



CNEN/SP

ipen Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares

AUTARQUIA ASSOCIADA A UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

**ESTUDO DA SEPARAÇÃO DE Ga E Zn POR MEIO DE
RESINAS TROCADORAS E DE ADSORÇÃO DE ÍONS.
OBTENÇÃO DE ^{67}Ga PARA USO EM
MEDICINA NUCLEAR**

ELIANE EUGENIA DOS SANTOS

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre
em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear.**

**Orientador:
Dra. Sonia Aparecida Cammarosano Mestnik**

**São Paulo
1995**

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

**ESTUDO DA SEPARAÇÃO DE GÁLIO E ZINCO POR MEIO DE RESINAS
TROCADORAS E DE ADSORÇÃO DE ÍONS. OBTENÇÃO DE ^{67}Ga PARA USO
EM MEDICINA NUCLEAR**

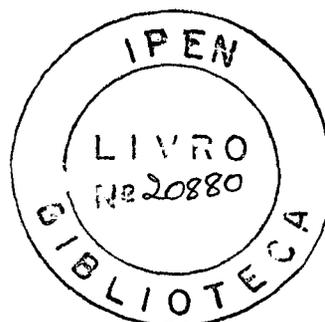
ELIANE EUGENIA DOS SANTOS

**Dissertação apresentada como
parte dos requisitos para obtenção
do grau de "Mestre em Ciências" na
Área de Tecnologia Nuclear**

Orientadora: Dra. Sonia Aparecida Cammarosano Mestnik

SÃO PAULO

1995



COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR/SP IPEN

Dedico este trabalho aos meus pais José Eugênio e Valdelice, pelo amor, pelo apoio e oportunidade que me deram.

AGRADECIMENTOS

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

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

À Dra. Sonia Aparecida C. Mestnik pela orientação deste trabalho.

À Ling Wang, o meu carinho eterno, pela amizade, pelas sugestões apresentadas neste trabalho e apoio sempre presentes.

Ao Dr. Alcídio Abrão pela colaboração.

Ao Dr. João Alberto Junior pelo apoio e colaboração inestimável.

À Dra. Emiko Muramoto, Maricel R. F. Barbosa, Maria Tereza Colturato, Dra. Nilda P. S. de Pereira, e Setsuko S. Achando pelo apoio recebido através de cessão de equipamentos e realização das análises radioquímicas em seus laboratórios.

À Doralice de Lima Xavier e Dra. Lizete Fernandes pela amizade e estímulo nos momentos difíceis.

Ao José Américo Figueira pela colaboração inestimável.

Em especial a amiga Ana Maria P. da Silva, pela amizade sincera durante todos esses anos, pelo apoio e carinho sempre presentes.

Aos colegas do GPI pelo incentivo.

Aos funcionários da biblioteca pelo serviços prestados.

À equipe do cíclotron pela presteza na irradiação das amostras.

À Liliane de Souza, Calil Mohamed e Antônio Gouvêa do CPD pelos ensinamentos na utilização de programas aplicativos.

À todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

SEPARAÇÃO DE GÁLIO E ZINCO POR MEIO DE RESINAS TROCADORAS E DE ADSORÇÃO DE ÍONS. OBTENÇÃO DE ^{67}Ga PARA USO EM MEDICINA NUCLEAR

O radionuclídeo ^{67}Ga possui características ideais para uso em medicina nuclear e é produzido livre de carregador em acelerador de partículas. Possui meia-vida de 78 horas e decai por captura eletrônica com a emissão de raios gama com energias: 93 keV (38%), 184 keV (24%), 296 keV (22%) e 388 keV (4%). Essas energias moderadas, a meia-vida e as características químicas são adequadas para a detecção de tumores e lesões inflamatórias em tecidos moles.

No presente trabalho fez-se um estudo cromatográfico comparativo empregando-se os trocadores iônicos AG50W-X4 (100-200 mesh) e AG50W-X8 (200-400 mesh) e o adsorvedor SM-7 (20-50mesh), a partir do qual determinaram-se a retenção e a eluição do ^{67}Ga e a separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$.

Estudaram-se os parâmetros relativos às colunas cromatográficas (diâmetro da coluna e volume do leito da resina) e para o adsorvedor SM-7 otimizaram-se o volume da solução de lavagem, eluição e concentração da solução eluente.

Após o estabelecimento das melhores condições de separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$, realizou-se o controle de qualidade do produto final.

Verificou-se também a estabilidade química do adsorvedor SM-7 frente a diferentes doses de radiação gama e determinou-se o coeficiente de distribuição do gálio no adsorvedor.

Os resultados desta pesquisa indicaram que a resina SM-7 apresentou-se estável quando submetida à dose de radiação gama de até 4,8 Gy e a grande capacidade de retenção do ^{67}Ga pelo adsorvedor foi confirmada pelo alto valor

obtido para o $K_d = (2,4 \pm 0,2) \times 10^3$ que confirma a grande capacidade de retenção do ^{67}Ga pelo adsorvedor.

Do estudo cromatográfico realizado com as três resinas para a separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$, concluiu-se que o adsorvedor SM-7 apresentou-se o mais satisfatório, uma vez que quantidades pequenas de resina ($0,28 \text{ cm}^3$) e pequenos volumes de solução de lavagem (15,0 ml de sol. 7M de HCl) e de solução eluente (7,0 ml de sol. 0,01M de HCl) foram suficientes para a recuperação de $(92,9 \pm 2,5)\%$ de ^{67}Ga . Também, o uso de reagentes químicos em concentrações menores do que aquelas usadas para os trocadores iônicos sugerem o uso deste adsorvedor para a separação, evitando-se assim desgastes aos equipamentos no interior da cela de produção e, portanto, diminuindo a necessidade de reformas frequentes.

Quanto ao controle químico e radioquímico, o produto final mostrou-se adequado para uso médico, pois as concentrações de $0,1 \mu\text{g Zn/ml}$ encontram-se abaixo do limite permissível $10 \mu\text{g Fe/ml}$, $20 \mu\text{g Zn/ml}$ e, aproximadamente, 99% do produto apresenta-se na forma química citrato de ^{67}Ga .

ABSTRACT

SEPARATION OF GALLIUM FROM ZINC USING ION EXCHANGE AND ADSORPTION RESINS. PREPARATION OF ^{67}Ga FOR USE IN NUCLEAR MEDICINE.

^{67}Ga is a cyclotron-produced carrier-free radioisotope. Due to its good nuclear characteristics: a relative short half-life (78 h) and emission of moderate energy gamma rays (93 keV, 184 keV, 296 keV and 388 keV), this radionuclide is considered to be suitable for nuclear medicine applications, specially to detect tumour and inflammatory lesions in soft tissues.

In this work we present a comparative study among the ion exchangers, AG50W-X4 (100-200 mesh), AG50W-X8 (200-400 mesh) and the adsorbent SM-7 (20-50 mesh) for $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ separation.

Firstly, the chemical stability of SM-7 adsorbent as a consequence of different gamma radiation doses was verified and also the distribution coefficient of ^{67}Ga on this adsorbent was determined.

Secondly, chromatography column parameters such as internal diameter and resin bed volume were studied using all resins. Afterwards, the volume of the washing solution and the concentration and volume of the eluent solution were optimized using SM-7 adsorbent.

At last, the quality control of ^{67}Ga -citrate solution was carried out in order to guarantee it could be used for nuclear medicine purposes.

The obtained results show that SM-7 adsorbent is stable up to a radiation dose of 4.8 Gy and also that it is highly capable of adsorbing ^{67}Ga { $K_d = (2.4 \pm 0.2) \times 10^3$ }.

From the comparative study carried out with the different resins we conclude that SM-7 adsorbent is the best for $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ separation, for it requires only a small amount of resin (0.28 cm^3), a small volume of washing solution (15.0 ml 7M HCl) and also a small volume of eluent solution (7.0 ml 0.01M HCl) to achieve a ^{67}Ga separation yield of $(92.9 \pm 2.5)\%$. Additionally, the use of chemical reagents in lower concentrations than those used for other ion exchangers makes SM-7 adsorbent the best choice for ^{67}Ga production. In this way we expect that under such conditions we can reduce costs and time with maintenance of the hot-cell apparatus.

The quality control performed with the ^{67}Ga -citrate solution shows that it is chemical ($0.1\text{ }\mu\text{g Fe/ml}$ and $0.2\text{ }\mu\text{g Zn/ml}$) and radiochemically pure (around 99% as ^{67}Ga -citrate). Owing to these related properties, ^{67}Ga is highly recommended for use in nuclear medicine.

INDICE

PAG:

CAPITULO I

I. INTRODUÇÃO

I.1. Gálio e suas aplicações - histórico.....	1
I.2 Produção de radionuclídeos para uso médico.....	4
I.2.1. Produção em reatores.....	6
I.2.1.1. Produção de radionuclídeos a partir da fissão nuclear.....	6
I.2.2. Geradores.....	7
I.2.3. Produção em ciclotron.....	7
I.2.4. Controle de qualidade do produto.....	10
I.2.4.1. Considerações gerais.....	10
I.2.5. Produção do ^{67}Ga em ciclotron.....	11
I.2.6. Objetivo do trabalho.....	15

CAPITULO II

II. METODOLOGIA EMPREGADA PARA A SEPARAÇÃO ^{67}Ga -Zn.

II.1. Revisão bibliográfica sobre separação ^{67}Ga -Zn visando a obtenção de ^{67}Ga para fins médicos.....	16
II.2. Separação do ^{67}Ga /Zn no presente trabalho.....	22

CAPÍTULO III

III. PROCESSOS DE SEPARAÇÃO

III.1. Cromatografia de Adsorção.....	25
III.1.1. Considerações sobre o adsorvedor orgânico SM-7, Bio Rad.....	25
III.2 Cromatografia de troca iônica.....	32
III.2.1. Constantes de equilíbrio:.....	34
III.2.2. Cinética de troca iônica:.....	36
III.2.3. Curva de Break-through (BT).....	36
III.2.4. Curva de eluição.....	39

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. Equipamentos.....	41
IV. 2. Materiais e reagentes.....	41
IV. 3. Determinação dos coeficientes de distribuição do ⁶⁷ Ga em meio HCl 7M no adsorvedor SM-7 (Bio Rad).....	42
IV. 3.1. Procedimento experimental.....	42
IV.3.2. Cálculo para determinação do Kd.....	42
IV. 4. Estudo da estabilidade da resina SM-7 quando submetida a altas doses de radiação γ	43
IV.5. Preparação do alvo de irradiação para a obtenção do ⁶⁷ Ga.....	43
IV.5.1. Irradiações dos alvos de zinco no ciclotron CV-28.....	43
IV.6. Procedimento de separação ⁶⁷ Ga/Zn.....	44
IV.6.1. Procedimento de preparação das colunas para a separação ⁶⁷ Ga/Zn usando-se os trocadores catiônicos AG50W-X4 e AG50W-X8 da Bio Rad.....	44
IV.6.1.1. Cálculos da retenção do ⁶⁷ Ga nas resinas, eluição	

do ^{67}Ga e % separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$	45
IV.6.2. Procedimento de preparação das colunas e separação dos elementos Ga/Zn empregando-se o adsorvedor orgânico SM-7.....	46
IV.6.3. Separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ empregando-se os trocadores catiônicos e o adsorvedor orgânico e usando-se colunas com diâmetro interno = 11,0 mm em função de diferentes volumes de leito = 8,0, 5,0 e 2,0 cm ³	46
IV.6.3.1. Separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ usando-se colunas com diâmetro interno = 8,0 mm. Volume dos leitos das resinas: AG50W-X4 e AG50W-X8 e do adsorvedor orgânico SM-7 = 2,0 cm ³	46
IV.6.4. Otimização das condições de separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ empregando se o adsorvedor SM-7.....	47
IV.6.5. Determinação do volume ideal para a lavagem das colunas.....	47
IV.6.6. Determinação do volume ideal para a eluição do gálio.....	48
IV.6.7. Obtenção de citrato de gálio.....	48
IV.6.7.1. Procedimento.....	48
IV.6.8. Controle de qualidade do produto	49
IV.6.8.1. Pureza radioativa.....	49
IV.6.8.2. Pureza química	49
IV.6.8.3. Pureza radioquímica.....	50

CAPÍTULO V

RESULTADOS E DISCUSSÃO

V.1. Determinação dos coeficientes de distribuição do ^{67}Ga no adsorvedor SM-7	51
V. 2. Estudo da estabilidade da resina SM-7 quando submetida a altas doses de radiação γ	51
V.3. Separação de $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ empregando-se os trocadores catiônicos e o adsorvedor orgânico e usando-se colunas com diâmetro	53

interno = 11,0 mm em função de diferentes volumes de leito = 8,0; 5,0 e 2,0 cm ³	54
V.4. Separação ⁶⁷Ga/Zn usando-se colunas com diâmetro	
interno = 8,0 mm e volume do leito das resinas: AG50W-X4 e AG50W-X8 e do adsorvedor orgânico SM-7 = 2,0 cm ³	55
V.5. Otimização das condições de separação ⁶⁷Ga/Zn empregando- se o adsorvedor SM-7.....	56
V.6. Determinação do volume ideal para a lavagem das colunas.....	57
V.7. Determinação do volume útil de eluição de gálio.....	57
V.8. Controle de qualidade do citrato de gálio.....	57

CAPÍTULO VI

CONCLUSÕES.....	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

CAPITULO I

I. INTRODUÇÃO

I.1. Gálio e suas aplicações - histórico

A utilização dos radioisótopos de gálio em medicina nuclear iniciou-se em meados de 1940, como consequência das pesquisas toxicológicas nas quais observa-se que este radionuclídeo localizava-se intensamente nos locais com atividades osteogênicas⁽¹⁵⁾. Nessa época, empregava-se nas pesquisas o radionuclídeo ^{72}Ga , com carregador, produzido em reator nuclear. Era usado na forma química lactato e posteriormente como citrato de gálio, por causa da facilidade de preparação. Em virtude de sua meia-vida, 14,1 h, ser relativamente curta e a emissão de raios γ de 835 KeV (96 %) muito penetrantes, o uso do ^{72}Ga tornou-se inadequado para a finalidade⁽¹⁹⁾. Então, na tentativa de diminuir-se os problemas associados com as características físicas do ^{72}Ga , Hartman e Hayes⁽²⁰⁾ iniciaram as pesquisas com o radionuclídeo ^{67}Ga , livre de carregador, produzido em ciclotron.

Este radionuclídeo apresenta características ideais para uso em medicina nuclear. Possui meia-vida de 78 h e decai por captura eletrônica, com a emissão de raios γ com energias de: 93 KeV (38%); 184 KeV (24%); 296 KeV (22%) e 388 KeV (4%) conforme esquematizado na Fig.1. Estas energias γ moderadas são adequadas para a obtenção de imagens, não somente com scanners retilíneos bem como com câmaras de cintilação⁽¹⁵⁾. Devido às suas excelentes características físicas (meia-vida e energia γ) e ao método de obtenção simples, as pesquisas com este radionuclídeo tomaram novos rumos.

Na década de 1960 ressurgiram as pesquisas empregando-se os radioisótopos de gálio, com o desenvolvimento de um sistema gerador para a

produção do ^{68}Ga ⁽²¹⁾. Este radioisótopo possui meia-vida de 68 minutos, decai por emissão de pósitron e é produzido a partir de um sistema gerador pai-filho. A meia-vida de 275 dias do pai (^{68}Ge) é longa, para garantir a entrega do ^{68}Ga a grandes distâncias dos centros de produção. A aplicação mais comum deste radionuclídeo é em tomografia por emissão de pósitron (PET)⁽¹¹⁾.

As observações iniciais sobre a concentração seletiva do ^{67}Ga em tumores de tecidos moles foi realizada em 1968. Estas pesquisas foram desenvolvidas em ORAU⁽¹⁰⁾(Oak Ridge Associated Universities) e em 1969 tal observação e também a sua localização em lesões inflamatórias, foram confirmadas em outras instituições⁽³⁾.

As pesquisas clínicas e biológicas voltadas para o ^{67}Ga vêm se tornando cada vez mais intensivas, em virtude de sua grande aplicação, da demanda elevada e do avanço de novas tecnologias para a detecção deste radionuclídeo. A seguir são citadas algumas aplicações do ^{67}Ga em pesquisas e em exames clínicos de rotina.

a) Pesquisas:

Alguns exemplos de pesquisas nas quais empregaram-se o ^{67}Ga foram: Determinação do "pool" sanguíneo utilizando-se como radiofármaco células vermelhas marcadas com ^{67}Ga ⁽³¹⁾; Uso do composto tris (1-amil-3-hidroxi-2-metil-4-piridinonato) Ga(III) para a obtenção de imagens do miocárdio⁽³²⁾; Estudos prolongados da circulação empregando-se lipossomas marcados com ^{67}Ga ⁽²⁷⁾; Estudo da permeabilidade vascular utilizando-se gálio-transferrina como traçador macromolecular^(16,28)

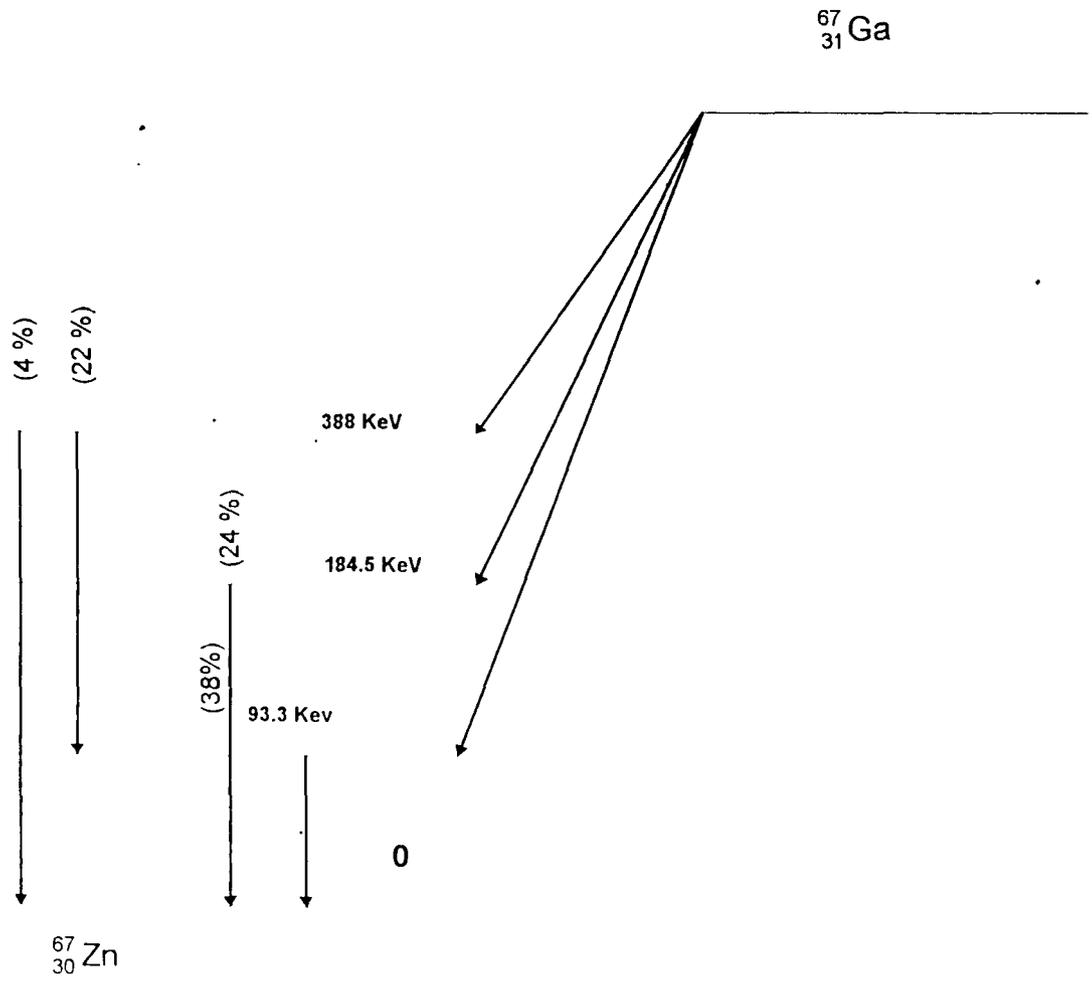


Figura 1: Esquema de decaimento do ^{67}Ga

b) Usos clínicos:

O ^{67}Ga é utilizado para diagnóstico de doenças maxilofaciais⁽¹⁷⁾; sarcomas e metástases de tecidos moles^(3,12,30,33); sarcoidose aguda^(34,35) e em imunocintilografia utilizando-se o anticorpo monoclonal Anti-CEA marcado com ^{67}Ga ⁽³⁶⁾.

1.2 Produção de radionuclídeos para uso médico.

Um radioisótopo pode ser usado em medicina para a obtenção de resultados terapêuticos e para obter informações por meio de diagnósticos. Esta última aplicação é a base da medicina nuclear moderna, onde se utilizam radioisótopos de meia-vida curta. Por convenção, os radioisótopos com meia-vida menor que 100 h são considerados com meia-vida curta⁽¹⁸⁾. Estes oferecem uma série de vantagens quando comparados com os de meia-vida longa⁽¹⁾, como por exemplo:

- a) resultam em menor dose de radiação absorvida pelo paciente.
- b) ao administrar atividades maiores, observando-se os limites de segurança, consegue-se maior precisão nas medidas.
- c) possibilidade de efetuarem-se medidas repetidas em um mesmo sistema sem necessidade de se introduzir correções para as doses residuais.
- d) os problemas técnicos relativos ao armazenamento de resíduos radioativos são mínimos.
- e) os riscos de radiação ao pessoal do hospital e a possibilidade de contaminações diminuem consideravelmente.

f) eliminação ou redução sensível de resíduos em celas de processamento químico.

Em geral, os radionuclídeos utilizados em medicina nuclear são incorporados a uma variedade de compostos químicos, escolhidos de acordo com suas propriedades bioquímicas e fisiológicas, adequadas ao uso. Um composto químico ligado a um radionuclídeo e preparado para uso humano é designado como um radiofármaco.

Devem-se considerar dois aspectos na escolha de um radionuclídeo a ser usado para a obtenção de imagens: (1) minimização da dose de radiação ao paciente e (2) características da instrumentação a ser usada. Para satisfazer essas condições o radionuclídeo deve possuir^(2,22)

1) meia-vida curta.

2) ser compatível com a substância cujo metabolismo se deseja estudar no organismo.

3) emitir raio γ monocromático com energia entre 100 e 300 KeV, que é a faixa ideal de detecção para a instrumentação utilizada.

4) não deve emitir radiação corpuscular (partículas β , elétrons de conversão), exceto nos casos de radioterapia.

5) ser facilmente disponível, econômico e estar em forma química e radioativa adequadas ao uso.

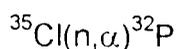
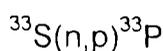
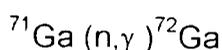
Os radioisótopos podem ser obtidos diretamente em reatores nucleares ou em ciclotrons por meio de reações nucleares, que são transformações as quais ocorrem no núcleo do átomo devido a choques deste com neutrons ou partículas carregadas. Eles também podem ser obtidos indiretamente pelo decaimento de

um radioisótopo de meia-vida longa gerando outro de meia-vida curta (gerador) ou ainda como um produto da fissão nuclear.

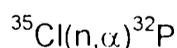
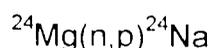
1.2.1. Produção em reatores

O reator nuclear é uma fonte de neutrons os quais são capturados facilmente por núclídeos estáveis ou instáveis, porque não sofrem repulsão coulombiana. Algumas vantagens da produção em reatores consistem na facilidade de irradiação e preparação do alvo, operação do reator por períodos longos ou curtos, possibilidade de produção de vários radionuclídeos diferentes em um mesmo tempo. Os produtos formados são ricos em neutrons e decaem geralmente por emissão β^- . As partículas β^- são úteis em radioterapia⁽²²⁾. A seguir são apresentadas as principais reações que podem ocorrer em um reator nuclear:

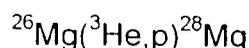
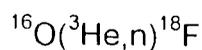
1) reações induzidas por neutrons térmicos: n,γ ; n,p ; n,α .



2) reações induzidas por neutrons rápidos: n,p ; n,α .



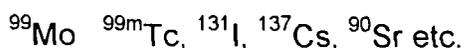
3) reações secundárias:



1.2.1.1. Produção de radionuclídeos a partir da fissão nuclear

Fissão é um processo nuclear segundo o qual um núcleo divide-se em duas partes aproximadamente iguais no que diz respeito às suas massas, originando

outros neutrons e energia. Este processo está quase sempre associado aos elementos pesados. A energia dos neutrons formados pode atingir até 200 MeV e estes neutrons originarão novas fissões. A partir de cada fissão do ^{235}U obteremos dois novos radioisótopos e assim são conhecidos dezenas de radioisótopos diferentes e muitos deles são usados na medicina nuclear⁽⁴⁾, em calibração, como fontes para irradiação etc. Exemplo de alguns radioisótopos de fissão:



1.2.2. Geradores

Um gerador de radioisótopos é um sistema composto por dois radionuclídeos, um dos quais possui meia-vida longa (chamado pai) que gera, por decaimento radioativo, um outro de meia-vida curta (chamado filho). Os dois constituem um par em equilíbrio radioativo.

A atividade do sistema decresce com a meia-vida do nuclídeo pai, e o princípio consiste em separar o elemento filho. Um sistema desse tipo permite utilizar um radionuclídeo de meia-vida muito curta numa localidade afastada de onde esse é produzido⁽¹³⁾. Exemplo de geradores :



1.2.3. Produção em ciclotron

Ciclotron é um acelerador de partículas no qual íons como prótons (p), hélio-3 (^3He), dêuterons (d) ou alfa (α) são acelerados por um campo elétrico, por meio de eletrodos ligados a um oscilador de rádio-frequência. Suas trajetórias são circulares devido a ação de um campo magnético e estes íons acelerados

são retirados destas órbitas com o auxílio de um eletrodo defletor curvo, os quais poderão bombardear alvos situados em posições adequadas⁽⁵⁾.

O Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN, possui um ciclotron compacto de energia variável, Isócrono, modelo CV-28 fabricado pela Cyclotron Corporation U.S.A. Seu campo magnético médio é de 17 KG, tem diâmetro polar de 96,50 cm. O acelerador pesa 22,8 toneladas, a pressão é de 4×10^{-5} torr na câmara de aceleração e o feixe é extraído eletrostaticamente⁽²⁹⁾.

A tabela I apresenta suas características principais.

Tabela I. Limites de energia e de corrente do ciclotron CV-28

Partícula	Intervalo de Energia (meV)	Corrente Externa (μ A)		Corrente Interna (μ A)
		E_{\min}	E_{\max}	
prótons	2 a 24	40	60	200
dêuterons	4 a 14	50	100	300
hélio-3	6 a 36	5	50	135
hélio-4	8 a 28	6	40	90

A produção de materiais radioativos em aceleradores é geralmente mais difícil, mais cara e em menor escala do que em reatores. Uma razão para isto é o fato de que um acelerador não pode ser usado para outro fim quando um bombardeamento está ocorrendo, já em um reator nuclear as produções de vários radionuclídeos diferentes podem ser realizadas ao mesmo tempo. Também, por períodos longos, os aceleradores são mais difíceis de funcionar. Apesar disso os aceleradores são instrumentos importantes para a produção de radionuclídeos livres de carregador e como os produtos formados são deficientes em neutrons e se desintegram por emissão de β^+ ; captura eletrônica ou ambos,

com emissão de raios γ de energias moderadas, estes são muito empregados em diagnósticos⁽²⁵⁾.

As condições técnicas durante a irradiação em um ciclotron, são muito diferentes daquelas em um reator. Na maioria dos casos o alvo é preferencialmente fino, sendo constituído de folhas de metais, eletrodeposição em um suporte metálico, pastilhas ou material fundido em um suporte metálico, isto porque as partículas carregadas possuem pouco poder de penetração e uma grande quantidade de energia é gerada, provocando aquecimento do alvo. Este aquecimento que é um fator limitante para o bombardeamento em ciclotron, deve ser neutralizado pela refrigeração do alvo através de circulação de água.

A escolha das condições para produzir uma dada espécie em ciclotron deve ser baseada no conhecimento das funções de excitação que indicam a reação e qual o intervalo de energia a escolher para se obter um produto com o mais alto rendimento e pureza radionuclídica. A função de excitação representa a variação da secção de choque para uma dada reação em função da energia da partícula incidente. Como exemplo tem-se a produção de ^{67}Ga (Fig. 2) a partir da reação $^{\text{nat}}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$, onde devemos utilizar prótons com energia média em torno de 22MeV, para que o rendimento da reação seja máximo, reduzindo a formação do radionuclídeo contaminante ^{66}Ga proveniente de reações que ocorrem simultaneamente. Assim o intervalo de energia é limitado, tendo como base o compromisso entre o rendimento e a pureza⁽¹⁴⁾.

As propriedades físicas e nucleares dos radionuclídeos produzidos em aceleradores ou em reatores nucleares como meia-vida, tipo e energia de suas emissões; as características químicas e radioativas de seus radiofármacos como pureza radioquímica e química, atividade específica e concentração radioativa; suas propriedades biológicas como bioespecificidade, distribuição nos órgãos e estabilidade 'in vivo' são fatores que determinam a qualidade das substâncias radioativas para fins médicos⁽²⁴⁾.

1.2.4. Controle de qualidade do produto

1.2.4.1. Considerações gerais

A produção de radioisótopos exige uma série de análises que tem por finalidade garantir a pureza do produto. Quando a solução de um radioisótopo destina-se ao uso injetável, esta deve ser livre de pirogênio e estéril, além de satisfazer as condições de pureza química, radioquímica e radioativa. No caso de um radioisótopo utilizado como fonte de radiação externa, onde a forma química em geral não é importante, é suficiente apenas o controle de contaminantes radioativos e medida de atividade.

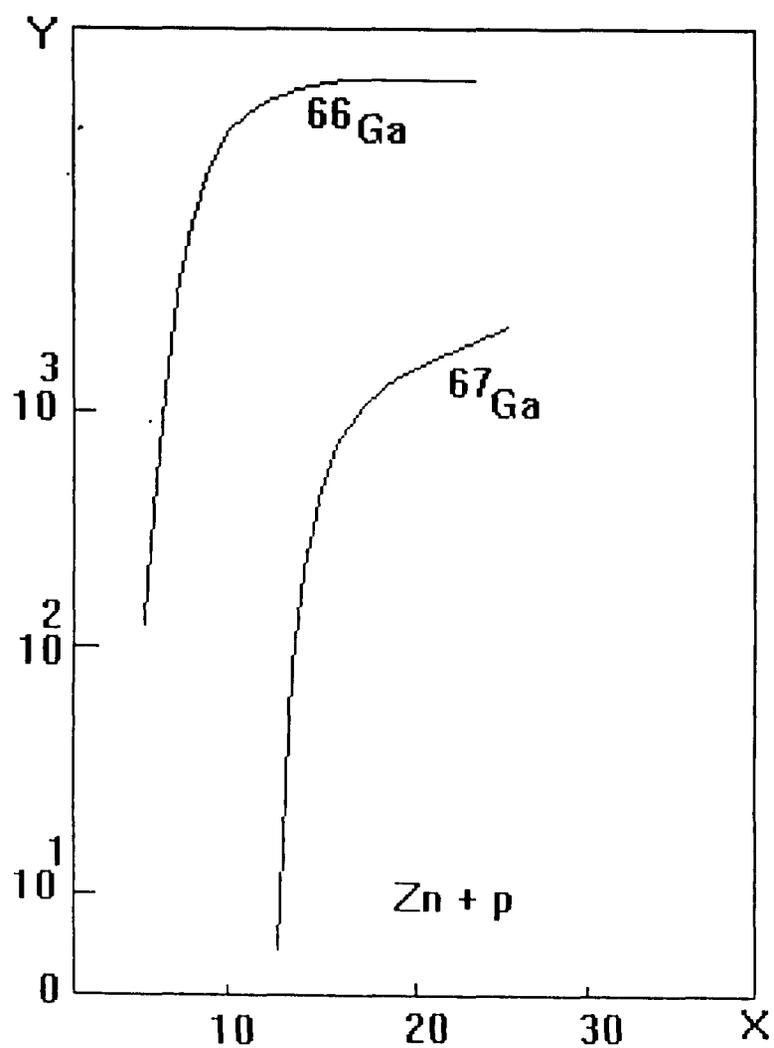
As impurezas químicas são atribuídas à presença de produtos químicos não radioativos, que não fazem parte da composição do radioisótopo em questão. Elas podem ser provenientes do alvo de irradiação ou dos reagentes e aparelhagem utilizados no processamento químico. Essas impurezas às vezes podem constituir riscos se o radioisótopo for usado para fins médicos. As impurezas podem ser não tóxicas, mas podem estar presentes em quantidades suficientes, para interferir no metabolismo do radioisótopo.

As impurezas radioativas resultam da presença de impurezas químicas no alvo, as quais por irradiação deram origem a produtos ativos ou também podem resultar de reações nucleares outras que aquela responsável pelo principal produto. Essas impurezas podem aparecer como consequência de uma separação incompleta do radioisótopo, durante o processamento químico.

As impurezas radioquímicas podem aparecer durante o processamento químico ou mesmo durante a estocagem do produto, devido a auto decomposição pela radiação⁽⁹⁾.

I.2.5. Produção do ^{67}Ga em ciclotron

Conhecem-se 14 radioisótopos de gálio de número de massa variando entre 63 e 78. Seis desses radioisótopos (^{63}Ga , ^{64}Ga , ^{75}Ga , ^{76}Ga , ^{77}Ga e ^{78}Ga) possuem meia-vida muito curta para serem usados como traçadores na pesquisa ou medicina nuclear. Os cinco radioisótopos (^{65}Ga , ^{66}Ga , ^{70}Ga , ^{73}Ga e ^{74}Ga) emitem partículas β^- ou β^+ de alta energia. Somente os três restantes (^{67}Ga , ^{68}Ga e ^{72}Ga) possuem interesse em medicina nuclear em razão de suas meias-vidas, características físicas ou ambas⁽⁸⁾.

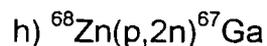
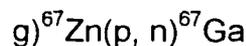
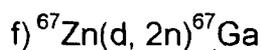
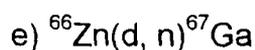
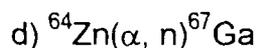
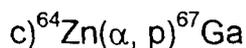
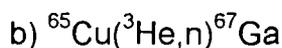
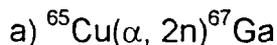


X= Ep (MeV).

Y= $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ahr}$

Figura 2. Funções de excitação para as reações: $^{\text{nat}}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ e $^{\text{nat}}\text{Zn}(p,n)^{66}\text{Ga}$

O ^{67}Ga pode ser produzido em ciclotron a partir das seguintes reações^(6,7,8):



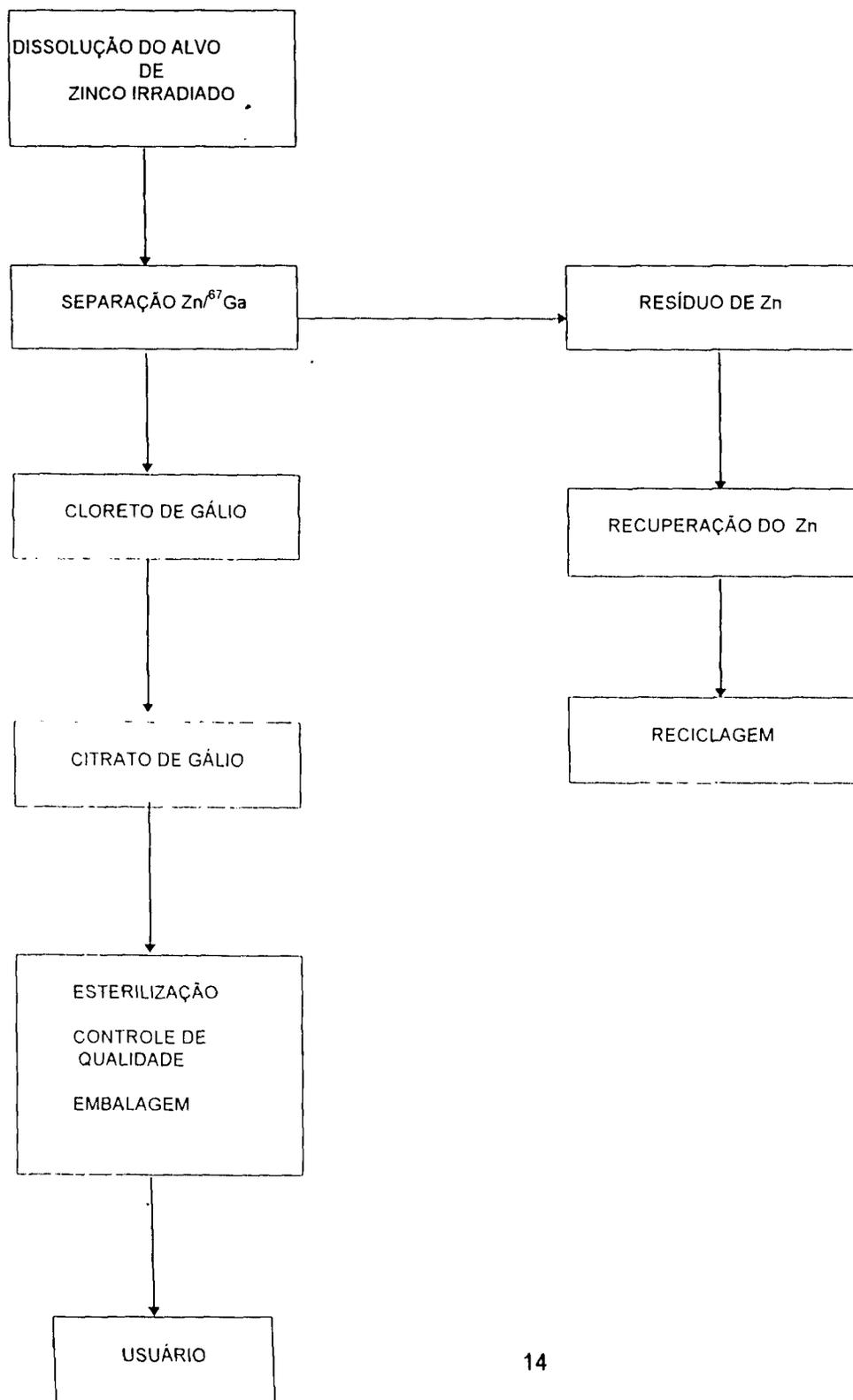
porém, a reação mais utilizada para a obtenção deste radioisótopo é a reação apresentada no item 'h' pelo fato desta apresentar maior rendimento de produção de ^{67}Ga com baixo nível de contaminantes aliado ao custo do processo^(8,23).

Geralmente o ^{67}Ga é produzido por meio do bombardeamento com prótons ou dêuterons em alvos de zinco natural ou enriquecido⁽²⁶⁾ e separado do zinco por meio de técnicas de cromatografia de partição, troca iônica, co-precipitação ou adsorção.

No IPEN-CNEN/SP este radionuclídeo é produzido a partir da reação $^{68}\text{Zn}(p, 2n)^{67}\text{Ga}$, utilizando-se o ciclotron CV-28, com prótons de energia máxima de 24 MeV. O alvo consiste de zinco enriquecido, eletrodepositado em suporte de cobre niquelado, e a separação química $^{67}\text{Ga}/^{68}\text{Zn}$ é realizada por cromatografia de troca iônica, em coluna, empregando-se a resina Bio-Rad AG50W-X8. No trabalho em questão também parte-se da reação $^{68}\text{Zn}(p, 2n)$ para a obtenção do ^{67}Ga .

A seguir apresenta-se o diagrama para a obtenção do ^{67}Ga (citrato de gálio).

DIAGRAMA DO PROCESSO DE OBTENÇÃO DE ^{67}Ga (citrato de ^{67}Ga)



1.2.6. Objetivo do trabalho.

Estudar os rendimentos de separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ empregando-se o adsorvente orgânico SM-7 (Bio Rad) e os trocadores iônicos AG50W-X8 (200- 400 mesh) e AG50W-X4 (100- 200 mesh) ambos da Bio Rad. Como o adsorvedor SM-7 requer reagentes químicos em concentrações menores, evita-se a corrosão dos componentes da cela de produção, constituindo-se assim a vantagem principal de seu uso em relação aos dois trocadores acima mencionados.

Pretende-se obter o ^{67}Ga (citrato de ^{67}Ga), com qualidade adequada para uso médico e o processo de separação, que se mostrar mais vantajoso no decorrer desta pesquisa, deverá ser utilizado para aplicação na produção rotineira do radionuclídeo.

CAPITULO II

II. Metodologia empregada para a separação Ga-Zn

II.1. Revisão bibliográfica sobre separação ^{67}Ga -Zn visando a obtenção de ^{67}Ga para fins médicos.

Os processos de separação química de radioisótopos são realizados empregando-se técnicas de separação, que independem da massa destes, tais como: co-precipitação usando-se carregadores não isotópicos, cromatografia de troca iônica, extração por solvente e cromatografia de adsorção.

Gruverman e Kruger⁽³⁷⁾ separaram o gálio do zinco por co-precipitação com hidróxido férrico, com subsequente purificação cromatográfica. Uma solução de hidróxido férrico foi adicionada a outra contendo o alvo de zinco irradiado dissolvido em HCl, para a co-precipitação de gálio. A este co-precipitado contendo a atividade do gálio adicionou-se solução de KOH para remoção do ferro por precipitação, e ao sobrenadante resultante, contendo o gálio adicionou-se ácido clorídrico para ajuste de pH. Esta solução foi então percolada por uma coluna de troca-iônica Dowex -1, previamente acondicionada com solução 3N de HCl e o gálio foi eluído com solução 0,2N de HCl. O tempo de processamento para a obtenção do ^{67}Ga foi 6h e o rendimento do processo 80%. Verificou-se que a co-precipitação sozinha não era suficiente para a obtenção do ^{67}Ga puro tendo sido associada a técnica de cromatografia de troca-iônica.

Hupf e Beaver⁽³⁸⁾ pesquisaram a separação do gálio- zinco utilizando-se duas técnicas cromatográficas simultâneas: a extração por solvente e a troca-iônica. O alvo foi dissolvido em solução 5M de HCl e a esta solução foram

adicionadas gotas de cloreto titânio para garantir a redução do estado de oxidação de Fe-III a Fe-II. O isótopo de interesse foi extraído desta solução com 4-metil-2 pentanona. A fase orgânica contendo o íon gálio foi lavada com solução 6N de HCl para garantir a extração do zinco ainda presente. O isótopo de gálio-67 foi removido da fase orgânica com água. O rendimento de recuperação do gálio nesta fase do processamento foi aproximadamente 90%. O volume da fase aquosa contendo o gálio sofreu redução por aquecimento, seguido de percolação por meio de uma coluna cromatográfica contendo resina de troca-aniônica AG1-X2, Bio-Rad, onde traços de zinco foram retidos. A eluição do íon Ga-III foi realizada com solução 2M de HCl. O mesmo procedimento foi repetido com a resina AG1-X8, Bio-Rad. O rendimento de recuperação do gálio variou com o cruzamento da resina, foi aproximadamente 90% para a primeira e 75% para a segunda. Observa-se aqui a influência do cruzamento de uma resina de troca-aniônica na separação de metais.

Neirinckx e Merwe⁽⁴¹⁾, Silvester e Thakur⁽³⁹⁾ e Paradelis e colaboradores⁽⁵¹⁾ experimentaram a técnica de cromatografia de troca-catiônica para a separação do ⁶⁷Ga/Zn. Eles usaram o trocador catiônico procedente da Bio-Rad, AG 50W-X8, de granulometria 200-400 mesh. O alvo foi dissolvido em HCl concentrado^(39,41,51). Após, percolaram-se as soluções pela resina acondicionada com solução 12N de HCl e lavou-se a mesma com ácido clorídrico de mesma concentração, para eliminação de zinco. O gálio foi eluído com solução 3,5N de HCl^(39,41) e solução 4N de HCl⁽⁵¹⁾ respectivamente. Neirinckx adicionou gotas de iodeto de sódio à solução alvo para a redução do Fe-III a Fe-II. O eluído contendo ⁶⁷Ga foi levado à secura e recuperado em citrato de sódio apirogênico.

Brown⁽⁴⁰⁾ em 1971 estudou a separação gálio-zinco em meio HCl 7M empregando-se a extração com isopropil éter, com a finalidade de otimizar as condições de extração de gálio em função das concentrações de zinco. O alvo dissolvido em HCl 12N foi filtrado para remoção de partículas sólidas e levado à

secura. O resíduo remanescente foi diluído com solução 7M de HCl para obtenção de soluções em concentrações máximas de zinco de até 2M. Acrescentou-se gotas de cloreto de titânio(III) para garantir o estado de oxidação (II) de ferro presente. A atividade do gálio contida nas soluções foi extraída com isopropil éter, e posterior re-extração desta fase com solução 0,2M de HCl purificado, estéril e apirogênico. Este produto obtido foi então levado à secura e retomado em volume estéril de HCl 0,05M livre de pirogênio e filtrada em filtro millipore.

Este método de extração de gálio com isopropil éter não necessita da troca-iônica para complementar a descontaminação de zinco, visto que ele sozinho é capaz de fornecer um alto rendimento de separação, aproximadamente 95% em 3h de processamento.

Dahl e Tilbury⁽⁷⁾ realizaram a extração do ⁶⁷Ga com di-isopropil éter, sendo o alvo de zinco dissolvido em solução 8M de HCl e as duas fases misturadas. A fase orgânica contendo o gálio foi lavada com solução 8M de HCl. O radionuclídeo foi então extraído da fase orgânica com água, levado à secura, retomado em solução 3% de citrato de sódio e filtrado com filtro millipore. O tempo de operação foi de 4h após o término da irradiação.

Helus e Maier-Borst⁽⁸⁾ estudaram a separação ⁶⁷Ga/Zn empregando-se uma combinação de dois métodos diferentes de troca-iônica. O alvo de zinco irradiado foi dissolvido em solução 1N de HCl e a solução resultante foi percolada por uma coluna cromatográfica contendo a resina de troca - aniônica IRA-400, Amberlite, acondicionada com solução 1N de HCl. O zinco ficou retido e o gálio obtido na solução efluente foi percolado por uma coluna de Al₂O₃ para purificação. Após, o gálio foi recuperado em um pequeno volume de HCl. O tempo de processamento foi em torno de 2h com um rendimento de recuperação em torno de 80 a 90%.

Brown⁽⁴²⁾ pesquisou a separação do $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ usando o mesmo procedimento citado acima apenas com algumas alterações na dissolução do alvo. Usou um equipamento de ultra-som para a dissolução do alvo, ácido clorídrico e gotas de H_2O_2 30% e então esta solução foi levada à secura para eliminação do excesso de H_2O_2 . O resíduo obtido foi processado como descrito no processo anterior⁽⁴⁰⁾.

Brodskaya e colaboradores⁽⁴³⁾ desenvolveram um método de cromatografia de extração para a obtenção do ^{67}Ga , com alta pureza radioativa, empregando-se sulfóxidos e ácido clorídrico. O alvo foi dissolvido em ácido clorídrico concentrado e esta solução foi então evaporada, o pH foi ajustado com o mesmo ácido. Brodskaya e colaboradores verificaram a influência de diferentes concentrações de HCl e sulfóxido na determinação dos coeficientes de extração dos íons Ga(III) e Zn(II) na fase orgânica e inorgânica. Concluíram que o melhor coeficiente de extração para ambos os íons Ga(III) e Zn(II) era obtido quando se usava solução 5M de HCl, solução 10% de sulfóxido de origem de petróleo, solução 10% de sulfóxido dihexil (DHSO) 0,46M em tolueno e que um aumento na concentração dos íons Ga e Zn de até 0,05 mg/ml não afetava os valores de separação.

Vlatkovic e colaboradores⁽⁴⁴⁾ estudaram a separação do gálio/zinco pela técnica de extração por solvente empregando-se metil isobutil cetona e uma mistura de HCl 2M, NH_4Cl 1M, H_2SO_4 1M e $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 1M. Inicialmente o alvo irradiado foi submetido a uma lavagem com água, acetona e tetracloreto de carbono. O zinco então foi dissolvido em HNO_3 e levado à secura. Em seguida adicionou-se HCl e novamente a solução foi evaporada, com a finalidade de transformar o nitrato em cloreto. O resíduo foi dissolvido na solução citada acima e o gálio foi extraído com metil isobutil cetona. Em uma segunda extração adicionaram-se algumas gotas de cloreto de titânio à fase inorgânica com a finalidade de reduzir o Fe-III a Fe- II. Desse modo o gálio obtido na fase orgânica não continha praticamente zinco, cobre ou ferro. Separou-se o ^{67}Ga da fase orgânica com água, evaporou-se a solução e converteu-se em citrato. Observa-se neste

trabalho a preocupação do autor em reduzir Fe- II a Fe- III, uma vez que este compete com o íon Ga-III inviabilizando o diagnóstico do paciente frente a qualidade da imagem tomográfica obtida.

Kopecky e Mudrová⁽⁴⁵⁾ estudou a separação do gálio por meio da técnica de cromatografia de adsorção em coluna de Al_2O_3 . O alvo de zinco foi dissolvido em um volume mínimo de solução 4M de HCl. A coluna de Al_2O_3 foi acondicionada com HCl diluído e o ^{67}Ga foi eluído com solução 0,1M de HCl.

Nagame e colaboradores⁽⁴⁶⁾ realizaram a separação $^{67}Ga/Zn$ por cromatografia de troca-iônica, onde o alvo foi dissolvido em HCl concentrado e percolado em uma coluna contendo a resina Dowex 1-X8. Recuperou-se o ^{67}Ga com solução 2N de HCl.

Grychowski e colaboradores⁽⁴⁷⁾ estudaram a separação $^{67}Ga-Zn$, baseando-se nas propriedades de extração de compostos fósforados orgânicos para diferentes íons metálicos, em função da variação da concentração de HCl. O zinco irradiado dissolvido em solução 7M de HCl, foi filtrado. O ^{67}Ga foi extraído do filtrado com solução 0,1M de octa-etil-tetra-amido pirofosfato(OETAPP) em clorofórmio. A fase orgânica contendo o ^{67}Ga foi lavada com solução 7M de HCl para remoção de traços de zinco. Reextraiu-se o gálio da fase orgânica com solução 0,01M de HCl. Grychowski concluiu que a concentração de 7M de HCl foi a que resultou na maior razão de distribuição para o gálio, em torno de $1,2 \times 10^4$. A duração do processo foi ao redor de 3h e o rendimento em torno de 88%. O cloreto de gálio foi então convertido a citrato pela adição de solução 3% de citrato de sódio. A solução obtida foi filtrada em filtro millipore e esterilizada a $120^\circ C$.

Brit's e Strelow⁽⁴⁸⁾ separou ^{67}Ga e Zn por meio de cromatografia de adsorção. O alvo de zinco irradiado foi dissolvido em solução 7M de HCl e esta solução foi então percolada pela coluna contendo a resina de adsorção (SM-7), a

qual foi acondicionada com o ácido de mesma concentração e a eluição do íon gálio realizada com solução 0,5M de HCl. Esta técnica de separação Ga/Zn em coluna apresenta a vantagem de possibilitar o uso de concentrações menores de HCl, semelhantes às concentrações utilizadas no processo de separação por cromatografia de partição.

Weinreich e colaboradores⁽⁴⁹⁾ estudaram a separação gálio-zinco pelo método de extração cromatográfica associado a técnica de coluna, usando TBP como agente de extração. Uma coluna cromatográfica de dimensões específicas, contendo o material inerte (polimono-cloro-trifluormetano) foi usada para absorver o agente complexante (TBP). A solução HCl 6N contendo o material irradiado foi percolada através da coluna citada. A atividade do íon Ga-III foi eluída com água. A solução de gálio eluída foi levada à secura e retomada em solução de citrato de sódio, com posterior filtração em filtro millipore. Todo o material empregado na separação (pinças, vidraria), em contato com a solução foi envolvido em teflon, para minimizar o surgimento de Fe-III. O rendimento de extração do íon gálio foi de aproximadamente 100%.

Batagilin⁽⁵²⁾ e colaboradores e Fernandes⁽⁵⁰⁾ e colaboradores executaram o mesmo procedimento cromatográfico de Silvester⁽³⁹⁾ e Neirinkx⁽⁴¹⁾, respectivamente, para a obtenção de gálio. Ambas usaram a mesma resina diferindo apenas na granulometria (AG 50W-X8 de granulometria 100-200 mesh, procedente da Bio-Rad). O citrato de ⁶⁷Ga obtido por Fernandes foi experimentado tanto em animais quanto em humanos com resultados satisfatórios.

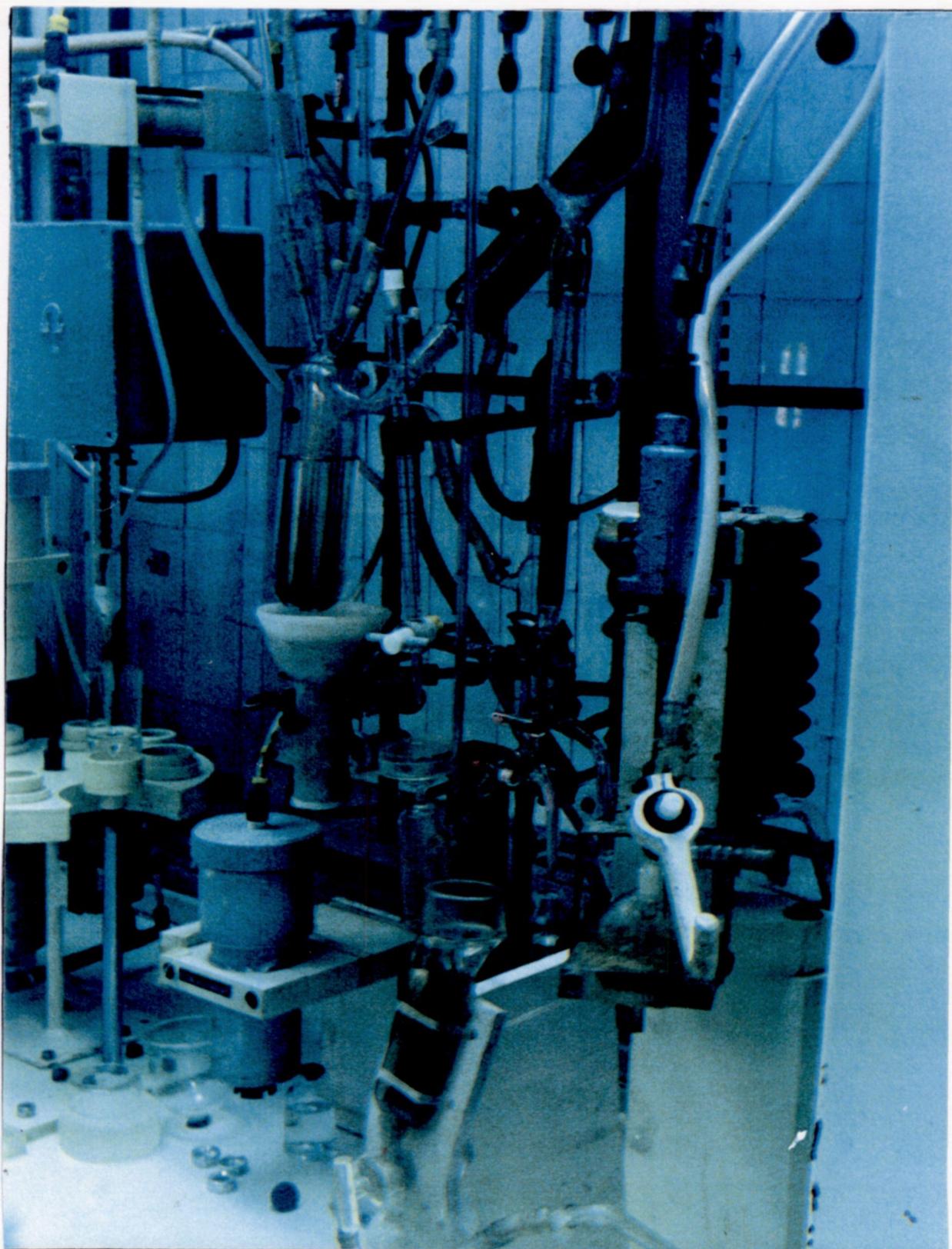
Razbash e Sevastyanov⁽⁵³⁾ realizou a separação ⁶⁷Ga/Zn através da técnica cromatográfica de troca iônica, com o uso do trocador orgânico KRP-20t-60. O alvo foi dissolvido em HCl ou HNO₃ e concentração ajustada para 0,2 M. A coluna foi acondicionada e lavada com a mesma concentração do ácido da solução alvo.

A eluição do gálio foi realizada com o mesmo ácido em concentração 1M. O rendimento de recuperação do gálio com HCl foi de 90% e com o HNO₃ menor do que o obtido com o HCl.

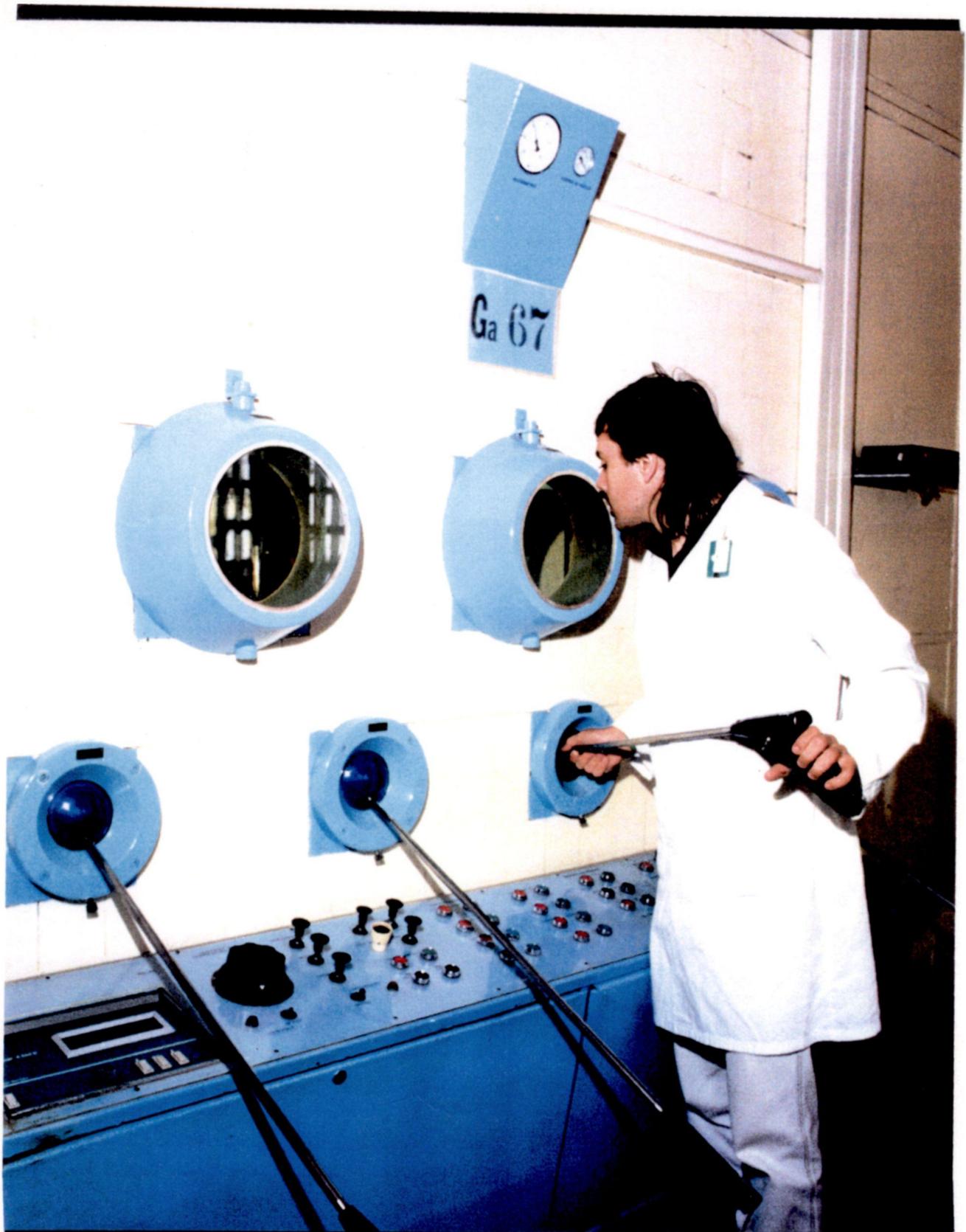
No IPEN/CNEN-SP a obtenção do radionuclídeo ⁶⁷Ga é realizada obedecendo procedimento apresentado por Silvester⁽³⁹⁾. A cromatografia em coluna é uma das técnicas mais interessantes para a separação de substâncias radioativas, uma vez que é simples e facilita a operação dos equipamentos a distâncias consideráveis dentro das celas com o auxílio de pinças mecânicas. As Figs. 3 e 4 mostram uma cela de processamento de material radioativo.

II.2 Separação do ⁶⁷Ga/Zn no presente trabalho

Empregaram-se as técnicas cromatográfica de troca iônica e adsorção, em coluna por tratarem-se de técnicas analíticas fáceis e quantitativas, adequadas às separações químicas de radioisótopos. Dentro desta linha de trabalho e baseando-se em estudos realizados por Brit's e colaboradores⁽⁴⁸⁾ foram utilizados os trocadores catiónicos: AG50W-X4 (100-200 mesh) da Bio Rad; AG50W-X8 (200-400 mesh) da Bio Rad e o adsorvedor orgânico: SM-7 (semelhante ao Amberlete XAD-7) da Bio Rad.



INTERIOR DA CELA DE GALIO-67



CELA DE PROCESSAMENTO

CAPÍTULO III

III. PROCESSOS DE SEPARAÇÃO

III.1. Cromatografia de Adsorção

Historicamente esta foi a primeira técnica cromatográfica a ser praticada. Tswett⁽⁵⁴⁾ introduziu-a em 1906, para separar os componentes corados de um extrato de planta. Primeiramente, o processo foi aplicado à separação de constituintes coloridos, que puderam ser identificados por sua aparência; daí procedeu o nome cromatografia. A cromatografia pode ser conceituada como um método físico-químico de separação, no qual os constituintes da amostra a serem separados são particionados entre duas fases, uma estacionária e de grande área, e a outra um fluido que percola através da primeira.

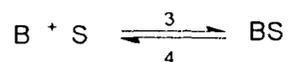
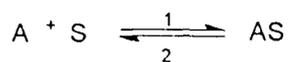
As fases estacionárias empregadas na cromatografia podem ser classificadas de acordo com os seguintes tipos: materiais adsorventes sintéticos de grande área superficial e granulometria apropriada; substâncias orgânicas ligadas quimicamente a superfície de uma sílica gel de grande área superficial, polímeros porosos obtidos por técnicas de polimerização especial de monômeros bi e polifuncionais, de tal maneira a se obter resinas termorrígidas ou líquidos de baixíssima pressão de vapor à temperatura de trabalho, aliada à alta estabilidade química e térmica.

As fases móveis empregadas em cromatografia são por definição, fluidas. Neste aspecto, o fluido empregado poderá ser um gás ou um líquido e esta distinção classificará a cromatografia em cromatografia em fase gasosa ou cromatografia a gás, quando o fluido for um gás, e cromatografia em fase líquida ou cromatografia líquida quando o fluido for um líquido. A técnica cromatográfica é, portanto, classificada de acordo com a natureza física do material empregado como fase móvel.

Quando a fase estacionária for sólida, a cromatografia envolverá no mecanismo de separação, fenômenos de adsorção, enquanto que, ao empregarmos fases estacionárias líquidas, o fenômeno envolvido será sempre de partição.

Podemos dizer que a separação cromatográfica ocorre devido a uma sequência de estágios de partição ou adsorção dos componentes da amostra entre duas fases imiscíveis (móvel e estacionária). O fenômeno de separação é regido pela adsorção das substâncias dissolvidas na fase móvel sobre a superfície do adsorvente considerado.

Podemos considerar a adsorção química como sendo uma reação química heterogênea caracterizada por ser confinada à primeira camada do adsorvente sólido. Suponhamos uma solução contendo as substâncias A e B que deverão ser separadas. Para ela, valem equilíbrios do tipo⁽⁵⁵⁾ :



em que S são os sítios ativos do adsorvente e AS e BS, os complexos superficiais formados. As velocidades das duas reações são :

$$V_1 = K_1 a_A a_S; V_2 = K_2 a_{AS}$$

$$V_3 = K_3 a_B a_S; V_4 = K_4 a_{BS}$$

no equilíbrio:

$$V_1 = V_2; V_3 = V_4$$

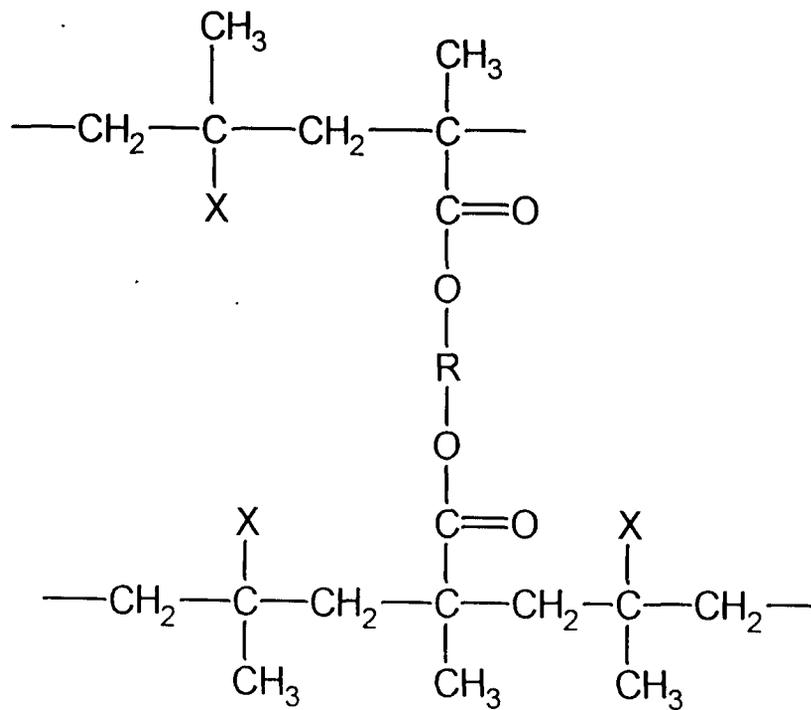
e as constantes de equilíbrio e os coeficientes de adsorção são definidos em primeira aproximação pela relação das velocidades $K_1/K_2 = K_a$ e $K_3/K_4 = K_b$. "a" representa as atividades (concentrações efetivas) dos constituintes A e B.

Se $K_b > K_a$, significa que o complexo superficial BS é mais estável que o AS e, portanto, este último viajará com maior velocidade dentro da coluna, isto é, B será mantido mais firmemente ligado à superfície formando BS.

Os solventes ou gases empregados como fase móvel competem também com a área superficial da fase estacionária e, portanto, alteram profundamente as velocidades de adsorção e dessorção das substâncias A e B, pois alteram a magnitude de AS e BS.

III.1.1. Considerações sobre o adsorvedor orgânico SM-7 Bio Rad semelhante a XAD-7 da Amberlite.

O uso das resinas SM-7 e XAD-7 para a adsorção de solutos apolares e certos solutos orgânicos polares é bem conhecido⁽⁵⁶⁾ porém, foi motivo de surpresa a adsorção de íons de metais complexados inorganicamente^(48,57,58) nestas. O adsorvedor SM-7 é constituído de grãos de polímero acrílico alifático onde cada grão é composto de um grande número de microesferas com ligações altamente cruzadas resultando em grande área superficial e poros uniformes, porém não contendo grupos de troca iônica. Possuem estabilidade física excelente e resistem a temperaturas de até 250°C. A seguir apresenta-se sua estrutura.

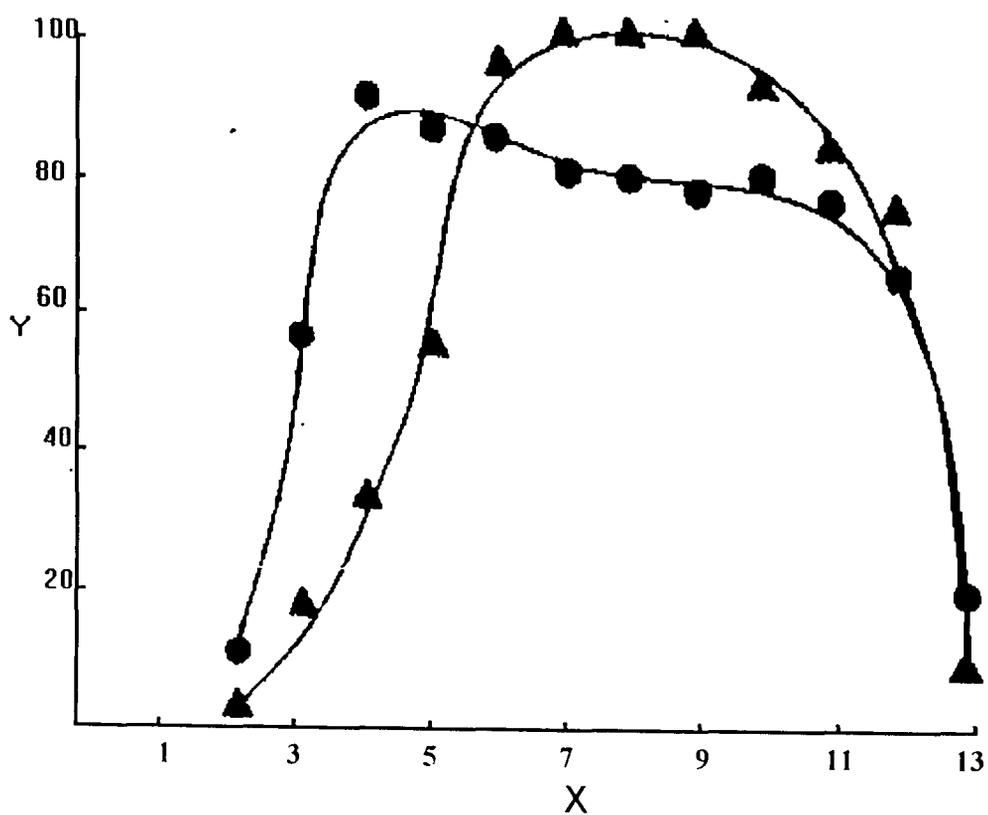


X = COOR

Estrutura química do adsorvedor SM-7, Bio Rad⁽⁵⁹⁾.

Esta resina adsorve compostos polares a partir de solventes apolares ou compostos apolares a partir de solventes polares. As variáveis que influenciam nas interações entre resina e moléculas do solvente são: pH, tipo e concentração do solvente. Os íons de metais bivalentes apresentam adsorção maior que os íons de metais trivalentes em pH mais altos e o contrário é válido para os íons de metais trivalentes⁽⁵⁷⁾, como mostra a Fig.5.

A adsorção de traços de metais é favorecida com o uso de leitos menores e mais estreitos (assim como com resinas de partículas menores). A Fig.6 propõe um mecanismo de adsorção ao se usar a resina SM-7⁽⁶⁰⁾.



X= pH

Y= % adsorção

Figura 5: Efeito do pH na adsorção do Ni (II) Δ e Cr (III) \odot

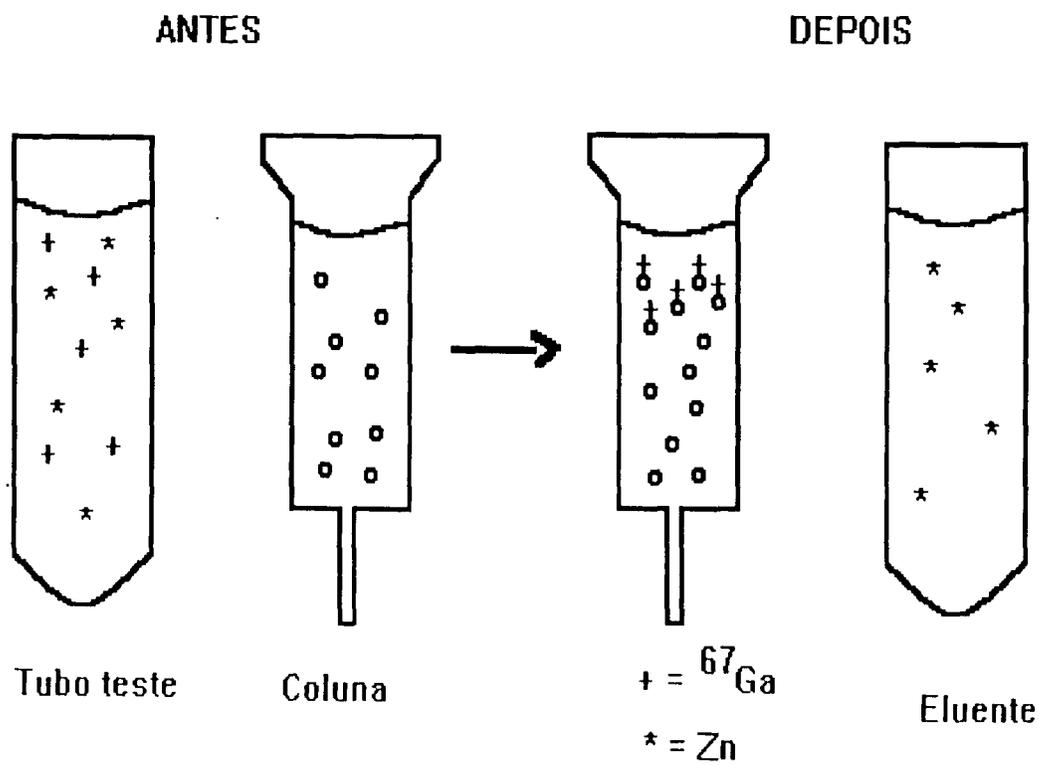


Figura 6: Mecanismo de adsorção para o adsorvedor SM-7, Bio Rad.

III.2 Cromatografia de Troca Iônica^(61,62)

Várias substâncias naturais e artificiais apresentam propriedades trocadoras de íons. Um trocador iônico pode ser definido como um material que contém um “esqueleto” ou “matriz”, na qual são fortemente fixados íons de carga positiva ou negativa. Para preservar a neutralidade elétrica, este sólido deve conter íons móveis ou deslocáveis de carga oposta. Quando os íons fixos da matriz são negativos, os íons deslocáveis ou trocáveis devem ser positivos, neste caso o trocador é catiônico. No caso oposto, quando os íons fixos são positivos, os íons trocáveis são negativos e, portanto, tem-se um trocador aniônico.

O processo de troca iônica é estequiométrico, isto é, os íons são trocados em quantidades equivalentes. A mobilidade de troca dos íons determina a taxa de difusão no estudo da cinética do processo. Para manter a neutralidade, o trocador deve ter uma quantidade de íons de carga oposta aos íons trocáveis, que são chamados de íons fixos. As principais características de um trocador de íons são a sua capacidade, isto é, a quantidade de íons que são trocáveis por quantidade unitária de trocador e a seletividade, que é a restrição de que certos íons podem ser trocados.

São conhecidos dois tipos de trocadores de íons: os inorgânicos e os orgânicos (ou resina). Os trocadores inorgânicos podem ser naturais, em geral aluminossilicatos cristalinos como os zeólitos (chalazita, natrolita, etc.) ou podem ser sintéticos. As desvantagens desses materiais são: o fato de não incharem muito, a pouca mobilidade dos íons trocáveis e geralmente sofrem decomposição por ataque de ácidos e bases.

Os mais importantes e os mais utilizados são as resinas trocadoras de íons. Elas contêm uma matriz hidrofóbica tridimensional que é uma cadeia de hidrocarbonetos com grupos iônicos fixos (componentes hidrofílicos) como :

$-\text{SO}_3^-$, $-\text{COO}^-$, $-\text{PO}_3^{2-}$, AsO_3^{2-} em resinas catiônicas e

$-\text{NH}_3^+$, $-\text{NH}_2^+$, $-\text{N}^+$, $-\text{S}^+$ em resinas aniônicas

As resinas tornam-se insolúveis pela introdução de ligações cruzadas entre as cadeias de hidrocarbonetos. A matriz da resina é elástica, podendo expandir e inchar pela presença de solvente. O grau de ligações cruzadas determina a largura da rede da matriz e, portanto, a habilidade da resina inchar e a mobilidade dos íons contáveis.

As resinas de troca iônica são preparadas por polimerização, condensação ou adição. Esta última tem a vantagem de ajustar o grau de ligações cruzadas mais facilmente.

A capacidade da resina é determinada pelo número de grupos iônicos fixos. A capacidade é dependente do pH por causa da neutralização das cargas desses grupos. Grupos fracamente ácidos, como $-\text{COO}^-$ só ionizam em pH alto, enquanto os grupos fracamente básicos como $-\text{NH}_3^+$ só ficam ionizados a pH baixo. Grupos fortemente básicos e ácidos permanecem ionizados em qualquer pH. A natureza desses grupos afeta também a seletividade da resina, porque íons que tendem a formar pares de íons ou complexos com esses grupos são preferidos.

A cromatografia de troca iônica é na maioria dos casos, aplicada para íons pequenos, mas pode também ser aplicada no caso de exclusão de macromoléculas e em processos chamados não cromatográficos. As reações de troca iônica são reversíveis e se dão de modo equivalente e de um modo geral a capacidade total de troca é a mesma para os íons pequenos (caso geral dos íons inorgânicos). Para íons grandes a capacidade de uma resina pode ser diferente; esta propriedade é usada na separação de ânions de ácidos de alto PM daqueles ânions menores. A seletividade da resina por um íon é comandada por diversos fatores. Uma resina prefere um íon de maior valência, por ser mais atraída eletrostaticamente, e essa preferência aumenta com a diluição da solução. De

modo geral pode-se afirmar que quanto menor o íon hidratado maior a sua afinidade para com a resina. O coeficiente de seletividade para um mesmo íon cresce com o aumento do grau de ligações cruzadas da resina. O trocador de íons prefere também os íons que menos se associam com os co-íons (íons de carga oposta aos íons trocáveis e que se encontram no trocador).

Trocadores catiônicos preferem os cátions que formam, com o ânion, o complexo com o menor número médio de ligantes. Já os trocadores aniônicos preferem os cátions que formam, com o ânion, o complexo mais forte ou com o maior número de ligantes.

III.2.1. Constantes de equilíbrio:

Os equilíbrios de trocas iônicas podem ser tratados mediante a aplicação da lei da ação das massas. Suponhamos que uma resina contendo o íon trocável B seja posta em contato com uma solução contendo o íon A com igual carga. Estabelecer-se-á o equilíbrio:



a constante de equilíbrio (coeficiente de seletividade) é dada por

$$K = \frac{a_B a_{AR}}{a_A a_{BR}} \quad (1)$$

em que a_A e a_B são as atividades dos íons A e B na solução e a_{AR} e a_{BR} , as atividades daqueles íons na fase da resina. Os dois últimos termos podem ser substituídos pelo produto dos coeficientes de atividade e dos termos das frações molares. Então,

$$K = \frac{a_B x_{AR} f_{AR}}{a_A x_{BR} f_{BR}} \quad (2)$$

em que x_{AR} e x_{BR} representam as frações molares da resina nas formas AR e BR, respectivamente, e f_{AR} e f_{BR} , os coeficientes de atividade.

A equação (2) pode ser escrita na forma

$$\frac{a_B x_{AR}}{a_A x_{BR}} = K \frac{f_{BR}}{f_{AR}} = Kp \quad (3)$$

onde Kp é o chamado quociente de equilíbrio prático ou aparente. A relação de atividade f_{BR}/f_{AR} não é diretamente mensurável e, portanto, o valor de K não pode ser conhecido. Porém, Kp pode ser determinado experimentalmente por meio da medida das concentrações de íons em uma resina e as atividades correspondentes na solução em equilíbrio com a resina. Kp não se mantém completamente constante quando as concentrações dos íons na resina ou as atividades dos íons na solução variam, principalmente quando os íons apresentam cargas diferentes. Entretanto, observou-se que, se um dos íons se encontrar em grande excesso tanto na solução como na resina, Kp torna-se relativamente constante e independente das variações de concentração do outro íon. Em outras palavras, quando $a_B \gg a_A$, $x_{BR} \gg x_{AR}$ e a_B é fixado, a Eq (3) toma a forma

$$\frac{x_{AR}}{a_A} = \frac{x_{BR}}{a_B} Kp = Kd$$

em que Kd é o quociente de distribuição ou partição. Os valores de Kd expressam a tendência de uma dada resina para fixar um íon A em troca do íon B. Quando Kd é grande, isso significa que a resina possui uma preferência pelo íon A; quando, pelo contrário, Kd é pequeno, a resina tende a fixar o íon B.

III.2.2. Cinética de troca iônica:

A capacidade dos modernos polímeros trocadores de íons é tal que a troca iônica se dá inteiramente no interior do grão da resina, isto é a troca é um fenômeno de difusão. Distinguem-se cinco estágios, quando ocorre a troca de um íon fixado na resina por outro da solução externa:

- 1- difusão do meio da solução até a superfície da resina.
- 2- difusão através da resina até os pontos de troca (grupos funcionais)
- 3- reação de troca (processo químico)
- 4- difusão do íon trocado da resina até a superfície
- 5- difusão da superfície da resina para o interior da solução

A velocidade de reação de troca global que é governada pelas leis de difusão, depende dos seguintes fatores: concentração da solução eletrolítica externa, tamanho dos grãos da resina, coeficientes de atividades individuais dos íons na fase solução e na fase resina, portanto, do grau de cruzamento da resina e também da temperatura. De um modo geral, quando as soluções externas são concentradas, os grãos da resina são pequenos, os íons hidratados são pequenos e usando-se resinas levemente cruzadas em soluções aquecidas, as velocidades de troca iônica são altas.

III.2.3. Curva de Break-through (BT):

A maior parte dos processos de troca iônica em laboratório são desenvolvidos em colunas. Consideremos uma coluna contendo resina catiônica forte na forma de sódio R-Na, e como influente (solução carga) uma solução ácida de concentração C_0 . Depois de um certo volume de ácido ter sido percolado na coluna, a resina no topo fica totalmente na forma R-H, sendo a concentração de H^+ da solução nesta parte da coluna igual à concentração do ácido influente, $C_{H^+} = C_0$. A parte inferior da coluna ainda está na forma R-Na e o efluente está saindo com os íons Na^+ e não H^+ . Na zona intermediária da coluna tem-se H^+ e Na^+ na resina e na solução externa, sendo que a concentração de H^+

na solução varia ao longo da coluna, de $C_{H^+} = C_0$ a $C_{H^+} = 0$. A relação C/C_0 ao longo da coluna é vista esquematicamente na Fig.7. Como a troca é equivalente, o efluente não contém ainda H^+ , e está saindo com uma concentração equivalente em Na^+ .

Continuando a entrada da solução de carga, a coluna ficará saturada em H^+ e este aparecerá no efluente. A primeira detecção de íons H^+ no efluente indicará o ponto de break-through (ponto de BT) para o hidrogênio. A partir deste ponto a concentração de H^+ no efluente cresce continuamente até atingir a concentração do influente, onde $C_{H^+ \text{ influente}} = C_{H^+ \text{ efluente}}$, enquanto a concentração de Na^+ decresce continuamente até zero. Dizemos que a coluna está totalmente saturada em H^+ ou 'regenerada' na forma hidrogênio.

Na curva de BT típica apresentada na Fig. 7, o volume 'a' representa a capacidade de BT da coluna para um íon em condições práticas de troca iônica. O volume 'b' representa a capacidade de troca teórica do leito da coluna se a curva de BT for simétrica e indica apenas aproximadamente a capacidade de troca total da coluna para um determinado íon⁽⁶¹⁾.

Pode-se aumentar a capacidade de BT usando-se resinas de pequeno tamanho de partículas e baixo grau de ligações cruzadas, operando-se a temperaturas elevadas ou diminuindo-se os fluxos dentro da coluna. Porém, existem desvantagens, já que as resinas com pequeno tamanho de partículas criam resistência a altos fluxos de eluição. O baixo grau de ligações cruzadas produz mudanças acentuadas no inchamento da resina, favorecendo a formação de canais. Os efeitos de dimensões de coluna (altura x diâmetro) são importantes, visto que para uma mesma quantidade de resina a capacidade de BT aumenta com o aumento do comprimento ou diminuição do diâmetro da coluna. A relação entre a altura e o diâmetro da coluna afeta a troca, uma relação alta melhora a troca, mas se o diâmetro for muito pequeno provocará má distribuição do fluxo devido a efeitos de parede.

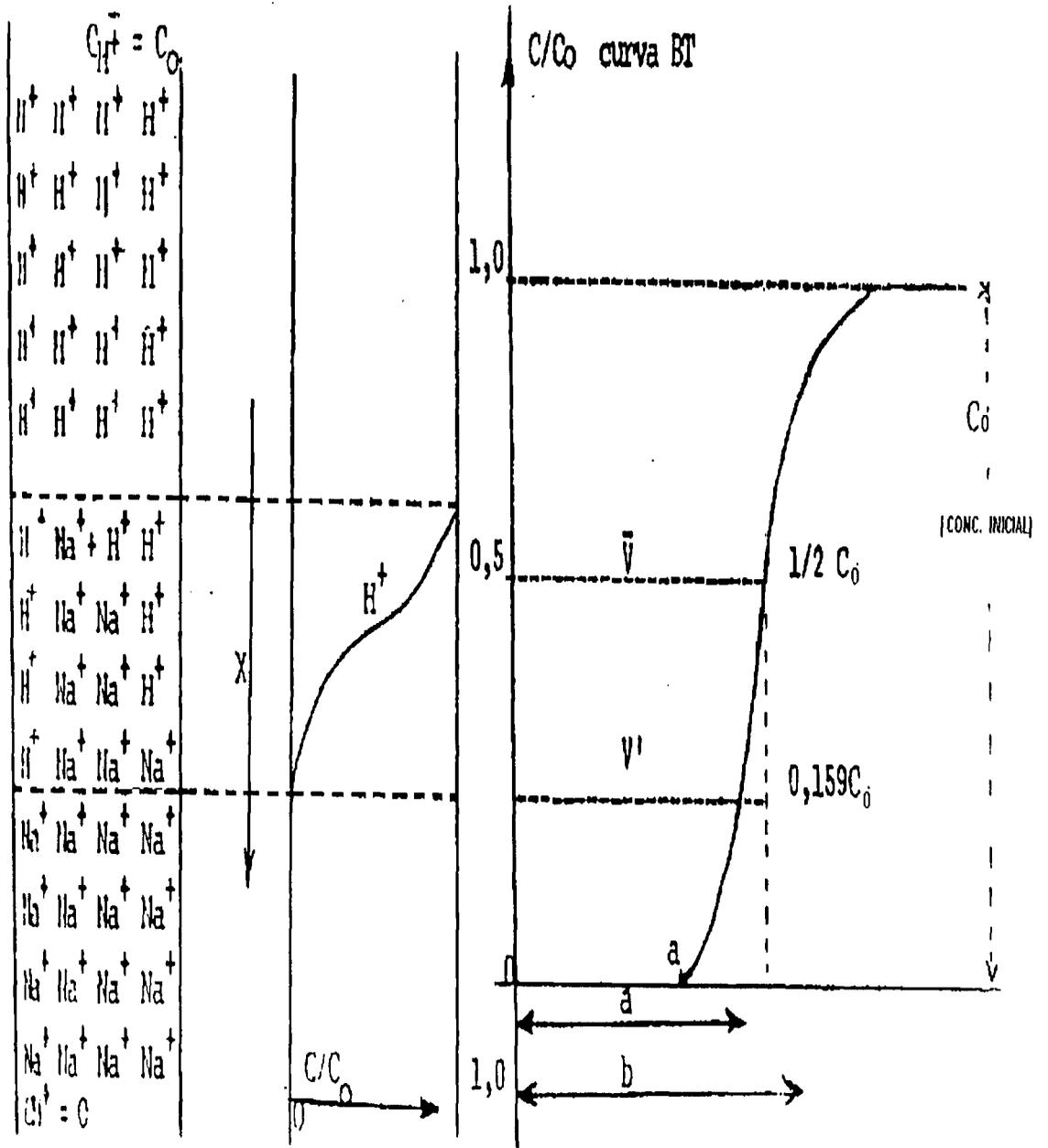


Figura 7: Exemplo de curva de Break-Through⁽⁶²⁾

III.2.4. Curva de Eluição:

Na cromatografia de troca iônica os compostos iônicos em solução aquosa (fase móvel); às vezes também soluções de solventes mistos, são separados baseando-se em suas diferenças de afinidade para com os grupos iônicos que são parte integrante de uma fase sólida insolúvel (fase estacionária, resina). Supondo uma solução com os íons B e C, a serem separados em uma resina na forma A e que a sequência de seletividade da resina seja $B < A < C$, a espécie B é rapidamente eluída da resina por uma solução AY. A espécie C permanece na resina e será eluída posteriormente. O outro método é a complexação de um dos íons, retirando-o da resina. Um gráfico que mostra a separação dos componentes em função do volume de eluição é chamado de 'Curva de Eluição' exemplificado na Fig. 8. Um aumento da altura da coluna aumenta a distância entre os picos, mas tem como consequência o seu alargamento.

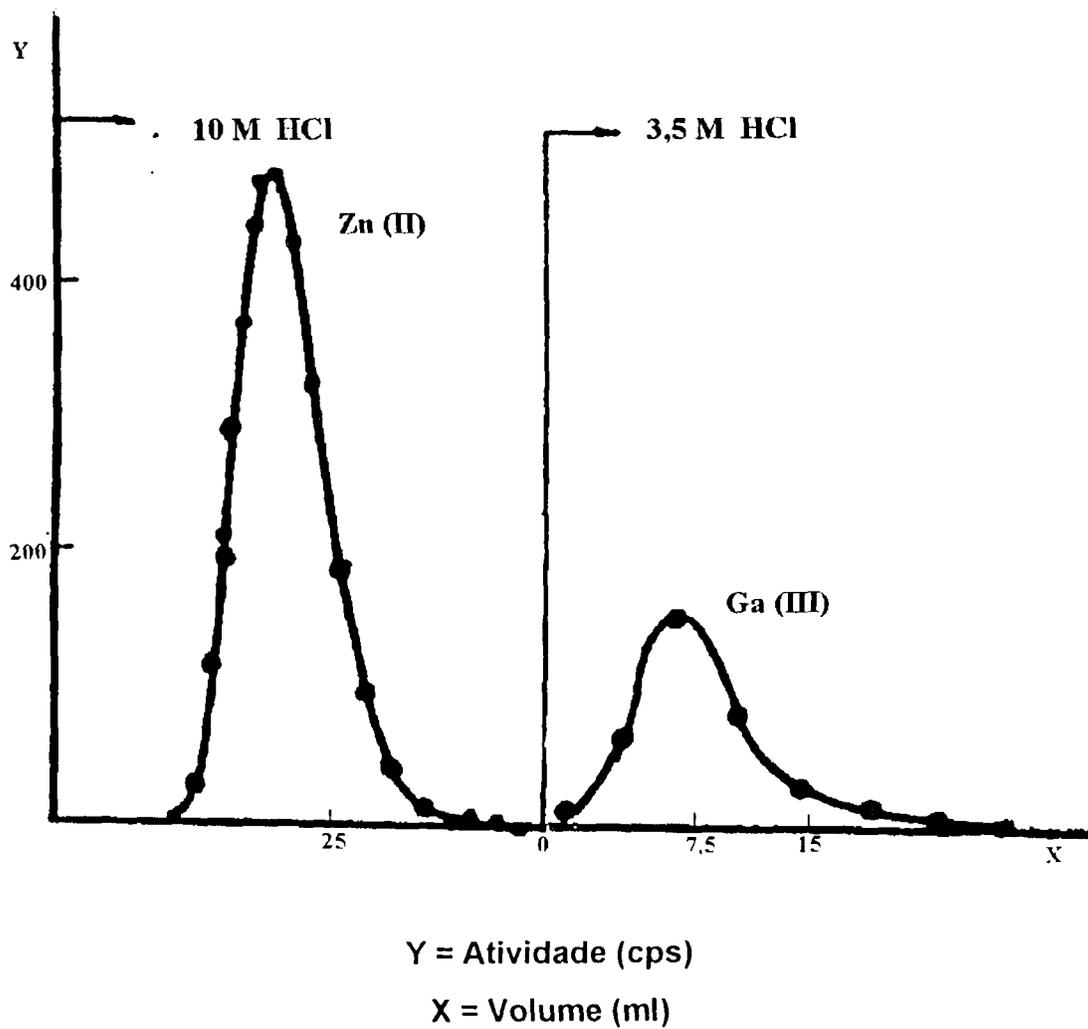


Figura 8: Curvas de eluição: separação Zn(II) e Ga (III) por troca catiônica.

CAPITULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. Equipamentos

- Espectrômetro de raios gama provido de detector de Ge-Li, Ortec, acoplado a um analisador de 4096 canais, Ortec, modelo 7450.
- Agitador Bactec, modelo NR 2.
- Fonte de ^{60}Co ; Modelo Gammacell 220; A=663,602Ci em 24/03/94.
- Contador γ tipo poço; cristal NaI(Tl), modelo ANSR-Laboratório Abbot.
- Espectrômetro de Absorção Atômica; marca Perkin Elmer, modelo.5000.

IV. 2. Materiais e reagentes

Materiais

- Resinas de troca catiônica: AG 50W-X4, de granulometria 100-200 mesh e AG 50W -X8, de granulometria 200-400 mesh, ambas procedentes da Bio Rad .
- Resina de adsorção: SM-7 de granulometria, 20-50 mesh, da Bio Rad.
- Papel de cromatografia Whatman 3MM.

Reagentes

Ácido clorídrico, sulfato de zinco hepta hidratado, ácido sulfúrico, hidróxido de sódio, piridina, metanol, citrato de sódio, todos de grau analítico, procedentes da Merck.

IV. 3. Determinação dos coeficientes de distribuição do ^{67}Ga em meio HCl 7M no adsorvedor SM-7 (Bio Rad).

Conforme o objetivo proposto pelo trabalho, fez-se necessário o estudo preliminar da determinação dos coeficientes de distribuição do ^{67}Ga na resina SM-7 em presença e ausência de zinco.

IV. 3.1. Procedimento experimental

A resina SM-7 foi submetida à secagem até peso constante, em estufa, onde a temperatura foi mantida em 60°C. Pesaram-se 0,1 g da resina seca em tubos de vidro previamente preparados para o objetivo (lavados adequadamente e secos em estufa até peso constante). Em seguida adicionaram-se aos 6 primeiros tubos 5 ml de solução de ^{67}Ga em meio HCl 7M (resultando a espécie química GaCl_4^-)⁽⁴⁸⁾ e aos outros 6 tubos adicionaram-se 5,0 ml da solução carga (alvo de zinco irradiado dissolvido em solução 7M de HCl).

Os tubos foram vedados com parafilme para se evitar perdas de material e dispostos adequadamente num sistema de grade para agitação, em um Agitador Bactec. Estes foram agitados em 290 rpm, durante o período de 5 h. Ao término do processo de agitação coletou-se 1,0 ml da solução sobrenadante de cada tubo para contagem, na região de 184 KeV, que corresponde ao fotopico relativo ao radionuclídeo ^{67}Ga . Relacionaram-se as contagens assim obtidas para o ^{67}Ga com a massa de resina envolvida no processo e efetuou-se o cálculo para a determinação do Kd.

IV.3.2. Cálculo para determinação do Kd.

$\text{Kd} = \frac{\text{n}^\circ \text{ milieq. do íon fixado em 1,0 g de resina seca}}{\text{n}^\circ \text{ milieq. do íon em 1,0 ml de solução}}$

Apresentam-se os resultados no cap. V, item V.1.

IV. 4. Estudo da estabilidade da resina SM-7 quando submetida a altas doses de radiação γ .

Considerando-se que os resultados dos estudos desenvolvidos no trabalho em questão possam ser aplicados à separação de ^{67}Ga e posteriormente sua produção rotineira, verificou-se a estabilidade da resina SM-7 em função da dose de radiação γ correspondente à atividade manipulada nas produções rotineiras do IPEN-CNEN/SP. Assim, o adsorvedor SM-7 em meio HCl 7,0M foi submetido à dose de radiação γ de 4,8 Gy, em fonte de ^{60}Co por um período de 36 segundos. A resina irradiada foi empregada no processo de separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ onde se efetuaram experimentos paralelamente aos realizados com a resina normal, para verificação da reprodutibilidade dos resultados.

IV.5. Preparação do alvo de irradiação para a obtenção do ^{67}Ga

O alvo de zinco é obtido por um processo eletrolítico. O eletrólito constituído de $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ em meio H_2SO_4 0,1N é adicionado a uma cuba eletrolítica contendo um suporte retangular de cobre niquelado onde o Zn é eletrodepositado. A corrente aplicada é de 100 mA e após 7 h tem-se a massa (\cong 500 mg) de zinco eletrodepositado. O alvo eletrodepositado é então lavado com água bidestilada para neutralização e seco em estufa, em temperatura de aproximadamente 100°C , e após atingir a temperatura ambiente é pesado. Nesta fase o alvo se encontra pronto para ser irradiado.

IV.5.1. Irradiações dos alvos de zinco no ciclotron CV-28

Os alvos foram irradiados com prótons de $E \cong 22$ MeV e correntes ao redor de $10 \mu\text{A}$ durante 1 h. Os rendimentos de ^{67}Ga ao final das irradiações (EOB) foram na faixa de 230 MBq.

Os alvos irradiados foram então dissolvidos em solução de ácido clorídrico e a partir desta solução procederam-se aos experimentos de separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$.

IV.6. Procedimento de separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$

Estudou-se a separação $^{67}\text{Ga}-\text{Zn}$ em colunas cromatográficas empregando-se os dois trocadores iônicos AG 50W-X4 de granulometria 100-200 mesh, AG 50W-X8 de granulometria 200-400 mesh e o adsorvedor orgânico SM-7 de granulometria 20-50 mesh. Iniciou-se a pesquisa fixando-se primeiramente aqueles parâmetros usados no processo de separação do $^{67}\text{Ga}-\text{Zn}$ do IPEN-CNEN/SP, ou seja: diâmetro interno da coluna cromatográfica (11,0 mm); volume do leito de resina (8,0 cm³); volume da solução de lavagem (50,0 ml) e volume da solução eluente (15,0 ml). Mantiveram-se constantes em todas as sequências experimentais, a massa de zinco (500 mg) oriunda da eletrólise, durante a preparação do alvo de irradiação, o volume da solução influente (18,0 ml) e a vazão da solução carga (0,3 ml/min.cm²). Os demais parâmetros, os quais sofreram variações, são mostrados a partir do item IV.6.1.

IV.6.1. Procedimento de preparação das colunas para a separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ usando-se os trocadores catiônicos AG50W-X4 e AG50W-X8 da Bio Rad.

a) lavaram-se as colunas cromatográficas contendo volumes de resinas especificados nos itens IV.6.3, IV.6.3.1 e IV.6.4 com 100,0 ml de solução 1M de NaOH, para eliminação de impurezas orgânicas e em seguida com água bidestilada até pH neutro, para eliminação do excesso de NaOH.

b) após o tratamento acima, procedeu-se ao acondicionamento das colunas, usando-se 50,0 ml de solução 10M de HCl.

c) percolaram-se pelas colunas 18,0 ml da solução carga (alvo de zinco natural irradiado, dissolvido em solução de ácido clorídrico concentrado) cuja concentração de zinco foi de aproximadamente 0,4 M.

d) lavaram-se as colunas com 50,0 ml de solução 10M de HCl, com a finalidade de eliminação dos elementos zinco, níquel e cobre, provenientes do alvo e do porta alvo, respectivamente.

e) após a lavagem, eluiu-se o ^{67}Ga retido na coluna com 15,0 ml de solução 3,5M de HCl.

f) para a determinação da retenção do ^{67}Ga e dos rendimentos de eluição e de separação do par $^{67}\text{Ga-Zn}$, pipetou-se 1,0 ml de cada solução: carga e efluente de carga, lavagem e eluído, em tubos de contagens e estes foram analisados em espectrômetro de raios gama.

IV.6.1.1. Cálculos da retenção do ^{67}Ga nas resinas, eluição do ^{67}Ga e separação $^{67}\text{Ga/Zn}$.

Contagens

Computaram-se aquelas referentes ao fotopico de 184 KeV correspondente ao ^{67}Ga fazendo-se as correções relativas do volume de cada fração e relacionando-as a um mesmo tempo.

$$\text{a) \% retenção: } \frac{\text{atividade retida} \times 100}{\text{atividade percolada}}$$

$$\text{b) \% eluição: } \frac{\text{atividade eluída} \times 100}{\text{atividade retida}}$$

$$\text{c) \% separação: } \frac{\text{atividade eluída} \times 100}{\text{atividade percolada}}$$

IV.6.2. Procedimento de preparação das colunas e separação dos elementos Ga/Zn empregando-se o adsorvedor orgânico SM-7.

A sequência experimental usada para a resina SM-7 foi a mesma citada para os trocadores catiônicos (item IV.6.1), exceto as concentrações dos reagentes no processo de separação, que são citadas a seguir:

- a) tratamento da coluna - solução 0,1M de NaOH
- b) acondicionamento da coluna - solução 7M de HCl.
- c) solução carga em meio HCl 7M
- d) lavagem da coluna - solução 7M de HCl.
- e) eluição - solução 0,5M de HCl.

IV.6.3. Separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ empregando-se os trocadores catiônicos e o adsorvedor orgânico e usando-se colunas com diâmetro interno = 11,0 mm em função de diferentes volumes de leito = 8,0, 5,0 e 2,0 cm³

Estes experimentos foram realizados obedecendo-se os procedimentos citados nos itens IV.6; IV.6.1 e IV.6.2.

As porcentagens de retenção e eluição do ^{67}Ga nas resinas e a separação $^{67}\text{Ga}-\text{Zn}$ foram determinados e os resultados são apresentados no cap.V, tabela 3.

IV.6.3.1. Separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ usando-se colunas com diâmetro interno = 8,0 mm. Volume dos leitos das resinas: AG50W-X4 e AG50W-X8 e do adsorvedor orgânico SM-7 = 2,0 cm³.

Estes experimentos também foram realizados de acordo com os procedimentos IV.6, IV.6.1 e IV.6.2.

A tabela 4 apresenta os resultados obtidos.

IV.6.4. Otimização das condições de separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ empregando-se o adsorvedor SM-7.

Considerando-se que os melhores valores de separação $^{67}\text{Ga}-\text{Zn}$ foram aqueles obtidos com o adsorvedor SM-7 e neste caso também com a vantagem de se trabalhar com reagentes em concentrações menores, efetuou-se então a otimização dessas condições de separação, mantendo-se a mesma linha de trabalho até então utilizada e, variando-se alguns parâmetros que são descritos a seguir; com base nos estudos de Brit's e colaboradores ⁽⁴⁸⁾.

a) diâmetro interno da coluna = 6,0 mm e volume de leito = 2,0; 1,0; 0,5 e 0,28 cm³ (Brit's). O procedimento experimental para otimização da separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ foi o mesmo utilizado no item IV.6.2.

Os resultados obtidos encontram-se na tabela 5.

b) idem ao procedimento "a", porém fixando-se o volume do leito de resina = 0,28 cm³ e variando-se a concentração da solução eluente HCl 0,5M para 0,01M.

A tabela 6 mostra os resultados.

IV.6.5. Determinação do volume ideal para a lavagem das colunas

Objetivou-se otimizar o volume de solução de lavagem, capaz de retirar os metais contaminantes: Ni, Cu, e Zn, sem perdas de ^{67}Ga . O radioisótopo ^{67}Ga é um produto injetável e portanto ao produzi-lo, deve se obedecer o limite permissível destes contaminantes no produto final, ou seja, até 20 µg Zn/ml⁽⁶³⁾ e quantidades desprezíveis de níquel e cobre.

O volume mínimo de lavagem foi determinado durante o procedimento de separação $^{67}\text{Ga}-\text{Zn}$, onde na etapa de lavagem recolheram-se volumes de 3,0 ml da solução, em 45 tubos de contagens apropriados e estes foram submetidos a

contagens no fotopico de 1115 KeV, correspondente a energia do ^{65}Zn . Os metais provenientes do suporte de alvo que são: cobre, ferro e níquel, foram analisados pelo método de absorção atômica no Departamento de Engenharia Química e os resultados são mostrados no cap.V, item V.8.

IV.6.6. Determinação do volume ideal para a eluição do gálio.

Para a construção da curva de eluição, empregou-se o volume total de 15,0 ml de eluente, coletado em frações de 1,0 ml e submetidos a contagem no fotopico de $E= 184 \text{ KeV}$ relativo ao ^{67}Ga .

A curva de eluição é apresentada na Fig. 9.

IV.6.7. Obtenção de citrato de gálio

Uma vez estabelecidos os parâmetros ideais de separação $^{67}\text{Ga-Zn}$, empregando-se a resina SM-7 (tabela 5), o eluído das colunas, obtido na forma química cloreto de ^{67}Ga , foi transformado em citrato (forma química na qual o ^{67}Ga é injetado) e em seguida realizou-se o controle de qualidade do produto.

IV.6.7.1. Procedimento

Aqueceu-se o eluído lentamente em banho maria, até secura completa e em seguida adicionaram-se 2,0 ml de água oxigenada para a eliminação de impurezas orgânicas. Mais uma vez, a solução foi aquecida até secura e após, foram adicionados 5,0 ml de água bidestilada. Repetiu-se este procedimento.

Após a sequência descrita acima adicionou-se solução 3,8% de citrato de sódio à solução, para a transformação em citrato de gálio.

IV.6.8. Controle de qualidade do produto

IV.6.8.1. Pureza radioativa

A análise da pureza radioativa, que tem por finalidade garantir a ausência de outros isótopos radioativos, foi realizada retirando-se alíquotas de citrato de gálio em tubos de contagem apropriados, os quais foram submetidos a contagens em um detector de Ge-Li. Os resultados encontrados acham-se no ítem V.8.

IV.6.8.2. Pureza química

As quantidades de ferro, níquel e cobre na solução final de citrato de ^{67}Ga foram determinadas por absorção atômica e os resultados devem obedecer os limites mostrados abaixo, na tabela 2.

Tabela 2. Limites de impurezas químicas nas soluções de gálio-67

Natureza da Impureza	Concentração $\mu\text{g/ml}$ solução	Ref
Fe	$\leq 10,0$	46
Zn	$\leq 20,0$	63

Obs: Os limites para o Cu e Ni não foram encontrados na literatura.

Os resultados obtidos em nossos experimentos encontram-se no ítem V.8.

IV.6.8.3. Pureza radioquímica

O controle da pureza radioquímica foi feito por cromatografia ascendente em papel Whatman n° 3 MM, em tiras de 1,0 x 20,0 cm, usando-se como solvente piridina-metanol-água, na proporção 1:2:4. Fez-se a determinação das porcentagens dos compostos de gálio, cortando-se as fitas de papel em pedaços de meio centímetro e a radioatividade foi determinada em contador Υ . A média dos resultados obtidos para diversas amostras, encontram-se no item V.8.

CAPÍTULO V

RESULTADOS E DISCUSSÃO

V.1. Determinação dos coeficientes de distribuição do ^{67}Ga no adsorvedor SM-7

Os valores obtidos para os coeficientes de distribuição foram: $(2,5 \pm 0,3) \times 10^3$ para o ^{67}Ga isento de zinco e $(2,4 \pm 0,2) \times 10^3$ para o ^{67}Ga em presença de zinco. Verifica-se que estes valores são semelhantes àqueles obtidos por Brit's e colaboradores⁽⁴⁸⁾ quando usaram a resina XAD-7, Amberlite (similar a SM-7) e estes confirmam a grande capacidade de retenção do Ga pelo adsorvedor SM-7, Bio Rad. Nota-se que a presença de zinco tem pequena influência no valor do coeficiente de distribuição.

V. 2. Estudo da estabilidade da resina SM-7 quando submetida a altas doses de radiação γ .

Os valores de retenção, eluição e de separação $^{67}\text{Ga-Zn}$ obtidos quando se empregou a resina irradiada foram semelhantes àqueles obtidos com a resina sem ser submetida à irradiação.

V.3. Separação de $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ empregando-se os trocadores catiônicos e o adsorvedor orgânico e usando-se colunas com diâmetro interno = 11,0 mm em função de diferentes volumes de leito = 8,0; 5,0 e 2,0 cm^3

Tabela 3. Comportamento do ^{67}Ga nas resinas AG50W-X8 e AG50W-X4 (Bio-Rad) e no adsorvedor orgânico SM-7 (Bio Rad). Diâmetro interno da coluna = 11,0 mm. Variação do volume do leito = 8,0; 5,0 e 2,0 cm^3 .

Vol. do leito da coluna(cm^3)		Resinas		
		AG50W-X8	AG50W-X4	SM-7
8	Retenção (%)	92,9 \pm 0,5	93,5 \pm 3,0	95,1 \pm 0,2
	Eluição (%)	88,8 \pm 2,4	96,2 \pm 2,8	77,2 \pm 2,1
	Sep. $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ (%)	84,4 \pm 1,9	89,2 \pm 2,8	72,7 \pm 2,1
5	Retenção (%)	93,2 \pm 2,8	94,9 \pm 0,3	95,1 \pm 0,4
	Eluição (%)	91,1 \pm 1,0	95,3 \pm 1,1	81,2 \pm 2,0
	Sep. $^{67}\text{Ga}-\text{Zn}$ (%)	85,2 \pm 1,3	89,6 \pm 1,0	76,4 \pm 1,8
2	Retenção (%)	61,4 \pm 1,9	84,6 \pm 3,2	99,7 \pm 0,1
	Eluição	92,7 \pm 1,8	96,4 \pm 1,2	98,0 \pm 0,5
	Sep. $^{67}\text{Ga}-\text{Zn}$ (%)	57,7 \pm 3,9	80,2 \pm 2,3	97,4 \pm 0,7

Obs: Valores médios de seis experimentos.

Analisando-se a tabela 3, onde se varia o volume do leito de resina (8 e 5 cm³), observa-se, para as três resinas que os melhores resultados de separação foram encontrados para os trocadores catiônicos, como era de se esperar teoricamente, porque estes possuem capacidade de troca maior que a do adsorvedor, que a faz por um processo superficial.

Quando se diminui o volume do leito de resina para 2,0 cm³ os melhores resultados são referentes ao adsorvedor SM-7. Uma explicação para este comportamento deve-se ao fato, de que para o adsorvedor SM-7 o fenômeno de troca ocorre na superfície dos grãos, não havendo necessidade de um maior tempo de contato entre a solução e a resina. Já os trocadores iônicos necessitam de maior volume de leito e maior tempo de contato com a solução influente, visto que a troca iônica ocorre por meio da difusão dos íons da solução pelos grãos da resina. Portanto, uma diminuição no leito de resina prejudica a troca quando se usam as duas resinas iônicas.

Ainda, comparando-se os resultados entre as duas resinas catiônicas, nota-se que a AG50W-X4 apresenta valores de separação melhores que a AG50W-X8, isto porque a primeira sendo menos cruzada, seus grãos são mais porosos, facilitando a difusão da solução entre eles e exigindo menor tempo de contato para a troca iônica.

V.4. Separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ usando-se colunas com diâmetro interno = 8,0 mm e volume do leito das resinas: AG50W-X4 e AG50W-X8 e do adsorvedor orgânico SM-7 = 2,0 cm³.

Tabela 4. Comportamento do ^{67}Ga nas resinas AG 50 W - X8 e AG 50W - X4 (Bio-Rad) e no adsorvedor orgânico SM-7 (Bio Rad). Diâmetro interno da coluna = 8,0 mm. Volume do leito da coluna = 2,0 cm³

Diâmetro interno da coluna (mm)	Resinas			
	AG 50W-X8	AG 50W-X4	SM-7	
	Retenção (%)	67,7 ± 0,9	86,0 ± 3,6	99,7 ± 0,2
8,0	Eluição (%)	99,2 ± 0,8	92,6 ± 8,6	76,4 ± 3,3
	Sep. $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ (%)	67,3 ± 1,3	78,8 ± 3,7	76,2 ± 3,3

Obs: valores médios de seis experimentos.

Observa-se na tabela 4 que quando se diminui o diâmetro interno da coluna e mantém-se o volume de resina, aumenta-se a altura do leito de resina favorecendo o rendimento de separação para os trocadores e desfavorecendo os mesmos para o adsorvedor SM-7. O rendimento de separação para o adsorvedor SM-7 foi menor do que aquele mostrado na tabela anterior, quando se usou também o mesmo volume de leito. Isto se explica pelo fato de que com a diminuição do diâmetro interno da coluna de 11,0 mm para 8,0 mm a altura do leito aumentou de 2,6 para 4,0 cm, dificultando a eluição. Para a obtenção de

maior rendimento de eluição do ^{67}Ga neste caso seria necessário um volume maior de solução eluente ou então um aumento em seu pH.

V.5. Otimização das condições de separação $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ empregando-se o adsorvedor SM-7.

Tabela 5. Comportamento do ^{67}Ga quando se empregou o adsorvedor SM-7. Diâmetro interno da coluna = 6,0 mm. Volume de leito = 2,0; 1,0; 0,5 e 0,28 cm^3 .

Volume de leito (cm^3)	Retenção (%)	Eluição(%)	Separação $^{67}\text{Ga-Zn}$ (%)
2,0	99,5 ± 0,1	79,0 ± 0,9	78,8 ± 0,9
1,0	98,5 ± 0,5	82,6 ± 0,1	82,3 ± 0,4
0,5	98,5±0,2	83,4±0,6	83,1±2,0
0,28	98,6±0,4	85,0±2,0	84,6±1,6

Obs: Valores médios de seis experimentos.

Observa-se na tabela 5 que quando se fixou o diâmetro interno = 6,0 mm e variou-se o volume do leito em 2,0; 1,0; 0,5 e 0,28 cm^3 os resultados dos rendimentos de separação para os diferentes volumes de resina não foram tão expressivos como se esperava, apesar da grande variação da altura de resina para cada um dos diferentes volumes fixados (h= 10,5 cm; 5,3 cm; 2,6 cm e 1,4 cm) respectivamente. Mesmo assim, obtiveram-se rendimentos de separação um pouco maior quando se usou o menor volume de leito de resina. Como o pH é um fator importante na adsorção e eluição de íons de metais inorgânicos complexados⁽⁵⁹⁾, supõe-se que os resultados até aqui obtidos sobre os rendimentos de separação estejam relacionados com o pH da solução eluente, que se manteve constante em todas as sequências experimentais.

Tabela 6. Comportamento do ^{67}Ga na resina SM-7 quando se fixou o volume de leite = $0,28\text{ cm}^3$. Diâmetro interno da coluna = $6,0\text{ mm}$ e variação da concentração da solução eluente de $0,5\text{ M}$ para $0,01\text{ M}$ em HCl.

^{67}Ga			
Concentração HCl (M)	Retenção (%)	Eluição (%)	Separação $^{67}\text{Ga-Zn}$ (%)
0,01	$98,4 \pm 0,6$	$95,1 \pm 2,3$	$92,9 \pm 2,5$

Obs: Média de seis experimentos.

Evidencia-se pela tabela 6 que a otimização das condições de separação $^{67}\text{Ga/Zn}$ se deu quando se usou diâmetro interno da coluna = $6,0\text{ mm}$, volume do leite de resina = $0,28\text{ cm}^3$ e concentração da solução eluente $0,01\text{M}$ em HCl. Aumentou-se portanto o pH do eluente, obtendo-se um rendimento de separação de $(92,9 \pm 2,5)\%$; resultado este concordante com aquele apresentado por Brit's e colaboradores⁽⁴⁸⁾.

V.6. Determinação do volume ideal para a lavagem das colunas

Uma vez estabelecidos os parâmetros ideais de separação do $^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ item V.5, tabela 6, determinou-se em seguida que o volume ideal para a lavagem das colunas, suficiente para eliminar quase que completamente o zinco presente, sem perdas de gálio, era de apenas 15,0 ml de solução 7M de HCl.

V.7. Determinação do volume útil de eluição de gálio

Analisando-se a curva de eluição apresentada na Fig.9, pode-se observar que apenas 7,0 ml de solução 0,01M de HCl são suficientes para eluir aproximadamente 100% da atividade de ^{67}Ga da resina SM-7, dentro dos parâmetros estabelecidos no item V.5 tabela 6.

V.8. Controle de qualidade do citrato de gálio

A pureza radioativa do gálio-67 obtido nesta pesquisa foi estudada por espectrometria de raios gama. Nos espectros de raios gama obtidos não se verificou qualquer outro pico além dos relativos ao gálio-67. (Fig. 10)

No controle radioquímico obteve-se que 99% do produto encontrava-se na forma química citrato de gálio e os resultados da análise da pureza química foram aproximadamente: 0,1 μg Fe/ml, 0,2 μg Zn/ml, 0,03 μg Cu/ml e Ni não detectado. Os resultados encontrados para o controle de qualidade mostram que estes estão dentro dos limites exigidos, de acordo com a literatura^(40,41,63.)

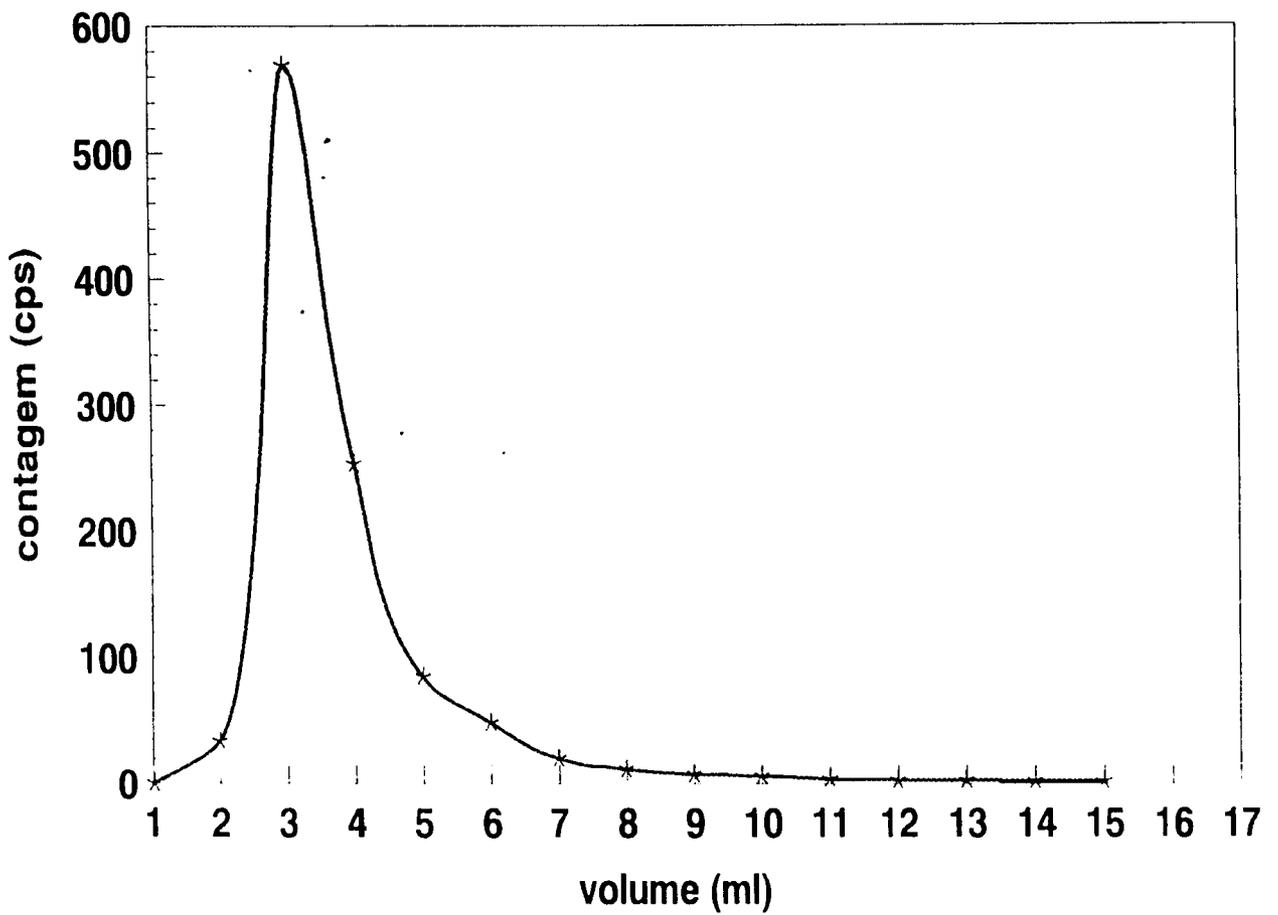


Figura 9. Curva de eluição do ^{67}Ga quando se usou o adsorvedor SM-7 nas condições experimentais estabelecidas. (Tabela 6)

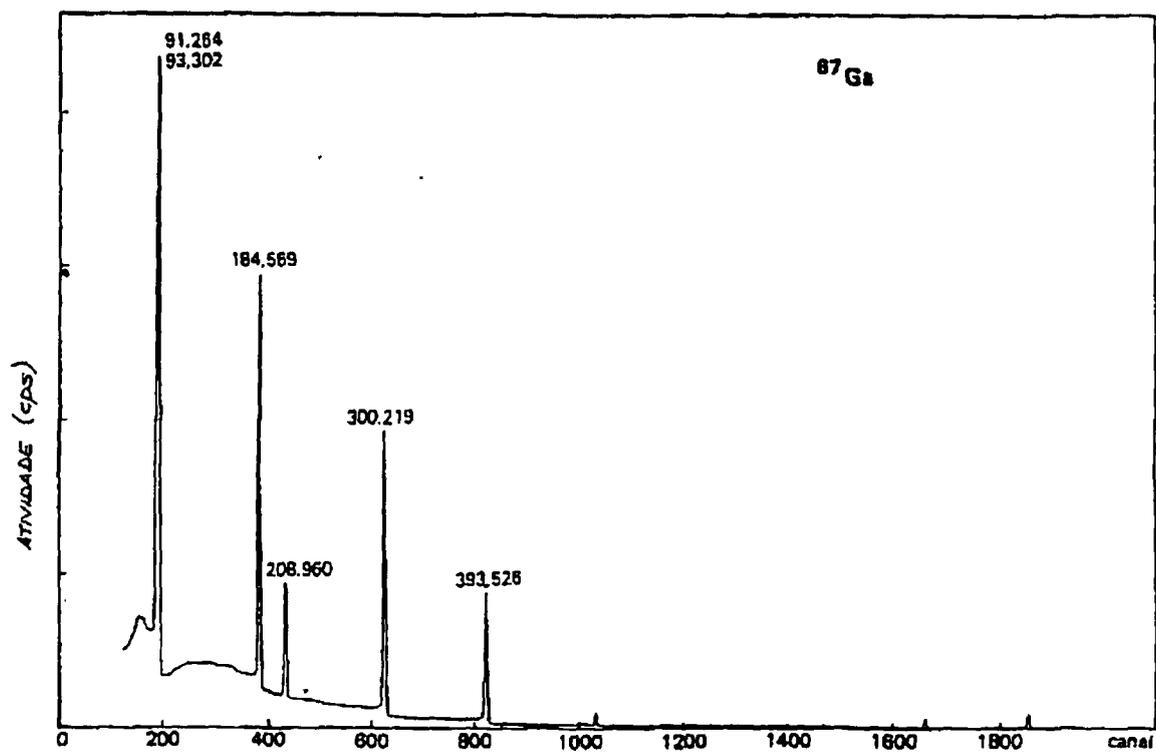


Figura 10: Espectrometria γ do citrato de ^{67}Ga

Tabela 7. Comparação entre dois processos empregados para a separação ^{67}Ga -Zn. Valores quando se usaram a resina AG50W-X8 (IPEN-CNEN/SP) e o adsorvedor SM-7 (ambos da Bio Rad).

	AG 50W-X8	SM-7
Massa de resina	3,4 g	0,3 g
Alvo de zinco	0,5 g	0,5 g
Solução carga	HCl conc. purificado	HCl 7M purificado
Solução de lavagem	50,0 ml HCl 10M	15,0 ml HCl 7M
Eluição	15,0 ml HCl 3,5M	7,0 ml HCl 0,01M
Pureza química do produto (citrato de gálio)	< 10 $\mu\text{g Fe/ml}$ < 8,0 $\mu\text{g Zn/ml}$ < 0,04 $\mu\text{g Cu/ml}$	< 0,1 $\mu\text{g Fe/ml}$ < 0,2 $\mu\text{g Zn/ml}$ < 0,03 $\mu\text{g Cu/ml}$
Rendimento se sep. $^{67}\text{Ga/Zn}$	83,0%	92,9%

CAPÍTULO VI

CONCLUSÕES

Do estudo cromatográfico realizado com as três resinas, conclui-se que a separação $^{67}\text{Ga-Zn}$ apresentou-se mais satisfatória quando se empregou o adsorvedor SM-7. Além do rendimento de separação $^{67}\text{Ga-Zn}$ ter sido muito bom ($92,9 \pm 2,5\%$), trabalhou-se com pequenas quantidades de resina (volume de leito = $0,28 \text{ cm}^3$) e pequenos volumes de solução de lavagem e de eluente (15,0 ml de solução 7M de HCl e 7,0 ml de solução 0,01 M de HCl, respectivamente), os quais foram suficientes para recuperar praticamente todo o ^{67}Ga . Além de se tratar de um processo econômico e rápido, é também importante do ponto de vista de conservação da cela de produção, porque faz-se uso de reagentes em concentrações menores, evitando-se assim a corrosão dos componentes da cela de produção. Quando se usa a resina AG50W-X8, Bio Rad, por exemplo, empregam-se concentrações altas de HCl (concentrado e 10M), o que provoca grande desgaste aos equipamentos e portanto havendo necessidade de reformas muito frequentes do interior da cela.

Considerando-se os resultados do controle de qualidade da solução de citrato de gálio obtida em nossos experimentos finais, (item V.8) conclui-se tratar de um produto puro química e radioquimicamente, para uso médico, uma vez que os valores encontrados estão dentro dos limites aceitáveis ou seja $10 \mu\text{g Fe/ml}$ e $20 \mu\text{g Zn/ml}$ e aproximadamente 99% do produto apresentou-se na forma química citrato^(40,41,63) porém, para injeção em humanos há necessidade do controle de pirogênio e esterilidade. A tabela 7 ilustra as vantagens em se usar o adsorvedor SM-7 para separar o ^{67}Ga do Zn.

Os valores dos coeficientes de distribuição (K_d) obtidos confirmam a grande capacidade de retenção do Ga pelo adsorvedor e o estudo da estabilidade da resina SM-7, frente a doses de radiação γ de até 4,8 Gy, mostra a possibilidade

do uso do adsorvedor em produções rotineiras de ^{67}Ga , sem alterações em sua capacidade de adsorção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- STANG Jr. L. G. *Production and preparation of short-lived radioisotopes*. In: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Production and use of short-lived radioisotopes from reactors: proceedings of a seminars on...held in Vienna, 5-9 november, 1962*. V.1, p. 5-7.
- 2- DEULOFEU, V. & MARENZI, A. D. *Nocions fundamentais de química general*. In: DEULOFEU, V. & MARENZI, A. D. *Química biológica*. Buenos Aires, El Ateneo, 1967. P. 5-8.
- 3- EDWARDS, C. L. & HAYES, R. L. *Tumor scanning with ^{67}Ga citrate*. *J. Nucl. Med.* , 10: 103, 1969.
- 4- HARVEY, B. G. *Reações Nucleares-fissão*. In: HARVEY, B. G. *Química Nuclear*. São Paulo, Bluecher, 1969. p. 77-96.
- 5- HARVEY, B. G. *Aceleradores de partículas e reatores nucleares*. In: HARVEY, B. G. *Química Nuclear*. São Paulo, Bluecher, 1969. p.118-28.
- 6- KRASNOV, N. N. ; DMITRIYEV, P. P. ; KONSTANTINOV, I. O. ; KONJAKIN, N. A. ; PONOMAREV, A. A. ; OGNEV, A. A. ; ROMANCHENKO, A. E. ; TUYEV, V. M. *Proc Conf. on the Uses of cuclotrons in chemistry, metallurgy and Biology*, Oxford, 1969. (Ed. Amphlett C. B.) p. 159 (Butterworths, London, 1970).
- 7- DAHL, J. R. & TILBURY, R. S. *The use of a compact, multi-particle cyclotron for the production of ^{52}Fe , ^{67}Ga , ^{111}In and ^{123}I for medical purposes*. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* , 23: 431-37, 1972.
- 8- HELUS, F. & MAIER-BORST, W. *A comparative investigation of methods used to produce ^{67}Ga with a cyclotron*. *Int. Nucl. Med.* , 29: 317-24, 1973.

- 9- SILVA, C. P. G. *Produção de iodo-131, em reatores de pesquisa, a partir de telúrio elementar*. São Paulo, 1976. (Dissertação de mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares).
- 10- BRUNER, H. D. ; HAYES, R. L. ; PERKINSON Jr, J. D. P. Preliminary data on gallium-67. In: RAYMOND, H. L. *The medical use of gallium radionuclides: A brief history with some comments*. Semin. Nucl. Med. , 8(3): 183-91, 1978.
- 11- WELCH, H. J. & WAGNER, S. J. *Preparation of positron emitting radiopharmaceuticals*. In: LAWRENCE, J. H. & BUDLINGER, T. F. *Recent advances in nuclear medicine*. New York: Grune & Stratton. , 5: 51-69, 1978.
- 12- TSAN, M. F. & CHEN, Y. W. *Studies on gallium accumulation in inflammatory lesions: I gallium uptake by human polymorpho-nuclear leukocytes*. J. Nucl. Med. , 19: 36-43, 1978.
- 13- LAMBRECHT, R. M. *Radionuclide generators*. Radiochim. Acta, 34: 9-24, 1983.
- 14- YUCHIRO, N. ; MIEKO, V. ; NAKAHARA, H. ; MURAKAMI, Y. *Production of ⁶⁷Ga by alpha bombardment of natural zinc*. Int. J. Appl. Rad. Isot. , 29: 615-19, 1978.
- 15- RAYMOND, H. L. *The medical use of gallium radionuclides: A brief history with some comments*. Semin. Nucl. Med. , 8(3): 183-91, 1978.
- 16- SANKARA, R. ; VALLABHAJOSULA, J. F. ; HARWIG, J. K. ; WOLF, W. *Radiogallium localization in tumors: blood binding and transport and the role of transferrin*. J. Nucl. Med. , 21: 650-56, 1980.
- 17- SHAFER, R. B. ; MARLETTE, J. M. ; BROWNE, A. G. ; ELSON, K. M. *The role of Tc-99m phosphate complexes and gallium-67 in the diagnosis and*

management of maxillofacial disease: concise communication. J. Nucl. Med. , 22: 8-11, 1981.

- 18- NEWTON, G. W. A. *Radiochemistry.* The Chem. Soc. , 3:73, 1976 apud OSSO Jr, J. A. *Produção de ¹¹¹In para diagnóstico em medicina nuclear.* Rio de Janeiro, 1982. (Dissertação de mestrado, Coordenação dos Programas de Pós-graduação, Univ. Federal do Rio de Janeiro.
- 19- THAKUR, M: L. *The radioactive compounds of gallium and indium.* In: RAYUDU, G. V. S. *Radiotracers for medical applications.* Boca Raton, Flórida, CRC, 1983. v.1, p. 187-98.
- 20- HARTMAN, R. E. & HAYES, R. L. *The binding of gallium by blood serum.* J. Pharm. Exp. Ther. , 168, 193, 1969 apud RAYUDU, G. V. S. , ed. *Radiotracers for medical applications.* Boca Raton, Flórida, CRC Press, 1983. v.1
- 21- GREENE, M. W. & TUCHER, W. D. *An improved gallium-68 cow.* Int. J. Appl. Radiat. , 12: 62, 1961, apud RAYUDU, G. V. S. , ed. *Radiotracers for medical applications.* Boca Raton, Flórida, CRC Press, 1983. v.1.
- 22- HELUS, F. *Radionuclides production.* Boca Raton, Flórida, CRC Press, 1983. v.2, p. 3-18.
- 23- LITTLE, F. E. & LAGUNAS-SOLAR, M. C. *Cyclotron production of ⁶⁷Ga. Cross sections and thick-target yields for the ⁶⁷Zn(p,n) and ⁶⁸Zn(p,2n) reactions.* Int. J. Appl. Radiat. Isot. 34(3): 631-7, 1983.
- 24- LAGUNA- SOLAR, M. C. *Cyclotron production of no carrier-added medical radionuclides: IEEE Transactions on Nuclear Science, v. NS.30, n 2 april 1983 p. 1805-7.*
- 25- HELUS, F. & WOLBER, G. *Radionuclides production.* Boca Raton, CRC, 1983. v.1, p. 1-8.

- 26- BLESSING, G. & QAIM, S. M. *An improved internal Cu₃As-alloy cyclotron target for the production of ⁷⁵Br and ⁷⁷Br and separation of the by product ⁶⁷Ga from the matrix activity.* Int. J. Appl. Radiat. Isot. , 35(10): 927-31, 1984.
- 27- TSAN, M. F. & SCHEFFEL, U. *Mechanism of gallium-67 accumulation in tumors.* J. Nucl. Med. , 27: 1215-19, 1986.
- 28- BRUNETTI, A. ; BLASBERG, R. G. ; FINN, R. D. ; LARSON, M. S. *Gallium-transferrin as a macromolecular tracer of vascular permeability.* Nucl. Med. Biol. , 15(6): 665-72, 1988.
- 29- LUCKI, G. ; ZANCHETA, 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 4th 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.
- 30- OHKUBO, Y. ; SAWAMURA, H. ; KATON, S. ; SASAYAMA, A. ; ABE, K. ; KOHNO, h. *Studies on ⁶⁷Ga uptake by mouse granuloma tissues.* Nucl. Med. Biol. , 18(2): 205-08, 1991.
- 31- BALLINGER, R. J. & BOXEN, I. *Gallium-67 labelled red blood cells as a blood-pool marker for a dual-isotope imaging.* Nucl. Med. Biol. , 19(1): 79-81, 1992.
- 32- ZHANG, Z. ; LYSTER, M. D. ; WEBB, A. G. ; ORVIG, C. *Potencial ⁶⁷Ga radiopharmaceuticals for myocardial imaging: tris (1-aryl 3-hidroxy 2-methyl 4-pyridininato) gallium(III) complexes.* Nucl. Med. Biol. , 19(3): 327-35, 1992.
- 33- SOUTHE, E. A. ; KAPLAN, W. D. ; JOCHELSON, M. S. ; GONIN, R. *Gallium imaging in metastatic and recurrent soft-tissue sarcoma.* J. Nucl. Med. , 33(9): 1594-99, 1992.

- 34- PALESTRO, J. C. ; SCHUTZ, B. ; HOROWITZ, M. ; SWYER, A. J. *Indium-111- leukocyte and gallium-67 imaging in acute sarcoidosis: report of two patients.* J. Nucl. Med. , 33: 2027-29, 1992
- 35- MOCHIZUKI, T. ; ICHIJO, K. ; TAKEHARA, Y. ; NAKAMURA, M. *Gallium-67 citrate scanning in patients with sarcoid uveits.* J. Nucl. Med. , 33: 1851-53, 1992.
- 36- RYSER, E. J. ; JONES, R. L. M. ; PELEGRIN, A. ; OFFORD, R. E. *Colon carcinoma immunoscintigraphy by manoclonal anti-cea antibody labelled with gallium-67- aminoxyacetyldeferroxamine.* J. Nucl. Med. , 33(10): 1766-73, 1992.
- 37- GRUVERMAN, I. J. & KRUGER, P. *Cyclotron produced carrier-free radioisotopes.* Int. J. Appl. Radiat. Isot. , 5: 21-31, 1959.
- 38- HUPF, B. H. & BEAVER, J. E. *Cyclotron production of carrier-free gallium-67.* Int. J. Appl. Radiat. Isot. , 21: 75-9, 1970.
- 39- SILVESTER, D. J. ; THAKUR, M. L. *Cyclotron production of carrier-free gallium-67.* Int. J. Appl. Radiat. Isot. , 21: 630-1, 1970.
- 40- BROWN, L. C. *Chemical processing of cyclotron produced ⁶⁷Ga.* Int. J. Appl. Radiat. Isot. , 22: 710-13, 1971.
- 41- NEIRINCKX, R. D. & MERWE, M. J. *Production of iron-free and carrier-free gallium-67.* Radiochem. Radioanal. Lett. , 7(1): 31-35, 1971.
- 42- BROWN, C. L. *High-yield zinc-68 cyclotron targets for carrier free gallium-67 production.* Int. J. Appl. Radiat. Isot. , 24: 651-55, 1973.

- 43- BRODSKAYA, A. G. ; GUREEV, E. S. ; USACHENKO, V. S. ; URAZAEVA, N. ; ZOLOTOV, Y. A. *Radiochemical separation of zinc and gallium*. J. Sov. Radiochem. , 1974.
- 44- VLATKOVIC, M. ; PAIC, G. ; KAUCIC, S. ; VEKIC, B. *Production of ^{67}Ga by deuteron irradiation of zinc*. Int. J. Appl. Radiat. Isot. , 25: 377-9, 1975.
- 45- KOPECKY, P. & MUDROVÁ, B. *Chemical processing of cyclotron produced gallium-67 on alumina columns*. Int. J. Appl. Radiat. Isot. , 26: 323-8, 1975
- 46- NAGAME, Y. ; UNNO, N. ; NAKAHARA, H. ; MURAKAMI, Y. *Production of ^{67}Ga by alpha bombardment of natural zinc*. Int. J. Appl. Radiat. Isot. , 29: 615-9, 1978.
- 47- GRYCHOWSKI, P. ; KOPTA, S. ; MIKULSKI, J. ; ACHAB, E. ; PETRYNA, T. *A rapid method for the separation of carrier-free gallium-67 from the zinc target*. Radiochem. Radioanal. Letters. , 39(2): 151-56, 1979.
- 48- BRIT'S, N. J. R. & STRELOW, E. W. F. *$^{67}\text{Ga}/\text{Zn}$ separation with an organic adsorbent*. Appl. Radiat. Isot. , 41(6): 575-8, 1980.
- 49- WEINREICH, R. ; CHAMA, F. S. D. ; FERNANDES, L. ; BRAGHIROLI, M. S. A. *Extraction chromatography in isotope production: application in the production of ^{67}Ga and ^{201}Tl* . J. Labelled. Compd. Radiopharm. , 19(11-12): 1423-5, 1982.
- 50- FERNANDES, L. ; SILVA, C. P. G. ; BARBOSA, M. F. *Preparação de ^{67}Ga , livre de carregador, por irradiação de zinco natural com prótons*. São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. , fev. 1983. (Publicação IPEN-54).
- 51- PARADELLIS, T. ; VOURVOPOULOS, G. ; PALEODIMOPOULOS, E. *The production of gallium-67 with tandem accelerator*. J. Radioanal. Nucl. Chem. Articles. , 84(2): 263-7, 1984.

- 52- BATTAGLIN, R. I. M. ; LIMA, P. V. L. A. ; WANG, L. W. ; MENGATTI, J. ; SILVA, C. P. G. ; ACHANDO, S. S. *Estudos da produção de radioisótopos em cíclotron: preparação de ^{67}Ga* . In: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR. Energia Nuclear: anais do 1º congresso geral de energia nuclear realizado no Rio de Janeiro, março, 1986. Rio de Janeiro, 1986. v.2, p. 127.
- 53- RAZBASH, A. A. ; SEVASTYANOV, G. Y. *Separation of radionuclides from cyclotron targets using phosphonic acid cation exchanger*. In: Targetry workshop on....held in Villigen (SWITZERLAND), 9 -12. September, 1991.
- 3- EDWARDS, C. L. & HAYES, R. L. *Tumor scanning with ^{67}Ga citrate*. J. Nucl. Med. , 10: 103, 1969.
- 54- TSWETT, M. S. Início da cromatografia moderna. In: OHLWEILER, A. O. *Química Analítica Quantitativa*. 2 ed. Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos, 1976. V.1, p.294.
- 55- CIOLA, R. Introdução a cromatografia. In: CIOLA, R. *Fundamentos da Cromatografia a gás*. São Paulo, Edgar Bluecher, 1985. p. 1-15
- 56- AIKEN, G. R. ; THURMAN, E. M. ; MALCOLM, R. L. *Comparasion of XAD macroporous resins for the concentration of fulvic acid from aqueous solution*. Anal. Chem. , 51(11): 1799-803, 1979.
- 57- CORSINI, A. ; CHIANG, S. ; DIFRUSCIA, R. *Direct preconcentration of trace elements in aqueous solutions on macroreticular acrylic ester resin*. Anal. Chem. , 54: 1433-5, 1982.
- 58- WANG, C. C. ; CHIANG, S. ; CORSINI, A. *Two-column method for preconcentration of trace metals in natural waters on acrylate resin*. Anal. Chem. , 57: 719-23, 1985.
- 59- PLETRZYK, D. J. & CHU, C. H. *Amberlite XAD copolymers in reversed phase gravity flow and high pressure liquid chromatography*. Anal. Chem. , 49(6): 757-64, 1977.

- 60- BIO RAD. Bio beads SM hidrofobic and polar interaction adsorbents. Instruction Manual. Richmond.
- 61- OHLWEILER, A. O. Processo de separação. In: OHLWEILER, A. O. *Química Analítica Quantitativa*. 2 ed. Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos, 1976. V.1, p.293-5.
- 62- ABRÃO, A. *Operações de troca iônica*. São Paulo, Instituto de Energia Atômica, 1972. (Apostila da disciplina QFL-754, do curso de Pós graduação do Instituto de Química da USP).
- 63- ACHANDO, S. S. ; OSSO Jr, J. ; PEREIRA, N. P. S. *Radiochemical quality control of ⁶⁷Ga-citrate radiopharmaceuticals*. J. Radioanal. Nucl. Chem. , Lett. 166(3): 181-6, 1992.