



**AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO**

**DESENVOLVIMENTO DE NOVO MÉTODO DE PRODUÇÃO  
DE  $^{111}\text{In}$  A PARTIR DA IRRADIAÇÃO  
DE Cd COM PRÓTONS**

**LUCIANA FARIAS DE LION**

**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  
2002**

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

DESENVOLVIMENTO DE NOVO MÉTODO DE PRODUÇÃO DE  $^{111}\text{In}$  A PARTIR  
DA IRRADIAÇÃO DE Cd COM PRÓTONS



LUCIANA FARIAS DE LION

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

2002

Ao meu pai Armando, a minha  
irmã Leila e ao meu querido Cristiano,  
pelo apoio e compreensão.

## AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, pela oportunidade concedida para a realização deste trabalho.

À Dra. Constância Pagano Gonçalves da Silva, gerente do Centro de Radiofarmácia, por tornar possível este trabalho.

À FAPESP, por acreditar na importância deste trabalho e pelo apoio financeiro concedido.

Ao Dr. João Alberto Osso Junior, pela orientação deste trabalho, pela dedicação, paciência e otimismo prestados, por todos os conhecimentos transmitidos e pela sincera amizade.

À colega Liliane Landini, pela revisão do texto, auxílio na formatação do trabalho e companheirismo.

Aos funcionários do Ciclotron pelos serviços prestados.

Aos meus amigos Dora Alice F. Campos, Raquel Bassi, Mauricio Franzin, Lídia Nápole e Paulo Almeida pelo apoio e incentivo nas horas difíceis.

À minha amiga Salete Aparecida Nocetti, pelo auxílio na elaboração das figuras deste trabalho, pelo incentivo e companheirismo demonstrados.

Aos meus familiares, pela compreensão, paciência e incentivo transmitidos.

Às colegas do Centro de Radiofarmácia, Vanessa Moraes, Renata Corrêa Nieto, Tatiana Lavinhas, Carla Dias e Patrícia Martins, pela troca de experiências e conhecimentos, pela amizade e companheirismo.

Aos colegas Nestor Conceição, Renato Benvenuti e Luiz Alberto, pela convivência harmoniosa.

A todos os funcionários do Centro de Radiofarmácia por contribuírem, de alguma maneira, para a realização deste trabalho.

Aos funcionários da Biblioteca pelos serviços prestados.

A todos aqueles que, de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

# DESENVOLVIMENTO DE NOVO MÉTODO DE PRODUÇÃO DE $^{111}\text{In}$ A PARTIR DA IRRADIAÇÃO DE Cd COM PRÓTONS

LUCIANA FARIAS DE LION

## RESUMO

O  $^{111}\text{In}$  ( $t_{1/2} = 2,83$  d) apresenta características favoráveis para uso em Medicina Nuclear, sendo um dos radioisótopos de interesse da classe médica brasileira. O  $^{111}\text{In}$  decai 100% por captura eletrônica, emitindo fótons de energia de 171,28 e 245,38keV, os quais estão na máxima faixa de eficiência de detecção dos equipamentos usados para obtenção de diagnósticos. O  $^{111}\text{In}$  tem sido amplamente utilizado na marcação de biomoléculas diversas, como os anticorpos monoclonais e peptídeos, para localização de tumores. Um novo método de produção de  $^{111}\text{In}$  foi desenvolvido a partir da irradiação de Cd com prótons. A reação escolhida,  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$ , apresenta rendimentos apropriados para uma produção rotineira com uso de alvos de Cd enriquecidos. O trabalho foi desenvolvido com uso de Cd natural e os alvos de Cd foram preparados por eletrodeposição de uma solução de  $\text{CdSO}_4$  em suporte de cobre niquelado. As irradiações foram feitas nos Ciclotrons *CV-28* e *Cyclone 30* do IPEN-CNEN/SP. A separação química foi feita pela técnica de difusão térmica, na qual os alvos de Cd irradiados são aquecidos até 300°C. Após o aquecimento, os alvos foram imersos em ácido acético glacial para extração do  $^{111}\text{In}$  e a solução recolhida foi purificada em resina aniônica. A solução final de  $^{111}\text{In}$  apresentou pureza química e radionuclídica apropriadas para uso em Medicina Nuclear. O principal contaminante radionuclídico encontrado foi o  $^{114\text{m}}\text{In}$  ( $t_{1/2} = 49,5$  d), produzido da ativação do Cd natural. Este trabalho mostra um novo método de produção de  $^{111}\text{In}$ , no qual a separação química foi feita por uma técnica não-destrutiva do alvo, de fácil automação, com pureza e rendimentos adequados para a produção rotineira no IPEN-CNEN/SP.

# DEVELOPMENT OF A NEW METHOD FOR $^{111}\text{In}$ PRODUCTION THROUGH THE IRRADIATION OF Cd WITH PROTONS

LUCIANA FARIAS DE LION

## ABSTRACT

$^{111}\text{In}$  ( $t_{1/2} = 2.83$  d) has favourable characteristics for its use in Nuclear Medicine and it is one of radioisotopes of interest of Brazilian physicians.  $^{111}\text{In}$  decays 100% by electron capture with emission of gamma rays of 171.28 and 245.38keV that are in the maximum detection range of equipment used for diagnosis.  $^{111}\text{In}$  has been broadly used in molecules labelling such as monoclonal antibodies and peptides for tumour localization. A new method of  $^{111}\text{In}$  production was developed through the irradiation of Cd with protons. The chosen nuclear reaction,  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$ , has suitable yields for a routine production by using an enriched Cd target. This work was done with natural Cd targets that were prepared by electroplating of  $\text{CdSO}_4$  solution in a copper/nickel backing. The irradiations were made at *CV-28* and *Cyclone 30* Cyclotrons at IPEN-CNEN/SP. Chemical separation was performed by thermal diffusion technique in which the irradiated targets were heated up to 300°C. Then, the irradiated targets were immersed in acetic acid for extraction of  $^{111}\text{In}$  and the collected solution was purified in anionic resin. The final solution of  $^{111}\text{In}$  presented appropriated chemical and radionuclidic purities for its use in Nuclear Medicine.  $^{114\text{m}}\text{In}$  ( $t_{1/2} = 49.5$  d) was the main radionuclid impurity produced by activation of natural Cd. This work presents a new method for production of  $^{111}\text{In}$ , where the chemical separation was done by a non-destructive technique of the target that can be easily automated and finally, it has purities and yields suitable for routine production at IPEN-CNEN/SP.

## SUMÁRIO

	Página
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO .....</b>	<b>01</b>
1. Introdução .....	01
1.1. Medicina Nuclear .....	01
1.2. Técnicas de Diagnóstico <i>In Vivo</i> .....	04
1.2.1. Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) .....	06
1.2.2. Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) .....	<b>07</b>
1.3. Terapia .....	08
1.3.1. Teleterapia .....	09
1.3.2. Braquiterapia .....	09
1.3.3. Fontes não-seladas (Injetáveis) .....	10
1.3.3.1. Decaimento alfa e uso de emissores $\alpha$ em Terapia .....	10
1.3.3.2. Decaimento beta e uso de emissores $\beta$ em Terapia .....	10
1.3.3.3. Emissores de elétrons Auger de baixa energia .....	14
1.4. Produção de Radioisótopos .....	14
1.4.1. Produção de radioisótopos em reatores nucleares .....	15
1.4.2. Produção de radioisótopos em aceleradores .....	18
1.4.2.1. Bombardeamento de alvos por partículas carregadas e fenômenos envolvidos .....	18
1.4.2.2. Radioisótopos produzidos em aceleradores .....	20
1.4.2.3. Preparo de alvos para irradiação .....	24
1.5. Índio-111 .....	25
1.5.1. Características do $^{111}\text{In}$ .....	25
1.5.2. Química do Índio .....	25
1.5.3. Aplicações do $^{111}\text{In}$ .....	26
1.6 Métodos de produção de $^{111}\text{In}$ .....	27
1.6.1. Reações de produção .....	27
1.6.2. Revisão de métodos de produção de $^{111}\text{In}$ .....	30
1.6.3. Revisão de métodos de separação química .....	33
1.6.3.1. Separação química Cd-In .....	33
1.7. Situação no IPEN .....	36



<b>CAPÍTULO 2: OBJETIVO .....</b>	<b>38</b>
<b>CAPÍTULO 3: MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>
3.1. Infra-Estrutura e Equipamentos .....	39
3.2. Preparo do Alvo de Cd por Eletrodeposição .....	40
3.2.1. Cuba de eletrodeposição .....	40
3.2.2. Preparo de alvos para irradiação no Ciclotron CV-28 .....	41
3.2.2.1. Preparo do eletrólito (CdSO <sub>4</sub> ) .....	41
3.2.2.2. Experimentos de eletrodeposição .....	41
3.2.3. Preparo de alvos para irradiação no <i>Cyclone 30</i> .....	41
3.2.3.1. Preparo do eletrólito (CdSO <sub>4</sub> ) .....	42
3.2.3.2. Experimentos de eletrodeposição .....	42
3.3. Irradiações .....	42
3.3.1. Irradiações no Ciclotron CV-28 e medida do rendimento de produção de <sup>111</sup> In na ativação de Cd natural .....	<b>44</b>
3.3.2. Irradiações no <i>Cyclone 30</i> e medida do rendimento de produção de <sup>111</sup> In na ativação de Cd natural .....	46
3.4. Separação Química Cd- <sup>111</sup> In .....	46
3.4.1. Extração do <sup>111</sup> In dos alvos de Cd pela técnica da difusão térmica .....	46
3.4.2. Purificação em resina de troca iônica .....	47
3.4.2.1. Preparação da resina de troca iônica .....	47
3.4.3. Estudo da solubilidade dos suportes de Cu e Cu niquelado, na separação química .....	47
3.4.4. Estudo da solubilidade dos alvos de Cd eletrodepositados na separação química .....	48
3.4.5. Separação química do <sup>111</sup> In, de alvos de Cd irradiados no Ciclotron CV-28 .....	49
3.4.6. Separação química do <sup>111</sup> In de alvos de Cd irradiados no <i>Cyclone 30</i> .....	50
3.5. Controle de Qualidade .....	50
3.5.1. Pureza Química .....	50
3.5.1.1. Preparo das soluções padrões de Cd .....	51
3.5.1.2. Preparo das soluções padrões de Cu .....	51

3.5.1.3. Preparo das soluções padrões de Ni .....	51
3.5.2. Pureza Radioquímica .....	51
3.5.2.1. Procedimento .....	52
3.5.3. Pureza Radionuclídica .....	52
3.6. Recuperação dos alvos .....	52
<b>CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>53</b>
4.1. Preparo do Alvo de Cd por Eletrodeposição .....	53
4.1.1. Preparo de alvos para irradiação no Ciclotron CV-28 .....	53
4.1.2. Preparo de alvos para irradiação no <i>Cyclone 30</i> .....	55
4.2. Irradiações .....	56
4.2.1. Irradiações no Ciclotron CV-28 e medida de rendimento de produção de $^{111}\text{In}$ na ativação de Cd natural .....	56
4.2.2. Irradiações no <i>Cyclone 30</i> e medida de rendimento de produção de $^{111}\text{In}$ na ativação de Cd natural .....	60
4.3. Separação Química Cd- $^{111}\text{In}$ .....	61
4.3.1. Estudo da solubilidade dos suportes de Cu e Cu niquelado, na separação química .....	61
4.3.2. Estudo da solubilidade dos alvos de Cd eletrodepositados na separação química .....	62
4.3.3. Separação química do $^{111}\text{In}$ , de alvos de Cd irradiados no Ciclotron CV-28 .....	63
4.3.4. Separação química do $^{111}\text{In}$ , de alvos de Cd irradiados no <i>Cyclone 30</i> .....	66
4.4. Controle de Qualidade .....	67
4.4.1. Pureza Química .....	67
4.4.2. Pureza Radioquímica .....	68
4.4.3. Pureza Radionuclídica .....	68
4.5. Recuperação dos alvos .....	68
<b>CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES .....</b>	<b>69</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>71</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. MEDICINA NUCLEAR

A Medicina Nuclear é a modalidade da Medicina que utiliza a radioatividade para diagnosticar e tratar doenças.<sup>1</sup> Os radiofármacos empregados em técnicas de Medicina Nuclear contêm, em sua estrutura, uma molécula, que direciona o radioisótopo para o órgão ou tecido em estudo e um radionuclídeo, que pode emitir radiação gama ou beta. Para uso em diagnósticos, o radioisótopo deve ser emissor gama, pois é penetrante e pode ser detectado externamente. Para fins de tratamento são preferidos os emissores beta, os quais podem causar destruição localizada de tecidos.

O desenvolvimento da Medicina Nuclear está principalmente relacionado com as descobertas no campo da radioatividade, mas, também, com outros campos de conhecimento, como a Física e a Computação. A TAB.1.1 lista os acontecimentos importantes na história da Medicina Nuclear.

TABELA 1.1 - Datas importantes na História da Medicina Nuclear<sup>2</sup>

Data	Fato
1896	Henri Becquerel descobriu a radioatividade observando raios misteriosos emitidos do urânio
1897	Marie Curie nomeou os raios descobertos por Becquerel como radioatividade
1901	Henri Alexandre Danlos e Eugene Bloch utilizaram o rádio em uma lesão de pele causada pela tuberculose
1903	Alexander Graham Bell sugeriu a utilização de rádio em tumores
1913	Frederick Proescher publicou o primeiro estudo com uso intravenoso de rádio para terapia de várias doenças
1924	Georg de Hevesy, J.A. Christiansen and Sven Lomholt realizaram o primeiro estudo com radiotraçador ( $^{210}\text{Pb}$ e $^{210}\text{Bi}$ )
1932	Ernest O. Lawrence and M. Stanley Livingston publicaram o primeiro artigo com título de "Production of high speed light ions without the use

- of high voltages”; um marco na produção de radionuclídeos em larga escala
- 1936 John H. Lawrence, realizou a primeira aplicação terapêutica de um radionuclídeo artificial ( $^{32}\text{P}$ ) para tratar leucemia
- 1937 John Livingood, Fred Fairbrother e Glenn Seaborg descobriram o  $^{59}\text{Fe}$ . John Livingood e Glenn Seaborg descobriram o  $^{131}\text{I}$  e o  $^{60}\text{Co}$
- 1939 Emilio Segrè e Glenn Seaborg descobriram o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$
- 1940 A fundação Rockefeller inaugurou o primeiro ciclotron, dedicado à produção de radioisótopos para fins biomédicos, na Universidade de Washington, em Saint Louis
- 1946 Samuel M. Seidlin, Leo D. Marinelli e Eleanor Oshry trataram um paciente com câncer na tireóide utilizando  $^{131}\text{I}$
- 1947 Benedict Cassen usou o iodo radioativo para determinar se um certo nódulo na tireóide acumula ou não o iodo, diferenciando nódulos benígnos e malignos
- 1946 *Oak Ridge Laboratories* iniciaram a distribuição de radioisótopos
- 1950 K. R. Crispell e John P. Storaasli usaram a albumina marcada com  $^{131}\text{I}$  para obter imagens da circulação sanguínea no coração
- 1951 O *FDA* (Food and Drug Administration) aprovou o uso de  $\text{Na}^{131}\text{I}$  em pacientes de tireóide. Foi o primeiro radiofármaco com aprovação do *FDA*
- 1953 Gordon Brownell e H. H. Sweet construíram um detector de pósitrons baseado na detecção da aniquilação e contagem de fótons coincidentes
- 1954 David Kuhl inventou um sistema fotográfico para imagens obtidas por radionuclídeos. Este advento direcionou a Medicina Nuclear para o ramo da radiologia
- 1955 Rex Huff mensurou *output* cardíaco em um paciente, usando a albumina marcada com  $^{131}\text{I}$
- 1958 Hal Anger inventou a câmara de cintilação para visualização em exames dinâmicos
- 1960 Louis G. Stang Jr. e Powel Jim Richards anunciaram o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  em geradores disponíveis para compra pelo *Brookhaven National*

- Laboratory*. O  $^{99m}\text{Tc}$  ainda não tinha sido usado em Medicina Nuclear
- 1962 David Kuhl introduziu a técnica de tomografia. Este método ficou conhecido depois por SPECT e PET
- 1963 O *FDA* listou as novas exigências para o uso de radiofármacos, regulamentadas pela Comissão de Energia Atômica. Henry Wagner usou pela primeira vez agregados de albumina marcados para visualização do pulmão em pessoas normais e em pacientes com embolia pulmonar
- 1969 C. L. Edwards reportou estudos de concentração de  $^{67}\text{Ga}$  em tumores. Em 1970, o *FDA* anunciou que iria retirar as restrições e começar a regulamentar o uso dos radiofármacos
- 1971 A Associação Médica Americana reconheceu oficialmente a Medicina Nuclear como uma especialidade médica
- 1973 H. William Strauss introduziu a imagem cardíaca com condições de *stress*
- 1976 John Keyes desenvolveu a primeira câmera SPECT. Ronald Jaszczak desenvolveu a primeira câmara SPECT plana
- 1978 David Goldenberg usou anticorpos marcados para obter imagens de tumores
- 1981 J. P. Mach utilizou anticorpos monoclonais marcados para visualização de tumores
- 1982 Steve Larson e Jeff Carrasquillo trataram pacientes de câncer utilizando anticorpos monoclonais marcados com  $^{131}\text{I}$
- 1989 O *FDA* aprovou o primeiro radiofármaco emissor de pósitron ( $^{82}\text{Rb}$ ) para visualização do miocárdio
- 1992 O *FDA* aprovou o primeiro anticorpo monoclonal para visualização de tumores

Atualmente, a Medicina Nuclear é uma especialidade bastante utilizada. Estima-se que 10 a 12 milhões de pessoas são submetidas a tratamento ou diagnóstico por procedimentos de Medicina Nuclear, por ano, nos Estados Unidos.<sup>3</sup> É a única técnica que fornece informações estruturais e de funcionamento dos órgãos e está entre os mais seguros procedimentos em Medicina.

O uso clínico de substâncias radioativas, para obtenção de diagnósticos *in vivo*, pode ser dividido em duas categorias distintas:

1. Detecção externa de raios gama emitidos de dentro do corpo do paciente, após administração do radiofármaco, por ingestão ou injeção, com objetivo de construir uma imagem com base na distribuição da radioatividade;
2. O estudo compartimental no corpo humano após a injeção ou ingestão de um radiofármaco, com intuito de determinar o tamanho de determinadas regiões do corpo ou, ainda, a taxa de circulação de uma certa substância dentro do organismo.

Existe ainda uma outra categoria de diagnóstico, chamado de técnica *in vitro*, pela qual é feita análise de fluidos corporais, em laboratório, com auxílio de um radionuclídeo. Este tipo de teste é conhecido como radioimunoensaio.<sup>4</sup>

Embora, em muitas análises, a injeção intravenosa do radionuclídeo no paciente possa ser feita em forma de uma solução salina estéril, muitos exames necessitam do uso de um radiofármaco, ou seja, uma molécula marcada com o radionuclídeo, a qual terá uma afinidade pelo órgão de interesse.

## 1.2. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO *IN VIVO*

Os testes *in vivo* requerem o uso de um radioisótopo que emitirá fótons ou pósitrons, para serem detectados externamente por instrumentos adequados. Atualmente, as técnicas de maior interesse para diagnóstico em Medicina Nuclear são a Tomografia por Emissão de Pósitrons (conhecida pela sigla inglesa PET) e a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (conhecida pela sigla inglesa SPECT).

Os radionuclídeos utilizados para obtenção de imagens devem atender as seguintes características:

1. Não emitir partículas alfa ou beta, pois causam maior dano ao tecido, são facilmente barradas e não serão detectadas para a construção da imagem;

2. Decair por Emissão de Póstrons (PET) e Captura eletrônica ou Transição Isomérica (SPECT);
3. A energia dos fótons emitidos deve estar entre 30 e 300 keV, para uma ótima eficiência de detecção, como mostra a FIG.1.1;
4. Deve ter uma meia-vida física de poucas horas e compatível com o tempo necessário para o exame, evitando assim que o paciente receba uma dose alta de radiação;
5. Deve ter alta atividade específica (Bq/g);
6. Deve ser facilmente produzido, com preços acessíveis e prontamente disponíveis para uso em Medicina Nuclear.

Além disso, para uso em Medicina Nuclear como radiotraçador, é importante que o radioisótopo apresente pureza radionuclídica, ou seja, não contenha outros tipos de radioisótopos que não o desejado, deve apresentar-se na forma química apropriada para a sua aplicação (pureza radioquímica) e, por último, a pureza química, isto é, sem a presença de contaminantes químicos como metais, ou caso existam, os mesmos devem estar abaixo dos limites permissíveis, para uso como radiofármacos primários ou na produção de moléculas marcadas.

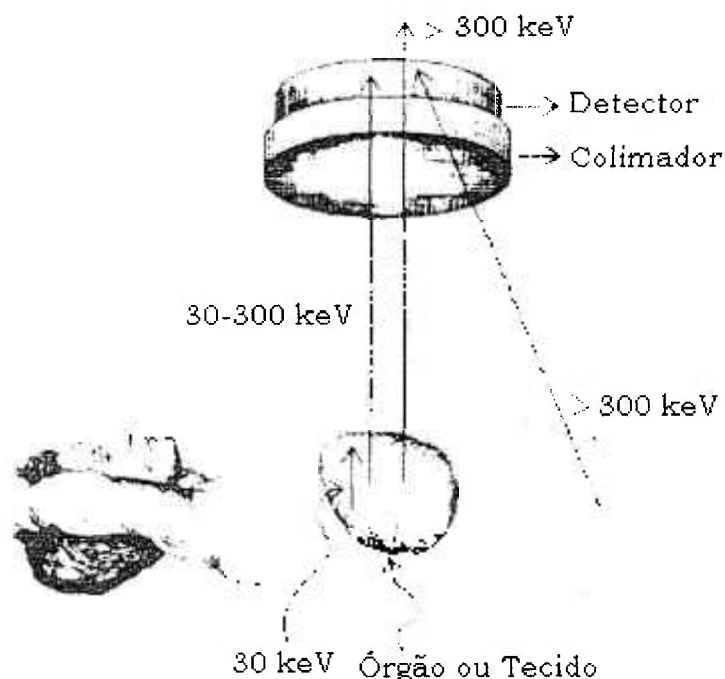


FIGURA 1.1 - Esquema de detecção de fótons em diagnóstico *in vivo*

### 1.2.1. Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)

No decorrer da passagem pela matéria, os pósitrons, assim como os elétrons, perdem parte de sua energia cinética após causar excitação de elétrons externos presentes na matéria, ionização e ainda por *bremstrahlung*, ou seja, o freamento da radiação pela matéria. Após perder a maior parte de sua energia cinética, o pósitron interage com um elétron, de maneira que a massa das duas partículas é convertida em radiação eletromagnética, na forma de dois fótons de 511 keV de energia, emitidos em direções opostas. Esse fenômeno é conhecido como aniquilação pósitron-elétron e serve de base para a técnica de diagnóstico PET, onde os pósitrons emitidos por radionuclídeos são aniquilados produzindo fótons que serão detectados. A medida da radiação é feita levando-se em conta a energia do fóton transferida para excitar os elétrons dentro do detector. Na maioria dos equipamentos de PET, utilizam-se cintiladores para detecção da radiação. O cintilador é normalmente constituído de um cristal que produz luz pela influência da radiação incidente, acoplado a um tubo fotomultiplicador que converte a luz em pulsos eletrônicos.<sup>5</sup>

Em geral, os sistemas PET são constituídos de detectores múltiplos, variando de dois a oito detectores posicionados em forma de círculo ao redor do paciente. Cada detector é conectado a um detector oposto por um sistema de coincidência e dessa forma, todas as contagens coincidentes são adquiridas simultaneamente por um computador, para a construção da imagem.<sup>6</sup> A FIG.1.2 apresenta um diagrama de um sistema PET, que usa 4 pares de detectores.

A técnica PET emprega radionuclídeos emissores de pósitrons, como por exemplo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{18}\text{F}$ .



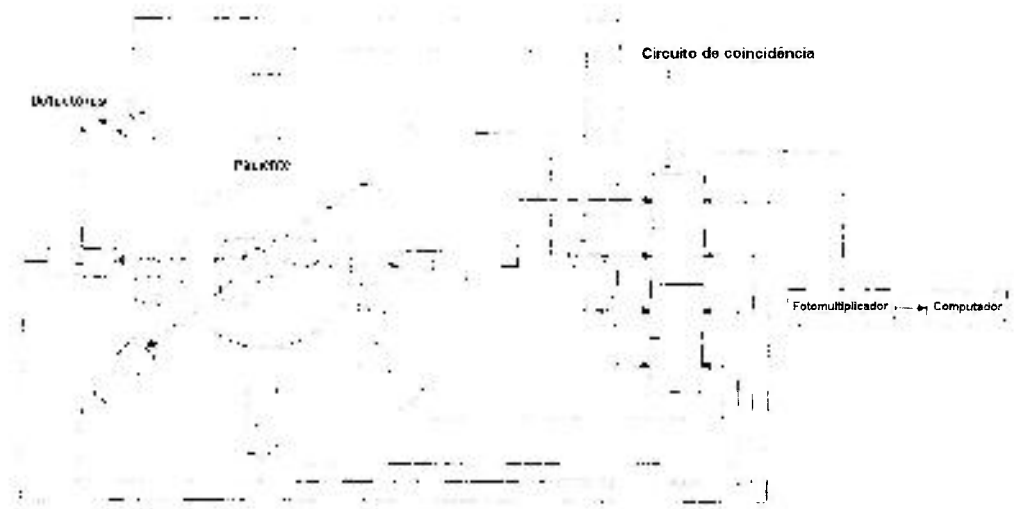


FIGURA 1.2 - Diagrama de um sistema PET, com 4 pares de detectores coincidentes (1 e 1', 2 e 2', 3 e 3', 4 e 4') ligados a um sistema de tratamento de dados

### 1.2.2. Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT)

A Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único, ou simplesmente SPECT, utiliza radionuclídeos emissores de radiação gama, como o  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  e o  $^{111}\text{In}$ . A técnica SPECT tem por objetivo determinar a distribuição de radionuclídeos dentre determinadas regiões do corpo, sendo que a qualidade das imagens obtidas está relacionada à especificidade dos radiofármacos empregados.

Para a construção da imagem, é necessário que os raios gama provenientes de regiões do corpo sejam colimados, como mostra a FIG.1.3. Um colimador contém aberturas paralelas múltiplas, que permitem a passagem da radiação em ângulos desejados, para a posterior interação com o cristal cintilante de  $\text{NaI}(\text{TI})$ , o qual fará a detecção da radiação. Neste detector, um colimador de chumbo é colocado em frente do cristal cintilante e, imediatamente atrás do cintilador, são posicionados tubos fotomultiplicadores ligados a circuitos eletrônicos, que determinarão a construção da imagem.<sup>7</sup>

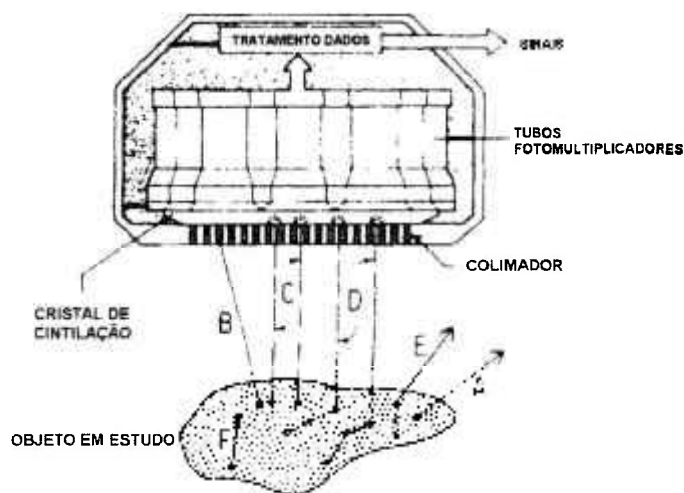


FIGURA 1.3 - Sistema de detecção em equipamento para SPECT

### 1.3. TERAPIA

O tratamento de câncer pode ser feito por cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, individualmente ou pela combinação dessas técnicas. A radioterapia emprega a radiação, que pode ser uma fonte de raios-X, como os tubos convencionais ou os aceleradores de elétrons e radionuclídeos emissores alfa, beta, gama ou elétrons Auger.

A radioterapia podem ser dividida em:

- terapia com feixe externo (Teleterapia)
- terapia com fontes radioativas seladas (Braquiterapia)
- terapia com fontes não-seladas (Injetáveis)

Os radionuclídeos utilizados em terapia com fontes não seladas (injetáveis) devem apresentar as seguintes características:<sup>8</sup>

- ser emissor de partículas (alfa, beta ou elétrons Auger);
- ter alta atividade específica;
- ter um método de produção viável e disponível.

### 1.3.1. Teleterapia

Na teleterapia, a fonte radioativa é colocada a uma certa distância da região a ser tratada e os equipamentos disponíveis podem ser de quilovoltagem, de megavoltagem ou de teleisotopoteraia. Nos equipamentos de quilovoltagem, são utilizados tubos convencionais de raios-X e a voltagem aplicada entre os eletrodos é, no máximo, 250 kV; os raios-x gerados em voltagem de 200 kV, por exemplo, são muito utilizados para tratamento de câncer da pele. Os equipamentos de megavoltagem são os aceleradores de partículas, como os aceleradores lineares de elétrons e bétatrons; são portanto, utilizados na terapia de tumores mais profundos como: pulmão, bexiga, próstata, útero, faringe, esôfago, dentre outros. Por último, nos equipamentos de teleisotopoteraia, empregam-se isótopos radioativos emissores de radiação gama, como o  $^{60}\text{Co}$  e  $^{137}\text{Cs}$ .<sup>9</sup>

### 1.3.2. Braquiterapia

Na braquiterapia, a fonte radioativa permanece em contato com o tecido a ser tratado. Alguns radionuclídeos, como  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{198}\text{Au}$ , podem ser preparados em formas de tubos, agulhas, fios metálicos, sementes, os quais poderão ser aplicados externamente, por via intracavitária ou intersticial, sendo as duas últimas formas de aplicação permanente ou temporária. Uma das vantagens da braquiterapia é a possibilidade de irradiar o tumor com dose alta e os tecidos vizinhos normais com dose mínima, menor que a dose recebida na teleterapia.<sup>9</sup> Esse tipo de tratamento é utilizado, por exemplo, no câncer ginecológico.

A radioterapia feita por fontes externas de radiação, como os aceleradores de elétrons, tem sido o principal método de tratamento de câncer por mais de 80 anos. No entanto, resulta na irradiação de tecidos normais encontrados em seu caminho. Embora a braquiterapia tenha a vantagem de administrar menor dose ao paciente, existem várias limitações de uso quanto ao local de implantação de fontes radioativas.

### 1.3.3. Fontes não-seladas (Injetáveis)

A radioterapia por injetáveis é feita pela administração interna de radionuclídeos marcados em substâncias, que após a sua injeção irão se localizar nas regiões afetadas. Os tratamentos de hipertireoidismo e câncer na tireóide são feitos com o radioiodo, desde a década de 40. Outro exemplo é o tratamento de leucemia com  $^{32}\text{P}$ , iniciado nos anos 30. Atualmente, as pesquisas em radioterapia objetivam o desenvolvimento de moléculas, como os peptídeos e os anticorpos monoclonais, para marcação com radionuclídeos, altamente específicos na localização dos tumores.<sup>8</sup> Os radionuclídeos utilizados nesta técnica podem ser emissores alfa, beta ou elétrons Auger.

#### 1.3.3.1. Decaimento alfa e uso de emissores $\alpha$ em Terapia

As partículas alfa são núcleos do átomo de hélio, o qual é constituído de dois prótons e dois nêutrons. No decaimento alfa, o número atômico do radionuclídeo é reduzido de 2 e o número de massa decresce 4 números. A emissão  $\alpha$  pode ser seguida de emissão de raios  $\gamma$ . As partículas alfa são monoenergéticas, de baixa penetração (na ordem de  $10^{-6}\text{cm}$ ) e com altas energias de transferência, quando em contato com a matéria, o que pode determinar a morte de várias células de um tumor. Embora vários emissores alfa tenham sido sugeridos para uso em Terapia, a maioria dos estudos foi feita utilizando-se o  $^{212}\text{Bi}$  ou  $^{211}\text{At}$ .

#### 1.3.3.2. Decaimento beta e uso de emissores $\beta^-$ em Terapia

O decaimento beta pode ocorrer em três situações distintas:

1. Emissão de elétrons ( $\beta^-$ ), quando existe excesso de nêutrons
2. Emissão de pósitrons ( $\beta^+$ ), quando existe excesso de prótons
3. Captura Eletrônica, quando existe deficiência de nêutrons

Quando um núcleo é rico em nêutrons, isto é, tem uma alta razão N/Z, quando comparado a um núcleo estável, ocorre a emissão de uma partícula  $\beta^-$ ,

juntamente com um antineutrino. Um antineutrino é uma partícula quase desprovida de massa e carga, sendo necessária para conservação de energia durante o processo de decaimento. No decaimento  $\beta^-$ , um nêutron (n) dá origem a um próton (p) e a uma partícula  $\beta^-$ , como mostra a reação (1.1).



Em núcleos com excesso de prótons, ou seja, uma razão N/Z menor que em núcleos estáveis, ocorre a emissão de um pósitron ( $\beta^+$ ), acompanhado de um neutrino ( $\nu$ ), o qual é a partícula oposta ao antineutrino. Após o decaimento, o nuclídeo formado tem número de massa menor em uma unidade em relação ao radionuclídeo original. O alcance dos pósitrons na matéria é pequeno e, no final de sua trajetória, se combinam com elétrons e são aniquilados, originando dois fótons de 511keV cada, em direções opostas. Dessa forma, a emissão de pósitrons apenas ocorre quando a diferença de energia entre o nuclídeo pai e o filho é maior que 1,022MeV. No decaimento  $\beta^+$ , um próton origina um nêutron após emitir um pósitron e um neutrino, conforme mostra a reação (1.2). Como a partícula  $\beta^+$  pode ser emitida com energia entre zero e a energia de decaimento, o neutrino terá a diferença de energia entre as energias de decaimento e da partícula  $\beta^+$ .



A captura eletrônica (CE) ocorre quando um núcleo apresenta uma relação N/Z menor que o núcleo estável, como alternativa ao decaimento por partículas  $\beta^+$ , quando a diferença de energia entre o nuclídeo pai e filho for menor que 1,022MeV. No entanto, alguns nuclídeos com diferença de energia maior que 1,022MeV também podem sofrer captura eletrônica. Neste decaimento, o número atômico do nuclídeo pai é reduzido de uma unidade e um elétron é capturado para ser transformado em um nêutron e um neutrino. Em geral, elétrons da camada K são preferencialmente capturados, pela sua proximidade ao núcleo e o processo pode ser chamado de captura K. Da mesma forma, quando elétrons

capturados são provenientes de camadas L, M ou N, o processo chama-se captura L, M ou N. Após a captura do elétron da camada K, a vaga é rapidamente preenchida por um elétron do nível acima ao seu e a diferença de energia entre as duas camadas será emitida em forma de raios-X característicos do nuclídeo filho. A probabilidade de decaimento por captura eletrônica se eleva com o aumento do número atômico, pois as camadas, nesses átomos, estão mais próximas do núcleo. Um exemplo de radionuclídeo que decai por captura eletrônica é o  $^{111}\text{In}$ , conforme mostra a reação (1.3). O esquema de decaimento do  $^{111}\text{In}$  está apresentado na FIG.1.4.

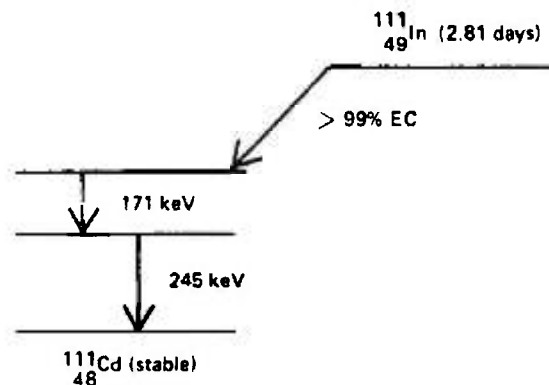


FIGURA 1.4 - Esquema de decaimento do  $^{111}\text{In}$

Existe um outro fenômeno envolvido no processo de decaimento beta ( $\beta^{-}$ ,  $\beta^{+}$  ou CE), o qual é geralmente acompanhado pela transição isomérica. Um determinado núcleo pode apresentar diversos estados excitados acima do seu nível de energia fundamental, sendo que todos esses estados excitados são chamados de estados isoméricos, que irão decair para o seu estado fundamental com meia-vida de frações de picosegundos a muitos anos. O decaimento de um estado excitado para o fundamental recebe o nome de transição isomérica (TI). Em qualquer um dos processos de decaimento beta, o nuclídeo pai pode alcançar algum dos estados isoméricos do nuclídeo filho, emitindo a partícula  $\beta$  seguida de

uma transição isomérica, sendo que a diferença de energia entre os estados será emitida em forma de raios gama. Quando os estados isoméricos são longos, recebem o nome de radioisótopos meta-estáveis. O estado meta-estável é denotado pela letra "m", como por exemplo o  $^{99m}\text{Tc}$ .

Existe ainda a possibilidade de, em vez do átomo excitado emitir raios gama, ele poderá transferir a sua energia de excitação para um elétron, preferencialmente da camada K, o qual é lançado para fora do átomo, caso a energia de excitação seja maior que a de ligação do elétron com a camada K. Esse elétron é conhecido como elétron de conversão e o processo ocorre alternativamente à emissão de raios gama na transição isomérica. O fenômeno é chamado de conversão interna. A conversão interna é seguida de emissão de raios-X característicos do elemento, como resultado do salto de um elétron de outra camada para preenchimento do orbital que o elétron de conversão ocupava.

As partículas  $\beta^-$  são particularmente importantes e muito utilizadas em Terapia na Medicina Nuclear, enquanto a emissão de pósitrons, bem como fenômenos de captura eletrônica e transição isomérica servem como base das técnicas de diagnóstico já vistas, PET e SPECT, respectivamente. Na TAB.1.2 apresentam-se alguns radionuclídeos empregados em Terapia e suas propriedades físicas.

TABELA 1.2 - Propriedades físicas de radioisótopos utilizados em Terapia<sup>e</sup>

Radionuclídeo	Meia-vida (h)	$E_{\beta \text{ máx.}}$ (MeV)
$^{32}\text{P}$	342	1,71
$^{67}\text{Cu}$	62	0,57
$^{90}\text{Y}$	64	2,27
$^{131}\text{I}$	193	0,61
$^{153}\text{Sm}$	47	0,80
$^{177}\text{Lu}$	162	0,50
$^{186}\text{Re}$	89	1,07
$^{188}\text{Re}$	17	2,12
$^{211}\text{At}$	7,2	5,87 ( $\alpha$ , 42%)
$^{212}\text{Bi}$	1,0	1,36 ( $\beta$ , 64%); 6,09 ( $\alpha$ , 36%)

### 1.3.3.3. Emissores de elétrons Auger de baixa energia

A emissão de raio-X característico, tanto na captura eletrônica como na conversão interna, pode ser substituída pela emissão de elétrons de baixa energia, os elétrons Auger. Neste caso, a diferença de energia entre as camadas envolvidas é transferida para um elétron, que será lançado para fora do átomo e denominado como elétron Auger. É um fenômeno similar à conversão interna, sendo que a ocorrência de cada um dos processos é uma questão de probabilidade. A ocorrência de emissão de raios-X é favorecida com o aumento do número atômico dos elementos.

Estudos com radioisótopos como  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$  e  $^{77}\text{Br}$ , que sofrem decaimento por captura eletrônica e podem emitir elétrons de baixa energia, na ordem de centenas de keV, marcados em pirimidinas halogenadas, foram realizados e demonstraram ser uma forma eficiente de destruição das células doentes de um tumor sem atingir as suas vizinhanças.

## 1.4. PRODUÇÃO DE RADIOISÓTOPOS

Após a experiência de Becquerel, em 1896, que iniciou as descobertas no campo da radioatividade, outros cientistas como Pierre e Marie Curie, Rutherford e Soddy fizeram contribuições na pesquisa de vários outros elementos radioativos. O trabalho destes pesquisadores provou que todos os elementos com número atômico superior a 83 são radioativos. A radioatividade artificial foi reportada em 1934 por I. Curie e F. Joliot, os quais irradiaram alvos de boro e alumínio com partículas  $\alpha$ , utilizando o polônio como fonte emissora e observaram a emissão de pósitrons dos alvos, mesmo após retirarem a fonte  $\alpha$ . Este acontecimento, somado ao fato da invenção do ciclotron e da descoberta dos nêutrons e dêutrons, facilitaram a produção de muitos radioisótopos artificiais. Atualmente, mais de 2700 radionuclídeos são produzidos em ciclotrons, reatores nucleares, geradores e aceleradores lineares. Os radioisótopos utilizados atualmente em Medicina Nuclear são, em sua maioria, artificiais, produzidos em reatores ou ciclotron.<sup>6</sup>



### 1.4.1. Produção de radioisótopos em reatores nucleares

A produção de radioisótopos em reatores nucleares aconteceu cerca de 10 anos após o início da produção em aceleradores, ocorrida em 1935, na Califórnia, com a produção do  $^{32}\text{P}$ . A fissão nuclear foi descoberta apenas entre 1938 e 1939, sendo que a invenção de reatores nucleares e o seu desenvolvimento ocorreram durante a Segunda Guerra Mundial.

Os radioisótopos para uso em Medicina Nuclear podem ser produzidos em reatores nucleares nas seguintes situações:

- Separação dos produtos de fissão produzidos pela reação  $(n,f)$ ;
- Irradiação de alvos por nêutrons – reação  $(n,\gamma)$ ;
- Separação de filhos radioativos dos produtos produzidos pelos dois primeiros métodos.

No primeiro caso, durante o processo de fissão, os átomos de  $^{235}\text{U}$  são divididos, dando origem a átomos com massa atômica menor, os quais podem ser isolados por processos químicos. O método direto é utilizado para a produção de radioisótopos com peso atômico entre 100 e 130u.m.a (unidade de massa atômica) e são empregados em diversas aplicações industriais e médicas. Estes radioisótopos são conhecidos como produtos de fissão e alguns exemplos de radioisótopos aplicados em Medicina Nuclear são:  $^{131}\text{I}$ ,  $^{133}\text{Xe}$  e  $^{99}\text{Mo}$ . O  $^{99}\text{Mo}$  origina o filho  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , em geradores, pelo método indireto de produção, sendo um dos mais importantes radioisótopos para aplicações médicas.

No segundo caso, os principais tipos de reações com bombardeamento de nêutrons térmicos ( $E_n \sim 0,4 \text{ eV}$ ) para a produção de radioisótopos são:

- Reação  $(n,\gamma)$
- Reação  $(2n,\gamma)$

As interações envolvendo nêutrons, com energias maiores ou iguais a 1MeV, incluem as reações  $(n,p)$ ,  $(n,\alpha)$  e  $(n,2n)$ . A taxa de produção de um radionuclídeo é uma função do número de nêutrons que bombardeiam o alvo e a

energia dos nêutrons. Os alvos usados são, em geral, materiais enriquecidos no isótopo estável, para minimizar a produção de radioisótopos indesejados. A TAB.1.3 lista alguns radioisótopos produzidos pela reação  $(n,\gamma)$ .

TABELA 1.3 - Radioisótopos produzidos em reatores nucleares pela reação  $(n,\gamma)$

Radioisótopo	Meia-vida	Modo de decaimento	Aplicação	Alvo
$^{64}\text{Cu}$	12,7 h	CE, $\beta^-$	Traçador PET	$^{63}\text{Cu}$
$^{103}\text{Ru}$	39,3 dias	$\beta^-$	Gerador $^{103\text{m}}\text{Rh}$	$^{102}\text{Ru}$
$^{103}\text{Pd}$	16,9 dias	CE	Terapia de câncer de próstata	$^{102}\text{Pd}$
$^{109}\text{Pd}$	13,4 h	$\beta^-$	Terapia	$^{108}\text{Pd}$
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13,6 dias	TI	Tratamento paleativo de metástase óssea	$^{116}\text{Sn}$ ou $^{117}\text{Sn}$
$^{153}\text{Sm}$	46,8 h	$\beta^-$	Tratamento paleativo de metástase óssea	$^{151}\text{Sm}$
$^{155}\text{Sm}$	22,4 meses	$\beta^-$	Terapia	$^{152}\text{Sm}$
$^{165}\text{Dy}$	2,33 h	$\beta^-$	Terapia (Sinovectomia)	$^{164}\text{Dy}$
$^{106}\text{Ho}$	26,8 h	$\beta^-$	Terapia	$^{165}\text{Ho}$
$^{186}\text{Re}$	90,4 h	$\beta^-/\text{CE}$	Marcação de anticorpo para Terapia	$^{185}\text{Re}$
$^{192}\text{Ir}$	74,2 dias	CE, $\beta^-$	Terapia intersticial	$^{191}\text{Ir}$
$^{194}\text{Ir}$	19,2 h	$\beta^-$	Terapia intersticial	$^{193}\text{Ir}$
$^{193\text{m}}\text{Pt}$	4,33 dias	TI	Biocinética	$^{192}\text{Pt}$
$^{195\text{m}}\text{Pt}$	4,02 dias	TI	Biocinética	$^{194}\text{Pt}$

Na terceira situação, os radioisótopos obtidos em reatores nucleares são utilizados como nuclídeos pais, para a produção de radioisótopos em geradores. Quando um radioisótopo produzido em reator decai, geralmente origina um radioisótopo filho de meia-vida curta. Como este processo é contínuo, este método é chamado de gerador de radionuclídeos. A separação do

radioisótopo filho do pai é feita por métodos químicos, como exemplo a separação por coluna cromatográfica.

A atividade ( $A$ ) dos radioisótopos produzidos em reator nuclear pode ser calculada pela equação (1.1):

$$A = N \cdot \sigma \cdot \phi \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \quad (1.1)$$

Onde:

$$N = \frac{m \cdot a \cdot F \cdot N_A}{M} \quad (1.2)$$

$t$  = tempo de irradiação

$A$  = atividade em Becquerel (Bq)

$N$  = número de átomos do isótopo alvo

$\sigma$  = seção de choque da reação ( $\text{cm}^2$ )

$\phi$  = fluxo de nêutrons ( $\text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ )

$\lambda$  = constante de decaimento =  $0,693/T_{1/2}$

$T_{1/2}$  = meia-vida do radioisótopo produzido

$m$  = massa do alvo (g)

$a$  = abundância do isótopo alvo na natureza

$F$  = fração do elemento no alvo

$N_A$  = número de Avogadro =  $6,023 \cdot 10^{23}$

$M$  = peso atômico do elemento (g)

Os radioisótopos produzidos em reatores nucleares são produtos ricos em nêutrons, decaem principalmente por emissão  $\beta^-$  e por isso são muito utilizados em terapia na Medicina Nuclear.

## 1.4.2. Produção de radioisótopos em aceleradores

### 1.4.2.1. Bombardeamento de alvos por partículas carregadas e fenômenos envolvidos

Quando um alvo é bombardeado por partículas carregadas, vários processos podem ocorrer:

- As partículas carregadas colidem com elétrons do material, produzindo ionizações e excitações dos átomos e moléculas dele. No decorrer desse processo, a energia das partículas decresce e parte dela é, então, dissipada no alvo em forma de calor;
- A probabilidade de colisão das partículas carregadas com núcleos dos átomos do material é bem menor que a colisão com os elétrons. Na ocorrência de colisão com o núcleo, sem uma forte interação entre a partícula e o núcleo, o fenômeno é chamado de colisão elástica e parte da energia cinética da partícula é transferida para o núcleo, de forma a colocá-lo em movimento. Grande parte da energia do átomo em movimento também é dissipada em forma de calor e o estado interno do núcleo se mantém inalterado;
- Uma forte interação entre a partícula e o núcleo produz perturbações internas similares às excitações e ionizações ocorridas nas nuvens eletrônicas. A energia recebida do bombardeamento é usada para excitar o núcleo e o fenômeno recebe o nome de colisão inelástica. A desexcitação do núcleo ocorre logo em seguida com a emissão de raios gama;
- Outra possibilidade é a absorção da partícula pelo núcleo, que libera a energia de ligação suficiente para trazer o núcleo a um alto estado de excitação. Neste caso, a desexcitação pode ocorrer de duas formas distintas: (1) emissão de raios gama e um novo núcleo é formado produzindo um isótopo radioativo; (2) a energia de excitação fica concentrada em um dos constituintes do núcleo, sendo expulso logo em seguida. O bombardeamento com partículas alfa, por exemplo, pode provocar a expulsão de prótons ou nêutrons e reações nucleares do tipo  $(\alpha, p)$ ,  $(\alpha, n)$  ou  $(\alpha, 2n)$  podem ser observadas e um radioisótopo é produzido.

Com base nestes processos, as limitações para produção de radioisótopos são:

- Aquecimento do alvo: grande parte da energia é gasta pelo aquecimento do alvo, tornando necessário o uso de um sistema eficiente de resfriamento e uma escolha criteriosa do alvo a ser usado com as devidas dimensões;
- Perda de energia do feixe: o feixe de partículas carregadas perde energia gradativamente ao penetrar o alvo;
- Presença de impurezas no alvo: o material a ser irradiado, em geral, é composto por vários isótopos estáveis de um determinado elemento, e pode, ainda conter impurezas de processamento do alvo, o que faz com que diversas reações nucleares diferentes possam acontecer produzindo diferentes radioisótopos.

Um conceito importante para a interpretação da interação de partículas com o alvo é a seção de choque, caracterizada pelo símbolo  $\sigma$ , a qual expressa a probabilidade de ocorrência de uma determinada reação nuclear. Neste sentido, quanto maior for a seção de choque, maior será a probabilidade de interação da partícula com o núcleo e de provocar a reação nuclear para produção do radioisótopo. A seção de choque tem dimensões de uma superfície e a sua unidade é 1barn, que equivale a  $10^{-28}\text{m}^2$ .

Uma curva representando a seção de choque ( $\sigma$ ), para uma reação nuclear em função da energia das partículas incidentes, é chamada de curva ou função excitação. Como várias reações nucleares podem ocorrer, a curva de excitação permite calcular os rendimentos de reação para um certo intervalo de energia e auxilia na escolha da energia apropriada para a produção do radioisótopo desejado.

### 1.4.2.2. Radioisótopos produzidos em aceleradores

A maior parte dos radionuclídeos utilizados inicialmente em Medicina Nuclear foi produzida em reatores nucleares pela reação  $(n,\gamma)$ . Atualmente, a grande maioria de radioisótopos aplicados na Medicina é produzida em aceleradores. Radioisótopos deficientes em nêutrons e livres de carregador são produzidos em aceleradores, pelo bombardeamento de alvos por partículas carregadas como prótons, dêutrons,  $^3\text{He}$  e partículas  $\alpha$ , e decaem por emissão de pósitrons ou captura eletrônica. Na TAB.1.4 são apresentados alguns radioisótopos produzidos em ciclotron.

TABELA 1.4 – Radioisótopos produzidos em ciclotron, características de decaimento e produção<sup>11</sup>

Radioisótopo	$T_{1/2}$	Modo de decaimento	$E_\gamma$ (keV) e $I_\gamma$ (%)	Reação nuclear	$\Delta E$ (MeV)	$\eta$ (Bq/ $\mu\text{Ah}$ )
$^{67}\text{Ga}$	3,26 d	EC (100%)	93 (37) 185 (20)	$^{68}\text{Zn}(p,2n)$	26-18	$1,85 \cdot 10^8$
$^{111}\text{In}$	2,8 d	EC (100%)	173 (91) 247 (94)	$^{112}\text{Cd}(p,2n)$	25-18	$1,67 \cdot 10^8$
$^{123}\text{I}$	13,2 h	EC (100%)	159 (83) 69-82	$^{123}\text{Te}(p,n)$	14,5-10	$1,37 \cdot 10^8$
$^{201}\text{Tl}$	3,06 d	EC (100%)	(raios-X) 166 (10,2)	$^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb}$	28-20	$1,85 \cdot 10^7$

$\eta$  – rendimento de alvo grosso  
 $\Delta E$  – faixa de energia utilizada  
 $I_\gamma$  – intensidade do fóton gama  
 $T_{1/2}$  – meia-vida

O ciclotron é o tipo mais comum de acelerador para produção de radioisótopos e tem como base o eletromagnetismo, ou seja, quando uma partícula carregada é inserida em um campo magnético uniforme, aplicado a vácuo, esta partícula se moverá em círculos e com frequência de movimento determinada pela força do campo magnético, pela sua massa e carga, mas independentemente de sua velocidade e energia. No ciclotron, as partículas a serem aceleradas são ionizadas por uma fonte de íons (S) que se encontra entre

dois eletrodos na forma de dês (A e B), sob vácuo e campo magnético. A aceleração é feita por alternância de voltagem (V) e a partícula é acelerada toda vez que passa pelo espaço entre os dois eletrodos, movimentando-se em forma de uma espiral, conforme mostra a figura 5. No final de seu trajeto, a partícula é defletida (D) e assim direcionada para atingir o alvo. A FIG.1.5 mostra o esquema de um ciclotron.

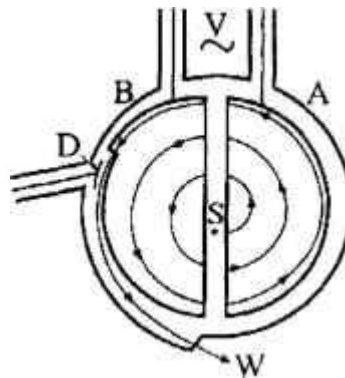


FIGURA 1.5 - Esquema de um ciclotron

Existem ciclotrons compactos, de tamanho adequado para serem alocados em um hospital e produção local, com a vantagem de disponibilidade rápida de radioisótopos como o  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$  e  $^{15}\text{O}$ . Outros radionuclídeos são produzidos comercialmente e distribuídos rotineiramente. A TAB.1.5 apresenta alguns radioisótopos produzidos em ciclotron Ultra-Compacto e suas características de produção.

TABELA 1.5 – Radioisótopos produzidos em ciclotron Ultra-Compacto<sup>12</sup>

Radioisótopo	Meia-vida	Modo de decaimento	Reação de produção	Alvo	Rendimento de produção (GBq)*
<sup>11</sup> C	20,4 min	β <sup>+</sup>	<sup>14</sup> N(p,α) <sup>11</sup> C	N <sub>2</sub> gás	40
<sup>13</sup> N	10,0 min	β <sup>+</sup>	<sup>16</sup> O(p,α) <sup>13</sup> N	H <sub>2</sub> O líquido	8
<sup>15</sup> O	122 s	β <sup>+</sup>	<sup>14</sup> N(d,n) <sup>15</sup> O	N <sub>2</sub> gás	10
<sup>18</sup> F	110 min	β <sup>+</sup>	<sup>18</sup> O <sup>**</sup> (p,n) <sup>18</sup> F	H <sub>2</sub> <sup>18</sup> O <sup>**</sup>	50
			<sup>20</sup> Ne(d,α) <sup>18</sup> F	Ne gás	20

\* corrente aplicada de 20μA, com tempo de irradiação equivalente a uma meia-vida do radioisótopo

\*\* alvo enriquecido (rendimento aproximado de 100% H<sub>2</sub><sup>18</sup>O)

O processo de produção de radioisótopos em ciclotrons pode ser dividido em: preparo do alvo; irradiação do alvo e tratamento químico do alvo após irradiação, para separação do radioisótopo produzido. Na escolha das técnicas, em cada uma destas etapas, é importante considerar o rendimento de produção, pureza do produto final, além de aspectos econômicos e segurança. Além disso, o uso de alvo enriquecido no isótopo estável encarece o processo, fato bastante comum na produção de radioisótopos em ciclotron, e por esse motivo, é importante realizar um estudo de recuperação do alvo.

A atividade ( $A$ ) dos radioisótopos produzidos (Bq) em ciclotron é calculada conforme mostra a equação (1.3).

$$A = N\phi(1 - e^{-\lambda t}) \int_0^E \sigma(E)(dE/dx)^{-1} dE \quad (1.3)$$

Onde:

$N$  = número de átomos do isótopo alvo

$\phi$  = fluxo das partículas carregadas incidentes

$\lambda$  = constante de decaimento do radioisótopo produzido =  $0,693/T_{1/2}$



$T_{1/2}$  = meia-vida do radioisótopo produzido

$t$  = tempo de irradiação

$\sigma(E)$  = secção de choque da reação na energia  $E$  ( $\text{cm}^2$ ) = integral da região ideal da função de excitação ( $\sigma \times E$ )

$E$  = energia da partícula incidente

$x$  = penetração no alvo

Os valores de  $N$  e  $\phi$  são obtidos pelas equações (1.4) e (1.5):

$$N = \frac{m \cdot \alpha \cdot F \cdot N_A}{M} \quad (1.4)$$

$m$  = massa do alvo (g)

$\alpha$  = abundância do isótopo alvo na natureza

$F$  = fração do elemento no alvo

$N_A$  = número de Avogadro =  $6,023 \cdot 10^{23}$

$M$  = peso atômico do elemento (g)

$$\phi = \frac{6,28 \cdot 10^{12} \cdot i}{Z} \quad (1.5)$$

$i$  = corrente do feixe ( $\mu\text{A}$ )

$Z$  = carga das partículas

A atividade ( $A$ ) da reação, para alvo fino, pode ser calculada diretamente pela equação (1.6).

$$A = N \cdot \sigma \cdot \phi \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \quad (1.6)$$

Sendo:

$A$  = atividade (Bq)

$N$  = número de átomos do isótopo alvo

$\sigma$  = secção de choque da reação ( $\text{cm}^2$ )

$\phi$  = fluxo das partículas carregadas incidentes

### 1.4.2.3. Preparo de alvos para irradiação

Os alvos usados para irradiação em ciclotron podem ser classificados em três grupos: (1) alvos sólidos; (2) alvos líquidos e (3) alvos gasosos. Os alvos gasosos são vantajosos e preferidos em relação aos sólidos, para a produção de radioisótopos de meia-vida curta, como  $^{11}\text{C}$  e  $^{15}\text{O}$ . Os alvos líquidos devem apresentar alto ponto de ebulição e serem estáveis em altas temperaturas. Embora os alvos gasosos tenham preferência em algumas aplicações, a maioria dos alvos empregados para produção de radioisótopos em ciclotrons é sólida, podendo ser folhas metálicas, óxidos, sais, ligas, dentre outros, os quais podem ser preparados por eletrodeposição, laminação de metais, soldagem em suporte, fusão em suporte metálico e compressão de pós, para produção de pastilhas. Os suportes normalmente utilizados são de alumínio, cobre e platina.

Quando do preparo de alvos sólidos, deve-se escolher metais com boas propriedades térmicas, alto ponto de fusão e alta condutividade térmica, por causa do calor gerado durante o bombardeamento do alvo por partículas carregadas. É importante também existir um sistema adequado de resfriamento nos aceleradores. Por esses motivos, o alvo sólido é preferencialmente irradiado em posição inclinada em relação ao feixe, para haver uma melhor dissipação do calor gerado.

Em virtude do alcance das partículas no alvo ser baixo, de apenas algumas centenas de microns, um alvo sólido fino pode representar uma espessura de alvo grosso. O rendimento de uma reação nuclear para alvo grosso aumenta com a energia das partículas incidentes. No entanto, para certos radioisótopos é preferível não se exceder a energia das partículas para uma melhora de rendimento, de forma a se evitar a produção de impurezas indesejáveis, que são geradas em altas energias.<sup>13</sup>

## 1.5. ÍNDIO-111

### 1.5.1. Características do $^{111}\text{In}$

O  $^{111}\text{In}$  tem meia-vida física de 2,83 dias e decai 100% por captura eletrônica, para estados excitados do  $^{111}\text{Cd}$ , o qual retorna ao seu estado estável emitindo dois fótons de baixa energia, que são convertidos internamente (10% e 6%). As energias dos fótons emitidos pelo  $^{111}\text{In}$ , 171,28 keV e 245,38 keV, de intensidades absolutas de 90,24% e 94,00%, respectivamente, estão na faixa de máxima eficiência dos sistemas de detecção em Medicina Nuclear.<sup>14,15</sup> O esquema de decaimento está representado na FIG.1.4 (p.12).

### 1.5.2. Química do índio

O índio foi descoberto em 1863, por Reich e Richter<sup>16</sup>, pertence ao grupo 3 da Tabela Periódica, é um metal relativamente raro na natureza ( $1 \cdot 10^{-5}\%$  da crosta terrestre), tem baixo ponto de fusão ( $156^\circ\text{C}$ ) e ponto de ebulição de  $1450^\circ\text{C}$ . O comportamento químico do índio é parecido com o dos elementos gálio, tálio e alumínio. Embora ele possa existir em estados de oxidação +1, +2 e +3, a forma trivalente é a mais estável e única em soluções aquosas. O In forma uma série de complexos com íons em solução, particularmente com haletos, fato que pode ser observado em sua adsorção em resinas aniônicas e eluição com soluções de ácido clorídrico, na forma de complexos como  $\text{InCl}_6^{-3}$  e  $\text{InCl}_4^{-1}$ <sup>16,17</sup>. Em soluções ácidas, pode aparecer na forma hexacoordenada  $[\text{In}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+3}$ .

Outra característica importante, especialmente no preparo dos radiofármacos, é a formação de complexos com agentes quelantes. Para obtenção de complexo estável, deve-se utilizar preferencialmente um complexante hexadentado, para que este sature todos os pontos de coordenação do íon ( $\text{In}^{+3}$ ). Um exemplo é o complexo In-DTPA (ácido dietileno diamino pentacético-In), o qual pode ser preparado em pH baixo, utilizando-se uma solução tampão para evitar a formação de  $\text{In}(\text{OH})_3$ .<sup>18</sup> Assim como o DTPA, outros

quelantes como EDTA e DOTA podem ser utilizados. A FIG.1.6 mostra a estabilidade dos complexos In-EDTA, In-DTPA e In-DOTA em ampla faixa de pH.

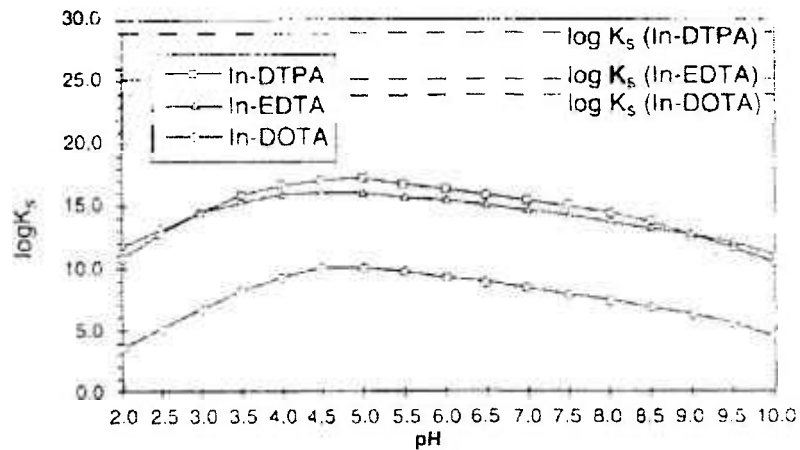


FIGURA 1.6 – Estabilidade dos complexos In-EDTA, In-DTPA e In-DOTA

### 1.5.3. Aplicações do $^{111}\text{In}$

O  $^{111}\text{In}$  foi administrado pela primeira vez, na forma simples de  $^{111}\text{InCl}_3$ , para estudos de visualização de tumores em ratos e cachorros. Observou-se que no período de 24 a 48 horas após a injeção, praticamente toda a quantidade aplicada do traçador estava acumulada nos tumores. Logo em seguida, vários outros testes clínicos, mostraram que a atividade do  $^{111}\text{In}$  administrada na forma de cloreto se concentrava em tecidos moles com tumor, assim como nos ossos. Com isso, pesquisas foram realizadas com o intuito de explorar o uso do  $^{111}\text{In}$  como um agente de localização de tumores.<sup>19</sup>

Além dos estudos realizados com  $^{111}\text{InCl}_3$ , vários outros compostos marcados com  $^{111}\text{In}$  demonstraram-se úteis para obtenção de diagnósticos em Medicina Nuclear. Exemplos de aplicações do  $^{111}\text{In}$  com sucesso foram reportados<sup>19</sup>, como o uso de  $^{111}\text{In}$  marcado com hidróxido de ferro coloidal, para estudos linfáticos e cintilografia do pulmão; o composto  $^{111}\text{In}$ -DTPA para cisternografia; o uso de benzenodiazônio-EDTA complexado com  $^{111}\text{In}$  e conjugado a proteínas como fibrinogênio bovino e albumina humana, para visualização de tumores diversos, marcação de leucócitos, glóbulos brancos e

plaquetas com  $^{111}\text{In}$ -oxina para observação de abscessos como tumores, processos inflamatórios, trombose, dentre outros.

Uma revisão dos principais usos do  $^{111}\text{In}$  inclui a marcação de linfócitos<sup>20</sup>, neutrófilos<sup>20,21</sup>, plaquetas<sup>20,22</sup>, fibrinogênio humano modificado<sup>23</sup>, anticorpos monoclonais<sup>24,25</sup> e fragmentos  $\text{F(ab')}_2$ <sup>24</sup>, peptídios<sup>25</sup> e glóbulos vermelhos<sup>25</sup>, para localização de tumores; marcação de antimiosina para avaliação do miocárdio<sup>25</sup>, visualização da medula óssea<sup>26</sup> e cisternografia<sup>27</sup>. Além desses, uma nova utilização de  $^{111}\text{In}$  foi desenvolvida para marcação de vitamina B12<sup>28</sup>, para visualização de tumores, sendo eficaz em vários órgãos, como mama, pulmão, tireóide, ossos, próstata e cérebro<sup>29</sup>.

## 1.6. Métodos de produção do $^{111}\text{In}$

### 1.6.1. Reações de produção

O  $^{111}\text{In}$  pode ser produzido em ciclotron, pelas reações nucleares diretas ou indiretas e pelo decaimento de um precursor radioativo, que decairá para o  $^{111}\text{In}$ . A TAB.1.6 apresenta as possíveis reações diretas e indiretas para a produção do  $^{111}\text{In}$ .

TABELA 1.6 – Possíveis reações nucleares para produção do  $^{111}\text{In}$  <sup>29,30</sup>

Reação nuclear	Abundância natural do isótopo-alvo (%)
$^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$	12,81
$^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$	24,13
$^{113}\text{Cd}(p,3n)^{111}\text{In}$	12,22
$^{114}\text{Cd}(p,4n)^{111}\text{In}$	28,72
$^{110}\text{Cd}(d,n)^{111}\text{In}$	12,51
$^{111}\text{Cd}(d,2n)^{111}\text{In}$	12,81
$^{110}\text{Cd}(^3\text{He},2n)^{111}\text{Sn} \rightarrow ^{111}\text{In}$	12,51
$^{109}\text{Ag}(^3\text{He},n)^{111}\text{In}$	48,65
$^{109}\text{Ag}(^4\text{He},2n)^{111}\text{In}$	48,65

$^{109}\text{Ag}(\alpha,2n)^{111}\text{In}$	48,65
$^{112}\text{Sn}(p,2n)^{111}\text{Sb} \xrightarrow[75s]{EC, \beta^+} ^{111}\text{Sn} \xrightarrow[35m]{EC, \beta^+} ^{111}\text{In}$	0,95
$^{114}\text{Sn}(p,4n)^{111}\text{Sb} \rightarrow ^{111}\text{Sn} \rightarrow ^{111}\text{In}$	0,65
$^{115}\text{Sn}(p,5n)^{111}\text{Sb} \rightarrow ^{111}\text{Sn} \rightarrow ^{111}\text{In}$	0,34
$^{116}\text{Sn}(p,6n)^{111}\text{Sb} \rightarrow ^{111}\text{Sn} \rightarrow ^{111}\text{In}$	14,24
$^{117}\text{Sn}(p,7n)^{111}\text{Sb} \rightarrow ^{111}\text{Sn} \rightarrow ^{111}\text{In}$	7,57
$^{118}\text{Sn}(p,8n)^{111}\text{Sb} \rightarrow ^{111}\text{Sn} \rightarrow ^{111}\text{In}$	24,01

Em geral, são preferidas as reações diretas para a produção de  $^{111}\text{In}$ . As reações indiretas, a partir do Sn e  $^{110}\text{Cd}$ , são de menor interesse para uma produção rotineira do  $^{111}\text{In}$ , pois são mais trabalhosas e apresentam rendimentos menores quando comparadas às reações diretas.

Dentre as reações diretas para produção do  $^{111}\text{In}$ , destacam-se, com maiores rendimentos de produção, as reações  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$  e  $^{109}\text{Ag}(\alpha,2n)^{111}\text{In}$ .<sup>29</sup> A produção de  $^{111}\text{In}$ , pelo bombardeamento de Ag com partículas alfa, apresenta menor rendimento do que a irradiação de Cd com prótons, independentemente se o alvo é enriquecido ou não. A produção de  $^{111}\text{In}$ , a partir do bombardeamento de Cd com prótons, apresenta os contaminantes  $^{109}\text{In}$  ( $t_{1/2}=4,3\text{h}$ ),  $^{110\text{m}}\text{In}$  ( $t_{1/2}=4,9\text{h}$ ) e  $^{114\text{m}}\text{In}$  ( $t_{1/2}=49,5\text{d}$ ). Os dois primeiros são de menor importância, pois possuem meia-vida curta. No entanto, a presença do contaminante  $^{114\text{m}}\text{In}$  (fótons de energia de 191,6keV, 558,0keV e 725,2keV) é de maior preocupação e deve ser minimizada, pois representa uma alta dose de radiação para o paciente e os seus fótons de energia são inadequados para obtenção da imagem em diagnósticos.<sup>30</sup> Conforme mostra a TAB.1.7, a qual lista todos os radioisótopos formados a partir da irradiação de um alvo de Cd natural, a utilização de um alvo enriquecido isotopicamente no  $^{112}\text{Cd}$  diminui a presença do contaminante  $^{114\text{m}}\text{In}$  a níveis aceitáveis, além de ser obtido um rendimento de produção ainda maior.

TABELA 1.7 - Radioisótopos produzidos na irradiação de alvo de Cd natural pelas reações (p,xn)

Isótopo estável	Abundância (%)	Reação (p,n)	Reação (p,2n)	Reação (p,3n)
$^{106}\text{Cd}$	1,25	$^{106}\text{In}$	$^{105}\text{In}$	$^{104}\text{In}$
$^{108}\text{Cd}$	0,89	$^{108}\text{In}$	$^{107}\text{In}$	$^{106}\text{In}$
$^{110}\text{Cd}$	12,51	$^{110}\text{In}$	$^{109}\text{In}$	$^{108}\text{In}$
$^{111}\text{Cd}$	12,81	$^{111}\text{In}$	$^{110}\text{In}$	$^{109}\text{In}$
$^{112}\text{Cd}$	24,13	$^{112}\text{In}$	$^{111}\text{In}$	$^{110}\text{In}$
$^{113}\text{Cd}$	12,22	$^{113}\text{In}$	$^{112}\text{In}$	$^{111}\text{In}$
$^{114}\text{Cd}$	28,72	$^{114}\text{In}$	$^{113}\text{In}$	$^{112}\text{In}$
$^{116}\text{Cd}$	7,47	$^{116}\text{In}$	$^{115}\text{In}$	$^{114}\text{In}$

O uso da prata como alvo na irradiação tem as vantagens dela possuir alto ponto de fusão (960,5°C) e condutividade térmica adequada, permitindo o uso de altas correntes, sem seu comprometimento físico. Além disso, o principal contaminante da produção é o  $^{109}\text{In}$ , de meia-vida curta (4,2h) e o tempo de resfriamento do alvo já é suficiente para minimizar a sua atividade.<sup>29</sup> Embora a reação a partir da prata tenha essas vantagens, a reação a partir da irradiação de Cd é preferida, por apresentar rendimentos maiores e compatíveis para a produção comercial do  $^{111}\text{In}$ .<sup>31</sup> A FIG.1.7 mostra o gráfico de função excitação, com as seções de choque em função da energia dos prótons, para a reação  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$ .

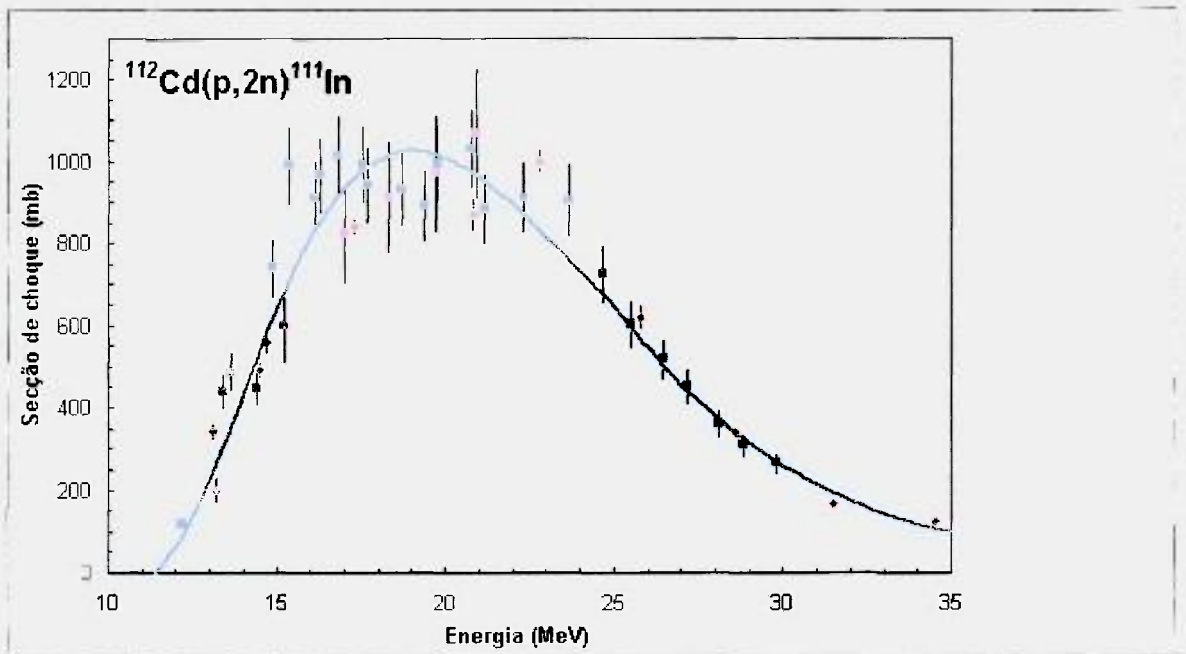


FIGURA 1.7 – Curva de função excitação para a reação  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$  <sup>32</sup>

### 1.6.2. Revisão dos métodos de produção de $^{111}\text{In}$

Os métodos de produção de  $^{111}\text{In}$ , publicados em literatura, apresentam basicamente reações nucleares a partir do bombardeamento de cádmio ou prata. Alguns dos métodos de produção de  $^{111}\text{In}$  encontrados estão descritos a seguir.

Gruverman e Kruger<sup>33</sup>, em 1957, estudaram a produção de vários radioisótopos e dentre eles, o  $^{111}\text{In}$ . A reação de produção foi  $^{\text{nat}}\text{Cd}(d,xn)^{111}\text{In}$  e o alvo utilizado foi o Cd metálico bombardeado por um feixe de dêuterons de 15MeV de energia.

Kopta et al.<sup>29</sup>, em 1969, estudaram a irradiação de Ag com partículas alfa. O alvo de prata apresentava 99,9% de pureza e 0,2mm de espessura. Foram utilizadas partículas alfa de 26,6MeV de energia e corrente de feixe  $6\mu\text{A}$ , durante 12 horas. Os isótopos produzidos e identificados por espectroscopia gama foram  $^{109}\text{In}$ ,  $^{110}\text{In}$  e  $^{111}\text{In}$ .

Brown e Beets<sup>29</sup>, em 1971, produziram  $^{111}\text{In}$  pela reação  $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$ , usando como alvo 500mg de  $^{111}\text{CdO}$  enriquecido. Utilizaram-se



prótons de energia de 22MeV e o rendimento de alvo grosso foi de 19,055MBq/ $\mu$ Ah (515 $\mu$ Ci/ $\mu$ Ah). A principal impureza foi o  $^{114m}\text{In}$ , produzido pela reação  $^{114}\text{Cd}(p,n)^{114m}\text{In}$ , representando 0,012% da atividade de  $^{111}\text{In}$ .

Thakur e Nunn<sup>34</sup>, em 1972, produziram  $^{111}\text{In}$  pela reação  $^{109}\text{Ag}(\alpha,2n)^{111}\text{In}$  e o alvo utilizado foi uma folha de prata de 0,05mm de espessura, depositada sobre ródio de 0,012mm, o qual era ainda depositado sobre cobre. Foram utilizadas partículas alfa de 30MeV, corrente de feixe de até 500 $\mu$ A e o rendimento medido foi de 7,4MBq/ $\mu$ Ah (200 $\mu$ Ci/ $\mu$ Ah). A impureza encontrada foi o  $^{109}\text{In}$ , que possui meia-vida curta, de 4,3 horas.

Dahl e Tilbury<sup>29</sup>, em 1972, estudaram a produção de radioisótopos para uso médico, incluindo o  $^{111}\text{In}$ , o qual foi produzido pela irradiação de Cd com prótons de 15MeV de energia. O alvo era uma lâmina de Cd de 0,038mm de espessura, eletrodepositado sobre prata, a qual estava sobre um suporte de cobre. O rendimento de produção medido foi de 5,18MBq/ $\mu$ Ah (140 $\mu$ Ci/ $\mu$ Ah) e o contaminante encontrado foi  $^{114m}\text{In}$ , representando 3% da atividade.

Helus e Maier-Borst<sup>29</sup>, em 1973, fizeram um estudo comparativo da produção de  $^{111}\text{In}$  pela irradiação de Ag e Cd. O alvo de prata consistia de uma folha de Ag de 0,025mm de espessura, dobrada três vezes e coberta por uma folha de Havar de 0,0025mm. As condições de irradiação da Ag foram: partículas  $\alpha$  de 21MeV de energia; corrente de feixe de 3 $\mu$ A e tempo de irradiação variando de 4 a 8 horas.

Dmietriev et al.<sup>29</sup>, em 1974, estudaram a produção de  $^{111}\text{In}$  e seu contaminante, o  $^{114m}\text{In}$ , pela irradiação de Cd com prótons e dêuterons e de Ag com partículas alfa.

MacDonald et al.<sup>15</sup>, em 1975, estudaram vários métodos de produção do  $^{111}\text{In}$  em um ciclotron compacto. Dentre as reações estudadas, estava a reação  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$  e foi utilizado como alvo uma folha metálica de Cd de 0,51mm de espessura. A irradiação foi feita com prótons de 22-16MeV de energia e o

rendimento de produção foi de 38,295MBq/ $\mu$ Ah (1035 $\mu$ Ci/ $\mu$ Ah). Foram encontrados os contaminantes  $^{114m}\text{In}$  (0,5% da atividade do  $^{111}\text{In}$ ) e  $^{110m}\text{In}$  (0,3% da atividade do  $^{111}\text{In}$ ).

Zaitseva et al.<sup>30</sup>, em 1989, realizaram um estudo sobre função de excitação e rendimentos de produção do  $^{111}\text{In}$ , a partir das reações  $^{\text{nat}}\text{Cd}(p,xn)^{111}\text{In}$ ,  $^{113}\text{Cd}(p,3n)^{111}\text{In}$  e  $^{114}\text{Cd}(p,4n)^{111}\text{In}$ , utilizando-se prótons de energia de 3 a 63MeV. Para prótons de 63MeV, os rendimentos foram de 618MBq/ $\mu$ Ah (16,7mCi/ $\mu$ Ah), para a irradiação de  $^{113}\text{Cd}$ ; 581MBq/ $\mu$ Ah (15,7mCi/ $\mu$ Ah), para a irradiação de  $^{114}\text{Cd}$  e 385MBq/ $\mu$ Ah (10,4mCi/ $\mu$ Ah), para o Cd natural. A impureza encontrada foi o  $^{114m}\text{In}$ . Os rendimentos e contaminantes das reações  $^{\text{nat},113,114}\text{Cd}(p,xn)^{111}\text{In}$  foram comparados com as reações (p,n) e (p,2n), para produções de  $^{111}\text{In}$  encontradas em literatura, conforme mostra a TAB.1.8.

TABELA 1.8 – Alguns rendimentos de produção do  $^{111}\text{In}$ <sup>30</sup>

Alvo e enriquecimento (%)	Energia das partículas incidentes (MeV)	Reação nuclear	Rendimento de produção do $^{111}\text{In}$ (Bq/ $\mu$ Ah)	Impureza $^{114m}\text{In}$ (% da atividade do $^{111}\text{In}$ )	Contribuição do $^{114m}\text{In}$ (% da dose total)
$^{\text{nat}}\text{Cd}$	15	(p,n)	$5,19 \cdot 10^6$	3	71
$^{\text{nat}}\text{Cd}$	22	(p,2n)	$3,83 \cdot 10^7$	0,5	29
$^{\text{nat}}\text{Cd}$	22	(p,2n)	$4,26 \cdot 10^7$	0,25	17
$^{\text{nat}}\text{Cd}$	63	(p,xn)	$3,85 \cdot 10^8$	0,6	33
$^{\text{nat}}\text{Cd}$	12	(d,n)	$4,33 \cdot 10^6$	5,7	82
$^{111}\text{Cd}$ (96,5)	16	(p,n)	$1,91 \cdot 10^7$	0,012	1
$^{112}\text{Cd}$ (97)	27	(p,2n)	$2,22 \cdot 10^8$	0,003	0,24
$^{113}\text{Cd}$ (95,8)	63	(p,3n)	$6,11 \cdot 10^8$	0,024	1,88
$^{114}\text{Cd}$ (98,9)	63	(p,4n)	$5,78 \cdot 10^8$	0,26	17,2
$^{\text{nat}}\text{Ag}$	32	( $^3\text{He}$ ,n)	$7,41 \cdot 10^4$	-	-
$^{\text{nat}}\text{Ag}$	24	( $^4\text{He}$ ,2n)	$2,37 \cdot 10^6$	-	-

### 1.6.3. Revisão dos métodos de separação química

O processamento de alvos irradiados envolve várias etapas de purificação e isolamento do radionuclídeo produzido. A escolha do método de separação deve permitir a recuperação do radionuclídeo do alvo, em forma química adequada, para a sua aplicação e livre de carregador. Os métodos de separação para essa finalidade são baseados na separação química convencional, como destilação, extração por solvente, troca iônica, precipitação ou cromatografia.

#### 1.6.3.1. Separação química Cd-In

Gruverman e Kruger<sup>33</sup>, em 1957, realizaram a separação de Cd-In pelo método de precipitação e extração por solvente. O alvo de Cd, depois de irradiado, foi dissolvido em HCl, procedeu-se a precipitação do  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ , pela adição de  $\text{NH}_4\text{OH}$  e  $\text{Fe}^{3+}$ , e a coprecipitação do  $\text{In}^{3+}$ . O precipitado foi separado por centrifugação, dissolvido em HCl e diluído com água. Após isto, repetiu-se a precipitação por duas vezes e adicionou-se HCl 8N, para a posterior extração do ferro com éter isopropílico. A fase aquosa contendo In foi evaporada e tomada com  $\text{HNO}_3$ . A conversão para cloreto foi sugerida pela evaporação com HCl. O rendimento da separação foi de 98%.

Levin et al.<sup>35</sup>, em 1974, publicaram um método de separação química, tanto para Ag-In como para Cd-In, pela extração por solvente, utilizando o ácido di(2 etil-hexil) fosfórico (D2EHPA). O alvo de prata ou cádmio foi dissolvido com  $\text{HNO}_3$  concentrado, diluído a 2N e foi feita a extração com D2EHPA. O In foi retirado com HBr 5N, diluindo-se a fase orgânica quatro vezes com  $\text{CCl}_4$ . Até esta fase, o In foi recuperado com 97% de rendimento. Uma segunda purificação foi feita e o In foi extraído com acetato de butila e retomado com  $\text{H}_2\text{O}$  ou HCl 0,01N.

MacDonald et al.<sup>15</sup>, em 1974, utilizaram o mesmo método, tanto para a separação química Ag-In e Cd-In, pela extração por solvente com D2EHPA. O alvo foi dissolvido com  $\text{HNO}_3$  concentrado e o In foi extraído com D2EHPA em heptano. O In foi então retirado da fase orgânica com HCl 8N. Para os alvos de

Cd, mesmo após a separação química, existia uma quantidade considerável de Cd estável (aproximadamente  $50\mu\text{g}$ ), tornando necessária uma posterior purificação, a qual foi feita pela coprecipitação do In com  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  e extração do ferro com éter isopropílico. O rendimento da separação foi de 90-95%.

Brown e Beets<sup>29</sup>, em 1971, usaram um método de separação Cd-In pela extração por solvente, realizando a extração com HBr-éter isopropílico. O alvo de CdO foi dissolvido com  $\text{HNO}_3$  3N, levado à secura e tomado com HBr 6N. O In foi extraído dessa solução com éter isopropílico e depois extraído de volta com HCl 8N. O produto final foi levado à secura e tomado com HCl 0,05N. O rendimento da separação foi 95%.

Dahl e Tilbury<sup>29</sup>, em 1972, usaram o método da extração por solvente, utilizando o sistema HBr-éter dietílico. O alvo de Cd foi dissolvido com HBr 4,5N e o In foi extraído com éter dietílico e tomado de volta com água. O produto final foi levado à secura e tomado com uma solução de citrato de sódio.

Varma et al.<sup>36</sup>, em 1980, publicaram um método de separação química de In, Cd e Cu. A separação foi feita pela diferença de adsorção do In, Cd e Cu em sílica gel, utilizando como eluente do Cu e Cd uma solução aquosa de nitrato de amônio 0,5M em pH 4,5. A eluição do In foi feita com HCl 0,05M. O produto final continha menos que  $5\mu\text{g}$  de Cd, Cu e silício.

Osso Jr. e Santos<sup>37</sup>, em 1990, propuseram um método de separação química, a princípio, do In produzido pela irradiação de prata. No entanto, o método também pode ser utilizado para a separação química Cd-In. O alvo foi dissolvido em  $\text{HNO}_3$  3N, a concentração foi ajustada para 0,2N e a solução foi passada em uma coluna com resina catiônica. Nessa concentração, Ag e Cd foram eluídos e o In foi posteriormente eluído com HCl 0,5N. O rendimento da separação foi maior que 90%.

Em 1994, Lundqvist et al.<sup>38</sup>, publicaram um método rápido e não destrutivo, de separação química do  $^{110}\text{In}$  de alvos de Cd metálico, pela difusão térmica e extração em ácido acético. Neste método, as folhas de Cd irradiadas

foram aquecidas até 306°C (próximo ao ponto de fusão do Cd), provocando a migração dos isótopos de In para a superfície do alvo. Após isto, o alvo foi colocado em um tubo de polietileno contendo 4mL de ácido acético glacial e agitado. A solução de ácido acético contendo o In foi purificada em coluna de troca iônica (1mL AG 1x8, 100–200mesh), o Cd foi eluído com HCl e o In foi eluído com H<sub>2</sub>O. O rendimento da extração foi maior que 60%, a eficiência da coluna foi maior que 98% e a perda de massa do alvo foi menor que 2%. Embora o método proponha a separação de <sup>110</sup>In do alvo de Cd enriquecido isotopicamente, o mesmo cita a separação do <sup>111</sup>In, podendo ser usado para esta finalidade.

É importante destacar o processo ocorrido nos métodos de separação química pela difusão térmica. Quando um radioisótopo é produzido, considera-se que o mesmo esteja dissolvido no material do alvo. A técnica de extração após aquecimento é aplicável quando o ponto de fusão do elemento produzido é menor que o do alvo. Neste caso, os isótopos dissolvidos no alvo tendem a se concentrar na superfície durante o aquecimento, mas não são evaporados. Vários métodos já provaram a possibilidade de se remover os radioisótopos do alvo pela lavagem com um ácido diluído.<sup>39</sup>

Chattopadhyay et al.<sup>40</sup>, em 1996, publicaram um método de separação química de In, Cd, Cu, Al e traços de Fe, utilizando resina de troca iônica, ácido bromídrico e ácido clorídrico. O alvo de Cd foi dissolvido em HCl 8N e uma pequena quantidade de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Dois experimentos foram feitos, um com a solução recolhida da dissolução do alvo, sem adição de Cu e outra com adição de Cu, conforme mostra a FIG.1.8. O rendimento foi de 90-95% e a pureza do <sup>111</sup>In adequada para uso em aplicações médicas.

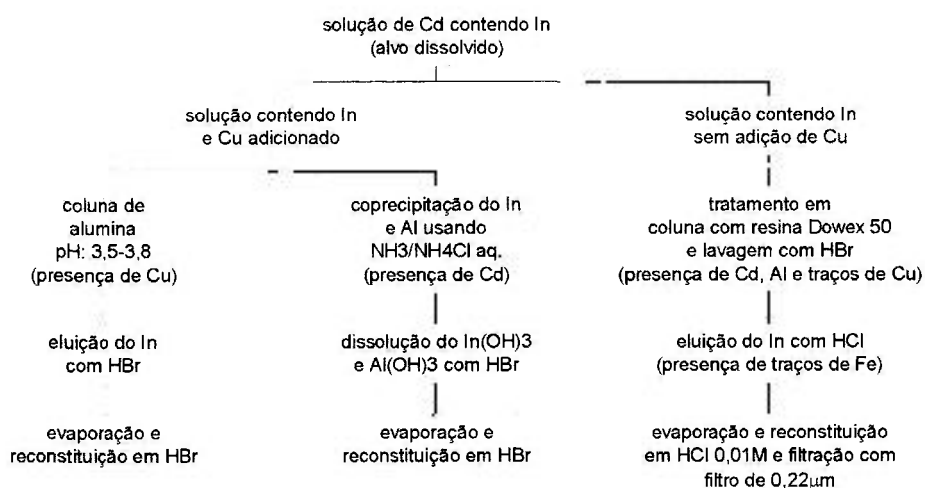


FIGURA 1.8 – Fluxograma de separação química do In, de alvos de Cd, pelo método proposto por Chattopadhyay e colaboradores<sup>40</sup>

## 1.7. SITUAÇÃO NO IPEN

O *Centro de Radiofarmácia* do *IPEN-CNEN/SP* produz e distribui os radiofármacos no Brasil, desde 1959, para uso em procedimentos de Medicina Nuclear e conta com a Divisão de Pesquisa e Desenvolvimento, para o estudo de novos métodos de produção de radioisótopos, de interesse da classe médica brasileira, dentre eles o  $^{111}\text{In}$ .

O *IPEN-CNEN/SP* possuía, até 1998, somente o ciclotron *CV-28 (TCC – The Cyclotron Corporation)* de energia máxima de 24MeV para prótons, para atender as necessidades de produção do *Centro de Radiofarmácia*. A partir de Março de 1999, entrou em operação o ciclotron *Cyclone 30 (IBA – Ion Beam Applications)*, capaz de acelerar prótons de 30MeV de energia. O *Cyclone 30* é dedicado à produção rotineira de radioisótopos e foi adquirido para atender a alta demanda de radionuclídeos para a produção de radiofármacos.

O  $^{111}\text{In}$  está entre os radioisótopos para futura produção no *Centro de Radiofarmácia*, o qual tem um mercado potencial no Brasil. Em virtude do ciclotron *Cyclone 30* apenas acelerar prótons e da necessidade de se atender a

uma demanda de pelo menos 7400MBq (200mCi) de  $^{111}\text{In}$ , a reação escolhida para desenvolvimento deste trabalho foi a reação nuclear  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$ .

## 2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um método de produção de  $^{111}\text{In}$ , a partir da irradiação de Cd com prótons. A reação nuclear escolhida para a produção do  $^{111}\text{In}$  foi  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$ , a qual apresenta rendimento e pureza adequados para uso em Medicina Nuclear. A reação  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$  ocorre, preferencialmente, com prótons de energia na faixa de 25-18MeV, característica do ciclotron *Cyclone 30* do IPEN, destinado à produção rotineira de radioisótopos.

O trabalho foi, então, dividido nas seguintes etapas:

- Preparo do alvo de cádmio por eletrodeposição;
- Irradiações no Ciclotron *CV-28* e *Cyclone 30*;
- Medida do rendimento de produção do  $^{111}\text{In}$ ;
- Desenvolvimento de um método de separação química Cd- $^{111}\text{In}$ ;
- Medida de rendimento da separação química e purificação;
- Desenvolvimento dos métodos de controle de qualidade: químico, radioquímico e radionuclídico;
- Estudo de recuperação do alvo de Cd.



### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. INFRA-ESTRUTURA E EQUIPAMENTOS

Todos os experimentos deste trabalho foram realizados no *Centro de Radiofarmácia* do *IPEN/CNEN-SP* e as irradiações foram realizadas nas instalações do mesmo Instituto. Foram utilizados os seguintes equipamentos:

- Ciclotron *CV-28 (TCC)* de energia máxima de 24MeV para prótons;
- Ciclotron *Cyclone 30 (IBA)* de energia máxima de 30MeV para prótons;
- Espectrofotômetro de Absorção Atômica modelo *Z-5000* da marca *Hitachi*;
- Detector de germânio Hiperpuro (HPGe) da marca *Canberra*, acoplado ao microcomputador com programa *Genie PC*;
- Calibrador de dose modelo *CRC-35R* da marca *Capintec*;
- Balanças analíticas e semi-analíticas;
- Chapas de aquecimento;
- Medidor de temperatura e termopar modelo *IM-01* da marca *Contemp*;
- Fontes de tensão.

## 3.2. PREPARO DO ALVO DE Cd POR ELETRODEPOSIÇÃO

### 3.2.1. Cuba de eletrodeposição

A eletrodeposição foi feita em cuba de material acrílico, contendo um certo volume de eletrólito, sendo este uma solução de sulfato de cádmio. O eletrodo foi montado pela imersão de um fio de platina, no eletrólito, com tamanho e formato adequados para deposição do Cd. A cuba foi ligada a uma fonte de tensão e a solução foi submetida a uma corrente elétrica, utilizada como fonte de elétrons, para a redução dos íons de  $\text{Cd}^{2+}$  contidos no eletrólito, os quais foram reduzidos a Cd metálico e depositados no catodo do sistema (placa suporte de Cu ou Cu níquelado). Um esquema da cuba de eletrodeposição está apresentado na FIG.3.1.

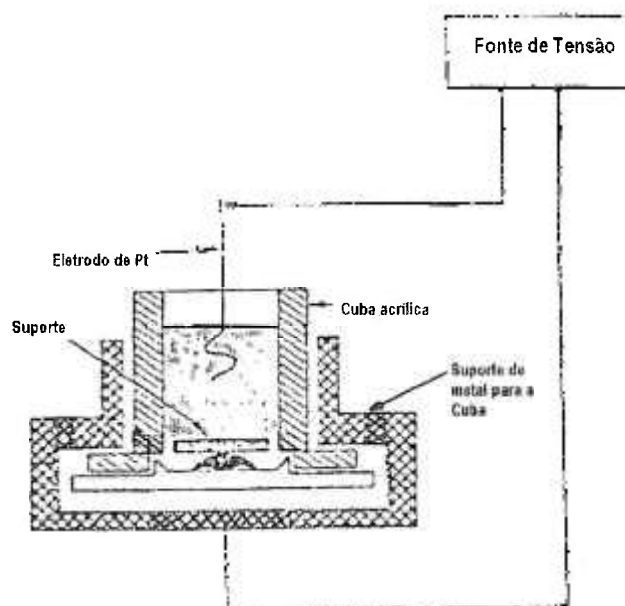


FIGURA 3.1 – Cuba de eletrodeposição

### 3.2.2. Preparo de alvos para irradiação no Ciclotron CV-28

Os alvos empregados são placas retangulares de 2,7cm de largura e 7,2cm de comprimento, com área de eletrodeposição de 6,72cm<sup>2</sup>. A melhor faixa de energia para a produção de <sup>111</sup>In é entre 24 e 17MeV. Considerando o poder de freamento e alcance de prótons em Cd <sup>41</sup>, além do ângulo de incidência do feixe no alvo, a massa a ser eletrodepositada deve ser de cerca 500mg.

#### 3.2.2.1. Preparo do eletrólito (CdSO<sub>4</sub>)

Dissolveram-se 3,985g de CdO em 1,7mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado e completou-se para 100mL com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N (estoque). Em cada eletrodeposição, foram utilizados 20mL da solução estoque (cerca de 697mg de Cd), adicionado 0,6g de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e ajustado o pH para 1 com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado.

#### 3.2.2.2. Experimentos de eletrodeposição

Foram realizados mais de 50 experimentos de eletrodeposição e as variáveis de estudo foram o tempo de eletrodeposição e a corrente elétrica aplicada. Os experimentos foram realizados variando-se o tempo de eletrodeposição (3 a 7h), em corrente fixa de 40mA, e, variando-se a corrente aplicada (5mA a 90mA) em tempo fixo de eletrodeposição (3h). Os rendimentos de eletrodeposição foram medidos e o depósito, analisado quanto ao aspecto e aderência.

Foram feitas eletrodeposições em suporte de cobre e cobre niquelado, com a finalidade de se estabelecer o melhor tipo de suporte a ser usado para o preparo dos alvos.

### 3.2.3. Preparo de alvos para irradiação no Cyclone 30

Os alvos são placas retangulares de 3cm de largura e 12cm de comprimento. A área de eletrodeposição de 12,12cm<sup>2</sup>. Neste Ciclotron, a melhor faixa de energia para a produção de <sup>111</sup>In é entre 30 e 17MeV. Considerando o

poder de freamento e alcance de prótons em Cd <sup>41</sup>, além do ângulo de incidência do feixe no alvo, a massa a ser eletrodepositada deve ser de cerca 700mg.

### 3.2.3.1. Preparo do eletrólito (CdSO<sub>4</sub>)

Dissolveram-se 3,985g de CdO em 1,7mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado e completou-se para 200mL com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N. Em cada eletrodeposição, foram utilizados 70mL da solução anterior (cerca de 1220,50mg de Cd), adicionado 1,2g de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e ajustado o pH para 1 com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado.

### 3.2.3.2. Experimentos de eletrodeposição

Foram realizados experimentos variando-se o tempo de eletrodeposição em 4, 5, 6 e 7 horas, em corrente fixa de 60mA. Foram feitas, também, três eletrodeposições, sendo dois experimentos aplicando-se corrente de 70mA e um de 80mA, em tempos de 4 e 3 horas de eletrodeposição, respectivamente.

Os rendimentos de eletrodeposição foram medidos e o depósito, analisado quanto ao aspecto e aderência.

## 3.3. IRRADIAÇÕES

Os alvos de cádmio natural eletrodepositado foram irradiados nos Ciclotrons CV-28 e *Cyclone 30*, em posição inclinada (ângulos de 10° e 6°, respectivamente) em relação ao feixe de prótons, para suportar o calor gerado na irradiação.

As reações nucleares que podem ocorrer na irradiação de cádmio natural com feixe de prótons e a abundância natural dos isótopos de Cd estão citadas na TAB.1.7 (Capítulo 1). A TAB.3.1 mostra as características de decaimento dos radioisótopos de índio produzidos pelas reações nucleares do tipo Cd(p,xn).

TABELA 3.1 – Características de decaimento dos radioisótopos de In produzidos pelas reações nucleares do tipo Cd(p,xn)

Radioisótopo	Meia-vida	$E_{\gamma}$ principal (keV)	Tipo de decaimento	Produto do decaimento
$^{104}\text{In}$	1,5 min	658	$\beta^+$	$^{104}\text{Cd}$
$^{105}\text{In}$	4,8 min	131	$\beta^+$	$^{105}\text{Cd}$
$^{105\text{m}}\text{In}$	43 s	674	TI	$^{105}\text{In}$
$^{106\text{m}}\text{In}$	5,33 min	633	$\beta^+$	$^{106}\text{Cd}$
$^{106}\text{In}$	6,26 min	633	$\beta^+$	$^{106}\text{Cd}$
$^{107}\text{In}$	32,4 min	205	$\beta^+$ , CE	$^{107}\text{Cd}$
$^{107\text{m}}\text{In}$	50,4 s	679	TI	$^{107}\text{In}$
$^{108\text{m}}\text{In}$	58 min	633	$\beta^+$ , CE	$^{108}\text{Cd}$
$^{108\text{h}}\text{In}$	39,6 min	633	$\beta^+$	$^{108}\text{Cd}$
$^{109\text{m}}\text{In}$	1,34 min	650	TI	$^{109}\text{In}$
$^{109}\text{In}$	4,2 h	204	$\beta^+$ , CE	$^{109}\text{Cd}$
$^{110\text{m}}\text{In}$	69,1 min	658	$\beta^+$	$^{110}\text{Cd}$ estável
$^{110\text{h}}\text{In}$	4,9 h	658	CE	$^{110}\text{Cd}$ estável
$^{111\text{m}}\text{In}$	7,6 min	537	TI	$^{111}\text{In}$
$^{111}\text{In}$	2,81 d	245;171	CE	$^{111}\text{Cd}/^{111\text{m}}\text{Cd}$
$^{112\text{m}}\text{In}$	20,8 min	155	TI	$^{112}\text{In}$
$^{112}\text{In}$	14,4 min	617	$\beta^+$ , CE	$^{112}\text{Cd}$ estável
$^{113}\text{In}$ estável	-	-	-	-
$^{113\text{m}}\text{In}$	99,48 min	392	TI	$^{113}\text{In}$
$^{114\text{m}}\text{In}$	49,5 d	192	TI	$^{114}\text{In}$
$^{114}\text{In}$	71,9 s	1300	$\beta^+$ , CE	$^{114}\text{Sn}$ estável
$^{115}\text{In}$ estável	-	-	-	-
$^{115\text{m}}\text{In}$	4.49 h	336	TI	$^{115}\text{In}$
$^{116\text{m}}\text{In}$	2,2 s	162	TI	$^{116}\text{In}$

TI – Transição Isomérica  
CE – Captura Eletrônica

### 3.3.1. Irradiações no Ciclotron CV-28 e medida do rendimento de produção do $^{111}\text{In}$ na ativação de Cd natural

Foram realizadas dez irradiações de alvos de cádmio natural eletrodepositado em placa de cobre níquelado, no Ciclotron CV-28. As condições de irradiação são apresentadas na TAB.3.2.

TABELA 3.2 – Irradiações de alvos de Cd natural feitas no Ciclotron CV-28

Alvo nº	Massa de Cd (mg)	Energia de prótons (MeV)	Corrente ( $\mu\text{A}$ )	Tempo de irradiação (min)
35	406,60	24	1	15
41	448,20	24	1	30
39	425,40	24	1-1,5	55
47	418,70	24	1-1,5	56
49	425,10	24	1-1,5	70
34	400,80	24	1,5-2	39
50	458,20	24	2	30
36	401,40	24	1-1,5	50
40	419,00	30*	5	12
46	438,30	30*	10	13

\* Irradiação feita no *Cyclone 30*, com porta-alvo adaptado para alvo pequeno (modelo do Ciclotron CV-28)

Os alvos de cádmio foram pesados antes e após a irradiação, para medida da perda de massa.

Foram realizadas a determinação quantitativa e qualitativa dos radioisótopos produzidos nas irradiações dos alvos nº35 e nº41, utilizando-se o detector de germânio hiperpuro. Para todos os alvos irradiados, determinou-se a atividade obtida com base em análises por Espectrometria Gama (detector de Ge hiperpuro), com exceção dos alvos nº40 e nº46, cujas atividades foram determinadas em calibrador de dose.

A atividade obtida por análise em Espectrometria Gama foi calculada pela equação 3.1.

$$dps = \frac{cps}{a_{\gamma} \cdot \epsilon_{\gamma}} \quad (3.1)$$

Onde:

$dps$  = desintegrações por segundo

$cps$  = área do fotopico/tempo de contagem (contagens por segundo)

$a_{\gamma}$  = intensidade relativa da radiação gama

$\epsilon_{\gamma}$  = eficiência gama

Os cálculos de rendimento de produção foram feitos empregando-se a equação 3.2:

$$\eta = \frac{A_0}{i \cdot t} \quad (3.2)$$

Onde:

$\eta$  = rendimento de produção (Bq/ $\mu$ Ah ou  $\mu$ Ci/ $\mu$ Ah)

$A_0$  = atividade no final da irradiação (Bq ou  $\mu$ Ci)

$i$  = corrente do feixe ( $\mu$ A)

$t$  = tempo de irradiação (h)

### 3.3.2. Irradiações no *Cyclone 30* e medida do rendimento de produção do $^{111}\text{In}$ na ativação de Cd natural

Foram realizadas três irradiações de alvos de cádmio natural eletrodepositado em placa de cobre níquelado, no *Cyclone 30*. As condições de irradiação são apresentadas na TAB.3.3.

TABELA 3.3 - Irradiações de alvos de Cd natural realizadas no *Cyclone 30*

Alvo nº	Massa de Cd (mg)	Energia de prótons (MeV)	Corrente ( $\mu\text{A}$ )	Tempo de irradiação (min)
05	649,60	30	30	20
08	522,10	30	26	20
11	539,20	30	30	22

Os alvos de cádmio foram pesados antes e após a irradiação, para medida da perda de massa.

Os alvos não foram analisados no detector de Ge(HP), em virtude da ocorrência de problemas no equipamento. A atividade de  $^{111}\text{In}$  produzido na irradiação foi determinada na solução do alvo dissolvido com HCl concentrado, em calibrador de dose, após o seu processamento na separação química, somado à atividade retirada do alvo pela separação química. O rendimento de produção do  $^{111}\text{In}$  (alvo grosso) foi calculado pela equação 3.2 (p.45).

## 3.4. SEPARAÇÃO QUÍMICA Cd- $^{111}\text{In}$

### 3.4.1. Extração do $^{111}\text{In}$ dos alvos de Cd pela técnica da difusão térmica

A extração do  $^{111}\text{In}$ , dos alvos de Cd, foi feita pela técnica de difusão térmica<sup>38</sup>. Os alvos irradiados foram aquecidos em chapa elétrica, o que provocou a migração dos átomos de  $^{111}\text{In}$  para a superfície do alvo. Após o aquecimento, o



alvo foi colocado em um recipiente contendo ácido acético glacial e, após alguns minutos de contato, a solução contendo  $^{111}\text{In}$  foi recolhida para purificação.

### **3.4.2. Purificação em resina de troca iônica**

A purificação da solução coletada, na extração com ácido acético glacial, que pode conter Cd, Ni e Cu, foi feita por troca iônica. A coluna de troca iônica, de 6cm de altura e largura de 2cm, foi preenchida com resina aniônica Dowex 1X8 (100–200mesh).

A solução contendo  $^{111}\text{In}$  foi percolada na coluna de troca iônica. Em seguida, foram percolados 50mL de ácido acético glacial e, por último, foi feita a eluição do  $^{111}\text{In}$ , com 50mL de ácido clorídrico 0,1N.

#### **3.4.2.1. Preparação da resina de troca iônica**

Para ativação da resina aniônica Dowex 1X8 (100–200 mesh), colocou-se, em um béquer, certa quantidade de resina, adicionou-se água destilada e agitou-se bem. Após isto, a água foi retirada, adicionou-se HCl 0,1N e, após agitação, o HCl 0,1N foi descartado. Em seguida, a resina foi lavada com água destilada, adicionou-se NaOH 0,1N, agitou-se bem e descartou-se o NaOH 0,1N. Esse procedimento foi repetido três vezes e a resina foi colocada na coluna.

Para preparo da coluna, colocou-se, primeiro, lã de vidro, depois foi colocada a resina ativada, para completar a altura de 6cm e, por último, novamente, lã de vidro. O condicionamento da resina para uso foi feito passando-se 50mL de ácido acético glacial, antes de iniciar o processo de purificação.

#### **3.4.3. Estudo da solubilidade dos suportes de Cu e Cu niquelado, na separação química**

Para a escolha do suporte a ser usado na eletrodeposição, foi feito um estudo de solubilidade dos dois tipos de suportes disponíveis: cobre e cobre niquelado. Para tanto, foram realizados experimentos de extração e purificação

com os suportes. Estes testes tiveram como objetivo estudar a dissolução dos suportes e a geração de maior quantidade de contaminantes químicos, o que dificulta a purificação.

Os suportes de cobre e cobre niquelado foram aquecidos em chapa elétrica a 25°C, 100°C e 300°C, durante 30 minutos. Após 10 minutos de resfriamento, os suportes foram colocados em 20mL de ácido acético glacial, nos tempos de 10, 20, 30 e 40 minutos. A solução recolhida foi analisada no Espectrofotômetro de Absorção Atômica, para determinação da concentração de Cu e Ni, nos experimentos com suporte de Cu niquelado, e análise de Cu, nos experimentos com suporte de Cu.

Foi feito, também, um teste de purificação em coluna de troca iônica, de uma solução recolhida do experimento de solubilidade do suporte de Cu. A solução em análise foi coletada do experimento com aquecimento a 300°C e extração em ácido acético por 40 minutos. O objetivo deste experimento foi o de estudar o comportamento do Cu no método de purificação.

#### **3.4.4. Estudo da solubilidade dos alvos de Cd eletrodepositados, na separação química**

A solubilidade dos alvos de Cd eletrodepositados foi estudada através da realização de experimentos de separação química.

Os alvos de Cd eletrodepositados em suporte de Cu niquelado foram aquecidos em chapa elétrica a 25°C, 100°C e 300°C, durante 30 minutos. Após 10 minutos de resfriamento, os alvos foram colocados em 20mL de ácido acético glacial, nos tempos de 10, 20, 30 e 40 minutos. A solução recolhida foi analisada no Espectrofotômetro de Absorção Atômica, para determinação da concentração de Cu, Ni e Cd.

### 3.4.5. Separação química do $^{111}\text{In}$ , de alvos de Cd irradiados no Ciclotron CV-28

Os alvos irradiados foram pesados antes e após a separação química, para verificação da perda de massa (Cd) no processo, e estudo da possibilidade de reutilização dos alvos.

Nove alvos irradiados foram submetidos a aquecimento em chapa elétrica, nas temperaturas de 25°C, 100°C e 300°C, conforme mostra a TAB.3.4. O tempo de aquecimento para todos os experimentos foi de 30 minutos, o volume de ácido acético glacial usado foi 20mL e o tempo de extração, de 20 minutos.

TABELA 3.4 - Temperaturas de aquecimento dos alvos de Cd natural irradiados no Ciclotron CV-28, para extração do  $^{111}\text{In}$

Alvo nº	Temperatura (°C)
39	25
47	25
35	100
49	100
40	100
41	300
34	300
50	300
36	300

Foram coletadas várias alíquotas da coluna de troca iônica, durante o processo de purificação, as quais foram analisadas no calibrador de dose e/ou detector de Ge(HP), para medida da atividade e cálculo do rendimento de separação química.

Com base nos resultados dos testes com os suportes de alvos de Cd sem irradiação e alvos irradiados no Ciclotron CV-28, foram estabelecidas as condições de separação química: extração em ácido acético glacial e purificação em resina aniônica.

### 3.4.6. Separação química do $^{111}\text{In}$ , de alvos de Cd irradiados no *Cyclone 30*

Dois alvos irradiados foram submetidos aos testes de separação química. Os alvos foram aquecidos em chapa elétrica durante 30 minutos, a  $300^{\circ}\text{C}$ . Após 5 minutos de resfriamento, os alvos foram colocados em 20mL de ácido acético glacial durante 20 minutos. Posteriormente, a solução foi recolhida e purificada em resina aniônica.

Foram coletadas alíquotas das soluções retiradas da coluna, para análise da atividade no calibrador de dose e controles de qualidade da solução final. Também foram calculados os rendimentos de separação química.

## 3.5. CONTROLE DE QUALIDADE

### 3.5.1. Pureza Química

As possíveis impurezas químicas que podem estar presentes na solução final ( $^{111}\text{InCl}_3$ ) são: Cu, Cd e Ni. O conteúdo total dos metais não deve ultrapassar  $1,0\mu\text{g/mL}$  (1ppm), conforme estabelecido na farmacopéia Americana<sup>42</sup>.

As soluções recolhidas, durante o processo de purificação em resina aniônica, foram analisadas em Espectrofotômetro de Absorção Atômica. Para determinação quantitativa de cada elemento (Cd, Cu e Ni), foram preparadas curvas de calibração por meio de análise de soluções padrões preparadas em laboratório.

Em virtude de terem acontecido problemas técnicos no equipamento de Absorção Atômica, o controle químico das soluções finais referentes aos alvos irradiados no *Cyclone 30*, foi realizado por outras técnicas. A análise de Cu e Ni foi feita pelo *kit* colorimétrico (marca *Merk*, nome comercial *Microquant*), enquanto que a análise de Cd foi feita pela técnica de *Spot Test*<sup>43</sup>, utilizando como reativo uma solução de difenil carbazida. Uma gota do reativo foi colocada em papel de

filtro e, após secagem, foi colocada uma gota de uma solução padrão de Cd, submetendo-se o conjunto a vapores amoniacais. Este procedimento foi realizado para as soluções padrões de Cd (1, 2, 3, 4, 5, 6 e 100ppm) e para a amostra em análise. A presença de Cd no papel de filtro é confirmada pelo aparecimento de coloração violeta.

#### **3.5.1.1. Preparo das soluções padrões de Cd**

Foi dissolvido 0,0228g de  $\text{CdSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em 100mL de água destilada e, assim, preparou-se uma solução de Cd com concentração de 100ppm. Desta solução, foram feitas diluições com água destilada, de forma a serem obtidas as soluções padrões de 1, 2, 3, 4, 5 e 6ppm.

#### **3.5.1.2. Preparo das soluções padrões de Cu**

Foi dissolvido 0,0393g de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  em 100mL de água destilada e, assim, preparou-se uma solução de Cu com concentração de 100ppm. Desta solução, foram feitas diluições com água destilada, de forma a serem obtidas as soluções padrões de 1, 3, 5, 7, 10 e 20ppm.

#### **3.5.1.3. Preparo das soluções padrões de Ni**

Foi dissolvido 0,0447g de  $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em 100mL de água destilada e, assim, preparou-se uma solução de Ni com concentração de 100ppm. Desta solução, foram feitas diluições com água destilada, de forma a serem obtidas as soluções padrões de 1, 3, 5, 7, e 10ppm.

### **3.5.2. Pureza Radioquímica**

A forma adequada para obtenção do  $^{111}\text{In}$  é uma solução de  $^{111}\text{InCl}_3$  e o In deve estar no estado de oxidação 3+. O método empregado para controle radioquímico foi a Cromatografia Ascendente em Camada Fina (*ITLC - Instant Thin Layer Chromatography*).

### 3.5.2.1. Procedimento

Foi utilizado o *kit* de análise por *ITLC*, da marca *Gelman Scinces*, com nome comercial *ITCL-SG*. O kit contém tiras de sílica gel impregnadas com fibra de vidro (5cm x 20cm). O solvente utilizado foi uma solução de NaCl 0,9%.

Em uma fita de sílica gel, foram colocadas três gotas de solução de  $^{111}\text{InCl}_3$  no ponto 1 (origem). A fita de sílica gel foi, então, pendurada perpendicularmente ao recipiente contendo o solvente e mergulhada a 0,5cm de distância do ponto 1. Aguardou-se o tempo necessário para que o solvente subisse do ponto 1 até o ponto 2 e retirou-se a fita do solvente. A fita foi cortada em pedaços de 1cm, os quais foram enviados para análise de atividade de  $^{111}\text{In}$ .

Neste método, o  $\text{In}^{3+}$  deve permanecer na origem, enquanto as impurezas radioquímicas ( $^{111}\text{In}^{2+}$  ou complexantes) sobem com o solvente.

### 3.5.3. Pureza Radionuclídica

A determinação da pureza radionuclídica foi feita por Espectroscopia gama, utilizando-se o detector de Ge(HP). A principal impureza radionuclídica esperada é o  $^{114m}\text{In}$ .

## 3.6. Recuperação dos alvos

A produção rotineira de  $^{111}\text{In}$  exige o uso de alvo de Cd enriquecido. Neste trabalho, estima-se a reutilização do alvo irradiado, considerando a perda de massa dele durante o processamento químico.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1. PREPARO DO ALVO DE Cd POR ELETRODEPOSIÇÃO

#### 4.1.1. Preparo de alvos para irradiação no Ciclotron CV-28

A FIG.4.1 ilustra os resultados da eletrodeposição de cádmio em suporte de cobre niquelado, para os experimentos com corrente aplicada de 40mA e variando-se o tempo de eletrodeposição em 3, 4, 5, 6 e 7 horas.

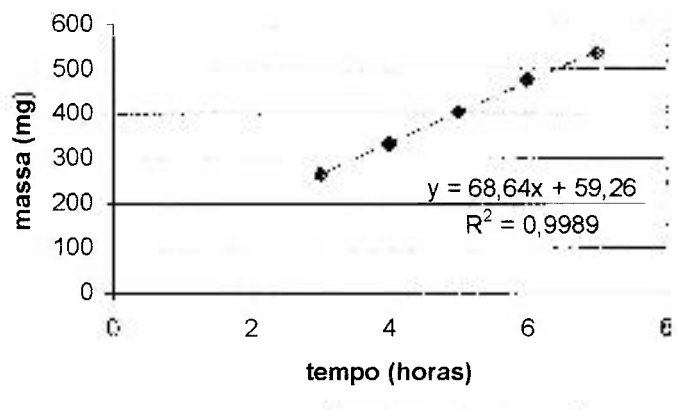


FIGURA 4.1 – Massa depositada (mg) x tempo de eletrodeposição (horas) de Cd, com corrente de 40mA

Observou-se um comportamento linear em corrente fixa, sendo que os desvios relativos em relação à média da massa depositada foram inferiores a 7,6%.

A FIG.4.2 apresenta os resultados de eletrodeposição de Cd em suporte de cobre niquelado, para os experimentos em tempo de eletrodeposição de 3 horas e variando-se a corrente aplicada de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 e 90mA.

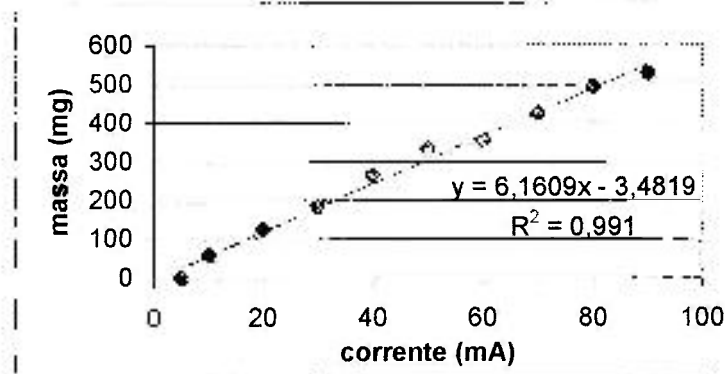


FIGURA 4.2 - Massa depositada (mg) x corrente aplicada (mA), em 3 horas de eletrodeposição de Cd

Os resultados destes experimentos mostram um comportamento linear, pois o aumento da massa de Cd depositada é proporcional ao aumento da corrente aplicada.

Um depósito ideal deve ser aderente e bem distribuído no suporte, devem-se evitar depósitos esponjosos, porosos, que se soltam do suporte facilmente, pois irão promover perdas de rendimento na irradiação dos alvos, gerar contaminantes no processo de separação química, dentre outras desvantagens. Com respeito ao aspecto dos depósitos obtidos nas experiências citadas anteriormente, os que demonstraram melhores condições de adesão foram os obtidos com corrente de 60mA em 4h de eletrodeposição e, 70mA com tempo de eletrodeposição de 3h. Foram, então, calculados os rendimentos de deposição nas duas condições acima, sendo eles: 70,70% e 61,38%, respectivamente. Sendo assim, estabeleceu-se nesta etapa que o preparo de alvos de cádmio para utilização no Ciclotron CV-28 deveriam ser feitos por eletrodeposição com corrente aplicada de 60mA, que corresponde a uma densidade de corrente de  $8,92 \text{ mA/cm}^2$ , em tempo de eletrodeposição de 4 horas.

O teste comparativo dos suportes de cobre e cobre niquelado apresentou os resultados mostrados na TAB.4.1.



TABELA 4.1 – Teste comparativo de eletrodeposição com suportes de cobre e cobre niquelado

Placa	Corrente (mA)	Tempo (h)	Massa depositada (mg)	Rendimento (%)
cobre	40	5	437,50	62,77
cobre niquelado	40	5	403,20	57,85

O suporte de cobre apresentou maior rendimento de eletrodeposição e boa adesão do depósito, no entanto testes adicionais foram feitos, pelos quais definiu-se que o suporte de cobre niquelado é o mais adequado para uso no preparo de alvos. Nestes testes, foi estudada a influência da cada tipo de suporte na geração de contaminantes, pelo processo de extração do In, na separação química Cd-In e os resultados são apresentados no item de separação química (item 4.3).

#### 4.1.2. Preparo de alvos para irradiação no *Cyclone 30*

A TAB. 4.2 apresenta as condições de eletrodeposição de Cd em suporte de cobre niquelado e rendimentos obtidos.

TABELA 4.2 – Condições de eletrodeposição de Cd e rendimentos obtidos no preparo de alvos para irradiação no *Cyclone 30*

Alvo nº	Corrente (mA)	Tempo (h)	Massa depositada (mg)	Aspecto de depósito	Rendimento (%)
7	80	3	571,10	Regular	46,79
8	70	4	522,10	Bom	42,77
11	70	4	539,20	Bom	44,17
9	60	4	497,40	Ótimo	40,75
4	60	5	576,00	Bom	46,46
5	60	6	649,60	Regular	53,22
3	60	7	854,90	Ruim	70,04

A FIG.4.3 ilustra os resultados obtidos nos experimentos de eletrodeposição, com corrente aplicada de 60mA e variando-se o tempo de eletrodeposição em 4, 5, 6 e 7 horas, nos quais se confirmou um comportamento linear da massa de cádmio depositada em função do tempo de eletrodeposição.

Com base nos resultados expostos anteriormente, foram definidas as melhores condições para preparo dos alvos para irradiação como sendo: corrente de 70mA, que corresponde a uma densidade de corrente de  $5,77\text{mA/cm}^2$ , e tempo de eletrodeposição de 4 horas.

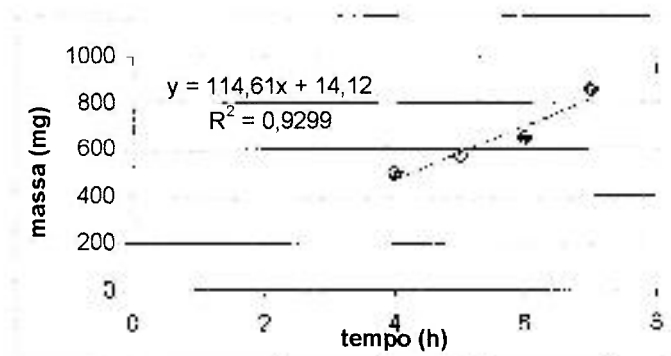


FIGURA 4.3 – Massa eletrodepositada (mg) x tempo de eletrodeposição (h) de Cd, em corrente de 60 mA

## 4.2. IRRADIAÇÕES

### 4.2.1. Irradiações no Ciclotron CV-28 e medida de rendimento de produção de $^{111}\text{In}$ na ativação de Cd natural

A TAB.4.3 apresenta os resultados de perda de massa dos alvos de cádmio irradiados no Ciclotron CV-28. Os valores mostram que a perda de massa, em média, foi de 9% durante o processamento dos alvos, após a irradiação. A perda de massa acentuada no alvo nº40 (129,30mg) deve-se, provavelmente, ao fato do depósito de cádmio não estar devidamente aderido ao suporte. Em geral, a perda de massa ocorre na manipulação dos alvos, principalmente no momento de desmontagem do porta-alvo no Ciclotron, após a irradiação. Com base em todos os experimentos, pode-se concluir que a perda de

massa é mínima após a irradiação, por causa da boa qualidade dos alvos eletrodepositados.

TABELA 4.3 – Perda de massa dos alvos de Cd irradiados no Ciclotron CV-28

Alvo nº	Perda de massa (mg)	Perda de massa (%)
35	4,4	1,10
41	16,6	3,70
39	56,6	13,30
47	23,7	5,70
49	42,6	10,00
34	+1,4	-
50	61,8	13,50
36	11,3	2,80
40	129,3	30,86
46	0,2	0,05

A TAB.4.4 lista todos os radioisótopos produzidos na ativação dos alvos de cádmio natural, no Ciclotron CV-28, os quais foram analisados por Espectrometria Gama, em detector de Ge(HP). As TAB.4.5 e 4.6 apresentam o rendimento de produção dos radioisótopos mais expressivos dos alvos nº35 e nº41, respectivamente.

TABELA 4.4 – Radioisótopos produzidos na ativação de alvos de Cd natural depositado em suporte de Cu niquelado no Ciclotron CV-28

Radioisótopo	Energia $\gamma$ (keV)	Reação Nuclear
$^{57}\text{Co}$	122,0	$^{\text{nat}}\text{Ni}(p, xn)^{57}\text{Co}$
$^{57}\text{Co}$	135,9	$^{\text{nat}}\text{Ni}(p, pxn)^{57}\text{Ni} \rightarrow ^{57}\text{Co}$
$^{111}\text{In}$	170,9	$^{112}\text{Cd}(p, 2n)^{111}\text{In}$
$^{114\text{m}}\text{In}$	189,7	$^{114}\text{Cd}(p, n)^{114\text{m}}\text{In}$
$^{111}\text{In}$	245,0	$^{112}\text{Cd}(p, 2n)^{111}\text{In}$
$^{105}\text{Ag}$	280,6	$^{106}\text{Cd}(p, n)^{105}\text{In} \rightarrow ^{105}\text{Cd} \rightarrow ^{105}\text{Ag}$
$^{105}\text{Ag}$	344,8	$^{106}\text{Cd}(p, n)^{105}\text{In} \rightarrow ^{105}\text{Cd} \rightarrow ^{105}\text{Ag}$
$^{105}\text{Ag}$	444,1	$^{106}\text{Cd}(p, n)^{105}\text{In} \rightarrow ^{105}\text{Cd} \rightarrow ^{105}\text{Ag}$
$^{105}\text{Ag}/^{65}\text{Zn}$	511,2	---
$^{114\text{m}}\text{In}$	558,6	$^{114}\text{Cd}(p, n)^{114\text{m}}\text{In}$
$^{105}\text{Ag}$	645,1	$^{106}\text{Cd}(p, n)^{105}\text{In} \rightarrow ^{105}\text{Cd} \rightarrow ^{105}\text{Ag}$
$^{114\text{m}}\text{In}$	726,1	$^{114}\text{Cd}(p, n)^{114\text{m}}\text{In}$
$^{65}\text{Zn}$	1117,2	$^{65}\text{Cu}(p, n)^{65}\text{Zn}$

TABELA 4.5 – Rendimentos de produção de radioisótopos produzidos na irradiação do alvo n°35 no Ciclotron CV-28

Radioisótopo	Energia $\gamma$ principal (keV)	Rendimento (kBq/ $\mu\text{Ah}$ )	Rendimento ( $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$ )
$^{57}\text{Co}$	122,0	2,96	0,08
$^{111}\text{In}$	170,9	10323,00	279,00
$^{114\text{m}}\text{In}$	189,7	47,73	1,29
$^{105}\text{Ag}$	280,6	5,18	0,14
$^{65}\text{Zn}$	1117,2	35,15	0,95

TABELA 4.6 – Rendimentos de produção de radioisótopos produzidos na irradiação do alvo nº41 no Ciclotron CV-28

Radioisótopo	Energia $\gamma$ principal (keV)	Rendimento (kBq/ $\mu$ Ah)	Rendimento ( $\mu$ Ci/ $\mu$ Ah)
$^{57}\text{Co}$	122,0	5,18	0,14
$^{111}\text{In}$	170,9	29070,90	785,70
$^{114\text{m}}\text{In}$	189,7	11,84	0,32
$^{105}\text{Ag}$	280,6	4,44	0,12
$^{65}\text{Zn}$	1117,2	25,53	0,69

A TAB.4.7 mostra os rendimentos de produção de  $^{111}\text{In}$  obtidos, com base na análise por Espectrometria Gama, dos alvos de Cd irradiados no Ciclotron CV-28.

TABELA 4.7 – Rendimentos de produção de  $^{111}\text{In}$  obtidos na irradiação dos alvos de Cd no ciclotron CV-28

Alvo nº	Rendimento (MBq/ $\mu$ Ah)	Rendimento ( $\mu$ Ci/ $\mu$ Ah)
39	30,31	819,12
47	27,71	748,97
49	*	*
34	*	*
50	*	*
36	*	*
40	13,72	370,75
46	33,78	913,00

\* - não foi medido

Os valores dos rendimentos de produção de  $^{111}\text{In}$  variaram bastante, por causa das variações nas condições de irradiação.

#### 4.2.2. Irradiações no Cyclone 30 e medida de rendimento de produção de $^{111}\text{In}$ na ativação de Cd natural

A TAB.4.8 apresenta os resultados de perda de massa dos alvos de cádmio irradiados no *Cyclone 30*.

TABELA 4.8 - Perda de massa dos alvos de Cd irradiados no *Cyclone 30*

Alvo nº	Perda de massa (mg)	Perda de massa (%)
05	75,00	11,55
08	24,30	4,65
11	36,20	6,71

A perda média de massa dos alvos foi de 7,64% e pode ser considerada mínima, em virtude da boa qualidade dos alvos eletrodepositados.

A atividade de  $^{111}\text{In}$  produzido foi calculada com base nos resultados obtidos no calibrador de dose, do alvo dissolvido após a separação química e soluções recolhidas na separação química. A TAB.4.9 apresenta os rendimentos de produção de  $^{111}\text{In}$  calculados, para os alvos nº05 e nº11. O alvo nº08 foi descartado, pois ocorreram problemas no seu processamento.

TABELA 4.9 - Rendimentos de produção de  $^{111}\text{In}$  para os alvos nº05 e nº11 irradiados no *Cyclone 30*

Alvo nº	Rendimento de produção (MBq/ $\mu\text{Ah}$ )	Rendimento de produção (mCi/ $\mu\text{Ah}$ )
05	60,532	1,636
11	39,627	1,071

Os resultados obtidos mostram rendimentos diferentes para cada alvo, no entanto se aproximam dos valores esperados e citados em literatura.

### 4.3. SEPARAÇÃO QUÍMICA Cd-<sup>111</sup>In

#### 4.3.1. Estudo da solubilidade dos suportes de Cu e Cu niquelado, na separação química

A FIG.4.4 apresenta os resultados de concentração de Cu (ppm) nas soluções recolhidas do teste de extração com ácido acético, para os suportes de cobre.

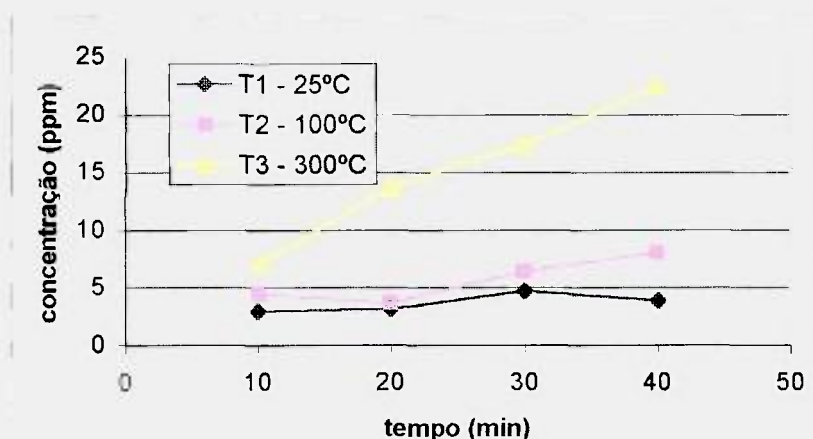


FIGURA 4.4 – Concentração de Cu (ppm) x tempo de extração em ácido acético, nas temperaturas 25°C, 100°C e 300°C – suportes de cobre

Os resultados mostram uma dissolução significativa de cobre em todas as temperaturas, principalmente em 300°C. Foi feito, então, um estudo do comportamento do cobre na purificação em resina aniônica e os resultados são mostrados na FIG.4.5.

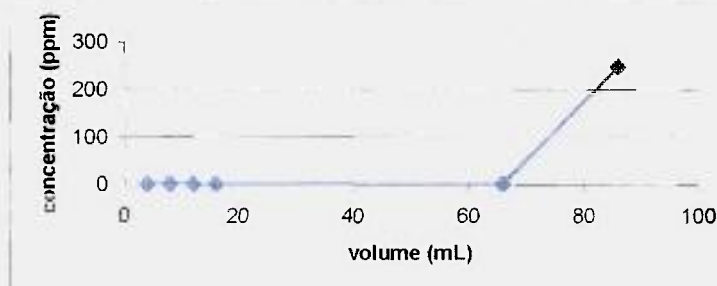


FIGURA 4.5 – Curva de eluição do Cu na resina aniônica

Observou-se que o cobre tem um comportamento similar ao índio na purificação com resina aniônica. Na fase com ácido acético, o cobre fica retido na resina, sendo eluído apenas com o HCl 0,1N. Por esse motivo, descartou-se a possibilidade de uso dos suportes de cobre para eletrodeposição de Cd e preparo de alvos para irradiação.

A FIG.4.6 apresenta os resultados de concentração de Ni (ppm) nas soluções recolhidas do teste de extração com ácido acético, para os suportes de cobre niquelado, após aquecimento a 300°C. A concentração de níquel nos experimentos feitos com aquecimento de 25°C e 100°C foram baixas (<2ppm). Verificou-se que, acima de 30min em 300°C de aquecimento, existe uma dissolução significativa de níquel na extração com ácido acético. Com base nos resultados citados, escolheu-se o tempo de 20min para a extração em ácido acético glacial.

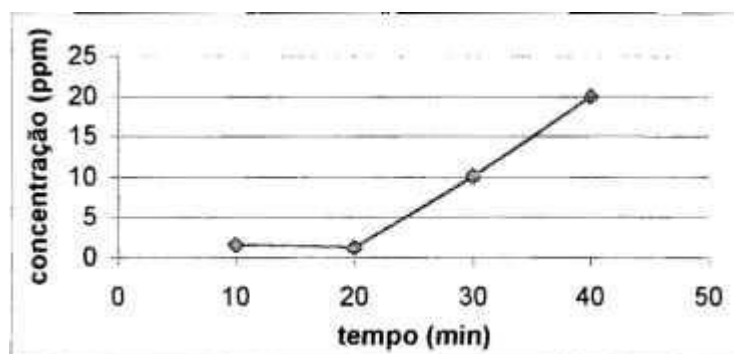


FIGURA 4.6 – Concentração de Ni (ppm) x tempo de extração em ácido acético em 300°C - suportes de Cu niquelado

A concentração de Cu (ppm) apresentou-se menor do que os limites de detecção do equipamento (0,01 ppm), para todos os experimentos com suporte de cobre niquelado.

#### 4.3.2. Estudo da solubilidade dos alvos de Cd eletrodepositados na separação química

Os experimentos de extração com ácido acético, com os alvos de Cd eletrodepositados, mostraram uma concentração de cobre abaixo do limite de



detecção do equipamento. Os resultados de análise do Ni foram similares aos obtidos com os suportes de cobre niquelado. A FIG.4.7 ilustra os resultados dos testes com aquecimento a 300°C.

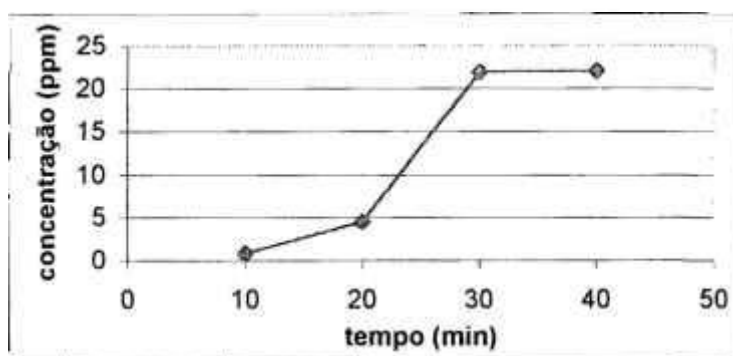


FIGURA 4.7 - Concentração de Ni (ppm) x tempo de extração em ácido acético em 300°C – alvos de Cd eletrodepositado

As concentrações de cádmio encontradas foram muito baixas, para todas as temperaturas (<1,5ppm), com exceção em duas placas, que apresentaram concentração aproximada de 6ppm. Possivelmente esses valores maiores ocorreram em virtude da má adesão do depósito de cádmio sobre a placa.

#### 4.3.3. Separação química do $^{111}\text{In}$ de alvos de Cd irradiados no Ciclotron CV-28

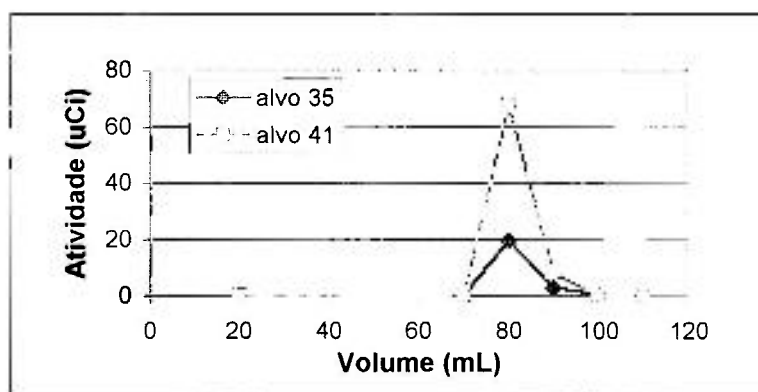
A TAB.4.10 apresenta a variação de massa dos alvos antes e após a separação química.

Observou-se um aumento de massa médio de 18,22mg após a separação química, o que indica uma adsorção de líquido pelos alvos. Em alguns experimentos, observou-se perda de massa após a separação química, por perda física de material. No caso do alvo n.º41, provavelmente houve algum erro na pesagem, pois de maneira alguma poderia ocorrer uma perda de massa nesta ordem de grandeza.

TABELA 4.10 – Massa dos alvos de Cd antes e após a separação química

Alvo nº	Massa antes da irradiação (g)	Massa após irradiação (antes da separação química) (g)	Massa após separação química (g)	Variação de massa (mg)
35	25,9912	25,9868	26,0224	+35,6
41	26,6405	26,6239	26,2520	-371,9
39	26,1759	26,1193	26,1390	+19,7
47	26,3477	26,3240	26,3484	+24,4
49	26,1331	26,0905	26,0988	+8,3
34	26,3151	26,3165	26,2860	-30,5
50	26,4849	26,4231	26,4381	+15,0
36	26,5289	26,5176	26,4789	-38,7
40	25,9806	25,8513	25,6861	-165,2
46	27,9282	27,9280	27,9343	+6,3

A FIG.4.8 ilustra os resultados de purificação da solução carga coletada na extração com ácido acético, dos alvos nº35 e nº41, na qual é apresentada a eluição da atividade do  $^{111}\text{In}$  em função do volume dos eluentes. Os primeiros 20mL referem-se à solução carga, os 50mL seguintes referem-se ao ácido acético glacial e os últimos 50mL, ao HCl 0,1N. Estes resultados comprovam que a eluição do  $^{111}\text{In}$  é feita com HCl 0,1N, conforme esperado.


 FIGURA 4.8 - Eluição do  $^{111}\text{In}$  da coluna de troca iônica, para os alvos nº35 e nº41

A TAB.4.11 lista os radioisótopos presentes nos alvos nº35 e nº41, após a separação química e suas respectivas atividades. A atividade inicial ( $A_0$ ), antes da separação química, foi calculada levando-se em conta o tempo de decaimento.

TABELA 4.11 - Radioisótopos e atividades presentes nos alvos nº35 e nº41 antes e após a separação química

Radioisótopo	Alvo nº35		Radioisótopo	Alvo nº41	
	A ( $\mu\text{Ci}$ )*	$A_0$ ( $\mu\text{Ci}$ )**		A ( $\mu\text{Ci}$ )*	$A_0$ ( $\mu\text{Ci}$ )**
$^{57}\text{Co}$	0,0019	0,0020	$^{57}\text{Co}$	0,0064	0,0068
$^{111}\text{In}$	0,0050	0,8662	$^{111}\text{In}$	0,0071	1,2325
$^{114\text{m}}\text{In}$	0,0029	0,0039	$^{114\text{m}}\text{In}$	0,0036	0,0048
$^{105}\text{Ag}$	0,0025	0,0036	$^{105}\text{Ag}$	0,0041	0,0059
$^{65}\text{Zn}$	0,0224	0,0237	$^{65}\text{Zn}$	0,0325	0,0345

A\* - atividade após separação química

$A_0$ \*\* - atividade inicial (calculada)

A TAB.4.12 apresenta os rendimentos de extração de  $^{111}\text{In}$  dos alvos irradiados e os rendimentos de purificação na resina. Os resultados obtidos com o alvo nº50 foram descartados, por causa de problemas ocorridos em uma etapa da extração.

TABELA 4.12 – Rendimentos obtidos nos experimentos de extração do  $^{111}\text{In}$  e purificação na resina aniônica

Alvo nº	Temperatura de aquecimento ( $^{\circ}\text{C}$ )	Rendimento de extração (%)	Rendimento de recuperação (%) em 20mL de HCl 0,1N
39	25	18,1	~ 100
47	25	0,1	96,6
35	100	87,6	90,1
49	100	13,8	~ 100
41	300	96,9	~ 100
34	300	68,7	~ 100
36	300	91,6	~ 100

Com base nos resultados apresentados na TAB.4.12, verificou-se que o rendimento de extração em ácido acético glacial é maior com o aumento da temperatura, embora em dois experimentos os resultados não tenham sido repetitivos entre os demais.

A purificação da solução carga em resina apresentou ótimos resultados, variando de 90 a 100%, demonstrando a eficiência do processo de troca iônica.

Nesta etapa, ficaram estabelecidas as condições de separação química: aquecimento a 300°C, para extração do  $^{111}\text{In}$  e purificação em coluna de troca iônica, conforme método proposto.

#### 4.3.4. Separação química do $^{111}\text{In}$ , de alvos de Cd irradiados no *Cyclone 30*

A FIG.4.9 ilustra os resultados de purificação da solução carga coletada na extração com ácido acético, dos alvos nº05 e nº11, na qual é apresentada a eluição da atividade do  $^{111}\text{In}$  em função do volume dos eluentes. Os primeiros 20mL referem-se à solução carga, os 50mL seguintes referem-se ao ácido acético glacial e os últimos 50mL, ao HCl 0,1N. Os resultados demonstram que praticamente toda a atividade do  $^{111}\text{In}$  foi eluída com HCl 0,1N.

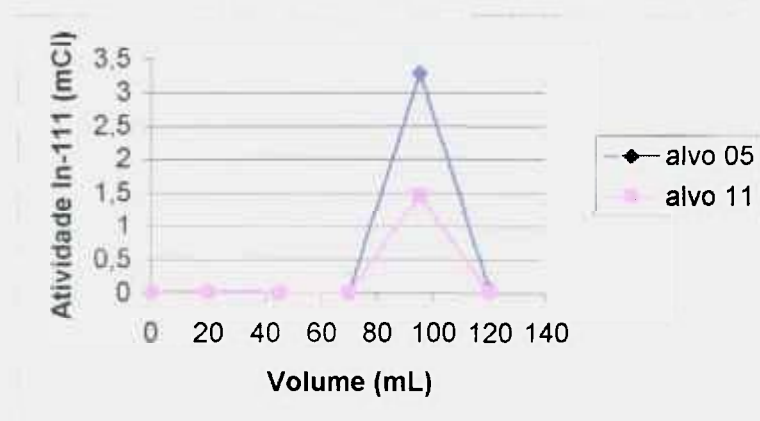


FIGURA 4.9 – Eluição do  $^{111}\text{In}$  da coluna de troca iônica, para os alvos nº05 e nº11

A TAB.4.13 mostra os rendimentos de extração e purificação na separação química dos alvos nº05 e nº11.

TABELA 4.13 – Rendimentos obtidos nos experimentos de extração do  $^{111}\text{In}$  e purificação na resina aniônica

Alvo n°	Temperatura de aquecimento (°C)	Rendimento de extração (%)	Rendimento de recuperação (%) em 20mL de HCl 0,1N
05	300	84,09	91,03
11	300	80,81	~100,00

#### 4.4. CONTROLE DE QUALIDADE

##### 4.4.1. Pureza Química

Os valores mostrados na TAB.4.14 representam a concentração dos possíveis contaminantes químicos (Cd, Cu e Ni), na solução final de  $^{111}\text{InCl}_3$ , obtida após purificação.

TABELA 4.14 – Concentração das impurezas químicas (Cd, Cu e Ni), na solução final de  $^{111}\text{InCl}_3$ .

Alvo n°	Cd (ppm)	Cu (ppm)	Ni (ppm)	Total (ppm)
35	0,24	0,40	0,00	0,64
41	0,00	0,30	0,00	0,30
39	0,00	0,21	0,00	0,21
47	0,00	0,01	0,00	0,01
49	0,25	0,08	0,00	0,33
34	4,37	0,70	0,00	5,07
36	0,00	0,10	0,30	0,40
05	<1	<0,5	<0,5	<1
11	<1	<0,5	<0,5	<1

Os resultados do controle de pureza química demonstraram que a solução final de  $^{111}\text{InCl}_3$ , em todos os experimentos, exceto a solução referente ao alvo nº34, está dentro dos padrões permissíveis (metais totais <1ppm ou 1µg/mL).

Na solução referente ao alvo nº34, observou-se uma alta concentração de Cd presente, provavelmente conseqüência da soltura do depósito de Cd do alvo.

De uma forma geral, o Ni e Cd são eluídos com o ácido acético glacial, e o comportamento do Cu demonstrou eluição, tanto na fase de ácido acético glacial como na fase de HCl 0,1N.

#### **4.4.2. Pureza Radioquímica**

Os resultados obtidos com o método proposto por *ITLC* não foram satisfatórios. A atividade subiu com o solvente, ao contrário do esperado, em virtude da presença, ainda, de íons acetato na solução, formando complexos com o  $^{111}\text{In}$ . Testes adicionais deveriam ser feitos, e caso confirmado, a solução deveria ser levada à secura e retomada com HCl 0,1N.

#### **4.4.3. Pureza Radionuclídica**

As soluções finais de  $^{111}\text{InCl}_3$ , obtidas após a purificação, foram analisadas em detector de Ge(HP) e os resultados encontrados demonstraram que os únicos radioisótopos presentes eram o  $^{111}\text{In}$  e o  $^{114\text{m}}\text{In}$ . Portanto, a única impureza radionuclídica encontrada foi o  $^{114\text{m}}\text{In}$  e em pequenas quantidades. Entretanto, a quantidade deste contaminante será minimizada em quatro vezes, com o uso de alvos de Cd enriquecidos no isótopo 112, fato previsto para a produção rotineira do  $^{111}\text{In}$ . Nos experimentos realizados, o valor médio da impureza foi <1%.

#### **4.5. Recuperação dos alvos**

A perda total de massa de Cd nos alvos irradiados foi baixa, sugerindo a sua reutilização. Outra opção é a dissolução do alvo com HCl concentrado, que é completa, como mostrado neste trabalho, e posterior eletrodeposição.

## 5. CONCLUSÕES

Foi desenvolvido o método de produção de  $^{111}\text{In}$ , utilizando-se feixe de prótons na irradiação de alvos de cádmio eletrodepositados. A reação escolhida foi  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$ , pois apresenta o maior rendimento de produção em relação às outras reações de obtenção do  $^{111}\text{In}$ .

Embora a reação  $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$  sugira o uso de alvos de cádmio enriquecidos no isótopo 112, o trabalho foi desenvolvido com alvos de cádmio natural. É necessário o uso de alvos enriquecidos para uma produção rotineira do  $^{111}\text{In}$ , pois irá apresentar rendimentos maiores que os obtidos com o cádmio natural e reduzirá substancialmente a produção da impureza radionuclídica  $^{114\text{m}}\text{In}$ .

Foram estabelecidas as condições de preparo dos alvos de cádmio, com geometrias diferentes para os Ciclotrons *CV-28* e *Cyclone 30*. Os rendimentos de produção de  $^{111}\text{In}$  foram calculados para ambos os alvos e estão de acordo com os rendimentos de produção pela reação escolhida, citados em literatura.

A separação química por difusão térmica trata-se de um trabalho inovador, no qual não ocorre a destruição do alvo, o que possibilita a sua reutilização, sendo este um fator importante pois serão utilizados alvos enriquecidos isotopicamente, de custo elevado. Além disso, o método desenvolvido apresenta maior facilidade em seus procedimentos do que os métodos convencionais, o que irá auxiliar na sua automação em célula de processamento. A FIG. 5.1. apresenta um esquema simplificado do processo de separação química e a FIG. 5.2. mostra o processo de purificação da solução contendo o  $^{111}\text{In}$ . Ambos os processos mostraram ótimos rendimentos.

A pureza química da solução final foi comprovada pela determinação das possíveis impurezas químicas (Cd, Cu e Ni), as quais estão dentro dos padrões exigidos. O único contaminante radionuclídico encontrado foi o  $^{114\text{m}}\text{In}$ ,

mas abaixo dos limites permissíveis e, com o uso dos alvos enriquecidos, a presença deste contaminante ainda será reduzida.

Os alvos, após irradiação, poderão ser reutilizados, pois a perda de massa em função da irradiação e processamento químico é mínima.

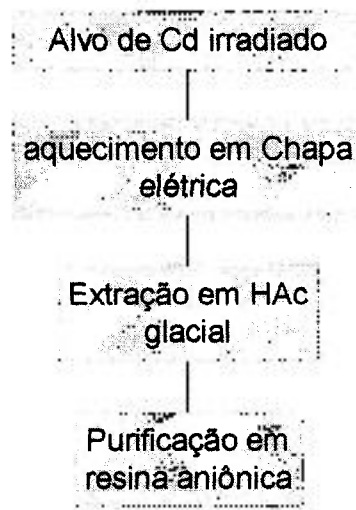


FIGURA 5.1. Esquema simplificado da Separação química

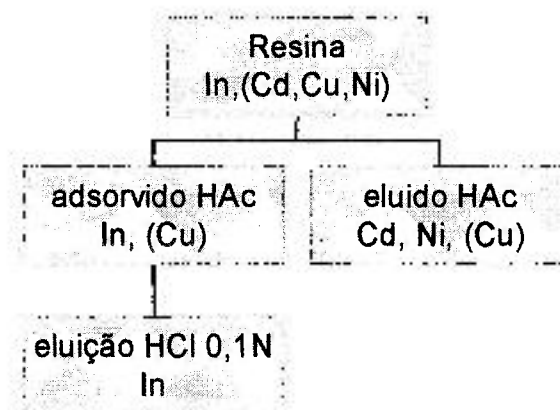


FIGURA 5.2. Esquema do processo de Purificação em coluna de troca iônica



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WEINER, R. E.; THAKUR, M. L. Metallic Radionuclides: Applications in Diagnostic and Therapeutic Nuclear Medicine. ***Radiochimica Acta***, v.70/71, p.273-287, 1995.
2. SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE. About Nuclear Medicine. The History of Nuclear Medicine. <[www.snm.org/nuclear/history.htm](http://www.snm.org/nuclear/history.htm)>. Acesso em: 02 mar. 2002.
3. SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE. About Nuclear Medicine. Fast Facts about Nuclear Medicine. <[www.snm.org/nuclear/facts.htm](http://www.snm.org/nuclear/facts.htm)>. Acesso em: 02 mar. 2002.
4. AIRD, E.G.A. ***Basic Physics for Medical Imaging***. Londres, Inglaterra: Butterwoth Heinemann, 1988. cap. 6, Nuclear Medicine. p.107-108.
5. WAGNER, H.N.; SZABO, Z.; BUCHANAN, J.W. ***Principles of Nuclear Medicine***. 2.ed. Filadélfia, Pensilvânia: Saunders, 1995. cap.19, Positron Emission Tomography (PET). p.344.
6. SAHA, G.B. ***Fundamentals of Nuclear Pharmacy***. 4.ed., New York, EUA: Springer, 1997. cap.3, Instruments for Radiation Detection and Measurement. p.44.
7. WAGNER, H.N.; SZABO, Z.; BUCHANAN, J.W. ***Principles of Nuclear Medicine***. 2.ed. Filadélfia, Pensilvânia: Saunders, 1995. cap.18, Single Photon Emission Tomography (SPECT). p.317.
8. WAGNER, H.N.; SZABO, Z.; BUCHANAN, J.W. ***Principles of Nuclear Medicine***. 2.ed. Filadélfia, Pensilvânia: Saunders, 1995. cap.10, Radionuclide Production. p.229-232.

9. OKUNO, E.; CALDAS, I.L.; CHOW, C. **Física para Ciências Biológicas e Biomédicas**. São Paulo, SP: HARBRA, 1982. cap. 6, Raios-X; cap. 7, Aplicações das Radiações em Biologia e Medicina. p.53-70.
10. SAHA, G.B. **Fundamentals of Nuclear Pharmacy**. 4.ed., New York, EUA: Springer, 1997. cap.4, Production of Radionuclides. p.47.
11. STÖCLIN, G.; QALM, S.M.; RÖSCH, E.F. The Impact of Radioactivity on Medicine. **Radiochimica Acta**, v.70/71, p.249-272, 1995.
12. WAGNER, H.N.; SZABO, Z.; BUCHANAN, J.W. **Principles of Nuclear Medicine**. 2.ed. Filadélfia, Pensilvânia: Saunders, 1995. cap.10, Radionuclide Production. p.145-148.
13. TER-POGOSSIAN, M.M.; WAGNER Jr., H.N. A new look at the cyclotron for making short-lived isotopes. **Nucleonics**, v.24/10, p.50-56, 62, 1966.
14. BROWNE, E.; FIRESTONE, R.B. **Table of Radioactive Isotopes**. New York, Califórnia, EUA: Wiley Interscience, 1986.
15. MACDONALD, N.S.; NEELY, H.H.; WOOD, R.A.; TAKAHASHI, J.M.; WAKAKUWA, S.I.; BIRDSALL, R.L. Methods for Compact Cyclotron Production of Indium-111 for Medical Use. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.**, v.26, p.631-633, 1975.
16. SUNDERMAN, D.N.; TOWNLEY, E C. W. **The Radiochemistry of Indium**. Ohio, EUA: Batelle Memorial Institute, 1960. cap. 4, Review of those features of Indium Chemistry of Chief Interest to Radiochemists. p.4.
17. BUSEV, A. I. **The Analytical Chemistry of Indium**. vol.5, International Series of Monographs on Analytical Chemistry. New York, EUA: The Macmillian Company, 1962. cap.1, Chemico-Analytical Character of Indium. p.1-3.

18. WAGNER, H.N.; SZABO, Z.; BUCHANAN, J.W. **Principles of Nuclear Medicine**. 2.ed. Filadélfia, Pensilvânia: Saunders, 1995. cap.11, Radiotracer Production. p.225-226.
19. THAKUR, M. L. Gallium-67 and Indium-111 Radiopharmaceuticals. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.**, v. 28, p.183-201, 1977.
20. THAKUR, M.L.; GOTTSCHALK, A. In: Yale Symposium, September, 1979. **Proceedings ...**, 1979.
21. THAKUR, M. L.; SEIFERD; C. L.; MADSEN, M. T. **Semin. Nucl. Med.**, v.14, p.107, 1984.
22. MATHIAS, C. J.; ELCH, M. J. **Semin. Nucl. Med.**, v.14, p.118, 1984.
23. LAVIE, E.; BITTON, M.; RINGLER, G. **Int. J. Appl. Radiat. Isot.**, v.35, p.69, 1984.
24. POWE, J.; PAIK, K. **Chem. Abstr.**, v.101, p. 5282, 1984.
25. **European Journal of Nuclear Medicine**, v.24/8, p.970-995, 1997.
26. GLAUBIT, D.M.H.; SCHLUTER, I.H.J. **Nucl. Med.**, v.16, p.769, 1975.
27. GOODWIN, D. A.; SUNDBERG, M. **CONF-740203**, p. 80, 1975.
28. MAYO CLINIC. <[www.mayo.edu/comm/mer/news/news\\_1112.html](http://www.mayo.edu/comm/mer/news/news_1112.html)>. Acesso em: 21 Jun. 2000.

29. OSSO Jr., J.A. **Produção de  $^{111}\text{In}$  para Diagnóstico em Medicina Nuclear.** 1982. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
30. ZAITSEVA, N.G.; KNOTEK, O.; KOWALEW, A.; MIKECZ, P.; RURARZ, E.; KHALKIN, V.A.; AGEEV, V.A.; KLYUCHNIKOV, A.A.; KUZINA, L.A.; F. LINEV, A.F. Excitation Functions and Yields for  $^{111}\text{In}$  Reactions with 65MeV Prótons. ***Appl. Radiat. Isot.***, v.41(2), p.177-183, 1990.
31. HELUS, F. ***Radionuclides Production***. v.II. Florida, CRC: 1983. cap.3, Other Cyclotron Radionuclides. p.119.
32. NUCLEAR DATA SERVICES. Charged-particle cross section database for medical radioisotope production. <[www-nds.ipen.br/medical](http://www-nds.ipen.br/medical)>. Acesso em: 21 Jun. 2002.
33. GRUVERMAN, I.J.; KRUGER, E.P. Cyclotron-produced Carrier-free Radioisotopes. ***Int. J. Appl. Radiat. Isot.***, v.5, p.21-31, 1959.
34. THAKUR, M. L.; NUNN, A. D. Cyclotron Produced Indium-111 for Medical Use. ***Int. J. Appl. Radiat. Isot.***, v.23, p.139-140, 1972.
35. LEVIN, V.I.; KOZLOVA, M. D.; MALININ, A. B.; SEVASTIANOVA, A. S.; Z. M. POTAPOVA. The Production of Carrier-Free Indium-111. ***Int. J. Appl. Radiat. Isot.***, v.25, p.286-288, 1974.
36. VARMA, K. R.; SHAH, K. B.; MANI, R. S. Studies on the Separation of Carrier-Free indium from cadmium and copper. ***Radiochem. Radioanal. Letters***, v.43/4, p.255-264, 1980.

37. OSSO Jr., J.A.; SANTOS, D.F. Um novo método para a produção de  $^{111}\text{In}$ . In: 3º CONGRESSO GERAL DE ENERGIA NUCLEAR, 22-27 de Junho, 1990, Rio de Janeiro. **Anais ...** Rio de Janeiro, 1990.
38. LUNDQVIST, H.; TOLMACHEV, VLADIMIR; BRUSKIN, A.; EINARSSON, L.; MALMBORG, P. Rapid Separation of  $^{110}\text{In}$  from Enriched Cd Targets by Thermal Diffusion. **Appl. Radiat. Isot.**, v.46(9), p.859-863, 1995.
39. TOLMACHEV, V.; LUNDQVIST, H.; EINARSSON, L. Diffusion-based Separation Methods: Dry Distillation of Zinc, Cadmium and Mercury Isotopes from Irradiated Targets. **Appl. Radiat. Isot.**, v.48(5), p.565-569, 1997.
40. CHATTOPADHYAY, S.; DAS, M. K.; SARKAR, B. R.; RAMAMOORTHY, N. Radiochemical Separation of High Purity  $^{111}\text{In}$  from Cadmium, Copper, Aluminium and Traces of Iron: Use of a Cation Exchange Resin with Hydrobromic Acid and Hydrochloric Acid. **Appl. Radiat. Isot.**, v.48, p.1063-1067, 1997.
41. JANNI, J.F. Proton Range - Energy Tables, 1keV-10GeV, Part 2 (For Elements  $1 \leq Z \leq 92$ ): Energy Loss, Range, Path Length, Time-of-Flight, Straggling, Multiple Scattering and Nuclear Interaction Probability. **Atomic Data and Nuclear Data Tables**, v.27, p.341-369, 1982.
42. **U.S. Pharmacopeia & National Formulary. USP 24 – NF 19. The Official Compendia of Standards.** Indium In 111 Chloride Solution. Philadelphia, PA, EUA: National Publishing, 2000. p.870
43. VOGEL, A.I. Química Analítica Cualitativa. 5.ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Kapelusz, 1974. cap.III, Reacciones de Los Iones de Metales o Cationes. p.162.