

BR 92 29 114

ISSN 0101-3084



CNEN/SP

ipen Instituto de Pesquisas
Energéticas e Nucleares

**CONTROLES DE QUALIDADE DA SOLUÇÃO DE ^{201}Tl OBTIDA
NO IPEN-CNEN/SP PELO MÉTODO DIRETO DE PREPARAÇÃO
DE ^{201}Tl**

Lizete FERNANDES e Constância Pagano Gonçalves da SILVA

IPEN-Pub-353

SETEMBRO/1991

SÃO PAULO

**CONTROLES DE QUALIDADE DA SOLUÇÃO DE ^{201}Tl OBTIDA NO
IPEN-CNEN/SP PELO MÉTODO DIRETO DE PREPARAÇÃO DE ^{201}Tl**

Lizete FERNANDES e Constância Pagano Gonçalves da SILVA

DEPARTAMENTO DE PROCESSAMENTO

**CNEN/SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
SÃO PAULO – BRASIL**

Série PUBLICAÇÃO IPEN

INIS Categories and Descriptors

813.00

**THALLIUM CHLORIDES
RADIOPHARMACEUTICALS
NUCLEAR MEDICINE
QUALITY CONTROL**

IPEN - Doc - 4062

Aprovado para publicação em 09/07/91.

Nota: A redação, ortografia, conceitos e revisão final são de responsabilidade do(s) autor(es).

CONTROLES DE QUALIDADE DA SOLUÇÃO DE $^{201}\text{TlCl}$ OBTIDA NO IPEN-CNEN/SP
PELO MÉTODO DIRETO DE PREPARAÇÃO DE ^{201}Tl *

Lizete FERNANDES e Constância Pagano Gonçalves da SILVA

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR - SP
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Caixa Postal 11049 - Pinheiros
05499 - São Paulo - BRASIL

RESUMO

O radiofármaco $^{201}\text{TlCl}$ é usado em Medicina Nuclear para visualização da perfusão miocárdica. A solução de $^{201}\text{TlCl}$, obtida no IPEN-CNEN/SP, pelo método direto de preparação de ^{201}Tl irradiando mercúrio natural com prótons, foi submetida a vários controles de qualidade para verificação do seu grau de pureza e possibilidade de uso médico. Investigou-se a presença dos radionuclídeos ^{200}Tl , ^{201}Tl e ^{202}Tl ; a forma química do radionuclídeo de interesse ($^{201}\text{Tl}^+$); a concentração de hidrazina, de mercúrio e de fosfato; a esterilidade e a ausência de pirogênicos; a distribuição biológica nos órgãos de ratos Wistar e sua toxicidade. Verificou-se que a solução de cloreto de tálio obtida era sob forma de cloreto taloso e que pode fornecer boa imagem do coração de animais, mas que devido à contaminação de ^{201}Tl com ^{200}Tl e ^{202}Tl só poderá ser usada no homem quando for utilizado o ^{202}Hg (95% a 98% enriquecido) como alvo de irradiação.

(*) Trabalho publicado no ANAIS Vol. 2, p. 171 do I Encontro Nacional de Aplicações Nucleares, ocorrido em Recife-PE, de 27 a 30 de maio de 1991, e faz parte da Tese de Doutorado de Lizete Fernandes.

QUALITY CONTROL OF $^{201}\text{TlCl}$ SOLUTION OBTAINED AT IPEN-CNEN/SP THROUGH
THE DIRECT METHOD OF ^{201}Tl PREPARATION *

Lizete FERNANDES e Constância Pagano Gonçalves da SILVA

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR
INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Caixa Postal 11049 - Pinheiros
05499 - São Paulo - BRASIL

ABSTRACT

The radiopharmaceutical $^{201}\text{TlCl}$ is used in Nuclear Medicine for myocardial visualization. The solution of $^{201}\text{TlCl}$ was prepared using ^{201}Tl obtained by irradiating a natural mercury target with protons. This radionuclide was subjected to different quality control processes to verify the purity required for its use in Medicine. Some of these controls concerned the determination of ^{200}Tl , ^{201}Tl and ^{202}Tl ; the chemical identification of $^{201}\text{Tl}^+$; the hydrazine concentration, mercury contamination and the presence of phosphate. Furthermore, the biologic distribution in Wistar rats and tests for sterility, pyrogens and for toxicity were carried out. It was verified that the solution obtained was in the form of thallous chloride. This radiopharmaceutical can give a good heart image in animals but due to the contamination of ^{201}Tl with ^{200}Tl and ^{202}Tl its use in human beings is not possible unless enriched ^{202}Hg is used as target of irradiation.

(*) Paper published in ANAIS (V.2 , p. 171) at the FIRST NATIONAL MEETING ON NUCLEAR APPLICATIONS, held in Recife - PE, May 27-30, 1991. It is part of Lizete's work to get Ph.D. title.

1. INTRODUÇÃO

O radioisótopo ^{201}Tl é usado em Medicina Nuclear para identificar áreas de isquemia ou infarto. Ele apresenta propriedades físico-nucleares adequadas para obtenção de imagens do miocárdio por detecção imediata, após injeção intravenosa.

Quando se pretende usar um determinado radioisótopo para diagnóstico "in vivo", deve-se ter em mente que um rigoroso controle de qualidade é necessário. Neste Trabalho, realizaram-se os controles de qualidade seguintes: radionuclídeo, radioquímico, químico, microbiológico, biológico e o ensaio de toxicidade da solução de $^{201}\text{TlCl}$ para verificação do seu grau de pureza para possibilidade de uso médico.

2. REAGENTES E EQUIPAMENTOS

Todos os reagentes foram de grau analítico de procedência Merck.

Para as medidas de radioatividade utilizou-se um espectrômetro de raios gama provido de detector Ge-Li (ORTEC), acoplado a um analisador de 4096 canais (ORTEC) e um contador gama, automático, tipo poço, constituído de detector NaI-Tl (ABBOTT). Para as medidas de absorção usou-se o espectrofotômetro UV-VIS, modelo CMS 80 (INTRALAB).

3. CONTROLES DE QUALIDADE

3.1 - Pureza Radionuclídica

Registrou-se o espectro no detector Ge-Li da solução $^{201}\text{TlCl}$ acompanhando os picos: dos raios x (70,8 KeV e 80,2 KeV) e da radiação gama (135 KeV e 167 KeV) do ^{201}Tl ; da radiação gama (368 KeV) do ^{200}Tl ; da radiação gama (439 KeV) do ^{202}Tl e da radiação gama (279 KeV) do ^{203}Hg . (Figura 1).

3.2 - Pureza Radioquímica

Determinou-se a pureza radioquímica da solução de $^{201}\text{TlCl}$ por cromatografia ascendente em papel Whatman nº 3 usando como solvente a mistura (v/v): 1/10 de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 10% e 9/10 de acetona, comparando-se os valores de R_f (Relação de frente) desta solução com os valores de R_f de referência (solução de $^{201}\text{TlCl}$ da "Atomic Energy of Canada" cedida pelo Centro de Medicina Nuclear da USP) (Tabela 1).

3.3 - Pureza Química

Para determinação do teor de hidrazina na solução de $^{201}\text{TlCl}$, efetuou-se medida de absorção espectrofotométrica, utilizando-se uma curva de calibração, previamente construída com soluções de cloridrato de hidrazina de concentração conhecida e seguindo o procedimento adotado por Novak M. e Hlatky J. (1). A determinação do teor de mercúrio na solução de $^{201}\text{TlCl}$ foi realizada por análise por ativação na Divisão de Radioquímica do IPEN-CNEN/SP. O controle químico da solução de $^{201}\text{TlCl}$, quanto à presença de fosfato, foi realizado efetuando-se o "spot test" com molibdato de amônio-benzidina e NH_4OH , segundo Vogel A.I. (2). (Tabela 2 e Figura 2).

3.4 - Controle Microbiológico

Para verificação de esterilidade da solução de $^{201}\text{TlCl}$, semeou-se esta nos meios de cultura seguintes: soja triptica-se, soja tioglicolato de sódio e soja Sabouraud. O ensaio de pirogênios foi realizado pelo método "in vitro", usando-se o "kit" liofilizado "Limulus test".

3.5 - Controle Biológico

Para os ensaios biológicos de distribuição, injetou-se dose de 11,1 MBq ou 300 μCi /0,1 ml da solução de $^{201}\text{TlCl}$ obtida no IPEN-CNEN/SP ou da solução de referência, por via intravenosa, em ratos de raça Wistar, normais, de peso médio 250g, anestesiados com uretana; os animais foram sacrificados 5, 15, 30 e 60 minutos e 72 horas após a administração da dose traçadora.

Foram sacrificados em média 4 animais em cada tempo considerado, usando-se tanto a solução de $^{201}\text{TlCl}$ do IPEN quanto a solução de referência. Coletaram-se amostras de sangue destes animais e foram retirados os seguintes órgãos: coração, pulmão, rim e fígado. Os órgãos foram lavados e a radioatividade foi determinada em contagens por minuto no contador gama tipo poço. Os resultados foram expressos em porcentagem da dose por órgão nos diversos tempos estudados. (Figura 3 e 4).

3.6 - Ensaio de Toxicidade

Realizou-se o ensaio de toxicidade da solução de $^{201}\text{TlCl}$, segundo a especificação da Farmacopéia Americana (3), injetando-se, intravenosamente, dose de 11,1 MBq ou 300 μCi / 0,3ml em cada rato pesando de 250 a 300 g, em um total de 5 ratos que foram mantidos em gaiolas para observação durante 72 horas.

4. RESULTADOS E COMENTÁRIOS

A Figura 1 não indica a presença do contaminante ^{203}Hg , mas mostra que no final do processamento químico (cerca de 36 horas após a irradiação do alvo) a solução de $^{201}\text{TlCl}$ está contaminada com a presença dos radioisótopos ^{200}Tl e ^{202}Tl . Esta contaminação é resultante do fato de se ter usado o mercúrio (Hg) natural como alvo de irradiação. O Hg natural apresenta o inconveniente de ser constituído de grande número de isótopos, o que proporciona aparecimento de várias impurezas radionuclídicas, resultando em um produto final de baixa pureza.

Verificou-se (Tabela 1) que a solução de cloreto de tálio obtida no IPEN-CNEN/SP apresenta-se 99% em média, na forma de cloreto taloso ($^{201}\text{TlCl}$).

A concentração de hidrazina verificada na solução de $^{201}\text{TlCl}$ (Tabela 2 e Figura 2) quando usadas soluções de cloridrato de hidrazina 10%/NaOH 2N como eluentes do Tl no processo de separação química de tálio do mercúrio, foi cerca de 7 $\mu\text{g/ml}$, (portanto 2,8 $\mu\text{g/kg}$), bem menor que o calculado para o valor letal relatado no "Merck Index" (LD_{50} em coelhos = 25 mg/kg) (4).

A concentração de mercúrio na solução de $^{201}\text{TlCl}$ foi de 10 a 30 ng/ml, (portanto de 4 a 12 ng/kg), menor do que o valor letal relatado no "Merck Index" para mercúrio (LD_{50} oral em ratos = 37 mg/kg) (5).

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

Os controles microbiológicos efetuados na solução de $^{201}\text{TlCl}$ mostram que esta é apirógena quando submetida a ensaios "in vitro" (Limulus test) e estéril quando semeada nos meios de cultura já citados.

Observa-se (Figura 3) uma captação de 4,7% de $^{201}\text{TlCl}$ no coração aos 15 minutos após a administração da dose nos animais, a qual decresce a 0,5% nas 72 horas depois da injeção da solução traçadora, e um clareamento sanguíneo rápido, aos 5 minutos. A captação no pulmão aos 15 minutos permanece menor do que aquela no coração. Comparando-se estes resultados com aqueles da solução referência (Figura 4), nota-se que a captação miocárdica aos 15 minutos foi de 3,9%, decrescendo a 0,3% nas 72 horas depois de administrada a dose e que o clareamento sanguíneo também foi rápido, aos 5 minutos. A captação nos demais órgãos apresenta um comportamento semelhante.

Pelo ensaio de toxicidade realizado com a solução de

$^{201}\text{TlCl}$ obtida no IPEN-CNEN/SP, em ratos, verificou-se que no final de 72 horas, os animais se apresentavam sem nenhum sintoma de anormalidade, podendo-se dizer que a solução não é tóxica.

5. CONCLUSÕES:

Conclui-se, dos controles de qualidade efetuados com a solução de $^{201}\text{TlCl}$ obtida no IPEN-CNEN/SP, que esta se encontra na forma esperada de cloreto taloso ($^{201}\text{TlCl}$), é apirógena, estéril e não-tóxica, podendo ser usada em pesquisa com animais para obtenção de boa imagem do coração no intervalo de 15 a 30 minutos após a injeção da dose, com baixa interferência do pulmão, e só poderá ser usada no homem quando for utilizado o ^{202}Hg (95% a 98% enriquecido) como alvo de irradiação no método direto de preparação de ^{201}Tl (6).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. NOVAK, M. & HLATKY, J. Determination of low concentrations of hydrazine in waters of both the primary and secondary circuits of NPPS with VVER. J.Radioanal.Nucl.Chem.letters. 126 (5): 337-44, 1988.
2. VOGEL, A.I. Química analítico-cualitativa. Buenos Aires, Kapelusz, 1969. p. 313-4.
3. UNITED States Pharmacopeia, USP-XXI. 16 ed. Rockville, MD, Pharmacopeial Conventional, 1985. p. 1182.
4. INDEX Merck. 8. ed. Rahway, N.J. Merck, 1968, p. 539.
5. INDEX Merck. 8. ed. Rahway, N.J., Merck, 1968, p. 659.
6. DMITRIEV, P.P. Using the ^{123}Te (p,n) ^{123}I and ^{202}Hg (p,2n) ^{201}Tl reactions to obtain ^{123}I and ^{201}Tl for Nuclear Medicine. Sov.At.Energy, 64 (2): 137-40, 1988.

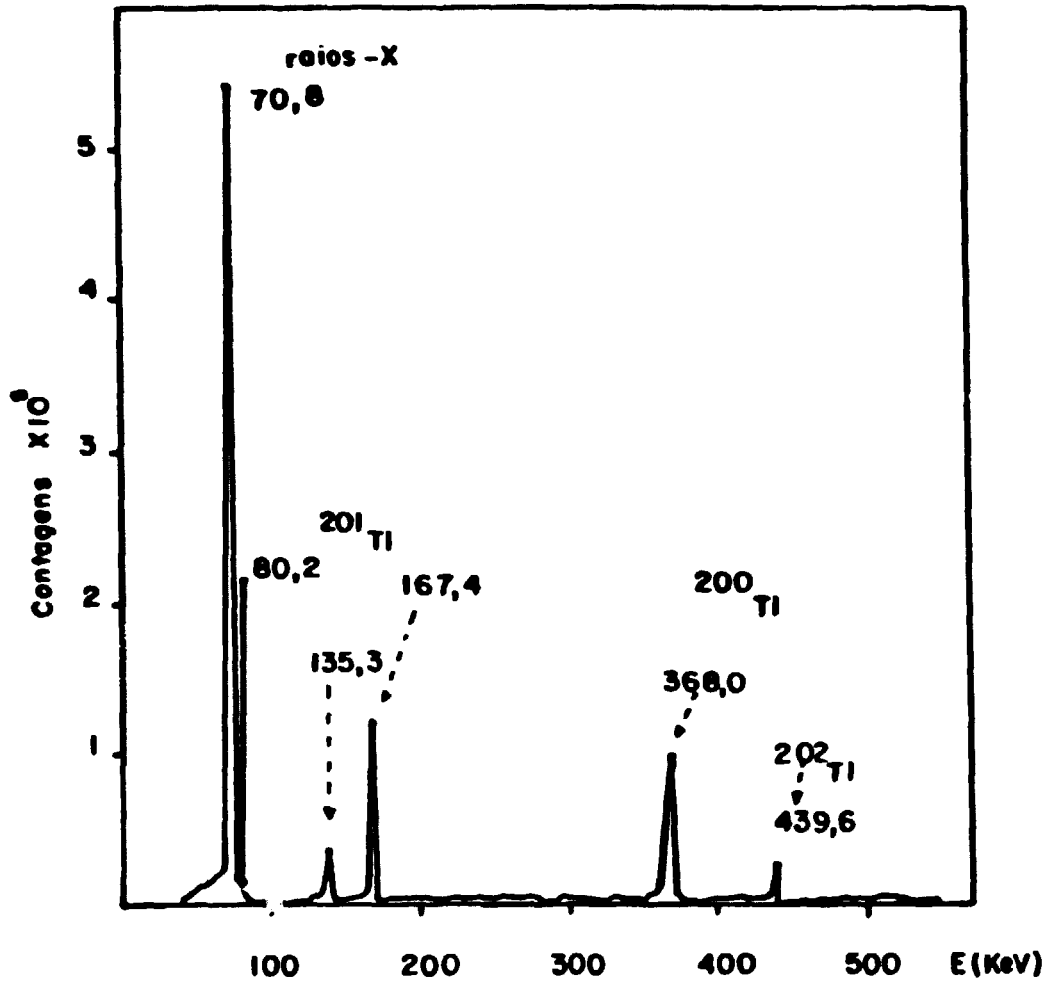


Figura 1 - Espectro no Ge-Li da solução de ²⁰¹TlCl obtida no IPEN-CNEN/SP.

TABELA 1

Valores Rf para os íons Tl^{+1} e Tl^{+3} das soluções de $^{201}TlCl$ de referência e deste trabalho, determinados por cromatografia ascendente em papel Whatman nº 3 e porcentagem de íon taloso. Solvente: 1/10 de $Na_2HPO_4 \cdot 5H_2O$ 10% e 9/10 de acetona. Volume = 100ml; Tempo de corrida: 30 minutos.

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

TABELA 2

Teores de hidrazina nas soluções, quando usadas soluções de cloridrato de hidrazina 10% NaOH 2N como eluentes do talio.

| ABSORVÂNCIA | TEOR DE HIDRAZINA ($\mu g/ml$) |
|-------------|----------------------------------|
| 0,061 | 6,9 |
| 0,060 | 6,8 |
| 0,062 | 7,0 |

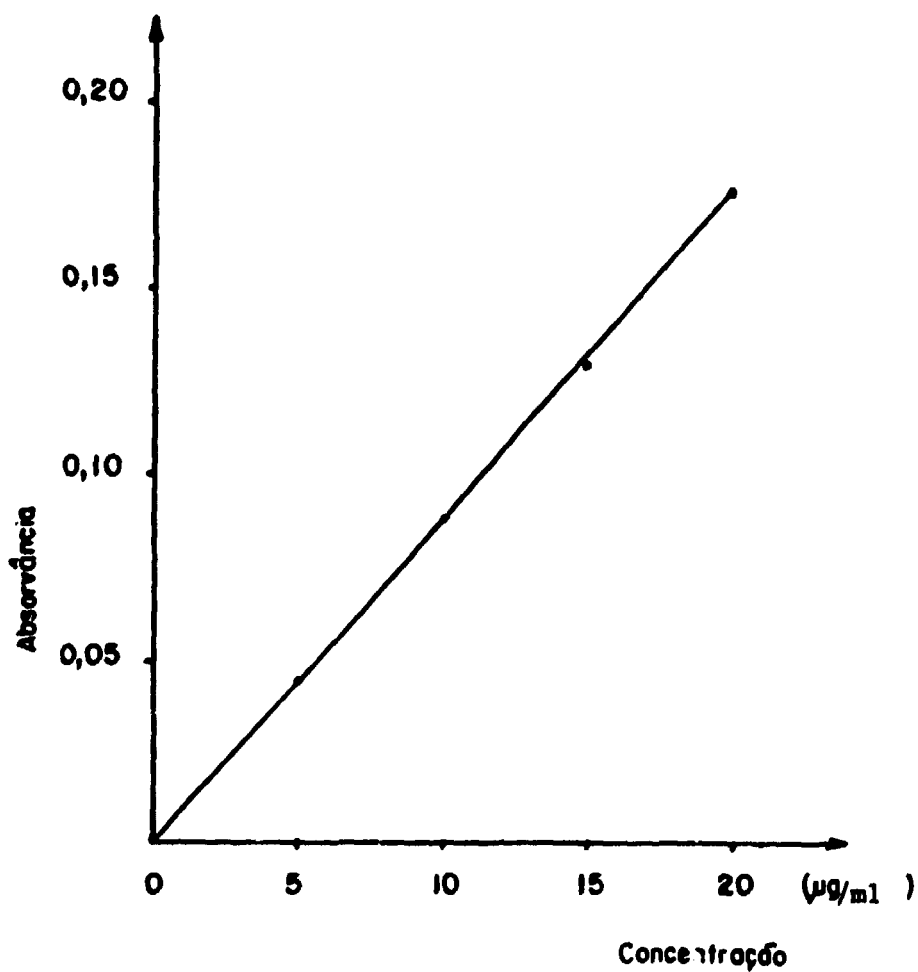


Figura 2 - Curva de calibração para determinação de hidrazina na solução de $^{201}\text{TlCl}$ obtida no IPEN-CNEN/SP.

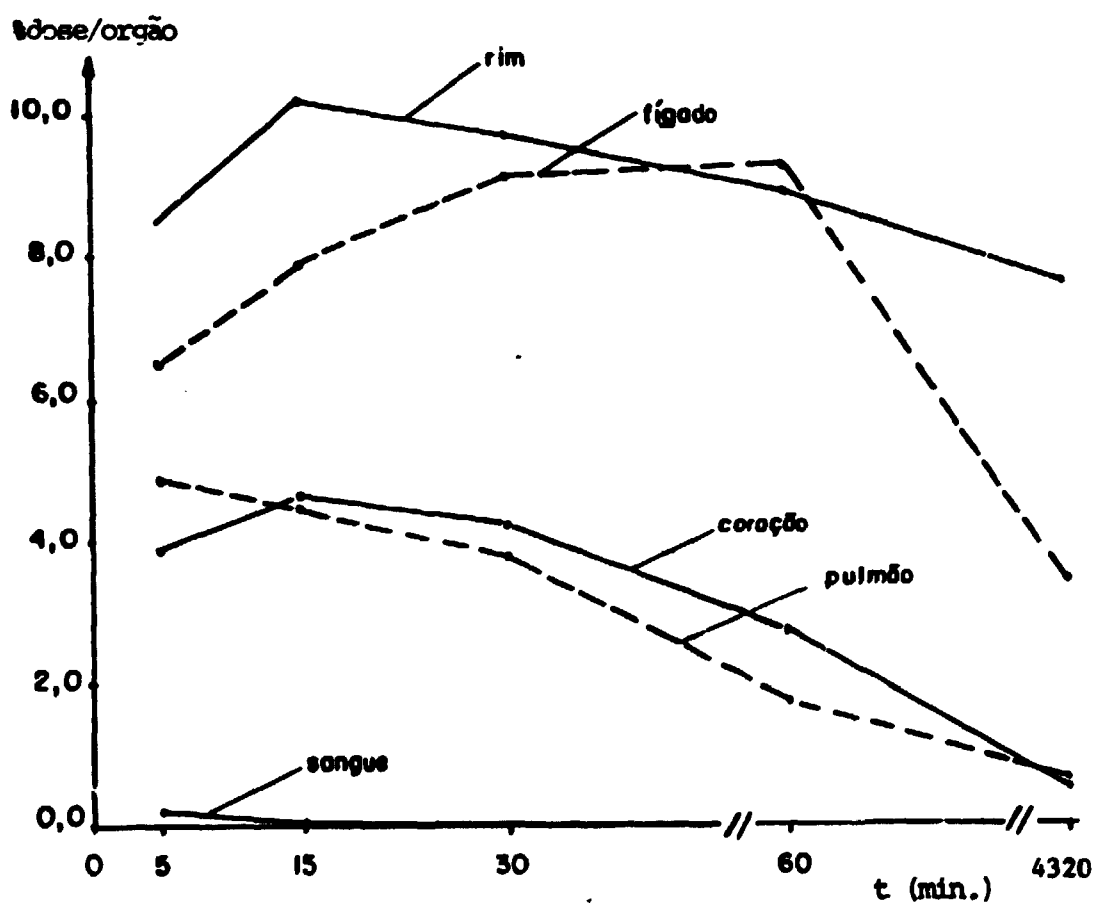


Figura 3-Distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ (IPEN-CNEN/SP), em ratos Wistar, em função do tempo após administração do traçador, em % dose/órgão.

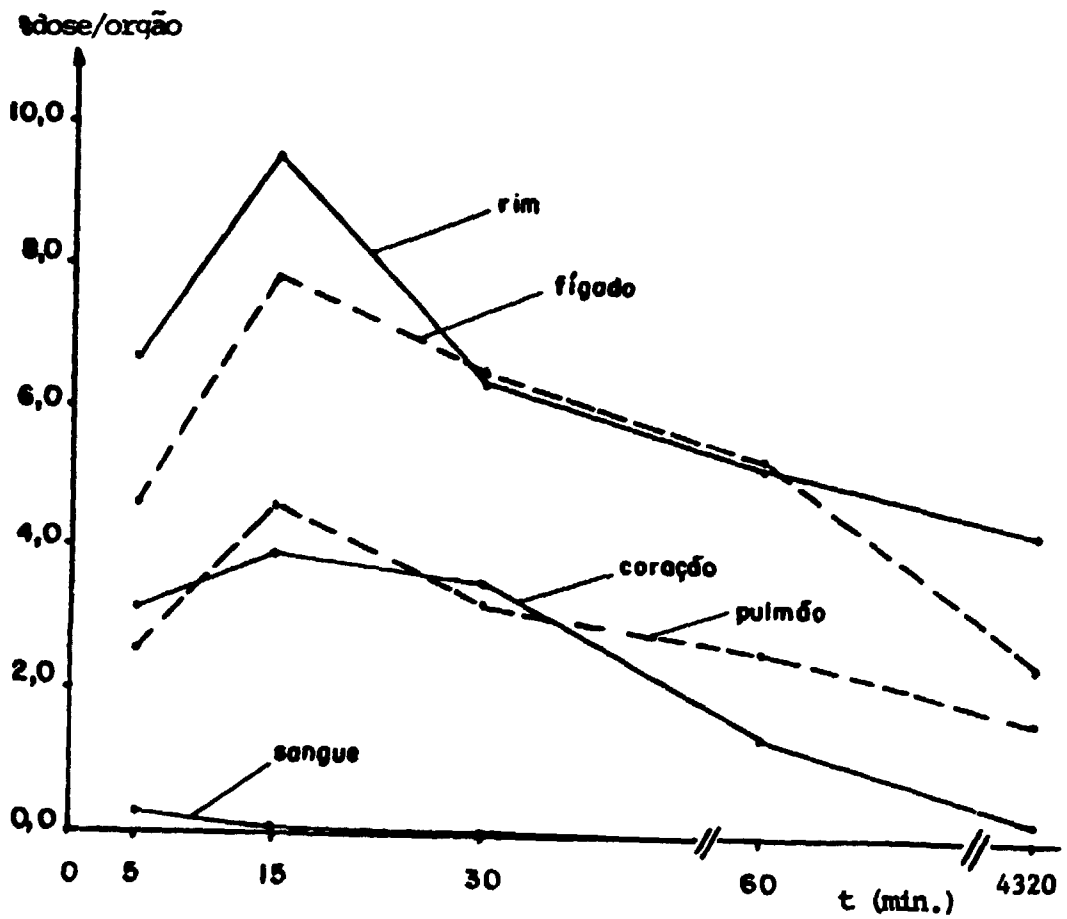


Figura 4 - Distribuição biológica de $^{201}\text{TlCl}$ (referência) em ratos Wistar, em função do tempo após administração do traçador, em % dose/órgão.