



AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

**DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO DE PRODUÇÃO DE ^{131}I
PELA TÉCNICA DE DESTILAÇÃO A SECO DO ÓXIDO
DE TELÚRIO IRRADIADO**

LUÍS ALBERTO PEREIRA DIAS

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

Orientador:
Dr. João Alberto Osso Jr.

**São Paulo
2001**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO DE PRODUÇÃO DE ^{131}I PELA TÉCNICA DE
DESTILAÇÃO A SECO DO ÓXIDO DE TELÚRIO IRRADIADO**

LUÍS ALBERTO PEREIRA DIAS

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

Orientador: Dr. João Alberto Osso Júnior

SÃO PAULO

2001

**Aos meus pais, irmãos, irmã
e em especial as minhas avós
e para o Igor .**

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, em especial o Centro de Radiofarmácia pela oportunidade concedida para a realização deste trabalho.

A Dra. Constância Pagano Gonçalves da Silva, gerente do Centro de Radiofarmácia, por incentivar o meu desenvolvimento pessoal e tornar possível este trabalho.

Ao M.Sc. Jair Mengatti chefe da divisão de Produção do Centro de Radiofarmácia pela colaboração e apoio dedicado na conclusão deste trabalho.

Ao Dr. João Alberto Osso Jr. pela orientação deste trabalho, pelos conhecimentos transmitidos, pela sincera amizade que possui com relação aos seus orientados e amigos, pelo apoio prestado nos momentos mais difíceis e por acreditar que este trabalho poderia ser concluído.

Ao tecnologista Wagner Nieto pela montagem e manutenção do sistema de destilação da cela de produção, sem o qual este trabalho não poderia ser realizado.

Ao pessoal de infra-estrutura, divisões IEO, IEC do IPEN, pela montagem da estrutura da cela de produção.

À equipe de proteção radiológica do Centro de Radiofarmácia pelo acompanhamento e monitoramento das atividades realizadas.

Aos funcionários do Reator pelos serviços de irradiação das amostras.

A todo o corpo docente e funcionários da Faculdade de Ciências e Letras de São Bernardo do Campo, pelos ensinamentos e pela amizade que transmitiram os conhecimentos necessários para realização deste trabalho.

Aos meus amigos do Centro de Radiofarmácia, em especial Luiz Antonio Villela, pela amizade, pelo apoio, e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

As amigas M.Sc. Vanessa Moraes, M.Sc. Tatiana Lavinias e Dra. Liliane Landini, pela amizade e colaboração na finalização deste trabalho.

Aos amigos do Controle da Qualidade do Centro de Radiofarmácia, Dra. Nilda Petrona de Sosa Pereira, chefe da divisão e das amigas Patrícia de Andrade Martins e Suely D'all Evedove pelos ensinamentos e realização nas análises do produto obtido.

As amigas da Divisão de Moléculas Marcadas do Centro de Radiofarmácia, M.Sc. Marycel Figols de Barboza e a pesquisadora Rosana Herrerias, pela amizade e colaboração na execução deste Trabalho.

A todos os funcionários da Comissão de Pós Graduação do IPEN pelo carinho e pelos serviços prestados.

A todos os funcionários da biblioteca pelos serviços prestados.

A todos os meus amigos que, de uma maneira ou de outra me apoiaram na execução deste trabalho e conviveram comigo. Em especial para Odair que me apoiou e sempre acreditou em mim.

Desenvolvimento de um Método de Produção de ^{131}I pela Técnica de Destilação a Seco do Óxido de Telúrio Irrradiado

Luís Alberto Pereira Dias

RESUMO

O objetivo deste trabalho é o estudo e o desenvolvimento de um novo método de processamento de ^{131}I a partir da irradiação de alvos de óxido de telúrio no reator IEA-R1 do IPEN/CNEN/SP. A implantação deste método busca garantir o abastecimento nacional do radioisótopo, atendendo o crescimento da demanda e atualizando a capacidade tecnológica do Brasil nesta área de desenvolvimento. O método de separação consiste em destilar o ^{131}I por via seca de um alvo de óxido de telúrio e recolhê-lo em uma solução de hidróxido de sódio, não ocorrendo assim a formação de quantidades elevadas de rejeitos líquidos, o que ocorre com os métodos de processamento por via úmida. As variáveis estudadas foram: tempo e temperatura de destilação e o volume da solução absorvedora. Os resultados obtidos confirmam o bom desempenho do método e a boa qualidade do ^{131}I . As melhores condições encontradas foram: 760 °C, 3 horas de destilação para o alvo sinterizados e 760 °C, 1 hora de destilação para o alvo em pó, usando 5 mL de solução absorvedora de NaOH. Os cálculos de ativação e de rendimento de separação mostraram que é possível produzir cerca de 555 MBq $^{131}\text{I/g}$ de TeO_2 (15 mCi $^{131}\text{I/g}$), numa irradiação de 120 h a 5 MW, o que viabilizaria o atendimento da demanda nacional deste importante radioisótopo.

Development Of a Method For The Production Of ^{131}I by The Dry Distillation Technique Of Tellurium Oxide Irradiated

Luis Alberto Pereira Dias

ABSTRACT

The objective of this work is to develop and study a new processing method of ^{131}I from irradiated targets of tellurium oxide at the IEA-R1 reactor from IPEN/CNEN/SP. The implementation of this method aims to assure the national distribution of this isotope, meeting the increasing market and updating the Brazilian technological capability in this developing area. The separation method consists of the distillation of ^{131}I from a tellurium oxide target, collecting it onto a sodium hydroxide solution, not leading to high amounts of liquid waste, what usually occurs in wet distillation procedures. The variables studied were: distillation time and temperature and volume of the method and the good quality of ^{131}I . The last conditions were: 760 °C, 3 hours of distillation for the sinterized targets and 760 °C and 1 h of distillation for the powder target, using 5 mL of the NaOH absorption solution. The calculations of activation and separation yield showed that it is possible to produce about 555 MBq $^{131}\text{I/g}$ de TeO_2 (15 mCi $^{131}\text{I/g}$), for 120 h irradiation at 5 MW, what it would make possible to supply of national demand of this important radioisotope.

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Medicina nuclear.....	1
1.2 Técnicas utilizadas para o diagnóstico.....	3
1.2.1 Tomografia por emissão de pósitron (PET).....	3
1.2.2 Tomografia por emissão de fóton único (SPET).....	4
1.3 Terapia.....	6
1.3.1 Aspectos físicos.....	6
1.3.2 Aspectos químicos.....	7
1.3.3 Aspectos biológicos.....	7
1.3.4 Tipos de terapia.....	8
1.3.4.1 Terapia externa.....	8
1.3.4.2 Terapia interna.....	8
1.3.4.2.1 Braquiterapia.....	8
1.3.4.2.2 Injetáveis.....	9
1.4 Radioisótopos de iodo utilizados em medicina nuclear.....	11
1.5 Usos clínicos dos radioisótopos do ^{131}I em medicina nuclear.....	13
1.6 Métodos de produção de radionuclídeos.....	15
1.7 Métodos de produção do ^{131}I	16
1.7.1 Produção via produto da fissão do ^{235}U	17
1.7.2 Produção via compostos de telúrio.....	17
1.8 Métodos de separação do ^{131}I	20
1.8.1 Separação do ^{131}I produzido via produto da fissão do ^{235}U	20
1.8.2 Separação do ^{131}I produzido via compostos de telúrio.....	22
1.8.2.1 Via úmida.....	22
1.8.2.2 Via seca.....	25
1.9 Situação do Brasil na produção e utilização de radionuclídeos.....	26

	Página
2 OBJETIVO	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1 Equipamentos.....	30
3.2 Parte experimental.....	30
3.2.1 Método de destilação a seco.....	30
3.2.2 Alvos.....	31
3.2.3 Irradiações.....	31
3.2.4 Medida da atividade produzida e contaminantes.....	32
3.2.4.1 Calibrador de dose (Capintec).....	32
3.2.4.2 Impurezas.....	32
3.2.4.3 Fator de correção.....	33
3.2.5 Conjunto de destilação.....	34
3.2.6 Variáveis de processo.....	37
3.2.6.1 Temperatura e tempo de destilação.....	37
3.2.6.2 Volume da solução absorvedora.....	37
3.2.7 Controle de processo.....	37
3.2.7.1 Atividade total do ¹³¹ I recolhido.....	38
3.2.7.2 Controle da pureza radioquímica.....	38
3.2.7.3 Controle da pureza química.....	39
3.2.7.3.1 Espectrofotometria de absorção atômica.....	40
3.2.7.3.2 Espectrofotometria de ultra-violeta/visível.....	40
3.2.7.4 Pureza radionuclídica.....	41
3.2.7.5 Marcação de molécula orgânica.....	41
3.2.7.6 Variação do pH da solução absorvedora.....	42
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	43
4.1 Alvos.....	43
4.2 Medida da atividade produzida.....	43
4.2.1 Calibrador de dose (Capintec).....	43
4.2.2 Determinação das impurezas radionuclídicas no alvo após a irradiação.....	46
4.2.3 Conjunto de destilação.....	47

	Página
4.2.4	Variáveis de processo..... 49
4.2.4.1	Temperatura e tempo de destilação..... 49
4.2.4.2	Volume da solução absorvedora..... 53
4.2.5	Controle de processo..... 53
4.2.5.1	Pureza radioquímica..... 53
4.2.5.2	Pureza química..... 54
4.2.5.2.1	Espectrofotometria de absorção atômica..... 54
4.2.5.2.2	Espectrofotometria de ultra-violeta/visível..... 55
4.2.5.3	Pureza radionuclídica..... 58
4.2.5.4	Variação do pH da solução absorvedora..... 58
4.2.5.5	Marcação da molécula orgânica..... 59
5	CONCLUSÕES..... 60
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 61

1-INTRODUÇÃO

1.1 Medicina Nuclear⁽¹⁾

A medicina nuclear é um dos mais importantes campos de utilização da radioatividade na atualidade. Esta área é especializada em utilizar radioisótopos como ferramenta para o diagnóstico através de imagens resultantes de exames denominados de cintilografias nas áreas da cardiologia, oncologia, nefrologia, neurologia e endocrinologia através de métodos não invasivos; e para terapia e alívio da dor de pacientes, melhorando a qualidade de vida da população.

A descoberta da radioatividade ocorreu em 1896 por Henry Becquerel. Neste mesmo ano também foi tratado o primeiro tumor com raios-X. Nos anos seguintes novas descobertas ligadas à radioatividade foram registradas, como as do casal Pierre e Marie Curie, que em 1898 efetuaram a separação dos radioisótopos naturais do rádio e polônio, dando início a uma série de estudos utilizando a radioatividade.

A descoberta da capacidade de um elemento poder se transformar em outro foi realizada em 1919 por Rutherford, e no ano seguinte foram realizados os primeiros experimentos utilizando a radioatividade natural de um elemento químico para estudos biológicos. George De Hevesy demonstrou o movimento do radioisótopo ^{212}Pb em plantas. Após este primeiro experimento, o cientista interessou-se em utilizar outros radioisótopos naturais de elementos constituintes do corpo humano em seus novos experimentos. O primeiro radionuclídeo a ser produzido para uso em medicina foi ^{32}P , em

1932, quando foi construído o primeiro ciclotron por E. O. Lawrence, obtendo-se alguns Bq do radionuclídeo.

Um dos primeiros estudos de obtenção de um radioisótopo de iodo, o ^{128}I foi realizado em 1934, por Szilard e Chalmers, demonstrando os efeitos químicos do radioisótopo acompanhando a captura de nêutrons num composto orgânico. Em 1935, De Hevesy, juntamente com Chievitz, estudou o metabolismo do ^{32}P em ratos. Este radionuclídeo foi preparado a partir provavelmente da irradiação do seu isótopo ^{31}P com neutrons em uma fonte pequena de rádio-berílio recebida como presente de Niels Bohr.

Os primeiros estudos metabólicos utilizando um radioisótopo de iodo ocorreram nesta mesma época por Hertz, Roberts e Evans¹ utilizando alguns microcuries de iodo-128 produzidos nesta fonte de neutrons para estudar o metabolismo da glândula tireóide em ratos. O ^{11}C foi obtido em 1934 por Lauritsen e Crane a partir da reação (p,n) no boro, sendo atualmente utilizado juntamente com outros radioisótopos em tomografias de emissão de positron (PET). O ^{89}Sr foi produzido e aplicado por Pecher na cura de metastase na próstata e o ^{131}I obtido a partir da irradiação do telúrio com deuterons, tendo o produto final uma mistura de ^{130}I e ^{131}I . O ^{131}I puro somente foi obtido a partir de 1942 a partir da sua separação dos produtos de fissão do ^{235}U .

A produção rotineira de radionuclídeos foi disponibilizada para o público em 2 de agosto de 1946 a partir do reator nuclear de Oak Ridge, sendo então fornecidos ao hospital do Câncer em Saint Louis por Martin Kamen. Os radionuclídeos emissores beta distribuídos foram: ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{32}P e o ^{125}I em grandes quantidades, inclusive na forma

de compostos marcados. Desde então o uso de material radioativo na indústria e principalmente no campo da medicina nuclear têm evoluído consideravelmente com a disponibilização de novos radionuclídeos possibilitando assim a melhoria nas técnicas e equipamentos utilizados na obtenção de imagens para o diagnóstico e terapia.

A finalidade a que se destinará o radionuclídeo dependerá de suas características físicas, químicas e nucleares. Alguns requisitos são importantes na escolha do radionuclídeo ideal para que se tenha o resultado desejado.

1.2 TÉCNICAS UTILIZADAS NO DIAGNÓSTICO^(2,3)

A escolha da técnica a ser utilizada no diagnóstico está relacionada com o tipo de emissão eletromagnética e corpuscular do radionuclídeo durante seu decaimento radioativo. Dentre as técnicas utilizadas estão o PET (Tomografia por Emissão de Positron) e o SPET (Tomografia por Emissão de Fóton Único).

1.2.1 Tomografia por Emissão de Póstron (PET)

São chamados pósitrons as partículas que possuem carga positiva e com massa idêntica a dos elétrons. A técnica se baseia na detecção em coincidência de dois fótons de 511 keV, emitidos em direções opostas, depois da aniquilação de um pósitron e um elétron do meio. Os dois fótons são detectados por dois detectores conectados em coincidência no mesmo eixo. Os dados são coletados em diversos ângulos, ao longo do eixo do corpo do

paciente através de dois detetores múltiplos distribuídos em eixos hexagonais ou octogonais, sendo então utilizados para reconstruir as imagens da distribuição da atividade da área de interesse. Os radionuclídeos utilizados nesta técnica de diagnóstico estão descritos na Tabela 1.1.

Tabela 1.1 - Radionuclídeos utilizados para o diagnóstico em PET⁽³⁾

Radionuclídeo	Meia-vida (min)
¹¹C	20,40
¹³N	9,96
¹⁵O	2,07
¹⁸F	109,8
³⁰P	2,50
⁶⁸Ga	68,10
⁷⁵Br	98,00
⁷⁷Kr	75,20

1.2.2 Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPET)

Para o diagnóstico utilizando esta técnica uma das características mais importantes é a meia-vida radioativa do elemento, que é o tempo que leva para se reduzir à metade a sua atividade radioativa. Neste diagnóstico é ideal que esta meia-vida seja curta o suficiente para que sua permanência dentro do corpo até sua eliminação seja o mais breve possível, ainda de acordo com os fenômenos biológicos. Outros fatores importantes para a utilização de um radionuclídeo são o valor da energia gama emitida durante seu

decaimento radioativo e além disto, não deve emitir partícula corpuscular. A faixa de energia para que se tenha uma boa imagem está entre 100 e 300 keV. Atualmente o radionuclídeo mais utilizado para o diagnóstico é o ^{99m}Tc , porque possui uma meia-vida de 6 horas e sua energia γ é de 140 keV.

Esta técnica é a mais utilizada quando se deseja obter imagens utilizando-se traçadores radioativos em diagnóstico. A maioria dos sistemas SPET contém uma gamacâmara contendo de 1 a 3 detetores de NaI(Tl), acoplado a um sistema computadorizado de aquisição e processamento de dados. A cabeça do detetor gira em torno do eixo longitudinal do paciente em pequenos ângulos de 3° a 10° até completar 180° ou 360° . Os dados obtidos são estocados em uma matriz de 64×64 ou 128×128 no computador para depois reconstruir sua imagem do plano de interesse. As imagens obtidas a partir dos dados coletados podem ser transversais, sagitais e coronais. A Tabela 1.2 relaciona os radionuclídeos utilizados nesta técnica de diagnóstico.

Tabela 1.2 - Radionuclídeos utilizados em SPET⁽³⁾

Radionuclídeo	Meia-vida
^{67}Ga	78,30 h
^{77}Br	57,00 h
$^{81\text{m}}\text{Kr}$	13,00 s
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,00 h
^{111}In	67,90 h
^{123}I	13,00 h
^{131}I	8,04 d
^{201}Tl	73,00 h

1.3 TERAPIA⁽⁴⁾

Para a terapia, os critérios a serem considerados na escolha de um radionuclídeo para sua utilização estão relacionados com o tipo de radioterapia indicada. Existem dois tipos de radioterapia: a interna e a externa, mas basicamente três critérios devem ser observados no radionuclídeo:

1.3.1 Aspectos Físicos

- A meia-vida física do elemento com relação a sua cinética de fixação e de retenção, pois radionuclídeos com meia-vida curta necessitam de uma dose maior para atuarem sobre as células tumorais e com meia-vida físicas longas irradiarão por muito mais tempo os tecidos;

- O tipo de emissão de partículas durante seu decaimento: emissores elétron Auger, partículas alfa e beta;
- As emissões eletromagnéticas γ que possuem um grande poder de penetração nos tecidos.

1.3.2 Aspectos Químicos

- O método de produção do radionuclídeo, pois dependendo deste, alguns fatores como custo de obtenção e dificuldades na utilização do radionuclídeo devido a sua forma química podem torná-lo inviável;

1.3.3 Aspectos Biológicos

- A distribuição do radionuclídeo dentro do corpo, sua fixação, a cinética de eliminação, a toxicidade e os efeitos causados por doses altas de irradiação nos tecidos são alguns dos fatores biológicos a serem considerados na escolha do radionuclídeo.

1.3.4 TIPOS DE TERAPIAS^(3,4)

1.3.4.1 Terapia Externa

É uma forma de terapia onde a fonte de material radioativo é selada e está posicionada externamente ao corpo do paciente. Um destes tipos de fontes produz um feixe de raios-X de alta energia que são produzidos por aceleradores lineares. Uma outra fonte radioativa utiliza radionuclídeos com meia-vida física longa, como é o caso do ^{60}Co e o ^{137}Cs .

1.3.4.2 Terapia Interna

Na terapia interna o radionuclídeo emissor de partículas corpusculares ou eletromagnéticas é incorporado internamente no corpo do paciente. A vantagem na utilização desta técnica é que as células tumorais recebem doses altas de radiação enquanto que os tecidos normais acabam recebendo doses bem menores. Este tipo de terapia é dividido em duas formas devido ao tipo de fonte utilizada.

1.3.4.2.1 Braquiterapia

As fontes utilizadas neste tratamento terapêutico são do tipo seladas, ou seja, que não participam do metabolismo do corpo. Estas fontes encontram-se encapsuladas num invólucro metálico que evita o escape de material radioativo para o corpo do paciente e

também funcionam como um absorvedor das partículas beta emitidas. Como exemplo deste tipo de fontes estão os fios de ^{192}Ir para terapia de tumores cutâneos e as sementes de ^{125}I , utilizadas nos tratamento de câncer de próstata.

1.3.4.2.2 Injetáveis

A diferença neste tipo de fonte é que neste caso estas interagem diretamente com tumor se fixando neste. O radiofármaco possui uma afinidade biológica com o órgão ou tecido onde está localizado o tumor.

As emissões corpusculares características destas fontes são:

- Emissões alfa são partículas semelhantes ao átomo de hélio com 2 prótons e dois neutrons no núcleo. Uma transição alfa pode ser seguida por uma emissão de raios-X, e são partículas monoenergéticas e de alta energia, produzindo assim uma densidade de ionização alta ao longo de uma trajetória linear depositando sua energia num alcance curto. A Tabela 1.3 apresenta alguns radionuclídeos emissores alfa e algumas de suas propriedades.

Tabela 1.3 – Radionuclídeos emissores alfa e suas propriedades⁽³⁾

Radionuclídeo	Meia-vida	Energia em keV
^{212}Bi	60,5 min	7,80
^{211}At	7,20 h	6,76
^{255}Fm	20,10 h	7,00

- Emissões Beta são partículas de carga negativa e sem massa, ou seja, um elétron. Esta partícula é produzida por átomos com carga nuclear instável (relação N/Z) produzindo um antineutrino que não possui carga e nem massa. Os exemplos de emissores β^- utilizados em radioterapia estão listados na Tabela 1.4.

Tabela 1.4 - Emissores β^- potencialmente utilizáveis em radioterapias internas⁽³⁾

Radionuclídeo	Energia β máxima keV	Mono energia keV	Meia-vida dias
³² P	694,8	-	14,28
³³ P	76,4	-	25,4
⁴⁷ Sc	162,1	0,35	3,35
⁶⁷ Cu	141,4	12,60	2,58
⁷⁷ As	226,1	0,30	1,62
⁹⁰ Y	948,8	0,30	2,67
¹⁰⁵ Rh	151,8	1,30	1,47
¹⁰⁹ Pd	360,6	75,80	0,56
¹¹¹ Ag	349,9	0,70	7,45
¹²¹ Sn	114,4	-	1,13
¹³¹ I	181,5	10,60	8,02
¹⁴² Pr	819,4	-	0,80
¹⁴³ Pr	315,6	-	13,57
¹⁴⁹ Pm	358,3	-	2,21
¹⁵³ Sm	226,3	42,70	1,95
¹⁵⁹ Gd	305,8	4,30	0,77
¹⁶⁶ Ho	672,7	28,00	1,20
¹⁷⁷ Lu	132,9	13,80	6,71
¹⁸⁶ Re	326,1	15,10	3,78
¹⁸⁸ Re	777,0	15,10	0,71
¹⁹⁴ Ir	808,1	-	0,80
¹⁹⁹ Au	86,5	55,80	3,14

- Emissões de elétrons Auger que são produzidos em consequência do efeito fotoelétrico interno que gera os raios-X de baixa energia, quando um radionuclídeo decai por captura eletrônica. A Tabela 1.5 apresenta alguns radionuclídeos emissores de elétrons Auger.

Tabela 1.5 – Radionuclídeos emissores elétron Auger⁽³⁾

Radionuclídeo	Meia-vida
^{103m}Rh	58,00 min
^{165}Re	10,30 h
^{119}Sb	1,60 d
^{125}I	60,00 d

1.4 RADIOSÓTOPOS DE IODO UTILIZADOS EM MEDICINA NUCLEAR⁽⁵⁾

O iodo é o elemento químico de massa molecular média 126,90 g, número atômico 53 da Tabela Periódica e pertence ao grupo dos halogênios. Nas características físicas do elemento inclui-se o ponto de fusão, que é de 113,5 °C, e o de ebulição, de 184,35 °C. Quimicamente este elemento é encontrado principalmente como ânion integrante de substâncias orgânicas e inorgânicas existentes na natureza com estados de oxidação entre -1 e +7 (iodeto e periodato). Existem cerca de 22 radioisótopos deste elemento, mas os de maior interesse em medicina nuclear são o ^{122}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I e o ^{131}I . A Tabela 1.6 relaciona os radioisótopos do elemento químico e suas características e modos comuns de produção.

Tabela 1.6 – Radioisótopos de iodo e suas características e método de produção⁽⁴⁾

Radioisótopo	T _{1/2}	Tipo de desintegração	Principal Energia γ (keV)	Reação de produção
¹²¹ I	2,1 h	β^+ e C.E.	213	¹²² Te (p,2n) ¹²¹ I
¹²² I	3,5 min	β^+ e C.E.	511, 564	¹²² Te (p, n) ¹²² I
¹²³ I	13,2 h	C.E.	159	¹²⁴ Te (p,2n) ¹²³ I
¹²⁴ I	4,2 d	β^+ e C.E.	511, 603	¹²⁴ Te (p,n) ¹²⁴ I
¹²⁵ I	6,0 d	C.E.	35	¹²⁴ Xe (n, γ) ¹²⁵ Xe \rightarrow ¹²⁵ I
¹³¹ I	8,04 d	β^-	364	¹³⁰ Te (n, γ) ¹³¹ Te \rightarrow ¹³² I
¹³² I	2,3 h	β^-	664	²³⁵ U (n, f) ¹³² Te \rightarrow ¹³² I

Observando a Tabela 1.6 é possível verificar que com exceção do ¹²⁵I e do ¹³²I os demais radioisótopos de iodo relacionados podem ser produzidos a partir de alvos de Te.

Os radioisótopos ¹²²I e ¹²⁴I não são muito utilizados em medicina ainda, mas é possível encontrar-se trabalhos utilizando estes radionuclídeos em PET pelo fato de ambos serem emissores β^+ . O ¹²³I é utilizado no diagnóstico e estudos da glândula tireóide utilizando a técnica do SPET sendo o que apresenta menor dose de radiação ao paciente. Este radioisótopo é produzido em ciclotron através de dois métodos: um direto e outro indireto. O método direto consiste, por exemplo, na irradiação de um alvo de Te enriquecido pela reação ¹²⁴Te (p,2n) ¹²³I em ciclotron de energia média. A outra técnica é a irradiação num ciclotron de alta energia pela reação ¹²⁷I (p,5n) ¹²³Xe que decai para o ¹²³I com um crescimento máximo de 6 horas. Após o decaimento, o radioisótopo é separado por destilação do alvo dissolvido em solução ácida juntamente com H₂O₂ e recolhido em

solução de hidróxido de sódio. Uma outra forma indireta de produção é utilizando a reação $^{124}\text{Xe} (p,2n) ^{123}\text{Cs}$ que decai para o ^{123}Xe e a seguir para ^{123}I . Esta é a forma de produção do ^{123}I atualmente no IPEN⁽⁶⁾, que permite a obtenção do ^{123}I com menor grau de impureza radionuclídica.

O segundo radioisótopo de interesse é o ^{125}I que devido a sua meia-vida de 60 dias era muito utilizado em estudos "in vitro" de radioimunoensaio. Atualmente é também utilizado em terapias, na forma de sementes de ^{125}I . O ^{125}I é produzido em reator utilizando a reação $^{124}\text{Xe} (n,\gamma) ^{125}\text{Xe}$ que decai por captura eletrônica e β^+ , com meia-vida de 16,8 horas, para o ^{125}I . Em termos de utilização, o mais importante dos isótopos de iodo é o ^{131}I . Este radionuclídeo, devido a suas características físicas de decaimento, é empregado tanto em diagnóstico como também em terapias, sendo produzido em reator nuclear através de duas técnicas diferentes que dependem exclusivamente da infra-estrutura do país nesta área.

1.5 USOS CLÍNICOS DOS RADIOISÓTOPOS DO ^{131}I EM MEDICINA NUCLEAR

As formas de administração de um radionuclídeo em medicina nuclear podem variar de acordo com a finalidade a que se destina. Estes podem ser administrados na forma sólida, em soluções por via oral ou parenteral, levando-se em conta neste caso a isotonicidade entre a solução final e o sangue evitando assim possíveis reações adversas, e até na forma gasosa. A composição química do radionuclídeo pode ser desde substâncias

inorgânicas do elemento até moléculas orgânicas marcadas com o radionuclídeo, chamadas de radiofármacos.

Clinicamente, o ^{131}I é utilizado no diagnóstico e tratamento terapico de distúrbios funcionais da tireóide e outros estudos, tais como: funções hepática, renal, córtex suprarenal, cintilografias de medula e pulmonar, neuroblastomas, problemas com ovário, metastase hepática de origem coloretal, dentre outros possíveis. A sua utilização se deve em princípio a suas características físicas de decaimento. Estas são:

- Decai por emissão de β^- o que é ideal para terapias;
- Emissão de raio γ de 364 keV que é atenuado através do uso de colimadores para o seu uso em diagnóstico;
- Meia-vida de 8,04 dias, indicado para terapia.

Devido a sua alta energia e emissão de β^- o ^{131}I não é utilizado nos diagnósticos em crianças, sendo restrito o seu uso apenas em adultos.

As principais formas de utilização dos radioisótopos do iodo produzidas pelo IPEN e seus usos estão listadas na Tabela 1.7.

Tabela 1.7 - Principais formas distribuídas pelo IPEN com os radioisótopos do iodo

Radiofármaco	Uso
Iodeto de sódio - ^{123}I	Diagnóstico de disfunções tireoidianas
Metaiodobenzilguanidina-^{123}I	Cintilografia de tumores da supra renal: feocromocitomas e neuroblastomas
Sementes de ^{125}I	Terapia de tumores na próstata e útero
Iodeto de sódio nas forma líquida ou cápsula gelatinosa - ^{131}I	Diagnóstico e terapia de disfunções tireoidianas
Metaiodobenzilguanidina-^{131}I	Terapia de neuroblastomas e feocrocitomas
Metaiodobenzilguanidina-^{131}I	Cintilografias de feocrocitomas e neuroblastomas
Soro albumina humana - ^{131}I	Determinação de volume plasmático
Bromosulfaleína - ^{131}I	Prova de função hepática
O-iodo-hippurato de sódio - ^{131}I	Estudo da função renal
Macroagregado de Soro albumina humana - ^{131}I	Cintilografia pulmonar
Trioleato de glicerila e ácido oleico - ^{131}I	Absorção de gorduras

1.6 PRODUÇÃO DE RADIONUCLÍDEOS⁽²⁾

Como já foi citado, radionuclídeos podem ser obtidos de duas maneiras, levando-se em conta suas características físicas e químicas. Uma é utilizando reator nuclear e a outra opção é o ciclotron. Os reatores nucleares, em geral de pesquisa, utilizam as reações entre o alvo e os neutrons térmicos ou rápidos produzidos no reator com energias entre 0,025 eV e 14 MeV. As reações nucleares produzidas no reator são: (n, γ)-direta onde o alvo é um isótopo do radionuclídeo que se deseja obter; (n, γ)-indireta onde o radionuclídeo é produzido a partir do decaimento radioativo de um elemento químico irradiado; (n, α) ou

(n,p) com liberação de partículas corpusculares e as reações (n, fissão) onde muitos radionuclídeos são produzidos principalmente originados pela fissão do ^{235}U .

Os ciclotrons são aceleradores circulares que aceleram partículas e são largamente utilizados para produzir radionuclídeos, principalmente de meia vida curta, para o diagnóstico em PET e SPET e em alguns casos, para a terapia. As partículas são aceleradas pela passagem em campos eletromagnéticos e pela oscilação do campo elétrico até incidir sobre o alvo. Os radionuclídeos são obtidos pela interação do alvo com uma dentre os vários tipos de partículas tais como: prótons, deuteron, partícula α e ^3He . A energia dos ciclotrons variam desde keV até BeV.

1.7 MÉTODOS DE PRODUÇÃO DE ^{131}I

O ^{131}I é obtido principalmente em reatores nucleares por um método indireto, como subproduto da fissão do ^{235}U ou pela irradiação de compostos contendo o ^{130}Te , mas também é possível se obter o radionuclídeo em ciclotrons⁽¹⁾ pela reação $^{130}\text{Te} (d,n) ^{131}\text{I}$ produzindo uma mistura do ^{130}I e ^{131}I . Esta última reação produz pouca atividade de ^{131}I , não sendo utilizada para fins rotineiros. O método a ser utilizado e a quantidade de material obtido depende exclusivamente da infra-estrutura tecnológica do país na área nuclear.

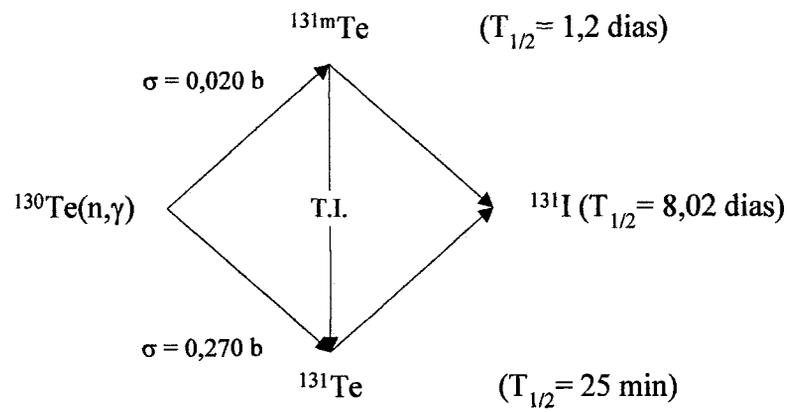
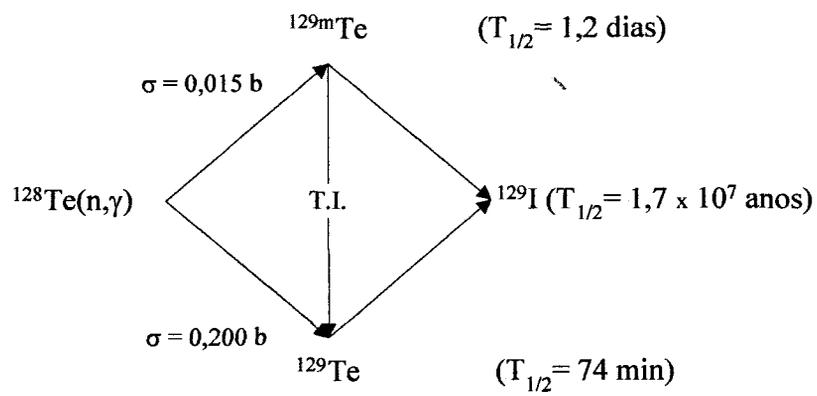
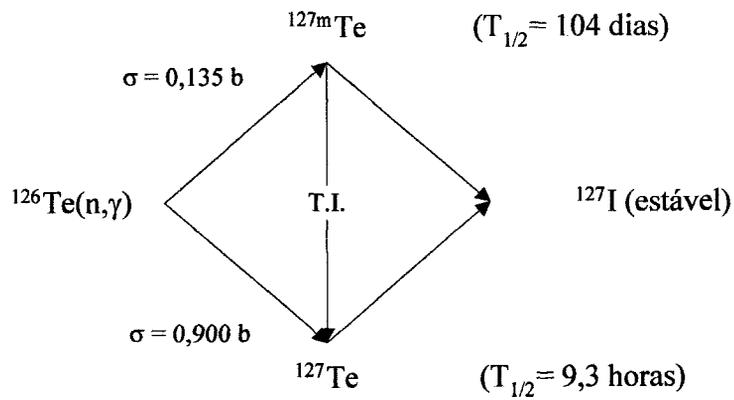
1.7.1 PRODUÇÃO VIA PRODUTO DE FISSÃO DO

^{235}U

A fissão do ^{235}U , utilizado como combustível nos reatores nucleares e irradiado com fluxo de neutrons térmicos ou rápidos, é a base deste método de produção. Este processo produz cerca de 300 elementos diferentes vindos diretamente da irradiação do ^{235}U ou do seu decaimento radioativo, tais como: ^{99}Mo , ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{132}Te , ^{133}Xe , ^{140}Ba . Uma das vantagens na utilização deste método de produção do ^{131}I é a alta atividade específica obtida com uma concentração radioativa também elevada, o que facilita a produção de compostos marcados com o radionuclídeo e permite o seu amplo uso dentro do país produtor e a exportação para outros países. A atividade produzida por esta forma é mais do que satisfatória para o abastecimento semanal, do ^{131}I , no Brasil. Esta via por outro lado possui desvantagens quanto ao custo, investimentos na infra-estrutura, gerência dos rejeitos radioativos produzidos e complexidade dos métodos de separação do radionuclídeo dos demais elementos obtidos da fissão do ^{235}U .

1.7.2 PRODUÇÃO VIA COMPOSTOS DE TELÚRIO

Este método requer também sua infra-estrutura própria, porém é mais simples que o método anterior. Dentre os compostos de telúrio utilizados estão os ácidos meta e orto telúricos, óxidos e o telúrio elementar que irradiados no reator fornecem o ^{131}I . As reações de obtenção dos principais isótopos de iodo⁽⁵⁾ utilizando telúrio são:



A atividade do radionuclídeo obtida varia de acordo com a massa de telúrio utilizada, o fluxo de nêutrons e o tempo de irradiação, dentre outros fatores. Este método tem suas vantagens na tecnologia menos complexa devido ao número reduzido de impurezas e a facilidade na separação do ^{131}I .

Para o cálculo da atividade a ser obtida de ^{131}I é utilizada a fórmula:

$$A = \frac{m \times N_a \times f \times F \times \sigma \times \phi \times (1 - e^{-\lambda t})}{M} \quad (\text{equação 1.1})$$

Onde:

m = massa do alvo em g;

N_a = Número de Avogadro ($6,023 \times 10^{23}$ átomos em 1 mol de qualquer substância existente);

f = fração isotópica do elemento irradiado;

F = Fração do elemento que será ativado;

σ = Seção de choque de ativação do elemento a ser irradiado, em cm^2 ;

ϕ = fluxo de neutrons em $\text{n.cm}^{-2}.\text{s}^{-1}$;

t = tempo de irradiação;

λ = constante de decaimento = $\frac{\ln 2}{T_{1/2}}$;

$T_{1/2}$ = Meia vida do radionuclídeo de interesse (mesma unidade de tempo);

M = Massa molecular do alvo utilizado em g.

1.8 MÉTODOS DE SEPARAÇÃO DO ^{131}I

Existem vários métodos citados na literatura para separar e purificar o ^{131}I . A escolha do método adequado depende primeiramente da maneira como foi produzido o radionuclídeo. O radionuclídeo pode ser separado por vários processos como a destilação de soluções, cromatografia, extração por solventes orgânicos, sublimação, etc. É importante salientar que o resultado do processo utilizado deve fornecer o radionuclídeo na forma química o mais adequada possível para o seu uso em medicina. Os métodos conhecidos baseiam-se principalmente nas características físicas e químicas do elemento para separá-lo das demais impurezas formadas durante a irradiação do alvo.

1.8.1 Separação do ^{131}I produzido via fissão do ^{235}U

Os métodos utilizados neste tipo de separação levam em conta os vários radionuclídeos formados juntamente com o ^{131}I durante a irradiação e no decaimento radioativo do combustível. As vantagens em se utilizar esta forma de obtenção do ^{131}I está no fato de que é possível produzir grande quantidade do produto com alta concentração radioativa mas por outro lado os processos de separação requerem uma infra-estrutura tecnológica avançada devido a complexidade dos métodos utilizados na retirada dos contaminantes e purificação.

Uma das primeiras técnicas utilizadas neste tipo de separação foi o uso de extração com solventes. Inicialmente se utilizou o CCl_4 como solvente extrator do ^{131}I em soluções ácidas, principalmente em meio clorídrico ou nítrico.

Itawil e Jalil⁸ utilizaram a extração por solvente como método de separação tanto para produção via fissão do ^{235}U como também para compostos de telúrio. O processo se baseou na extração do radionuclídeo dissolvido em uma solução clorídrica com uma solução 1% de 2-mercaptobenzotiazol em clorofórmio. O radionuclídeo na fase orgânica é extraído novamente utilizando uma solução diluída de NaOH . O rendimento do processo é de aproximadamente 99%.

Sakurai e colaboradores⁹ produziram o radionuclídeo a partir da dissolução do ^{235}U em HNO_3 seguido por uma destilação da solução ácida. A solução, após resfriamento, foi percolada por uma resina do tipo Zeolite 13X para reter o íon iodeto - I^- , que posteriormente é eluído da coluna com água. O rendimento deste processo é de 90% e pode ser aumentado para 95% quando é adicionado um carregador.

Mondine e Marqués⁽¹⁰⁾ utilizaram um sistema com 2 colunas consecutivas para separar o elemento na forma iônica, uma contendo Ag_2O e outra com NiCO_3 . O ^{131}I é retido na forma de AgI . A seguir a coluna é lavada com HNO_3 3M para dissolução do AgI que é posteriormente precipitado na forma de Ag_2S pela adição de $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ junto com NaOH . A solução é então percolada por uma coluna contendo NiCO_3 para reter o excesso do sulfeto, liberando o ^{131}I na forma de iodeto. Este método produz cerca de 600 GBq (15 Ci)

de atividade do radionuclídeo a partir de 1 g de combustível enriquecido em ^{235}U sob um fluxo de 3.10^{13} n/cm².s durante 5 dias contínuos de irradiação.

1.8.2 Separação do ^{131}I obtido via compostos de telúrio

A separação do radionuclídeo produzido a partir de compostos de telúrio irradiado utilizam em geral a evaporação do radionuclídeo devido as características físicas e químicas do elemento. A separação do ^{131}I é facilitada nos processos úmidos quando a solução é ácida e também pelo uso de agentes oxidantes, isto porque em solução alcalina o radionuclídeo está fortemente ligado ao cátion da solução alcalina devido a sua eletronegatividade. A seguir estão descritos alguns métodos a partir de soluções e formas sólidas de telúrio.

1.8.2.1 Via Úmida

Os processos de separação do radionuclídeo a partir de soluções utilizam principalmente a dissolução do alvo seguida de uma destilação para retirada do radionuclídeo, mas também é possível encontrar outras formas de separação que não façam uso de altas temperaturas e sim de propriedades químicas do iodo. Estes processos apresentam algumas desvantagens na sua utilização com relação aos métodos de produção via fissão do combustível e os métodos a seco. A quantidade de rejeito radioativo líquido é elevada, o que requer uma preocupação maior por parte do serviço de radioproteção no controle dos efluentes gerados nos processos. Por este processo o ^{131}I é obtido com alta atividade específica.

Os processos de separação do ^{131}I utilizando a destilação de compostos de telúrio dissolvidos em meio ácidos e básicos são possibilitados devido a solubilidade dos compostos de Te nestes meios. Kahn⁽¹¹⁾ e colaboradores, em 1954, estudaram o uso de várias substâncias químicas como agentes redutores tais como: $\text{Ce}(\text{HSO}_4)_4$, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ e KMnO_4 .

Meinke⁽¹²⁾, em 1951, utilizou a dissolução de Te elementar em HNO_3 juntamente com $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ e H_2SO_4 na separação do radionuclídeo. A solução foi digerida por 30 minutos a temperatura de $95\text{ }^\circ\text{C}$ sob um fluxo de ar. Após o resfriamento foi adicionado Na_2SO_3 , liberando SO_2 . Encerrada a liberação do SO_2 , o ^{131}I foi precipitado na forma de AgI pela adição de AgNO_3 . O rendimento deste processo foi de 60%.

Em 1965, Silva⁽¹³⁾ descreve um método de separação do ^{131}I produzido a partir de um alvo de Te elementar dissolvido em uma solução de NaOH juntamente com H_2O_2 . Após a dissolução, a solução é acidificada com H_2SO_4 , filtrada e destilada sob refluxo. O radionuclídeo é recolhido numa solução redutora com tampão carbonato/bicarbonato. O rendimento deste método é de 95% ao final de duas destilações.

Murthy e Nair⁽¹⁴⁾ também utilizaram o método acima citado para produção do ^{131}I . Os autores citam também a dissolução do Te elementar em solução de ácido crômico juntamente com H_2SO_4 , seguida por uma redução com ácido oxálico. A mistura obtida é então destilada e o radionuclídeo é retido numa solução de NaOH diluída.

Este método também foi estudado por Djojsubroto⁽¹⁵⁾. O pesquisador adicionou HNO_3 e HCl para converter o I_2 livre de carregador para a forma química que poderia ser facilmente separada pela destilação. O mecanismo de separação não foi explicado mas é possível que o ânion Cl^- funcione como um carregador não isotópico para o iodo.

Montesa⁽¹⁶⁾ partiu do alvo de TeO_2 para o método acima e obteve um rendimento de 90%. O autor cita que o pH ideal para a destilação seria de 2,5 e o tempo de destilação de duas horas.

A dissolução do composto de Te em uma solução alcalina (15% de NaOH) e posterior acidificação com H_2SO_4 também foi estudada por Kabonza⁽¹⁷⁾, em 1975. O autor usou o TeO_2 como alvo e a destilação ocorreu sob fluxo de N_2 para facilitar o arraste do radionuclídeo. O autor estudou a utilização de algumas substâncias como agentes oxidantes tais como: $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, H_2O_2 e Na_2MoO_4 juntamente com H_2O_2 . O método utilizando o $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ apresentou baixo rendimento mas os experimentos com os outros agentes oxidantes apresentaram valores entre 80 e 90%. A solução absorvedora era de NaOH diluído.

Em alguns países como o Canadá e a Índia, como cita Merced⁽⁷⁾ em seu trabalho, estudaram a dissolução de Te em uma mistura sulfocrômica seguido por uma redução com ácido oxálico. A mistura é destilada e o ^{131}I liberado é absorvido em solução de NaOH contendo Na_2SO_3 ou $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ para evitar a sua volatilização. O mesmo autor cita ainda outros métodos de separação. Um utiliza a adsorção do radionuclídeo sobre superfícies de eletrodos de platina preparadas especialmente para esta finalidade e uma posterior desorção

eletroquímica estudada por Chien. O outro parte do ácido orto-telúrico dissolvido e o ^{131}I adsorvido em uma coluna cromatográfica.

A técnica de adsorção cromatográfica foi estudada também por Maky⁽¹⁸⁾. O adsorvente utilizado foi a alumina tratada com ácido clorídrico e NaOH. O radionuclídeo foi eluído e em seguida destilado.

1.8.2.2 Via seca

Esta separação baseia-se na sublimação direta do ^{131}I retido no alvo irradiado de telúrio a altas temperaturas, entre de 700° e 760° C, pois o iodo está confinado dentro da estrutura cristalina de TeO_2 e o ponto de fusão deste óxido é de 733° C. Em temperaturas mais baixas ocorrem fenômenos de sinterização que dificultam a liberação do ^{131}I . Este é libertado pela ruptura da rede cristalina ou por difusão através desta, sem a necessidade de adição de outras substâncias reagentes que poderia acarretar um aumento de impurezas no produto final, diminuindo a eficiência do método. As vantagens que esta técnica oferece consiste no fato de que o radionuclídeo produzido possui uma alta concentração radioativa, alta atividade específica, infra-estrutura de processo mais simplificada além do que a quantidade de rejeitos radioativos formados é muito baixa com relação a outros métodos.

Shikata e Amano^(19,20,21,25) estudaram esta forma de separação do ^{131}I a partir de vários compostos de telúrio mas principalmente o TeO_3 . Inicialmente, em 1970, Shikata estudou a obtenção do TeO_3 a partir da pirólise ou desidratação de alguns compostos de Te tais como H_6TeO_6 , $(\text{H}_2\text{TeO}_4)_n$, Te_3O_6 , $(\text{H}_2\text{TeO}_4)_{11}$ e ácido polimetatelúrico para em seguida

irradiar e efetuar a destilação. Um método de destilação a seco do alvo de TeO_3 foi finalmente proposto pelos autores em 1973. A destilação era dificultada porque o ^{131}I estava retido dentro dos cristais de TeO_3 e sua liberação somente era possível a temperatura de $450\text{ }^\circ\text{C}$, ou seja acima do ponto de fusão do TeO_3 . O rendimento de processo obtido foi de 90%. O alvo é aquecido em forno circular sob corrente contínua de um gás carregador, o que facilita o arraste do ^{131}I liberado.

Outros pesquisadores também utilizaram este método para a produção de ^{131}I . Prakongvong⁽²²⁾ realizou a destilação do alvo de TeO_2 a $700\text{ }^\circ\text{C}$ por uma hora e obteve rendimento de 90% e Merced⁽⁷⁾ usou uma temperatura de $750\text{ }^\circ\text{C}$.

Países como Peru, China, Hungria utilizam este método na sua produção rotineira, mas não há literatura disponível.

1.9 SITUAÇÃO DO BRASIL NA PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO DE RADIONUCLÍDEOS⁽²³⁾

O uso de material radioativo no Brasil iniciou-se em 1957, quando se tornou crítico o reator de pesquisa IEA-R1, tipo piscina, instalado no IPEN- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, antigo IEA – Instituto de Energia Atômica, órgão da CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear. Em 1959 houve interesse no uso destes materiais pela classe médica, principalmente o ^{32}P para diagnóstico e tratamento de pacientes com Policitemia Vera, iniciando-se a produção deste radionuclídeo no ano seguinte, e também

do ^{131}I , para estudos da função tireóideana. A partir do início da década de 60, novos radionuclídeos começaram a ser amplamente utilizados no país tanto para uso na indústria e também na área da medicina nuclear tais como: ^{35}S , ^{51}Cr , ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{201}Tl , dentre outros que atualmente estão sendo pesquisados. Os radionuclídeos mais utilizados no país na área da medicina nuclear são o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e o ^{131}I . O primeiro é fornecido aos médicos na forma de gerador, partindo-se do ^{99}Mo , com meia-vida de 66 horas e que decai para $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de meia vida de 6 horas, sendo que este pode ser administrado tanto na sua fórmula molecular mais simples, que é o pertecnetato de sódio em solução salina, $^{99\text{m}}\text{Tc-NaTcO}_4$, ou como o radiofármaco obtido na marcação dos conjuntos de reativos pelo médico na hora e no próprio local de uso.

Atualmente o Brasil, especificamente o IPEN funciona como um centro produtor e distribuidor de alguns radionuclídeos utilizados na indústria e na medicina nuclear. Na área de produção o país produz e distribui os radionuclídeos ^{18}F , ^{123}I , ^{153}Sm , ^{192}Ir e ^{35}S e como distribuidor dos radionuclídeos ^{32}P , ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{125}I na forma de sementes, ^{201}Tl , ^{131}I e o gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. A forma química na qual são distribuídos os radionuclídeos vão desde sua forma mais simples de radioisótopo primário e moléculas marcadas. Durante alguns anos o ^{123}I e o ^{131}I eram produzidos no IPEN, o primeiro utilizando a irradiação num ciclotron de energia média de um alvo enriquecido de ^{124}Te . Após a irradiação o alvo era destilado em forno indutivo e o ^{123}I era recolhido em solução diluída de NaOH.

O ^{131}I foi produzido através de dois métodos de destilação diferentes. Inicialmente era obtido a partir da irradiação de Te elementar, este trabalho foi realizado por Silva⁽²⁴⁾. Depois se utilizou o TeO_2 como alvo na irradiação, porque os alvos de Te apresentavam

problemas quando o tempo de irradiação era muito prolongado, ocasionando a fusão do alvo dentro da cápsula de alumínio onde era irradiado. O crescimento no uso deste radionuclídeo e seus radiofármacos marcados fez com que o IPEN complementa-se sua demanda semanal com a importação de ^{131}I produzido pela fissão do ^{235}U . A atividade semanal distribuída de ^{131}I para os hospitais e clínicas credenciados em todo o país é de aproximadamente de 666 GBq (18 Ci). A partir desta realidade, o IPEN implantou um programa de nacionalização da produção de radionuclídeos para a medicina nuclear garantindo assim o crescimento na realização de procedimentos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Este programa de nacionalização incluiu a compra de um ciclotron de alta energia e a ampliação da potência do Reator IEA-R1 de 2 para 5 MW⁽²⁶⁾.

Os investimentos realizados como parte deste programa proporcionaram a produção em ciclotron do ^{18}F -FDG e do ^{123}I a partir da reação do ^{124}Xe (p,2n) ^{123}Cs que decai após 5,9 min para o ^{123}Xe que por sua vez decai para o ^{123}I após 2,08 h ambos no ciclotron⁽⁶⁾. O gás de ^{124}Xe é enriquecido a 99,8%, que resulta num produto ultrapuro. A previsão é que mais dois radionuclídeos, ^{67}Ga e o ^{201}Tl , produzidos em ciclotron, tenham sua produção nacionalizada. O aumento da potência do reator nuclear permite a obtenção de maior atividade de ^{131}I de forma que atenda a demanda nacional do produto e a produção do gerador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ na forma de gel.

2- OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento e estudo de um novo método de processamento para produção do ^{131}I no Centro de Radiofarmácia do IPEN a partir de alvos de TeO_2 irradiados em reator nuclear, garantindo assim o abastecimento nacional do radionuclídeo, possibilitando o crescimento da demanda e atualizando a capacidade tecnológica do Brasil nesta área de desenvolvimento. A implantação de um método de processamento de ^{131}I via destilação a seco somente é possível com base no aumento da potência do reator que passará de 2 para 5 MW em operação contínua, o que permitirá a produção de outros radioisótopos. O método de separação baseia-se na destilação a seco do ^{131}I do alvo de TeO_2 irradiado. Serão otimizadas as variáveis de processo como temperatura e tempo de destilação e o volume da solução absorvedora.

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 EQUIPAMENTOS

Para o processamento dos alvos e realização dos controles da qualidade e de atividade das amostras foram utilizados os seguintes equipamentos disponíveis nos Laboratórios do Centro de Radiofarmácia.

- Detetor de germânio hiperpuro da marca Canberra, conectado ao microcomputador com programa de controle e aquisição de dados;
- Calibrador de dose modelo CR-35 da Capintec com câmara de poço conectado a uma impressora para o registro das medidas;
- Espectrofotômetro de Absorção Atômica modelo Z-5300 da marca Hitachi;
- Espectrofotômetro de Ultra-Violeta/Visível modelo DM 80 da marca Intralab;
- Mufla com sistema de vácuo para sinterização do alvo.
- Forno resistivo tubular.
- Cortador de cápsula de alumínio.
- Contador gama da Packard.

3.2 PARTE EXPERIMENTAL

3.2.1 MÉTODO DE DESTILAÇÃO A SECO

O método utilizado para obtenção do ^{131}I através da destilação a seco consiste em extrair o radionuclídeo do alvo de TeO_2 irradiado em reator nuclear por aquecimento num

forno resistivo a temperatura próxima à temperatura de fusão do alvo por um intervalo de tempo. O radionuclídeo após ser liberado é arrastado por uma corrente de gás e recolhido numa solução de NaOH diluído e com pH próximo de 11.

3.2.2 ALVOS

Existem vários compostos formados com o telúrio que podem ser utilizados para a obtenção do ^{131}I , tais como os ácidos orto e meta-telúricos, TeO_3 , TeO_2 e telúrio metálico. O composto escolhido para este trabalho foi o TeO_2 por causa da resistência à irradiação. O TeO_3 pode ser utilizado mas antes de ser irradiado este deverá ser calcinado para reduzi-lo a TeO_2 . Os ácidos têm a desvantagem de liberar iodo em várias formas químicas e o Te metálico sublima a baixa temperatura. Foram estudados alvos de TeO_2 em pó, na forma de pastilhas e sinterizados à $700\text{ }^\circ\text{C}$ numa mufla equipada com sistema de vácuo.

3.2.3 IRRADIAÇÕES

As cápsulas de alumínio contendo o alvo foram irradiados no reator IEA-R1 do IPEN sob um fluxo aproximado de $2,4 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{s}$ no irradiador EIGRA II, na posição 52. O tempo de irradiação foi de 24 horas e a massa dos alvos foi de aproximadamente 15 g, afim de obter atividades que permitissem a realização de medidas das atividades antes das destilações. Foi feito uma estimativa da atividade de ^{131}I produzida nestas condições, usando a equação 1, com o valor de seção de choque igual a $0,22 \times 10^{-25} \text{ cm}^2$.

3.2.4 MEDIDA DA ATIVIDADE PRODUZIDA E CONTAMINANTES

3.2.4.1 Calibrador de dose (Capintec)

Os alvos após a irradiação foram medidos no calibrador de dose para determinar a atividade antes da destilação. Após a retirada do alvo da cápsula de alumínio esta foi medida para verificar a atividade real do alvo, eliminando-se a interferência do alumínio irradiado.

3.2.4.2 Impurezas

Os compostos de telúrio possuem vários isótopos presentes que são irradiados. Para verificar a formação de possíveis impurezas contaminantes e outras que possam estar presentes no alvo após a irradiação, algumas amostras foram analisadas num detetor de germânio hiperpuro. Os isótopos de telúrio que podem estar presentes no alvo e sua ativação após a irradiação estão descritos na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Ativação dos isótopos de telúrio natural

ISÓTOPO	ABUNDÂNCIA (%)	PRODUTO DA IRRADIAÇÃO	MEIA-VIDA	PRODUTO DE DECAIMENTO
^{120}Te	0,09	^{121m}Te	150 dias	$^{121}\text{Te} \rightarrow ^{121}\text{Sb}$
		^{121}Te	17 dias	^{121}Sb (estável)
^{122}Te	2,47	^{123m}Te	104 dias	^{123}Te (estável)
^{123}Te	0,87	^{124}Te	estável	-----
^{124}Te	4,74	^{125m}Te	58 dias	^{125}Te (estável)
^{125}Te	7,03	^{126}Te	estável	-----
^{126}Te	18,72	^{127m}Te	104 dias	$^{127}\text{Te} \rightarrow ^{127}\text{I}$
		^{127}Te	9,3 horas	^{127}I (estável)
^{128}Te	31,75	^{129m}Te	33 dias	$^{129}\text{Te} \rightarrow ^{129}\text{I}$
		^{129}Te	74 minutos	^{129}I
^{130}Te	34,27	^{131m}Te	1,2 dias	$^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$
		^{131}Te	25 minutos	^{131}I

3.2.4.3 Fator de correção

Para corrigir a atividade medida do alvo devido a presença de radioisótopos de Te, realizada no calibrador de dose, foram preparadas amostras de TeO_2 , irradiadas e a seguir dissolvidas em solução de NaOH 4 Mol/L. Estas amostras foram analisadas no detetor de germânio hiperpuro, comparando os resultados com a medida do calibrador de dose para estabelecer um fator que relacione a atividade total do alvo com todas as impurezas radioativas contaminantes. Deste modo pode-se avaliar a atividade real de ^{131}I na amostra.

3.2.5 CONJUNTO DE DESTILAÇÃO

O conjunto de destilação para produção do ^{131}I é dividido em três partes como mostra a figura 3.1. A parte central constituída por um tubo em quartzo, fixa ao forno tubular resistivo com alcance de temperatura até 1000°C , onde o alvo é fundido e liberado o radionuclídeo. A segunda parte é confeccionada em borossilicato e está presa a uma plataforma móvel de aço inoxidável. Esta parte possui duas entradas, uma para entrada do gás de arraste e outra para o termopar, utilizado para o controle da temperatura de aquecimento do forno e medida da temperatura durante o processo. A navícula em porcelana contendo o alvo irradiado para destilação é colocada sobre uma base em forma de pá confeccionada em platina ligada a esta parte do conjunto por um tubo removível de quartzo.

A última parte do sistema é onde fica retido o ^{131}I liberado. Esta é formada por uma sequência de três balões interligados e com entrada na parte superior para entrada de reagentes ou soluções de limpeza. O primeiro balão é chamado de câmara de expansão, isto porque possui um sistema de aquecimento que serve para reter o telúrio que tenha sido arrastado e evitar a condensação do ^{131}I . Nos dois balões seguintes é colocada a solução de hidróxido de sódio utilizada para absorver o ^{131}I arrastado pelo gás. No primeiro destes balões há uma camisa por onde passa água gelada para manter refrigerada a solução durante todo o processo de destilação e aumentar a absorção do ^{131}I neste balão. O último balão serve como medida de segurança em caso de não retenção do ^{131}I no primeiro balão, que deve reter a maior atividade de ^{131}I liberada.

Por uma questão de segurança radiológica no final do sistema têm-se uma coluna de carvão ativo para absorver o ^{131}I que não tenha sido totalmente retido em nenhum dos balões de absorção. O radionuclídeo liberado é arrastado pelo O_2 utilizado como gás de arraste e ainda se utiliza vácuo para aumentar a sua retirada e transporte dentro do conjunto. Como medida de proteção radiológica dos operadores durante o processamento, todo este conjunto de destilação está alocado em uma cela estanque isolando-se o contato com o ambiente de trabalho.

A cela é uma caixa secção retangular feita em acrílico e estanque com uma entrada e uma saída de ar, onde têm-se uma barreira formada por um filtro de celulose, carvão ativo e uma solução de hidróxido de sódio para lavagem dos gases antes da emissão destes para a atmosfera. A cela trabalha em pressão negativa e para proteção contra a radiação emitida pelo alvo existe uma parede externa de chumbo com espessura de 100 mm e visores de vidro plumbífero. Para abertura da cápsula de alumínio, onde o alvo é irradiado no reator têm-se um equipamento para cortá-lo dentro da célula. Os controles de operação de todo o conjunto estão localizados externamente a cela. A Figura 3.1 apresenta um esquema do sistema de destilação.

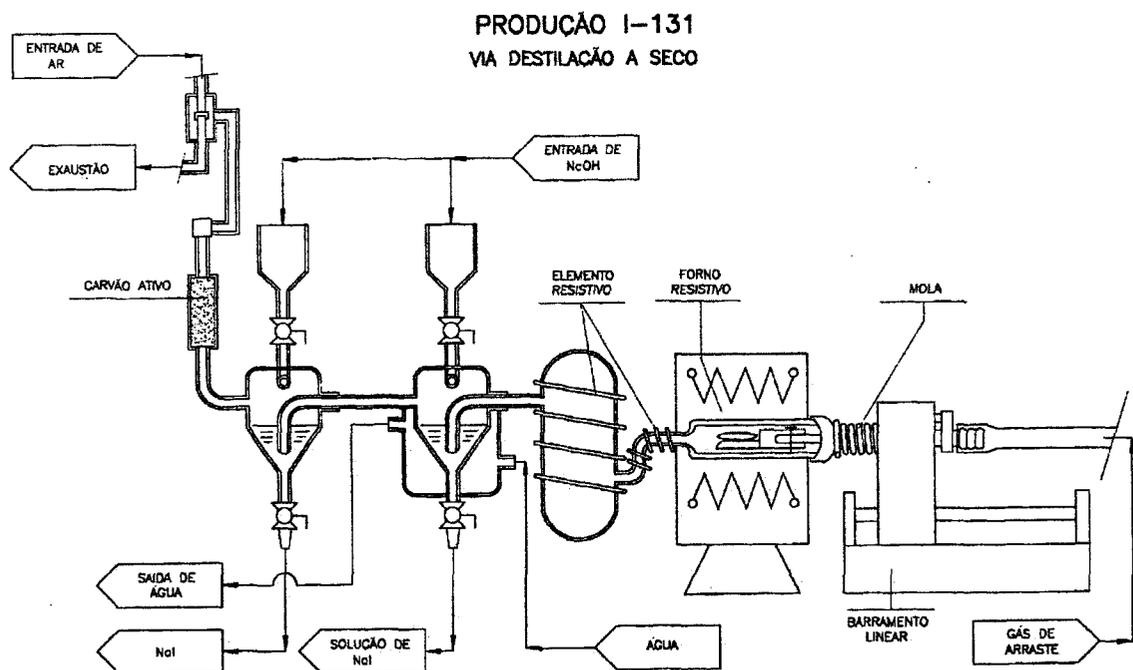


Figura 3.1 - Esquema do sistema de destilação de ^{131}I

A escolha da solução de hidróxido de sódio como solução absorvedora está relacionada com o fator afinidade entre as formas químicas do I^- liberado e o Na^+ da solução resultando na forma química do NaI , o qual é a forma química ideal para a captação do ^{131}I pela glândula tireóide. Outrossim para se realizar a marcação de moléculas orgânicas o radionuclídeo deve estar na forma de iodeto. A forma química de iodato impede a marcação.

3.2.6 VARIÁVEIS DE PROCESSO

3.2.6.1 Temperatura e Tempo de Destilação

Para avaliar a eficiência do conjunto de destilação na extração do ^{131}I foram estudadas a temperatura e o tempo de destilação. As temperaturas de destilação estudadas foram 500, 600, 700, 750, 760 e 800 °C e o tempo de destilação estudado com as amostras foram 1, 1,5, 2, 2,5 e 3 horas

3.2.6.2 Volume da solução absorvedora

O volume da solução absorvedora é muito importante, pois volumes muito altos acarretam uma concentração radioativa menor, o que pode inviabilizar ou dificultar a utilização do ^{131}I produzido para as marcações de moléculas orgânicas. Inicialmente o volume de solução foi de 10 mL sendo reduzido à metade para verificar o rendimento de adsorção.

3.2.7 CONTROLE DE PROCESSO

Para assegurar a qualidade do produto obtido e avaliar o efeito da variação dos parâmetros estudados foram realizados alguns controles de processo descritos a seguir:

3.2.7.1 Atividade Total de ^{131}I Recolhido

Para determinar a atividade de ^{131}I na solução recolhida nos frascos com solução absorvedora de NaOH diluído, estas foram transferidas para frascos de vidro e medidas no calibrador de dose. As medidas foram realizadas logo após o término das destilações. As navículas de porcelana onde os alvos foram fundidos para extrair o ^{131}I também foram medidas mas somente após terem resfriado a temperatura ambiente.

3.2.7.2 Controle da pureza radioquímica

O controle radioquímico foi realizado para verificar a forma química do ^{131}I na solução absorvedora. Este deve estar na forma de iodeto onde seu estado de oxidação é -1. O método utilizado é a cromatografia ascendente em papel Whatman 1MM com 10 cm como suporte e uma solução 85% de metanol em água como solvente. Após a secagem da fita, esta é repartida em dez partes iguais e realizada a contagem da atividade isoladamente dos pedaços em um contador gama de poço da marca Canberra Company na faixa de energia entre 200 e 500 keV. O resultado é expresso em porcentagem e o limite de aceite de acordo com as farmacopéias internacionais^(27, 28, 29, 30) é acima de 95%. A expressão para o cálculo é:

$$\text{PR} = \frac{\text{cpm 6 a 10}}{\text{cpm total}} \times 100$$

Onde:

PR é o valor da pureza radioquímica.

cpm 6 a 10 é a contagem por minuto da atividade dos pedaços de fita de números 6 a 10, onde se encontra o Γ .

Cpm total é a contagem por minuto da atividade de todos os pedaços da fita.

O ^{131}I pode oxidar-se a iodato (IO_3^-) durante o processamento sendo esta uma forma contaminante a ser controlada. Os valores de referência para estes dois ânions neste sistema são:

ÂNION	RF
Iodeto Γ	0,75
Iodato (IO_3^-)	0,40

3.2.7.3 Controle da pureza química

A presença de telúrio na solução final, resultante do processamento do alvo irradiado, foi determinada por duas técnicas diferentes de espectrofotometria, uma utilizando o equipamento de absorção atômica e a outra pelo espectrofotômetro de ultravioleta/visível. A quantidade máxima de telúrio permitida, de acordo com as farmacopéias internacionais^(27, 28, 29, 30), é de 10 $\mu\text{g/mL}$.

3.2.7.3.1 Espectrofotometria de Absorção Atômica

Os métodos de análise utilizaram como padrões de referência de 1, 3, 5, 10 e 20 $\mu\text{g/mL}$ de telúrio em meio ácido recém preparados a partir de uma solução padrão de 1000 $\mu\text{g/mL}$ de telúrio em solução 5% de HNO_3 . Por medida de segurança a atividade radioativa das amostras não devem exceder a 37 MBq (1 mCi). As análises utilizam uma lâmpada específica para o elemento Te. Com os resultados obtidos das medidas foram construídas curvas de calibração para os padrões.

3.2.7.3.2 Espectrofotometria de ultra-violeta/visível⁽³¹⁾

A determinação do telúrio foi realizada através da complexação do elemento com uma solução de tiouréia. A solução complexante consistiu de uma solução saturada de tiouréia em ácido nítrico 1Mol/L, preparada a 25 °C e filtrada. A complexação para a determinação da curva padrão foi feita adicionando-se 2 mL de solução complexante e 2 mL de solução padrão. A leitura da absorbância foi realizada em cubetas de quartzo com caminho ótico de 1,0 cm. A curva de calibração foi levantada medindo soluções padrões de 1, 3, 5, 10 e 20 $\mu\text{g/mL}$, preparados da mesma maneira como descrito no item anterior.

3.2.7.4 Pureza Radionuclídica

O controle radionuclídico⁽³³⁾ das amostras foi realizado utilizando um detetor de germânio hiperpuro, afim de verificar a presença de possíveis impurezas no produto final.

3.2.7.5 Marcação de Molécula Orgânica

O IPEN utiliza parte do ^{131}I importado atualmente, para a produção de moléculas marcadas, tais como Soroalbumina Humana, Orto-iodohippurato de sódio⁽³²⁾, meta-iodobenzilguanidina, etc. Para a realização destas produções é necessário que a solução de $\text{NaI-}^{131}\text{I}$ tenha uma concentração radioativa elevada. A solução de $\text{NaI-}^{131}\text{I}$ obtida neste trabalho, devido a atividade baixa e o volume elevado não poderia ser utilizada para a produção de moléculas marcadas. Para observar a eficiência de marcação com o ^{131}I produzido foi efetuada uma redução do volume da solução utilizando uma resina aniônica previamente condicionada com solução de hidróxido de sódio 1Mol/L. O ^{131}I é retido neste filtro e extraído logo a seguir com um volume de 1 a 2 mL de solução de hidróxido de sódio 0,01Mol/L, dependendo da atividade radioativa na solução original. A solução resultante foi utilizada para a marcação do Hippuran, conforme procedimento rotineiro do CR.

3.2.7.6 Variação do pH da Solução Absorvedora

Foram realizados controles de pH das soluções absorvedoras de hidróxido de sódio diluído dos frascos antes da destilação e após esta para verificar as possíveis modificações. As soluções de NaI devem ter um pH entre 7,5 a 9,0 de acordo com a farmacopéia internacional.

4- RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 ALVOS

A forma física do alvo escolhida para irradiação foi a sinterizada, isto porque a massa a ser irradiada é elevada o que causaria dificuldades de manipulação dentro da cela de produção quando na forma de pó. Antes de se optar pela forma sinterizada foi estudado a produção de pastilhas de TeO_2 através da utilização de prensas do tipo hidráulica e comum, que não deram resultados satisfatórios. O processo de sinterização ocorre a temperatura de $700\text{ }^\circ\text{C}$ numa mufla equipada com sistema de vácuo. O pó de TeO_2 foi colocado em tubos de quartzo de 20 cm de altura e 2 cm de diâmetro. Os alvos a serem irradiados são pesados em cápsulas de alumínio e a capacidade máxima é de 50 g para o TeO_2 sinterizado, enquanto que em pó a capacidade é reduzida para 30 g.

4.2 MEDIDA DA ATIVIDADE PRODUZIDA

4.2.1 Calibrador de dose

Os resultados das medidas das atividades dos alvos irradiados, descritos na Tabela 4.1 demonstraram que a atividade total obtida para as irradiações de 24 horas foi em média de 3626 mBq (98 mCi), ao fim da irradiação. Nesta tabela é possível se observar que a relação entre as atividades previstas e as realmente obtidas possui uma diferença grande. As possíveis razões são a incerteza no fluxo do reator na posição de irradiação, e também uma diminuição do mesmo radialmente nos alvos. A partir das atividades reais medidas foi

verificado que a atividade obtida é de 224 MBq/g (6 mCi/g) de TeO₂. Baseando-se neste valor a previsão é que se obtenha uma atividade de 5,5 GBq (1,5 Ci) por cápsula de alumínio de 50 g irradiado pelo tempo de 120 horas utilizando o fluxo atual de nêutrons do reator operando a 2 MW de potência, chegando a 13,75 GBq (3,75 Ci) quando a operação for a 5 MW. A atividade produzida dependerá da posição de irradiação do alvo.

Tabela 4.1 - Resultados da irradiações de TeO₂ no reator IEA-R1

Atividade Teórica		Atividade medida Capintec		Atividade corrigida do Capintec		Varição entre as Medidas Teórica e Real
mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	%
195,05	7215,00	162,91	6027,67	131,68	4872,16	-32,50
155,16	5740,92	167,08	6181,96	135,05	4996,85	-12,90
153,05	5662,85	178,68	6611,16	94,74	3505,38	-38,10
235,70	8720,90	237,19	8776,03	80,05	2961,85	-66,00
168,95	6251,15	303,76	11239,12	102,52	3793,24	-39,30
156,49	5790,13	172,42	6379,54	45,15	1670,55	-71,10

Para a correção da atividade medida no Capintec foi determinado um fator de correção, eliminando assim a interferência dos contaminantes na medida total. Os fatores encontrados em relação ao tempo decorrido entre a irradiação e a destilação do alvo estão na Tabela 4.2. Estes fatores servem para corrigir a medida da atividade do calibrador de dose.

Tabela 4.2 - Valores do fator de correção do ^{131}I corrigidos

^{131}I (MBq) carpintec	^{131}I (MBq) medido no Ge	Tempo decorrido	Fator de correção
1340	351,0	2 dias	0,2619
1940	654,8	3 dias	0,3375
356	188,9	4 dias	0,5302
668	540,0	6 dias	0,8083

O crescimento do valor do fator de correção entre as atividades medidas no Capintec e no Ge hiperpuro se deve ao fato de que medidas realizadas muito próximas ao término da irradiação registram principalmente os isótopos de meia vida curta do Te, como o $^{131\text{m}}\text{Te}$ presente na amostra e que possui meia-vida física de 1,2 dias. Com o tempo, prevalece a atividade do ^{131}I . A figura 4.1 mostra a variação do fator com o tempo de decaimento do alvo.

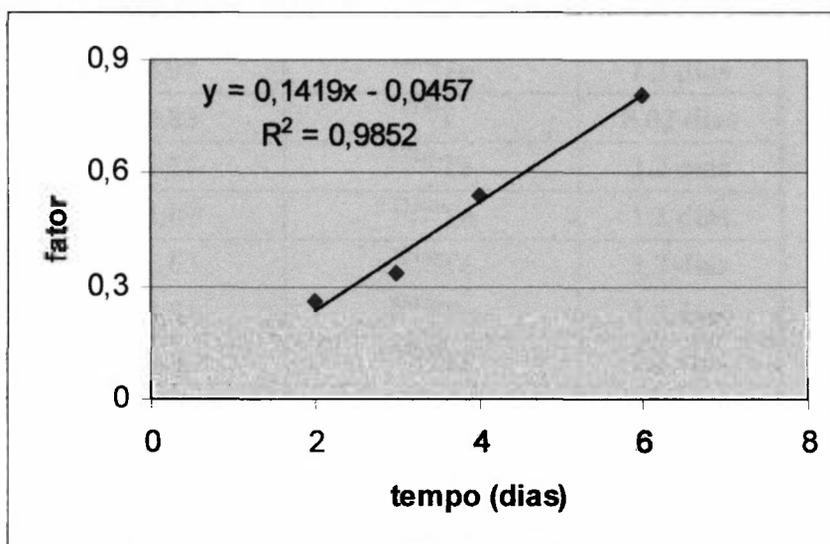


Figura 4.1 - Relação entre o fator de correção e o tempo de decaimento

4.2.2 Determinação das impurezas radionuclídicas presentes no alvo após a irradiação

A Tabela 4.3 mostra o resultado da análise de impurezas e contaminantes de um dos alvos irradiados por 24 horas.

Tabela 4.3 - Resultado da análise do alvo em detetor de Ge hiperpuro

ENERGIA keV	RADIONUCLÍDEO	MEIA VIDA
81,92	^{131m}Te	1,2 dias
102,22	^{131m}Te	1,2 dias
159,07	^{129m}Te	33 dias
200,97	^{131m}Te	1,2 dias
240,98	^{131m}Te	1,2 dias
284,33	^{131}I	8,02 dias
334,27	^{131m}Te	1,2 dias
364,43	^{131}I	8,02 dias
417,88	^{127}Te	9,3 horas
452,26	^{131m}Te	1,2 dias
563,99	^{122}Sb	2,7 dias
573,16	^{121}Te	17 dias
586,27	^{131m}Te	1,2 dias
639,00	^{131}I	8,02 dias
664,97	^{131m}Te	1,2 dias
722,83	^{131}I	8,02 dias
771,26	^{131m}Te	1,2 dias
774,07	^{131m}Te	1,2 dias
782,63	^{131m}Te	1,2 dias
793,81	^{131m}Te	1,2 dias
822,83	^{131m}Te	1,2 dias
852,72	^{131m}Te	1,2 dias
910,20	^{131m}Te	1,2 dias
1060,33	^{131m}Te	1,2 dias
1126,10	^{131m}Te	1,2 dias
1207,23	^{131m}Te	1,2 dias
1369,97	^{24}Na	14,96 horas

Observando os resultados das medidas do alvo no detetor de germânio hiperpuro fica caracterizado que a ativação do TeO_2 produz os isótopos ^{121}Te , ^{126}Te , ^{127}Te e ^{131m}Te . Esta medida foi realizada 1 dia após o término da irradiação da amostra quando a atividade de ^{131m}Te ainda era alta. A contaminação de ^{122}Sb deve vir da contaminação química com Sb. Dos contaminantes de I, o ^{129}I é emissor β^- e seu rendimento deve ser muito baixo, devido a sua alta meia vida.

4.2.3 CONJUNTO DE DESTILAÇÃO

O conjunto de destilação em uso atualmente está operacional e é de fácil manipulação. O primeiro sistema apresentou vários problemas de quebra de vidraria e com o controle da temperatura de aquecimento do forno. Tais problemas ocasionaram um grande atraso no desenvolvimento da parte experimental deste trabalho. A parte central móvel do sistema de destilação foi modificado para a inclusão de um termopar para registrar e controlar a temperatura do forno. Após a substituição da vidraria quebrada, durante os testes iniciais de funcionamento e avaliação do conjunto, verificou-se que estava ocorrendo uma perda do material radioativo liberado. Resolvido este problema foi reiniciado o trabalho experimental e o sistema mostrou-se repetitivo nos resultados.

As figuras 4.2 e 4.3 mostram o interior da célula de processamento de ^{131}I , focalizando o conjunto de destilação e o alvo antes e depois da destilação, respectivamente.

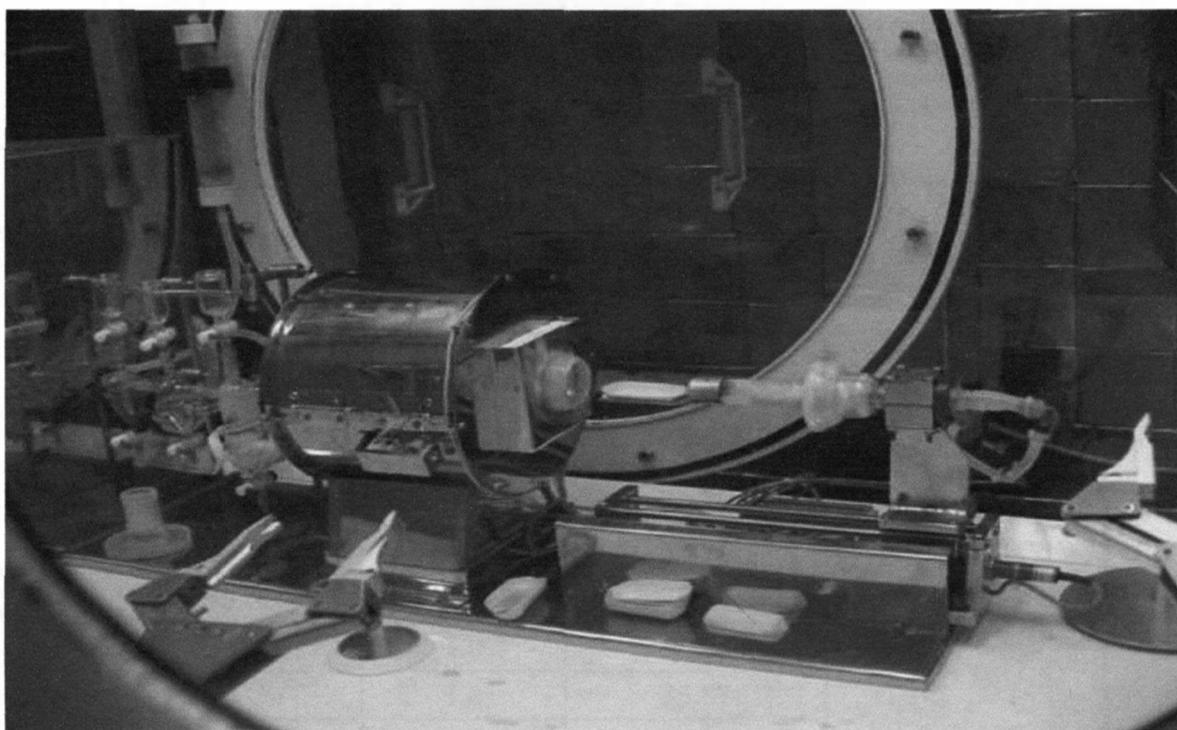


Figura 4.2. Conjunto de destilação no interior da célula de processamento de ^{131}I



Figura 4.3. Vista dos alvos de TeO_2 antes e depois da destilação, no interior da célula de processamento de ^{131}I

Tabela 4.4 - Rendimentos obtidos das destilações realizadas

TEMPERATURA (°C)	TEMPO (h)	RENDIMENTO (%)	RENDIMENTO MÉDIO (%)
500	3,0	2,35	-----
600	3,0	24,00	-----
600*	3,0	90,00	-----
650*	3,0	96,00	-----
700	3,0	73,25	-----
700***	3,0	96,5	-----
750	1,0	30,76	44,36
750	1,0	54,24	
750	1,0	78,59	
750	1,0	58,21	
750	1,0	85,87	
760	1,0	50,52	
760*	1,0	53,00	
760	1,5	100,00	-----
760	2,0	62,00	65,00
760	2,0	68,00	
760	2,5	70,00	-----
760	3,0	93,50	87,88
760	3,0	86,00	
760	3,0	84,00	
760	3,0	88,00	
760***	3,0	100,00	-----

As amostras identificadas com * são as que parte do alvo estava na forma de pó e as com *** são amostras onde além da forma do alvo, a solução absorvedora foi reduzida pela metade do inicial. Estas foram as últimas a serem realizadas neste trabalho. Estes resultados demonstraram que o TeO_2 em pó facilita a saída do ^{131}I liberado durante a fusão do alvo, que de certa forma fica retido no TeO_2 sinterizado. As figuras 4.5 a 4.9 ilustram a variação de rendimento de destilação de ^{131}I com o tempo e a temperatura.

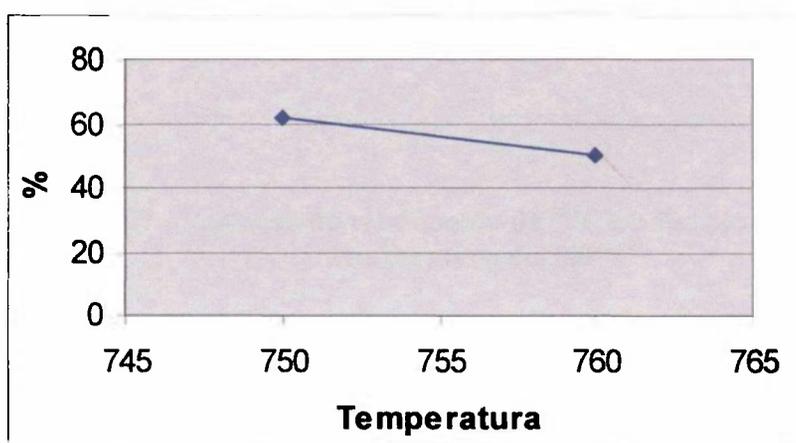


Figura 4.5 - Variação do rendimento de ^{131}I para 1 h de destilação

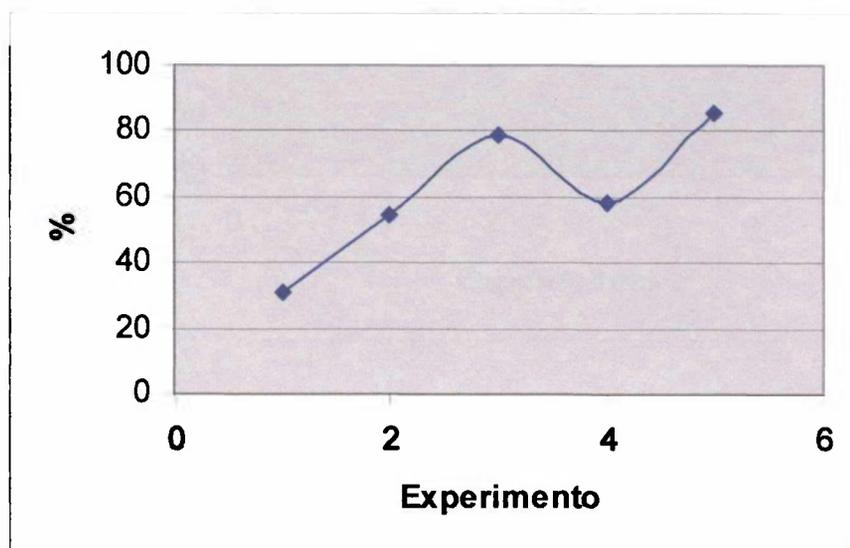


Figura 4.6 - Variação do rendimento de ^{131}I para 1 h de destilação a $750\text{ }^\circ\text{C}$

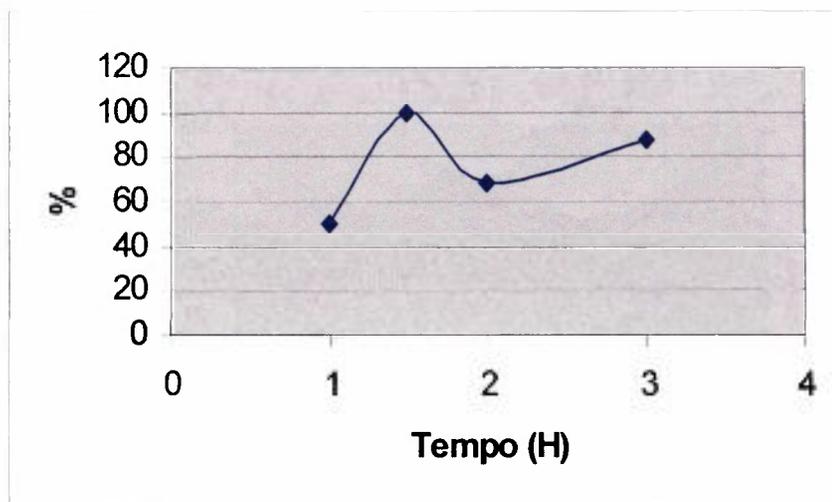


Figura 4.7 - Variação do rendimento de ^{131}I em função do tempo para temperatura de $760\text{ }^{\circ}\text{C}$

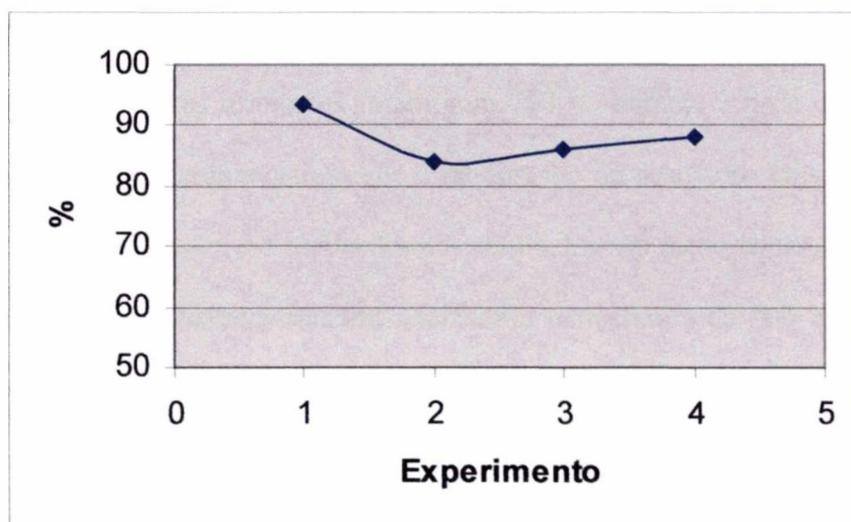


Figura 4.8 - Variação do rendimento de ^{131}I em função da temperatura de $760\text{ }^{\circ}\text{C}$ e 3 h de destilação

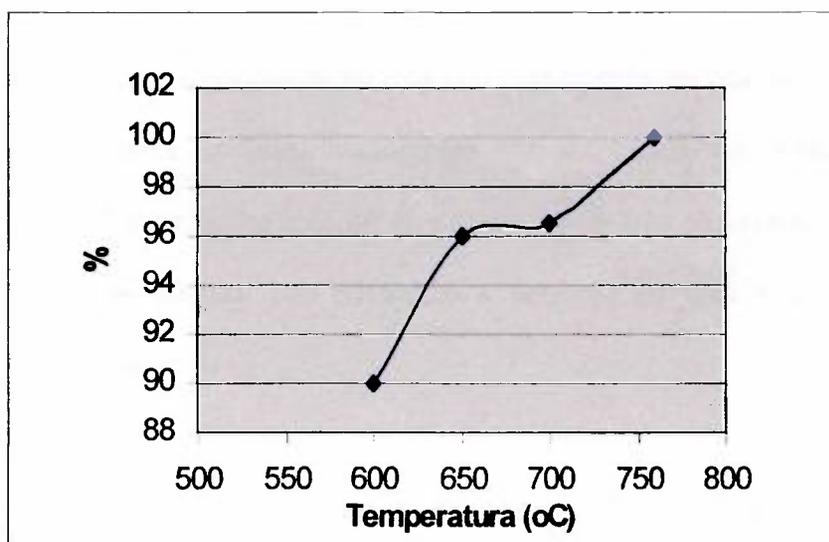


Figura 4.9 - Variação do rendimento de ^{131}I em função da temperatura de 760 °C pelo tempo de 3 h de destilação do alvo com parte na forma de pó

Observa-se que os melhores resultados foram com 760 °C durante 3 h de destilação para o alvo sinterizado. As figuras mostram que o rendimento de destilação cresce com o tempo e temperatura de destilação. As oscilações dos resultados são menores também para tempo maiores de destilação. No experimento realizado a temperatura de 800 °C a linha ficou saturada com Te, e não foi possível quantificar a adsorção de ^{131}I . Para o alvo em pó, o rendimento foi alto mesmo em temperaturas mais baixas, como 650 °C.

4.2.4.2 Variação do volume da solução absorvedora

O volume da solução absorvedora foi reduzido pela metade, ou seja, de 10 para 5 mL, em duas amostras que estão identificados com *** na Tabela 4.4. Analisando estes resultados é possível dizer que a redução do volume da solução absorvedora não afeta a adsorção do ^{131}I pela solução. Isto possibilita a obtenção de uma solução com uma concentração radioativa maior.

Com os valores de ativação e de rendimento de destilação, pode-se estimar a concentração radioativa para a produção rotineira. Para uma irradiação de 120 h a 2 MW, pode-se chegar a uma concentração de 9,62 GBq/mL (0,26 Ci/mL) para o alvo sinterizado e 11,1 GBq/mL (0,30 Ci/mL) para o alvo em pó. Se a irradiação for por 120 h a 5 MW, os valores sobem para 24,42 GBq/mL (0,66 Ci/mL) e 27,75 GBq/mL (0,75 Ci/mL), respectivamente. Estes valores são compatíveis com o necessário para a marcação de moléculas com o ^{131}I .

4.2.5.1 PUREZA RADIOQUÍMICA

A Tabela 4.5 mostra a porcentagem do ânion Γ (iodeto) presente nas soluções absorvedoras que recolhem o ^{131}I liberado durante a destilação.

Tabela 4.5 - Porcentagem de iodeto nas soluções absorvedoras em função da temperatura de destilação

IODETO (%)	TEMPERATURA DE DESTILAÇÃO (°C)
98,00	500
97,00	600
99,49	700
99,22	750
99,74	760
98,72	760
99,37	760

Este resultado mostra que independente da temperatura e tempo e mesmo utilizando oxigênio como gás de arraste a quantidade de ^{131}I na forma química de I^- analisado pela técnica de cromatografia ascendente em papel está dentro do limite aceito pela farmacopéia internacional.

4.2.5.2 PUREZA QUÍMICA

4.2.5.2.1 Espectrofotometria de Absorção Atômica

A Tabela 4.6 demonstra os valores de absorbância com seus erros para as soluções padrões de telúrio e a seguir está representado na figura 4.10 a curva de calibração nas concentrações estabelecidas.

Tabela 4.6 - Medidas das soluções padrão de telúrio

CONCENTRAÇÃO (ppm)	ABSORBÂNCIA	ERRO %
1	0,0142	0,70
3	0,0253	0,40
5	0,0333	0,90
10	0,0577	
20	0,1107	0,43

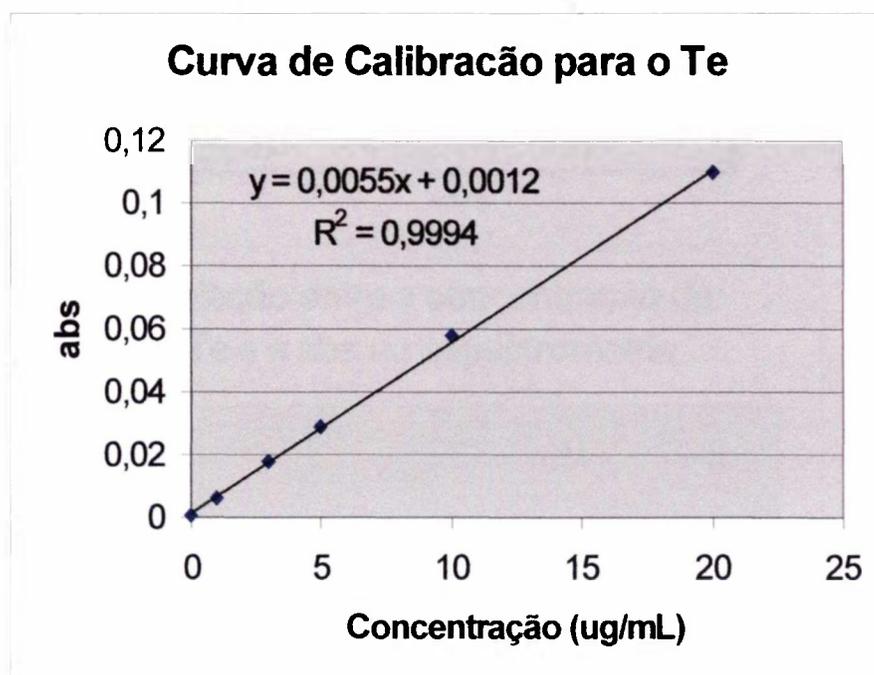


Figura 4.10 - Curva de calibração para o telúrio por espectrofotometria de absorção atômica

4.2.5.2.1 Espectrofotometria de ultra-violeta/visível

A Tabela 4.7 mostra os valores de absorvância para as soluções padrões de telúrio e a seguir está representada na figura 4.11 a curva de calibração nas concentrações estabelecidas.

Tabela 4.7 - Medidas de absorvância do telúrio em diversas concentrações por Espectrofotometria de ultra-violeta/visível

CONCENTRAÇÃO (ppm)	ABSORVÂNCIA
1	0,002
3	0,030
5	0,052
10	0,136
20	0,313

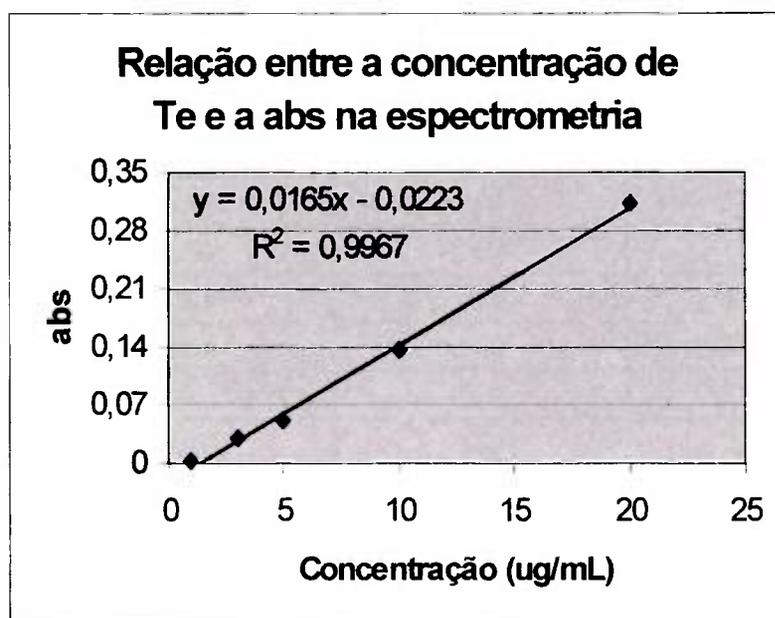


Figura 4.11 - Curva de Calibração para o Telúrio por espectrofotometria ultra-violeta/visível

Os resultados de algumas das amostras analisadas estão descritos na Tabela 4.8. Pode-se observar que as primeiras quatro amostras analisadas apresentaram concentração de telúrio abaixo do nível determinado pela farmacopéia internacional, por outro lado as outras amostras apresentaram nível acima do aceito para liberação. Isto se deve ao fato de que estas amostras foram produzidas após o conserto da vidraria e troca do sistema de destilação. Após esta troca da vidraria o borbulhamento de gás de arraste aumentou com relação as primeiras amostras. Com pequena diluição os valores diminuirão até o limite. Pode-se ainda observar uma tendência de aumento de quantidade de Te com o aumento do tempo e temperatura de destilação.

Tabela 4.8 - Medidas da concentração do telúrio presentes nas soluções absorvedoras em função da temperatura e do tempo

CONCENTRAÇÃO (ppm)	TEMPERATURA (°C)	TEMPO (h)
0,95	750	1
4,51	750	1
5,32	760	1
6,54	760	1
12,2	760	3
10,2	760	3
0	760	2
9,70	760	2

4.2.5.3 PUREZA RADIONUCLÍDICA

Para exemplificar a pureza radionuclídica do ^{131}I absorvido na solução de hidróxido de sódio diluído a Tabela 4.9 mostra as energias obtidas pela análise no detetor de germânio hiperpuro de uma amostra, que só mostram as energias γ relativas ao decaimento do ^{131}I .

Tabela 4.9 - Relação de energias obtidas da análise do ^{131}I produzido

ENERGIA (keV)	RADIONUCLÍDEO
83,78	^{131}I
286,47	^{131}I
364,25	^{131}I
366,94	^{131}I
639,67	^{131}I
726,00	^{131}I

Estes resultados mostram que a quantidade de Te presente é muito baixa, não aparecendo nenhum isótopo de Te nas análises. O único possível contaminante de ^{131}I , o ^{129}I , é emissor β^- , e sua expectativa de produção é muito baixa.

4.2.5.4 Variação do pH da Solução Absorvedora

O pH das soluções finais nos frascos que recolhem o ^{131}I liberado manteve-se no valor 11. Este valor se encontra no limite de aceitação recomendado pela farmacopéia internacional.

4.2.5.5 Marcação de Molécula Orgânica

O rendimento de marcação do hipuran, pelo grupo de moléculas marcadas do Centro de Radiofarmácia, foi de 98%. Este valor está dentro do especificado pela farmacopéia e também dos obtidos rotineiramente no Centro de Radiofarmácia.

5- CONCLUSÕES

Foi projetado e montado um sistema para a destilação a seco do ^{131}I que se encontra operacional e aonde se consegue resultados repetitivos e confiáveis. Os resultados mostraram que as melhores condições de destilação para o alvo sinterizado são temperatura de 760°C e tempo de 3 horas. Desta maneira recupera-se mais de 80% do ^{131}I produzido, valor acima do mencionado por outros centros produtores^{19,20,21,22,25}.

Para o alvo em pó, conseguiu-se excelentes rendimentos mesmo para temperaturas mais baixas (650°C) e tempo menores (1 h). O que se deve ponderar para a escolha das condições de destilação são estes resultados e o fato da difícil manipulação do alvo em pó na cela de processamento. Os controles de processo e de qualidade desenvolvidos demonstraram a qualidade do produto final, e pode-se afirmar que a técnica já pode ser a princípio utilizada para a produção rotineira deste radioisótopo, necessitando ainda da otimização de alguns parâmetros.

Apesar do grande número de problemas experimentais, como quebra de vidraria, montagem, descontaminação da cela e da vidraria, interrupção das irradiações no reator, pode-se afirmar que os objetivos foram alcançados. A aplicação deste trabalho é imediata, abrindo a possibilidade de atender parte da demanda nacional deste radioisótopo importante para a classe médica, trazendo uma economia de divisas para o país e um domínio de tecnologia. Segue como sugestão o estudo de otimização de outras variáveis, como tipo e fluxo de gás de arraste, além de melhorias no conjunto de destilação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. STOCKLIN, G.; QAIM, S.M.; ROSCH, F. The Impact of Radioactivity on Medicine. **Radiochimica Acta**, v. 70/71, p. 249-272, 1995.
2. SAHA, G.B. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. **Springer**, Fourth Edition, 1998.
3. MORAES, V. *Desenvolvimento de um Método de Preparação de um Traçador de Estanho, o ^{117m}Sn , a Partir da Irradiação de Estanho Natural com Feixe de Prótons do Ciclotron do IPEN*. 2000, Dissertação (mestrado), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo.
4. COMET, M.; VIDAL, M. Radiopharmaceutiques - Chimie des Radiotraceurs et Applications Biologiques. **Grenoble Sciences**, 1998.
5. HAISSINSKY, M.; ADLOFF, J.P. Radiochemical Survey of the Elements. **Elsevier**, p. 66-68, 1965.
6. BARBOZA, M.F.; "Labeling and Control of ^{123}I -MIBG", **Workshop sobre produção e utilização de ^{123}I , patrocinado pela IAEA, realizado em 2001**.
7. MERCED, P. G. O. *Diseno y Construccion de un Prototipo para la Destilacion de ^{131}I por Via Seca*. 1993, Dissertação (mestrado). México.
8. ITAWI, R.K.; JALIL, M. Separation of Iodine with 2-Mercaptobenzotiazole in Chloroform. **Radiochimica Acta**, v. 60, n. 2/3 p. 133-135, 1993.
9. SAKURAI, T.; IZUMO, M.; TAKAHASHI, A.; KOMAKI, Y. Behavior of Iodine 131 in Dissolution of Irradiated Uranium Dioxide. **J. Nucl. Sci. Techn.**, n. 24/11, p. 931-936, 1987.
10. MONDINE, A. V.; MARQUÊS, R. O. Separacion de Yodo-131 del Molibdenio-99 y Rutênio 193. **Anais da XIII Reunião Científica**, p. 325-329 (1985).
11. KAHN, M.; FREEDMAN, A.J.; SHULTZ, C.G. Distillation of Carrier-free Iodine-131 activity. **Nucleonics**, v. 12, n. 7, p. 73-75, 1954.
12. MEINKE, W.W.; **AECD-3084**, p. 21, (1951), apud referência 32.
13. SILVA, C. P. G.; RAMANIAH, V. M. Preparação do ^{131}I a partir do Telúrio Elementar Irradiado. **Publicação IEA**, SR- 110, 1965.
14. MURTHY, T.S.; NAIR, V.C. A Improved Method for the Production of Iodine-131 from Pile Irradiated Tellurium. **Indian J. Chem.**, v. 5, p. 337-339, 1967.

15. DJOJOSUBROTO, H. C. The effect of Chlorine in the Radiochemical Separation of ^{131}I . **At. Indones.** v. 1, n. 1/-2, p. 2-5, 1975.
16. MONTESA, E. F. Production of Iodine by the Wet Distillation of Tellurium Dioxide. **Philipp. Nucl. J.**, p. 262-267, 1975.
17. BONZA, K. K.; HALLABA, E. Modified Method for the Production of Iodine-131. **Isotopenpraxis**, v. 8, n. 11, p. 284-286, 1975.
18. MAKY, Y. A Study on the Separation and Distribution of the Chemicals Forms of ^{131}I Produced from Thermal Neutron Irradiation Tellurium Compounds by Thin Layer Chromatography. **J. Radioan. Chem.**, v. 27, n. 1, p. 33-35, 1975.
19. SHIKATA, E. A New Target Material for the Production of ^{131}I . **J. Nucl. Scien. Techn.**, v. 7, p. 481-483, 1970.
20. SHIKATA, E.; AMANO, H. Production of Radioactive Iodine. **JP Pat 33320/B/**, 1973.
21. SHIKATA, E.; AMANO, H. Dry Distillation of Radioactive Iodine-131 from Several Tellurium Compounds. **J. Nucl. Scien. Techn.**, v. 10, n. 2, p. 80-88, 1973.
22. PRAKONGVONG, P. A Study on the Separation of Iodine from Neutron Irradiated Tellurium Compounds by the Method of Dry Distillation. Catalogo de teses da universidade Bangkok Chulalongkorn, p. 75, 1978. Tailândia.
23. Preparação de Radioisótopos para uso em Medicina Nuclear no IPEN-CNEN/SP, **Proceedings XI- Simpósio Anual da Academia de Ciências do Estado de São Paulo**, v. 1, p. 358, 1986. São Paulo.
24. SILVA, C. P. G. *Produção de Iodo-131 em Reatores de Pesquisa a Partir de Telúrio Elementar*. 1970, Dissertação (mestrado), Instituto de Energia Atômica. São Paulo.
25. SHIKATA, E.; AMANO, H. Novel Method of Producing Radioactive Iodine. **US Pat 3988691/A**, 1976.
26. SILVA, C. P. G. Produção de Radioisótopos para uso em Medicina Nuclear no IPEN-CNEN/SP; **Publicação interna**.
27. EUROPEAN PHARMACOPEIA, 3RD Edition, 1977.
28. The United States pharmacopeia XXIII, 1995.
29. ARCAL XV - Manual de Protocolos de Calidad de Radiofarmacos; ARCAL XV, Produccion Y Control de Radiofarmacos, p. 58-60, 1999.
30. OWUNWANNE, A. ; PATEL, M.; SADEK S. The Handbook of Radiopharmaceuticals; **Chapman & Hall Medical**, 1998.

31. FRIES, J.; GETROST, H. Organic Reagents for Trace Analysis. **MERCK**, p. 348-350, 1977.
32. ROVNIJ, N. CRESPO, F.Z.; KRONRAD, L; JRADILEK, P. La Preparacion de Radiofarmacos com Radionuclidos de Iodo. Un Método rápido de Producción de Ácido o-Iodohippúrico-¹³¹I. **Ver. Club Med.**, v. 24, p. 884-897, 1985.
33. ERDTMANN, G.; SOYKA, W. The gama-ray lines of Radionuclides, Ordered by Atomic and Mass Number. **J. Radion. Chem.**, v. 26, p. 469-476, 1975.
34. LADDICOTE, G.W. The Radiochemistry of Tellurium. **Subcomitte on Radiochemistry National Academy of Sciences - National Research Concil**, p. 6-7, 1961.