

DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO DE PRODUÇÃO DE ^{111}In PELA IRRADIAÇÃO DE ALVOS DE Cd EM CICLOTRON

Luciana F. Lion e João A. Osso Jr

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP
Caixa Postal 11049
05422-970, São Paulo, Brasil

RESUMO

O ^{111}In ($t_{1/2} = 67,5$ h) apresenta características favoráveis para diagnósticos em Medicina Nuclear pois decai 100% por captura eletrônica e apresenta meia-vida adequada para estudos biológicos lentos, sendo um dos radioisótopos de interesse da classe médica brasileira. O IPEN desenvolve um programa de produção rotineira de radioisótopos para uso em Medicina e estudos estão sendo realizados visando a produção deste radioisótopo. O ^{111}In é produzido em Ciclotron pela reação $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$, a qual apresenta um maior rendimento. Os alvos de Cd são preparados pela eletrodeposição de uma solução de CdSO_4 em suporte de Cu e Cu niquelado. Após irradiação é feita a separação química pelo método de extração por ácido acético. Neste trabalho serão apresentados os resultados preliminares da eletrodeposição e separação química, com ênfase no comportamento de Cd, Ni e Cu na extração com ácido acético.

Palavras-chaves: ^{111}In , produção de radioisótopos, ciclotron, Medicina Nuclear

I. INTRODUÇÃO

Dentre os radioisótopos mais utilizados em diagnósticos destaca-se o ^{111}In , que tem características físicas de decaimento favoráveis para estudos “in vivo”. O ^{111}In decai 100% por captura eletrônica para estados excitados do ^{111}Cd (estável), que se de-excita pela emissão de dois fótons de baixa energia que são levemente convertidos internamente (9% e 6%). As energias dos fótons, 171 e 245 keV, de intensidades absolutas de 87,6% e 94,2% respectivamente, estão na faixa de máxima eficiência dos sistemas de detecção em Medicina Nuclear. Sua meia-vida física de 67,5 horas é adequada para estudos de processos biológicos lentos que necessitem de períodos de observação de 24-72 horas após a sua injeção.

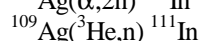
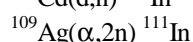
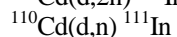
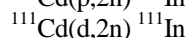
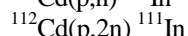
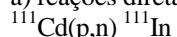
Os usos principais do ^{111}In em Medicina Nuclear são: marcação de linfócitos^[1], neutrófilos^[1,2], plaquetas^[1,3], fibrinogênio humano modificado^[4], anticorpos monoclonais^[5,6] e fragmentos $\text{F}(\text{ab}')_2$ ^[5], peptídeos^[6] e glóbulos vermelhos^[6] para localização de tumores, marcação de antimiosina para diagnóstico do miocárdio^[6], visualização da medula óssea^[7] e cisternografia^[8]. Além desses uma nova utilização de ^{111}In foi desenvolvida para marcação de vitamina B12 para visualização de tumores,

sendo efetivo em vários órgãos como seios, pulmão, tireóide, ossos, próstata e cérebro^[9].

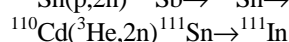
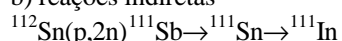
O Centro de Radiofarmácia (CR) do IPEN – CNEN/SP tem um programa destinado à produção rotineira de radioisótopos para uso em Medicina Nuclear. Os radioisótopos produzidos têm características físicas de decaimento que permitem seu uso em diagnósticos clínicos e/ou terapia. O ^{111}In está entre os radioisótopos de interesse da classe médica brasileira e estudos estão sendo realizados pelo IPEN visando a sua produção.

O ^{111}In pode ser produzido em ciclotrons através de reações nucleares diretas ou indiretas, pelo decaimento de um precursor radioativo que decairá para o ^{111}In . As possíveis reações nucleares são listadas a seguir:

a) reações diretas



b) reações indiretas



Destas reações, as que produzem ^{111}In com rendimento e pureza adequados para uso em Medicina Nuclear são as reações $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$ e $^{109}\text{Ag}(\alpha,2n)^{111}\text{In}$ ^[10]. A produção a partir de prata apresenta rendimento menor (0,18 mCi/ μAh) mas tem a vantagem da prata ser um material adequado para irradiação com feixe de partículas carregadas e de apresentar apenas um contaminante de meia-vida curta, o ^{109}In (4,2h). Já o método a partir da irradiação de cádmio apresenta maior rendimento (1,03 mCi/ μAh) mas necessita da utilização de alvos de ^{112}Cd enriquecidos isotopicamente, o que diminui a produção do contaminante $^{114\text{m}}\text{In}$ (49,5d). Além de apresentar maior rendimento, aspecto fundamental para produção rotineira, o ciclotron *Cyclone* do IPEN acelera apenas prótons, fazendo com que a reação escolhida seja $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$.

O desenvolvimento de um método de produção de ^{111}In a partir da irradiação de Cd com prótons envolve as etapas de preparo do alvo, irradiação em ciclotron, medida do rendimento de produção de ^{111}In , separação química Cd-In, controle de qualidade para assegurar pureza química, radioquímica e radionuclídica e recuperação dos alvos.

O preparo dos alvos de cádmio para irradiação é feito por eletrodeposição de Cd em cobre e cobre níquelado, sendo o eletrólito uma solução de CdSO_4 .

Após irradiação dos alvos é feita a separação química Cd-In pela técnica de difusão térmica, na qual os alvos de Cd irradiados são aquecidos até 300°C, valor próximo ao ponto de fusão do Cd. Nesta temperatura, os isótopos de In se concentram na superfície do alvo, de forma que ao final do aquecimento, uma alta concentração de isótopos de In é encontrada na superfície do alvo. O procedimento básico é o aquecimento do alvo irradiado em chapa elétrica, adição de ácido acético para remoção do ^{111}In , purificação do ^{111}In em resina de troca iônica e conversão da solução final para meio de HCl diluído. As variáveis estudadas são temperatura de aquecimento do alvo (25°C, 100°C e 300°C) e tempo de extração em ácido acético (10 min, 20 min, 30 min e 40 min). Após a extração, o ^{111}In é purificado e convertido em cloreto pela passagem em resina aniônica. Em meio de ácido acético, o ^{111}In é retido e posteriormente eluído com HCl 0,5N.

O objetivo deste trabalho é mostrar os resultados preliminares referentes à preparação do alvo de cádmio por eletrodeposição e o comportamento de Cd, Cu e Ni na primeira fase da separação química, a extração em ácido acético.

II. PARTE EXPERIMENTAL

Eletrodeposição de cádmio. Os alvos de Cd serão irradiados inclinados em relação ao feixe para suportar o calor gerado. O cádmio deve ser eletrodepositado em um suporte metálico. Os suportes testados foram cobre e cobre níquelado. A eletrodeposição é feita em cuba de material acrílico com 20 mL de eletrólito, o eletrodo é formado pela solução em questão e fio de platina com formato e tamanho adequado para deposição de Cd na placa suporte. A cuba é

então ligada a uma fonte de tensão, e submetida a uma corrente elétrica que irá participar do processo de deposição do cádmio. Dessa forma a placa suporte representa o catodo do conjunto, local onde os íons Cd^{++} sofrem redução formando Cd metálico. O Cd é depositado em formato adequado para posterior irradiação no ciclotron, sendo necessário obter uma boa adesão e características ideais de eletrodeposição para a utilização como alvos.

Para preparo do eletrólito pesou-se 3,985 g de CdO , o qual foi dissolvido em 1,7 mL de H_2SO_4 e completou-se para 100 mL com H_2SO_4 0,1N. Em cada eletrodeposição utilizou-se 20 mL da solução anterior, (cerca de 697 mg de Cd), adicionou-se 0,6g de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ e ajustou-se o pH para 2 com ácido sulfúrico concentrado.

As variáveis em estudo na eletrodeposição foram o tempo de eletrodeposição e corrente elétrica. Foram realizados experimentos com variação de tempo (3 a 7h) com corrente fixa (40mA), variação de corrente (5mA a 90mA) em tempo fixo (3h) e por último, com corrente fixa (70mA) em tempos de 3 e 4h.

Separação Química. A separação química é feita pela técnica de difusão térmica, dessa forma foram realizados experimentos com objetivo de estudar parâmetros de tempo de aquecimento e tempo de extração em ácido acético, além de estabelecer um estudo de comportamento dos elementos presentes em cada tipo de placas: cobre, cobre níquelado e placas com depósito de cádmio.

O procedimento foi feito com aquecimento das placas em chapa elétrica nas temperaturas de 25°C (T_1), 100°C (T_2) e 300°C (T_3) durante 30 minutos. Após 10 minutos de resfriamento, as placas são colocadas em dissolvente com 20 mL de ácido acético glacial e para cada temperatura realizou-se o experimento nos tempos 10, 20, 30 e 40 minutos. A solução recolhida do dissolvente foi analisada em equipamento de absorção atômica para determinação de concentrações dos elementos presentes: nas placas de cobre analisou-se cobre, nas placas de cobre níquelado analisou-se cobre e níquel e nas placas eletrodepositadas analisou-se cobre, níquel e cádmio. Além disso, foram anotados pesos das placas antes do experimento e após teste de separação química para cálculo de diferença de massa.

Foi feito ainda teste em resina aniônica para estudar comportamento do cobre na separação química, no qual utilizou solução recolhida do teste com suporte de cobre em ácido acético glacial. O suporte do cobre foi aquecido (300°C) durante 30 min e o tempo de extração no ácido de foi de 40 min. A solução foi passada em coluna de resina Dowex 1X8 (100-200 mesh) de 6 cm de altura e 2 cm de diâmetro e recolheu-se alíquotas de 4mL, as quais foram analisadas em espectrofotômetro de absorção atômica.

III. INFRAESTRUTURA E EQUIPAMENTOS

Todos os experimentos foram realizados nos laboratórios do Centro de Radiofarmácia do IPEN, e foram

usados o espectrofotômetro de absorção atômica, balanças analíticas, chapas de aquecimento e fontes de tensão.

O espectrofotômetro de Absorção Atômica é da Hitachi modelo Z5300, e foram utilizadas lâmpadas de Cd, Cu e Ni. Para as análises foram preparadas soluções padrões em concentrações adequadas para calibração.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Eletrodeposição do cádmio. A figura 1 mostra os resultados de eletrodeposição de Cd em suporte de cobre niquelado com corrente fixa de 40 mA, variando o tempo em 3, 4, 5, 6 e 7 h.

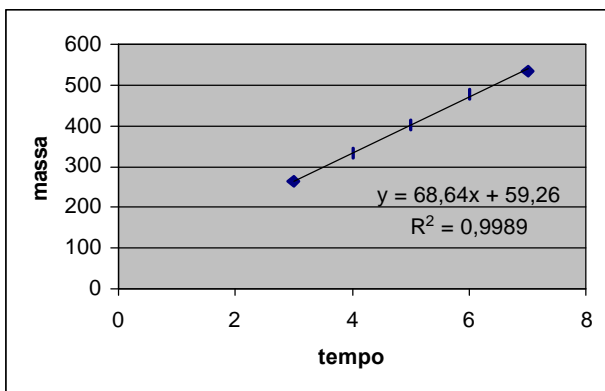


Figura 1 - Gráfico massa depositada (mg) x tempo (h) com corrente de 40 mA

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

Para determinar a corrente mais apropriada a ser utilizada em suportes de cobre niquelado, foram feitos experimentos com tempo constante de 3 h e corrente aplicada de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 e 90mA. Os resultados estão ilustrados na figura 2, com os quais se observa o comportamento linear obtidos com gráfico massa depositada x corrente aplicada.

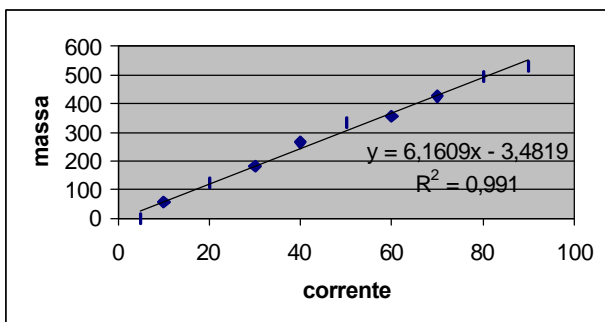


Figura 2 - Gráfico massa depositada (mg) x corrente (mA) em 3 horas de eletrodeposição

Além do rendimento de massa depositada, verificou-se o aspecto e adesão da placa com depósito de cádmio, para atender as condições necessárias para utilização como alvo para irradiação em ciclotron. Dessa forma, os resultados com melhores condições foram obtidos com 70 mA em 3h de eletrodeposição. A partir desses dados, foram realizadas uma série de experimentos variando tempo (3 e 4h) em corrente de 70mA, cujos resultados são apresentados na figura 3.

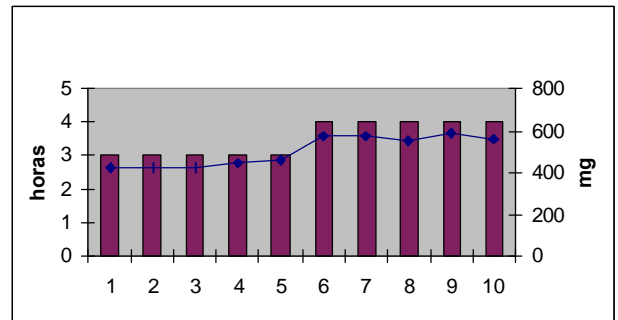


Figura 3 - Gráfico massa depositada (mg) x tempo (h) com corrente de 70 mA

Os valores médios de deposição foram $435,5 \pm 17,1$ mg para 3h e $568,8 \pm 15,3$ mg para 4h.

Sendo assim, estabeleceu-se nesta etapa que o preparo de alvos de cádmio deve ser feito com corrente de 70 mA em tempo de 3h. Iniciou-se então o preparo de placas eletrodepositadas para utilização nos testes de separação química e para irradiação.

Foi realizado teste comparativo de eletrodeposição em suporte de cobre e cobre niquelado, os resultados obtidos são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Comparativo da eletrodeposição em suporte de cobre e cobre metálico

placa	corrente (mA)	tempo (h)	massa depositada (mg)
cobre	40	5	437,50
cobre niquelado	40	5	403,20

Apesar do suporte de cobre apresentar maior massa depositada e bom aspecto e adesão, as suas vantagens foram verificadas em testes de separação química com resina aniônica.

Separação química. Foram feitas análises em absorção atômica de cobre das soluções recolhidas na extração com ácido acético em placas de cobre; cobre e níquel para placas de cobre niquelado; cobre, níquel e cádmio para placas eletrodepositadas.

Extração com ácido acético. A figura 4 apresenta os resultados da extração com ácido acético nas placas de cobre em temperaturas de 25, 100 e 300°C.

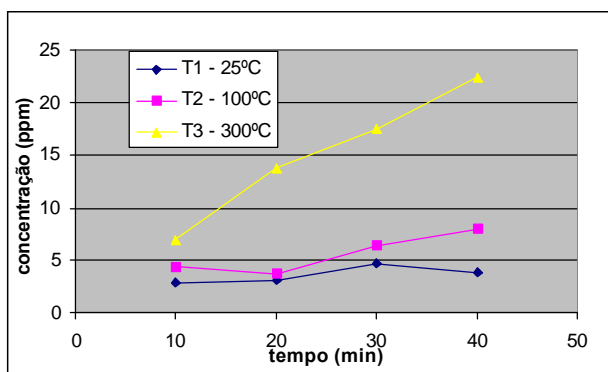


Figura 4 - Gráfico concentração de Cu (ppm) x tempo de extração em ácido acético nas temperaturas 25, 100 e 300°C - placas de Cu

Os resultados mostram uma dissolução significativa de cobre em todas as temperaturas, principalmente em 300°C.

As análises de cobre das soluções recolhidas em teste de extração com ácido acético com placas de cobre niquelado apresentaram concentração menor do que os limites de detecção do equipamento para todas as temperaturas. Para análises de níquel, a concentração de níquel nas temperaturas 25 e 100°C foram baixas (<2ppm), sendo que a figura 5 apresenta os resultados para 300°C.

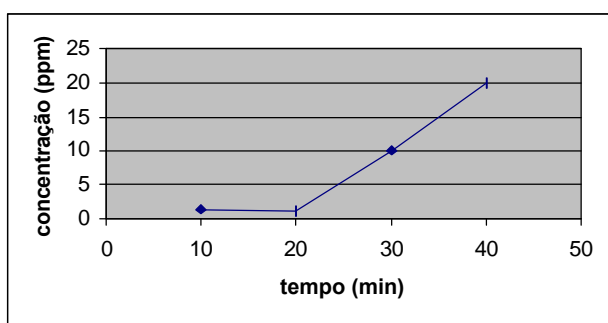


Figura 5 - Gráfico concentração de Ni (ppm) x tempo de extração em ácido acético em 300°C - placas de Cu niquelado

Estes resultados mostram que acima de 30 minutos em 300°C existe uma dissolução significativa de níquel nos testes de extração com ácido acético.

Nas placas eletrodepositadas, os resultados das análises em absorção atômica demonstraram concentração de cobre abaixo do limite de detecção. O comportamento do níquel nos testes de extração com placas eletrodepositadas foi similar ao das placas de cobre niquelado. A figura 6 mostra os resultados obtidos na temperatura de 300°C de concentração do níquel.

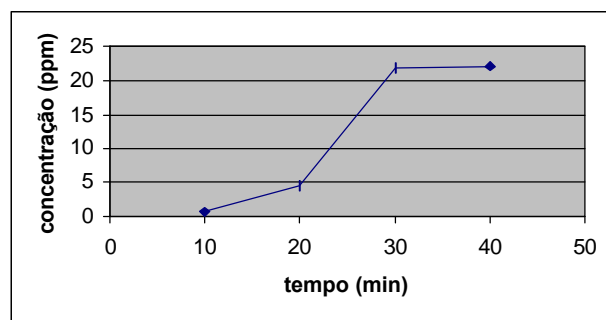


Figura 6 - Gráfico concentração de Ni (ppm) x tempo de extração em ácido acético em 300°C - placas eletrodepositadas

As concentrações de cádmio na extração com ácido acético com placas eletrodepositadas foram muito baixas para todas as temperaturas (< 1,5 ppm), com exceção em duas placas que demonstraram concentração aproximada de 6 ppm. Possivelmente esses valores maiores são devido a má adesão do depósito de cádmio sobre a placa.

Resina Aniônica. Os resultados do comportamento de cobre na resina aniônica, ao passar a solução recolhida na extração com ácido acético para placas de cobre (300°C) são apresentados na figura 7.

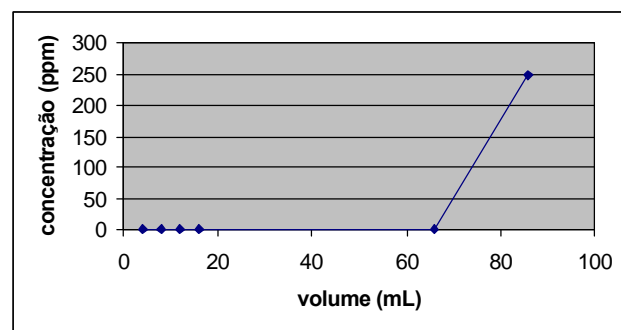


Figura 7 - Curva concentração de Cu (ppm) x volume do eluente (mL)

Observa-se que em ácido acético o cobre fica retido na resina, enquanto que em ácido clorídrico 0,1N, o cobre é eluído. Sendo assim, o cobre apresenta o mesmo comportamento que o índio, o que é uma desvantagem para a metodologia de separação química proposta.

V. CONCLUSÕES

Os resultados de eletrodeposição de Cd em placas de cobre e cobre niquelado mostraram ser repetitivos e com comportamento linear em relação a variação de tempo e corrente estudados. A melhor condição para a massa de depósito necessária é de 70 mA em 3 horas de eletrodeposição. A eletrodeposição de Cd em placas suporte de cobre foi boa, mas o cobre sofre uma dissolução significativa em ácido acético e seu comportamento na resina aniônica é similar ao esperado para o In, o que inviabiliza seu uso. Já a dissolução de Ni das placas de

cobre níquelado e eletrodepositadas foi em menor escala e seu comportamento esperado na resina é diferente do In.

VI. AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à **FAPESP** pela concessão de uma bolsa de Mestrado para o projeto.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Thakur M. L. and Gottschalk A., **Proceedings of the Yale Symposium**, September, 1979.
- [2] Thakur M. L., Seiferd C. L., Madsen M. T., **Semin. Nucl. Med.**, Vol. 14, p. 107, 1984.
- [3] Mathias C. J., Elch M. J., **Semin. Nucl. Med.**, Vol. 14, p. 118, 1984.
- [4] Lavie E., Bitton M., Ringler G., **Int. J. Appl. Radiat. Isotopes**, Vol. 35, p. 69, 1984.
- [5] Powe J., Paik K., **Chem. Abstr.**, Vol. 101, p. 5282g, 1984.
- [6] **Official Journal of Nuclear Medicine**, European Journal of Nuclear Medicine, Springer, Vol. 24/8, 970-1995, 1997.
- [7] Glaubit D. M.H., Schluter I. H. J., **Nucl. Med.**, Vol. 16, p. 769, 1975.
- [8] Goodiwin D. A., Sundberg M., **CONF-740203**, p. 80, 1975.
- [9] www.mayo.edu/comm/mer/news/news_1112.html, 21/06/00, 14:24h
- [10] Osso Jr. J. A., **Tese de Mestrado**, Rio de Janeiro, 1982.

VIII. ABSTRACT

^{111}In ($t_{1/2} = 67,5$ h) has appropriate characteristics for diagnosis in Nuclear Medicine due to its decay mode (100% by Electron Capture) and its adequate half-life to slow biological studies, that makes it one of radioisotopes of interest of Brazilian physicians. A routine production of radioisotopes program has been developed by IPEN in order to be used in Medicine and researches have been carried out aiming the production of this radioisotope. ^{111}In is produced in cyclotron by $^{112}\text{Cd}(p,2n)^{111}\text{In}$ reaction, that has the highest yield. The Cd targets are prepared by electroplating of CdSO_4 solution in copper and copper/nickel backings. After being irradiated, a chemical separation is performed by an acetic acid extraction method. This work shows the preliminary results of electrodeposition and chemical separation, mainly the chemical behavior of Cd, Cu and Ni during the extraction with acetic acid.