

DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO DE PREPARAÇÃO DO ^{117m}Sn .

Vanessa Moraes e João Alberto Osso Junior.

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

RESUMO

O ^{117m}Sn é um radioisótopo com características favoráveis a utilização em Medicina Nuclear como radioterápico, quando marcado com DTPA. O objetivo deste trabalho é a preparação deste radioisótopo, a partir da irradiação do estanho natural com feixe de prótons do ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP, através das reações nucleares $^{\text{nat}}\text{Sn}(p, xn)^{117}\text{Sb} \rightarrow ^{117m}\text{Sn}$. Devido a formação de um precursor de antimônio, é necessário haver uma separação química entre Sn e Sb. O método de separação utilizado foi a troca iônica, devido a facilidade de utilização com material radioativo. Também foram desenvolvidos métodos químico, radioquímico e radionuclídico para o controle de qualidade do produto final, que é o ^{117m}Sn .

Palavras-chaves: ^{117m}Sn , radioterapia, produção de radioisótopos e troca iônica.

I. INTRODUÇÃO

Yano e colaboradores¹, em 1973, fizeram alguns testes de produção de poucos μCi de ^{117m}Sn pelas reações $^{114}\text{Cd}(\alpha, n)$ e $^{115}\text{In}(\alpha, pn+d)$. Qaim e Döhler², em 1984, mediram funções de excitação das reações induzidas por feixes de ^3He e de partículas alfa em cádmio e índio com energias de até 120 MeV (^3He) e 140 MeV (α) para a produção de ^{113}Sn e ^{117m}Sn . Mausner e colaboradores³, em 1986, realizaram estudos de viabilidade de produção de ^{117m}Sn pela irradiação de antimônio natural com feixe de prótons. O rendimento de saturação foi 0,61 mCi/ μA para o ^{117m}Sn na faixa de energia de prótons de 38 a 55 MeV, com impureza de 0,02% de ^{113}Sn . Mausner e colaboradores⁴, em 1992, aplicaram o método de Szilard-Chalmers para aumentar a atividade específica de ^{117m}Sn produzido em reator nuclear. Moraes V. e Osso Jr. J. A.⁵, em 1999, produziram aproximadamente 20 μCi do ^{117m}Sn no ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP.

O objetivo deste trabalho é a preparação do ^{117m}Sn quando se irradia estanho natural no ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP. Como este ciclotron acelera apenas prótons, as reações nucleares possíveis são $^{\text{nat}}\text{Sn}(p, xn)^{117}\text{Sb} \rightarrow ^{117m}\text{Sn}$. O ^{117m}Sn possui meia-vida de 14,0 dias e decai para ^{117}Sn (estável) por duas transições em cascata. A primeira é altamente convertida internamente e a segunda leva à emissão do radiação gama de 159 keV (abundância:

86,4%)⁶, que está exatamente na faixa ideal de utilização da técnica de diagnóstico chamada tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT).

As principais emissões de partículas são os elétrons de conversão de 126,8 keV que possuem um alcance de aproximadamente 0,3 mm de H_2O e podem fornecer uma alta dose de radiação local.⁷ Estudos preliminares em animais^{8,9} mostraram que o complexo $[^{117m}\text{Sn}^{4+}]$ ácido dietileno triaminpentacético (DTPA) tem alta afinidade pelo osso mineral e por tumor ósseo com baixa deposição em tecidos macios.

Por causa do pequeno alcance dos elétrons de conversão do ^{117m}Sn , este radiofármaco expõe menos a medula óssea e o corpo inteiro do que a emissão beta de alta energia do ^{32}P e do ^{89}Sr .¹⁰

II. PARTE EXPERIMENTAL

Separação de Sn-Sb. Para separar o antimônio do estanho, foi utilizado o método da troca iônica, devido a facilidade de utilização com material radioativo. Foi utilizada a resina de troca aniônica Dowex AG1-X8 (50-100 mesh) com solução eluente de ácido clorídrico concentrado, devido as diferenças de coeficiente de distribuição para os íons de estanho e antimônio como mostra a Figura 1.¹⁰

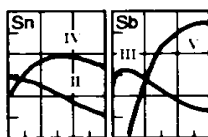


Figura 1. Coeficientes de Distribuição do Estanho e Antimônio na Resina Aniônica em HCl.

Procedimento. Para ativação da resina, adicionaram-se e retiraram-se primeiro água destilada, depois solução 0,1 mol/L de hidróxido de sódio, novamente água destilada e por último solução 0,1 mol/L de ácido clorídrico. Para condicionar a resina, adicionaram-se 50 mL de ácido clorídrico concentrado e colocaram-se resina até uma altura de 14,0 cm numa coluna de vidro de 1,2 cm de diâmetro interno x 20,0 cm de altura.

A solução carga foi preparada dissolvendo-se 1 g do alvo de estanho natural irradiado no ciclotron CV-28 do IPEN-CNEN/SP em ácido clorídrico concentrado. Secou-se a solução, a qual foi retomada em ácido clorídrico concentrado.

Retiraram-se 10 mL da solução carga para referência e percolaram-se os 90 mL restantes pelas resinas. Recolheram-se, então, as alíquotas do efluente da carga para contagem.

A lavagem foi realizada com 50 mL ácido clorídrico concentrado e foram retirada alíquotas para detecção dos radioisótopos.

As alíquotas foram analisadas num detector de germânio hiperpuro nos fotopicos do ^{117m}Sn (151 keV) e ^{124}Sb (603 keV).

Pureza Química

Os possíveis contaminantes químicos no produto final foram o próprio estanho e o antimônio. A determinação quantitativa destes contaminantes é realizada por absorção atômica para o estanho e UV-VIS para o antimônio.

Determinação do Estanho. A determinação do estanho foi realizada por espectrofotometria de absorção atômica, em 224,6 nm de comprimento de onda. Foi utilizado um queimador padrão, em chama de gás - acetileno com fluxo de gás de 4 L/min e corrente da lâmpada de estanho de 7 mA.

A solução padrão foi preparada, quando se dissolveram dois gramas de estanho metálico em 100 mL de ácido clorídrico concentrado e adicionaram-se 100 mL de água destilada. Depois, completou-se o balão volumétrico de 2 litros com água destilada. Da solução preparada, retiraram-se alíquotas de 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 1,25; 2,5; 5,0; 7,5 e 10,0 mL. Cada uma das alíquotas foi colocada em balões volumétricos de 250 mL os quais foram completados com água destilada.

As soluções preparadas continham, respectivamente, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30 e 40 ppm.

Determinação do Antimônio. O antimônio foi determinado através de uma reação de complexação com iodeto de potássio, a qual resultou em um complexo amarelo. A

determinação da concentração do complexo foi realizada por espectrofotometria de UV - VIS, em 425 nm de comprimento de onda.

A solução padrão de antimônio foi preparada dissolvendo-se 0,125 g de antimônio metálico em 25 mL de ácido sulfúrico concentrado a quente e o balão volumétrico de 250 mL foi completado com água destilada. Da solução preparada acima, retiraram-se alíquotas de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 e 50 mL. Cada alíquota foi colocada em um balão volumétrico de 250 mL, aos quais foram adicionados 10 mL de ácido sulfúrico concentrado e, em seguida, água destilada até completar 100 mL. A seguir, foram adicionados 10 mL de ácido clorídrico concentrado. Esperou-se que a solução esfriasse e colocou-se água destilada até que se atingissem 250 mL. As soluções padrões preparadas continham respectivamente, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 ppm de antimônio. A solução de KI - Na_2PO_2 foi preparada, dissolvendo-se 100 g de iodeto de potássio e 20 g de hipofosfito de sódio em 100 mL de água destilada.

Procedimento. Em balões de 50 mL, colocaram-se 25 mL de cada uma das alíquotas, adicionaram-se 10 mL de KI - Na_3PO_2 e completou-se com água destilada.

A leitura da absorbância foi realizada em cubetas de quartzo de caminho ótico de 1,0 cm.

Pureza Radioquímica. A determinação da pureza radioquímica do estanho foi realizada por cromatografia de partição ascendente em papel, com papel Whatmann nº 1 (1,0 x 20,0 cm) e um sistema de solvente butanol / HNO_3 2 mol/L (1:1).

Neste sistema, os valores do fator de retenção (R_f) para Sn^{2+} e Sn^{4+} foram de 0,93 e 0,81, respectivamente, os quais foram determinados com estanho não radioativo. A revelação das manchas foi realizada com amônia, hidroxiquinolina e luz ultravioleta.

Já para estanho radioativo, o papel foi cortado e a sua atividade medida no detector de germânio hiperpuro.

Pureza Radionuclídica. Os principais contaminantes radionuclídicos do ^{117m}Sn foram o ^{113}Sn e ^{119m}Sn . A determinação da pureza radionuclídica foi realizada por espectrometria gama.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Separação química do Sn-Sb

A Tabela 1 apresenta as porcentagens de ^{117m}Sn e de ^{124}Sb nos efluentes de carga e nas lavagens, nas quais foram utilizadas como solução eluente o HCl concentrado.

Tabela 1. Porcentagem dos Radioisótopos no Efluente de Carga e nas Lavagens

Radioisótopo	Efluente	Lavagem
^{117m}Sn	3,04 ± 0,12	0,0 ± 0,0
^{124}Sb	61,14 ± 2,23	34,88 ± 1,39

Determinação do Estanho. A Figura 2 mostra a curva de calibração do estanho obtida pelo método de absorção atômica nas concentrações de 0 a 40 ppm.

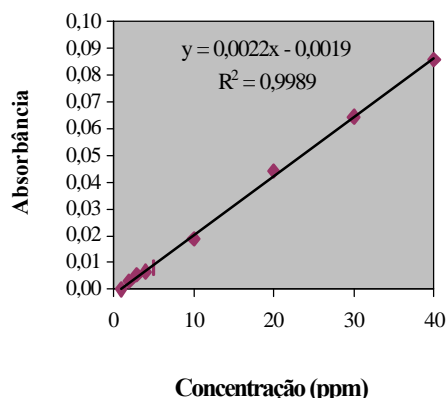


Figura 2. Curva de Calibração do Estanho por Absorção Atômica.

A concentração de estanho no produto final foi de $3,0 \pm 0,2$ ppm quando se irradia 1 grama de estanho natural e a atividade específica para o ^{117m}Sn foi de 1,48 Ci/g no ciclotron CV-28.

Determinação do Antimônio. A Figura 3 mostra a curva de calibração do antimônio obtida pelo método de espectrofotometria de UV-VIS nas concentrações de 0 a 100 ppm.

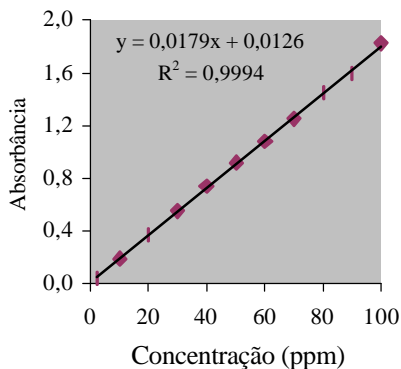


Figura 3. Curva de Calibração do Antimônio por Espectrofotometria de UV-VIS.

A concentração de antimônio no produto final foi sempre menor que o limite de detecção de 2 ppm, porque não houve necessidade de adicionar carregador de antimônio para separação química.

Pureza Radioquímica. Os resultados de pureza radioquímica foram obtidos por cromatografia em papel e o R_f para o Sn^{4+} é de 0,81 e o produto final analisado obteve pureza maior que 97% para este estado de oxidação.

Pureza Radionuclídica. As principais impurezas radionuclídicas na separação do ^{117m}Sn são: o ^{113}Sn (meia-vida de 115,07 dias) e o ^{119m}Sn (meia-vida de 250 dias),

ambos provenientes do decaimento dos isótopos de antimônio, ^{113}Sb (meia-vida de 6,74 minutos) e ^{119}Sb (meia-vida de 38 horas), respectivamente.

A Figura 4 apresenta o tempo de crescimento máximo do ^{113}Sn .

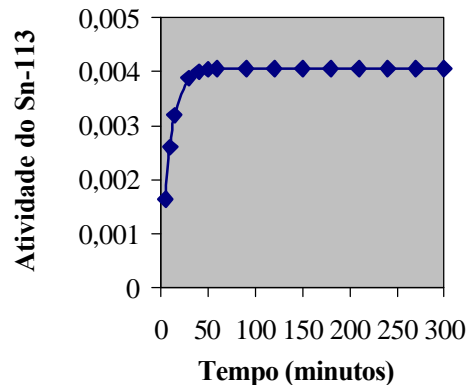


Figura 4. Tempo de Crescimento para o ^{113}Sn .

Pelo gráfico da Figura 4, observou-se que, após aproximadamente 100 minutos, ocorreu o crescimento máximo do ^{113}Sn , a partir do ^{113}Sb . Assim, o tempo mínimo necessário para que as impurezas de ^{113}Sn sejam eliminadas corresponde a este tempo.

Se for considerado um tempo de 2 horas entre o fim da irradiação e o começo da separação química, todo o ^{113}Sb terá decaído para ^{113}Sn que será separado junto com os isótopos de estanho que são produzidos diretamente nas reações que ocorrem durante a irradiação.

As Figuras 5 apresentam o tempo de crescimento máximo do ^{117m}Sn (meia-vida de 14,0 dias).

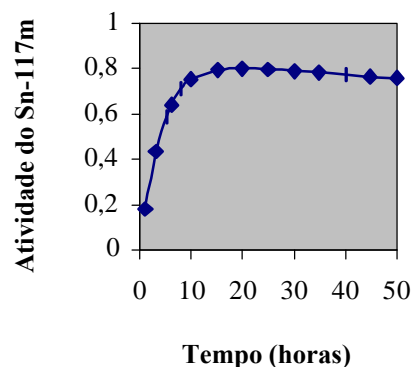


Figura 5. Tempo de Crescimento para o ^{117m}Sn .

Pelo gráfico da Figura 5, observou-se que o crescimento máximo do ^{117m}Sn , a partir do decaimento do ^{117}Sb , foi de aproximadamente 19 horas.

Então, para se obter o rendimento máximo de ^{117}Sb é necessário iniciar a segunda fase de separação química, aproximadamente 20 horas após o término da primeira fase de separação.

É importante, porém, estimar se este tempo de espera implicará num crescimento considerável do ^{119m}Sn , o qual é

proveniente do decaimento do ^{119}Sb , que é um dos contaminantes do ^{117}Sb .

A Figura 6 apresenta o tempo de crescimento máximo do $^{119\text{m}}\text{Sn}$ (meia-vida de 250 dias).

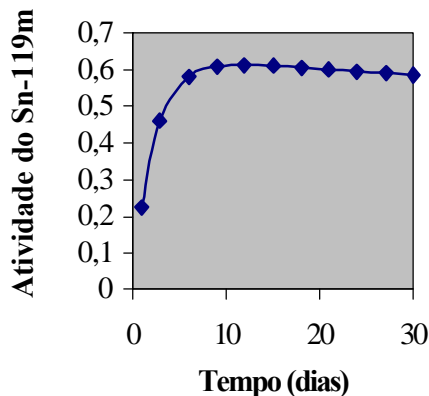


Figura 6. Tempo de Crescimento Máximo para $^{119\text{m}}\text{Sn}$.

Pelo gráfico da Figura 6, observou-se que o crescimento máximo do $^{119\text{m}}\text{Sn}$, a partir do decaimento do ^{119}Sb , foi de aproximadamente 12 dias.

A Figura 7 apresenta a porcentagem do crescimento de $^{119\text{m}}\text{Sn}$ até 20 horas.

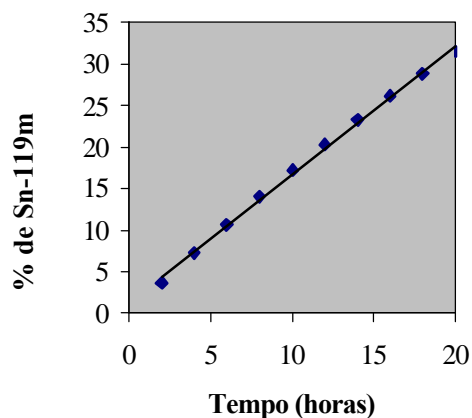


Figura 7. Porcentagem de $^{119\text{m}}\text{Sn}$ por unidade de tempo.

Pelo gráfico da Figura 7, observou-se que em 20 horas obteve-se cerca de 30% de atividade máxima de $^{119\text{m}}\text{Sn}$ e num tempo de espera de 10 horas, a atividade máxima diminuiu para 17%.

O rendimento máximo esperado de $^{119\text{m}}\text{Sn}$ foi menor que $2\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$, devido à abundância dos isótopos responsáveis pela reação nuclear, à sua meia-vida e à meia-vida do pai, enquanto que 30% deste valor corresponde a $0,6\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$, o que implicaria num nível de 3% de impureza de $^{119\text{m}}\text{Sn}$ no $^{117\text{m}}\text{Sn}$, o que é um valor perfeitamente aceitável.

IV. CONCLUSÕES

Este estudo concluiu que o $^{117\text{m}}\text{Sn}$ preparado pelas reações $^{nat}\text{Sn} (p, xn) ^{117}\text{Sb} \rightarrow ^{117\text{m}}\text{Sn}$ possui purezas química, radioquímica e radionuclídica adequada para utilização em Medicina Nuclear.

[1] Yano, Y.; Chu, P.; Anger, H. O. Tin-117m: Production, Chemistry and Evaluation as a Bone-Schanning Agent. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, v. 24, p. 319-325, 1973.

[2] Qaim, S. M.; Döhler, H. Production of Carrier-Free $^{117\text{m}}\text{Sn}$. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, v. 35, n. 7, p. 645-650, 1984.

[3] Mausner, L. F.; Mirzadeh, S.; Ward, T.E. Nuclear Data For Production of $^{117\text{m}}\text{Sn}$ For Biomedical Application. *Radiat. Effects*, v. 94, n. 1-4, p. 59-64, 1986.

[4] Mausner, L. F.; Mirzadeh, S.; Srivastava, S. C. Improved Specific Activity of Reactor Produced $^{117\text{m}}\text{Sn}$ with the Szilard-Chalmers Process. *Appl. Radiat. Isot.* v. 43, n. 9, p. 1117-1122, 1992.

[5] Moraes, V. e Osso Jr, J. A.; Desenvolvimento de um método de preparação de um traçador de estanho, o $^{117\text{m}}\text{Sn}$, a partir da irradiação de estanho natural com feixe de prótons do ciclotron do IPEN. Anais do V CGEN

[6] Lederer, C. M.; Shirley, V. S. *Table of Isotopes*; 7 ed. New York, U. S. A.: John Wiley, 1978.

[7] Kocher, D. C. *Radioactive decay data tables, a handbook of decay for application to radioation dosimetry and radiological assessments*; Oak Ridge National Laboratory: U.S.A., 1981 (DOE/TIC - 11026).

[8] Srivastava S, C.; Meinken, G. E.; Richards, P.; Som, P.; Oster, Z. H.; Atkins, H. L.; Brill, A. B.; Knapp, F. F. Jr; Butler, T. A. *Int. Nucl. Med. Biol.*, v. 12, p.167-174, 1985.

[9] Oster, Z. H.; Som, P.; Srivastava, S. C.; Fairchild, R. G.; Meinken, G. E.; Tillman, D. V.; Sacker, D. F.; Richards, P.; Atkins, H. L.; Brill, A. B.; Knapp, F. F. Jr; Butler, T. A. *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, v.12, p.175-184, 1985.

[10] Mausner, L. F.; Meinken, G. E.; Srivastava, S. C.; Burlington, H. S.; Cronkite, E. P. *J. Nucl. Med.*, v.30, p.1754, 1989 (abstract).

[11] Lederer, M. *Chromatography for Inorganic Chemistry*. baffins lane, Chinchester.: John Wiley & Sons, 1994.

ABSTRACT

^{117m}Sn is a radioisotope with suitable characteristics to be used in Nuclear Medicine as radiotherapeutic, when labeled with DTPA. The aim of this work is the preparation of ^{117m}Sn from irradiation of the natural tin with proton beam at the Cyclotron CV-28 of IPEN-CNEN/SP via the nuclear reaction $^{nat}\text{Sn} (p, xn) ^{117}\text{Sb} \rightarrow ^{117m}\text{Sn}$. Due to the formation of the Sb precursor it is necessary to perform a chemical separation for Sb-Sn. The separation method used was the ion exchange, due to its utilization's facility for radioactive material. Chemical, radiochemical and radionuclidic methods were also developed for the quality control of the final product, the ^{117m}Sn .