



Avaliação do Teor de Pureza de Ti Metálico para Aplicações Radiofarmacêuticas

G. S. Pó^{1,2}, L. N. M. Braguin², I. R. Souza Jr² and P. S. C. Silva²

¹*gustavopo.seiji@gmail.com*, ^{1,2}*Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN-CNEN, São Paulo, SP, Brazil*

1. Introdução

Os radiofármacos são utilizados para o diagnóstico e o tratamento de várias doenças, principalmente o câncer. Para o diagnóstico, o radiofármaco se acumula no tecido alvo, em que a radiação emitida por ele será visualizada através de exames como: tomografia por emissão de pósitrons (PET) e da tomografia por emissão de fóton único (SPECT). Em terapias, o radiofármaco tem como objetivo emitir radiação em um alvo específico, destruindo as células cancerosas, porém, tentando minimizar os danos aos tecidos em volta [1]. Algumas características desejadas em um radiofármaco são o tempo de meia vida suficiente para realizar o diagnóstico e uma energia gama na faixa de 100 a 510 KeV [2]. O radiofármaco direcionado ao tumor específico é elaborado com base em sua ligação ao receptor do composto radiomarcado no tecido tumoral [3]. Esses radiofármacos são constituídos por uma biomolécula ou imunocjugado, um agente quelante bifuncional (BFC) e o radionuclídeo [3].

Atualmente, o ⁴⁷Sc é considerado como um promissor radiofármaco devido suas características favoráveis tanto para realização de tratamentos radioterápicos quanto para aplicações em diagnóstico por imagens (meia-vida = 3,35 dias; energia γ = 159 keV) [4]. O ⁴⁷Sc, dentre diferentes métodos, pode ser produzido em reatores nucleares, pela irradiação do Ti cuja reação de formação é ⁴⁷Ti(n, p)⁴⁷Sc [5]. Contudo, caso a amostra de Ti contenha contaminantes em sua composição, outros elementos químicos presentes podem se tornar radioativos submetendo o paciente a uma exposição que pode induzir efeitos deletérios à sua saúde, caso sua purificação não seja efetiva [6].

Portanto, para que um radionuclídeo possa ser utilizado como radiofármaco é necessário garantir um elevado grau de pureza, evitando que contaminantes radioativos aumentem a exposição do paciente à radiação. A atividade de um radionuclídeo utilizado em medicina nuclear, é diretamente proporcional ao teor de pureza da matriz utilizada, além disso, em alguns casos, é necessário realizar separações radioquímicas para se obter o grau de pureza adequado para as aplicações médicas [7].

Tendo em vista a importância da qualidade da matriz utilizada na formação de radioisótopos utilizados em tratamentos de câncer, o objetivo deste trabalho é determinar o teor de pureza da chapa metálica de Ti, comercializada como de alta pureza, por meio da técnica instrumental de análise por ativação com nêutrons (INAA). Assim, para que posteriormente, estudos possam ser realizados para a produção de Sc via Ti metálico.

2. Metodologia

2.1. Materiais

A chapa metálica de Ti usada neste trabalho foi adquirida da Titanews Indústria e Comércio de titânio LTDA, São Paulo, Brasil, com as dimensões 200 x 1028 x 0,3 mm. Esta chapa de titânio foi fornecida com um grau de pureza 2, que é conhecido como comercialmente puro. Para o preparo dos padrões foi utilizada uma solução padrão de Ti certificada, com concentração de 1000 µg/mL, da marca Spex CertiPrep, USA. O material de referência certificado analisado foi adquirido da Shieldwex, na forma de folha de Ti com massa de 19,43 mg e pureza de 99,98 % de Ti.

2.2. Preparo das amostras e irradiação para análise por meio da INAA

A chapa metálica de Ti foi cortada na forma de lascas. As lascas foram lavadas utilizando acetona e água purificada, e então foram pesadas. A massa utilizada para irradiação foi de aproximadamente 20 mg. Estas amostras, foram armazenadas em saquinhos de polietileno, individualmente, e encaminhados para análise por INAA. Os envelopes de polietileno foram preparados utilizando um selador térmico, folhas de polietileno desmineralizado e papel celofane. O mesmo procedimento usado para irradiar as amostras de Ti, foi realizado para o material de referência certificado.

Padrões elementares de Ti foram preparados para que fosse irradiada junto com as amostras. Para isto, 50 µL da solução padrão de Ti certificada foi pipetada em tiras de papel filtro. As folhas de papel de filtro contendo as soluções pipetadas foram inseridas em um dessecador e deixadas para secar à temperatura ambiente por um período mínimo de 24 horas. Após o processo de secagem, essas folhas foram retiradas do dessecador, cortadas na base, dobradas e então cuidadosamente colocadas em envelopes de polietileno utilizando pinças. Estes envelopes foram feitos e selados da mesma forma que para as amostras.

Para determinar a concentração de Ti na chapa metálica foram feitas irradiações de curta duração, na estação pneumática do reator de pesquisas nucleares, IEA-R1, por um período de 5 segundos sob um fluxo de nêutrons térmicos de $1,9 \times 10^{12} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

A amostra, padrão e material de referência certificado foram colocados em envelopes de polietileno que foram inseridos em um dispositivo de polietileno chamado “coelho”. As contagens foram feitas nos detectores de Germânio Hiperpuro semicondutor (HPGe) acoplado a um analisador multicanal de espectro digital, ambos da marca Canberra, e ligados a um microcomputador. Para a determinação do Ti, foi utilizado o pico de energia gama do ^{51}Ti (320 KeV), formado através da reação nuclear $^{50}\text{Ti}(n,\gamma)^{51}\text{Ti}$.

As atividades induzidas na amostras e padrão são diretamente proporcionais às suas massas, as condições de irradiação (isto é, fluxo de nêutrons, tempo de irradiação, entre outros parâmetros), de modo que, quando irradiados dentro do mesmo dispositivo, as condições de irradiações e parâmetros nucleares dos isótopos são os mesmos e, conseqüentemente, a atividade induzida dependerá apenas das massas. Para o cálculo das frações mássicas dos elementos na amostra foi utilizada a equação (1).

$$C_a = \frac{M_p \cdot A_a \cdot e^{(\frac{0,693 \cdot (t_{da} - t_{dp})}{t_{1/2}})}}{M_a \cdot A_p} \quad (1)$$

em que os índices a e p se referem a amostra e padrão, respectivamente; M_a = massa total da amostra; M_p = massa do elemento no padrão; C_a = fração mássica do elemento na amostra; $t_{1/2}$ = meia vida do radioisótopo

considerado; t_d = tempo de decaimento. O termo $e^{0,693(t_{da}-t_{dp})/t_{1/2}}$ da relação (1) permite a correção das taxas de contagens da amostra e do padrão para o mesmo tempo de decaimento.

Neste trabalho, para complementar os dados obtidos de pureza do Ti metálico, foi realizada uma análise qualitativa do Ti metálico por meio do envio de uma amostra para irradiação de longa duração. Neste caso, a amostra foi envolta em uma folha de alumínio e colocada em uma cápsula de alumínio. A irradiação foi feita no reator IEA-R1, por um período de 8 h sob o fluxo de nêutrons rápidos de $1,75 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. O detector utilizado foi o mesmo que no procedimento de irradiação curta.

3. Resultados e Discussão

Na Tabela I é apresentada as frações mássicas individuais de Ti obtidas nas lascas da chapa metálica.

Tabela I: Frações mássicas obtidas em cada irradiação para cada amostra da chapa de Ti metálico e seu respectivo desvio padrão

Amostra	Massa, mg	Fração Mássica, Ti \pm Desvio Padrão
TM2	23,73	95,2 \pm 0,4
TM3	19,68	91,7 \pm 0,8
TM4	19,34	99,1 \pm 1,1
TM5	17,33	100 \pm 1

Os resultados mostram uma fração mássica média de 96,5 % \pm 0,9%. O desvio padrão relativo de 3,82 %, obtido com os dados da Tabela I, indicam uma boa exatidão dos resultados. Na especificação desta chapa a pureza de Ti metálico é de 99,9 %, ou seja o valor obtido é inferior ao apresentado pelo fabricante. Vale ressaltar que o material utilizado não possui certificado, é uma chapa metálica de Ti vendida comercialmente, com valor bem abaixo daqueles vendidos para laboratórios.

Tabela II: Elementos detectados na chapa de Ti com as suas respectivas energias β^- , γ e meia vida. [9]

R	Energia β^- , keV	Energia raios gama, keV	$T_{1/2}$
^{28}Al	1241,80	1778,99	2,25 min
^{76}As	1263,8; 993,2; 688,5; 433,4; 171,1; 90,4; 746,1; 85,6	559,1; 657,05; 1216,08; 1212,92; 1228,52; 563,23; 2096,30	26,24 h
^{60}Co	95,77	1332,49; 1173,23	1925,3 d
^{51}Cr	-	320,02	27,7 d
^{59}Fe	149,21; 80,94; 35,68	1099,25; 1291,59; 192,34; 142,65	44,49 d
^{122}Sb	523,6; 773,3; 237,7	564,24; 692,65; 1256,93	2,72 d
^{182}Ta	158,3; 72,5; 129,6; 181,8; 144,0; 92,9; 107,1	67,75; 1121,29; 1221,4; 1189,04; 100,10; 1231,0; 222,11; 152,43; 229,32; 264,07; 179,39; 65,72; 156,39; 84,68; 1001,7; 113,67; 1257,41; 198,35; 1289,15; 31,74; 1157,30; 1273,72; 928,00; 1113,41; 116,42	114,74 d
^{52}V	1073,5	1434,0	3,74 min

R=radioisótopo; $T_{1/2}$ =tempo de meia vida do radioisótopo, -=não consta no acervo; d=dias, h= hora, min=minutos.

Como impurezas foram detectados na amostra de Ti metálico os elementos Al (^{28}Al), As (^{76}As), Co (^{60}Co), Cr (^{51}Cr), Fe (^{59}Fe), Sb (^{122}Sb), Ta (^{182}Ta) e V (^{52}V) que não constam na especificação do material (Ti metálico). Na Tabela II, são apresentadas as energias emitidas (β^- , γ) por esses elementos radioativos, além dos raios X. Dessa forma, torna-se evidente a importância da utilização de matéria-prima de alta pureza na

fabricação de radiofármacos, a fim de garantir que o paciente não seja exposto a doses excessivas devido à presença de contaminantes na matriz. É crucial salientar que muitos desses elementos radioativos (Tabela II) apresentam um tempo de meia-vida superior a 20 dias, o que pode ter impactos diretos sobre o bem-estar do paciente.

Dado que o propósito deste estudo está direcionado para a futura produção de escândio (Sc) para aplicações teranósticas, destaca-se que a impureza mais significativa é o ferro (Fe). O Fe^{3+} demonstra alta afinidade com o agente quelante 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraol (DOTA), formando complexos de maior estabilidade com o DOTA em comparação com o Sc^{3+} [8].

4. Conclusões

Com os resultados obtidos é possível concluir que a chapa metálica de Ti vendida comercialmente com o grau de pureza 2, não possui as especificações apresentadas pelo fabricante. Porém, o custo-benefício deste material é aceitável, visto que o valor é mais baixo que as chapas metálicas certificadas. Devido às impurezas encontradas, seria de grande importância realizar processos de purificação do ^{47}Sc , como separação química utilizando resinas de troca iônica, para remoção do máximo de impurezas possível.

Para trabalhos futuros, é interessante fazer a determinação da concentração de todos os outros elementos encontrados na chapa metálica, assim como análises da eficiência de separação destes elementos para purificação do Ti.

Agradecimentos

Este trabalho foi auxiliado pelas seguintes agências de pesquisas brasileiras: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). O autor G. S. Pó agradece ao CNPq pela bolsa de estudos, e L. N. M. Braguin agradece a FAPESP processo nº 2022/11642-2, pelo apoio financeiro e pela concessão de uma bolsa de estudos.

Referências

- [1] R. Lange; N. Schreuder; H. Hendrikse, “Radiopharmaceuticals,” *Practical Pharmaceutics*, vol 1, pp. 531-550 (2023).
- [2] A. Owunwanne; M. Patel; S. Sadek, *The Handbook of Radiopharmaceuticals*, Chapman & Hall, London, UK (1995).
- [3] A. G. Akanji, Estudo de Conjugação do Anticorpo Anti-Cd20 para Marcação com Radionuclídeos Metálicos ou Lantanídeos, Tese de Doutorado, São Paulo, Brasil (2012).
- [4] C. Müller; M. Bunka; S. Haller; U. Köster; V. Groehn; P. Bernhardt; N. van der Meulen; A. Türler; R. Schibli, “Promising Prospects for ^{44}Sc -/ ^{47}Sc -Based Theragnostics: Application of ^{47}Sc for Radionuclide Tumor Therapy in Mice,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 55, pp. 1658-1664 (2014).
- [5] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, “Practical Aspects of Operating A Neutron Activation Analysis Laboratory,” *IAEA-TECDOC-564*, Vienna, 1990 (1990).
- [6] S. Molavipordanjani; V. Tolmachev; S. J. Hosseinimehr, “Basic and practical concepts of radiopharmaceutical purification methods,” *Drug Discovery Today*, vol. 24, pp. 315-324 (2019).
- [7] S. Molavipordanjani; S. J. Hosseinimehr, “Fundamental concepts of radiopharmaceuticals quality controls,” *Pharmaceutical and Biomedical Research*, vol. 4, pp. 1-8 (2018).
- [8] “Nuclear Data Services,” <https://www-nds.iaea.org/> (2024).
- [9] R. Misiak, R. Walczak, B. Wąs, M. Bartyzel, J. W. Mietelski, A. Bilewicz, “ ^{47}Sc production development by cyclotron irradiation of ^{48}Ca ,” *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, vol. 313, pp. 429-434 (2017).