

BR 9280286
INIS-BR -- 3029

PRODUÇÃO DE ^{77}Br PARA USO MÉDICO

Miguel Angelo Valle Bastos



TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS (M. Sc.)

Aprovada por:



JOHN DOUGLAS ROGERS
(PRESIDENTE)



ARTHUR GERBASI DA SILVA



ORLANDO FERREIRA LEMOS JR

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

JANEIRO DE 1962

BASTOS VALLE, MIGUEL ANGELO

Produção de ^{71}Br para Uso Médico
[Rio de Janeiro] 1982

VII, 61p. 29,7 cm (COPPE-UFRJ, M.Sc,
Engenharia Nuclear, 1982)

Tese - Univ. Fed. Rio de Janeiro. Programa
de Engenharia Nuclear

1. Produção de Radioisótopos I. COPPE/UFRJ
II. Título (série).

-ii-

Aos meus pais e a minha esposa,
pelo incentivo e força que me deram.

A G R A D E C I M E N T O S

A Comissão Nacional de Energia Nuclear, na pessoa do Dr. Silvério Carlos Belo Lisboa, Diretor do Instituto de Engenharia Nuclear, pela oportunidade da realização deste trabalho.

Ao Dr. Geoffrey William Alexander Newton e ao Prof. Arthur Gerbasi da Silva, Diretor do Departamento de Física Nuclear, pela valiosa orientação no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr. Orlando Ferreira Lemos Jr., Diretor da Divisão de Radioisótopos, pelas valiosas sugestões apresentadas, e ao Prof. Luiz Telmo Auler, Diretor da Divisão de Física Nuclear, pela grande ajuda na parte de computação.

Aos colegas João Alberto Osso Jr., Jackson Luis Queiroz de Britto, Ana Maria Silveira Braghirolli e Deborah de Fátima Santos Chamma, pelas discussões e sugestões.

Aos colegas da Divisão de Física Nuclear, principalmente a Ubirajara Marimbondo Vinagre Filho e Julio Cesar Suita, pela ajuda na parte de espectroscopia gama.

Aos técnicos de Química, Fernando Cesar Martins Teixeira, Arlindo da Costa e Silva, Álvaro Serafim de Souza e João Carlos Lopes, pelo apoio prestado.

Ao Engenheiro José Antonio Dias Furlanetto, Diretor da Divisão de Ciclotron, e aos técnicos de Mecânica, Elétrica e Eletrônica, pela indiscutível ajuda prestada no decorrer deste trabalho.

Finalmente a Genice Candida do Nascimento, pela apresentação deste trabalho.

Sem a ajuda constante de todas essas pessoas, seria difícil a realização deste trabalho, o meu muito obrigado a todos.

R E S U M O

O bromo entre os traçadores radioativos apresenta muitas vantagens sobre o iodo, muito usado em medicina nuclear para marcar moléculas, sobretudo pela estabilidade da ligação química quanto a hidrólise de compostos orgânicos. Bromo 77 está sendo produzido no ciclotron de energia variável (CV-28) do Instituto de Engenharia Nuclear, pela reação $^{75}\text{As}(\alpha, 2n)^{77}\text{Br}$, irradiando-se trióxido de arsênio com partículas alfa de 28 MeV. O rendimento de produção é da ordem de 0,3 mCi/ μAh . O alvo é dissolvido em NH_4OH concentrado e o radioisótopo separado do arsênio, usando-se uma resina aniônica, é obtido livre de carregador com um rendimento maior que 90%. A partir da irradiação do alvo, todo o processo é feito de maneira remota utilizando-se sistemas elétricos, pneumáticos, manipuladoras e pinças. O controle de qualidade é feito por espectrometria gama e absorção atômica. Atualmente prepara-se cerca de 2,3 mCi de ^{77}Br por irradiação.

A B S T R A C T

The main advantage of bromine as radioactive label, over iodine, which is widely used in nuclear medicine, is its greater chemical bond stability with respect to hydrolysis of organic compounds. Bromine-77 is produced with the variable energy cyclotron (CV-28) at the Instituto de Engenharia Nuclear, via the $^{75}\text{As}(\alpha, 2n)^{77}\text{Br}$ reaction, by bombarding arsenic trioxide with 28 MeV alpha-particles. The thick target yield is 0.3 mCi/ μAh . The target is dissolved in concentrated NH_4OH and ^{77}Br , separated from arsenic, by an anionic exchange resin, is obtained carrier-free with a separation yield greater than 90%. All the process is remotely controlled using electric and pneumatic systems, manipulators and tongs. The quality control is made by atomic absorption and gamma-ray spectroscopy. The present production rate of Br-77 is 2.3 mCi per irradiation.

Í N D I C E

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

CAPÍTULO II - REVISÃO DA LITERATURA

CAPÍTULO III - FUNDAMENTOS TEÓRICOS

III.1. - Reações Nucleares

III.2. - Instrumentos de Produção

III.3. - Alvos

III.4. - Tratamento do Material Irrradiado

III.5. - Radiofármacos

III.6. - Cálculo de Dose

CAPÍTULO IV - MATERIAIS E MÉTODOS

CAPÍTULO V - RESULTADOS E DISCUSSÃO

CAPÍTULO VI - CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

O uso da radioatividade tem ajudado a elucidar muitos problemas no campo das ciências físicas, e contribuído de maneira decisiva para esclarecer vários fenômenos no campo da medicina e biologia. Dentre muitos podemos citar o estudo detalhado do metabolismo de certos órgãos do corpo humano, como também o estudo da absorção de elementos necessários aos vegetais.

Todos os trabalhos e pesquisas que envolvem o uso desse fenômeno, tem como sua principal ferramenta um isótopo radioativo de um elemento (radioisótopo). As fontes mais comuns de produção desses radioisótopos são os reatores e os aceleradores. Entre estes últimos destacam-se os ciclotrons que produzem radioisótopos deficientes em nêutrons e livres de carregador. Alguns radioisótopos deficientes em nêutrons, por não emitirem radiação corpuscular, devem ser usados preferencialmente em medicina nuclear. A radiação corpuscular aumenta a dose de radiação se o radioisótopo for usado in vivo, e as vezes prejudica a imagem nos aparelhos de detecção. Geralmente o radioisótopo está incorporado a uma molécula. A eficiência de marcação dessa molécula com o radioisótopo deve ser a máxima possível, logo deve-se evitar competição com outros isótopos inativos do radioisótopo. Para isso deve-se usar radioisótopos livres de carregador. Uma outra vantagem de se usar radioisótopo, está ligada a quantidade de material que é utilizada (traços).

Quando se pensa em produzir um radioisótopo para uso médico, dois fatores devem ser observados, a espessura do alvo e a faixa de energia utilizada. A escolha desses dois fatores deve ser tal que se obtenha uma alta taxa de produção e

uma baixa contaminação de outros radioisótopos (pureza radio-nuclídica). Outros fatores também a serem observados, são a pureza química, radioquímica, esterilidade e apirogenicidade do produto final. Já que muitos desses radioisótopos são produzidos a partir de compostos altamente tóxicos, tem-se que tomar cuidado quanto ao processo de separação química. Esse deve ser o mais eficaz possível.

Devido ao contínuo crescimento, em número e importância, das aplicações de radioisótopos na medicina, desenvolveu-se um método de produção de bromo-77 usando o ciclotron compacto (CV-28) do Instituto de Engenharia Nuclear no Rio de Janeiro.

Ainda se tem pouca literatura a cerca do ^{77}Br , mas já se sabe que este pode substituir perfeitamente e com vantagens alguns isótopos de fluor e iodo, que são atualmente mais difundidos. A ligação C-Br, por exemplo, está menos sujeita a hidrólise do que a correspondente ligação C-I para uma mesma molécula marcada. O bromo-77 tem uma meia-vida de 57h e decai 99,3% por captura eletrônica. Do seu decaimento resultam principalmente raios gama de 239 KeV (22,8%) e 521 KeV (22,1%).

Nesse trabalho, foram testados desde o método de preparação do alvo a ser irradiado, até a obtenção do radioisótopo pronto para uso em medicina nuclear. Para isso foram estudadas várias reações, foram pesquisados vários alvos, foram testadas inúmeras separações químicas e projetada e construída uma célula de processamento remoto para a produção de ^{77}Br .

CAPÍTULO II

REVISÃO DA LITERATURA

A literatura referente a produção de bromo-77 ainda é muito escassa, comparada a outros radioisótopos, (como: ^{99m}Tc , ^{131}I , ^{201}Tl , etc...). Esse radioisótopo só recentemente vem despertando o interesse dos pesquisadores. Os primeiros trabalhos datam de 1970.

F. HELUS⁽¹⁾, em 1970, na Inglaterra, produziu Br-77 pela reação $^{75}\text{As} (\alpha, 2n) ^{77}\text{Br}$ com partículas α de 28 MeV no Medical Research Council (MRC) Cyclotron. O alvo com 2,0-2,5g de As_2O_5 foi prensado em um porta-alvo e coberto com uma folha de titânio de 0,025 mm. O rendimento de produção foi da ordem de 160 $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$. A corrente utilizada foi de 20 μA . Após a irradiação, o alvo foi deixado esfriar por um período de 12 horas, para decaírem radioisótopos de meia-vida curta, como por exemplo o ^{18}F . Após esta etapa, o alvo foi dissolvido com 8-10 ml de água e transferido para um aparelho de destilação, onde ainda foram adicionados H_2SO_4 e $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. O frasco de destilação foi aquecido lentamente por 3 a 5 minutos, com uma lenta corrente de nitrogênio passando através do aparelho. O Br-77 foi capturado em duas armadilhas, contendo cada uma 10 ml de água e gelo. Após o ajuste de pH das armadilhas para 8,0 a 8,5 e adição de 1 gota de $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ 0,01N nas mesmas, a solução foi evaporada à secura, e aquecida a 400°C . O resíduo foi dissolvido em volume conveniente de água estéril, o pH ajustado para 7,0 e a solução filtrada e esterilizada em autoclave. Para todo o processo foram gastos 30 minutos e os rendimentos variaram de 60 a 70%.

JAMES W. BLUE et al⁽²⁾, em 1971, nos Estados Unidos, testaram a produção de ^{77}Br usando a reação:

$^{76}\text{Se} (\alpha, 3n) ^{77}\text{Kr} \xrightarrow{\beta^+} ^{77}\text{Br}$. O alvo de selênio, com um enriquecimento de 86% foi irradiado com partículas alfa de 42 MeV. O alvo era refrigerado a nitrogênio líquido durante a irradiação. Após esta etapa, o alvo foi aquecido em um fluxo de hélio e o ^{77}Kr liberado foi capturado em duas armadilhas refrigeradas a nitrogênio líquido, nas quais o ^{77}Kr era deixado decair. Segundo o autor, esse método apresenta menos contaminantes em comparação às reações com ^3He .

A.D. NUNN et al⁽³⁾, em 1975, na Inglaterra, compararam métodos de produção de Br-77 usando três tipos diferentes de alvo: As_2O_5 , As_2O_3 e As. A reação foi a mesma usada por HELUS⁽¹⁾, $^{75}\text{As} (\alpha, 2n) ^{77}\text{Br}$. Os alvos foram irradiados com partículas alfa de 28 MeV no MRC Cyclotron, e com correntes que variaram de 35-75 μA . Primeiramente foram irradiados os alvos As_2O_5 e As_2O_3 com cerca de 2,5g cada um, as correntes máximas foram de 35 e 65 μA respectivamente. Após a irradiação, os alvos foram retirados dos respectivos suportes com 10 ml de água cada um. O método e a aparelhagem de separação (destilação) do Br foram similares aos usados por HELUS⁽¹⁾. Os rendimentos variaram de 70 a 80%. Para irradiação do arsênio metálico, foi utilizado um alvo de aproximadamente 0,5 mm de espessura, obtido por sublimação em um suporte de cobre. Nesse alvo, tanto a estabilidade térmica quanto a mecânica foram satisfatórias. A energia das partículas alfas foi de 32 MeV, e a corrente máxima de 75 μA . O alvo foi dissolvido em HNO_3 50%, e a aparelhagem de destilação foi a mesma usada para os óxidos. Nesse processo são encontrados íons nitrito e nitrato junto com o ^{77}Br . Os rendimentos de produção teórico para As_2O_5 , As_2O_3 e As foram 216, 293 e 498 $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$ respectivamente e os experimentais foram 160, 290 e 171 $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$. Essa diferença entre os rendimentos teórico e experimental para o As_2O_5 e o As vem do fato de que algum As_2O_5 reagiu com o suporte do alvo, e que no caso do As (metal) algum ^{77}Br foi destilado durante a irradiação. Portanto ficou evidente que seria mais vantajoso o uso do As_2O_3 .

S.M. QUAIM et al⁽⁴⁾, em 1971, na Alemanha, estudaram a produção de ^{77}Br , via reações com dêuterons de alta energia em pastilhas de NaBr (natural) com 150 mg/cm^2 . Foram estudadas reações diretas (d, pxn) e indiretas (d, xn). Na reação direta, o ^{77}Br foi produzido pelas seguintes reações: $^{79}\text{Br}(\text{d}, \text{p}3\text{n})^{77}\text{Br}$ e $^{81}\text{Br}(\text{d}, \text{p}5\text{n})^{77}\text{Br}$. O rendimento de produção foi da ordem de $4,6 \text{ mCi}/\mu\text{Ah}$, a energia dos dêuterons foi degradada de 50 a 20 MeV. Duas desvantagens estão associadas a esse método: I) formação de muito ^{76}Br ($t_{1/2} 16:00\text{h}$); II) baixa atividade específica ($260 \text{ mCi }^{77}\text{Br/gBr}$, irradiando-se durante 10h a uma corrente de $10 \mu\text{A}$). Na produção de ^{77}Br , via decaimento do seu precursor ^{77}Kr (reações indiretas) é utilizada a seguinte reação: $^{79}\text{Br}(\text{d}, 4\text{n})^{77}\text{Kr} \xrightarrow{\beta^+} ^{77}\text{Br}$. A energia dos dêuterons foi degradada de 50 a 25 MeV. O rendimento de produção teórico de ^{77}Br 6,8h (máximo crescimento) depois que o ^{77}Kr foi separado é da ordem de $0,64 \text{ mCi}/\mu\text{Ah}$. Para se ter uma contaminação de ^{76}Br menor que 1%, o alvo tem de "esfriar" por 50h (EOB), o rendimento de produção de ^{77}Br para esse tempo de resfriamento será de $0,4 \text{ mCi}/\mu\text{Ah}$. Nesse processo, o ^{77}Kr é separado durante a irradiação.

E.F. NORTON⁽⁵⁾, em 1978, nos Estados Unidos, obteve ^{77}Br livre de carregador, irradiando ^{77}Se (94,38%) com prótons de 12 MeV no Ciclotron de 60" do Brookhaven National Laboratory (BNL). Os alvos com cerca de $100\text{-}123 \text{ mg/cm}^2$ foram irradiados com um resfriamento 4H. A reação utilizada foi: $^{77}\text{Se}(\text{p}, \text{n})^{77}\text{Br}$. O rendimento de produção foi da ordem de $0,52 \text{ mCi}/\mu\text{Ah}$. Após a irradiação, o alvo foi dissolvido com ácido nítrico concentrado na presença de nitrato de prata. A solução foi aquecida com refluxo. Ácido clorídrico foi adicionado, e a solução foi aquecida durante uma hora para precipitar todo AgCl . O precipitado foi separado por centrifugação e lavado com água e ácido nítrico diluído. O precipitado foi dissolvido com NH_4OH e passado através de uma resina de troca catiônica AG 50W-X8 (BIORAD) 100-200 mesh na forma de H^+ . O ^{77}Br foi eluído com água. Todas as águas de lavagem foram recolhidas para recuperação do ^{77}Se . Foram observados ^{76}Br , ^{82}Br

e ^{74}As como contaminantes, mas em quantidades muito pequenas.

T. NOZAKI et al⁽⁵⁾, em 1978, no Japão, pesquisaram a produção de ^{77}Br usando várias reações nucleares. As reações por eles utilizadas foram:

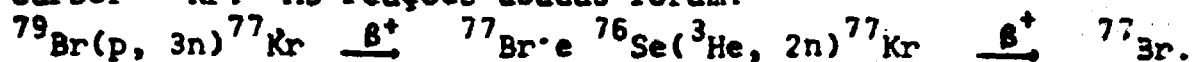
$\text{Se}(p, xn)^{77}\text{Br}$; $^{79}\text{Br}(p, 2n)^{77}\text{Kr} \xrightarrow{\beta^+} ^{77}\text{Br}$ e $^{75}\text{As}(\alpha, 2n)^{77}\text{Br}$.

Os autores, primeiramente mediram a função excitação para as reações acima, com prótons de 50 MeV e alfas de 40 MeV. Para a separação química, foram usadas as reações com As e Se e estudados vários tipos de alvos para produção. Após a irradiação, o alvo foi dissolvido em uma solução de $\text{H}_2\text{O}_2\text{-H}_2\text{SO}_4$, ou em H_2SO_4 , dependendo do tipo do alvo usado. A essa solução foi adicionado um leve excesso de KMnO_4 . A solução foi então destilada para um recipiente contendo pó de ferro e BaCO_3 , o rendimento da destilação é de 95% com dez minutos de aquecimento. A solução destilada foi agitada até que Fe^{2+} fosse completamente oxidado pelo ar atmosférico para $\text{Fe}(\text{OH})_3$ (precipitado). A solução foi então tratada por uma resina catiônica(H^+), para retirar os traços de Fe. O nível de contaminante (As e Se) foi menor que 0,05 ppm, depois do tratamento com Fe- BaCO_3 .

C.P. MADHUSUDHAN et al⁽⁷⁾, em 1979, nos Estados Unidos, propuseram um método que produzisse ^{77}Br com uma atividade maior que 100 mCi. A reação por eles utilizada foi: $^{78}\text{Se}(p, 2n)^{77}\text{Br}$. O alvo era enriquecido a 98,58%. Um alvo com cerca de 90-135 mg de selênio (pó) prensado foi irradiado no BNL 60" Cyclotron com prótons de 26 MeV, a uma corrente de 10 μA de 2 a 10 horas e o rendimento foi de 0,97 mCi/ μAh . Ao final da irradiação, o alvo foi dissolvido em ácido nítrico concentrado e nitrato de prata e aquecido em refluxo. Após aquecimento, adicionou-se ácido clorídrico e aqueceu-se por uma hora, para coagular todo cloreto de prata formado. O precipitado foi centrifugado e lavado com ácido nítrico e água. O sobrenadante continha de 13 a 30% de ^{77}Br e por isso foi tratado com HClO_4 concentrado e aquecido à secar para remover ácido nítrico. A solução foi borbulhada com SO_2 , para destruir todas as espécies químicas da forma $\text{Se } ^{77}\text{BrXn}^-$. O precipitado de Se foi filtrado e separado para reutilização. O fil-

trado foi tratado com HNO_3 , AgNO_3 e HCl e aquecido por uma hora para coagular todo AgCl . Esse AgCl e o formado na primeira coagulação, foram combinados e dissolvidos com NH_4OH concentrado. Após dissolução foram passados em uma resina catiônica (AG 30W-8) para separar o ^{77}Br da prata. O rendimento foi da ordem de 98%.

D. DE JONG et al.⁽⁸⁾, em 1979, na Holanda, desenvolveram um método de produção de ^{77}Br , via decaimento do seu precursor ^{77}Kr . As reações usadas foram:



Para a primeira reação foi utilizado: alvo de KBr com cerca de 5 g/cm^2 , prótons de 65 MeV e uma corrente de $1 \mu\text{A}$ por uma hora. Após a irradiação, o alvo foi aquecido a 1023°K e o ^{77}Kr liberado foi aprisionado em armadilhas refrigeradas à nitrogênio líquido. Foram coletados 80-90% do ^{77}Kr após dez minutos de aquecimento. Grande contaminação de bromo foi capturada em armadilhas de lã de prata aquecidas a 573°K . A atividade específica foi de $300 \text{ mCi } ^{77}\text{Br}/\mu\text{g}$. Nesta reação, o máximo rendimento de produção de ^{77}Br foi de $1,6 \text{ mCi}/\mu\text{Ah}$. Na reação com o selênio, o alvo foi Na_2Se com $0,3 \text{ g/cm}^2$. Esse alvo foi irradiado com íons ^3He de 40 MeV e uma corrente de $0,5 \mu\text{A}$ por 15-30 minutos. Após a irradiação, o alvo foi também aquecido e o ^{77}Kr liberado foi capturado em armadilhas refrigeradas à nitrogênio líquido. O rendimento foi da ordem de 80% com dez minutos de aquecimento. O rendimento de produção de ^{77}Br para essa reação é aproximadamente $9 \mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$.

A.G.M. JANSSEN et al.⁽⁹⁾, em 1979, na Holanda, mediram o rendimento de produção para as seguintes reações:

$^{77}\text{Se}(p, n)^{77}\text{Br}$ e $^{78}\text{Se}(p, 2n)^{77}\text{Br}$. O material alvo tinha um enriquecimento de 92,4% para ^{77}Se e 97,9% para ^{78}Se , os rendimentos foram $2,43 \text{ mCi}/\mu\text{Ah}$ e $4,3 \text{ mCi}/\mu\text{Ah}$ respectivamente. Para uma rotina de produção, os autores sugeriram o uso da reação $^{78}\text{Se}(p, 2n)^{77}\text{Br}$. Um alvo de $\text{Na}_2\text{SeO}_3, 89.0,38\text{Na}_2\text{O}$ com 290 mg/cm^2 foi irradiado com prótons de 25 MeV e uma densidade de corrente de $6 \mu\text{A/cm}^2$. Para a separação química, foi feito uso da destilação à seco, na qual o alvo foi aquecido a 1025°C .

em uma corrente de oxigênio durante 70 minutos. O rendimento de separação foi da ordem de 80%. Cerca de 0,08% de selênio enriquecido é perdido por minuto de aquecimento.

R. WEINREICH et al⁽¹⁰⁾, em 1979, na Alemanha, publicaram um resumo sobre um método de produção de ^{77}Br usando um ciclotron compacto. A reação foi: $^{75}\text{As}(\alpha, 2n)^{77}\text{Br}$. ~~O al-~~vo usado era uma liga de As-Cu com 35-40% de As. O alvo, após irradiado foi aquecido a 1100°C em uma corrente de hélio. O ^{77}Br foi recolhido em uma solução alcalina com uma pureza maior que 99%.

Nesta primeira parte, foram vistos os métodos mais usuais de produção e separação química de ^{77}Br . Seguem-se alguns trabalhos nos quais o ^{77}Br pode ser aplicado para estudos em medicina nuclear.

G. STOCKLIN, em 1977⁽¹¹⁾ na Alemanha publicou um trabalho no qual foi feita uma revisão de todos os métodos de produção de ^{77}Br , e suas vantagens em substituir outros halogênios como iodo e fluor. Nesse trabalho foi mostrada uma extensa lista de radiofármacos, que podem ser marcados com ^{77}Br tanto para uso in vitro como também in vivo. Foi comparando vários trabalhos nesse estudo, que se chegou à conclusão de que uma das maiores vantagens do ^{77}Br , marcando moléculas em comparação ao tão difundido iodo, diz respeito à resistente ligação que o bromo pode fazer com o carbono. Isso diminui sensivelmente o risco de uma molécula ser desmarcada.

T. SARGENT III et al⁽¹²⁾, em 1975, nos Estados Unidos, testaram o uso de ^{77}Br marcando a 4-Br-2,5 dimetoxifenilisopropilamina (4-Br-DPIA) para detecção de tumor cerebral e doenças cerebro-vasculares. Todos os procedimentos de marcação e purificação foram feitos. A dose aplicada foi de 20-30 μCi de ^{77}Br . Os autores compararam a administração intra-venosa e oral da droga. Foi sugerido que a 4-Br-DPIA é metabolizado para um composto secundário e transportado para o cérebro pelo plasma. Várias imagens foram mostradas para com-

provar a eficiência do uso dessa droga com o ^{77}Br .

J.A. SPICER et al⁽¹³⁾, em 1976, nos Estados Unidos, publicaram um trabalho onde eram comparados ^{131}I -Rosa de Bengala e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -peridoxilideneglutamato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PG) com ^{77}Br -esterona na circulação enterohepática em coelhos. Depois de estudo desde a marcação até distribuição do composto nos diversos órgãos do animal, e comparando os resultados com os já publicados, com respeito ao ^{131}I -Rosa de Bengala e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PG por outros autores, foi mostrado que a absorção da ^{77}Br -esterona no órgão é mais rápida, reduz a dose ao paciente e apresenta excelente estabilidade.

M.T. ERCAN⁽¹⁴⁾, em 1980, na Alemanha, marcou azul de bromofenol com ^{77}Br para estudo do sistema hepatobiliar. Segundo o autor, esse composto foi recentemente marcado com ^{82}Br e comparado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PG. Seus resultados mostraram que azul de bromofenol marcado com ^{77}Br seria um agente útil para imagem hepatobiliar.

K.D. McELVANY et al⁽¹⁵⁾, em 1980, nos Estados Unidos, estudaram a marcação de proteínas com ^{77}Br , e compararam os resultados às mesmas proteínas marcadas com ^{131}I e ^{125}I , tanto para estudos in vitro quanto in vivo. Pode ser observado que a proteína marcada com ^{77}Br in vitro decompõe-se cerca de $0,17 \pm 0,28\%$ por dia, enquanto as marcadas com ^{131}I apresentavam uma decomposição de $3,4 \pm 1,3\%$ por dia. Isso é devido à forte ligação que o bromo faz com o carbono. O estudo in vivo, foi feito determinando uma trombose (provocada) em um cachorro, ao qual foi injetado fibrinogênio marcados com ^{125}I e ^{77}Br . A radioatividade por grama de trombose sobre a radioatividade por grama de sangue foram: 15: 1 e 30: 1 para ^{125}I - FIB e ^{77}Br - FIB respectivamente. Isso mostra que a estabilidade do fibrinogênio com bromo marcada é cerca de duas vezes maior que o marcado com iodo.

CAPÍTULO III

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Nesse capítulo, abordam-se alguns aspectos sobre: reações nucleares, instrumentos de produção, alvos, tratamento do material irradiado, radiofármacos e cálculos de dose.

III.1. Reações Nucleares

Quando um material alvo é bombardeado por um feixe de partículas, diferentes fenômenos podem ser observados. Se uma partícula passar bem próximo ao núcleo de maneira que sinta o efeito das forças nucleares, de curto alcance, essa partícula sofrerá uma mudança na sua trajetória. Se caso nesse processo, a energia cinética total do sistema permanecer a mesma para partícula e núcleo, antes e depois do evento, tal processo é chamado de espalhamento elástico nuclear⁽¹⁶⁾. Se parte da energia cinética da partícula for transferida para o núcleo (excitando-o), tal processo é chamado de espalhamento inelástico nuclear⁽¹⁶⁾. Se caso a partícula passar próximo o bastante do núcleo, de maneira que sinta o efeito da repulsão coulombiana, esta partícula sofrerá uma mudança na sua direção (espalhamento Coulombiano) e uma pequena perda de energia cinética no sistema laboratório⁽¹⁶⁾.

Em outro caso, se a partícula incidente for capturada pelo núcleo, e uma ou mais novas partículas forem emitidas tem-se uma reação nuclear. A reação nuclear é a responsável pela produção de radioisótopos, porém para um mesmo alvo e um mesmo feixe de partículas, pode-se produzir várias reações diferentes. Isto pode ser mostrado nos exemplos que se seguem⁽¹⁷⁾:



Como nas reações químicas as reações nucleares apresentam absorção ou liberação de energia. Essa quantidade de energia liberada é expressa por Q.



Q é a diferença entre as massas dos reagentes e as massas do produto. Se Q for positivo a reação é dita exotérmica, se Q for negativo a reação é dita endotérmica. Supondo-se que a reação esquemática mostrada acima seja endotérmica ($Q < 0$), e se essa quantidade de energia (em módulo) for cedida a partícula p em forma de energia cinética para que ocorra a reação $X(p, n)Y$, certamente ela não ocorrerá, devido a conservação de momento.

Se uma partícula de massa m e velocidade v chocar-se com um núcleo alvo de massa M , e for absorvida, então o núcleo produto de massa $(m + M)$, deverá mover-se na mesma direção da partícula incidente com uma velocidade V tal que:

$$mv = (m + M)V \quad (\text{III-2})$$

A energia cinética do núcleo produto será:

$$T_r = \frac{m}{(m + M)} T_i \quad (\text{III-3})$$

onde

T_i = Energia cinética da partícula incidente

Pela equação (III-3) pode-se notar que em uma reação endotérmica, parte da energia cinética $|Q|$ (se a partícula tiver essa energia inicial) pode ser absorvida como energia

cinética do núcleo produto. A energia cinética mínima (T_m) para que ocorra a reação deve portanto ser maior do que $|Q|$ pela quantidade T_r .

$$-Q = T_m - T_r = \frac{m}{(m+M)} T_m \quad (\text{III-4})$$

$$T_m = \frac{-Q (m+M)}{M} \quad (\text{III-5})$$

Se a partícula for positivamente carregada, tanto a partícula quanto o núcleo sofrem repulsão a medida que se aproximam. A altura de V da barreira de potencial coulombiano de um núcleo de carga $Z_1 e$ e de raio R_1 para uma partícula de carga $Z_2 e$ e raio R_2 , pode ser estimada classicamente como a energia de repulsão quando as duas partículas estão em contato (18).

$$V = \frac{Z_1 Z_2 e^2}{(R_1 + R_2)} \quad (\text{III-6})$$

onde $e = 1,6021 \times 10^{-19} \text{C}$

A barreira Coulombiana só atua para partículas carregadas, logo não existe barreira Coulombiana nas reações com nêutrons.

Um parâmetro fundamental no estudo das reações nucleares é a seção de choque. Ela mede a probabilidade de ocorrer uma reação. Sua unidade é dada em termos de área. Convençãoou-se que:

$$10^{-24} \text{ cm}^2 = 1 \text{ barn (b)}$$

A seção de choque entra no cálculo do número de reações por segundo que ocorrem em um dado material alvo (19), claro sabendo-se também o nº de projéteis que incidem no alvo

$$N' = N \sigma I \quad (\text{III-7})$$

N' - número de reações por segundo

N - número de átomos/cm² no alvo

σ - seção de choque (cm^2)

I - corrente (partículas/s)

O cálculo teórico da seção de choque de uma reação é muito difícil de se obter. Experimentalmente é obtida a partir da equação (III-7), ou quando se produz uma atividade a partir da seguinte expressão⁽²⁰⁾:

$$\sigma = A_0 / N \times I \times (1 - e^{-\lambda t}) \quad (\text{III-8})$$

onde

σ - seção de choque (cm^2)

A_0 - Atividade produzida em desintegrações no final da irradiação

N - número de núcleos/ cm^2 no alvo

I - corrente (partículas/s)

λ - constante de decaimento da atividade produzida (h^{-1})

t - tempo de irradiação (h)

Existem vários mecanismos de reações nucleares, e dentre eles um dos mais importantes, particularmente quando as partículas incidentes são de baixa energia (menor que 50 MeV)⁽²¹⁾ é a captura da partícula incidente pelo núcleo para formar um núcleo composto. Neste mecanismo de reação, quando o núcleo alvo captura uma partícula incidente, passa do estado fundamental a um estado excitado de outro núcleo, que terá um valor igual a energia cinética da partícula no centro de massa mais a energia de ligação da partícula no núcleo. Um núcleo altamente excitado pode emitir uma ou mais partículas ou sofrer um decaimento gama a um estado energético menos excitado. Como não há barreira coulombiana para impedir a saída de nêutrons do núcleo, a perda dos mesmos é, frequentemente, muito mais provável, do que a perda de partículas carregadas. Voltando-se agora às reações que foram exemplificadas no início desse capítulo. Admitindo-se que a partícula α (^4He) com uma energia de 35 MeV atinja um núcleo de ^{209}Bi . Pelo conhecimen-

to das massas pode-se mostrar que o valor da energia de excitação é igual a 24,9 MeV para formação do núcleo composto de ^{213}At . O tempo de duração desse estado é da ordem de $10^{-20(22)}$ s, o qual pode-se considerar um tempo grande em termos nucleares. Essa energia adquirida pelo núcleo será dividida entre todos os nucleons que compõem o núcleo, então tem-se uma energia média de excitação de 0,117 MeV/nucleon. Supondo-se que o nêutron menos ligado ao núcleo tenha uma energia de ligação de 5,75 MeV, e sendo a energia média de cada nucleon acima do estado fundamental somente 0,117 MeV é necessário que um nêutron consiga cinquenta vezes essa energia para poder escapar do núcleo. A probabilidade disto acontecer é pequena. Uma série de colisões convenientes pode dar a um nêutron a energia suficiente para poder escapar do núcleo. Pôr ser esta probabilidade muito pequena é que o núcleo composto não se desintegra instantaneamente. Supondo-se que o núcleo excitado do ^{213}At consiga emitir um nêutron durante o tempo de 10^{-20} s. O núcleo ^{212}At que se forma estará num estado excitado de cerca de 17 MeV (se o nêutron escapar com a energia de 2,15 MeV) capaz de evaporar mais um nêutron (provavelmente), o mesmo acontecendo com o ^{211}At e consequentemente o ^{210}At se formará. A energia residual do núcleo composto, não será capaz de deixar evaporar mais um nêutron. A desexcitação final para o estado fundamental será através de emissões gamas⁽²³⁾. Como se havia especificado que a energia da partícula seria 35 MeV, e utilizando o cálculo da energia limiar, pode-se ver que essa energia é insuficiente para formação do ^{209}At , logo a seção de choque para essa reação será zero. Então pode-se notar que com a variação da energia da partícula incidente, tem-se preferencialmente a formação de um certo tipo de reação. Construindo-se um gráfico da seção de choque em função da energia das partículas incidentes, certamente tem-se uma melhor idéia da energia necessária para que ocorra a reação preferencial. As funções excitação para as várias reações produzidas no bombardeio do ^{209}Bi com íons de ^4He estão representadas na figura (1)⁽¹⁷⁾. Para cada reação a seção de choque aumenta até um máximo bem definido e começa a diminuir novamente, a medida que o limiar para reação seguinte é atingido. Neste tipo de

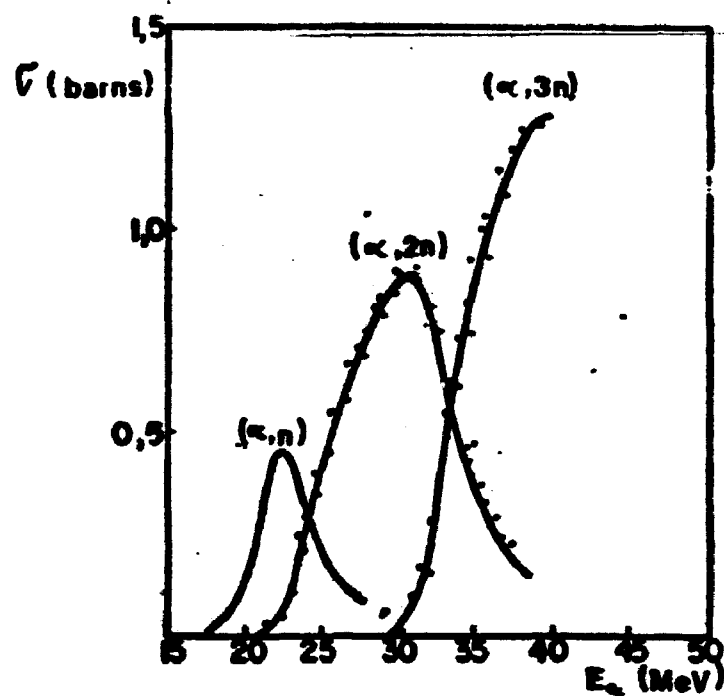


FIG.(1) Funções Excitação Para as reações $^{209}\text{Bi}(\alpha, xn)^{213-x}\text{At}$. A forma da curva (α, n) esta correta, mas a escala vertical é arbitrária (17)

reação que envolve a formação de núcleo composto, a probabilidade das partículas serem emitidas em qualquer direção é a mesma no sistema centro de massa⁽²³⁾.

III.2. Instrumentos de Produção

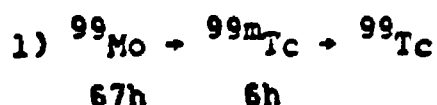
Vários instrumentos de produção de radioisótopos são utilizados, sendo os mais importantes:

- a) Reatores
- b) Geradores
- c) Aceleradores

a) Um reator é uma fonte de um grande número de nêutrons térmicos. Nêutrons térmicos são aqueles que apresentam uma energia cinética média em torno de 0,025 eV⁽²⁴⁾. A estas energias, nêutrons podem ser facilmente capturados por núcleos estáveis, já que não sofrem repulsão.

A preparação de radioisótopos em reator apresentam certas vantagens tais como: facilidade de irradiação, facilidade de preparação de alvo, possibilidade de irradiar alvos em várias formas diferentes. Em contra-posição tem-se desvantagens, tais como: necessidade de alto fluxo, dificuldade de obtenção do produto livre de carregador e obtenção de radioisótopos ricos em nêutrons (emissores β^-).

b) Um gerador é baseado num sistema composto de dois radioisótopos, dos quais um tem uma meia-vida longa o qual irá gerar um outro de meia-vida curta⁽²⁵⁾. Como exemplo tem-se:



c) Entre os aceleradores encontram-se: os aceleradores Van De Graaff, os aceleradores lineares e os ciclotrons, sendo este último tipo o mais largamente usado no campo da

medicina nuclear.

O princípio de funcionamento de um ciclotron convencional é relativamente simples. Uma fonte de íons posicionada entre dois eletrodos em forma de caixas ocas semi-circulares denominadas de "Dês", os quais estão sob ação de um campo magnético perpendicular, ao plano que os contém, gera íons que vão se deslocar em uma trajetória circular sob ação do campo magnético. Esses "Dês" estão ligados a um oscilador de radio-frequência de tal forma que o potencial de um "D" é tornado negativo enquanto o outro estará positivo e vice-versa. Dessa forma um íon positivo que é gerado na fonte, será atraído pelo "D" que tiver polaridade negativa. Quando esse íon estiver dentro do "D", livre do campo elétrico, a polaridade será trocada, ou seja, este "D" passará a ter polaridade positiva, logo irá repelir esse íon, quando atravessar o espaço entre os "Dês", enquanto o outro irá atraí-lo por estar com polaridade negativa. Cada vez que o íon atravessa o espaço entre os "Dês" o íon ganha energia cinética, que é igual ao produto da diferença de potencial entre os "Dês" e a carga do íon⁽²⁶⁾.

A medida que aumenta a velocidade do íon, o raio de sua órbita também é aumentado de acordo com a equação abaixo⁽²⁷⁾:

$$r = \frac{m v}{q B} \quad (III-9)$$

onde:

- m = massa de repouso
- v = velocidade da partícula
- q = carga de íon
- B = campo magnético
- r = raio da órbita

A distância completa percorrida pelo íon é $2 \pi r$, portanto o tempo t que o íon leva em cada órbita será:

$$t = \frac{2\pi m}{qB}$$

(III-10)

Nesta equação, nota-se que o tempo de uma revolução completa do íon independe da velocidade (em primeira aproximação). Para focalizar os íons de alta energia, é necessário que se diminua radialmente o campo magnético (B); tal diminuição resulta em linhas de força levemente curvas, com componentes direcionais para o plano médio dos "Dês". Essa diminuição no campo magnético, irá afetar o isocronismo, visto que quando B diminui o tempo de revolução (t) aumenta. Outro aspecto que agrava o isocronismo é o fato de que (t) é diretamente proporcional a massa, logo, o aumento da energia da partícula além de certos limites, implica num aumento relativístico da massa. A incompatibilidade entre isocronismo e focalização foi resolvida com a introdução de setores polares entre os polos principais do ciclotron (ciclotrons isócronos)⁽²⁷⁾.

Quando o íon alcançar a última órbita de aceleração, será extraído da máquina, através de um defletor eletrostático. Esse defletor irá extrair o íon de sua órbita e dirigi-lo para um tubo de transporte. Nesse tubo, feixe de íons é mantido no centro através de quadrupolos magnéticos, até atingir o alvo.

III.3. Alvos

O feixe que é extraído, irá irradiar um alvo, no qual acontecerá a reação nuclear. Um cuidado muito especial tem de ser tomado com o tipo de alvo que se vai usar.

Um dos maiores problemas que pode ocorrer quando da irradiação de um alvo, é a fusão do mesmo, devido a grande quantidade de calor que é produzido pelo feixe. Isso se agrava principalmente para materiais alvo que tenham baixa condutividade térmica. Devido a isso, o alvo é resfriado com água gelada⁽²⁸⁾. Para materiais com baixo ponto de fusão, deve-se

formar compostos com O^{-2} ou $F^{-(29)}$.

Os alvos podem ser sólidos, líquidos ou gasosos, sendo os mais convenientes os sólidos com baixa pressão de vapor. O uso de alvos líquidos ou gasosos requerem sofisticados porta-alvos. Um material alvo a ser irradiado, tem de ser escolhido de maneira que, se possível; sua proporção em relação aos outros constituintes do alvo seja marcante.

As partículas do feixe ao atravessarem um meio, colidem com os elétrons atômicos e perdem certa quantidade de energia cinética. Dependendo do número de colisões, as partículas podem perder toda a sua energia e parar. Esta distância que elas percorrem no meio é chamada de alcance⁽³⁰⁾. O alcance pode ser expresso em mg/cm^2 . A curva alcance versus energia pode ser utilizada para a determinação da energia de uma partícula de um determinado alcance. Ela é também utilizada no cálculo da espessura do material alvo, para degradar a energia na faixa de interesse que se observa na função excitação, para que ocorra preferencialmente uma determinada reação. Um exemplo dessas curvas para 4He em alumínio é mostrado na figura (2)⁽³⁰⁾. A relação entre energia e alcance, pode ser obtida pela integração da equação empírica aproximada abaixo⁽³¹⁾:

$$- \frac{dX}{dE} = KE + K' \quad (III-11)$$

$$\int_0^X dX = - \int_{E_1}^{E_2} (KE + K') dE \quad (III-12)$$

$$X = K/2 (E_1^2 - E_2^2) + K' (E_1 - E_2) \quad (III-13)$$

onde E_1 e E_2 são as energias incidente e emergente do feixe no material.

Os K e K' são aproximadamente constantes para cada partícula e alvo, e podem ser obtidas pela construção de um gráfico de dX/dE versus E ⁽³¹⁾. K e K' são obtidos com ajuste de mínimos quadrados dos dados empíricos.

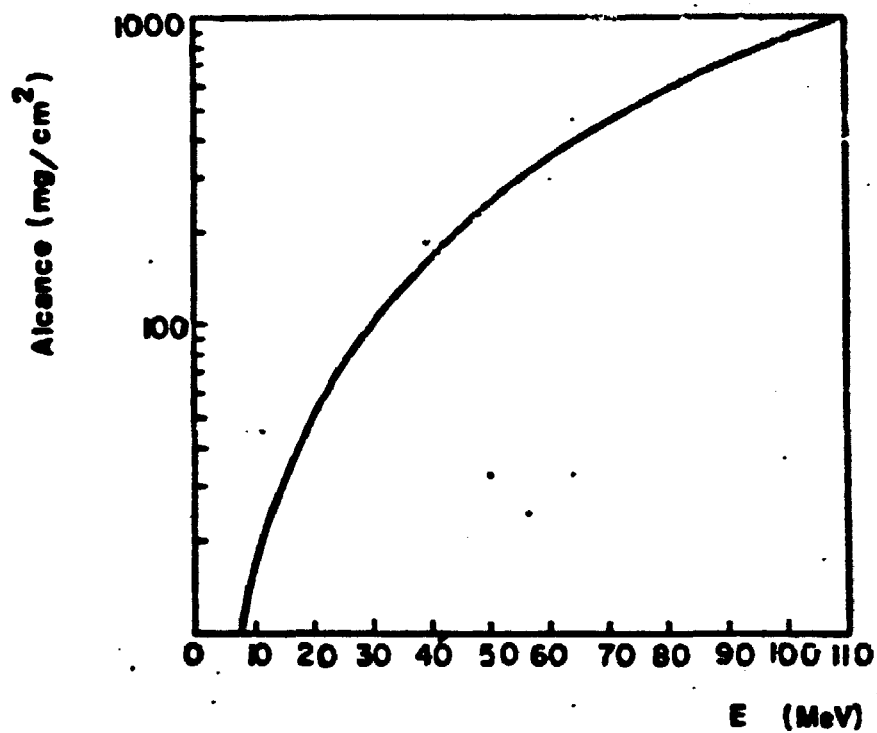


Fig.2) Alcance de hélio-4 em alumínio em função de sua energia.⁽³⁰⁾

O rendimento de produção para um determinado tipo de alvo e partícula, pode ser calculado usando-se a equação (32).

$$Y = \frac{N_e}{M} I (1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_1}^{E_2} \left[\frac{dE}{d(px)} \right]^{-1} \sigma(E) dE \quad (\text{III-14})$$

onde:

Y = rendimento de produção (mCi/ μ Ah)

N_e = número de Avogrado

M = massa atômica do alvo (g)

I = corrente (part./s)

λ = constante de decaimento (h^{-1})

t = tempo de irradiação (h)

$\frac{dE}{d(px)}$ = poder frenador (MeV cm^2/g)

$\sigma(E)$ = função excitação (cm^2)

E_1 e E_2 = são as energias de entrada e saída do feixe

A integral $\int_{E_1}^{E_2} \left[\frac{dE}{d(px)} \right]^{-1} \sigma(E) dE$ pode ser calculada numericamente usando-se a regra de Simpson⁽³³⁾. Os valores de $\frac{dE}{d(px)}$ são encontrados nas tabelas de Williamson et al⁽³⁴⁾.

Um alvo pode ser produzido de várias maneiras, dependendo para que fim ele será usado. Para a produção de radioisótopos com alta atividade, os métodos de produção mais comuns são: a laminação, onde um material geralmente metálico é laminado até a espessura desejada; a eletrodeposição, onde um material alvo é depositado em um substrato sob ação de uma corrente elétrica e por último a prensagem de um material pulverizado, (pastilha) usando-se para isso, prensas que atinjam a várias toneladas/ cm^2 .

III.4. Tratamento do Material Irrradiado

O alvo após irradiado, sofrerá um tratamento, visando a separação do radioisótopo desejado. Vários métodos de separação tais como: destilação, co-precipitação, extração por solvente, troca iônica, podem ser utilizados.

No presente trabalho, foi utilizada separação por troca iônica. Trocadores iônicos são materiais sólidos insolúveis, que adsorvem íons positivos ou negativos de uma solução de um eletrolítico e libera outros íons de mesmo sinal, em quantidades equivalentes. Um exemplo esquemático de troca iônica pode ser visto abaixo.



Existem basicamente três tipos de substâncias trocadoras de íons: As inorgânicas, que são aluminossilicatos (zeólitos), as orgânicas naturais (celulose e polissacarídeos) e as resinas sintéticas. Este último tipo de trocadores são atualmente os mais importantes.

As resinas sintéticas são polímeros de alto peso molecular⁽³⁵⁾, nos quais são introduzidos grupos ionizáveis⁽³⁶⁾. A polimerização é feita, usando-se estireno e divinilbenzeno (DVB). O grau de ligações cruzadas é controlada por meio do teor do DVB⁽³⁷⁾.

O grau de ligações cruzadas (percentagem de DVB) controla a porosidade da resina, isto é, resinas com alto grau de ligações cruzadas, apresentam baixa porosidade e vice-versa. Resinas com alta porosidade (2 a 4% de DVB) são úteis quando usadas para grandes íons orgânicos e as resinas com média (2 a 12%) e baixa (12 a 14%) porosidade são mais usadas para íons inorgânicos⁽³⁸⁾.

As resinas de troca iônica podem ser classificadas de fortemente ou fracamente ácidas (catiônica) e fortemente

ou fracamente básicas (aniônica)⁽³⁹⁾.

Neste trabalho usa-se uma resina fortemente básica, por ser mais resistente a oxidação. Esta resina é dita fortemente básica devido a presença de uma amina quaternária como grupo ativo⁽³⁹⁾.

As resinas sintéticas são bastante resistentes à radiação e a temperatura. Geralmente as separações dão resultados satisfatórios a temperatura ambiente, mas a regeneração de uma resina pode ser mais eficaz a temperaturas elevadas (32 a 48°C)⁽⁴⁰⁾.

Outro parâmetro que deve ser observado na operação com resinas é a velocidade de eluição. Ela deve ser lenta. Isso aumenta o tempo de contato da solução com a resina, permitindo que as duas fases entrem em equilíbrio⁽⁴¹⁾. O coeficiente de distribuição (D_v) de uma resina é definido como a concentração de íons retidos na resina sobre a concentração que é eluída⁽⁴²⁾. A análise desse coeficiente, fornece dados para saber se a separação poderá ser feita ou não para um determinado tipo de resina.

III.5. Radiofármacos

Quando um radioisótopo é proposto para ser usado em diagnóstico, vários aspectos de suas características devem ser observados. O radioisótopo não deve emitir radiação corpuscular, ou seja, deve decair se possível 100% por captura eletrônica⁽⁴³⁾. Isso diminui a dose de radiação absorvida no paciente. O radioisótopo deverá emitir raios gama entre 100 e 300 KeV, pois é nessa faixa onde se observa a maior eficiência dos aparelhos de detecção⁽⁴³⁾. Alguns autores estendem essa faixa até 500 KeV⁽⁴⁴⁾. O radioisótopo deve ter uma meia-vida compatível com o fenômeno biológico a ser estudado⁽⁴³⁾, deve ser livre de carregador, apresentar uma alta pureza (radionuclídica, radioquímica e química), ser estéril e apirogênico.

III.6. Cálculo de Dose

Quando um radioisótopo é usado em medicina nuclear, é necessário que seja feito um controle da radiação que será absorvida pelo paciente. A dose absorvida pode ser definida como a quantidade de energia depositada por grama de tecido.

Devido a muitos fatores que devem ser levados em consideração, o cálculo da dose absorvida não pode ser inteiramente preciso. A dose calculada é somente uma estimativa, sua precisão vai depender de quão precisos são os dados nela empregados.

O cálculo da dose absorvida é obtido em quatro etapas⁽⁴⁵⁾.

a) Taxa de Emissão

Se se considerar que um determinado radioisótopo emita somente um tipo de radiação de energia E em MeV por decaimento, teremos para 1 μCi a seguinte emissão:

$$3,7 \times 10^4 E \text{ MeV s}^{-1} \mu\text{Ci}^{-1} \quad (\text{III-15})$$

ou

$$3,7 \times 10^4 E \times 1,602 \times 10^{-6} \times 3600 \text{ erg h}^{-1} \mu\text{Ci}^{-1} \quad (\text{III-16})$$

ou ainda

$$213 E \text{ erg h}^{-1} \mu\text{Ci}^{-1} \quad (\text{III-17})$$

Para um nuclídeo que emita mais de um tipo de radiação com frequências de emissão $n_1, n_2, n_3 \dots n_n$ e energias $E_1, E_2, E_3 \dots E_n$ teremos:

$$213 \sum_{i=1}^n n_i E_i \text{ erg h}^{-1} \mu\text{Ci}^{-1} \quad (\text{III-18})$$

b) Taxa de Absorção de Energia

A taxa de absorção de energia é definida por:

$$^{213} \sum_{i=1}^n n_i E_i \phi_i (T + S) \text{ erg h}^{-1} \mu\text{Ci} \quad (\text{III-19})$$

onde

$\phi_i (T + S)$ - fração de energia emitida pelo Órgão fonte (S), que é absorvida no Órgão alvo (T)⁽⁴⁶⁾.

O cálculo de $\phi_i (T + S)$ é muito complexo depende do mecanismo de interação com a matéria. Os valores de $\phi_i (T + S)$ encontram-se tabelados na referência (47).

c) Taxa de Dose R (t)

Esta é simplesmente a taxa de energia absorvida por unidade de massa de tecido.

$$R(t) = \frac{^{213} \sum_{i=1}^n n_i E_i \phi_i (T + S)}{M} \text{ erg h}^{-1} \mu\text{Ci}^{-1} \text{g}^{-1} \quad (\text{III-20})$$

onde M é a massa do Órgão alvo em (g)

Se 1 rad = 100 erg/g

então

$$R(t) = \frac{2,13}{M} \sum_{i=1}^n n_i E_i \phi_i (T + S) \text{ rad h}^{-1} \mu\text{Ci}^{-1} \quad (\text{III-21})$$

Se o Órgão fonte tiver uma atividade A (t) em μCi num tempo t então:

$$R(t) = \frac{2,13}{M} A(t) \sum_{i=1}^n n_i E_i \phi_i (T + S) \text{ rad h}^{-1} \quad (\text{III-22})$$

d) Dose Integrada (D)

O radionuclídeo pode ser eliminado do organismo de um paciente por dois caminhos; pelo decaimento radioativo (físico) e por processos biológicos. Os processos biológicos são frequentemente exponenciais similares aos decaimentos radioativos. Então para a atividade A (t) teremos:

1) Físico

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda_f t} \quad \lambda_f = \frac{0,693}{T_f} \quad (\text{III-23})$$

2) Biológico

$$A(t) = A_0 e^{-\lambda_B t} \quad \lambda_B = \frac{0,693}{T_B} \quad (\text{III-24})$$

A soma desses dois processos vai dar a constante de decaimento efetiva, λ_{eff} :

$$\lambda_{eff} = \lambda_f + \lambda_B \quad (\text{III-25})$$

$$\frac{0,693}{T_{eff}} = \frac{0,693}{T_f} + \frac{0,693}{T_B} \quad (\text{III-26})$$

logo

$$T_{eff} = \frac{T_f \times T_B}{T_f + T_B} \quad (\text{III-27})$$

onde T_{eff} é a meia-vida efetiva

Então para a atividade $A(t)$ em um sistema biológico tem-se:

$$A(t) = A_0 e^{-\frac{0,693}{T_{eff}} t} \quad (\text{III-28})$$

onde A_0 é a atividade inicial do radioisótopo.

Portanto a taxa de dose $R(t)$ decresce continuamente com o tempo e eventualmente torna-se zero. A dose integrada (D) é obtida integrando-se $R(t)$ de zero a infinito.

$$D = \int_0^{\infty} R(t) dt \quad (\text{III-29})$$

então

$$D = 2,13 \frac{A_0}{M} 1,44 T_{eff} \sum_{i=1}^n n_i E_i \phi_i (T + S) \text{ rad} \quad (\text{III-30})$$

se

$$\Delta_i = 2,13 n_i E_i$$

tem-se

$$D = \frac{1,44}{H} A_0 T_{\text{eff}} \sum_{i=1}^n A_i \phi_i (T + S) \text{rad} \quad (\text{III-31})$$

Pode-se observar que para se minimizar a dose que será administrada ao paciente, deve-se ter uma atividade inicial (A_0) baixa, uma meia-vida efetiva (T_{eff}) curta, fração absorvida baixa e emitir somente um tipo de radiação.

Os radioisótopos da série dos halogênios deficientes em nêutrons, são os radioisótopos mais favoráveis para uso em medicina nuclear, devido à sua característica de facilmente substituir átomos de hidrogênio em moléculas orgânicas⁽¹¹⁾.

O Br-77 é preferível ao F-18 que é muito usado atualmente, devido a este último apresentar uma grande dificuldade em marcar moléculas, quando usado livre de carregador. Outra vantagem do Br-77 sobre o F-18, está ligada a sua meia-vida que é de 57 horas. O bromo pode ser usado para estudos mais demorados, comparados à meia-vida de 1,8 horas do fluor-18.

Embora a maioria dos radiofármacos tenha sido preparado usando radioiodo, em muitos casos o uso do bromo é preferível. A ligação C-Br é cerca de 10-15 Kcal/mol mais forte do que a correspondente ligação C-I, isto fornece compostos mais estáveis⁽¹¹⁾. As principais emissões gama do decaimento do Br-77 são as de 239 KeV e 521 KeV⁽⁴⁸⁾. O esquema de decaimento do Br-77 pode ser visto na figura (3)⁽⁴⁸⁾.

Outras vantagens do Br-77 sobre o I-123, é a de que com uma meia-vida de 57 horas, também permite estudos mais demorados que o I-123 ($t_{1/2}$ 13,3h). Além disso, o bromo quando liberado da molécula não irá se acumular na tireóide, como acontece com o iodo⁽¹¹⁾.

Se o bromo-77 for comparado a outro iodo tal como

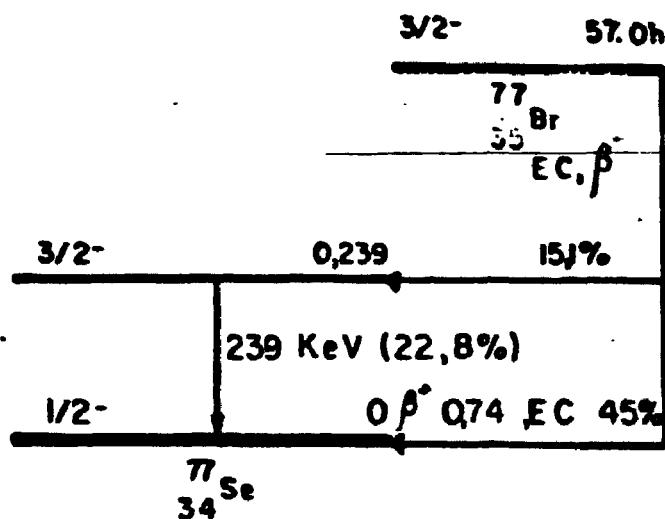


Fig.(3) Esquema de decaimento simplificado do ^{77}Br , onde aparece somente o raio gama de maior abundância. Os outros raios gama tem abundância menor que 2,9%⁽⁴⁸⁾.

iodo-131, pode-se ver que a dose de radiação cedida a um paciente é menor do que a cedida se o I-131 for usado. O I-131 apresenta radiação β^- no seu decaimento.

O bromo-77 quando usado in vitro, apresenta a sua melhor utilização, a sua alta resistência a hidrólise comparada a do iodo. Estudos comparativos já foram feitos para comprovar essa afirmação⁽¹⁵⁾. A localização de coágulos com Br-77 marcando fibrinogênio⁽¹⁵⁾ também foi comparada a radio-iodos, e foi também comprovada a sua possibilidade de uso in vivo.

C A P Í T U L O I V

MATERIAIS E MÉTODOS

Os primeiros estudos para preparação de ^{77}Br , basearam-se na reação $^{76}\text{Se}(^3\text{He}, 2n)^{77}\text{Kr} \xrightarrow{\beta^+} ^{77}\text{Br}$. Primeiramente tentou-se como alvo o tetrafluoreto de selênio (líquido). Isso implicaria na elaboração de um sofisticado porta-alvos. Outro tipo de alvo líquido tentado foi o monocloreto de selênio (Se_2Cl_2), este alvo apresentava melhores características do que o primeiro, mas também não se obteve bons resultados. Tentou-se então o uso de alvo sólido, mais precisamente o seleneto de sódio (Na_2Se), também os resultados não foram satisfatórios. Paralelamente à pesquisa do melhor alvo a ser irradiado, mediu-se a função excitação para esta reação, visto que não fora encontrada na literatura.

Para a medida da função excitação, usou-se o sistema de empilhamento de folhas, onde foram irradiados quatro alvos de selênio (natural), prensados entre folhas de alumínio de $3,86 \text{ mg/cm}^2$, que também foram usadas para degradar a energia do feixe de 32 a 15 MeV. Cada alvo tinha cerca de $5,6 \text{ mg/cm}^2$ de selênio (natural). A irradiação foi feita durante um minuto com um feixe ^3He de 32 MeV e uma corrente de $0,2 \mu\text{A}$. Após a irradiação, os alvos foram contados separadamente usando-se um detector $\text{Ge}(\text{Li})$ acoplado a um analisador de 4096 canais. Uma das características desses detectores é a sua alta resolução em energia. O fotopico seguido foi o de 129 KeV com uma intensidade absoluta de $86,3\%$ ⁽⁴⁹⁾ no decaimento do ^{77}Kr . Todas as áreas do fotopico foram calculadas usando-se um programa de computador GAVALTA⁽⁵⁰⁾. Com o cálculo das áreas dos fotopicos foram calculadas as atividades usando-se a expressão abaixo:

$$d p s = \frac{\text{cps}}{f} \times \frac{100}{a}$$

(IV-1)

onde:

dps - atividade em desintegrações por segundo (Bq)

cps - área dos fotopicos (contagens por segundo)

a - intensidade absoluta do raio gama (%)

E - eficiência de detecção

A eficiência de detecção foi medida usando-se fontes calibradas da I.A.E.A. (Agência Internacional de Energia Atômica).

A seção de choque para cada energia foi calculada pela equação (III-8). Com a medida da função excitação, foi calculado o rendimento de produção muito baixo usando-se a equação (III-14).

Um método que pareceu mais promissor foi a obtenção de bromo-77 a partir da reação: $^{75}\text{As} (\alpha, 2n) ^{77}\text{Br}$.

As razões da escolha dessa reação foram: o ^{75}As apresenta uma abundância isotópica natural de 100%, facilidade de manuseio em relação ao selênio e devido a faixa de energia para um maior rendimento de produção (25-14 MeV), enquadra-se perfeitamente nas características do ciclotron. A escolha do As_2O_3 como alvo teve como base o trabalho realizado por A.D. NUNN et al⁽³⁾, no qual, foi mostrada a superioridade desse alvo sobre outros, principalmente por apresentar um rendimento de produção alto (290 $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$)⁽³⁾.

Esse processo de obtenção de bromo-77 livre de carregador foi feito basicamente em quatro etapas:

- 1) Irradiação
- 2) Dissolução do alvo
- 3) Separação Química As-Br
- 4) Tratamento do bromo-77 separado

1) Irradiação

As irradiações foram feitas no ciclotron do Insti-

tuto de Engenharia Nuclear no Rio de Janeiro. Este ciclotron é um acelerador compacto de partículas positivas de energia variável, do tipo isôcromo, ou focalizado por setor. O fabricante é The Cyclotron Corporation e o modelo é o CV-28.

Este tipo de máquina pode operar com partículas tais como: prótons, dêuterons, Hélio-4 e Hélio-3.

Os limites máximos de energia são mostrados abaixo:

Prótons = 24 MeV

Dêuterons = 14 MeV

Hélio-3 = 36 MeV

Hélio-4 = 28 MeV

Estas partículas podem ser aceleradas em altas correntes, enquanto íons mais pesados como: carbono-12, nitrogênio-14, oxigênio-16 e outros podem ser acelerados em baixas correntes⁽⁵¹⁾.

O alvo utilizado, o As_2O_3 , apresenta um ponto de fusão de 315°C . Esse ponto de fusão baixo, e a própria forma química do arsênio (óxido) são fatores que prejudicam a fácil obtenção de altas atividades.

Para degradar a energia das partículas alfa de 28-14 MeV, faixa onde se obtém o maior rendimento de produção como pode ser observado pela função excitação⁽²⁰⁾, o alvo deve ter uma espessura de $93,7 \text{ mg/cm}^2$. Essa espessura foi calculada para As_2O_3 utilizando-se dados obtidos nas tabelas de alcance-energia de Williamson et al⁽³⁴⁾. Esse cálculo é feito usando-se a seguinte expressão:

$$\Delta E = \left[X \times \left[\frac{dE}{d(\rho x)} \right]_1 \right] + \left[Y \times X \times \left[\frac{dE}{d(\rho x)} \right]_2 \right] \quad (\text{IV-2})$$

onde:

ΔE = variação de energia (MeV)

X = espessura do material alvo no composto (g/cm^2)

$$\left| \left(\frac{dE}{d(\rho x)} \right) \right|_1 = \text{poder frenador da partícula no material alvo para energia média incidente}$$

Y = razão de massas entre o outro constituinte do composto e o material alvo

$$\left| \left(\frac{dE}{d(\rho x)} \right) \right|_2 = \text{poder frenador da partícula no outro constituinte do composto para energia média incidente.}$$

O As_2O_3 (pó) para ser irradiado, é prensado em um suporte de alumínio como visto na figura (4), o alvo normalmente prensado com 12 ton/cm durante 6 a 8 seg, é coberto com uma folha de alumínio, para evitar que alguma parte desagregada do alvo contamine o tubo de transporte do feixe do ciclotron, durante a irradiação. Esse alvo quando irradiado perpendicularmente ao feixe, como visto na figura (5) resiste a uma corrente máxima de 2 μA .

Uma alternativa para aumentar a corrente no alvo seria aumentar a área de dissipação de calor. Isso já foi feito, quando o alvo foi irradiado em um suporte especial como na figura (6). Esse suporte é adaptado em um porta-alvo, onde é irradiado com um ângulo de 10° com o feixe. Esse porta-alvo pode ser visto na figura (7).

2) Dissolução do Alvo

Essa é a etapa mais rápida do processo, nela o alvo é dissolvido em cerca de minutos com aproximadamente 10 ml de NH_4OH concentrado juntamente com alguns miligramas de hidroxilamina hidrocloreídrica (OHNH_2Cl), que é usada para garantir que todo bromo esteja na forma de brometo. A solução é evaporada à secura e redissolvida com 10 ml de HCl 0,1M.

3) Separação Química As-Br

Para a separação química, é usada uma resina de troca aniônica, fortemente básica DOWEX 1 X 8 (100-200 mesh).

Os coeficientes de distribuição⁽⁵²⁾ para o arsênio e bromo figura (8), mostram que a uma concentração de HCl 0,1M

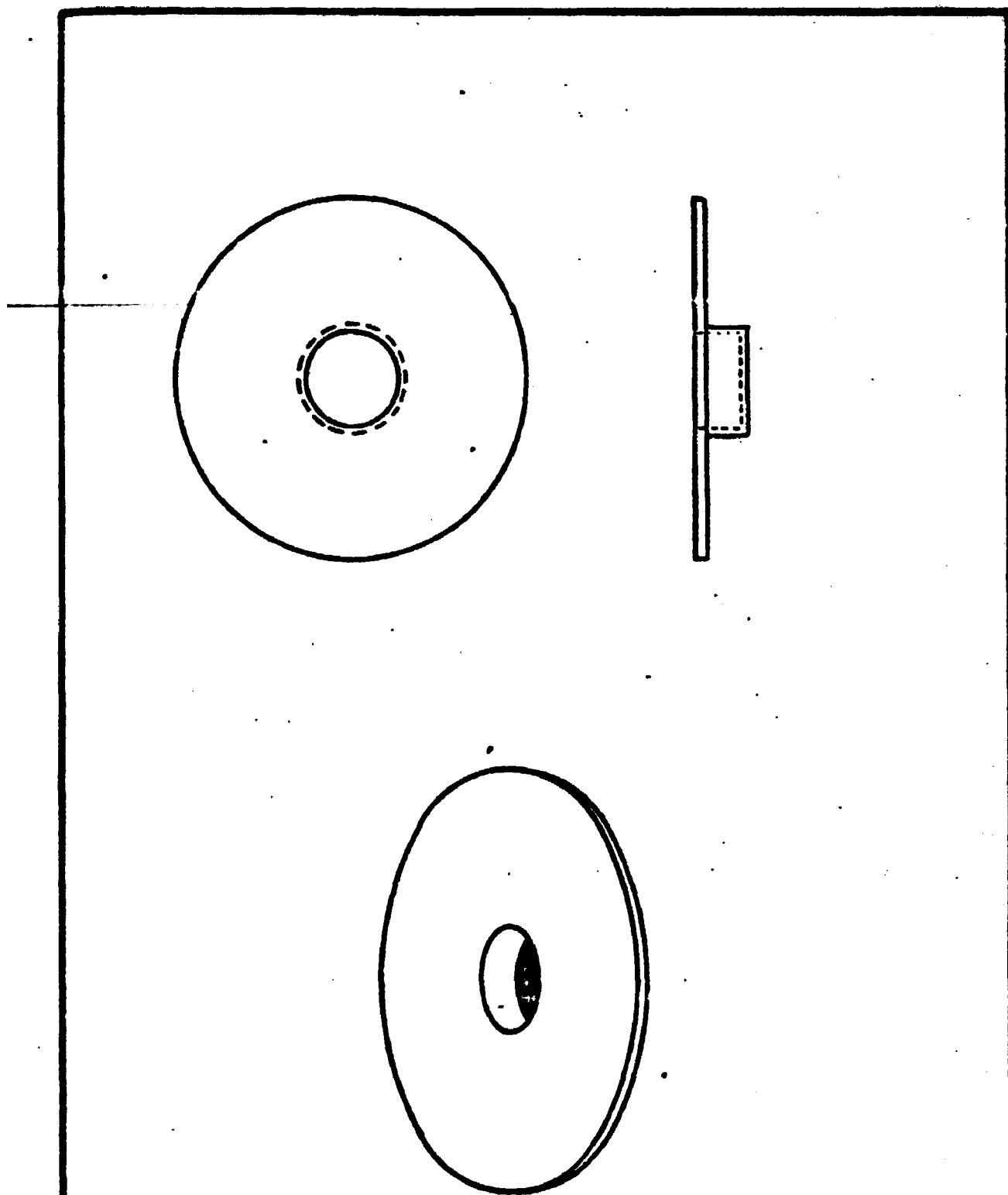
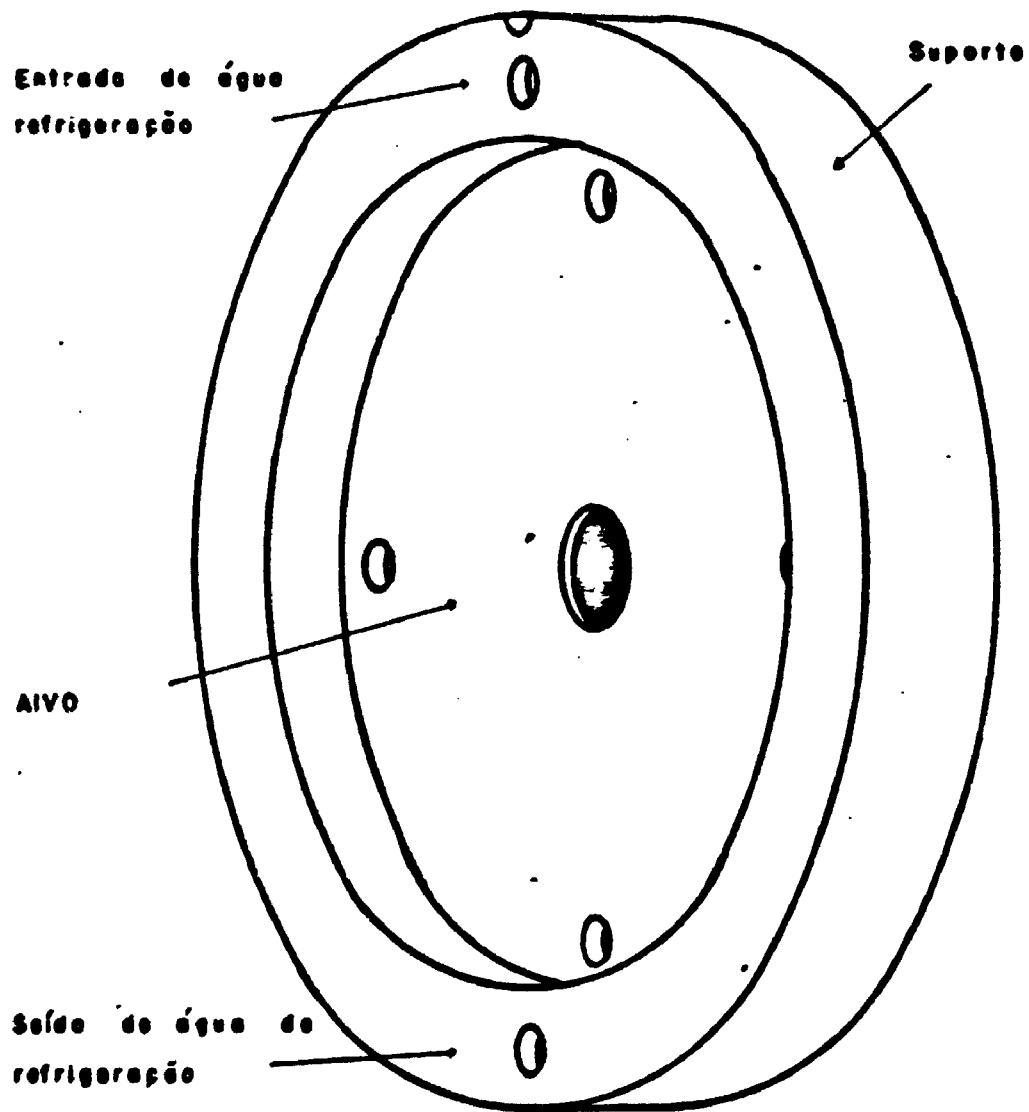


Fig.(4) Suporte de alvos, de alumínio, para irradiação no porta-alvos perpendicular ao feixe.



Fig(5) Porta-Alvos perpendicular ao feixe.

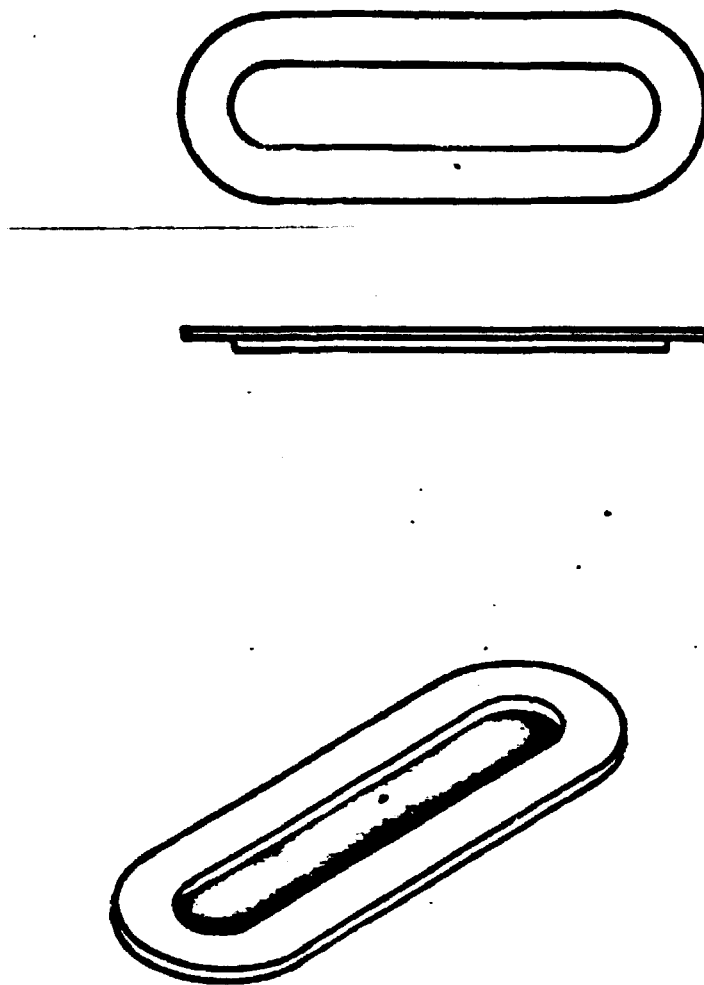


Fig.(6) Suporte de alvos, de alumínio, para irradiação no porta-alvos inclinado.

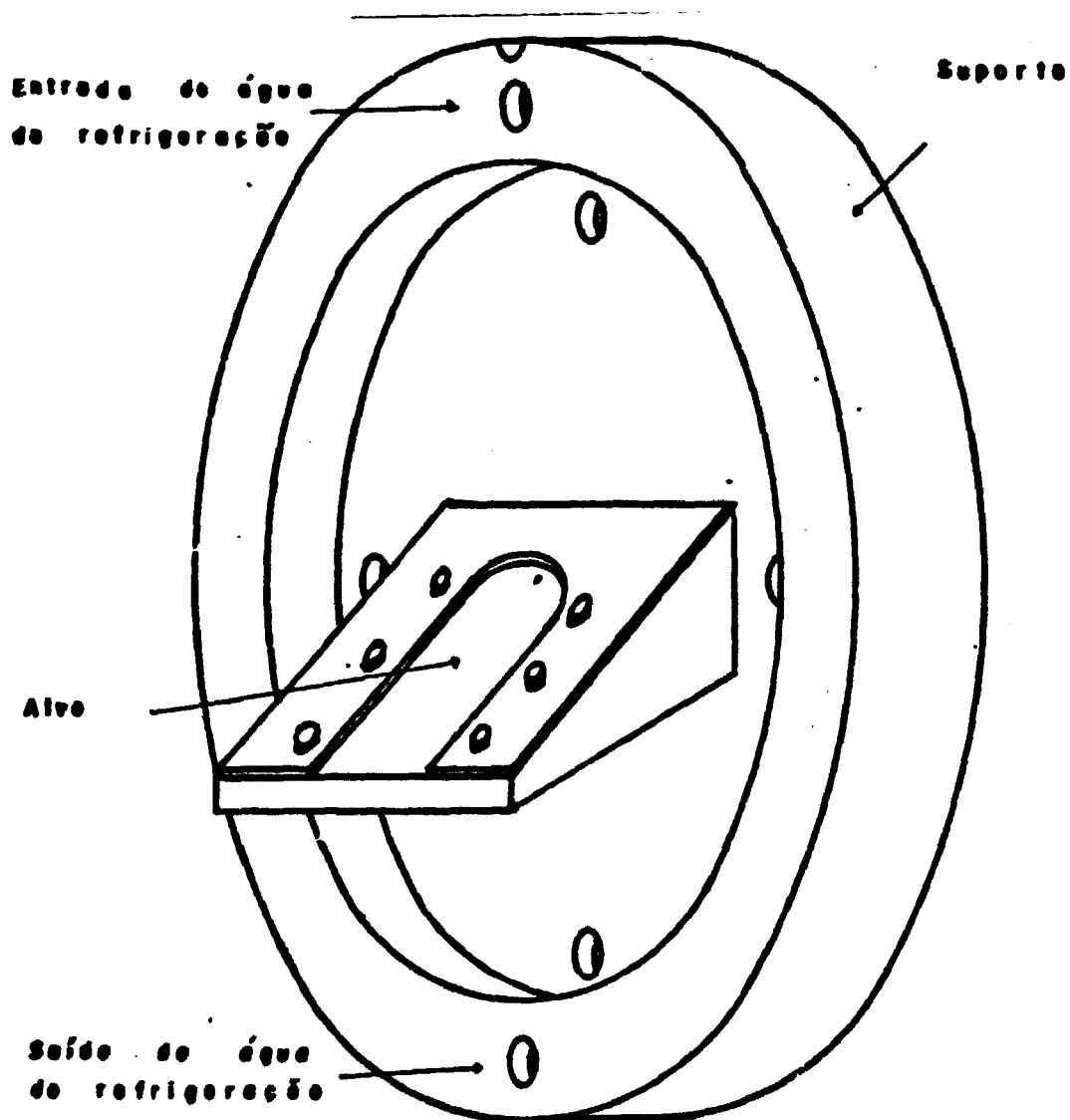


Fig.(7) Porta-Alvos inclinado (10° com o feixe).

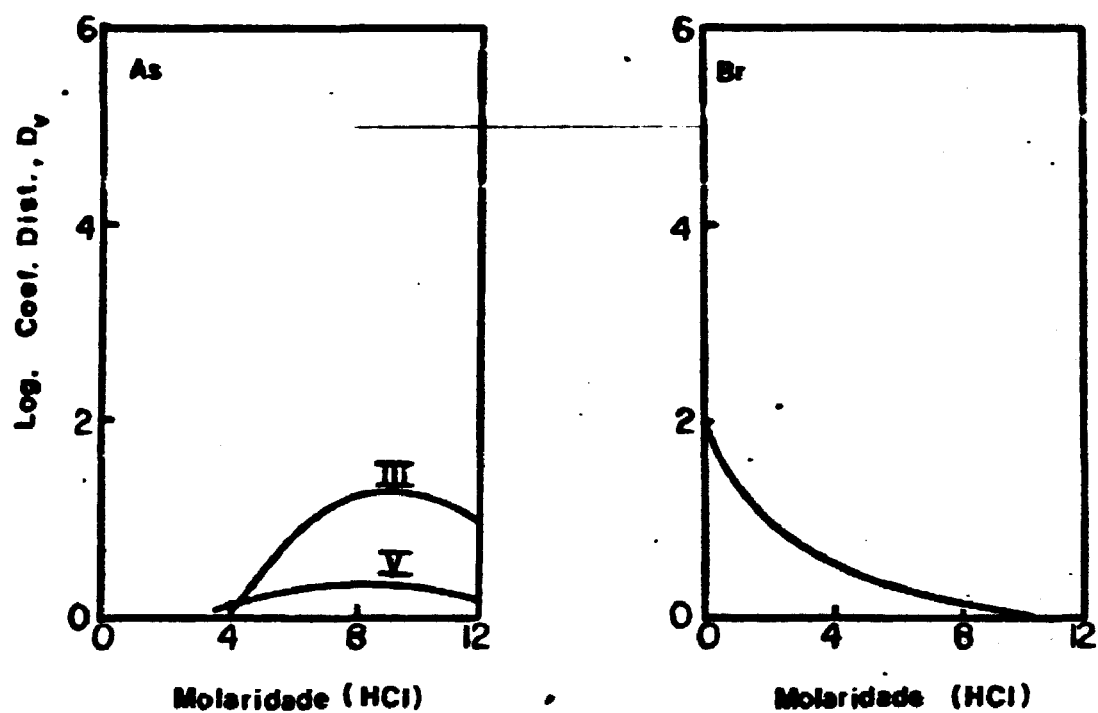


Fig.(8) Coeficientes de Distribuição para As e Br na resina
(52)
DOWEX 1 X 8.

o arsênio é eluído da resina, enquanto o bromo fica fortemente ligado. A medida que se aumenta a concentração de íons cloreto no eluente, esses passam a deslocar os íons brometo da resina.

Inicialmente foram feitos vários testes sem atividade, usando-se "spot test" para acompanhar a separação. O bromo foi detectado usando-se uma solução de nitrato de prata, e identificado por um precipitado amarelo pálido de AgBr, e o arsênio foi detectado usando-se o método de GUTZEIT⁽⁵³⁾. Nesse teste, 2 a 3 gotas da solução contendo arsênio é alcalinizada com NaOH e aquecida a ebulição. Após isso, são adicionadas 2 gotas de H_2O_2 à solução. As gotas dessa solução resultante são transferidas para um papel de filtro que tratadas com ácido acético e solução de nitrato de prata. Uma tonalidade vermelho tijolo, indica presença de arsênio. A sensibilidade desse teste é de 1 ppm.

Com esses primeiros testes, ficou comprovada que a separação era possível para quantidades razoáveis de bromo. A coluna de troca iônica, com uma altura de 8 cm por 1 cm de diâmetro foi condicionada com HCl 0,1M. Nessas mesmas condições foram feitos testes de separação com atividade.

O alvo após irradiado, foi dissolvido e passado na resina para a separação. Foram retiradas amostras de 2 em 2 mililitros, e contadas com a mesma geometria em um detector Ge(Li) acoplado a um analisador multicanal. Para acompanhar a eluição do As, foi utilizada a linha de 596 KeV do decaimento do arsênio-74. Esse isótopo do arsênio é formado através da reação $^{75}As(\alpha, n)^{74}As$ e foi usado como traçador na separação. Para acompanhar a eluição do bromo-77, foi utilizada a linha de 239 KeV, que é a de maior abundância, 22,3%⁽⁴⁹⁾. Primeiramente o arsênio foi eluído da coluna com HCl 0,1M. Essa eluição, foi sempre acompanhada observando-se o As-74 em cada amostra. Quando não foi mais possível observar por espectrometria gama o As-74, utilizou-se o teste de GUTZEIT para determinar o final da eluição do arsênio. O bromo foi eluído da

coluna com HCl 8M. Nas curvas de eluição (cps x volume) as áreas de cada fotopico, foram calculadas, usando-se a seguinte expressão:

$$\text{cps} = \frac{\sum_{i=1}^N C_i - \left[\frac{(C_1 + C_N)}{2} \right] \times N}{t} \quad (\text{IV-3})$$

onde:

C_i = número de contagens no canal i

t = tempo de contagem (s)

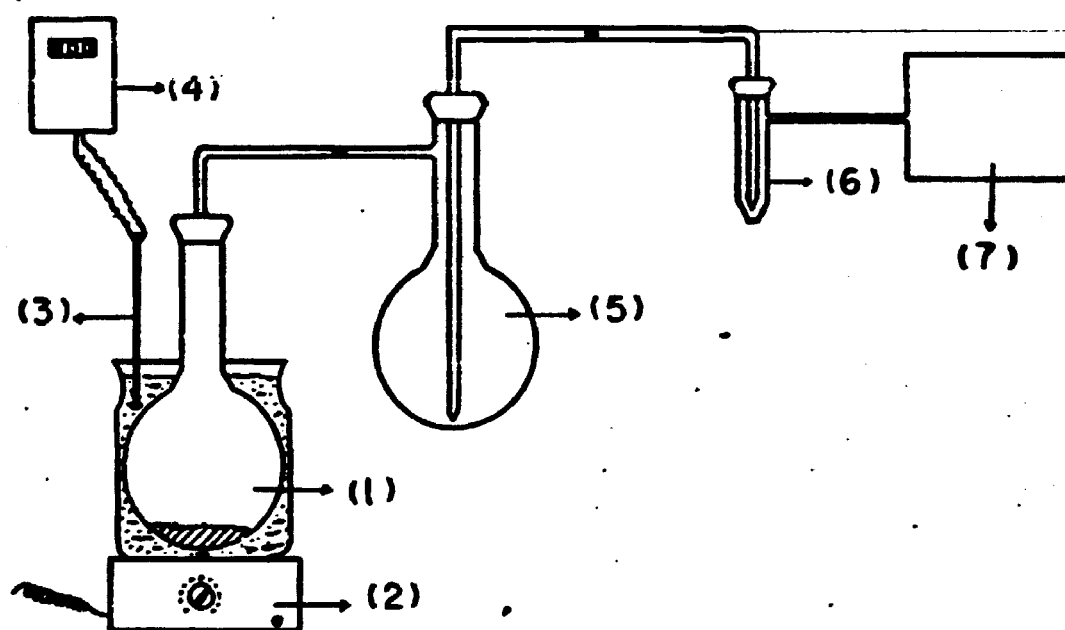
N = número de canais

Foram feitas outras eluições usando-se uma coluna com 2 cm de altura e 1 cm de diâmetro. Alternativamente, o bromo pode ser eluído da resina com uma solução de NaNO_3 2N, com um bom rendimento⁽⁵⁴⁾.

4) Tratamento do bromo-77 Separado

O bromo é obtido livre de carregador, e isso torna seu manuseio mais difícil. Vários métodos foram testados para extrair o Br^- da solução de HCl 8M. Primeiramente, a solução ácida, foi neutralizada com NH_4OH concentrado e o NH_4Br foi extraído com acetona. O outro método tentado, foi a evaporação da solução até à secura, ou a volumes bem reduzidos. Essa evaporação foi feita o mais lentamente possível em banho-maria. O último método tentado foi a evaporação a baixa pressão. Nesse método, a solução foi evaporada também em banho-maria até volumes na ordem de 0,2 ml. A figura (9) mostra um desenho esquemático da aparelhagem usada para essa evaporação. A temperatura do banho foi mantida em torno de 65°C usando-se para o controle um termo-par, acoplado a um leitor digital.

Foram feitos testes para saber se após a evaporação a concentração de HCl teria variado, e qual a variação se fosse o caso. Isso foi feito, evaporando-se uma solução não ativa de HCl 8M, até um volume bem reduzido. Alguns microlitros dessa solução foi diluída com água destilada, e foi adicionado alguns miligramas de cromato de potássio. A solução



- 1) Balão de destilação
- 2) Aquecimento
- 3) Termo-Par
- 4) Leitor Digital
- 5) Frasco de Segurança
- 6) Armadilha de NaOH
- 7) Bomba de Vácuo

Fig.(9) Desenho esquemático da aparelhagem usada para a destilação à vácuo.

foi titulada com uma solução de nitrato de prata padronizada. Esse método baseia-se em uma precipitação fracionada de sais pouco solúveis como AgCl ($K_{sp} = 1,2 \times 10^{-10}$) e Ag_2CrO_4 ($K_{sp} = 1,7 \times 10^{-12}$). Apesar do Ag_2CrO_4 apresentar um K_{sp} menor do que o do AgCl , quem irá precipitar primeiro será o AgCl . Isso é devido ao número de íons que esse sal libera quando se ioniza⁽⁵⁵⁾.

$$[\text{Ag}^+] \times [\text{Cl}^-] = 1,2 \times 10^{-10}$$

$$[\text{Ag}^+]^2 \times [\text{CrO}_4^{2-}] = 1,7 \times 10^{-12}$$

logo

$$[\text{Ag}^+] = [\text{Cl}^-] = \sqrt{1,2 \times 10^{-10}} = 1,1 \times 10^{-5}$$

$$[\text{Ag}^+]^2 \times [\text{CrO}_4^{2-}] = (1,1 \times 10^{-5})^2 \times [\text{CrO}_4^{2-}] \sqrt[3]{1,7 \times 10^{-12}}$$

então

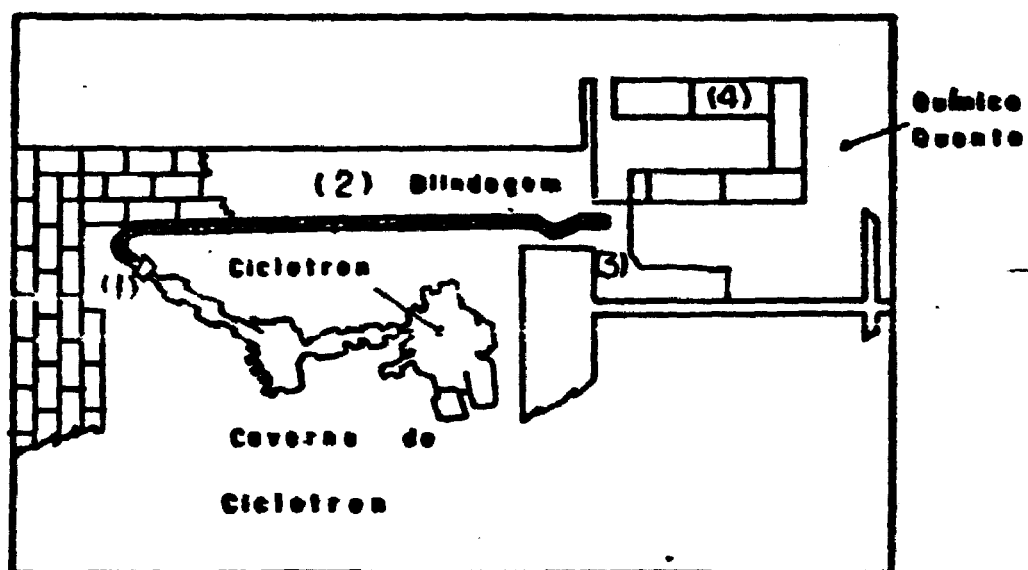
$$[\text{CrO}_4^{2-}] = 1,2 \times 10^{-4}$$

Pode-se notar então que o K_{sp} do íon Cl^- será atingido primeiro do que o do íon CrO_4^{2-} ⁽⁵⁵⁾.

Sabendo-se a quantidade de solução de nitrato de prata gasto e o volume do ácido, foi possível calcular a concentração final da solução. A solução ácida após a evaporação à vácuo, é neutralizada com NaOH e diluída ao requerido volume.

Todos esses procedimentos descritos, foram feitos primeiramente em capelas blindadas com tijolos de chumbo, com intuito de otimizar todos os parâmetros. Um dos objetivos seria o controle remoto de todo o processo. Por isso, foi desenvolvida e construída uma célula de processamento onde todos os componentes são operados por controle remoto.

Observando-se a planta mostrada na figura (10), pode-se notar em (1) onde o alvo é irradiado. Após isso o porta-alvo cai em um carrinho e é transportado sobre trilhos (2) pa



- 1) Feixe Externo
- 2) Sistema de Transporte
- 3) Célula de Recepção
- 4) Célula de Processamento

Fig.(10) Vista esquemática do sistema de irradiação, transporte, desmontagem e processamento químico do alvo.

ra a célula de recepção (3) onde é feita a desmontagem por meio de manipuladores e desaparafusador. Após a desmontagem, o alvo é levado para a célula de processamento (4) onde é feito todo o procedimento já descrito.

Um desenho esquemático da célula de processamento é mostrada na figura (11). No becher (1) o alvo é dissolvido e redissolvido. Após a redissolução, a solução é passada por um filtro de placa porosa (2) para reter algum sólido, e é recolhida no frasco (3). Por meio de ar comprimido, a solução é levada para a coluna de troca iônica (4) onde é feita a separação As-Br. No recipiente (5) é recolhido todo o arsênio eluído da resina. Quando todo o arsênio já tiver sido eluído, a válvula de três vias (6) é mudada de posição, para permitir que o bromo-77 seja eluído, para o frasco (7), onde é feita a evaporação à vácuo. O frasco (8) é usado como segurança para evitar que algum hidróxido de sódio da armadilha (9) vá para o frasco (7) se houver refluxo. Essa armadilha serve apenas para evitar que algum vapor de ácido clorídrico seja aspirado pela bomba de vácuo (10). Depois de neutralizada e diluída, a solução final é levada para o frasco (11), onde já está pronta para ser usada.

Já que esse radioisótopo foi preparado para ser usado em medicina nuclear, rígidos controles de qualidade devem ser feitos. Idealmente a solução do radioisótopo produzido não deve conter outros nuclídeos. A presença dos mesmos faz com que a dose no paciente seja maior, e pode prejudicar a qualidade da imagem do órgão que se está estudando. Frequentemente isso não é possível, o que se deve fazer é tentar diminuir a níveis mínimos a contaminação com estes radionuclídeos. A pureza radionuclídica nesse processo, é determinada usando-se um detector Ge(Li) acoplado a um analisador multicanal.

Um segundo controle que deve ser feito é o de pureza radioquímica. Nesse controle deve-se assegurar que o radioisótopo esteja na forma química esperada, ou seja, deve-se tomar cuidado para que não haja mudança na forma química do

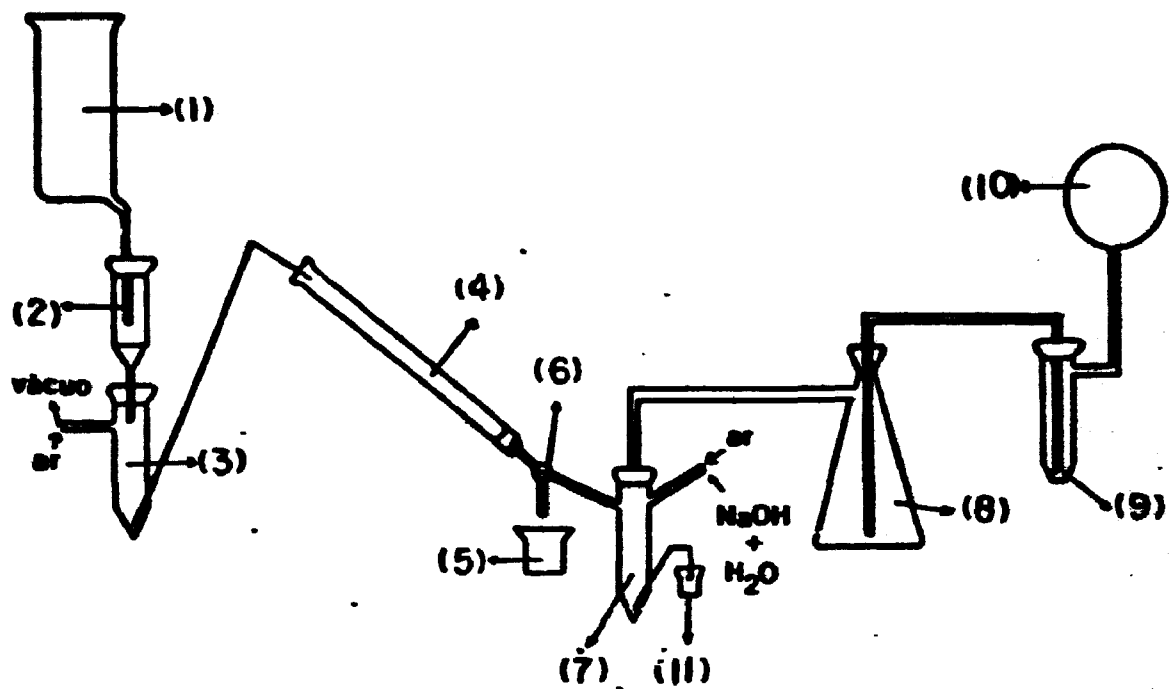


Fig.(II) Desenho esquemático do interior da célula de processamento remoto do ⁷⁷Br.

produto, ou tentar minimizar isso. A cromatografia em camada fina é um método simples e eficiente para determinar essa pureza. Para a determinação do Br^- e BrO_3^- por esse tipo de cromatografia, o solvente usado é uma mistura de acetona, etanol e clorofórmio nas concentrações de 2: 2: 1. Os R_f depois de uma hora de corrida em uma placa de vidro com uma fina camada de sílica gel foram:

$$\text{Br}^- = 0,67$$

$$\text{BrO}_3^- = 0,42$$

Os "spots" foram visualizados usando-se uma lâmpada ultra-violeta.

No controle da pureza química, o cuidado que se deve tomar é quanto a possibilidade de aparecer algum elemento químico em concentração acima das permitidas no final do processo. Já que muitos radioisótopos são produzidos irradiando-se alvos bastante tóxicos como As, Se, Te, etc..., não é recomendável que tais substâncias apareçam no final do processo. A pureza química nesse processo é atualmente determinada através de "Spot Test" para arsênio já que é a única substância tóxica possível de aparecer em quantidade apreciáveis.

O controle da esterilidade é um quarto controle que se faz. Nele são tomados certos cuidados para garantir um produto estéril, ou seja, livre de microorganismos. Nesse processo, a esterilidade é garantida pelo uso de filtros MILLIPORE e autoclave. Todas as entradas de reagentes e ar comprimido, são providas de filtros MILLIPORE, e toda a aparelhagem usada é esterilizada na autoclave antes do uso, bem como a solução final.

Um quinto e último controle é o de pirogenicidade. A presença de pirogênicos no produto final, pode causar reações febris⁽⁵⁶⁾ quando injetado num paciente. Um controle que deve ser feito para garantir que o nível de pirogênicos seja satisfatório, é minimizar o volume final da solução.

Existem testes para comprovarem se o produto está apirogênico ou não, um desses testes é feito injetando-se a droga em coelhos, e medindo-se sua variação de temperaturas basal; outro teste para comprovar a presença de pirogênicos é o teste de LIMULUS. Este teste baseia-se na reação entre uma endotoxina bacteriana e um lisato amebócito⁽⁵⁶⁾. Essa reação resulta na formação de um produto gelatinoso (esse tipo de teste ainda não é aceito pela farmacopéia americana). A pirogenicidade atualmente é controlada, minimizando-se o volume final do produto, posteriormente será feito o teste de LIMULUS.

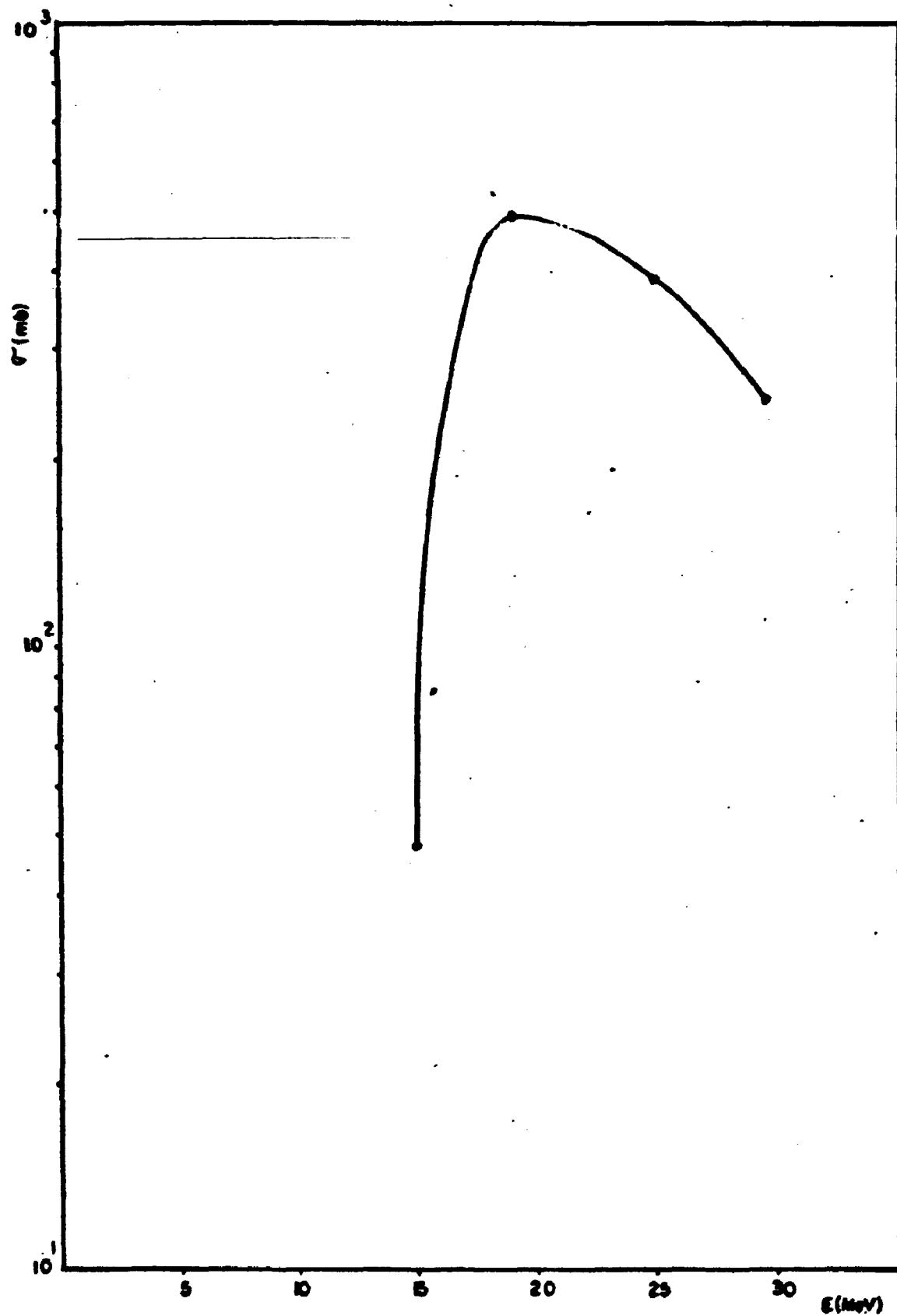
CAPÍTULO V

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a função excitação da figura (12) obtida para a reação $^{76}\text{Se} (^3\text{He}, 2n)^{77}\text{Kr} \xrightarrow{\beta^+} ^{77}\text{Br}$, foi possível calcular um rendimento de produção de 22 $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$. Um rendimento de 9 $\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$ para essa reação é mostrada na referência (8). Esse valor parece ser mais preciso do que o encontrado nesse trabalho, visto que a função excitação para esta reação não foi medida usando-se técnicas muito precisas, já que essa não era a finalidade desse trabalho. Pode existir um erro na corrente usado para as medidas dos pontos, já que esta foi lida no medidor de corrente do feixe do ciclotron. Mesmo assim o rendimento achado é muito baixo. Por esse motivo não prosseguiram os trabalhos com essa reação.

Para cada irradiação de uma hora, no As_2O_3 foram obtidos 0,6 mCi de ^{77}Br para o alvo irradiado perpendicularmente ao feixe. Essa atividade é baixa para ser usada in vivo, mas é suficiente para ser usada in vitro⁽¹⁵⁾. Quando o alvo foi irradiado no porta-alvos inclinado, resistiu a correntes de até 10 μA . A atividade foi de 2,3 mCi, quando eram esperados 3 mCi, esta redução foi atribuída a perda de material do alvo no momento da retirada do porta-alvos, pois apesar do As_2O_3 ser prensado no suporte de alumínio figura (6), após a irradiação ele torna-se quebradiço.

Na literatura a separação encontrada para este tipo de alvo era destilação⁽¹⁾⁽³⁾; com rendimentos que variavam de 70 a 90%. Neste trabalho para aumentar esse rendimento, usou-se a troca iônica. Quando foi utilizada uma coluna de 8 cm de altura por 1 cm de diâmetro, o bromo foi eluído com 35 ml, e com um rendimento de 87%. A curva de eluição é mostrada na



- Fig. (12) Função Eschocção para a reação $^{76}\text{Se}(^3\text{He}, 2n)^{77}\text{Kr}$.

figura (13). Tanto o grande volume de eluição, quanto o baixo rendimento foram julgados insatisfatórios. Motivando o uso de uma nova coluna que teve a altura reduzida a 2 cm e mantido o diâmetro, foi obtido um volume de eluído de 15 ml e um rendimento da ordem de 97%. A curva de eluição é mostrada na figura (14). Na figura (15) aparece a curva de eluição quando foi usado NaNO_3 como eluente e uma coluna com 6 cm de altura e 1 cm de diâmetro. O volume de eluição e o rendimento foram de aproximadamente 20 ml e 90% respectivamente.

Quando foi feito o tratamento de neutralização do bromo eluído da coluna, usando-se a técnica de neutralização da solução de HCl 8M com NH_4OH , e extração do NH_4Br formado com acetona, baseando-se na insolubilidade do NH_4Cl em acetona, foram obtidos rendimentos da ordem de 60%. Isso se deve ao fato de que o NH_4Br foi arrastado pelo precipitado de NH_4Cl .

Na evaporação a volumes bem reduzidos ou à secura, os rendimentos variaram de 44 a 89%. Apesar da lenta evaporação (banho-maria) não se conseguia uma reprodutividade nos valores de rendimentos encontrados, isso fez com que fosse abandonado esse método. Na evaporação à pressão reduzida, também a volumes pequenos (0,2 ml), o rendimento foi de aproximadamente 100%. A regularidade com que foram conseguidos rendimentos dessa ordem, mostrou a grande potencialidade desse método. Ao final de cada processamento tanto na fase experimental (baixas atividades), quanto na célula de processamento (altas atividades), praticamente nenhuma atividade foi encontrada na armadilha de segurança (figura (11) item (8)).

A concentração da solução ácida após a evaporação à vácuo apresentou uma concentração de (HCl) 6,7M. A necessidade de se calcular essa concentração, está ligada a neutralização e a diluição dessa solução para se ter uma solução final de NaCl 0,9% (fisiológica). Se fosse suposto que a concentração permanece-se 8M, ter-se-ia um excesso de NaOH usado na neutralização. O volume de água estéril para essa diluição é de aproximadamente 8,8 ml.

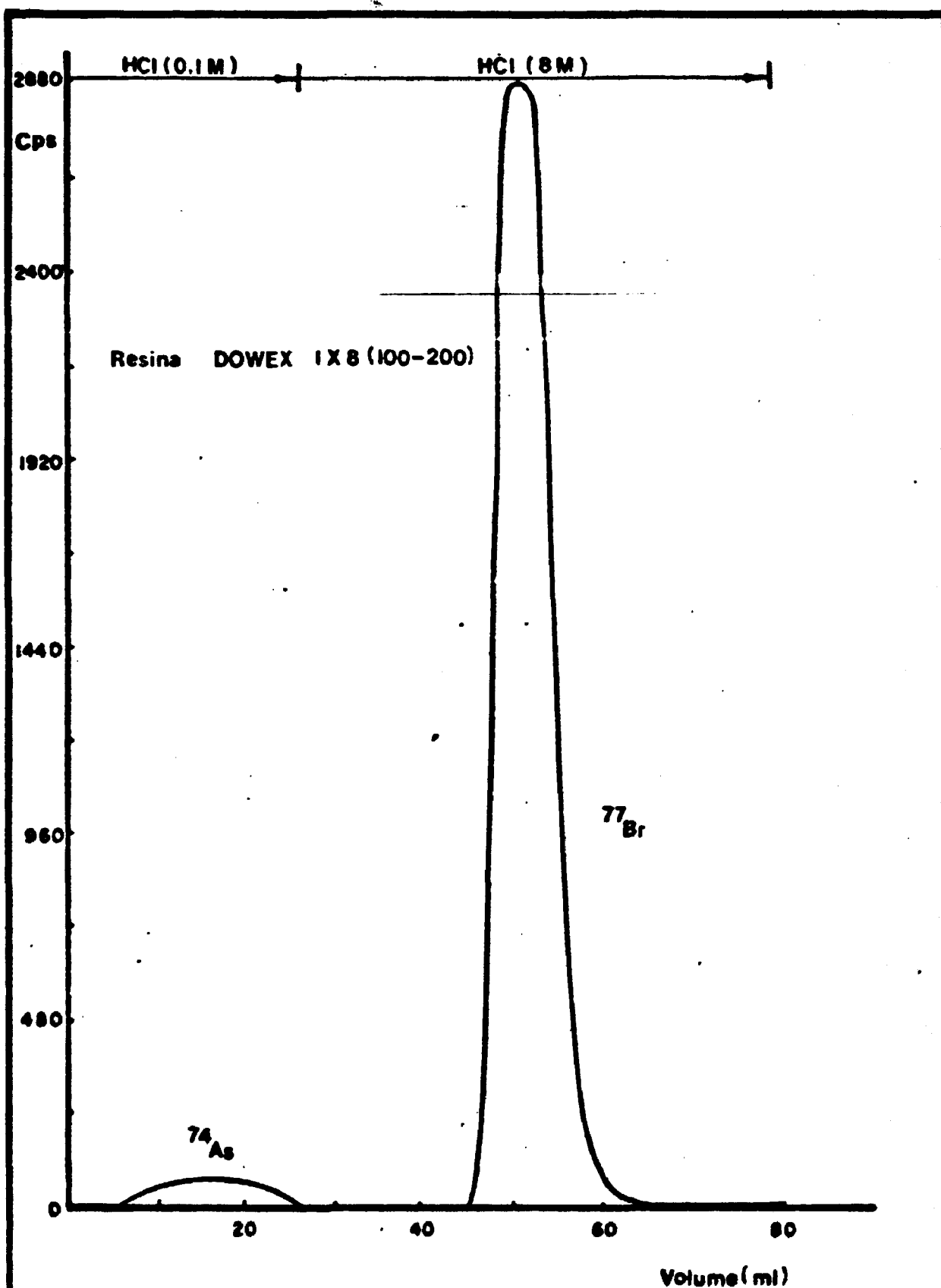


Fig.(13) Curva de Eluição de As e Br para uma coluna com 8 cm de altura e 1 cm de diâmetro.

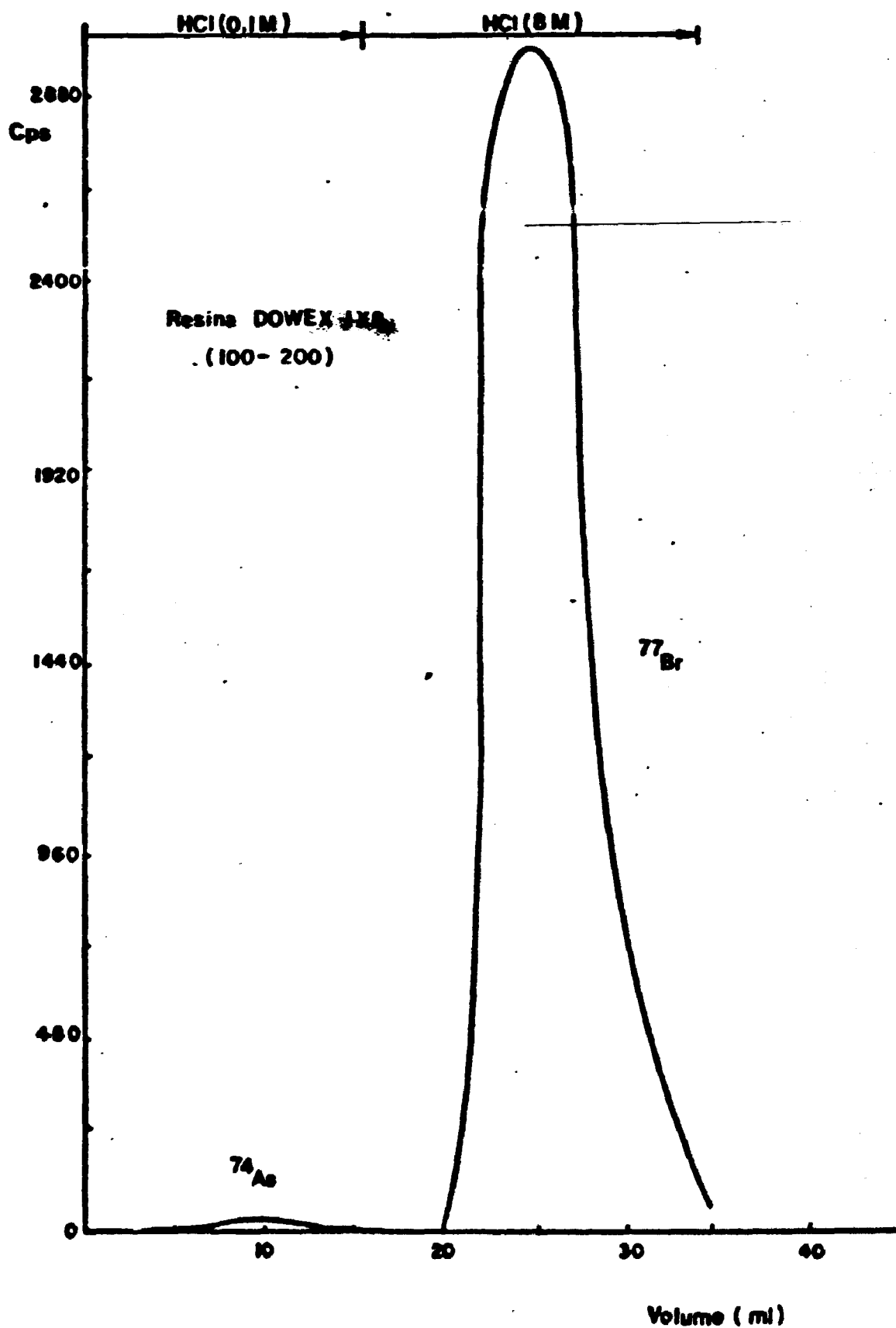


Fig.(14) Curva de Eluição de As e Br para uma coluna com 2 cm de altura e 1 cm de diâmetro.

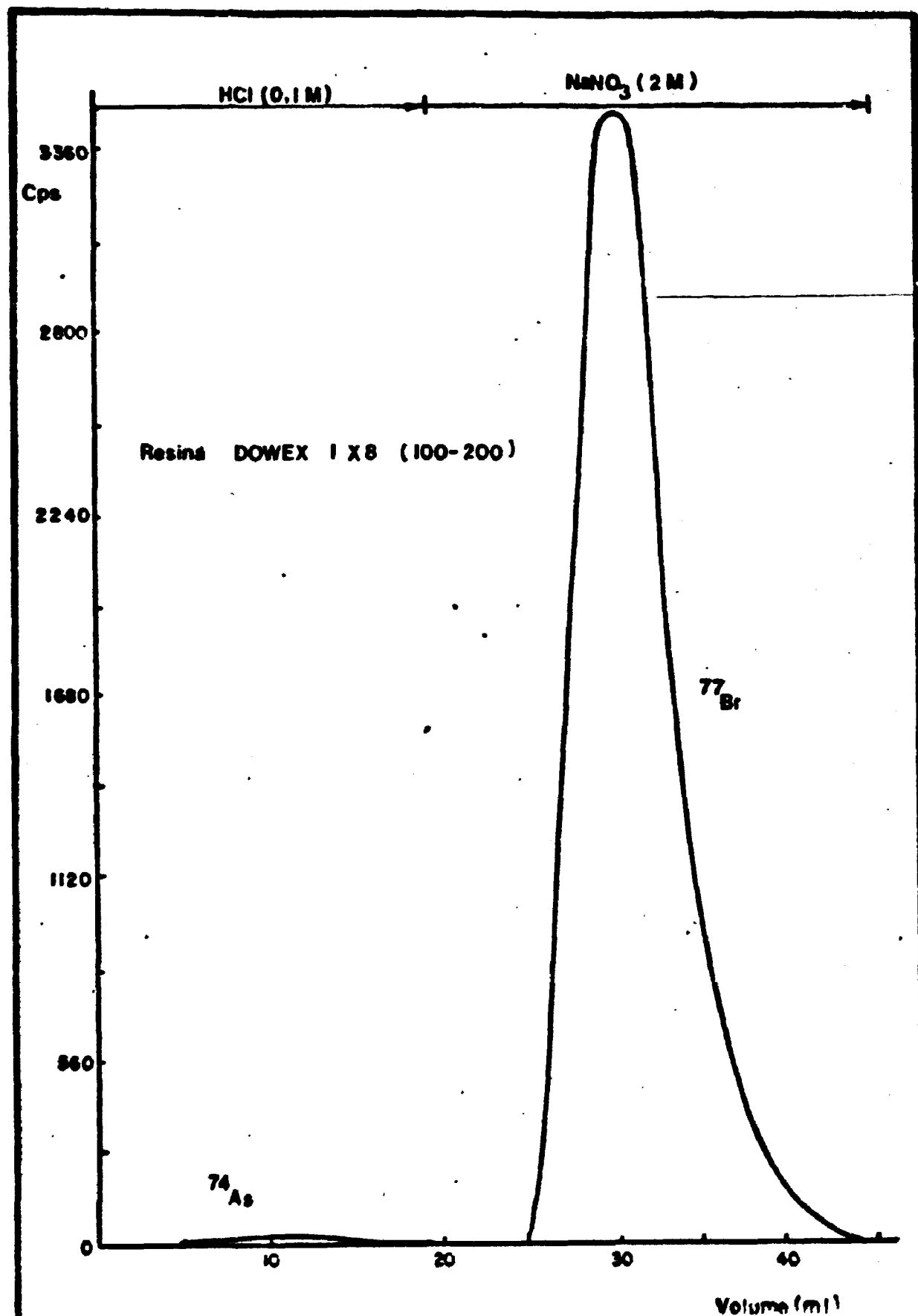


Fig.(15) Curva de Eluição de As e Br usando-se com eluente para o Br NaNO₃ e uma coluna de 8 cm de altura e 1cm de diâmetro.

Os resultados obtidos quando do uso da célula de processamento remoto, foram os mesmos encontrados quando o processamento era feito em uma capela blindada, sendo que a exposição a radiação do operador foi praticamente nula. A célula é totalmente vedada e apresenta uma pressão mais baixa em relação ao laboratório. Isso impede que alguma substância radioativa contamine o ambiente.

Todos os sistemas onde são usados vácuo ou ar comprimido para transporte de solução, apresentaram alta eficiência de transporte, impedindo que seja perdida atividade.

O produto final do processamento é radionuclidicamente puro, isso pode ser comprovado pelo espectro mostrado na figura (16). Quanto a pureza radioquímica, apesar de já se ter desenvolvido um método para sua determinação, ainda não foi determinada.

O "Spot Test" para $\text{As}^{(22)}$, garante a pureza química, pois este é bastante sensível. Futuramente essa pureza será determinada usando-se espectrometria de absorção atômica.

A pirogenicidade é controlada com a redução do volume do produto final, no presente trabalho é de 8,8 ml. Brevemente este controle também será feito usando-se o teste de LIMULUS.

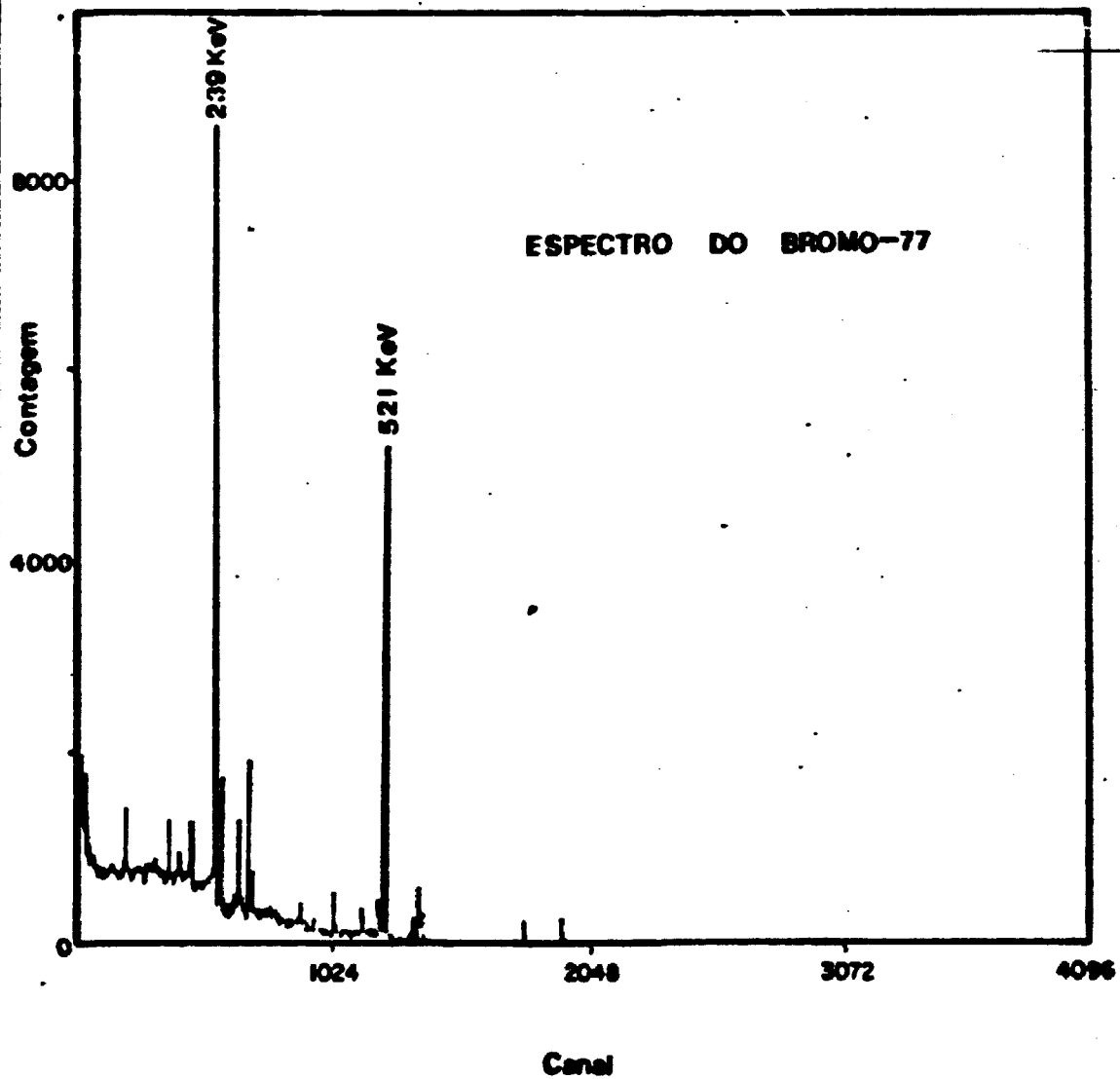


Fig.(16) Espectro de raios gama do ^{77}Br nuclidicamente puro.

C A P Í T U L O VI

C O N C L U S ã O

O presente trabalho, apresentou dois aspectos relevantes na sua realização. O primeiro diz respeito a grande ajuda que esse radioisótopo irá dar ao campo da medicina, principalmente para estudos in vitro, visto que o mais empregado (I-125) é importado e, como já foi comprovado no estudo realizado por McELVANY et al⁽¹⁵⁾, o bromo apresenta uma melhor estabilidade à hidrólise quando comparado ao iodo. A atividade atual conseguida (2,3 mCi) é mais que suficiente para esse tipo de estudo. O outro aspecto, está ligado ao método de separação química usado (troca iônica). Este foi totalmente desenvolvido em nossos laboratórios, não se conhecendo nenhum trabalho no qual esse método já tenha sido empregado. O rendimento de separação obtido nesse método (97%), é maior do que o obtido quando usada a destilação⁽¹⁾⁽³⁾.

Espera-se que em breve sejam feitos estudos de mapeamento em cobaias, com o ⁷⁷Br marcando moléculas para estudos in vivo, para isso serão necessárias algumas melhorias no alvo, visando a obter maiores atividades.

R E F E R Ê N C I A S

- 1) HELUS F., Radiochem. Radional. Letters 3, 45, (1970).
- 2) BLUE J. W. & BENJAMIN P.P., J. Nucl. Med. 15, 405 (1971).
- 3) NUNN A.D. & WATER S.L., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes 25, 131, (1975).
- 4) QAIM S.M., STÖCKLIN R., WEINREICH R., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 28, 947 (1977).
- 5) NORTON E.F., KONDO K., KARLSTRON R., LAMBRECHT R.M., WOLF A.P. & TREVES S., J. Radional. Chem. 42, 237 (1978).
- 6) NOZAKI T., IWAMOTO M., & ITOH Y., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 30, 79 (1979).
- 7) MADHUSUDHAN C.P., TREVES S., WOLF A.P. & LAMBRECHT R.M., J. Radional. Chem., 53, 299 (1979).
- 8) JONG D. De., KOOIMAN H. & VEEMBOER J.T., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 30, 786 (1979).
- 9) JANSSEN A.G.M., BOSCH R.L.P., Van Den, GOEIJ J.J.M. De & THEELEN H.M.J., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 31, 405 (1980).
- 10) WEINREICH R. & BLESSING G., J. Lab. Comp. Radiopharm, 16, 222 (1979).
- 11) STÖCKLIN G., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 28, 131 (1977).
- 12) SARGENT III T., KALBHEN D.A., SHULIGIN A.T., STAUFFER H. & KUSUBOV N., J. Nucl. Med., 16, 243 (1975).
- 13) SPICER J.A., PRESTON D.F., ROBISON R.G., BRADSHAW D.L.,

- STERN S.H., DEAN R.D., MARTIN N.L. & RHODES B.A., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 28, 163 (1977).
- 14) ERCAN M.T., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 32, 441 (1981).
- 15) McELVAWY K.D., BARNES J.W. & WELCH M.J., Int. Appl. Radiat. Isotopes, 31, 679 (1980).
- 16) HARVEY B.G., "Introduction to Nuclear Physics and Chemistry", copyright by Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, (1969) p. 260.
- 17) RANLER W.J., WING J., HENDERSON D.J. & HUIZENGA J.R., Phys. Rev., 114, 154 (1959).
- 18) HARVEY B.G. op. cit acima nota 16, p. 115.
- 19) HARVEY B.G., ibidem, p. 243.
- 20) WATER S.L., NUNN A.D. & THAKUR M.L., Inorg. Nucl. Chem., 35, 3413 (1973).
- 21) HARVEY B.G., op. cit. acima nota 16, p. 246.
- 22) HARVEY B.G., ibidem, p. 248.
- 23) HARVEY B.G., ibidem, p. 257.
- 24) EL-WAKIL M.M., "Nuclear Heat Transport", copyright by International Textbook Company, pg. 37 (1971).
- 25) CHANDRA R., "Introductory Physics of Nuclear Medicine", copyright by Lea & Febiger, pp. 44 (1976).
- 26) HARVEY B.G., op. cit. acima nota 16, p. 371.
- 27) LIVINGOOD J.J., "Principles of Cyclic Particles Accelerators", D. Van Nostrand, Princeton, New Jersey,

(1961), p. 324.

28) "Instruction and Service Manual for the Cyclotron Corporation's", Model CV-28 Cyclotron, Ser. Nº 238 (1974).

29) NEWTON G.W.A., Comunicação Pessoal.

30) HARVEY B.G., op. cit. acima nota 16, p. 308.

31) NORTHCLIFFE L.C. & SCHILLING R.F., Nuclear Data Tables, A7, 233-463 (1970).

32) WEINREICH R., SCHUT O. & STOCKLIN G., Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 25, 535 (1974).

33) PACITTI T. & ATRINSON C.F., "Programação e Métodos de Computação", editado por Livros Técnicos Científicos Editora S.A., R.J., 2ª edição, vol. 2 p. 454 (1977).

34) WILLIAMSON C.F., BOUSOT T.J. & PICARD J., Report CEA-R 3042 (1966).

35) HELFFERICH F., "Ion Exchange", copyright by McGraw-Hillbook Company Inc., United States of America p. 5 (1962).

36) HELFFERICH F., *ibidem* p. 14.

37) HELFFERICH F., *ibidem*, p. 26.

38) The Dow Chemical Company, "A Laboratory Manual on Ion Exchange" p. 10 (1971).

39) HELFFERICH F., op. cit. acima nota 35, p. 29.

40) The Dow Chemical Company, op. cit. acima nota 38, p. 12.

- 41) SAMUELSON O., "Ion Exchange Separation in Analytical Chemistry", copyright by John Wiley & Sons Inc., New York, p. 196 (1963).
- 42) SAMUELSON O., op. cit. acima nota 41, p. 75.
- 43) CHANDRA R., op. cit. acima nota 25, p. 51.
- 44) NEWMANN R.D. & GOTTSCHALK A., Ann. Rev. Nucl. Part. Sci. 29, 284 (1979).
- 45) CHANDRA R., op. cit. acima nota 25, p. 73.
- 46) CHANDRA R., ibidem, p. 74.
- 47) Journal Nuclear Medicine, Suppl. Nº 1 (1968), Suppl. Nº 3 (1969), Suppl. Nº 5 (1971), como citado por CHANDRA R. na ref. (25) p. 75.
- 48) BROWNE E., DAIRIRI J.M., DOEBLER R.E., SHIHAB-ELDIN A.A., JARDINI L.J., TULI S.R., BUYRN A.B., "Tables of Isotopes", 6th edition, Edited by LEDERER C.M. e SHIRLEY U.S., p.269. (1978).
- 49) Nuclear Data Sheets, 9, 154 (1959).
- 50) AULER L.T., Manual de Instruções-GAMALTA
- 51) SILVA A.G. e AULER L.T., "Possíveis Aplicações do Ciclotron do IEN", IEN 1971, P.4.
- 52) KRAUS K.A. & NELSON F., Proc. Intern. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, Geneva, 7, 113 (1955), como citado por HELFFERICH F. na ref. (35) p. 209.
- 53) FEIGEL F., "Spot Test in Inorganic Analysis", Elsevier Publishing Company, p. 387 (1956).

- 54) KLEINBERG J. & COWAN G.A., "The Radiochemistry of Fluorine, Chlorine, Bromine e Iodine", National Academy of Sciences, NAS-NS 3005, p. 11 (1970).
- 55) VOGEL A.I., "Química Analítica Quantitativa", editado por Editorial Rapeluz. S.A., Buenos Aires, vol. 1, p. 100 (1970).
- 56) Technical Product Data, "Limulus Amebocyte Pirogent" Mallinckrodt Inc., St. Louis-Missouri (USA).