimento_{EOB}), de $^{\text{nat}}\text{HgO}$ e $^{\text{nat}}\text{Hg}$ com prótons e dêuterons.

Alvo	Partícula e Energia (MeV)		Rendimento _{EOB} (MBq/ μ A h)					
			$^{198\text{m}}\text{Tl}$	^{198}Tl	^{199}Tl	^{200}Tl	^{201}Tl	^{202}Tl
HgO	d	(15)			15,17	8,62	3,11	0,78
HgO	p	(14)			9,25	2,22	1,66	-
HgO	p	(50)			96,20	27,01	4,55	0,28
Hg	p	(14)	22,20	13,69	25,90	6,66	5,92	0,16
Hg	p	(16)	51,80	17,39	69,19	12,95	9,99	0,28
Hg	p	(20)	88,06	32,19	81,40	12,95	10,73	0,22

O alvo de HgO irradiado foi dissolvido em HNO_3 concentrado e o tálio foi extraído de solução clorídrica 3M com éter dietílico. A fase orgânica foi evaporada, o resíduo dissolvido

em solução de NaCl 0,9%, neutralizada até pH 5 com NaOH 0,1M e então esterelizada.

No caso de Hg metálico, este foi lavado com solução de HCl 3M, seguida da adição de água oxigenada sendo o tálio extraído com éter seguindo o tratamento descrito anteriormente.

Dmitriev P.P. e colaboradores⁽¹⁴⁾, em 1977, na Rússia, mediram os rendimentos de ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl em função da energia de prótons e dêuterons no final da irradiação de alvos espessos de mercúrio metálico natural. A Tabela III apresenta os resultados obtidos pelos autores.

Tabela III - Rendimento_{EOB} de ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl por meio das reações de mercúrio metálico natural com prótons e dêuterons.

Tipo e Energia da Partícula (MeV)	Rendimento _{EOB} (MBq/ $\mu\text{A h}$)		
	^{200}Tl	^{201}Tl	^{202}Tl
Hg + p			
22,4	37,74	31,82	0,81
20,3	28,31	25,35	0,61
17,1	16,65	15,17	0,40
14,3	7,22	5,92	0,27
10,4	0,56	0,74	0,06
Hg + d			
22,5	39,41	22,02	2,26
21,1	29,23	17,02	1,89
20,2	26,83	14,80	1,72
18,8	19,61	9,07	1,62
17,4	14,06	6,11	1,35
14,3	5,00	2,04	0,72
10,1	0,37	0,19	0,06

Makagonova L.N. e colaboradores⁽³⁷⁾, em 1977, na Rússia, propuseram, para a separação de $^{201,202}\text{Tl}$ de alvo de mercúrio, o processo de extração com Chlorex (éter β, β' - dicloroetílico). Os isótopos de tálio foram obtidos, sem carregador, pela irradiação de mercúrio com dêuterons, segundo as reações nucleares: $^{201}\text{Hg} (d,2n) ^{201}\text{Tl}$; $^{202}\text{Hg} (d,2n) ^{202}\text{Tl}$.

O rendimento médio de $^{201,202}\text{Tl}$ obtido foi de 73%, tendo sido obtida uma atividade de impurezas de outros isótopos radioativos menor que 0,01%.

Novgorodov A.F. e colaboradores⁽⁴²⁾, em 1981, na Rússia, determinaram os rendimentos dos isótopos radioativos de tálio usando um alvo maciço de mercúrio metálico natural irrradiado com prótons de 660 MeV em sincrociclotron.

O alvo maciço consistiu de oito recipientes de aço, cheios de mercúrio, com diâmetro interno de 20mm e com 50mm de comprimento. O tempo de irradiação dos alvos foi de 600 segundos.

O tratamento químico começou cinco horas após o final da irradiação e o processo de separação de tálio e mercúrio adotado pelos autores foi o de extração com soluções diluídas de ácido acético.

Os rendimentos de produção de ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl foram 849, 127 e 17 MBq/ μ A h, respectivamente. A tabela IV mostra os resultados obtidos.

Tabela IV - Rendimento_{EOB} dos radionuclídeos de tálio ao longo do comprimento do alvo maciço de mercúrio, MBq/ μ A h.

Radionuclídeo	Nº do recipiente no alvo maciço de mercúrio								
	1	2	3	4	5	6	7	8	Total
^{200}Tl	306	258	128	79,8	53,2	10,8	4,5	3,9	849
^{201}Tl	40,4	38	21,3	13,8	9,7	2,22	0,92	0,79	127
^{202}Tl	6,1	5,1	0,26	0,17	0,11	0,22	0,09	0,08	17

Goetz L. e colaboradores⁽¹⁸⁾, em 1981, na Itália, descreveram a produção, em ciclotron, de radioisótopos de tálio, livres de carregador; a preparação de diferentes compostos marcados com tálio; o controle de qualidade das soluções finais para propósitos bioquímicos e estudos metabólicos de tálio em ratos.

Esses autores apresentaram as principais reações nucleares dos tipos (p,xn) e (p,pxn) e mediram as funções de excitação para tálio 199, 200 e 202, no intervalo de energia de prótons de 10 a 35 MeV, irradiando alvos de mercúrio metálico natural fino de $130\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de espessura.

Os rendimentos de produção, no final da irradiação, descritos pelos autores foi cerca de $370\text{ MBq}/\mu\text{A h}$, $92,5\text{ MBq}/\mu\text{Ah}$ e $6,48\text{ MBq}/\mu\text{A h}$ para ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl , respectivamente, após a irradiação de um alvo de mercúrio de $3\text{ g}/\text{cm}^2$ de espessura, com total absorção da energia do feixe de prótons incidentes de 36 MeV e correntes não maiores que $2\mu\text{A}$.

Os autores efetuaram a separação química de tálio do alvo de mercúrio, um dia após a irradiação do alvo, com base nos experimentos de Comar D. e Crouzel C. (11), e encontraram um rendimento de separação da ordem de 70% a 80% do tálio produzido.

Birattari C. e colaboradores (4), em 1982, na Itália, mediram as funções de excitação, com alvos de mercúrio metálico natural e enriquecido 98,6% no isótopo ^{202}Hg , para as reações nucleares $^{\text{nat}}\text{Hg} (p, xn)$ e $^{202}\text{Hg} (p, xn)$, com prótons no intervalo de energia de 10 a 36 MeV.

Segundo os autores, usando alvo de composição isotópica natural o nível de contaminação de ^{201}Tl foi muito alto, ao redor de 15%. NO caso do alvo de mercúrio 98,6% enriquecido o rendimento calculado de ^{201}Tl , no final da irradiação, foi de 89,61 MBq/ $\mu\text{A h}$ para um alvo de 6 MeV de espessura irradiado com feixe de prótons de 19 MeV que foram degradados até 13 MeV. Esta é uma situação ótima do ponto de vista de contaminação, a qual é reduzida para 3,4% cerca de 60 horas após o final da irradiação, com um rendimento residual de ^{201}Tl de 51,10 MBq/ μAh .

A tabela V apresenta os rendimentos de ^{201}Tl obtidos com alvos de ^{202}Hg enriquecido 98,6%, de diferentes espessuras, irradiados com prótons incidentes de 19 MeV de energia e avaliados em tempos de espera após o final da irradiação, quando a contaminação de outros radioisótopos de tálio (^{199}Tl , ^{200}Tl , e ^{202}Tl) é mínima.

Tabela V - Rendimento de ^{201}Tl , para alvos de ^{202}Hg (98,6% enriquecido) de diferentes espessuras, irradiados com prótons de 19 MeV, em tempos de espera após o final da irradiação⁽⁴⁾.

Espessura do alvo (MeV)	Tempo de Espera (h)	Rendimento (MBq/ μ A h)	% Contaminação
9	50	63,27	4,5
6	60	51,06	3,4
3	90	25,57	2,3

Para a separação química de tálio e mercúrio, os autores seguiram o procedimento descrito no trabalho anterior do grupo⁽¹⁸⁾.

Weinreich R. e colaboradores⁽⁶¹⁾, em 1982, no Brasil, iniciaram um estudo da preparação de ^{201}Tl pela irradiação de Hg natural com prótons de 24 MeV no ciclotron CV-28 do IEN-CNEN/RJ. O trabalho apresentou os resultados obtidos na extração de Tl^{+1} , Tl^{+3} e Hg^{+2} de soluções de HNO_3 e HCl com TBP/benzeno.

Dmitriev P.P.⁽¹³⁾, em 1988, na Rússia, determinou as curvas de rendimento para ^{201}Tl e ^{202}Tl , obtidas pela irradiação de alvos espessos de mercúrio enriquecido 95% no isótopo ^{202}Hg , com prótons de 8 a 24 MeV de energia. Obteve um rendimento de ^{201}Tl de 46 MBq/ μ A h, com uma contaminação de 0,9% de ^{202}Tl e 0,8% de ^{200}Tl , após a irradiação de um alvo fino de mercúrio (de 4 MeV de espessura) com degradação da energia do feixe de prótons incidentes de 19 a 15 MeV.

O autor fez uma estimativa da atividade de ^{201}Tl que poderia ser obtida com 10 horas de irradiação desse alvo fino de mercúrio ^{202}Hg enriquecido, quando da irradiação com prótons de 19 MeV em correntes de $105\mu\text{A}$. Concluiu que a atividade de ^{201}Tl seria, aproximadamente, 45 GBq (cerca de 1,2 Ci) em uma única irradiação.

II.3 Objetivos do Trabalho

O método comumente usado para a produção de ^{201}Tl a partir de ^{203}Tl necessita de prótons incidentes com energia de cerca de 28 MeV. Pelo fato do ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP ter prótons máximos de 24 MeV, os objetivos deste trabalho consistem em estudar as condições de irradiação de mercúrio natural para preparação de ^{201}Tl , com prótons de 19 MeV e aplicar a técnica de cromatografia de extração na separação destes dois elementos. A finalidade é a de verificar a possibilidade de produção de ^{201}Tl para visualização do miocárdio, utilizando do mercúrio como alvo de irradiação em ciclotron.

CAPÍTULO III

III. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

III.1 Cromatografia de Extração

A técnica de cromatografia de extração, também chamada de cromatografia de partição em fase reversa, vem recebendo uma atenção especial dos pesquisadores em separações químicas de interesse analítico, pelo fato de combinar a maior vantagem das extrações por solvente (sua alta seletividade) com as vantagens oferecidas pelas técnicas de coluna (seu uso fácil e simplicidade técnica).

É uma técnica de separação seletiva, simples e de fácil execução. Baseia-se na fixação de um composto orgânico líquido, fase estacionária, num suporte sólido. A função desse composto (agente extrator) é a de separar elementos de uma solução de natureza e concentração convenientes quando percolada pelo suporte sólido. Esta solução, fase móvel, pode ser um ácido inorgânico, um álcali, um sal ou mistura de reagentes.

O conjunto suporte - fase estacionária - fase móvel, constitui o sistema de extração cromatográfica.

III.1.1 Suporte

O material que constitui o leito da coluna, referido como suporte, deve ser constituído por partículas de dimen

sões convenientes para fins cromatográficos e deve atender a algumas exigências especiais, que são:

- a- boa habilidade umedecedora pela fase estacionária ou agente extrator e boa retenção deste de tal maneira que este agente não seja carregado pelas soluções percoladas através da coluna;
- b- consistir de partículas tão idênticas quanto possível (pequenas e uniformes);
- c- deve ser quimicamente estável e insolúvel nas duas fases;
- d- deve apresentar uma inércia química em relação aos componentes percolados;
- e- deve ter uma superfície suficientemente extensa para reter a fase estacionária como um filme fino, plano e uniforme.

A escolha de um suporte está frequentemente subordinada à sua disponibilidade e também à natureza e concentração da fase estacionária.

Os suportes usados em cromatografia de extração, dividem-se em dois grupos⁽²²⁾. O primeiro consiste de um suporte cujas superfícies são cobertas por grupos hidroxilas, com alta energia de superfície (cerca de 80 dinas/cm para sílica, por exemplo). Estes suportes são facilmente umedecidos por líquidos fortemente polares, por exemplo, água. Neste grupo estão incluídos: vidros, celulose, sílica gel, alumina e vários tipos de terras diatomáceas também conhecidas como terra silícea. Estes produtos são usados como suporte em cromatografia de extração quando a fase estacionária é uma solução aquosa.

O segundo grupo de suportes inclui os polímeros orgânicos com baixa energia de superfície, a saber: polietileno (33 dinas/cm), politrifluorocloroetileno (31 dinas/cm), politetrafluoroetileno, teflon-6 e outros. Estes produtos são hidrófobos mas bem umedecidos por vários solventes orgânicos. São os únicos suportes realmente inertes.

Neste trabalho, usou-se como suporte para a técnica de cromatografia de extração o politrifluorocloroetileno (PFCE), polímero cristalino termoplástico, de fórmula molecular: $(-[\text{CF}_2\text{CFCl}]_n-)$, temperatura de fusão 208 - 210°C e peso específico 2,0 - 2,15 g/cm³, dependendo do grau de cristalinidade. É um pó branco, quebradiço, fino, constituído de esferas pequenas com tamanho regular e diâmetro variando entre 200 - 600µm; as partículas do polímero são agregados de centenas ou milhares de tais esferas. Também conhecido como Hostaflon-C₂ na Alemanha; Voltalef 300 LD na França; Daiflon M-300 no Japão; Fluoron, Fluoroflex, Kel-F nos Estados Unidos.

III.1.2 Fase Estacionária

De acordo com Ghersini, G.⁽¹⁷⁾, existem quatro tipos fundamentais de agentes extratores usados como fase estacionária, que são:

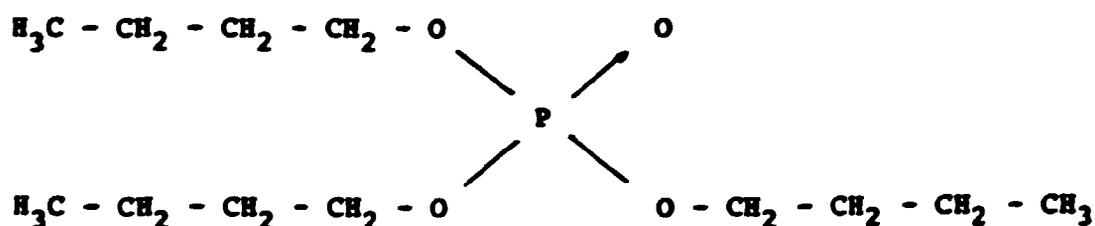
- a- extratores básicos;
- b- extratores ácidos;
- c- extratores neutros;
- d- extratores formados por mistura de reagentes.

A escolha da fase estacionária depende de suas características e da natureza dos elementos ou compostos químicos que devem ser separados.

A fase estacionária (agente extrator) geralmente é incorporada ao suporte, fazendo-se uma diluição em um solvente volátil, por exemplo, ciclohexano, e embebendo-se o suporte com a mistura, deixando-se evaporar o solvente. Em seguida o suporte impregnado com o agente extrator é montado na forma de uma coluna cromatográfica com as dimensões desejadas.

O agente extrator usado neste trabalho, como fase estacionária, foi o composto neutro organo-fosforoso fosfato de tri-n-butila (TBP).

A fórmula estrutural do TBP é:

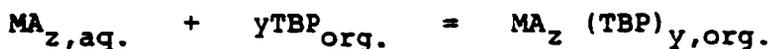


O TBP é um líquido relativamente viscoso, incolor, com alto ponto de ebulição (P.E. = 156°C); disponível no mercado.

A extração é frequentemente descrita pelas equações:



ou



sendo M^{+z} o metal a ser extraído e A^- o ligante aniônico, presentes na fase aquosa.

A segunda equação descreve, talvez, melhor a solvatação da espécie neutra originária na fase aquosa.

III.1.3 Fase Móvel

A escolha do influente, depende do problema a ser resolvido.

O agente influente escolhido neste trabalho, para a separação de tálio do mercúrio, foi o ácido clorídrico. A concentração ideal dependeu dos resultados obtidos nos ensaios preliminares de separação.

III.2 Aceleradores Circulares: Ciclotrons

Existem dois ciclotrons iguais instalados, respectivamente, no Instituto de Energia Nuclear (IEN) na Ilha do Fundão, no Rio de Janeiro (1975) e no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) na Cidade Universitária, em São Paulo (1980).

Embora instalado em 1975, dificuldades institucionais limitaram seriamente a operação do ciclotron do IEN até que passou à responsabilidade da Comissão Nacional de Energia

Nuclear (CNEN) no fim da década de 70⁽⁵¹⁾. O ciclotron do IPEN-CNEN/SP, tornou-se operacional em dezembro de 1983, quando foi realizada a primeira irradiação de uma amostra de cobre, em feixe externo (corrente de 1,5 μ A), com partículas alfa de 28 MeV⁽³³⁾.

Os ciclotrons de ambos os Institutos são ciclotrons compactos de energia variável, isócronos, modelo CV-28, fabricados pela "Cyclotron Corporation" - U.S.A.. Seu campo magnético médio é de 17,4KG, tem o diâmetro polar de 96,50cm. O acelerador pesa 22,8 toneladas; na câmara de aceleração a pressão é de 4×10^{-5} torr e o feixe é extraído eletrostaticamente⁽³³⁾. Os feixes produzidos pelo ciclotron são de alta qualidade como mostrado na Tabela VI.

Tabela VI - Limites de energia e de corrente do ciclotron CV-28⁽³³⁾.

Partícula	Intervalo de Energia (MeV)	Corrente Externa (μ A)		Corrente Interna* (μ A)
		E min.	E max.	
Prótons (p)	2 a 24	40	60	200
Dêuterons (d)	4 a 14	50	100	300
Hélio-3 (^3He)	6 a 36	5	50	135
Hélio-4 (^4He)	8 a 28	6	40	90

* com sistema de alvo interno de alta potência.

O arranjo típico de um ciclotron⁽³³⁾ pode ser visto na Figura 1. A Fonte de íons está próxima ao centro da fenda entre os dois "Dês" que nada mais são que dois eletrodos ocos semicirculares com o formato de "D". Um grande imã produz o campo magnético uniforme perpendicular ao plano dos "Dês" por toda a sua área. Os "Dês" são conectados entre si por um oscilador senoidal de radiofrequência (Sistema-RF). Quando o campo elétrico de um "D" é positivo o do outro é negativo. Os "Dês" são colocados dentro de uma câmara em vácuo. Um íon positivo liberado da fonte de íons é acelerado em direção do "D" que está carregado negativamente. Dentro do "D" o campo elétrico não age sobre a partícula carregada, que continuará entretanto a se mover uniformemente em trajetória circular sob ação do campo magnético. Enquanto o íon está dentro do "D", o oscilador reverte as polaridades, com isto ao atravessar a fenda entre os "Dês" é acelerado novamente. O ciclo completo é repetido muitas vezes, até que o feixe de íons alcance a saída e vá atingir o alvo.

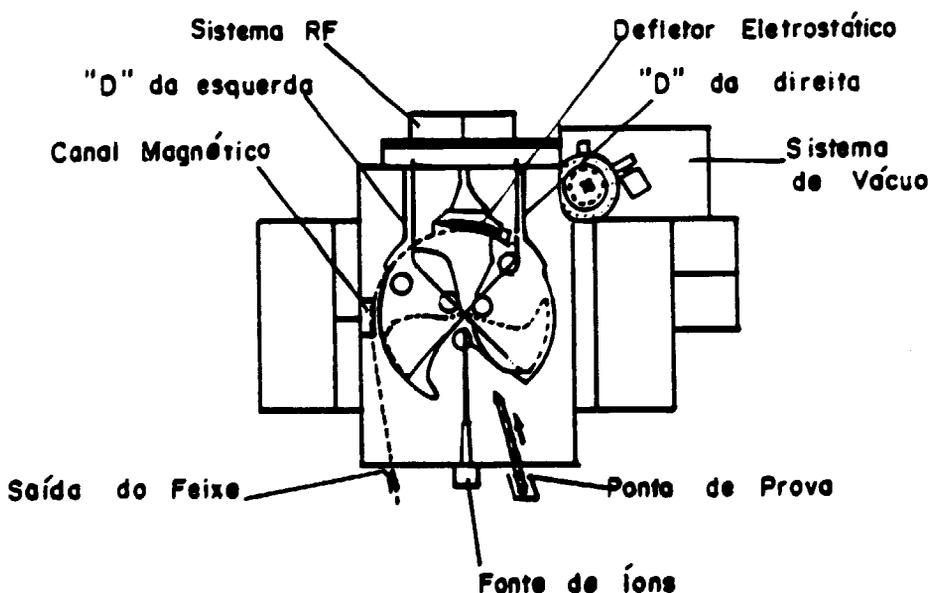


Figura 1 - Vista plana do ciclotron CV-28.

A planta do prédio do ciclotron CV-28, do IPEN-CNEN/SP, está esboçada na Figura 2, e contém salas de laboratório, de pessoal e de equipamento periférico, e a sala de controle. Além disso, contém também áreas blindadas incluindo a sala do ciclotron e três áreas experimentais⁽³³⁾.

O ciclotron CV-28 tem capacidade total para a instalação de sete linhas de feixe externo, mais uma para alvo interno. Atualmente, duas estações (T_1 e T_2) são operacionais, utilizando as linhas de feixe externo nº 7 e 4, respectivamente.

Este ciclotron, destina-se à produção de radioisótopos com aplicações bio-médicas; às pesquisas de física nuclear, física do estado sólido e estudos dos danos por irradiação em materiais empregados em reatores e à análise por ativação.

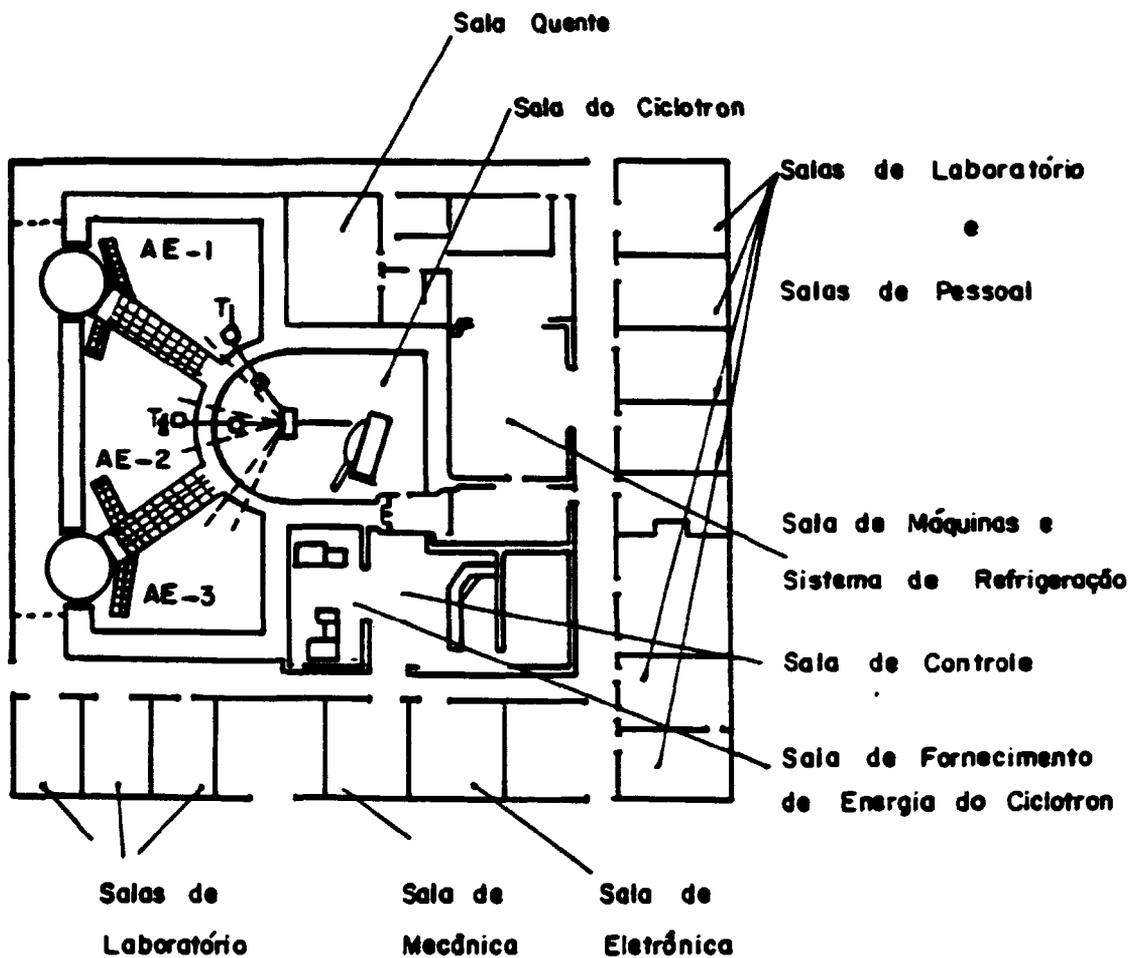


Figura 2 - Planta simplificada do prédio do ciclotron CV-28.

CAPÍTULO IV

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1 Reagentes, Materiais e Equipamentos

IV.1.1 Reagentes

Todos os reagentes usados foram de grau analítico, de procedência Merck.

IV.1.2 Materiais

Usou-se o pó amarelo de óxido de mercúrio natural e o mercúrio metálico natural, ambos de 99,9% de pureza, de procedência Merck.

Para os estudos preliminares de separação de tálio do mercúrio, utilizou-se o ^{203}Hg obtido no reator IEA-R1 do IPEN CNEN/SP por irradiação do HgO e o radiofármaco $^{201}\text{TlCl}$ da "Atomic Energy of Canada" e cedido pelo Centro de Medicina Nuclear da Universidade de São Paulo, daqui por diante chamado de $^{201}\text{TlCl}$ de referência.

Para as irradiações de mercúrio no ciclotron, utilizou-se o óxido de mercúrio natural na forma de pastilhas, confeccionadas na Divisão de Materiais Metálicos do IPEN-CNEN/SP e o mercúrio natural líquido na forma de gotas.

O material usado como suporte na técnica de cromatogra

fia de extração, foi o pó de politrifluorocloroetileno (Volta lef 300 LD), cedido pelo KFA-Jülich, República Federal da Alemanha.

IV.1.3 Equipamentos

Para as irradiações das amostras de mercúrio, usou-se o ciclotron modelo CV-28 da "Cyclotron Corporation" - U.S.A. instalado no IPEN-CNEN/SP.

Para as medidas de radioatividade utilizaram-se: espectrômetro de raios gama provido de detector de Ge-Li, modelo Ortec, acoplado a um analisador de 4096 canais, modelo 7450, Crtec, e contador gama, automático, tipo poço, constituído de detector de NaI(Tl) modelo ANSR marca Abbott.

Para a determinação da concentração de hidrazina no produto final, efetuaram-se medidas de absorvância, utilizando o espectrofotômetro UV-VIS, modelo DMS 80, Intralab.

IV.2 Irradiação de Mercúrio Natural no Ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP

IV.2.1 Irradiação utilizando porta-alvo com simples refrigeração.

De início, utilizaram-se, como alvo, pastilhas de óxido de mercúrio natural com massa de 400 e 640 mg, com 10mm de diâmetro, colocadas no orifício central de um suporte de cobre niquelado (10,2 mm de diâmetro e 2,1 mm de altura), o qual

foi encaixado no porta-alvo de aço. O alvo era refrigerado pela água circulante na parte de trás do suporte e irradiado perpendicularmente à direção do feixe.

A Figura 3 mostra o dispositivo experimental, utilizado nas irradiações em que foram usadas baixas correntes de feixe externo de prótons incidentes (1,2 a 1,7 μ A), em tempos não superiores a 2 horas. Este dispositivo de irradiação foi cedido pela equipe da Divisão de Danos da Radiação do IPEN-CNEN/SP.

Nestes primeiros experimentos de irradiação, degradou-se a energia do feixe de partículas incidentes no alvo utilizando-se lâminas de tântalo e de níquel.

IV.2.1.1 Irradiação de Óxido de mercúrio com prótons incidentes de aproximadamente 24 MeV de energia.

Realizaram-se experimentos em que se utilizou como tampa de proteção do alvo o seguinte material: uma lâmina de tântalo de 10 μ m de espessura que degrada a energia do feixe de partículas incidentes de 24 a 23,8 MeV.

O esquema a seguir mostra esta degradação de energia:

$$\begin{array}{ccccccc} \underline{E_p = 24 \text{ MeV}} & & e_{Ta} = 10 \mu\text{m} & & \underline{E_p = 23,8 \text{ MeV}} & & \text{ALVO} \\ & & R_{Ta} = 0,0166 \text{ g/cm}^2 & & & & \end{array}$$

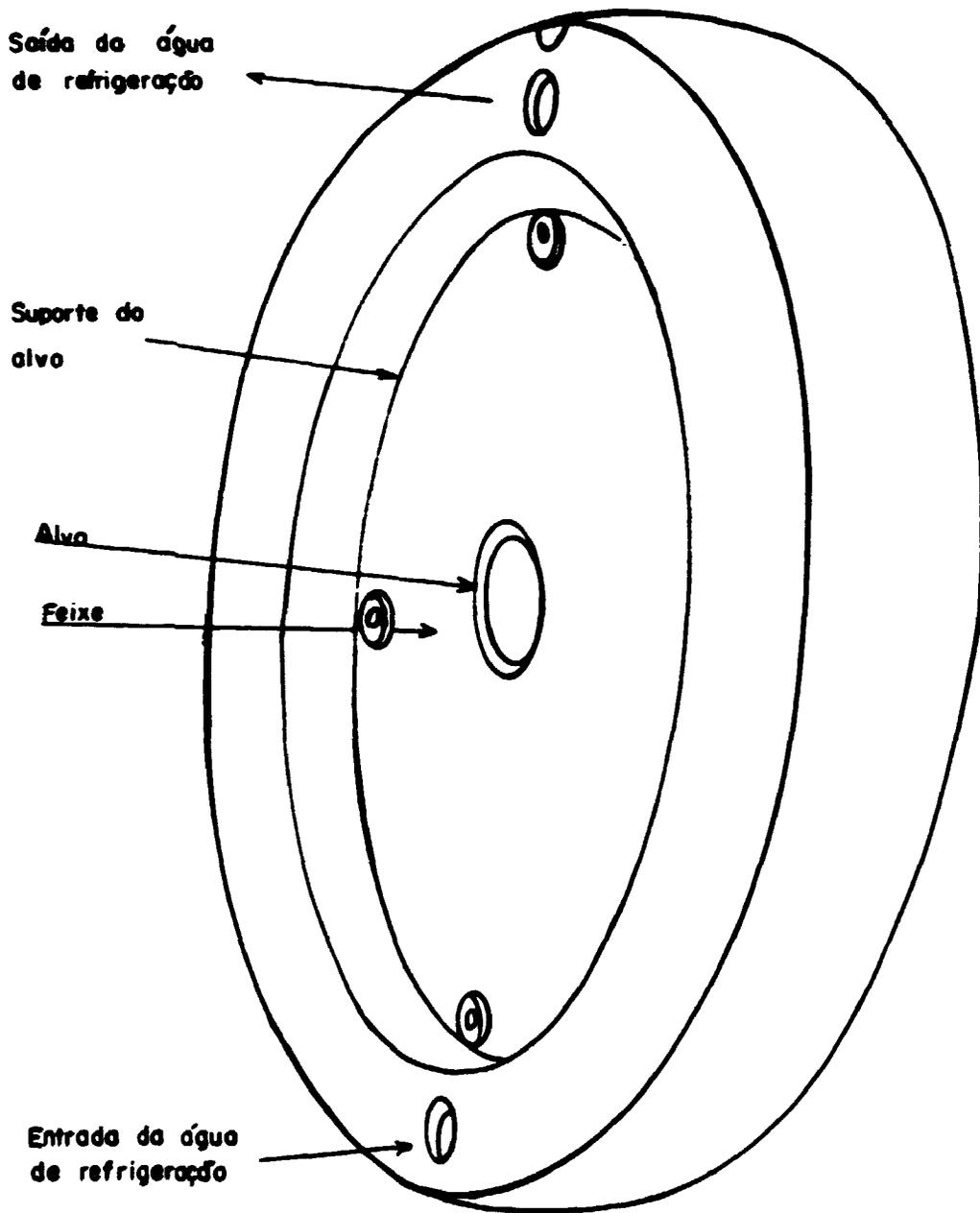


Figura 3 - Porta-alvo de aço com passagem de água atrás do alvo

Sendo: $R_{Ta} = \epsilon_{Ta} \cdot \rho_{Ta}$

Onde: E_p = energia do próton; ϵ_{Ta} = espessura da lâmina de tântalo; R_{Ta} = alcance de próton em tântalo;

ρ_{Ta} = densidade do tântalo.

Pastilhas de óxido de mercúrio natural de 640 mg foram irradiadas nestes experimentos, degradando a energia do feixe de 23,8 a 13,6 MeV. ($\Delta E_p = 10,2$ MeV).

No esquema a seguir está representada a degradação de energia no alvo.

$$\begin{array}{ccc}
 \underline{E_p = 23,8 \text{ MeV}} \longrightarrow & m_{HgO} = 640 \text{ mg} & \underline{E_p = 13,6 \text{ MeV}} \longrightarrow \\
 & \epsilon_{HgO} = 732 \text{ } \mu\text{m} & \\
 & R_{HgO} = 0,8154 \text{ g/cm}^2 & \\
 & \Delta EP = 10,2 \text{ MeV (espessura do alvo)}. &
 \end{array}$$

Sendo utilizadas as fórmulas: $m = V \cdot \rho$; $A = \tau \cdot r^2$;
 $\epsilon = V/A$

Onde: m (massa); V (volume); ρ (densidade); A (área); r (raio); ϵ (espessura).

IV.2.1.2 Irradiação de óxido de mercúrio com prótons incidentes de aproximadamente 20 MeV de energia

Para estes experimentos, usaram-se, como tampa de proteção do alvo: uma lâmina de tântalo de 10 μm de espessura

e uma lâmina de níquel de 250 μm de espessura degradando a energia do feixe de prótons incidentes de 24 a 20,3 MeV.

O esquema da degradação de energia do feixe de partículas incidentes nestes materiais é representado a seguir:

$$\begin{array}{ccc} \underline{E_p = 24 \text{ MeV}} & \epsilon_{\text{Ni}} = 250 \mu\text{m} & \underline{E_p = 20,5 \text{ MeV}} \\ & R_{\text{Ni}} = 0,2225 \text{ g/cm}^2 & \end{array}$$

$$\begin{array}{ccc} \underline{E_p = 20,5 \text{ MeV}} & \epsilon_{\text{Ta}} = 10\mu\text{m} & \underline{E_p = 20,3 \text{ MeV}} \quad \text{ALVO} \\ & R_{\text{Ta}} = 0,0166 \text{ g/cm}^2 & \end{array}$$

Nestes experimentos foram irradiadas pastilhas de Óxido de mercúrio natural de 400 mg que degradam a energia do feixe de 20,3 a 13,6 MeV ($\Delta E_p = 6,7 \text{ MeV}$).

A representação desta degradação é esquematizada como segue:

$$\begin{array}{ccc} \underline{E_p = 20,3 \text{ MeV}} & m_{\text{HgO}} = 400 \text{ mg} & \underline{E_p = 13,6 \text{ MeV}} \\ & \epsilon_{\text{HgO}} = 457 \mu\text{m} & \\ & R_{\text{HgO}} = 0,5091 \text{ g/cm}^2 & \\ & \Delta E_p = 6,7 \text{ MeV (espessura do alvo)} & \end{array}$$

Para os cálculos da determinação da degradação de energia do feixe de prótons incidentes nas lâminas de Ta, de Ni e no alvo de HgO, construíram-se as curvas de penetração de

prótons nestes materiais, segundo as tabelas de alcance do Relatório de Williamson, C.F. e colaboradores⁽⁶²⁾. A tabela para mercúrio foi fornecida pela equipe do KFA de Jülich, República Federal da Alemanha⁽⁶⁰⁾. As curvas estão representadas nas Figuras 4, 5 e 6. Na construção das curvas de penetração para o óxido de mercúrio (HgO), usou-se a fórmula que é aqui apresentada para determinação do alcance da partícula em um composto⁽⁶⁾.

Para o óxido de mercúrio, o alcance é dado por:

$$\frac{1}{R_{\text{HgO}}} = \frac{x}{R_{\text{Hg}}} + \frac{1-x}{R_{\text{O}}} \quad \text{ou} \quad \frac{1}{R_{\text{HgO}}} = \frac{x}{R_{\text{O}}} + \frac{1-x}{R_{\text{Hg}}}$$

sendo:

x = fração em peso de mercúrio ou de oxigênio no óxido de mercúrio;

R_{Hg} = alcance de prótons em mercúrio⁽⁶⁰⁾;

R_{O} = alcance de prótons em oxigênio⁽⁶²⁾.

Como exemplo, efetuou-se o cálculo de determinação do R_{HgO} para dois valores de energia de prótons:

- Das tabelas de alcance, temos:

Energia (MeV)	R_{Hg} (g/cm ²)	R_{O} (g/cm ²)	R_{HgO} (g/cm ²)
19 - 0	0,9964	0,4604	?
13 - 0	0,5358	0,2335	?

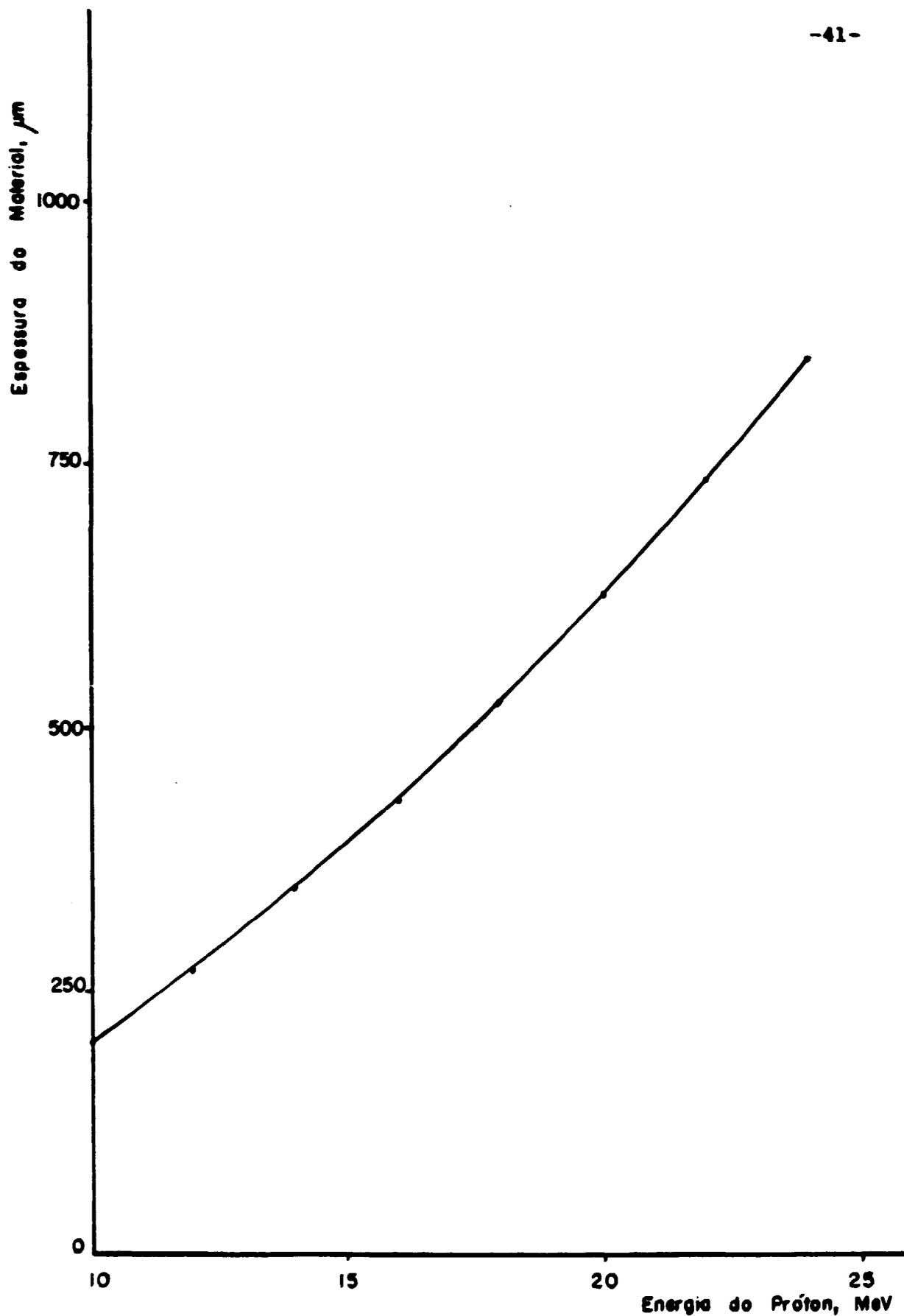


Figura 4 - Curva de penetração de prótons em tântalo.
($\rho_{Ta} = 16,6 \text{ g/cm}^3$).

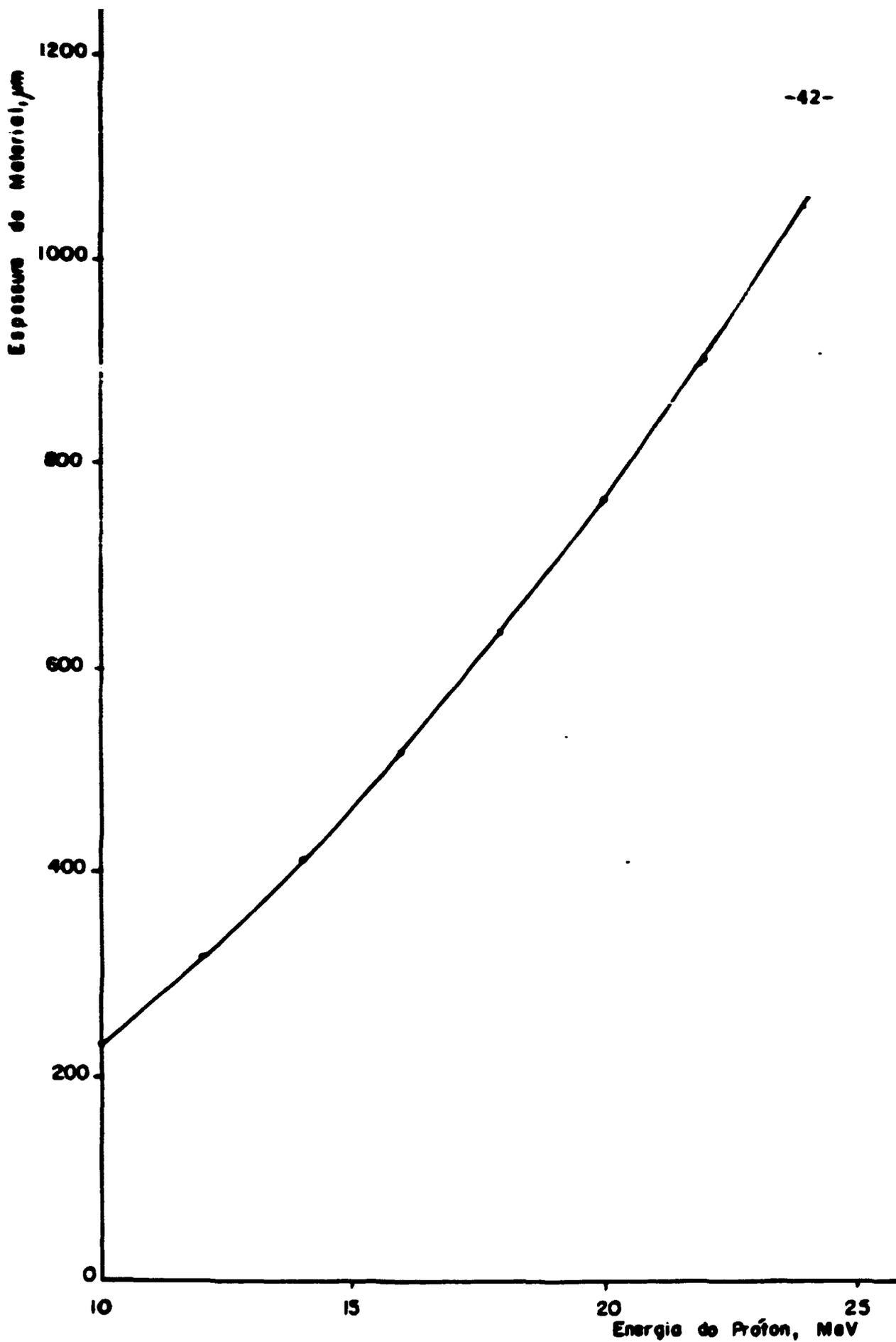


Figura 5 - Curva de penetração de prótons em níquel.
($\rho_{Ni} = 8,902 \text{ g/cm}^3$).

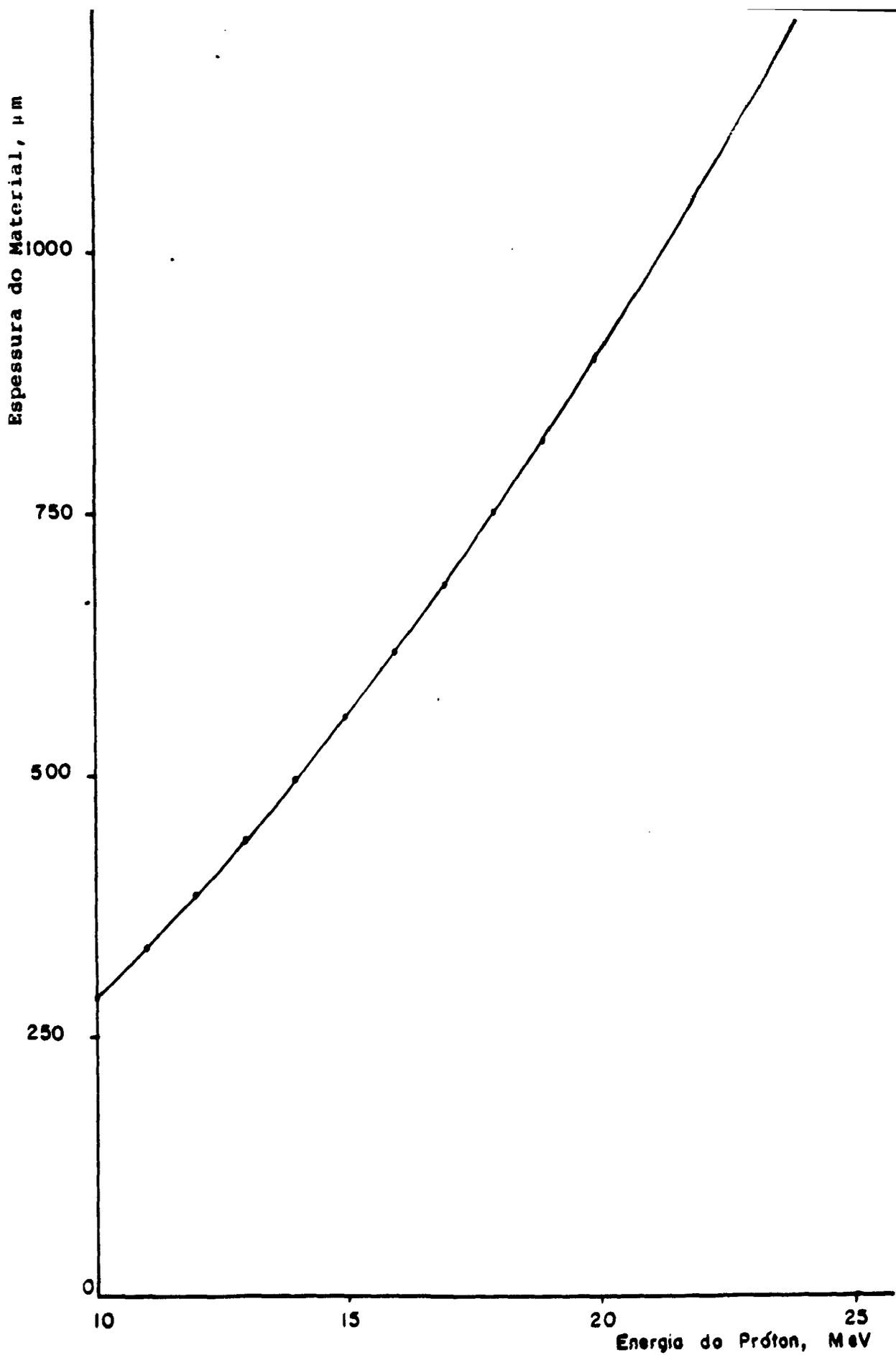


Figura 6 - Curva de penetração de prótons no óxido de mercúrio.
($\rho_{\text{HgO}} = 11,140 \text{ g/cm}^3$).

- Usando a fórmula de alcance para o HgO, segue:

$$\frac{1}{R_{\text{HgO}}} = \frac{x}{R_{\text{Hg}}} + \frac{1-x}{R_{\text{O}}}$$

- Tendo os valores dos pesos moleculares⁽⁵³⁾:

$$\text{P.M.}_{\text{O}} = 15,99 \quad \text{P.M.}_{\text{Hg}} = 200,59 \quad \text{P.M.}_{\text{HgO}} = 216,58$$

$$\text{A fração molar do Hg} = \frac{200,59}{216,58} = 0,926$$

- Para a energia de prótons de 19 MeV:

$$\frac{1}{R_{\text{HgO}}} = \frac{0,926}{0,9964} + \frac{1-0,926}{0,4604}$$

$$R_{\text{HgO}} = 0,9174 \text{ g/cm}^2$$

- E para a energia de prótons de 13 MeV:

$$\frac{1}{R_{\text{HgO}}} = \frac{0,926}{0,5358} + \frac{1-0,926}{0,2335}$$

$$R_{\text{HgO}} = 0,4890 \text{ g/cm}^2.$$

IV.2.2 Irradiação utilizando porta-alvo com dupla refrigeração

Para efetuar irradiações de mercúrio em correntes maiores do que 1,7 μ A e tempo superior a 2 horas, confeccionou-se, na Divisão de Oficinas do IPEN-CNEN/SP, um porta-alvo de alumínio com passagem de água na frente e atrás do alvo. Utiliza

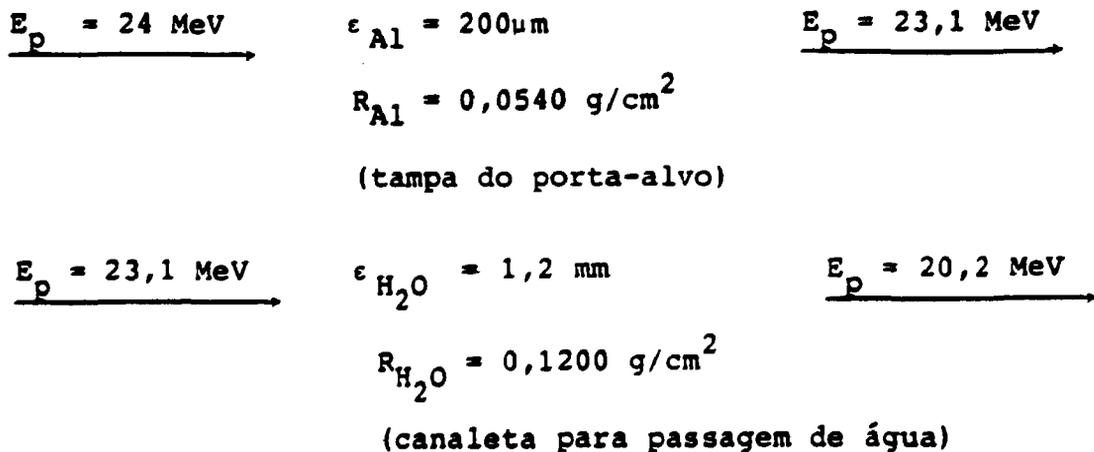
ram-se suportes de níquel, com orifício central de 10,2 mm de diâmetro e 1,5 mm de altura usado para irradiação de pastilhas de óxido de mercúrio natural e com orifício central de 10,0 mm de diâmetro e 0,8 mm de altura para irradiação de mercúrio metálico natural.

A figura 7 mostra o esquema do porta-alvo com dupla refrigeração.

Este dispositivo experimental foi confeccionado de modo a permitir maior refrigeração do alvo e irradiações com prótons incidentes da ordem de 19 MeV.

Para a degradação de energia do feixe de prótons incidentes de 24 a 19 MeV, usou-se a ordem de colocação das lâminas sobre o suporte contendo o alvo, como segue: uma lâmina de Ta de 10µm de espessura, uma lâmina de Al de 150µm, uma canaleta de Al de 1,2mm para circulação da água de refrigeração e uma tampa de Al de 200µm para fechar o porta-alvo.

O esquema abaixo mostra a sequência desta degradação:



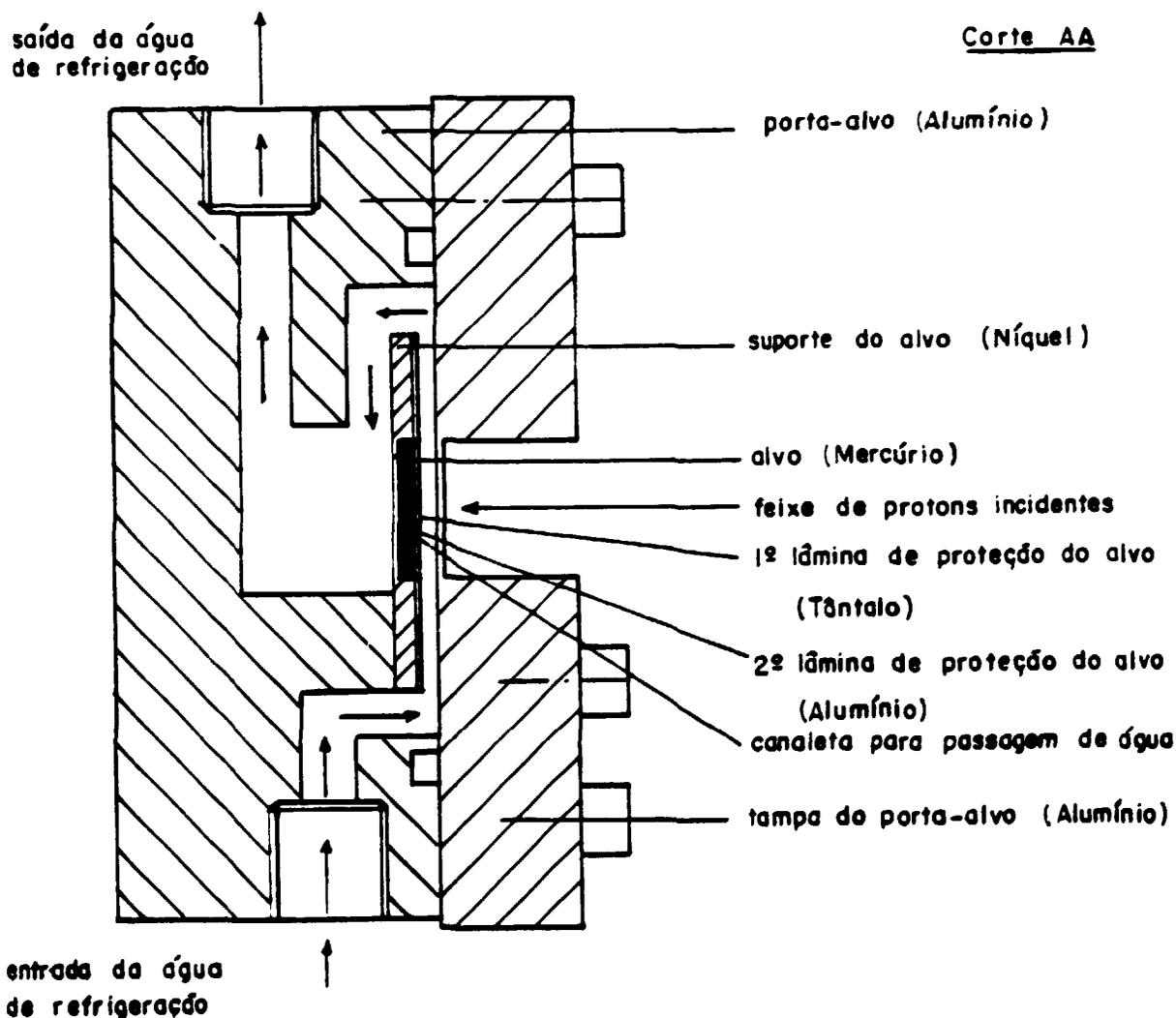
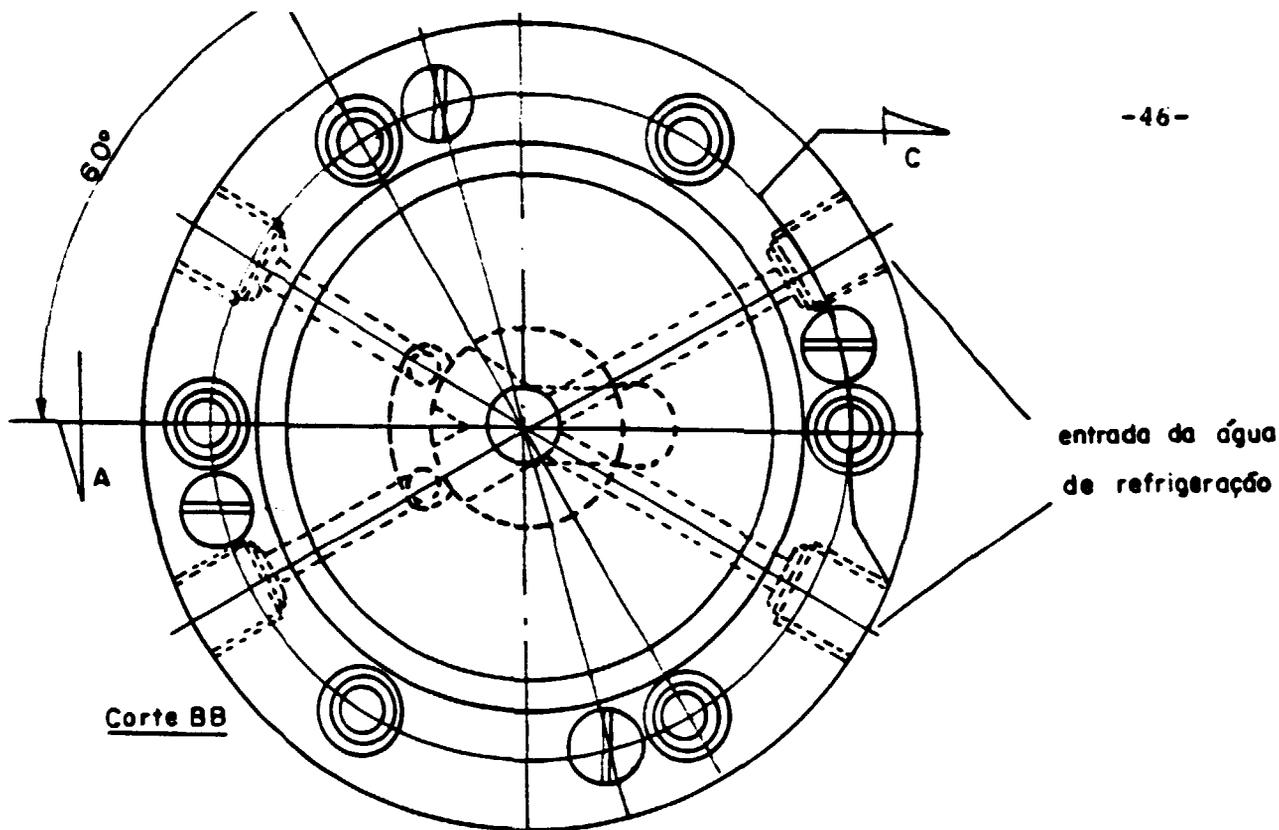


Figura 7 - Porta-alvo de alumínio com passagem de água na frente e atrás do alvo.

$$\underline{E_p = 20,2 \text{ MeV}} \quad \epsilon_{Al} = 150 \mu\text{m} \quad \underline{E_p = 19,3 \text{ MeV}}$$

$$R_{Al} = 0,0405 \text{ g/cm}^2$$

(2ª lâmina de proteção do alvo)

$$\underline{E_p = 19,3 \text{ MeV}} \quad \epsilon_{Ta} = 10 \mu\text{m} \quad \underline{E_p = 19,1 \text{ MeV}} \quad \text{ALVO}$$

$$R_{Ta} = 0,0166 \text{ g/cm}^2$$

(1ª lâmina de proteção do alvo)

Escolheu-se o valor de 19 MeV, como a energia do feixe de prótons incidentes, e alvos de aproximadamente 6 MeV, com base na curva de rendimento obtida do uso de mercúrio 95% enriquecido no isótopo ^{202}Hg , do trabalho de Dmitriev, p.p.⁽¹³⁾ e apresentada neste trabalho na Figura 8, e com base na Tabela de rendimentos de ^{201}Tl e níveis de contaminação como função da espessura do alvo de ^{202}Hg (98,6% enriquecido), irradiados com prótons incidentes de 19 MeV, do trabalho de Birattari, C. e colaboradores⁽⁴⁾ e apresentada neste trabalho como Tabela V (item II.2).

Usando o porta-alvo com dupla refrigeração e os suportes de níquel correspondentes, irradiaram-se pastilhas de óxido de mercúrio natural de 350 mg (diâmetro = 10 mm) que degradam a energia do feixe de prótons de 19,1 MeV a 12,8 MeV; e gotas de mercúrio metálico natural de 350 mg (diâmetro do suporte = 10 mm) que degradam a energia do feixe de prótons de 19,1 MeV a 13,3 MeV.

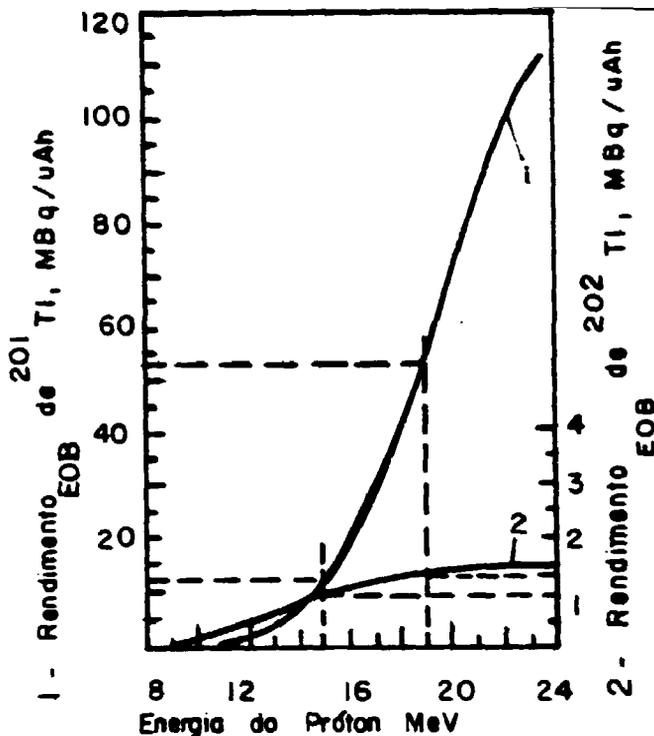


Figura 8 - Rendimento_{EOB} de ²⁰¹Tl e ²⁰²Tl, em função da energia do próton incidente, para as reações ²⁰²Hg(p,2n)²⁰¹Tl; ²⁰²Hg(p,n)²⁰²Tl, utilizando alvo espesso de ²⁰²Hg (95% enriquecido). O rendimento_{EOB} de ²⁰¹Tl e ²⁰²Tl para alvo fino é mostrado pelas linhas pontilhadas (13).

O esquema a seguir apresenta a degradação de energia nestes alvos:

$E_p = 19,1 \text{ MeV}$	$m_{\text{HgO}} = 350 \text{ mg}$	$E_p = 12,8 \text{ MeV}$
→	$\epsilon_{\text{HgO}} = 400 \mu\text{m}$	→
	$R_{\text{HgO}} = 0,4456 \text{ g/cm}^2$	
	$\Delta E_p = 6,3 \text{ MeV (espessura do alvo)}$	

$E_p = 19,1 \text{ MeV}$	$m_{\text{Hg}} = 350 \text{ mg}$	$E_p = 13,3 \text{ MeV}$
→	$\epsilon_{\text{Hg}} = 329 \mu\text{m}$	→
	$R_{\text{Hg}} = 0,4457 \text{ g/cm}^2$	
	$\Delta E_p = 5,8 \text{ MeV (espessura do alvo)}$	

Para estes cálculos de degradação, utilizaram-se as curvas de penetração de prótons em tântalo (Figura 4), em alumínio (Figura 9), em água (Figura 10), em óxido de mercúrio (Figura 6) e em mercúrio metálico (Figura 11). A fórmula usada para determinação do alcance da partícula na água é como segue ⁽⁶⁾ :

$$\frac{1}{R_{H_2O}} = \frac{1}{R_{H_2}} + \frac{1-x}{R_O} \quad \text{ou} \quad \frac{1}{R_{H_2O}} = \frac{x}{R_O} + \frac{1-x}{R_{H_2}}$$

Em que:

- x = fração em peso de hidrogênio ou de oxigênio na água;
- R_O = alcance de prótons em oxigênio ⁽⁶²⁾;
- R_{H₂} = alcance de prótons em hidrogênio ⁽⁶²⁾.

Para cálculo da atividade (A_{EOB}) e do rendimento (Y_{EOB}) dos isótopos de tâlio (²⁰⁰Tl, ²⁰¹Tl e ²⁰²Tl) no final da irradiação, procedeu-se da seguinte maneira: dissolveu-se o alvo em ácido nítrico, evaporou-se e retomou-se em ácido clorídrico, preparando-se uma solução-estoque com volume total (Vt) ; retirou-se uma alíquota desta solução, diluiu-se com água destilada (D) e levou-se para contar no detector de Ge-Li modelo Ortec, em posição estabelecida a 10 cm do detector, por tempo determinado, registrando a área dos picos gama de interesse. Usou-se a curva de eficiência do detector de Ge-Li, apresentada na Figura 12 e realizada com fontes-padrões, em geometria definida.

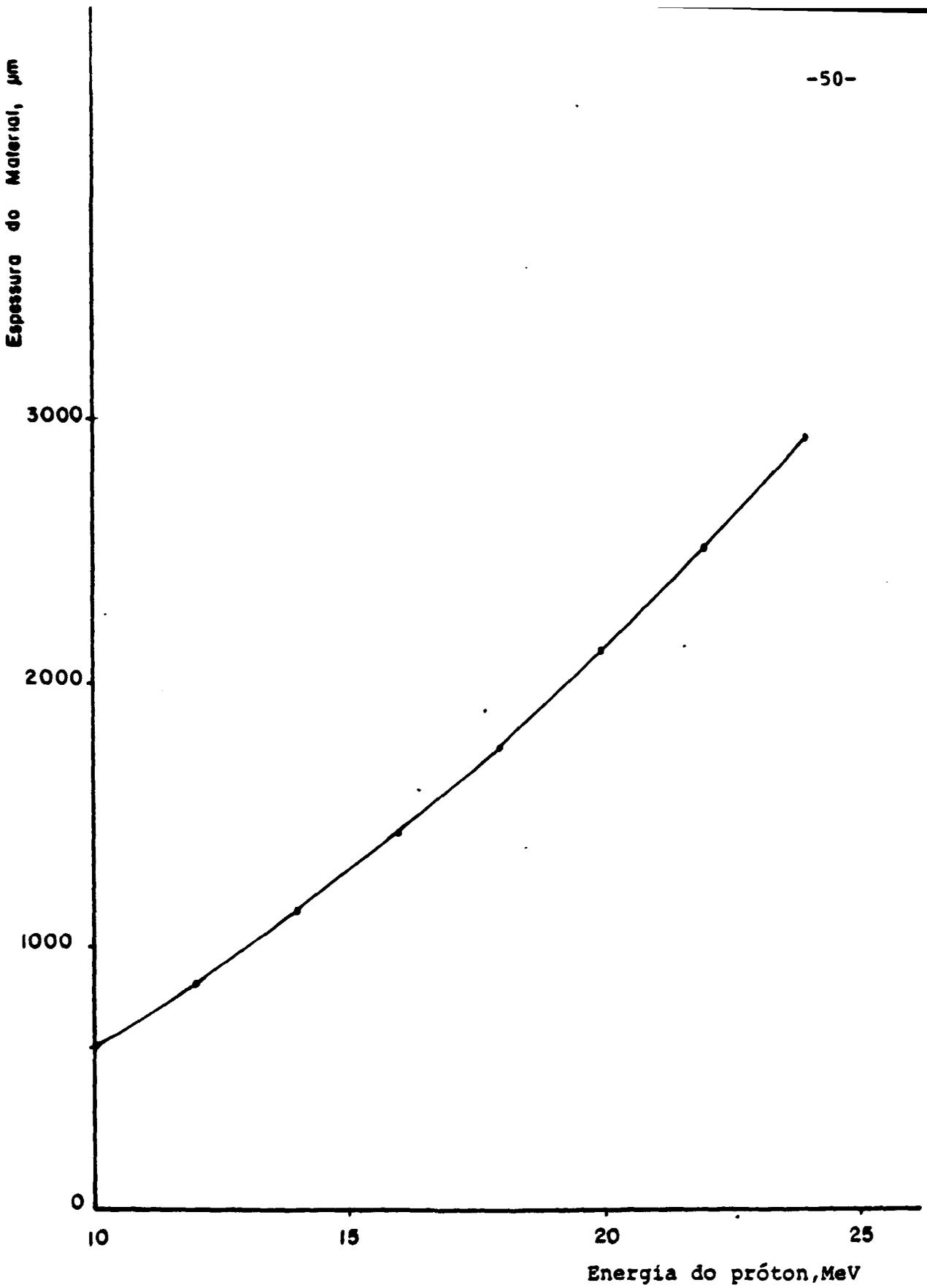


Figura 9 - Curva de penetração de prótons em alumínio.
($\rho_{Al} = 2,6889 \text{ g/cm}^3$).

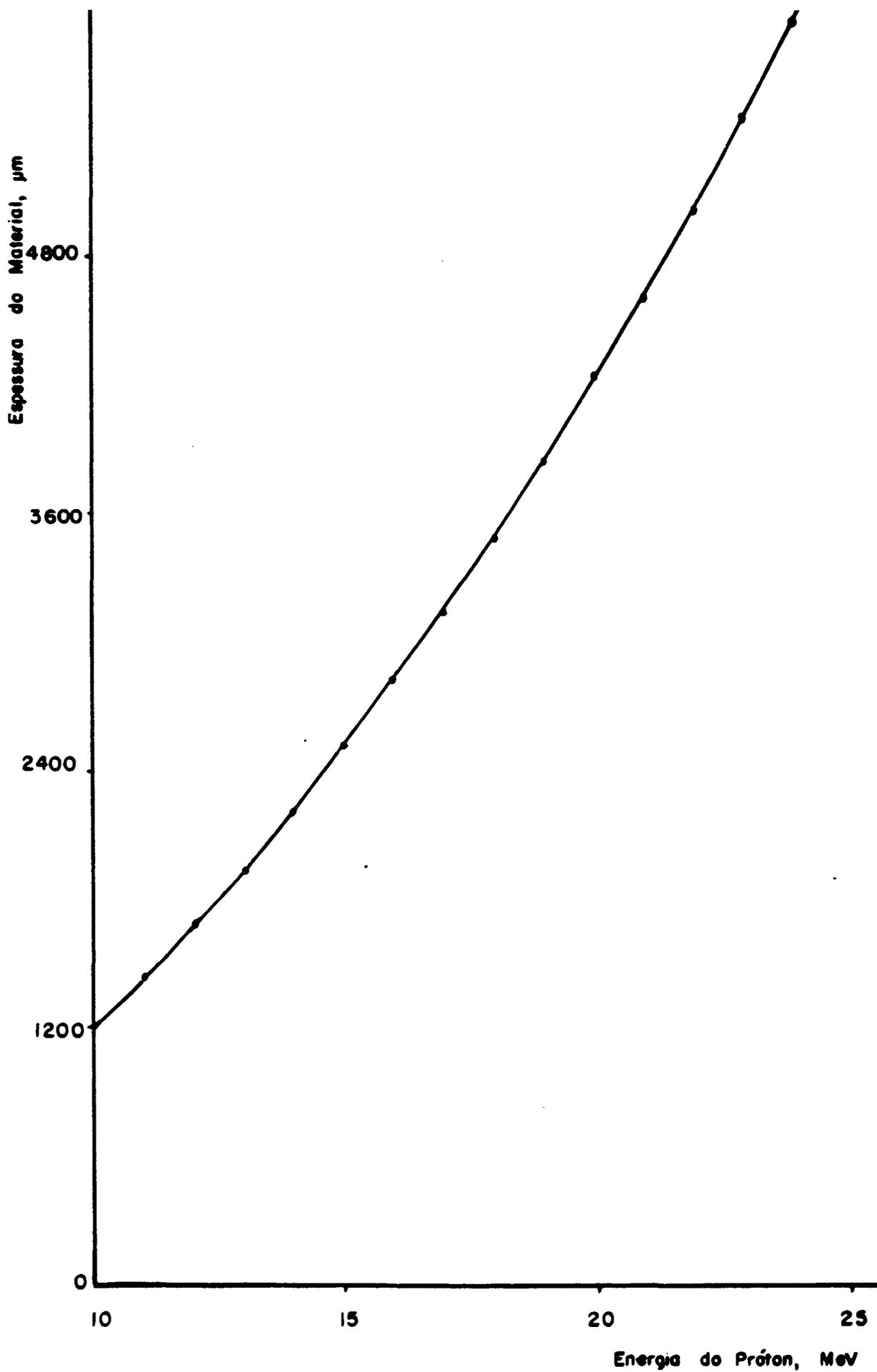


Figura 10 - Curva de penetração de prótons na água.
($\rho_{H_2O} = 1,000 \text{ g/cm}^3$).

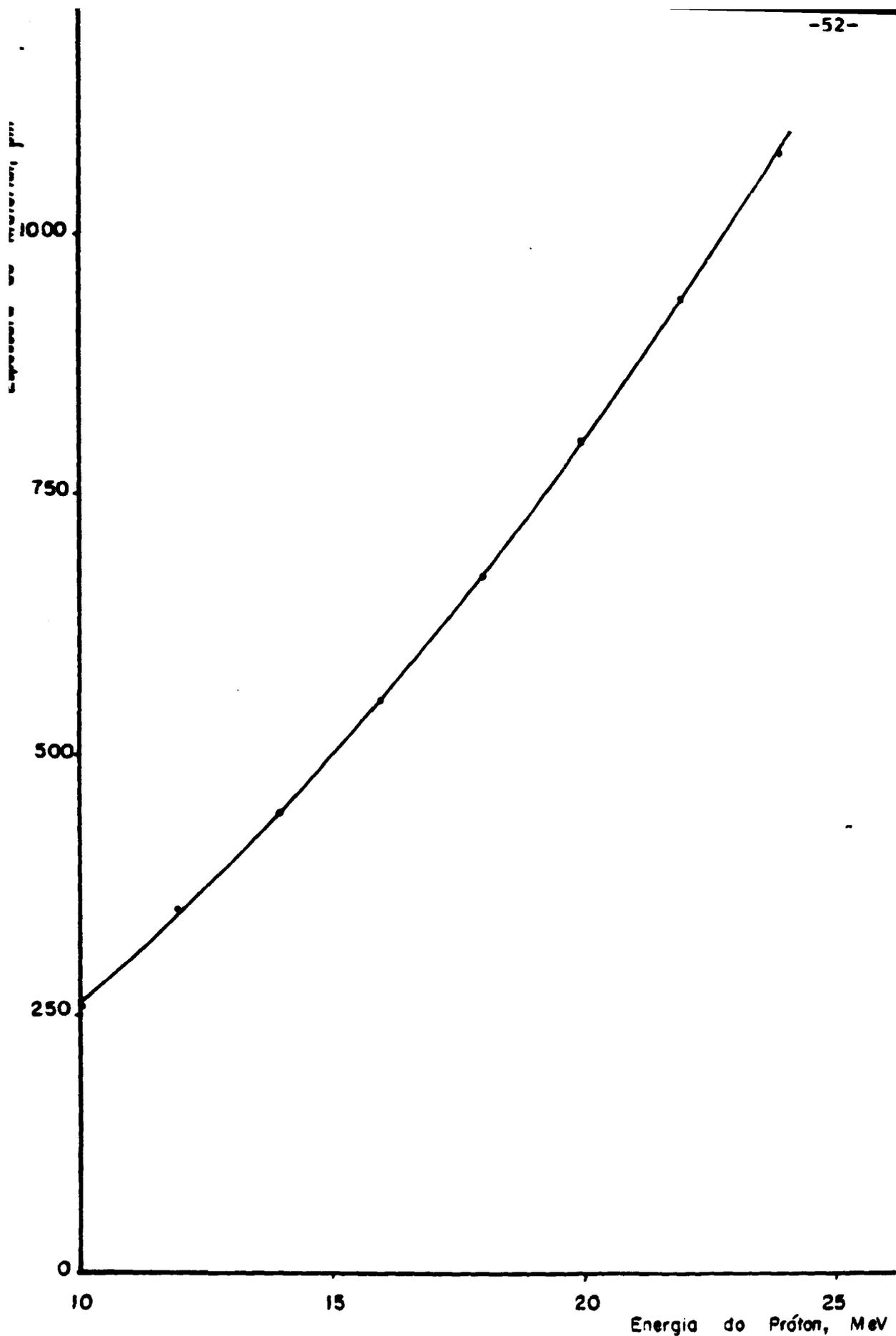


Figura 11 - Curva de penetração de prótons em mercúrio.
($\rho_{\text{Hg}} = 13,546 \text{ g/cm}^3$).

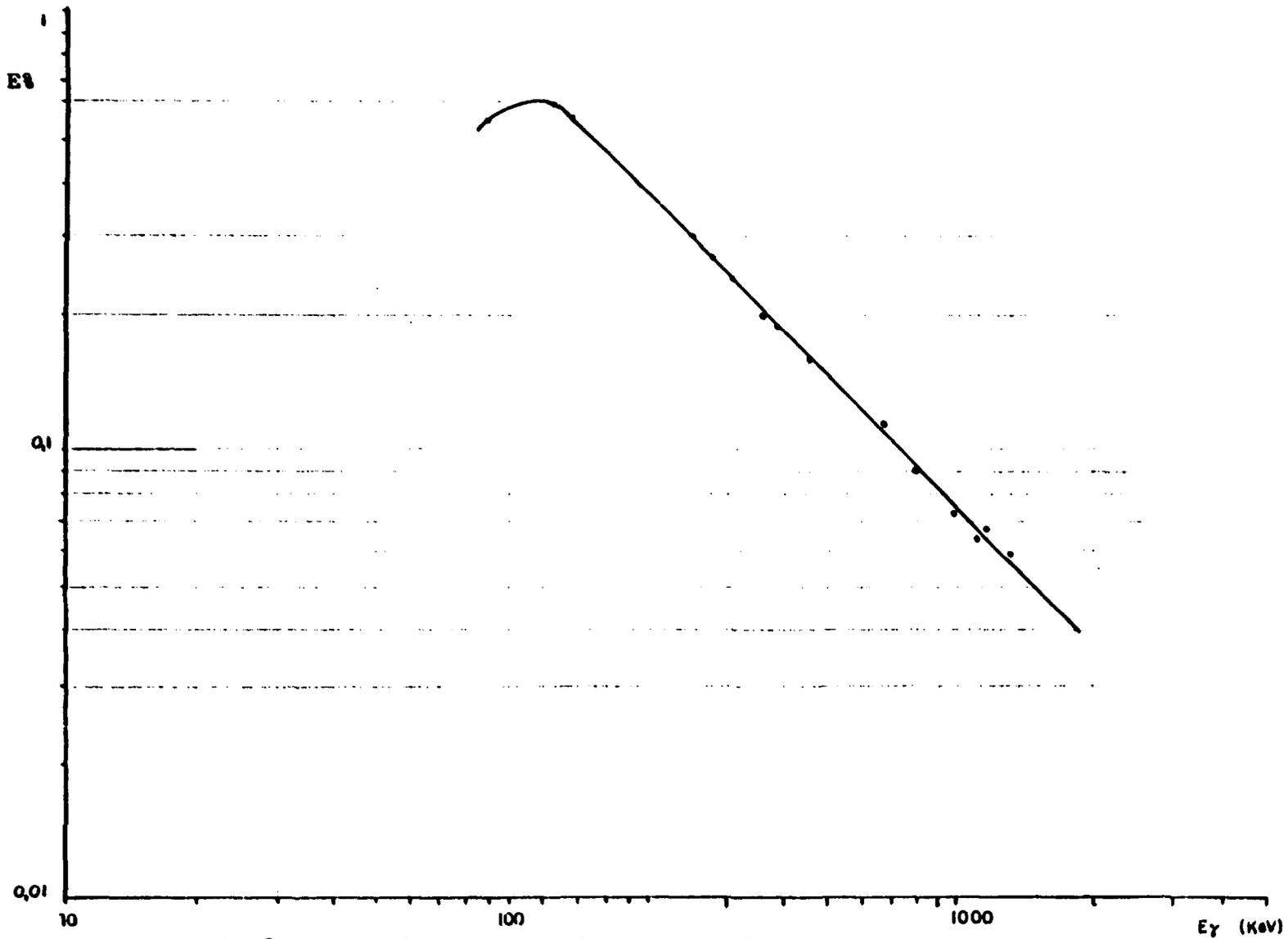


Figura 12 - Curva de eficiência do detector de Ge-Li, modelo Ortec
(10 cm de distância entre a fonte e o detector).

Para o cálculo da atividade (A_{EOB}), utilizou-se a fórmula:

$$A_{EOB} = \frac{Ct}{a_{\gamma} \times E \times FD}$$

Sendo:

A_{EOB} = atividade do radionuclídeo no final da irradiação, em Bequerel;

Ct = contagem total;

a_{γ} = abundância, em porcentagem, do raio gama no decaimento do radionuclídeo;

E = eficiência do aparelho para o fotopico do isótopo de tório de interesse;

FD = fator de decaimento = $e^{-0,693t/T_{1/2}}$; t = tempo decorrido entre o final da irradiação e a contagem; $T_{1/2}$ = meia-vida do radionuclídeo.

A contagem total é dada pela equação:

$$Ct = \frac{C_{li} \times D \times Vt}{tc}$$

Sendo:

C_{li} = contagem líquida integrada;

D = diluição da amostra;

Vt = volume total da solução-estoque;

tc = tempo de contagem.

Para o cálculo do rendimento (Y_{EOB}), foi usada a fórmula:

$$Y_{EOB} = \frac{A_{EOB}}{I \times t_i} \quad \text{ou} \quad Y_{EOB} = \frac{A_{EOB}}{Q}$$

Sendo:

Y_{EOB} = rendimento do radionuclídeo no final da irradiação ,
em Bequerel por microampere e por hora;

I = corrente integrada;

t_i = tempo de irradiação;

Q = carga do próton.

IV.3 Separação Química de Tório do Mercúrio

IV.3.1 Ensaio preliminar

Para o estudo da separação química de tório do mercúrio foi utilizada a técnica de cromatografia de extração e realiza das as etapas:

a. Preparação da fase estacionária

Para a preparação da fase estacionária, misturou-se 10 mL do agente extrator (TBP) com 10 mL do solvente volátil (ciclohexano).

b. Preparação do suporte

Para a preparação do suporte, usou-se a relação de 2:1:1 (pó de Voltalef: TBP: ciclohexano), segundo Denig R. e colaboradores⁽¹²⁾. Impregnaram-se 20 g do pó com a fase estacionária e secou-se a massa assim obtida em estufa a temperatura de 35

a 40° C por um período de 24 horas.

c. Preparação da fase móvel

Prepararam-se soluções de ácido nítrico e de ácido clorídrico nas seguintes normalidades 4 N, 5 N, 6 N, 7 N e 8 N ; e 0,5 N, 1 N, 2 N, 3 N e 4 N, respectivamente.

d. Preenchimento das colunas

Para cada experimento, usaram-se colunas de vidro (duplicata) de 20 cm de altura e 1 cm de diâmetro interno preenchidas com 2,0 g do pó preparado, usando-se água como veículo correspondendo a 8 cm de pó em cada coluna.

e. Preparação das soluções de alimentação

Para a preparação das soluções-cargas contendo $^{203}\text{Hg}^{+2}$ em meio nítrico 4 a 8 N e em meio clorídrico 0,5 a 4 N, prosseguiu-se da seguinte maneira: dissolveram-se 200 mg de Óxido de mercúrio natural, irradiado no reator IEA-R1 do IPEN-CNEN/SP, em 5 mL de HNO_3 concentrado ou em 5 mL de HCl concentrado, quando da preparação das soluções nítricas ou clorídricas, respectivamente. Prepararam-se 5 frascos, cada um contendo 1 mL da solução concentrada que foi levada à secura. Recolheu-se o resíduo em 5 mL de solução nítrica 4 a 8 N, separadamente ou em 5 mL de solução clorídrica 0,5 a 4 N, separadamente. Levou-se a solução novamente à secura, recolhendo cada resíduo em 5 mL de soluções nítricas ou em 5 mL de soluções clorídricas de normalidades de interesse.

Para a preparação das soluções-cargas contendo $^{201}\text{Tl}^{+1}$ em meio nítrico 4 a 8 N e em meio clorídrico 0,5 a 4 N, utili

zaram-se soluções de $^{201}\text{TlCl}$ de referência (de 0,5 mL cada) .
Procedeu-se de maneira análoga àquela da preparação das solu-
ções-cargas contendo mercúrio: levou-se à secura a solução de
 $^{201}\text{TlCl}$, recolhendo-se o resíduo também por duas vezes em 5
mL de soluções nítricas ou em 5 mL de soluções clorídricas de
normalidades de interesse.

Quando se necessitou de soluções - cargas contendo
 $^{201}\text{Tl}^{+3}$, adicionou-se 1 mL de hipoclorito de sódio em cada
uma das soluções nítricas ou clorídricas contendo $^{201}\text{Tl}^{+1}$, já
preparadas.

f. Procedimento adotado na separação

Seguiu-se a ordem de procedimento:

- condicionamento prévio das colunas com soluções nítricas ou
clorídricas de mesma normalidade das soluções de alimenta-
ção (fase móvel);
- percolação das soluções de alimentação, e
- lavagem das colunas com as mesmas soluções de conditio-
namento.

IV.3.2 Eluição de tálio

Uma vez observado que o $^{201}\text{Tl}^{+3}$ foi eluído com eficiência
no pó de Voltalef quando percolado em solução nítrica de normalidade
a 4 N, realizaram-se experimentos para estabelecer a normalidade nítrica
que:

- condicionamento prévio das colunas com 10 mL de solução nítrica
clorídrica 2 N ;

- percolação pelas colunas de 10 mL de solução-carga contendo $^{201}\text{Tl}^{+3}$ em meio clorídrico 2 N;
- lavagem das colunas com água destilada por duas vezes (5 mL em cada lavagem), para mudança do pH do meio, e
- eluição de Tl^{+1} com 25 mL de solução quente (30 a 40°C) de cloridrato de hidrazina 10% preparada em meio NaOH 2N, com vazão de 2,0 mL por minuto.

IV.3.3 Separação de tálio do mercúrio

Nestes experimentos de separação, utilizaram-se tanto o pó de HgO natural irradiado no reator do IPEN-CNEN/SP e a solução de $^{201}\text{TlCl}$ de referência, como pastilhas de 350,400 e 640 mg de HgO e gotas de 350 mg de Hg metálico irradiadas no ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP.

A ordem do procedimento adotado na separação foi a seguinte:

- condicionamento prévio das colunas, fazendo-se passar 10 mL de solução de HCl 2 N, água destilada até pH neutro, 10 mL de solução de NaOH 2 N, água destilada até pH neutro e novamente 10 mL de solução de HCl 2 N;
- percolação pelas colunas de 10 mL de solução-carga contendo $^{203}\text{Hg}^{+2}$ e $^{201}\text{Tl}^{+3}$ em meio clorídrico 2 N;
- lavagem das colunas com 200 mL de solução de HCl 2 N para eluição do mercúrio, com vazão de 35 a 40 gotas por minuto;
- lavagem das colunas com 10 mL de água destilada, com vazão de 35 gotas por minuto, e

- eluição de $^{201}\text{Tl}^{+1}$ das colunas com 25 mL de solução quente de cloridrato de hidrazina 10% preparada em meio NaOH 2 N, com vazão de 2,0 mL por minuto.

IV.3.4 Separação de tálio do mercúrio variando a temperatura da solução do agente redutor.

Repetiu-se o experimento de maneira análoga ao procedimento adotado no item IV.3.3.

Utilizaram-se, separadamente, como agentes redutores de Tl^{+3} a Tl^{+1} na coluna, 25 mL de solução de cloridrato de hidrazina ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$) e 25 mL de solução de cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$), ambas de 10% em peso, preparadas em meio NaOH 2 N, sendo que a temperatura destas soluções variou de 25 a 30°C (sem aquecimento); de 30 a 35°C, de 35 a 40°C, de 40 a 45°C e de 45 a 50°C (com aquecimento).

IV.3.5 Separação de tálio do mercúrio utilizando TBP purificado

Pensando-se em aumentar o rendimento de eluição de tálio com as soluções de hidrazina, repetiu-se o experimento de separação química (item IV.3.3), usando-se colunas cujo pó de Voltalef foi preparado com TBP purificado.

Para estes experimentos, utilizaram-se, na preparação da fase estacionária, 10 mL de fosfato de tri-n-butila (TB?) purificado segundo a técnica de extração por solvente, usando funil de separação e obedecendo a proporção de 1:2 de TBP para

NaOH 1 N (três vezes); de 1:2 de TBP para HCl 1 N (três vezes); e de 1:2 de TBP para H₂O (três vezes) ⁽⁴⁵⁾.

Nestes experimentos de separação de tório do mercúrio, usaram-se soluções de alimentação (10 mL) contendo Hg⁺² e Tl⁺³ em meio clorídrico 2 N e como solução eluente 25 mL de solução de cloridrato de hidrazina 10% preparada em meio NaOH 2 N e aquecida a temperatura de 30 a 35°C e de 35 a 40°C.

IV.3.6 Separação de tório do mercúrio variando a massa de suporte na coluna.

Com a finalidade de diminuir a massa de pó de Voltalef utilizada nos experimentos anteriores, que foi de 2,0 g, usaram-se colunas de vidro contendo: 1,5 g, 1,0 g e 0,5 g do pó preparado, correspondendo aproximadamente a 6 cm, 4 cm e 2 cm de altura na coluna. Repetiu-se o experimento de separação de tório do mercúrio de maneira análoga ao procedimento descrito no item IV.3.3, percolando-se pelas colunas 10 mL de solução carga contendo ²⁰³Hg⁺² e ²⁰¹Tl⁺³ em meio clorídrico 2 N e eluindo-se o ²⁰¹Tl das colunas com 25 mL de solução de cloridrato de hidrazina 10% preparada em meio NaOH 2 N e aquecida em temperatura de 35 a 40°C. Determinou-se a retenção de ²⁰¹Tl⁺³ de solução clorídrica 2 N e o rendimento de eluição de ²⁰¹Tl com solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N.

IV.3.7 Obtenção da solução de cloreto taloso

Para a transformação da solução de cloridrato de hidra

zina contendo $^{201}\text{Tl}^{+1}$ em solução de cloreto taloso, seguiu-se um procedimento semelhante ao adotado por Lebowitz E. e colaboradores⁽³¹⁾: evaporou-se a solução do eluído até secura, recolhendo-se o resíduo por duas vezes em 5 mL de solução de HNO_3 6 N, evaporando-se as soluções nítricas até secura: recolhendo-se o resíduo por uma vez em 5 mL de solução de HCl 6 N, levando-se à secura, dissolvendo-se o resíduo em 3 mL de solução fisiológica (NaCl 0,9%) e ajustando-se o pH entre 4,5 - 6,0 com adição de NaOH.

Estas evaporações até secura foram realizadas utilizando-se um balão de vidro de 25 mL de boca estreita, em banho de areia e com adição gota a gota dos ácidos nítrico e clorídrico.

IV.3.8 Separação de tálio do mercúrio variando a concentração da solução do agente redutor.

Pela dificuldade encontrada nos experimentos de transformação do eluído em solução de cloreto taloso, por causa da quantidade final de resíduo a ser dissolvido em solução fisiológica, realizaram-se experimentos em que a porcentagem de hidrazina foi: de 5% preparada em solução de NaOH 2 N; de 5% preparada em solução de NaOH 1 N e de 2% preparada em solução de NaOH 0,5 N.

A temperatura destas soluções de hidrazina utilizadas para eluir o tálio da coluna variou de 35 a 40°C.

Usaram-se colunas de vidro contendo 1,5 g de pó de

Voltalef.

Repetiu-se o experimento de separação química de tálio do mercúrio, seguindo-se o procedimento descrito no item IV.3.3.

IV.3.9 Separação de tálio do mercúrio pela eluição de tálio com água destilada, após a redução de Tl^{+3} a Tl^{+1} com solução de cloridrato de hidrazina.

Como os melhores resultados obtidos na eluição de tálio foram conseguidos usando-se solução de cloridrato de hidrazina 10% preparada em NaOH 2 N, em temperatura de 35 a 40°C, repetiram-se os experimentos, reduzindo-se o volume da solução do agente redutor (de 25 mL para 5 mL) e eluindo-se o restante do tálio com água destilada (30 mL).

Usaram-se colunas de vidro contendo 1,5 g de pó de Voltalef.

IV.3.10 Preparação da solução final de $^{201}TlCl$.

A solução de cloreto taloso ($^{201}TlCl$) foi filtrada em filtro de 0,22 microns, tipo Millipore, recolhida em um recipiente de vidro já esterilizado e levada para uma autoclave em temperatura de 120°C durante 45 minutos. O $^{201}TlCl$, foi submetido aos controles de qualidade especificados no item IV.4 para garantir seu grau de pureza.

IV.4 Controle de Qualidade

Quando se pretende usar um determinado radioisótopo para diagnóstico "in vivo", deve-se ter em mente que um rigoroso controle de qualidade é necessário. Neste trabalho realizaram-se os controles de qualidade seguintes: radionuclídeo, radioquímico, químico, microbiológico, biológico e o ensaio de toxicidade das soluções finais de $^{201}\text{TlCl}$ obtidas conforme item IV.3.7 e preparadas segundo item IV.3.10.

IV.4.1 Controle radionuclídeo

O controle radionuclídeo consiste na determinação de outros radionuclídeos além daquele desejado.

A pureza do produto final foi determinada por espectrometria gama, utilizando-se um detector de Ge-Li acoplado a um analisador de 4096 canais, pelo acompanhamento dos fótons de 135 a 167 KeV de ^{201}Tl , de 368 KeV de ^{200}Tl , de 439 KeV de ^{202}Tl e de 279 KeV de ^{203}Hg .

IV.4.2 Controle radioquímico

Consiste na determinação das formas químicas do radionuclídeo de interesse.

Para a determinação da pureza radioquímica do produto final, optou-se pela cromatografia ascendente em papel, utilizando-se fitas de papel Whatman nº 3 de 25 cm por 2 cm em que

foi depositada uma alíquota da solução em análise a dois centímetros da extremidade introduzida no solvente, que consistiu de uma mistura (v/v) : 1/10 de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 10% e 9/10 de acetona.

Decorridos 30 minutos as fitas foram retiradas, secas ao ar e cortadas em tiras de 1 cm. A atividade das tiras foi medida no espectrômetro de raios gama automático, tipo poço, provido de detector de $\text{NaI}(\text{TI})$, modelo ANSR (Abbott).

Inicialmente, utilizou-se o método para as soluções de $^{201}\text{TlCl}$ de referência. Em seguida o método foi usado para as soluções finais de $^{201}\text{TlCl}$ obtidas neste trabalho. Compararam-se os valores de R_f (Relação de frente) destas soluções finais com os valores de R_f de referência e determinou-se a porcentagem de Tl^{+1} .

IV.4.3 Controle químico

A pureza química refere-se à ausência de substâncias cujos elementos químicos não-radioativos na solução do radiofármaco em questão.

Determinou-se a concentração de hidrazina, de mercúrio e de fosfato em soluções de $^{201}\text{TlCl}$ obtidas neste trabalho.

A determinação da concentração de hidrazina em soluções finais de $^{201}\text{TlCl}$ foi efetuada nos experimentos em que se empregou como eluentes de ^{201}Tl das colunas, soluções de clorí

drato de hidrazina 10%/NaOH 2 N. Esta determinação foi realizada por espectrofotometria, usando-se o espectrofotômetro UV-Visível DMS 80 (Intralab), utilizando-se uma mistura, na proporção de 10:1, de ácido oxálico e p-dimetilaminobenzaldeído, como complexantes da hidrazina.

O procedimento adotado baseou-se no trabalho de Novak M. e Hlatky J. (41) e consiste em transferir 1 mL da solução de $^{201}\text{TlCl}$ para um balão de 25 mL, seguida da adição de 10 mg da mistura dos agentes complexantes. Completa-se o volume a 25 mL pela adição de água destilada e aquece-se a solução por 5 minutos em temperatura de 25°C .

Decorridas 3 horas, efetua-se a medida da absorvância em 455 nm em cela de caminho óptico de 5 cm de espessura, tomando-se como referência uma solução contendo a mistura dos agentes complexantes.

O limite de detecção do método é de $1,5\mu\text{g/L}$.

A concentração de hidrazina foi determinada por meio de uma curva de calibração previamente construída com soluções de cloridrato de hidrazina de concentração conhecida.

A determinação do teor de mercúrio na solução final de $^{201}\text{TlCl}$ foi realizada por análise por ativação na Divisão de Radioquímica do IPEN-CNEN/SP.

O controle químico da solução final de $^{201}\text{TlCl}$, quanto

à presença de fosfato, foi realizado efetuando-se o "spot test" com molibdato de amônio-benzidina e NH_4OH (59). Colocou-se uma gota da solução em análise sobre um papel de filtro quantitativo, adicionou-se uma gota do reativo molibdato e uma gota do reativo benzidina. Submeteu-se o papel a vapores de amoníaco. A sensibilidade do teste é de 1,25ug de P_2O_5 .

IV.4.4 Controle microbiológico

Este controle consiste na verificação da esterilidade e na determinação de pirogênios na solução final de $^{201}\text{TlCl}$.

No controle de esterilidade da solução de $^{201}\text{TlCl}$, utilizaram-se os seguintes meios de cultura: 1) caldo soja triplicase, a 37°C de 48 horas a 10 dias para verificação da presença de microorganismos aeróbicos e leveduras, 2) caldo tioglicolato de sódio, a 37°C de 48 horas a 10 dias para investigar a presença de anaeróbios e anaeróbios facultativos, e 3) caldo Sabouraud, à temperatura ambiente durante 10 dias para verificar a presença de fungos e leveduras.

O ensaio de pirogênios foi realizado pelo método "in vitro", usando-se o "Kit" liofilizado "Limulus test".

IV.4.5 Controle biológico

Os ensaios biológicos de distribuição se realizam em animais de laboratório, empregando-se geralmente ratos.

Soluções de cloreto de tálio-201 obtidas neste trabalho (cerca de 11,1 MBq ou 300 μ Ci)/0,1 mL foram injetadas por via intravenosa em ratos de raça Wistar, normais, de peso médio 250g anestesiados com uretana (100 mg/100 g peso corporal); sacrificados 5, 15, 30 e 60 minutos e 72 horas após a administração da dose traçadora. Foram sacrificados em média 4 animais em cada tempo considerado (n = 4).

Coletaram-se amostras de sangue destes animais e foram retirados os seguintes órgãos: coração, pulmão, rim e fígado . Os órgãos foram lavados e a radioatividade foi determinada em contagens por minuto no contador gama, automático, tipo poço , modelo ANSR (Abbott). Os resultados foram expressos em porcentagem de dose por órgão (%dose/órgão) nos diversos tempos estudados.

Para efeito de comparação, repetiram-se os ensaios biológicos de distribuição em outro lote de animais (ratos), usando-se soluções de cloreto de tálio-201 de referência com atividade e volume igual ao injetado.

IV.4.6 Ensaio de toxicidade

Realizou-se o ensaio de toxicidade da solução final de $^{201}\text{TlCl}$, seguindo-se a especificação USP-XXI (Farmacopéia Americana), relativo ao capítulo de Materiais Farmacêuticos Radioativos (58).

Foram injetadas por via intravenosa doses de

11,1 MBq/0,3 mL da solução de $^{201}\text{TlCl}$ em cada rato pesando de 250 a 300 g, em um total de 5 ratos, que foram mantidos em gaiolas para observação durante 72 horas.

CAPÍTULO V

V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

V.1 Irradiação de Mercúrio Natural no Ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP

A Tabela VII apresenta os rendimentos de ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl obtidos na irradiação de pastilhas de óxido de mercúrio natural (de 640 e 400 mg) com feixe de prótons incidentes de 23,8 MeV e 20,3 MeV, degradado no alvo até 13,6 MeV, utilizando o porta-alvo com simples refrigeração. Na Tabela VIII constam os rendimentos desses radioisótopos de tálio obtidos na irradiação de pastilhas de óxido de mercúrio natural de 350 mg e gotas de mercúrio metálico natural de 350 mg, com prótons de 19,1 MeV, degradados até aproximadamente 13,0 MeV, usando-se o porta-alvo com dupla refrigeração.

Observa-se (Tabela VII) que os rendimentos dos radioisótopos de tálio são maiores para as pastilhas de óxido de mercúrio mais espessas, com maior degradação de energia no alvo.

Na Tabela VIII, nota-se uma semelhança entre os rendimentos de ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl obtidos das irradiações de pastilhas de óxido de mercúrio natural e das irradiações das gotas de mercúrio metálico natural, mostrando que o feixe de prótons não atingiu plenamente a gota de mercúrio metálico, uma vez que estes alvos são da mesma ordem de espessura, com uma degradação da energia do feixe de prótons aproximadamente igual, sendo esperado que os rendimentos obtidos da irradiação

das gotas de mercúrio metálico fossem maiores que aqueles obtidos com as pastilhas de óxido de mercúrio, devido ao fator de conversão de 1,17 entre estes dois tipos de alvos.

Tabela VII - Rendimentos de ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl no final da irradiação (EOB) de pastilhas de HgO natural de espessuras diferentes, com prótons incidentes de 23,8 MeV e 20,3 MeV, usando o porta-alvo com simples refrigeração.

Espessura do alvo (g/cm ²)	Energia do próton de entrada (MeV)	Energia do próton de saída (MeV)	ΔE_p (MeV)	Rendimento EOB (MBq/μA h)		
				^{200}Tl	^{201}Tl	^{202}Tl
HgO (0,8154)	23,8	13,6	10,2	20,35	14,80	0,407
				20,17	14,54	0,352
				<u>19,31</u>	<u>14,43</u>	<u>0,333</u>
				(20,24)	(14,59)	(0,364)
HgO (0,5091)	20,3	13,6	6,7	12,03	9,62	0,198
				12,03	9,54	0,196
				<u>12,00</u>	<u>9,54</u>	<u>0,194</u>
				(12,32)	(9,57)	(0,196)

Tabela VIII - Rendimentos de ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl no final da irradiação (EOB) de pastilhas de HgO natural e gotas de Hg natural, de aproximadamente a mesma espessura, com prótons incidentes de 19,1 MeV, usando o porta-alvo de dupla refrigeração.

Espessura do alvo (g/cm ²)	Energia do próton de entrada (MeV)	Energia do próton de saída (MeV)	ΔE_p (MeV)	Rendimento EOB (MBq/μA h)		
				^{200}Tl	^{201}Tl	^{202}Tl
HgO (0,4456)	19,1	12,8	6,3	11,95	9,69	0,200
				11,84	9,44	0,192
				<u>11,84</u>	<u>9,36</u>	<u>0,192</u>
				(11,38)	(9,50)	(0,195)
Hg (0,4457)	19,1	13,3	5,8	11,95	9,62	0,200
				11,88	9,55	0,193
				<u>11,88</u>	<u>9,44</u>	<u>0,192</u>
				(11,90)	(9,54)	(0,195)

Estas irradiações com mercúrio natural mostram que em todos os valores de energia estudados, o ^{201}Tl apresenta-se contaminado com ^{200}Tl e ^{202}Tl pelo fato de o mercúrio natural ser constituído de diversos isótopos proporcionando o aparecimento destes contaminantes.

O trabalho de Comar D. e Crouzel C. ⁽¹¹⁾ apresenta uma tabela de rendimentos de radioisótopos de tálio, obtidos na irradiação de óxido de mercúrio natural e mercúrio metálico natural com dêuterons de 15 MeV e com prótons de diferentes energias, com absorção total no alvo. Esses rendimentos são apresentados na Tabela II (item I.2), mostrando a contaminação de ^{201}Tl por $^{198\text{m}}\text{Tl}$, ^{198}Tl , ^{199}Tl , ^{200}Tl e ^{202}Tl , onde não se observa o fator de conversão de 1,17 entre os valores de rendimento desses radioisótopos de tálio obtidos pela irradiação de HgO e Hg com prótons de 14 MeV.

Dmitriev P.P. e colaboradores ⁽¹⁴⁾ mediram os rendimentos (EOB) de ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl por meio das reações de mercúrio metálico natural com prótons e dêuterons de energias variando de 9 até 24 MeV. Os resultados obtidos pelos autores são mostrados na Tabela III (item II.2) e na Figura 13 apresentando valores de rendimento maiores do que aqueles apresentados por Comar D. e Crouzel C. ⁽¹¹⁾ e também a contaminação de ^{201}Tl pelo ^{200}Tl e ^{202}Tl .

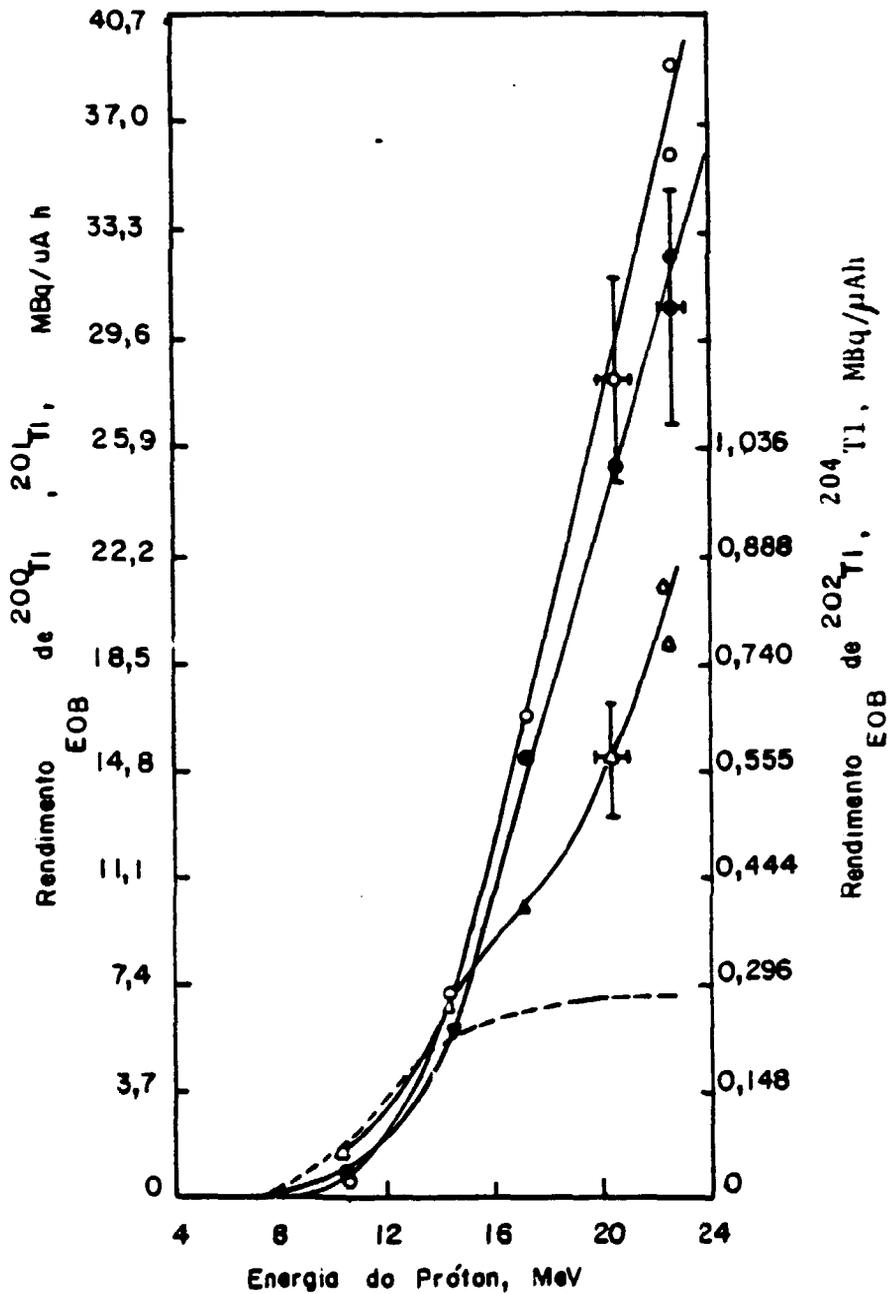


Figura 13 - Rendimento_{EOB} de ^{200}Tl , ^{201}Tl , ^{202}Tl e ^{204}Tl em função da energia do próton para alvos de mercúrio metálico natural: ○) ^{200}Tl ; ●) ^{201}Tl ; Δ) ^{202}Tl ; ---) ^{204}Tl (x 1000) (14).

Goetz L. e colaboradores⁽¹⁸⁾ relatam os valores dos rendimentos de ^{200}Tl (cerca de 370 MBq/ $\mu\text{A h}$), de ^{201}Tl (cerca de 92,50 MBq/ $\mu\text{A h}$) e de ^{202}Tl (cerca de 6,48 MBq/ $\mu\text{A h}$) após a irradiação de um alvo de mercúrio metálico natural com 3,0 g/cm² de espessura, com absorção total da energia do feixe de prótons incidentes de 36 MeV. Apresentam também as principais reações nucleares induzidas por prótons acelerados em energias de 5 a 45 MeV, em alvos de mercúrio metálico natural (Figura 14).

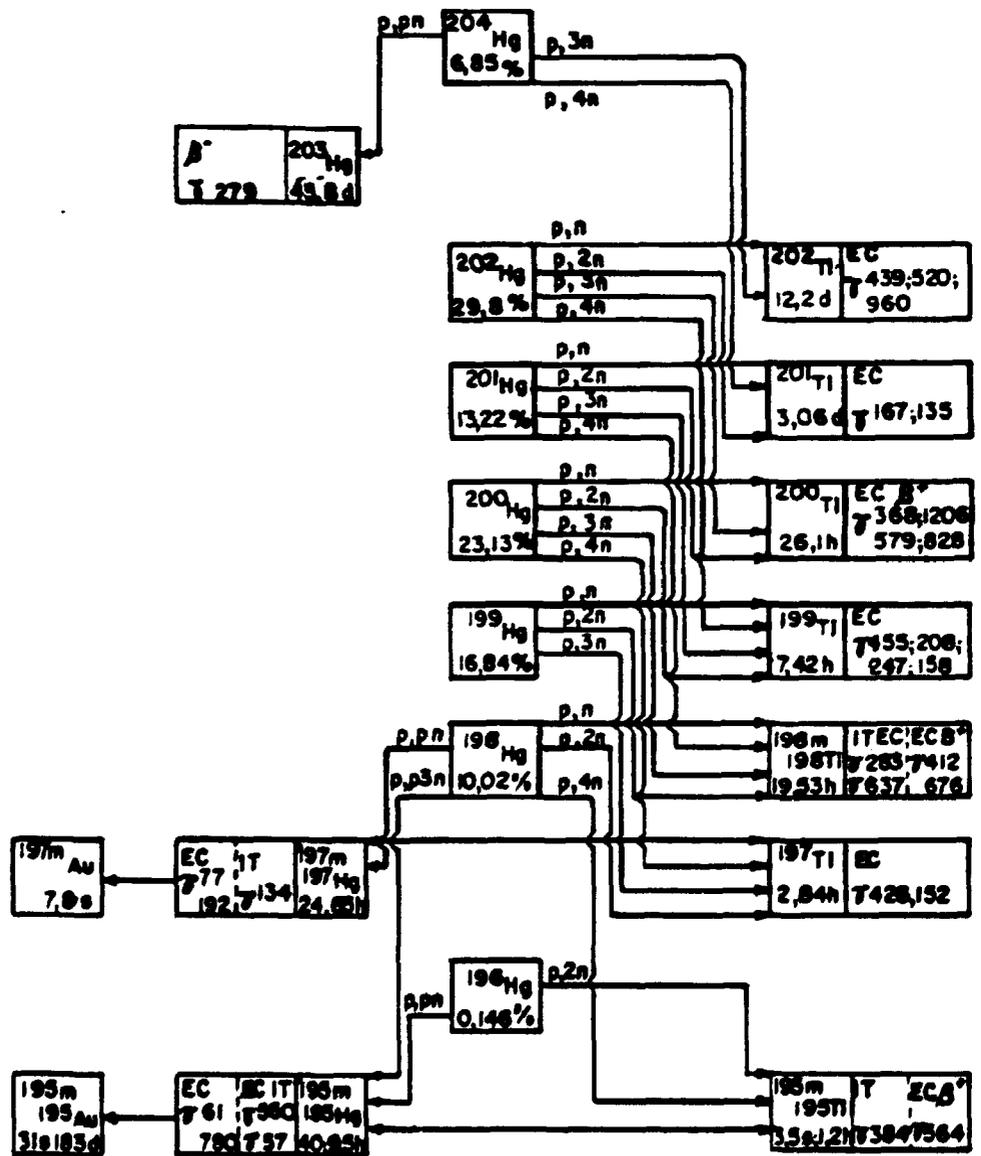


Figura 14 - Principais reações nucleares induzidas por prótons, acelerados em energias de 5 a 45 MeV, em alvos de mercúrio metálico natural⁽¹⁸⁾.

Birattari C. e colaboradores⁽⁴⁾ apresentam as curvas de função de excitação: rendimento (MBq/ μ A h MeV) x energia do próton (E_p), para alvos de mercúrio metálico natural, mostrada na Figura 15 e relatam que o nível de contaminação de ^{201}Tl com outros radioisótopos de tâlio é muito alto, ao redor de 15%.

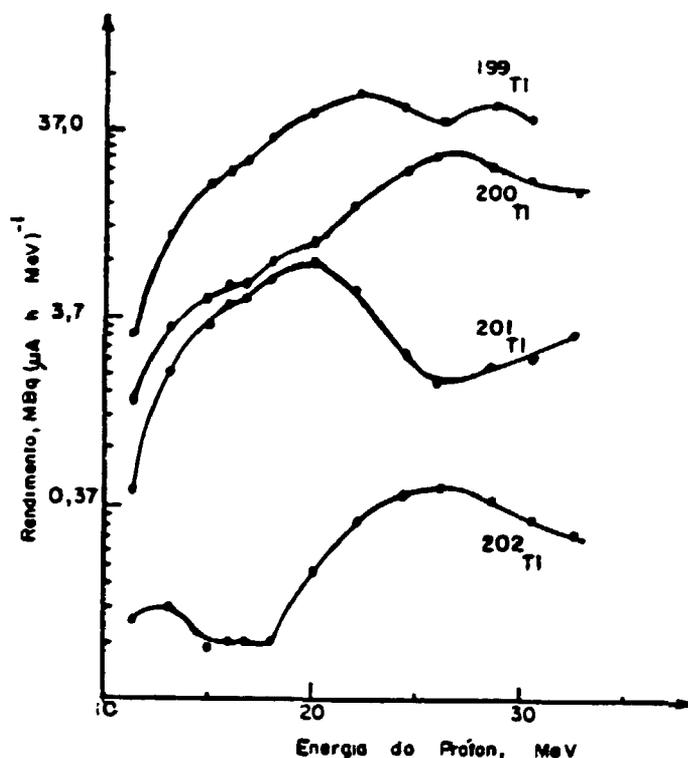


Figura 15 - Funções de excitação para as principais reações nucleares (p,xn) de alvo de mercúrio metálico natural⁽¹⁴⁾.

Não se efetuaram, neste trabalho, irradiações de alvos de mercúrio enriquecido, mas observou-se (Tabela V, item II.2 e Figura 8, item IV.2) que a energia ótima do feixe de prótons incidentes no alvo enriquecido, do ponto de vista da contaminação de ^{201}Tl com ^{200}Tl e ^{202}Tl , é de 19 MeV. Por esta razão, adaptou-se o porta-alvo de dupla refrigeração a fim de alcançar esse valor para a energia dos prótons incidentes. Como o valor do rendimento de ^{201}Tl com os alvos de mercúrio metálico

natural foi de cerca de 10 MBq/ μ A h, obter-se-ia, se utilizado alvo de mercúrio 98,6% enriquecido no isótopo ^{202}Hg , um rendimento de cerca de 33 MBq/ μ A h, que é um valor relativamente pequeno quando comparado àqueles apresentados por Birattari C. e colaboradores ⁽⁴⁾ (51,10 MBq/ μ A h) e Dmitriev P.P. ⁽¹³⁾ (46 MBq/ μ A h), o que leva à necessidade de melhorar o suporte do alvo para que o feixe de prótons incida em toda a gota de mercúrio, aumentando assim este rendimento experimental.

V.2 Separação Química de Tálíio do Mercúrio

V.2.1 Ensaio s preliminares

As Tabelas IX e X apresentam os resultados dos experimentos de retenção de Hg^{+2} , Tl^{+1} e Tl^{+3} em pó de Voltalef, realizados conforme item IV.3.1.

Tabela IX - Retenção de Hg^{+2} , Tl^{+1} e Tl^{+3} de solução nítrica em coluna de vidro contendo 2,0 g de pó de Voltalef.

Normalidade (N)	Retenção (%)		
	Hg^{+2}	Tl^{+1}	Tl^{+3}
HNO_3			
8	1,0	2,5	2,5
7	1,0	2,5	3,0
6	1,0	1,0	2,5
5	2,0	1,0	1,0
4	1,5	1,0	2,5

Tabela X - Retenção de Hg^{+2} , Tl^{+1} e Tl^{+3} de solução clorídrica em coluna de vidro contendo 2,0 g de pó de Voltalef.

Normalidade (N)	Retenção (%)		
	Hg^{+2}	Tl^{+1}	Tl^{+3}
HCl			
4	2,0	2,0	99,0
3	2,0	2,0	99,0
2	1,5	2,0	99,5
1	2,0	1,5	99,0
0,5	2,5	1,0	98,5

Obs.: Os resultados apresentados nestas tabelas são os valores médios das duas colunas usadas em cada normalidade da solução estudada.

V.2.2 Eluição de tálio

A Figura 16 mostra a curva de eluição de tálio, retido em coluna de vidro contendo 2,0 g de pó de Voltalef, com solução quente (30 a 40°C) de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2N.

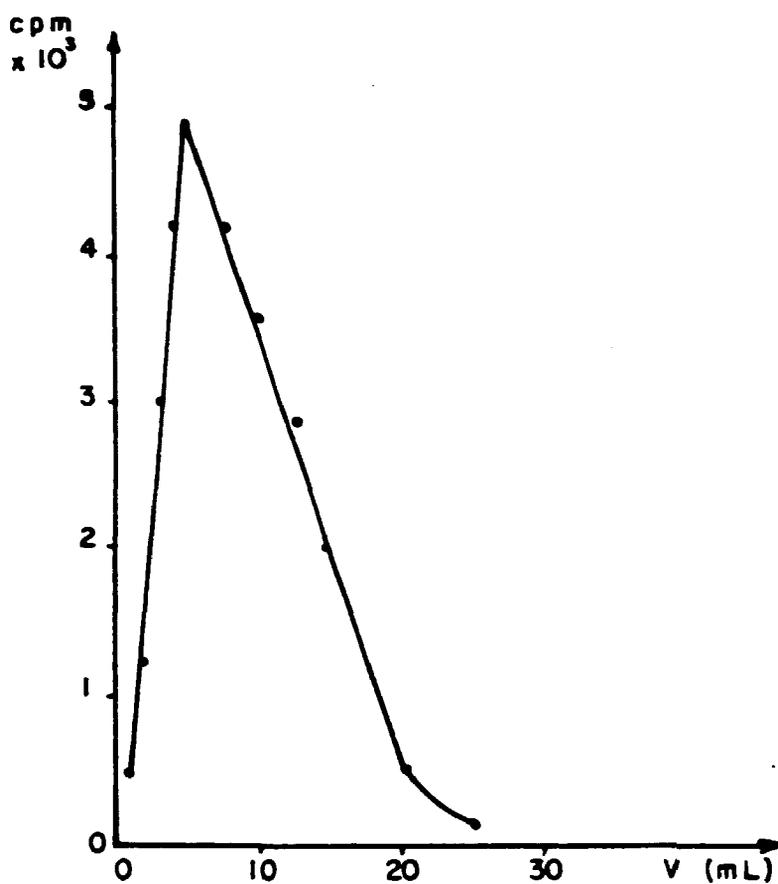


Figura 16 - Curva de eluição de ^{201}Tl de coluna de vidro contendo pó de Voltalef.

Eluente: $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 10% em NaOH 2N

Vazão: 2,0 mL/minuto

O estudo realizado para separar tálíio do mercúrio, pela técnica de cromatografia de extração em colunas de vidro contendo 2,0 g de pó de Voltalef impregnado com TBP/ciclohexano, consistiu inicialmente na determinação da retenção destes elementos químicos quando percolados, separadamente, em soluções nítricas e clorídricas de diversas normalidades.

A escolha das normalidades 4 N, 5 N, 6 N, 7 N e 8 N para as soluções nítricas e 0,5 N, 1 N, 2 N, 3 N e 4 N para as soluções clorídricas, usadas na percolação dos íons $^{203}\text{Hg}^{2+}$, $^{201}\text{Tl}^{1+}$ e $^{201}\text{Tl}^{3+}$, foi baseada nos resultados obtidos por Weinreich R. e colaboradores⁽⁶¹⁾, no trabalho sobre a separação química de tálíio do mercúrio usando a técnica de extração por solvente (TBP/benzeno).

Os resultados obtidos nas Tabelas IX e X mostram que no meio nítrico estudado a retenção de Hg^{+2} , Tl^{+1} e Tl^{+3} foi muito baixa, de cerca de 1,3%, 1,6% e 2,3% respectivamente, e que no meio clorídrico a retenção de Hg^{+2} foi de 2,0%, a de Tl^{+1} foi de 1,7%, enquanto que a de Tl^{+3} foi de 99,0%.

Retendo-se (99,5%) o $^{201}\text{Tl}^{+3}$ de solução clorídrica 2 N em coluna de pó de Voltalef, buscou-se uma maneira de eluí-lo usando solução quente (30 a 40°C) de cloridrato de hidrazina 10% preparada em hidróxido de sódio 2 N. Tinha-se conhecimento do uso de solução quente de sulfato de hidrazina (20% massa/volume) para eluir tálíio de uma coluna aniônica contendo a resina Bio-Rad Dowex 1x8, pela redução de Tl^{3+} a Tl^{1+} ⁽³¹⁾ e da eluição de tálíio de uma coluna igual a essa, com HCl 3 M, após

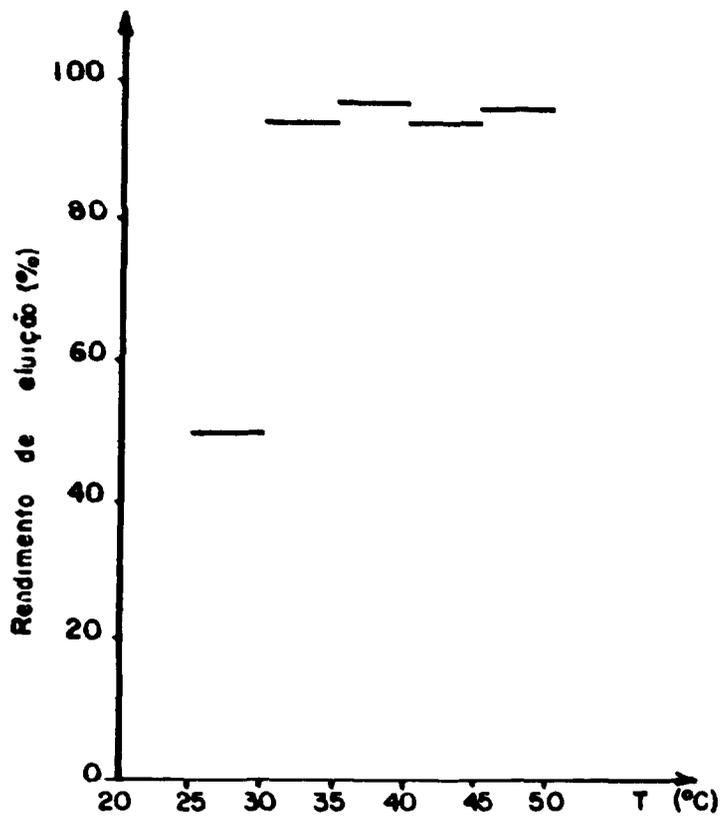
a redução de Tl^{3+} a Tl^{1+} com solução quente de cloridrato de hidrazina 10%⁽⁴⁸⁾. O trabalho de Braghirolli A.M.S.⁽⁸⁾, baseada nos experimentos de Qaim A.M.⁽⁴⁸⁾, mostra que a solução utilizada como agente redutor é uma solução de cloridrato de hidrazina 10% preparada em meio básico.

A curva de eluição deste trabalho (Figura 16) mostra que cerca de 20 mL de eluente são necessários para remover o tálio da coluna e que a maior atividade do radioisótopo é alcançada com 5 mL de solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N.

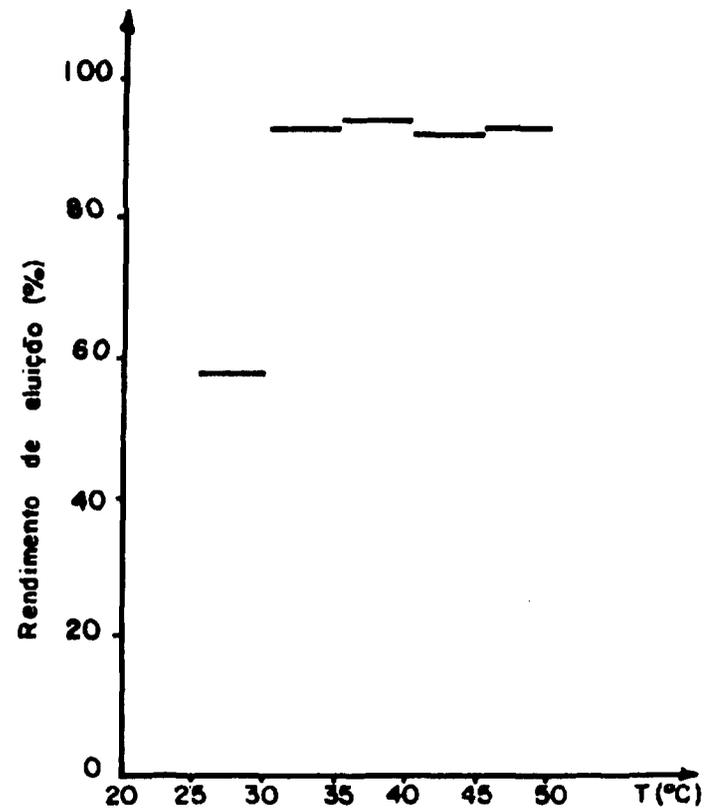
Tendo-se determinado o modo de eluir o tálio da coluna, realizou-se a separação de tálio do mercúrio, adotando-se um procedimento que foi usado em todos os experimentos de separação química realizados. A ordem do procedimento adotado na separação foi aquela apresentada no item IV.3.3.

V.2.3 Separção de tálio do mercúrio variando a temperatura da solução do agente redutor

A Figura 17 mostra os resultados do rendimento de eluição de ^{201}Tl , de colunas de vidro contendo 2,0 g de pó Volta-lef, dos experimentos de separação de tálio do mercúrio, com soluções de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N (A) e cloridrato de hidroxilamina 10%/NaOH 2 N (B), aquecidas nos intervalos de temperatura seguintes: 30 a 35°C, 35 a 40°C, 40 a 45°C, e 45 a 50°C e sem aquecimento no intervalo de temperatura: 25 a 30°C.



A) $N_2H_4 \cdot 2HCl$ 10% / NaOH 2N



B) $NH_2OH \cdot HCl$ 10% / NaOH 2N

Figura 17 - Rendimento de eluição de ^{201}Tl com soluções de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2N (A) e cloridrato de hidroxilamina 10%/NaOH 2N (B), nos intervalos de temperatura estudados.

OBS.: O resultado apresentado é o valor médio das duas colunas usadas em cada intervalo de temperatura.

V.2.4 Separação de tálio do mercúrio utilizando TBP purificado

A Figura 18, relativa ao experimento de separação de tálio do mercúrio, mostra os resultados do rendimento de eluição de ^{201}Tl , retido em coluna de vidro contendo 2,0 g de pó de Voltalef que foi preparado com fosfato de tri-n-butila (TBP) purificado conforme o item IV.3.5; com solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N aquecida em temperatura de 30 a 35°C e de 35 a 40°C.

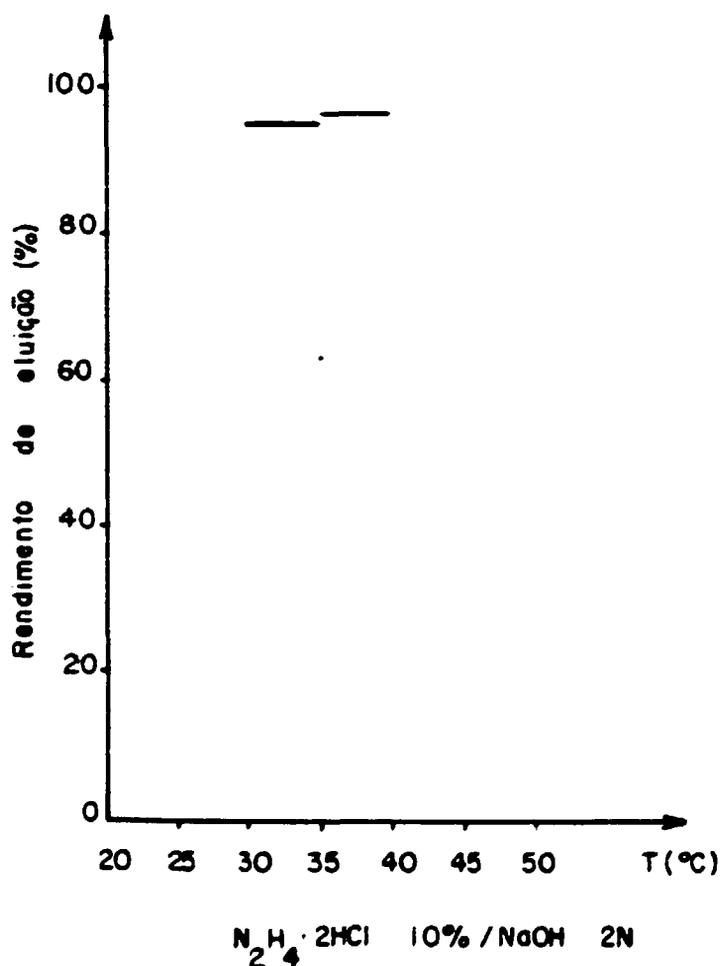


Figura 18 - Rendimento de eluição de ^{201}Tl , de colunas de vidro cujo pó de Voltalef foi preparado com TBP purificado; com solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N, T = 30 a 35°C e T = 35 a 40°C.

OBS.: O resultado apresentado é o valor médio das duas colunas estudadas.

V.2.5 Separação de tálio do mercúrio variando a massa de suporte na coluna

A Tabela XI apresenta os resultados da retenção de $^{201}\text{Tl}^{+3}$ de solução clorídrica 2 N e do rendimento de eluição de ^{201}Tl com solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N, aquecida em temperatura de 35 a 40°C, dos experimentos de separação de tálio do mercúrio, utilizando-se colunas de vidro contendo 1,5 g, 1,0 g e 0,5 g de pó de Voltalef.

Tabela XI - Retenção de $^{201}\text{Tl}^{+3}$ de solução clorídrica 2 N e rendimento de eluição de ^{201}Tl com solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N, T = 35 a 40°C, em colunas de vidro contendo 1,5 g, 1,0 g e 0,5 g de pó de Voltalef.

Massa de Voltalef (g)	Retenção de $^{201}\text{Tl}^{+3}$ (%)	Eluição de ^{201}Tl (%)
1,5	99,0	95,0
1,5	98,5	95,0
1,0	96,5	93,0
1,0	96,0	92,0
0,5	93,0	89,5
0,5	92,0	89,0

Obs.: Cada resultado apresentado é o valor médio das duas colunas usadas com as respectivas massas de pó de Voltalef.

Estudou-se e comparou-se o comportamento das soluções dos agentes redutores cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N e cloridrato de hidroxilamina 10%/NaOH 2 N em diferentes intervalos de temperatura. Na Figura 17 verifica-se que o rendimento de eluição de ^{201}Tl , de colunas contendo 2,0 g de pó de Voltalef, com solução de cloridrato de hidrazina ficou ao redor de 95% para os intervalos de temperatura 30 a 35°C, 35 a 40°C, 40 a 45°C e 45 a 50°C, e que o rendimento de eluição com solução de cloridrato de hidroxilamina ficou ao redor de 93% nestes intervalos de temperatura citados. O rendimento de eluição de ^{201}Tl foi de 50% com cloridrato de hidrazina e 58% com cloridrato de hidroxilamina, usando-se as soluções sem aquecimento.

Pensou-se que os rendimentos de eluição de ^{201}Tl com soluções de cloridrato de hidrazina seriam maiores se fosse utilizado fosfato de tri-n-butila (TBP) purificado na preparação do pó de Voltalef usado nas colunas de separação. Na Figura 18, observa-se que os rendimentos de eluição de ^{201}Tl não se modificaram em relação aos experimentos de separação de tálio do mercúrio usando-se colunas contendo pó de Voltalef preparado com TBP não purificado (Figura 17).

Tendo-se utilizado, nos experimentos até então realizados, colunas de vidro de 20 cm de altura e 1 cm de diâmetro interno preenchidas com 2,0 g de pó de Voltalef (correspondendo a 8 cm de altura) e querendo-se diminuir esta massa, passou-se a estudar o processo de separação química de tálio do mercúrio usando estas colunas de vidro contendo 1,5 g, 1,0 g

e 0,5 g de pó. Verificou-se (Tabela XI) que a retenção de $^{201}\text{Tl}^{+3}$ em colunas contendo 1,5 g de pó (cerca de 6 cm de altura) foi de aproximadamente 99%, sendo da mesma ordem de grandeza daquela obtida com as colunas contendo 2,0 g de pó (Tabela X) e que o rendimento de eluição de ^{201}Tl destas colunas foi de 95%, correspondendo aos valores de rendimento de eluição de ^{201}Tl obtidos de colunas contendo 2,0 g de pó (Figuras 17 e 18). Após esta verificação, passou-se a usar colunas de vidro contendo 1,5 g de pó de Voltalef.

V.2.6 Separação de tálio do mercúrio variando a concentração da solução do agente redutor.

A Tabela XII apresenta os resultados do rendimento de eluição de ^{201}Tl , retido em colunas de vidro contendo 1,5 g de pó de Voltalef, dos experimentos de separação de tálio do mercúrio, utilizando-se as soluções do agente redutor seguintes: cloridrato de hidrazina 5% preparada em meio NaOH 2 N, cloridrato de hidrazina 5% preparada em meio NaOH 1 N e cloridrato de hidrazina 2% preparada em meio NaOH 0,5 N, aquecidas em temperatura de 35 a 40°C.

Tabela XII - Rendimento de eluição de ^{201}Tl com soluções do agente redutor: cloridrato de hidrazina 5%/NaOH 2 N, cloridrato de hidrazina 5%/NaOH 1 N e cloridrato de hidrazina 2%/NaOH 0,5 N.

Soluções do agente redutor	Eluição de ^{201}Tl (%)
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 5%/NaOH 2 N	95,0
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 5%/NaOH 2 N	95,0
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 5%/NaOH 2 N	94,0
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 5%/NaOH 1 N	95,0
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 5%/NaOH 1 N	94,0
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 5%/NaOH 1 N	94,0
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 2%/NaOH 0,5 N	91,5
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 2%/NaOH 0,5 N	93,0
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 2%/NaOH 0,5 N	92,5

Obs.: Cada resultado apresentado é o valor médio das duas colunas usadas com as soluções de cloridrato de hidrazina.

V.2.7 Separação de tálio do mercúrio pela eluição de tálio com água destilada, após a redução de Tl^{+3} a Tl^{+1} com solução de cloridrato de hidrazina

A Tabela XIII, referente aos experimentos de separação de tálio do mercúrio, apresenta os resultados do rendimento de

eluição de ^{201}Tl , de colunas de vidro contendo 1,5 g de pó de Voltalef, com água destilada, após a redução de Tl^{+3} a Tl^{+1} com solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N, aquecida em temperatura de 35 a 40°C, conforme especificado em IV.3.9.

Tabela XIII - Rendimento de eluição de ^{201}Tl com água destilada, após a redução de Tl^{+3} a Tl^{+1} com solução de cloridrato de hidrazina.

Solução do agente redutor e água destilada	Eluição de ^{201}Tl (%)
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 10%/NaOH 2 N e H_2O	94,0
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 10%/NaOH 2 N e H_2O	94,0
$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$ 10%/NaOH 2 N e H_2O	93,5

Obs.: Cada resultado apresentado é o valor médio das duas colunas usadas em cada experimento.

Querendo-se obter uma solução final de $^{201}\text{TlCl}$ com alta concentração radioativa seria necessário que o volume total desta solução fosse o menor possível e para que isso ocorresse era preciso chegar a uma menor quantidade de resíduo, após as fases de evaporação no processo de transformação da solução do eluído em solução de cloreto taloso, conforme item IV.3.7. Pensando-se desta maneira, passou-se a efetuar o estudo para determinação do rendimento de eluição de ^{201}Tl com soluções do agente redutor como segue: cloridrato de hidrazina 5%/NaOH 2 N, cloridrato de hidrazina 5%/NaOH 1 N e cloridrato

de hidrazina 2%/NaOH 0,5 N. Observou-se (Tabela XII) que o rendimento de eluição com soluções de cloridrato de hidrazina 5% preparada em meio hidróxido de sódio 2 N e em meio hidróxido de sódio 1 N é da mesma ordem de grandeza: 94,6% e 94,3%, respectivamente. Comparando-se estes resultados com aqueles da Tabela XI, nota-se que o rendimento de eluição de ^{201}Tl de colunas contendo 1,5 g de pó de Voltalef, com soluções de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N é de 95%.

Efetando-se experimentos de separação química de tálio do mercúrio para determinação do rendimento de eluição de ^{201}Tl , de colunas de vidro contendo 1,5 g de pó de Voltalef, com água destilada, após a redução de $^{201}\text{Tl}^{3+}$ a $^{201}\text{Tl}^{1+}$ com solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N, observou-se (Tabela XIII) que o valor encontrado foi de 93,8%.

V.3 Controle de Qualidade

V.3.1 Controle radionuclídeo

A Figura 19 mostra o espectro da solução final de $^{201}\text{TlCl}$, obtido no detector de Ge-Li, Ortec, um dia e meio após a irradiação do alvo.

Observa-se pela Figura 19 que o espectro, obtido no detector de Ge-Li, da solução final de $^{201}\text{TlCl}$ não indica a presença do contaminante ^{203}Hg , mas mostra que no final do processamento químico (um dia e meio após o final da irradiação) a solução de $^{201}\text{TlCl}$ está contaminada com a presença dos radioi

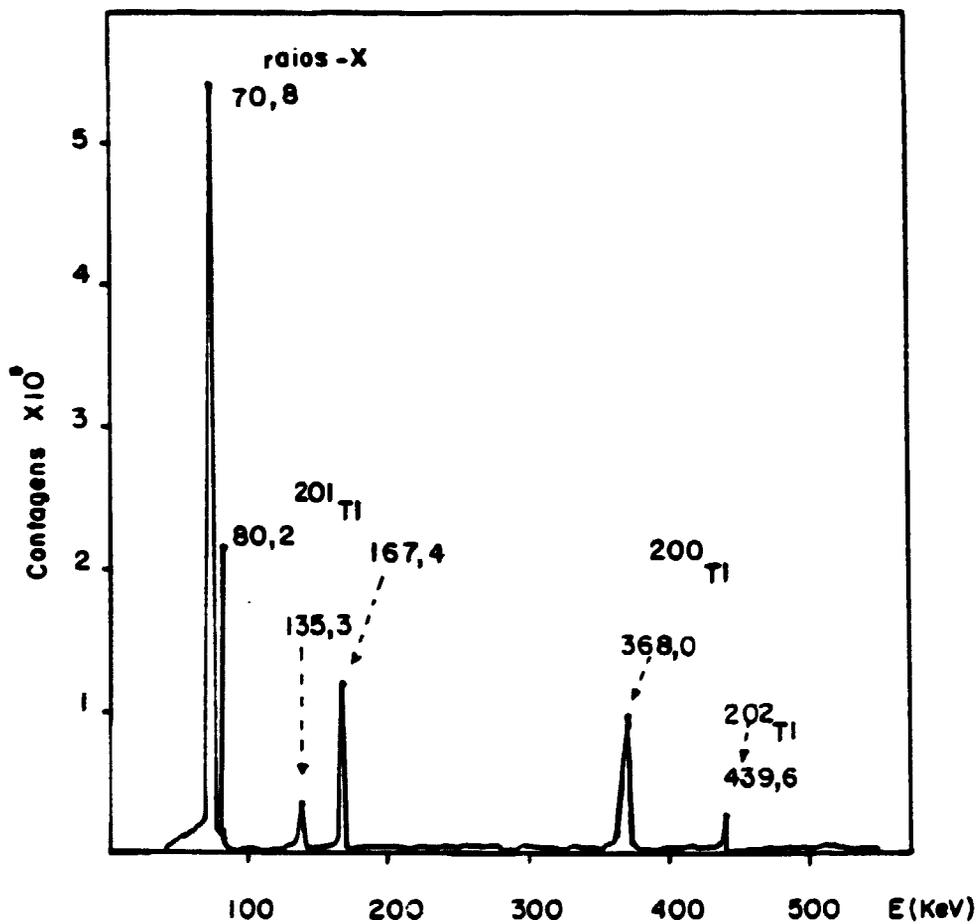


Figura 19 - Espectro no Ge-Li da solução final de ²⁰¹TlCl, realizado cerca de 36 horas após a irradiação do alvo.

sótopos ^{200}Tl e ^{202}Tl , com meia-vida de 26,1 horas e 12,2 dias, respectivamente. Um tempo de espera para diminuir esta contaminação, no caso do ^{202}Tl , não resolveria o problema devido a sua meia-vida longa ($T_{1/2} = 12,2 \text{ d}$). Esta contaminação é proveniente do fato de se ter usado o mercúrio natural como alvo de irradiação. O mercúrio natural apresenta o inconveniente de ser constituído de grande número de isótopos, o que proporciona o aparecimento de várias impurezas radionuclídeas, resultando em um produto final de baixa pureza. A Figura 14 (item V.1) apresenta as principais reações induzidas por prótons, acelerados em energias de 5 a 45 MeV, em alvos de mercúrio natural, do trabalho de Goetz L. e colaboradores⁽¹⁸⁾, mostrando todas as contaminações possíveis no caso de se usar o mercúrio de composição isotópica natural como alvo de irradiação.

V.3.2 Controle radioquímico

A Tabela XIV apresenta os valores de Rf das soluções de cloreto de tálio, de referência e deste trabalho e a porcentagem do íon $^{201}\text{Tl}^{+1}$ nestas soluções.

Tabela XIV - Valores de Rf para os íons taloso - $^{201}\text{Tl}^{+1}$ e tállico - $^{201}\text{Tl}^{+3}$ das soluções de $^{201}\text{TlCl}$ de referência e deste trabalho, determinados por cromatografia ascendente em papel Whatman nº 3 e porcentagem do íon taloso.

nº do cromatograma	Rf do íon Tl^{+1}		Rf do íon Tl^{+3}		% do íon Tl^{+1}	
	Solução de referência	Solução deste trabalho	Solução de referência	Solução deste trabalho	Solução de referência	Solução deste trabalho
1	0,00	0,00	0,90	0,89	99,9	99,0
2	0,00	0,00	0,91	0,88	99,9	98,5
3	0,00	0,00	0,90	0,90	99,9	99,5

Solvente: 1/10 de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 10% e 9/10 de acetona . Volume = 100 mL

Tempo de corrida: 30 minutos.

Verificou-se (Tabela XIV) que a solução final de cloreto de tálio apresenta-se 99,0% em média na forma de cloreto taloso ($^{201}\text{TlCl}$).

Qaim S.M. e colaboradores⁽⁴⁸⁾ verificaram a pureza radioquímica da solução de cloreto de tálio por cromatografia em papel Whatman nº 3, usando o solvente acetona/fosfato e afirmaram que a maior parte da atividade do radioisótopo ficou na origem, mostrando que em pH neutro o tálio existe como Tl^{+1} .

Bonardi M.⁽⁵⁾ realizou ensaios analíticos para assegurar o estado de oxidação do tálio da solução final e usou papel cromatográfico em acetona/fosfato e em n-butano/HBr e constatou que o Tl^{+1} permanece no ponto de origem ($R_f = 0,00$), enquanto o Tl^{+3} migra com o solvente ($R_f = 0,90 - 1,00$). Estes ensaios mostraram que mais do que 99,9% de tálio está no estado monovalente esperado.

Birattari C. e colaboradores⁽⁴⁾ efetuaram o controle radioquímico da solução de cloreto de tálio, usando papel Whatman nº 3 em acetona/fosfato. Os autores verificaram que 99,8% de tálio está no estado monovalente desejado.

V.3.3 Controle químico

A Figura 20 mostra a curva de calibração utilizada para determinação de hidrazina nas soluções finais de $^{201}\text{TlCl}$, construída com soluções de cloridrato de hidrazina de concentração conhecida. A Tabela XV apresenta os teores de hidrazina encon

trados nessas soluções de $^{201}\text{TlCl}$, quando utilizada solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N como eluente.

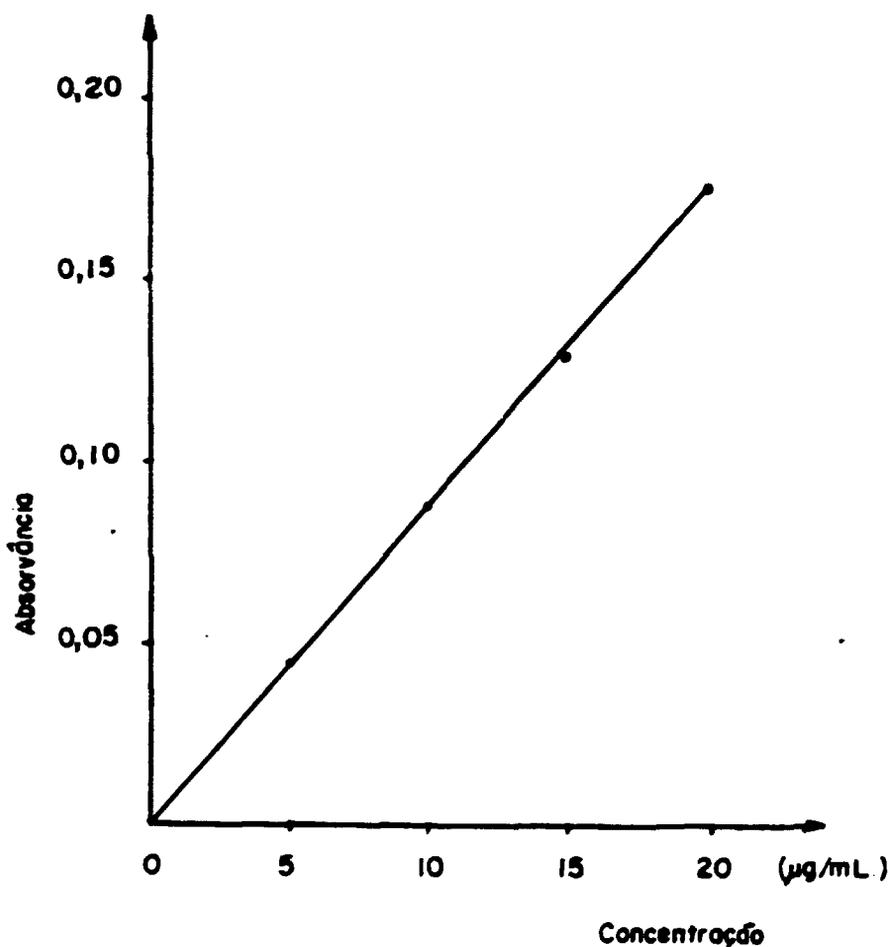


Figura 20 - Curva de calibração para determinação de hidrazina nas soluções finais de $^{201}\text{TlCl}$.

Tabela XV - Teores de hidrazina nas soluções finais de $^{201}\text{TlCl}$ quando usadas soluções eluentes de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N.

Absorvância	Teor de Hidrazina (µg/mL)
0,061	6,9
0,060	6,8
0,062	7,0

Empregando-se soluções de cloridrato de hidrazina 10% preparada em meio NaOH 2 N como eluentes, verificou-se (Tabela XV) que a concentração de hidrazina nas soluções finais de $^{201}\text{TlCl}$ foi da ordem de $7,0\mu\text{g/mL}$, bem menor do que a dose letal relatada no "Merck Index" (LD_{50} i.v. em coelhos = 25 mg/Kg) (39).

A concentração de mercúrio nas soluções de $^{201}\text{TlCl}$ foi de 10 a 30 ng/mL , menor do que o valor letal relatado no "Merck Index" para mercúrio (LD_{50} oral em ratos = 37 mg/Kg) (40).

O "spot test" realizado com a solução final de $^{201}\text{TlCl}$ foi negativo, uma vez que não se observou a coloração azul característica da presença de P_2O_5 , indicando um teor de fosfato menor que $1,25\mu\text{g}$.

V.3.4 Controle microbiológico

Os controles efetuados nas soluções de $^{201}\text{TlCl}$ mostram que estas são apirógenas quando submetidas a ensaios "in vitro" (Limulus test) e estéreis quando semeadas nos meios de cultura: soja tripticase, tioglicolato de sódio e Sabouraud.

V.3.5 Controle biológico

A Tabela XVI e a Figura 21 ilustram os resultados da distribuição da solução de $^{201}\text{TlCl}$ preparada neste trabalho, realizada em ratos, expressa em porcentagem de dose por órgão, nos diversos tempos. Na Tabela XVII e na Figura 22 está repre

sentada a distribuição biológica, em ratos, da solução de $^{201}\text{TlCl}$ de referência. A Tabela XVIII e a Figura 23 mostram os resultados do trabalho de Bradley-Moore P.R. e colaboradores⁽⁷⁾ sobre a distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ em bodes.

Tabela XVI - Distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ (solução final): percentual da atividade de $^{201}\text{TlCl}$ absorvida em órgãos de ratos nos diversos tempos, expresso em % dose/órgão.

Tempo \ Órgãos	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.	72 horas
Coração	3,9	4,7	4,3	2,7	0,5
Rim	8,5	10,2	9,7	8,9	7,6
Pulmão	4,9	4,5	3,8	1,7	0,6
Fígado	6,5	7,9	9,1	9,3	3,4
Sangue	0,2	0,03	0,02	0,02	0,02

n = 4

dose = 11,1 MBq(300 μ Ci)/0,1 mL

Tabela XVII - Distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ (referência) : percentual da atividade de $^{201}\text{TlCl}$ absorvida em órgãos de ratos nos diversos tempos, expresso em % dose/órgão.

Tempo \ Órgãos	5 min.	15 min.	30 min.	60 mi.	72 horas
Coração	3,1	3,9	3,5	1,4	0,3
Rim	6,7	9,5	6,4	5,2	4,3
Pulmão	2,5	4,6	3,2	2,6	1,7
Fígado	4,7	7,8	6,5	5,3	2,4
Sangue	0,3	0,02	0,01	0,01	0,01

n = 4

dose = 11,1 MBq(300 μ Ci)/0,1 mL

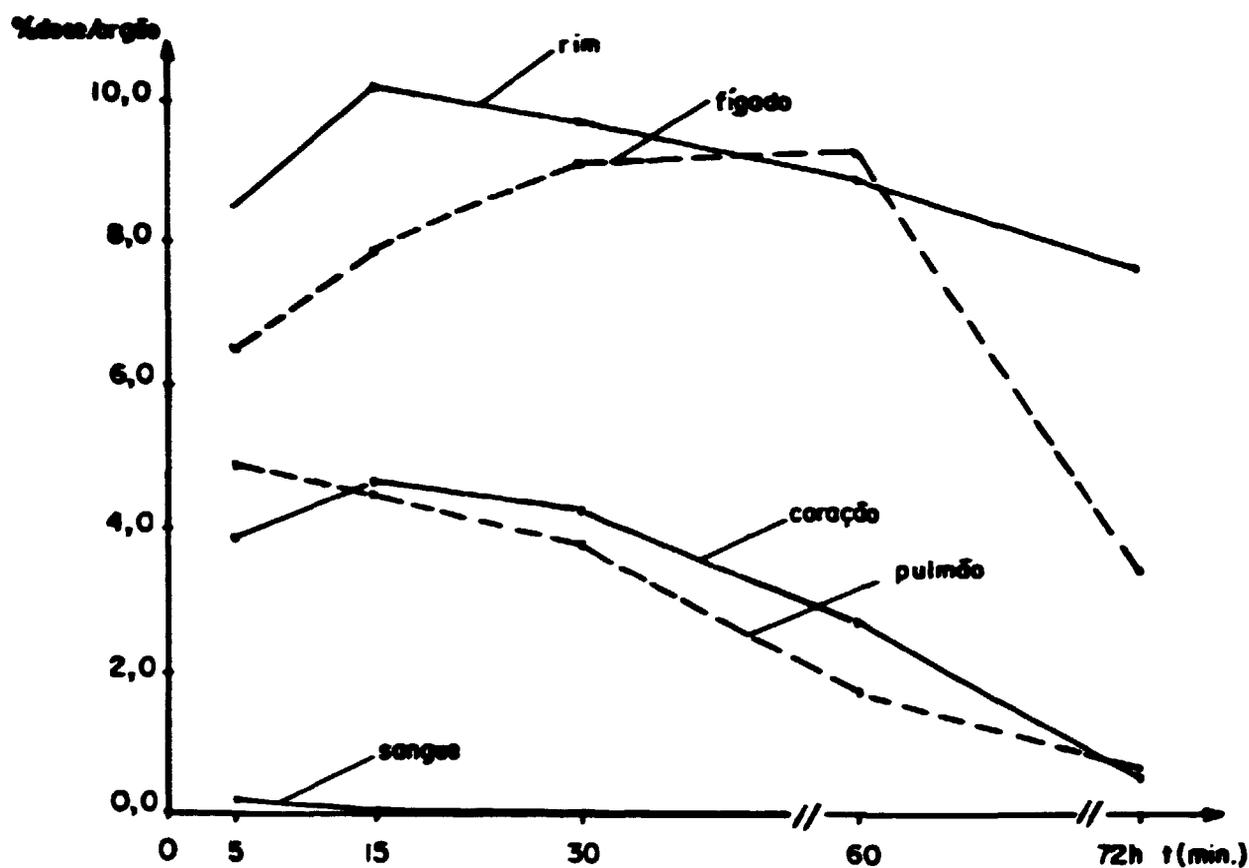


Figura 21 - Distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ (solução final) em ratos Wistar, em função do tempo após administração do traçador, em 1 dose/órgão.

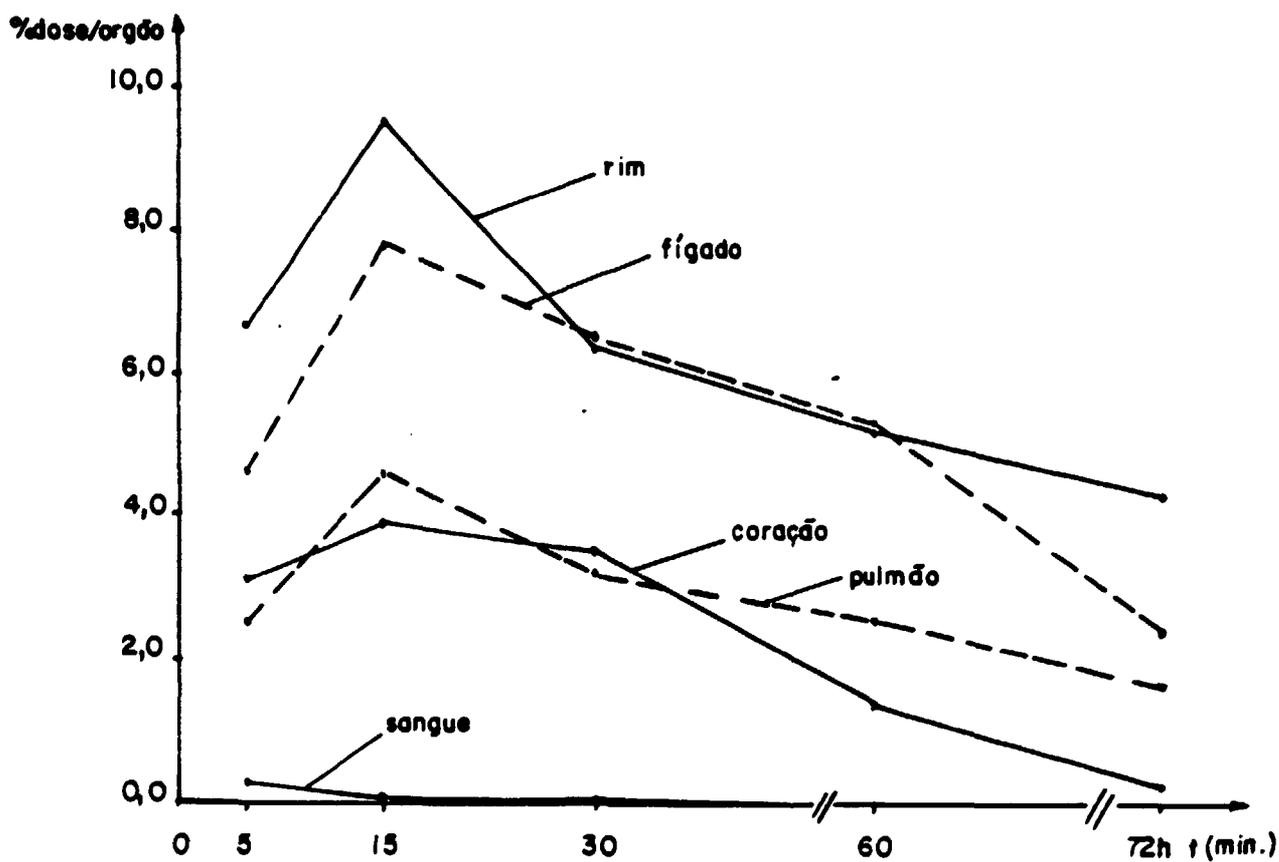


Figura 22 - Distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ (referência) em ratos Wistar, em função do tempo após administração do traçador, em % dose/órgão.

Tabela XVIII - Distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ (Bradley-Moore P.R. e colaboradores⁽⁷⁾): percentual da atividade de $^{201}\text{TlCl}$ absorvida em órgãos de bodes nos diversos tempos, expresso em % dose/órgão.

Órgãos \ Tempo	10 min.	25 min.	105 min.	130 min.
Coração	3,65	3,7	3,0	2,96
Rim	3,4	3,5	1,6	1,62
Pulmão	2,1	2,6	2,0	0,75
Fígado	11,6	15,4	12,0	12,0

Observou-se (Tabela XVI e Figura 21) uma captação de 4,7% de $^{201}\text{TlCl}$ no coração aos quinze minutos após a administração da dose nos animais, a qual decresce a 0,5% nas setenta e duas horas depois de injetada a solução traçadora, e um clareamento sanguíneo rápido, aos cinco minutos. A captação no pulmão após quinze minutos permanece menor do que aquela no coração. Comparando-se estes resultados com aqueles da Tabela XVII e Figura 22 (distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ de referência), nota-se que a captação cardíaca aos quinze minutos foi de 3,9%, decrescendo a 0,3% nas setenta e duas horas depois de administrada a dose e que o clareamento sanguíneo também foi rápido, aos cinco minutos. A captação nos demais órgãos apresenta um comportamento semelhante.

Os dados experimentais encontrados nestas Tabelas e Figuras mostram certa concordância com os dados do trabalho de Bradley-Moore P.R. e colaboradores⁽⁷⁾ (Tabela XVIII e Fi

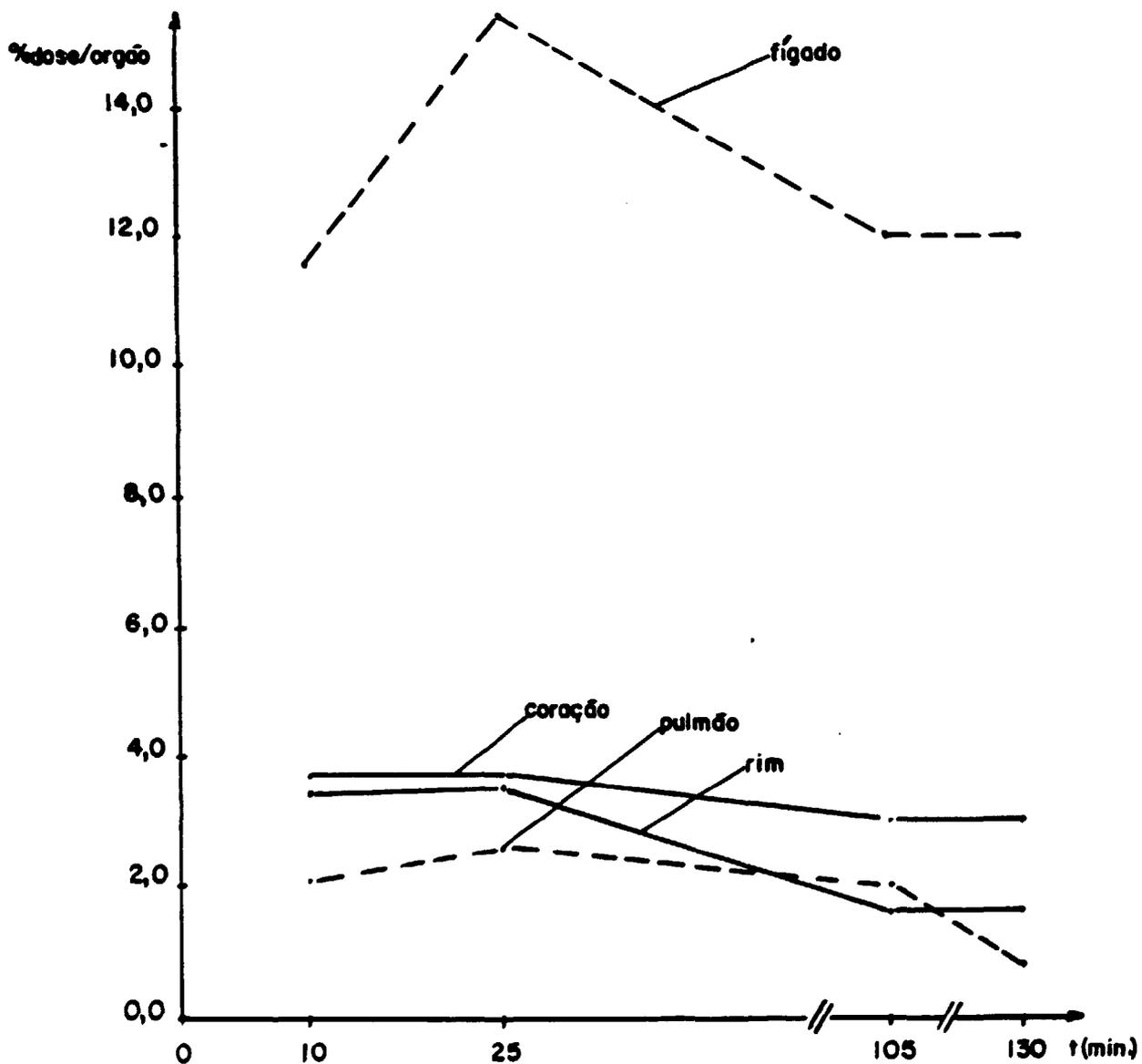


Figura 23 - Distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ (Bradley-Moore P.R. e colaboradores⁽⁷⁾) em bodes, em função do tempo após administração do traçador, em % dose/órgão.

gura 23) que estuda a distribuição de $^{201}\text{TlCl}$ em bodes. As concentrações mais elevadas de $^{201}\text{TlCl}$, encontram-se no rim, no coração e no fígado, mostrando que essas concentrações permanecem altas até as primeiras duas horas; a concentração renal e miocárdica é máxima em dez minutos após a injeção da dose nos animais, sendo de 3,7% a captação total no coração entre dez e vinte e cinco minutos, e uma captação de 3,5%, 11,6% e 2,6%, respectivamente, no rim, no fígado e no pulmão nesse intervalo de tempo (10 a 25 minutos). Os autores afirmam que o clareamento sanguíneo foi rápido, inferior a um minuto, assegurando interferência mínima com a imagem do miocárdio.

V.3.6 Ensaio de toxicidade

Pelo ensaio de toxicidade realizado com a solução final de $^{201}\text{TlCl}$, em ratos, seguindo a especificação da Farmacopéia Americana (USP - XXI) relativa ao capítulo de Materiais Farmacêuticos Radioativos⁽⁵⁸⁾, verificou-se que no final de setenta e duas horas os animais se apresentavam sem nenhum sintoma de anormalidade, podendo-se dizer que a solução de $^{201}\text{TlCl}$ não é tóxica.

CAPÍTULO VI

VI. CONCLUSÕES, CONSIDERAÇÕES FINAIS E SUGESTÕES

Nos experimentos de irradiação no ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP, utilizaram-se, como alvos de irradiação, pastilhas de óxido de mercúrio natural e gotas de mercúrio metálico natural cuja composição isotópica ^{204}Hg (7%), ^{202}Hg (30%), ^{201}Hg (13%), ^{200}Hg (23%), ^{199}Hg (17%) e ^{198}Hg (10%) leva à contaminação do radionuclídeo ^{201}Tl de interesse, concluindo-se que este ^{201}Tl não pode ser usado no homem devido ao aumento desnecessário de dose no paciente.

O uso destes alvos de mercúrio natural neste trabalho, possibilitou o aprendizado da técnica de irradiação em ciclotron quanto ao preparo de alvos, porta-alvos e sistema de refrigeração levando à adaptação do porta-alvo de dupla refrigeração, de tal maneira que a energia de prótons incidentes fosse de 19 MeV, podendo ser utilizado em irradiações de alvo de mercúrio metálico enriquecido, reduzindo a contaminação de ^{201}Tl .

O rendimento de ^{201}Tl , no final da irradiação (EOB) de alvos de mercúrio metálico natural de aproximadamente 6 MeV de espessura, com prótons de 19 MeV, ficou ao redor de 10 MBq/ $\mu\text{A h}$. Se fossem utilizados alvos de mercúrio metálico 98,6% enriquecido no isótopo ^{202}Hg com essa espessura, o rendimento EOB de ^{201}Tl seria cerca de três vezes superior àquele,

ou seja, aproximadamente 33 MBq/ μ A h. Este valor (33 MBq/ μ A h) é pequeno considerando-se os rendimentos de ^{201}Tl de 51,01 MBq/ μ A h obtido 60 horas após a irradiação, por Birattari C. e colaboradores⁽⁴⁾ e 46 MBq/ μ A h (EOB) obtido por Dmitriev P.P.⁽¹³⁾ para as irradiações de alvos de mercúrio metálico 98,6% enriquecido no isótopo ^{202}Hg de 6 MeV de espessura e para as irradiações de alvos de mercúrio metálico 95% enriquecido no isótopo ^{202}Hg de 4 MeV de espessura, respectivamente, ambas com prótons de 19 MeV de energia. Conclui-se que para obter maior rendimento EOB de ^{201}Tl , ter-se-ia de fazer com que o feixe de prótons incidisse em toda a gota de mercúrio metálico durante a irradiação, levando à necessidade de melhorar o suporte em que é colocada a gota de mercúrio.

Os resultados dos experimentos de separação química de táliodo mercúrio pela técnica de cromatografia de extração utilizando colunas de vidro de 20 cm de altura por 1 cm de diâmetro interno, contendo pó de Voltalef impregnado com TBP/ciclohexano na proporção de 2:1:1 (pó:TBP:ciclohexano), confirmam o objetivo proposto.

O tálio é separado do mercúrio quando percolados, em solução clorídrica 2 N, pela coluna de vidro contendo 1,5 g de pó de Voltalef, onde o T^{+3} fica retido, sendo em seguida eluído, após sua redução a Tl^{+1} , com o próprio agente redutor (solução de cloridrato de hidrazina 5%/NaOH 1 N, aquecida em temperatura de 35 a 40°C) ou eluído, após sua redução a Tl^{+1} com solução de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2 N, aquecida em $T = 35$ a 40°C, com água destilada.

Conclui-se, dos controles de qualidade efetuados com a solução final de $^{201}\text{TlCl}$, que esta se encontra na forma esperada de cloreto taloso, é apirógena, estéril e não-tóxica, podendo ser usada em ratos para obtenção de boa imagem do coração no intervalo de 15 a 30 minutos após a injeção da dose, com baixa interferência da imagem do pulmão.

A demanda nacional de ^{201}Tl é, atualmente, de cerca de 12,95 GBq (350 mCi) semanal e a importação anual é da ordem de duzentos e cinquenta mil dólares americanos (USD 250.000). O preço do ^{202}Hg enriquecido (96,20% a 98,27%) segundo o catálogo da "Oak Ridge National Laboratory" (1985) ⁽⁴³⁾ é de USD 16,5 por mg do elemento. Se utilizado este ^{202}Hg enriquecido contendo cerca de 300 mg (alvo de 5 a 6 MeV de espessura) para preparação de ^{201}Tl , o custo semanal seria de USD 4.950 e o anual também da ordem de USD 250.000. Entretanto o mercúrio enriquecido pode ser recuperado, o que diminui os custos. Como o rendimento de ^{201}Tl no final da irradiação do alvo de mercúrio metálico natural é de cerca de 10 MBq/ $\mu\text{A h}$ e de cerca de 33 MBq/ $\mu\text{A h}$ usando-se alvo de mercúrio 98% enriquecido no isótopo ^{202}Hg , e sendo de 85% o rendimento de ^{201}Tl no final do processamento químico (cerca de 36 horas após o final da irradiação, com um fator de decaimento $FD = 0,712$), torna-se necessário irradiar este alvo de mercúrio enriquecido por 26 horas em corrente integrada de 25 μA para atender a demanda semanal de ^{201}Tl . Considerando-se que o mercúrio possui baixa condutividade térmica ($0,0196 \text{ cal s}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ⁽⁵³⁾ e que o tempo máximo de irradiação ensaiado foi de 4 horas, este tempo de 26 horas para a irradiação do alvo usando corrente integrada de 25 μA é um ponto

do trabalho que merece uma abordagem futura e requer adaptação do sistema de refrigeração do alvo.

Para efeito de comparação, empregando-se o alvo de ^{203}Tl enriquecido (81% a 95%), de custo menor (USD 1,8 por mg do elemento) ⁽⁴³⁾, seria necessário estudar o método de preparação de ^{201}Tl a partir desse alvo usando-se prótons de 24 MeV. Este método indireto de preparação de ^{201}Tl parece ser mais demorado que o método direto aqui descrito devido às fases a serem efetuadas no processo de separação química e dada a necessidade de se aguardar cerca de 32 horas para o crescimento do ^{201}Tl a partir do seu precursor ^{201}Pb .

Para a regeneração do pó de Voltalef, cita-se o processo descrito por Katykhin G.S. ⁽²³⁾ em que o pó seria recuperado por meio de sucessivas lavagens em funil "Buchner": primeiro com HCl 2 N, por três vezes; em seguida com água destilada, por três vezes, e por último com acetona, também por três vezes. Findas as lavagens, o pó é seco ao ar livre e pode ser reutilizado nas preparações para uso cromatográfico.

Quanto a recuperação do mercúrio enriquecido, se utilizado, poder-se-ia, segundo Roesmer J. e Kruger P. ⁽⁵⁰⁾, percolar a solução de cloreto de mercúrio (efluente e lavagens com HCl 2 N do processo de separação de tálio do mercúrio) por uma resina aniônica (Dowex-.1, x - 10, 100 a 200 mesh), eluir o mercúrio da coluna com solução de HNO_3 4 N, precipitar o mercúrio metálico pela adição de gotas de solução de SnCl_2 (preparada no momento) e finalmente separar este mercúrio por centrifugação e lavagem com água.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATKINS, H.L.; BUDINGER, T.F.; LEBOWITZ, E.; ANSARI, A.N. ; GREENE, M.W.; FAIRCHILD, R.G.; ELLIS, K.J. Thallium-201 for medical use. Part 3: human distribution and physical imaging properties. J.Nucl. Med., 18(2):133-40, 1977.
2. BAJO, S. & WYTENBACH, A. Separation of Tl(I)-Pb(II) by liquid-liquid extraction with diethyldithiocarbamic acid isolation of ^{201}Tl . J. Radioanal. Chem., 60(1):173-81, 1980.
3. BEIERWALTES, W.H.; ICE, R.D.; SHAW, M.J.; RAYO, U.Y. Myocardial uptake of labelled oleic and linoleic acids. J. Nucl. Med., 16:842-5, 1975.
4. BIRATTARI, C.; BONARDI, M.; SALOMORE, A. ^{201}Tl production studies by ^{203}Tl (p,3n) ^{201}Pb and ^{202}Hg (p,2n) nuclear reactions. J. Labelled Compd. Radiopharm., 19(11-12):1330-2, 1982.
5. BONARDI, M. Preparation of ^{201}Tl for medical use from enriched target. Radiochem. Radioanal. Lett., 42(1):35-44, 1980.
6. BOSCH, R.L.P. van den Production of ^{123}I , ^{77}Br and ^{87}Y with the Eindhoven A.V.F. Cyclotron. Vienna, International Atomic Energy Agency, 1979. p.60. (INIS-MF-6025).
7. BRADLEY-MOORE, P.R.; LEBOWITZ, E.; GREENE, M.W.; ATKINS, H.L.; ANSARI, A.N. Thallium-201 for medical use. II:

- biologic behavior. J. Nucl. Med., 16(2):156-60, 1975.
8. BRAGHIROLI, A.M.S. Produção de ^{201}Tl para aplicação na medicina. Rio de Janeiro, 1981. (Dissertação de Mestrado, Univ. Federal do Rio de Janeiro).
9. BRITTO, J.L.Q. de; BRAGHIROLI, A.M.S; SILVA, A.G. da. A new production method for carrier-free ^{201}Tl using IEN'S cyclotron in Rio de Janeiro. J. Radioanal. Nucl. Chem. Letters, 96(2):181-6, 1985.
10. CAMPBELL, J.A.; FINN, R.D.; SMITH, P.M. Generator system for thallium-201. J. Labelled Compd. Radiopharm., 13(3):437-43, 1977.
11. COMAR, D. & CROUZEL, C. Preparation of carrier-free radioactive thallium for medical use. Radiochem. Radioanal. Letters, 23(3):131-7, 1975.
12. DENIG, R.; TRAUTMANN, N.; HERMANN, G. Trennung von spaltprodukten durch extraktionschromatographie. J. Radioanal. Chem., 6:57-65, 1970 apud BRAUN, T. & GUERSINI, G. eds. Extraction chromatography. Amsterdam, Elsevier, 1975. v.2, p.172 e 158.
13. DMITRIEV, P.P. Using the $^{123}\text{Te}(p,n)$ ^{123}I and $^{202}\text{Hg}(p,2n)$ ^{201}Tl reactions to obtain ^{123}I and ^{201}Tl for nuclear medicine. Sov. At. Energy, 64(2):137-40, 1988.
14. DMITRIEV, P.P.; MOLIN, G.A.; DMITRIEVA, Z.P.; PARANIN, M. V. Yields of ^{200}Tl , ^{201}Tl , ^{202}Tl , and ^{204}Tl during proton and deuteron irradiation of mercury. Sov. At. Energy, 41:1091-3, 1977.

15. DUDCZAK, R. Wien. Klin. Wochenschr, 95(Suppl. 143):1-35, 1983 apud MACHULLA, H.J. & KNUST, E.J. Recent developments in the field of ^{123}I -radiopharmaceuticals. Nucl. Med., 23:111-8, 1984.
16. EVANS, J.R.; GUNTON, R.W.; BAKER, R.G.; BEANL WDS, D.S. ; SPEARS, J.C. Use of radioiodinated fatty acid for photoscans of the heart. Circ. Res., 16(1):1-10, 1965 apud ref. n^o 31 p.155.
17. GHERSINI, G. Stationary phases in extraction chromatography. In: BRAUN, T. & GHERSINI, G. eds. Extraction chromatography. Amsterdam , Elsevier, 1975. v.2, cap. 4, p.82-130.
18. GOETZ, L.; SABBIONI, E.; MARAFANTE, E.; EDEL-RADE, J.; BIRATTARI, C.; BONARDI, M. Biochemical studies of current environmental levels of trace elements: cyclotron production of radiothallium and its use for metabolic investigations on laboratory animals. J. Radioanal. Chem., 67(1):183-92, 1981.
19. HARPER, P.V. Private communication. 1972 apud ref. n^o 31, p.155.
20. HARPER, P.V.; SCHWARTZ, J.; BECK, R.N. Clinical myocardial imaging with nitrogen-13 ammonia. Radiology, 108:613-7, 1973.
21. HOLMAN, B.L.; DEWANJEE, M.K.; IODINE, J.; FLIEGEL, C.P. ; DAVIS, M.A.; TREVES, S.; ELDH, P. Detection and localization of experimental myocardial infarction with ^{99}Tc -tetracycline. J. Nucl. Med., 14(2):595-9, 1973.

22. KATYKHIN, G.S. Inert supports in column extraction chromatography. In: BRAUN, T. & GHERSINI, G. eds. Extraction chromatography. Amsterdam, Elsevier, 1975. v.2, cap.5, p.135-49.
23. KATYKHIN, G.S. Inert supports in column extraction chromatography. In: BRAUN; T. & GHERSINI, G. eds. Extraction chromatography. Amsterdam, Elsevier, 1975. v., cap.5, p.166-7.
24. KAWANA, M.; KRIZEK, H.; PORTER, J. LATHROP, K.A.; CHARLESTON, D.; HARPER, P.V. Use of ^{199}Tl as a potassium analog in scanning. J. Nucl. Med., 11(1):333, 1970.
25. KORTUM, F.A. & BOCKRIS, J.O. Textbook of electrochemistry. Amsterdam, Elsevier, 1951. v.2, p.701 apud ref. n^o 31, p.154.
26. KOZLOVA, M.D.; MALININ, A.B.; SEVASTYANOVA, A.S.; KURENKOV, N.V.; VENIKOV, N.I.; SHABROV, V.A.; KRASNOV, N.N.; KONYAKHIN, N.A. New method of ^{201}Tl production from ^{203}Tl -targets. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 38(12):1090-1, 1987.
27. LAGUNAS-SOLAR, M.C.; JUNGERMAN, J.A.; PAULSON, D.W. Thallium-201 yields and excitation functions for the lead radioactivities produced by irradiation of thallium-205 with 34-60 MeV protons. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 31:117-21, 1980.
28. LAGUNAS-SOLAR, M.C.; JUNGERMAN, J.A.; PEEK, N.F.; THEUS, R.M. Thallium-201 yields and excitations functions

for the lead radioactivities produced by irradiation of natural thallium with 15-60 MeV protons. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 29:159-65, 1978.

29. LAGUNAS-SOLAR, M.C.; LITTLE, F.E.; GOODART, C.D. An integrally shielded transportable generator system for thallium-201 production. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 33:1439-43, 1982.
30. LAGUNAS-SOLAR, M.C.; LITTLE, F.E.; JUNGERMAN, J.A. Proton induced reactions on natural Pb targets. A potential new cyclotron method for ^{201}Tl production. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 32:817-22, 1981.
31. LEBOWITZ, E.; GREENE, M.W.; FAIRCHILD, R.; BRADLEY-MOORE, P.R.; ATKINS, H.L.; ANSARI, A.N.; RICHARDS, P.; BELGRAVE, E. Thallium-201 for medical use. J. Nucl. Med., 16(2): 151-5, 1975.
32. LOVE, W.D.; ISHIHARA, Y.; LYON, L.D. Differences in the relationships between coronary blood flow and myocardial clearance of isotopes of potassium, rubidium and cesium. Am. Heart J., 76:353-5, 1968 apud ref. nº 31, p.155.
33. LUCKI, G.; ZANCHETTA, A.A.; GOUVEIA, S.; KLEIN, H. Isochronous variable energy cyclotron of IPEN-CNEN/SP - Installations, uses and perspectives. In: ACADEMIA DE CIÊNCIAS DO ESTADO DE SÃO PAULO. Science and technology: proceedings of the 4 th Japan-Brazil symposium on ... held in Rio de Janeiro e São Paulo, 6-10 August, 1984, v.4: application of radiation and radioisotopes. São Paulo, 1984. p.146-53.

34. MACHULLA, H.J. & DUTSCHKA, K. Iodination methods for routine preparation of 17-¹²³I-heptadecanoic and 15-(¹²³I-phenyl -pentadecanoic acid. J. Radioanal. Chem., 65(1-2):123-30, 1981.
35. MACHULLA, H.J. & KNUST, E.J. Recent developments in the field of ¹²³I-radiopharmaceuticals. Nucl. Med., 23:111-8, 1984.
36. MACHULLA, H.J.; STOCKLIN, G.; KUPFERNAGEL, C.; FREUNDLIEB, C.; HOCK, A.; VYSKA, K.; FEINENDEGEN, L.E. Comparative evaluation of fatty acids labelled with C-11, Cl-34^m, Br-77, and I-123 for metabolic studies of the myocardium: Concise communication. J. Nucl. Med., 19:298-302, 1978.
37. MAKAGONOVA, L.N.; IOFA, B.Z.; SEVAST'YANOV, Y.G. Production of thallium-201, 202 without a carrier. Sov. Radiochem., 19(6):717-8, 1977.
38. MALININ, A.B.; KOZLOVA, M.D.; SEVASTYANOVA, A.S.; KHARLAMOV, V.T.; CHURSIN, G.P.; KOCHETKOV, V.L.; GLADUN, V.T. Production of no-carrier-added ²⁰¹Tl. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 35(7):685-7, 1984.
39. MERCK INDEX. 8ed. Rahway, NJ., Merck, 1968. p.539.
40. MERCK INDEX. 8ed. Rahway, NJ., Merck, 1968. p.659
41. NOVAK, M. & HLATKY, J. Determination of low concentrations of hydrazine in waters of both the primary and secondary circuits of NPPS with VVER. J. Radioanal. Nucl. Chem. Letters, 126(5):337-44, 1988.

42. NOVGORODOV, A.F.; KOLACHKOVSKII, A.; CHANG, N.K. Massives mercury target for obtaining thallium isotopes in a high-energy proton beam. Sov. Radiochem., 23(4):507-11, 1981.
43. OAK RIDGE NATIONAL LABORATORY. EM separated stable isotope price list. Oak Ridge, Tenn., 1985.
44. PARKEY, R.W.; BONTE, F.J.; STOKELY, E.M.; LEWIS, S.E. ; GRAHAM, K.D.; BUJA, L.M.; WILLERSON, J.T. Acute myocardial infarction imaged with ^{99m}Tc -stannous pyrophosphate and ^{201}Tl : a clinical evaluation. J. Nucl. Med., 17(9): 771-9, 1976.
45. PIRES, M.A.F. Resolução analítica da mistura TBP-HDBP- $\text{H}_2\text{MBP-H}_3\text{PO}_4$. Aplicação do sistema $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 - \text{HNO}_3$ -TBP-Diluyente. São Paulo, 1983. (Dissertação de mestrado , Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares). p.32-5.
46. POE, N.D. Comparative myocardial uptake and clearance characteristics of potassium and cesium. J. Nucl. Med., 13:557-60, 1972.
47. POE, N.D.; ROBINSON, G.D.; GRAHAM, L.S.; MCDONALD, N.S. Experimental basis for myocardial imaging with ^{123}I -labelled hexadecenoic acid. J. Nucl. Med., 17:1077-82, 1976.
48. QAIM, S.M.; WEINREICH, R.; OLLIG, H. Production of ^{201}Tl and ^{203}Pb via proton induced nuclear reactions on natural thallium. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 30:85-95 , 1979.

49. ROBINSON, G.D. & LEE, A.W. Radioiodinated fatty acids for heart imaging: iodine monochloride addition compared with iodide replacement labeling. J. Nucl. Med., 16:17-21, 1975.
50. ROESMER, J. & KRUGER, P. The radiochemistry of mercury. Washington, DC., National Academy of Sciences, 1960. p. 36-7. (NAS-NS-3026).
51. ROGERS, J.D. A história dos aceleradores no Brasil. In: CENTRO BRASILEIRO DE PESQUISAS FÍSICAS. Técnicas e aplicações da radiação sincrotron: anais do encontro de ... realizado no Rio de Janeiro, 1-3 agosto, 1983. Rio Janeiro, 1983. p.62-8.
52. ROMHILT, D.W.; ADOLPH, R.J.; SODD, V.J. Cesium-129 myocardial scintigraphy to detect myocardial infarction. Circulation. 48:1242-51, 1973 apud ref. nº 31, p.155.
53. RUBEN, S. Manual de elementos químicos. São Paulo, Edgard Blucher, 1970.
54. SAWA, Z.P. & LAMB, J.F. Increased yield of ^{201}Tl produced via $\text{Pb}(p, xn)^{201}\text{Bi} \longrightarrow ^{201}\text{Pb} \longrightarrow ^{201}\text{Tl}$. Int. J. Appl. Radiat. Isot., 35(9):909, 1984.
55. SCHUBIGER, P.A.; ZIMMERMANN, K.; JACOB, K.; HUSZAR, I. An automatic system for the production of $^{201}\text{TlCl}$ by means of a solvent extraction technique. J. Labelled Compd. Radiopharm., 18(1-2):234-6, 1981.
56. STRAUSS, H.W.; ZARET, B.L.; MARTIN, N.D. Noninvasive evaluation of regional myocardial perfusion with

- potassium 43. Radiology, 108:85-90, 1973.
57. THALLIUM-201 myocardial imaging. J. Nucl. Med. Technol., 12(1):23-30, 1984.
58. UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP-XXI. 16.ed. Rockville , MD, Pharmacopeial Conventional. 1985, p.1182.
59. VOGEL, A.I. Química analítico-cualitativa. Buenos Aires, Kapelusz, 1969. p.313-4.
60. WEINREICH, R. Comunicação pessoal.
61. WEINREICH, R.; CHAMMA, D.F.S.; SILVA, A.C.; FERNANDES, L.; BRAGHIROLI, A.M.S. Extraction chromatography in isotope production: application in the production of ^{67}Ca and ^{201}Tl . J. Labelled Compd. Radiopharm., 19(11/12): 1423-5, 1982.
62. WILLIAMSON, C.F.; BOUJOT, J.P.; PICARD, J. Tables of range and stopping power of chemical elements for charged particles of energy 0,05-500 MeV. France , Commissariat à l'Energie Atomique, 1966. (CEA-R-3042).
63. YANO, Y. & ANGER, H.O. Visualization of heart and kidneys in animals with ultrashort-lived ^{82}Rb and the positron scintillation camera. J. Nucl. Med., 9(7):412-5, 1968.