



AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

**ESTUDOS SOBRE A FORMAÇÃO DO COMPLEXO DO ^{153}Sm
COM O EDTMP(ÁCIDO ETILENODIAMINOTETRAMETILENO-
FOSFÔNICO) E DOS COMPLEXOS DO ^{153}Sm COM OUTROS
FOSFONATOS, EM TEMPERATURA AMBIENTE**

HAROLDO TAURIAN GASIGLIA

Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear - Aplicações.

Orientadora:
Dra. Constância P.G. da Silva

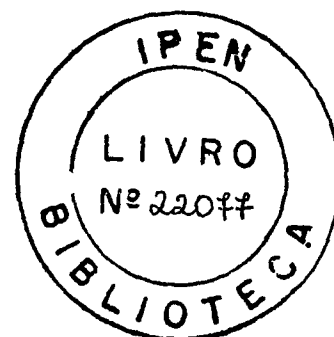
**São Paulo
2000**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**ESTUDOS SOBRE A FORMAÇÃO DO COMPLEXO DO ^{153}Sm COM
O EDTMP (ÁCIDO ETILENODIAMINOTETRAMETILENO-
FOSFÔNICO) E DOS COMPLEXOS DO ^{153}Sm COM OUTROS
FOSFONATOS, EM TEMPERATURA AMBIENTE**

HAROLDO TAURIAN GASIGLIA



Tese apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Doutor em
Ciências na Área de Tecnologia Nuclear -
Aplicações

Orientadora:
Dra. Constância P. G. da Silva

São Paulo

2000

In Memoriam

Félix Gasiglia

Ana Taurian Gasiglia

Helena Okada

Francesco Giarda

Para:

Luísa

Mauro

Adriana

Clara

AGRADECIMENTOS

Agradeço às pessoas, equipes e firmas que colaboraram, direta ou indiretamente, para a execução deste trabalho.

Adriano Aparecido de Souza
Anísio de Souza
Antonio Carlos Freire
Cláudia Elisabete Castanheira
Cláudio Rodrigues
Clóvis dos Santos
Constância Pagano Gonçalves da Silva
David Antonio de Resendes
Deilton A. Sanches, da Firma Altec Equipment Inc.
Edson Vieira Alves
Emiko Muramoto
Equipe de Servidores Administrativos do CRP
Equipe de Servidores da Biblioteca "Terezine de Arantes Ferraz"
Equipe de Servidores de Operação do Reator Nuclear IEA - R1
Equipe de Servidores de Produção de Radioisótopos Primários
Equipe de Servidores de Proteção Radiológica no CRP
Francisco Mouaci Santana Reis
Geraldo Alves Pereira
Geraldo Vicentini
Jair Mengatti
João Alberto Osso Jr.
João Alves dos Santos
José Aurélio Bezerra
José Antônio Trindade Pires
Maria Tereza Colturato
Marycel Figols de Barboza

Mitiko Saiki
Monsanto do Brasil
Nilda Petrona Sosa de Pereira
Patrícia de Andrade Martins
Renata Corrêa Nieto
Renato Brito
Roberto Fúlfaro
Rosana Herrerias
Sueli Dall Evedove
Vanessa Moraes
Wagner Nieto

GLOSSÁRIO

a	ano
alvo	material a ser irradiado
barn	unidade para a seção de choque ($1 \text{ b} = 10^{-24} \text{ cm}^2$)
Bq	becquerel ($1 \text{ Bq} = 1$ desintegração por segundo)
CE	captura eletrônica
Ci	curie, antiga unidade de radioatividade ($1 \text{ Ci} = 37 \text{ GBq}$)
CL	concentração molar do ligante
cpm	contagens por minuto
CR	concentração radioativa (atividade / volume)
cv	coeficiente de variação [$cv = (sd / \bar{x}) \cdot 100$]
d	dia
DTPMP	ácido dietilenotriaminopentametileno-fosfônico
EDTMP	ácido etilenodiaminotetrametileno-fosfônico
EOI	final da irradiação, sigla em inglês
GBq	gigabecquerel ($1 \text{ GBq} = 27 \text{ mCi}$)
Gy	gray, unidade de dose absorvida ($1 \text{ Gy} = 10^2 \text{ rad}$)
h	hora
HDTMP	ácido hexametileno-diaminotetrametileno-fosfônico
HEDP	ácido 1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfônico
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência, sigla em inglês
kBq	quilobecquerel ($1 \text{ kBq} = 0,027 \mu\text{Ci}$)
keV	quiloelétron-volt (10^3 eV)
MBq	megabecquerel ($1 \text{ MBq} = 0,027 \text{ mCi}$)
mCi	milicurie ($1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$)
MeV	megaelétron-volt (10^6 eV)
min	minuto
mrad	milirad ($1 \text{ mrad} = 10 \mu\text{Gy}$)
mrem	milirem ($1 \text{ mrem} = 10 \mu\text{Sv}$)
μCi	microcurie ($1 \mu\text{Ci} = 37 \text{ kBq}$)
μGy	microgray ($1 \mu\text{Gy} = 0,1 \text{ mrad}$)

μSv	microsievert ($1\mu\text{Sv} = 0,1 \text{ mrem}$)
NTMP	ácido nitrilotrimetilenofosfônico
papel	cromatografia em papel
rad	antiga unidade de dose absorvida $1 \text{ rad} = 10^{-2} \text{ Gy}$
rem	antiga unidade de dose absorvida efetiva $1 \text{ rem} = 10^{-2} \text{ Sv}$
resina	resina Sephadex C-25
R_f	fator de corrida, sigla em inglês
RM	razão molar = $[\text{ligante}] / [\text{metal}]$
RN	radioisótopo natural
s	segundo
sd	desvio padrão, sigla em inglês
solução fisiológica	solução fisiológica (NaCl a 0,9%)
Sv	sievert ($1\text{Sv} = 10^2 \text{ rem}$)
TI	tempo de incubação
TLC - SC	cromatografia em camada fina de sílica-gel, sigla em inglês
$t_{1/2}$	meia-vida do radioisótopo
\bar{x}	média aritmética

Estudos sobre a formação do Complexo do ^{153}Sm com o EDTMP (ácido etilenodiaminotetrametilenofosfônico) e dos Complexos do ^{153}Sm com outros Fosfonatos, em temperatura ambiente.

Haroldo Taurian Gasiglia

RESUMO

Neste trabalho estudou-se a obtenção dos complexos ^{153}Sm - EDTMP, ^{153}Sm - HEDP, ^{153}Sm - NTMP, ^{153}Sm - DTPMP e ^{153}Sm - HDTMP em temperatura ambiente. A formação do complexo ^{153}Sm - HDTMP, com aquecimento a 70 - 72°C, foi, também, estudada. O complexo ^{153}Sm - EDTMP, por sua importância em Medicina Nuclear, mereceu um estudo mais abrangente. Para o ^{153}Sm - EDTMP foram verificadas: a influência da razão molar [ligante] / [metal], da concentração do ligante e a influência do tempo de incubação da mistura metal-ligante no rendimento de marcação do complexo. Investigou-se, também, a obtenção desse complexo em razões molares muito baixas. Foi realizado um estudo sobre a estabilidade "in vitro" do ^{153}Sm - EDTMP, obtido em baixas concentrações radioativas e um outro sobre a influência da temperatura de armazenamento na degradação desse complexo, quando obtido em altas concentrações radioativas. A obtenção dos complexos ^{153}Sm - HEDP, ^{153}Sm - NTMP, ^{153}Sm - DTPMP e ^{153}Sm - HDTMP foi estudada em duas situações de concentração: razão molar e concentração do ligante altas e razão molar e concentração do ligante baixas. Para cada um

desses complexos, obtidos em baixas concentrações radioativas, foi estudada a estabilidade "in vitro" e para o ^{153}Sm - HDTMP foi realizada sua distribuição biológica em camundongos. A formação de todos os complexos foi investigada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e as determinações dos teores de marcação foram realizadas por outros três processos cromatográficos: troca iônica, cromatografia em camada fina de sílica-gel (TLC - SG) e cromatografia em papel; comparando-se os rendimentos obtidos em cada processo. Os quatro processos cromatográficos foram utilizados associando-se a eles técnicas radioquímicas específicas. Este trabalho apresenta, também, um estudo comparativo entre as formas dos cromatogramas e o valor do R_f do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ e os de seus complexos, determinados por cromatografia em camada fina de sílica-gel e por cromatografia em papel, obtidos pelo sistema de corte de fitas com os resultados fornecidos diretamente por um radiocromatógrafo.

**Studies concerning the preparation of the ^{153}Sm Complex with EDTMP
(ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid) and other ^{153}Sm
Complexes with other Phosphonates, at room temperature.**

Haroldo Taurian Gasiglia

ABSTRACT

This work presents a study on the preparation of the complexes ^{153}Sm - EDTMP, ^{153}Sm - HEDP, ^{153}Sm - NTMP, ^{153}Sm - DTPMP and ^{153}Sm - HDTMP, at room temperature. The preparation of the complex ^{153}Sm - HDTMP, under heating (70 – 72°C), was also studied. Several factors affecting the ^{153}Sm - EDTMP complexing yields were studied, due to its importance for use in Nuclear Medicine. These factors were: the molar ratio [ligand] / [metal], the ligand concentration and the incubation time of the mixture ligand-metal. The preparation of this complex, in low molar ratios, was also investigated. A study of the ^{153}Sm - EDTMP concerning the "in vitro" stability, when this complex was prepared in low radioactive concentrations was performed. A study on the temperature influence on its degradation, when this complex was obtained in higher radioactive concentrations, was also performed. The preparation of the complexes ^{153}Sm - HEDP, ^{153}Sm - NTMP, ^{153}Sm - DTPMP and ^{153}Sm - HDTMP was investigated by

preparing the complexes in two situations: high molar ratio and ligand concentration and low molar ratio and ligand concentration. The "in vitro" stability of each complex, obtained in low radioactive concentration was studied. In the specific case of the complex ^{153}Sm - HDTMP, its biological distribution in mice was performed. All the complexes were investigated by high performance liquid chromatography (HPLC) and its complexing yields were determined by other three chromatographic processes: ionic exchange, thin layer chromatography (TLC - SG) and paper chromatography. The chromatographic processes were performed by association with specific radiochemical techniques. This work also presents a comparative study on the chromatograms obtained by thin layer chromatography (TLC - SG) and paper chromatography, when evaluated by the technique of cutting the strips into pieces and the chromatograms performed directly on a radiochromatograph. The shape of the chromatograms and R_f values of $^{153}\text{Sm}^{+3}$ and its complexes were compared in both systems.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 HISTÓRICO.....	1
1.2 OBJETIVO DA TESE.....	10
2. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	14
2.1 MATERIAIS.....	14
2.2 EQUIPAMENTOS.....	15
3. MÉTODOS.....	17
3.1 PREPARO DAS SOLUÇÕES DE $^{153}\text{SmCl}_3$ E IRRADIAÇÕES.....	17
3.1.1 Preparo dos Alvos para as Irradiações.....	17
3.1.2 Irradiações.....	17
3.1.3 Dissolução dos Alvos Irradiados.....	19
3.1.4 Determinação do Nível de Impurezas Radioativas Gama Emissoras.....	19
3.2 PREPARO DAS SOLUÇÕES DOS LIGANTES.....	20
3.3 PREPARO DOS COMPLEXOS.....	20
3.4 AVALIAÇÃO DOS COMPLEXOS POR HPLC.....	21
3.5 DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE MARCAÇÃO DOS COMPLEXOS POR TROCA IÔNICA.....	22
3.5.1 Preparo das Colunas.....	22
3.5.2 Determinação dos Teores de Marcação dos Complexos.....	22
3.5.3 Comportamento do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$ em Relação a Resina.....	24
3.6 DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE MARCAÇÃO DOS COMPLEXOS POR TLC - SG.....	25
3.6.1 Preparo das Fitas e Escolha das Misturas de Solventes.....	25
3.6.2 Determinação dos Teores de Marcação dos Complexos.....	25
3.7 DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE MARCAÇÃO DOS COMPLEXOS POR CROMATOGRAFIA EM PAPEL.....	26
3.7.1 Preparo das fitas e escolha da mistura de solventes.....	26

3.7.2 Determinação dos Teores de Marcação dos Complexos.....	27
3.8 ESTUDOS SOBRE A ESTABILIDADE "IN VITRO".....	28
3.9 DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DO ^{153}Sm - HDTMP.....	28
3.10 COMPARAÇÃO DOS CROMATOGRAMAS OBTIDOS PELO SISTEMA DE CORTE DAS FITAS COM OS DETERMINADOS EM RADIOCROMATÓGRAFO..	29
4. PARTE EXPERIMENTAL E RESULTADOS.....	30
4.1 SOLUÇÕES DE $^{153}\text{SmCl}_3$	30
4.2 COMPLEXO ^{153}Sm - EDTMP.....	32
4.2.1 Avaliação do Complexo por HPLC.....	32
4.2.2 Estudos Comparativos dos Processos Comumente Utilizados para Determinação dos Teores de Marcação do Complexo.....	35
4.2.2.1 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	35
4.2.2.2 Avaliação por TLC - SG.....	36
4.2.2.3 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	37
4.2.2.4 Comparação dos Teores de Marcação.....	37
4.2.3 Influência do Tempo de Incubação da Mistura Metal - Ligante e dos Parâmetros RM e CL nos Teores de Marcação do Complexo.....	39
4.2.4 Obtenção dos Complexos em Razões Molares Muito Baixas.....	42
4.2.5 Estudos Sobre a Estabilidade "In Vitro".....	44
4.2.6 Estudos Sobre a Degradação do Complexo obtido em Altas Concentrações Radioativas, em função da Temperatura de Armazenamento.....	45
4.3 COMPLEXO ^{153}Sm - HEDP.....	47
4.3.1 Avaliação do Complexo por HPLC.....	47
4.3.2 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	48
4.3.3 Avaliação por TLC - SG.....	50
4.3.4 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	51
4.3.5 Estudos sobre a Estabilidade "In Vitro".....	53
4.4 COMPLEXO ^{153}Sm - NTMP.....	54
4.4.1 Avaliação do Complexo por HPLC.....	54
4.4.2 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	55
4.4.3 Avaliação por TLC - SG.....	57

4.4.4 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	57
4.4.5 Estudos sobre a Estabilidade "In Vitro".....	59
4.5 COMPLEXO ^{153}Sm - DTPMP.....	59
4.5.1 Avaliação do Complexo por HPLC.....	60
4.5.2 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	61
4.5.3 Avaliação por TLC - SG.....	62
4.5.4 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	63
4.5.5 Estudos sobre a Estabilidade "In Vitro".....	65
4.6 COMPLEXO ^{153}Sm - HDTMP.....	65
4.6.1 Avaliação do Complexo por HPLC.....	66
4.6.2 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	67
4.6.3 Avaliação por TLC - SG.....	68
4.6.4 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	69
4.6.5 Estudos sobre a Estabilidade "In Vitro".....	71
4.6.6 Distribuição Biológica do ^{153}Sm - HDTMP.....	72
4.7 ESTUDOS COMPARATIVOS DOS CROMATOGRAMAS OBTIDOS PELOS SISTEMAS DE CORTE DAS FITAS COM OS OBTIDOS DIRETAMENTE EM RADIOCROMATÓGRAFO.....	73
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	81
5.1 SOLUÇÕES DE $^{153}\text{SmCl}_3$	81
5.2 COMPLEXO ^{153}Sm - EDTMP.....	84
5.2.1 Avaliação por HPLC.....	84
5.2.2 Estudos Comparativos dos Processos Rotineiros de Determinação dos Teores de Marcação do Complexo.....	84
5.2.2.1 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	84
5.2.2.2 Avaliação por TLC - SG.....	85
5.2.2.3 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	86
5.2.2.4 Comparação dos Teores.....	86
5.2.3 Influência do Tempo de Incubação da Mistura e dos Parâmetros RM e CL nos Teores de Marcação do Complexo.....	89
5.2.4 Obtenção dos Complexos em Razões Molares Muito Baixas.....	92

5.2.5 Estudos Sobre a Estabilidade "In Vitro".....	94
5.2.6 Estudos Sobre a Degradação do Complexo obtido em Altas Concentrações Radioativas, em Função da Temperatura de Armazenamento.....	95
5.3 COMPLEXO ¹⁵³ Sm - HEDP.....	99
5.3.1 Avaliação do Complexo por HPLC.....	99
5.3.2 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	99
5.3.3 Avaliação por TLC - SG.....	100
5.3.4 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	100
5.3.5 Estudos sobre a Estabilidade "In Vitro".....	101
5.4 COMPLEXO ¹⁵³ Sm - NTMP.....	101
5.4.1 Avaliação do Complexo por HPLC.....	101
5.4.2 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	102
5.4.3 Avaliação por TLC - SG.....	103
5.4.4 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	103
5.4.5 Estudos sobre a Estabilidade "In Vitro".....	104
5.5 COMPLEXO ¹⁵³ Sm - DTPMP.....	104
5.5.1 Avaliação do Complexo por HPLC.....	104
5.5.2 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	105
5.5.3 Avaliação por TLC - SG.....	105
5.5.4 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	106
5.5.5 Estudos sobre a Estabilidade "In Vitro".....	107
4.6 COMPLEXO ¹⁵³ Sm - HDTMP.....	108
5.6.1 Avaliação do Complexo por HPLC.....	108
5.6.2 Avaliação por Resina Sephadex C-25.....	108
5.6.3 Avaliação por TLC - SG.....	110
5.6.4 Avaliação por Cromatografia em Papel.....	110
5.6.5 Estudos sobre a Estabilidade "In Vitro".....	111
5.6.6 Distribuição Biológica do ¹⁵³ Sm - HDTMP.....	112
5.7 ESTUDOS COMPARATIVOS DOS CROMATOGRAMAS OBTIDOS PELOS SISTEMAS DE CORTE DAS FITAS COM OS OBTIDOS DIRETAMENTE EM RADIOCROMATÓGRAFO.....	113

6. CONCLUSÕES.....	114
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119

SUMÁRIO DE FIGURAS

Figura 1. EDTMP (ácido etilenodiaminotetrametileno-fosfônico).....	10
Figura 2. HEDP (ácido 1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfônico).....	11
Figura 3. NTMP (ácido nitrilotrimetileno-fosfônico).....	11
Figura 4. DTPMP (ácido dietilenotriaminopentametileno-fosfônico).....	11
Figura 5. HDTMP (ácido hexametileno-diaminotetrametileno-fosfônico).....	12
Figura 6. Cromatograma do $^{153}\text{SmCl}_3$ determinado por HPLC.....	33
Figura 7. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinado por HPLC.....	34
Figura 8. Curva de eluição do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinada por resina Sephadex C-25.....	35
Figura 9. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinados por TLC - SG.....	36
Figura 10. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	38
Figura 11. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm - HEDP determinado por HPLC.....	48
Figura 12. Curva de eluição do Complexo ^{153}Sm - HEDP determinada por resina Sephadex C-25.....	49
Figura 13. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo ^{153}Sm - HEDP determinados por TLC - SG.....	50
Figura 14. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo ^{153}Sm - HEDP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	52
Figura 15. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm - NTMP determinado por HPLC.....	55
Figura 16. Curva de eluição do Complexo ^{153}Sm - NTMP determinada por resina Sephadex C-25.....	56

Figura 17. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo ^{153}Sm -NTMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	58
Figura 18. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm - DTPMP determinado por HPLC.....	60
Figura 19. Curva de eluição do ^{153}Sm - DTPMP determinada por resina Sephadex C-25.....	61
Figura 20. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo ^{153}Sm -DTPMP determinados por TLC - SG.....	62
Figura 21. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo ^{153}Sm -DTPMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	64
Figura 22. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm - HDTMP determinado por HPLC.....	66
Figura 23. Curva de eluição do ^{153}Sm - HDTMP determinada por resina Sephadex C-25.....	67
Figura 24. Cromatograma do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo ^{153}Sm -HDTMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	70
Figura 25. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ determinados por TLC - SG.....	75
Figura 26. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	76
Figura 27. Cromatogramas do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinados por TLC - SG.....	77
Figura 28. Cromatogramas do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	78
Figura 29. Cromatogramas do Complexo ^{153}Sm - HDTMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	79
Figura 30. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinado por HPLC.....	97

SUMÁRIO DE TABELAS

Tabela I. Isótopos Naturais do Elemento Samário.....	2
Tabela II. Principais Radiodisótopos Artificiais do Elemento Samário.....	3
Tabela III. Principais impurezas radioativas gama emissoras obtidas na irradiação de 3 mg de samário natural por 6 horas.....	31
Tabela IV. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinados por três processos.....	40
Tabela V. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - EDTMP em função do tempo de incubação, determinados por Resina Sephadex C-25.....	43
Tabela VI. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - EDTMP em razões molares muito baixas, determinados por Resina Sephadex C-25.....	44
Tabela VII. Estabilidade "In vitro" do complexo ^{153}Sm - EDTMP, obtido em baixas concentrações radioativas, determinada por Resina Sephadex C-25.....	45
Tabela VIII. Teores de marcação do ^{153}Sm - EDTMP, obtido em altas concentrações radioativas, determinados por resina Sephadex C-25.....	46
Tabela IX. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - HEDP determinados por Resina Sephadex C-25.....	49
Tabela X. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - HEDP determinados por TLC - SG.....	51
Tabela XI. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - HEDP determinados por cromatografia em papel Whatman 3 MM	52
Tabela XII. Estabilidade "In vitro" do Complexo ^{153}Sm -HEDP, obtido em baixas concentrações radioativas, determinada por Resina Sephadex C-25	53
Tabela XIII. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - NTMP determinados por resina Sephadex C-25.....	56
Tabela XIV. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - NTMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	58

Tabela XV. Estabilidade "In Vitro" do Complexo ^{153}Sm - NTMP determinada por resina Sephadex C-25.....	59
Tabela XVI. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - DTPMP determinados por resina Sephadex C-25.....	61
Tabela XVII. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - DTPMP determinados por TLC - SG.....	63
Tabela XVIII. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - DTPMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	64
Tabela XIX. Estabilidade "In Vitro" do Complexo ^{153}Sm - DTPMP determinada por resina Sephadex C-25.....	65
Tabela XX. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - HDTMP determinados por resina Sephadex C-25.....	68
Tabela XXI. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - HDTMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM.....	70
Tabela XXII. Estabilidade "In Vitro" do Complexo ^{153}Sm - HDTMP determinada por resina Sephadex C-25.....	72
Tabela XXIII. Distribuição biológica do Complexo ^{153}Sm - HDTMP em camundongos	73
Tabela XXIV. Valores do R_f do $^{153}\text{SmCl}_3$ e dos Complexos preparados em RM e Cl altas, determinados por TLC-SG e por cromatografia em papel, obtidos em radiocromatógrafo e pelo sistema de corte das fitas.....	80

1. INTRODUÇÃO

1.1. HISTÓRICO

O elemento químico samário, de número atômico 62, é um metal de transição do grupo dos lantanídeos. Apresenta a configuração eletrônica $[\text{Xe}] 4f^6, 6s^2$ no estado de oxidação zero e as configurações: $[\text{Xe}] 4f^6$ no estado de oxidação +2 e $[\text{Xe}] 4f^6$ no estado de oxidação +3 (principal).^{1,2}

Igual aos outros lantanídeos, o cátion Sm^{+3} comporta-se como um ácido “duro”, segundo a classificação de Pearson, tendo facilidade de ligar-se às bases “duras”: compostos que contenham nitrogênio e oxigênio, como átomos doadores de elétrons.²

O samário apresenta sete isótopos naturais, sendo cinco estáveis e dois radioativos, mostrados na Tabela I.³ Embora sejam conhecidos mais de vinte radioisótopos artificiais, somente o de número de massa 153 possui propriedades convenientes para uso em Medicina Nuclear. Os principais radioisótopos artificiais do elemento samário são apresentados na Tabela II.³

O ^{153}Sm emite radiação β^- de energias máximas 0,81 MeV (20%), de 0,71 MeV (50%) e de 0,64 MeV (30%) com energia média de 0,25 MeV, permitindo um alcance médio de 0,32 mm no tecido ósseo. Apresenta, também, elétrons de conversão de 55 keV. Sua meia-vida, de 46,27 horas, possibilita que os pacientes sejam tratados com doses repetidas. Estas características são favoráveis para o uso terapêutico desse radioisótopo.

Sua principal emissão gama, de 103 keV, com 28% de intensidade relativa, permite que sejam obtidas imagens por cintilografia convencional.^{3, 4,5}

Tabela I. Isótopos Naturais do Elemento Samário

Número de Massa	Ocorrência (%)	Características
144	3,1	estável
147	15,0	RN, $t_{1/2}$ $1,06 \times 10^{11}$ a α : 2,35 MeV
148	11,3	RN, $t_{1/2}$ $7,0 \times 10^{15}$ a α : 1,96 MeV
149	13,8	estável
150	7,4	estável
152	26,7	estável
154	22,7	estável

O ^{153}Sm é obtido pela reação nuclear $^{152}\text{Sm}(n, \gamma)^{153}\text{Sm}$ e decai, por emissão β^- , para o ^{153}Eu , estável.

A constante de dose gama do ^{153}Sm é $24,4 \mu\text{Gy m}^2 \text{h}^{-1} \text{GBq}^{-1}$ ($0,0903 \text{ mrad m}^2 \text{h}^{-1} \text{mCi}^{-1}$). A taxa de dose, a 1 metro de distância, para um paciente adulto é da ordem de $5,3 \mu\text{Sv h}^{-1} \text{GBq}^{-1}$ ($0,0196 \text{ mrem h}^{-1} \text{mCi}^{-1}$).⁶

O ^{153}Sm é produzido em reatores nucleares em altas atividades, mesmo em fluxos moderados,⁷ utilizando-se alvo natural (^{152}Sm 26,7%) ou enriquecido ($^{152}\text{Sm} > 98\%$). A seção de choque para a reação $^{152}\text{Sm}(n, \gamma)^{153}\text{Sm}$ é da ordem de 220 barns, para nêutrons térmicos; apresentando o ^{152}Sm , um pico de ressonância de 3168 barns para nêutrons

epitérmicos.⁸

Tabela II. Principais Radioisótopos Artificiais do Elemento Samário

Número de Massa	$t_{1/2}$	Decaimento	Energia α, β (máxima) (MeV)	Energia γ (keV)
138	3,1 min	β^+	-	145 ; 75
139*	2,57 min	β^+	4,1	274; 307
140	14,8 min	β^+	2,4	225; 140
141*	22,6 min	β^+, CE	2,9	197; 432
142	72,4 min	β^+	1,0	679
143*	8,83 min	β^+, CE	2,5	1057
145	340 d	CE	-	61; 492
146	$1,03 \times 10^8$ a	α	2,4	-
151	93 a	β^-	0,1	22
153	46,27 h	β^-	0,7 e 0,8	103; 70
155	22,4 min	β^-	1,5	104; 246
156	9,4 h	β^-	0,7	204; 88
157	8,11 min	β^-	2,4	198; 196
158	5,51 min	β^-	-	189; 364

- Obs:
- a) o asterisco aposto ao número de massa indica o isômero nuclear de meia-vida mais longa;
 - b) o traço indica valores não encontrados e/ou não existentes;
 - c) as energias gama listadas são as de maior percentagem de conversão;
 - d) não foram incluídas as energias dos fótons de aniquilação (511 keV) dos radioisótopos β^+ emissores.

A primeira referência sobre o preparo de um complexo com o ^{153}Sm data de 1969. O'Mara et alii⁹ obtiveram o complexo desse radioisótopo com HEDTA (ácido hidroxietilendiaminotetracético), indicando-o para a obtenção de imagens do sistema ósseo.

O complexo foi injetado em coelhos, obtendo-se boas imagens. A captação nos ossos, após 1 hora, representou cerca de 70% da atividade injetada e cerca de 5 % desta atividade foi encontrado no fígado.

O EDTMP (ácido etilenodiaminotetrametileno-fosfônico) e outros ácidos fosfônicos têm sido usados, há muitos anos, como sequestrantes de íons no tratamento de águas, como inibidores de corrosão, na estabilização de peróxidos, em cosméticos e em outras diversas aplicações.¹⁰

Na década de 60, Westerback et alii¹¹ estudaram a formação dos complexos do EDTMP com os cátions Ca^{+2} , Mn^{+2} , Cu^{+2} e Fe^{+3} , calculando as constantes de protonação do EDTMP e as constantes de formação dos complexos.

Nos anos 70, Motekaitis et alii^{12,13} estudaram a formação dos complexos do EDTMP com os cátions Cu^{+2} , Ni^{+2} , Co^{+2} , Zn^{+2} , Mg^{+2} , Ca^{+2} , Fe^{+3} e Th^{+4} . Determinaram, também, as constantes de protonação do ligante e as constantes de formação dos complexos.

No trabalho de 1971¹², informaram que os complexos se formavam na proporção de 1:1 (metal : ligante).

Ao final dos anos 70, Rizkalla e Zaki,^{14,15} realizaram estudos de obtenção de complexos do EDTMP com os cátions Mg^{+2} , Ca^{+2} , Ba^{+2} e Cd^{+2} , determinando, também, as constantes de protonação do ligante e as de formação dos complexos.

A primeira obtenção do complexo ^{153}Sm - EDTMP data de 1984, quando Goeckeler¹⁶ estudou a formação de complexos do ^{153}Sm com diversos acetatos e fosfonatos.

Entre os ácidos fosfônicos estudados, além do EDTMP, encontravam-se alguns que são objetos de estudo neste trabalho: HEDP (ácido 1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfônico), NTMP (ácido nitrilotrimetilenofosfônico) e DTPMP (ácido dietilenotriaminopentametileno-fosfônico).

Os complexos foram preparados por aquecimento da mistura metal-ligante, em temperatura de 60 - 70°C, por 30 minutos, mantendo-se constante a concentração do metal em 3×10^{-4} M. Foram determinadas as concentrações dos ligantes e o pH apropriado para a obtenção dos teores mais altos de marcação.

A caracterização dos complexos foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), por troca iônica em resina Sephadex C-25 e por eletroforese.

Os complexos foram administrados em ratos e verificada a distribuição biológica de cada um. Em paralelo, foi realizada a distribuição biológica do radioisótopo em forma de $^{153}\text{Sm Cl}_3$.

Goeckeler indicou o ^{153}Sm - EDTMP para uso como redutor das dores causadas por metástases ósseas, em função de sua alta captação no sistema ósseo (cerca de 50% da dose injetada) e por outras propriedades biológicas. Em forma de cloreto, o radioisótopo foi captado em maior proporção (cerca de 70%) pelo fígado.

Em trabalho de 1986, Goeckeler et alii⁴ sugeriram que alguns ácidos fosfônicos poderiam formar complexos com o ^{153}Sm , em temperatura ambiente. Não apresentaram, entretanto, nenhum estudo subsequente a respeito.

A partir de 1987, diversos trabalhos relataram a obtenção do complexo

^{153}Sm - EDTMP, por aquecimento da mistura metal - ligante¹⁷⁻²⁷ e em temperatura ambiente, utilizando o ligante em forma liofilizada²⁸⁻⁴¹ ou em forma líquida.^{39,42-53}

No IPEN-CNEN/SP, os estudos para a obtenção desse complexo foram iniciados em 1993. Naquele ano, o radioisótopo foi obtido a partir de óxido de samário natural e foi realizado um estudo inicial de distribuição do $^{153}\text{SmCl}_3$ em camundongos.⁵⁴

A produção rotineira do ^{153}Sm - EDTMP foi iniciada em 1995, sendo o complexo obtido em temperatura ambiente, com teores de marcação superiores a 98,5%⁴³.

Wagener e Jarvis,⁵⁵ em 1995, estudaram a formação dos complexos do EDTMP com diversos lantanídeos, não irradiados. Verificaram que o gadolínio e o samário formaram os complexos mais estáveis.

No caso específico do Sm - EDTMP, mostraram que o complexo, em pH 7,5 apresenta-se nas formas iônicas: $[\text{MLH}_2]^{3-}$ (1%), $[\text{MLH}]^{4-}$ (32%) e $[\text{ML}]^{5-}$ (67%).

Gressier e Vidal⁵⁶ apresentaram, em 1998, uma estrutura para o complexo ^{153}Sm - EDTMP, do tipo $[\text{MLH}_4]^-$ com o metal apresentando número de coordenação 9, com três moléculas de água coordenadas.

Os autores, entretanto, não informaram em que condições essa estrutura foi obtida.

Diversos aspectos relativos à formação do complexo ^{153}Sm - EDTMP mereceram ser estudados, pois permaneciam inéditos. No trabalho original de Goeckeler¹⁶ e em trabalhos de outros autores^{18,24,25,37,39,47,52}, os teores de marcação do complexo foram estudados em função da razão molar [ligante] / [metal], em um valor de pH pré-fixado ou

em uma razão molar pré-fixada, variando-se o pH das soluções.

Goeckeler fixou a concentração do samário em 3×10^{-4} M e verificou, primeiramente, o efeito da concentração molar do EDTMP na obtenção do complexo, em $\text{pH} \geq 10$. Isso significa que, para cada valor da concentração do ligante, estabeleceu-se uma razão molar diferente. Em seguida, fixou a concentração molar do EDTMP em 0,02 M, o que representou uma razão molar fixa de 66,6 e estudou a influência do pH nos rendimentos de marcação do complexo. Nos outros trabalhos acima referidos, os estudos adotaram procedimentos semelhantes. Em nenhum desses trabalhos estudou-se a possível influência da concentração do ligante na marcação do complexo, mantendo-se constante a razão molar.

Outro aspecto merecedor de estudos foi a discrepância observada entre os teores de marcação do ^{153}Sm - EDTMP determinados por cromatografia em papel e os obtidos por outros processos. A determinação do teor de marcação do complexo que expressa, também, seu nível de pureza radioquímica é, rotineiramente, realizada por cromatografia de troca iônica,^{4,17,19,31,33,43,46,53} por cromatografia em papel^{18,19,20,22,23,34,39,45,46,52,53} e por cromatografia em camada fina de sílica-gel^{21,24,30,40,41,44,46,50,52,53}.

Na fase experimental da produção do ^{153}Sm - EDTMP, no IPEN-CNEN/SP, os teores de marcação do complexo eram determinados por cromatografia em papel, através de procedimentos anteriormente desenvolvidos,³⁴⁻³⁸ obtendo-se valores maiores que 98%.

Quando se estabeleceu a produção em caráter rotineiro, observou-se que as

determinações por papel apresentavam teores menores que 98%, e com significativas oscilações (90 - 96%) enquanto que as determinações por resina Sephadex C-25 apresentavam níveis superiores a 98%. Tendo em vista que, nas duas fases de produção, o complexo era obtido em razão molar 15, mas, em diferentes concentrações molares do ligante (0,062 M na fase experimental e 0,037M na fase rotineira) suspeitou-se que a concentração molar do EDTMP pudesse influenciar os resultados.

Posteriormente, em 1997, Rodriguez et alii⁴⁶ observaram, também, discrepâncias entre os teores de pureza radioquímica do ¹⁵³Sm - EDTMP avaliados por cromatografia em papel com aqueles determinados por outros processos. Esses pesquisadores avaliaram o complexo preparado em razão molar 8, não informando em qual concentração do ligante o complexo foi obtido.

Alguns autores^{39,42,47} informaram que o complexo se forma rapidamente. Esses estudos mostram os percentuais de marcação obtidos em razões molares pré-determinadas, em função do tempo de incubação da mistura do metal com o ligante. Não foram realizados estudos sobre a influência do tempo de incubação nos rendimentos de marcação do complexo, considerando-se mais de uma concentração molar do ligante para a mesma razão molar pré-fixada.

Em trabalho anterior,³⁶ preparando-se o ¹⁵³Sm - EDTMP em razão molar 23 e com o ligante em concentração 0,1 M, verificou-se que o complexo, obtido em concentrações radioativas inferiores a 185 MBq/mL (5 mCi/mL) manteve-se estável por diversos dias; analisando-se essa estabilidade por cromatografia em papel. Outros autores^{16,52,53,57} mostraram que o complexo manteve-se, também, estável por vários dias, sem informar, entretanto, os níveis iniciais das concentrações radioativas das soluções.

Quando o ^{153}Sm - EDTMP é obtido em altas concentrações radioativas, para uso médico, ocorre uma degradação do complexo. O produto, inicialmente, incolor desenvolve cor que vai do amarelo ao castanho; conforme observado no produto local e por outros pesquisadores.^{45,58} Existem evidências que a temperatura de armazenamento do complexo influi nesse processo, pois o produto comercial distribuído nos Estados Unidos é mantido em gelo seco.⁵⁹

Em relação a possibilidade de que o ^{153}Sm pudesse formar complexos com outros ácidos fosfônicos: HEDP, NTMP e DTPMP, em temperatura ambiente, verificou-se a inexistência de trabalhos a respeito.

No conjunto dos ácidos fosfônicos, foi incluído o HDTMP (ácido hexametilenodiaminotetrametilenofosfônico) citado por Sorby et alii³⁰, em 1989, em breve referência. Nesse trabalho, os autores não informaram em que condições o HDTMP formaria um complexo com o ^{153}Sm , nem os seus teores de marcação e sua distribuição biológica.

A expressão “temperatura ambiente” refere-se, neste trabalho, ao intervalo de temperatura entre a mínima e a máxima observadas durante todo o período de estudos, nos laboratórios utilizados. Esse intervalo foi de 15 a 30°C; com maior ocorrência de temperaturas na faixa de 18 -26°C.

A maioria dos experimentos foi realizada com samário natural. O ^{153}Sm foi obtido misturado aos outros radioisótopos do samário e aos átomos não ativados do elemento, estes constituindo, praticamente, quase a totalidade da massa do elemento presente. Fórmulas como: $^{153}\text{SmCl}_3$, $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$, ^{153}Sm - EDTMP, ^{153}Sm - HEDP,

^{153}Sm - NTMP, ^{153}Sm - DTPMP e ^{153}Sm - HDTMP referem-se, portanto, a compostos do elemento samário marcados com o radioisótopo ^{153}Sm .

Nos estudos que abordaram o uso de samário isotopicamente enriquecido, é feita menção, no texto, aos isótopos presentes.

As fórmulas estruturais dos ligantes são mostradas nas Figuras 1 a 5.

1.2 OBJETIVO DA TESE

O objetivo deste trabalho foi estudar os aspectos ainda inéditos sobre a obtenção dos complexos de ^{153}Sm com os ácidos fosfônicos EDTMP, HEDP, NTMP e DTPMP em temperatura ambiente e com HDTMP em temperatura ambiente e com aquecimento.

Para a realização dos estudos foram utilizadas técnicas radioquímicas associadas aos processos de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), cromatografia de troca iônica, cromatografia em camada fina de sílica-gel (TLC - SG) e cromatografia em papel.

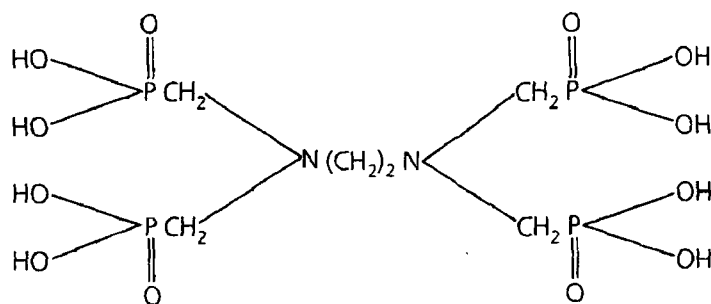


Figura 1. EDTMP (ácido etilenodiaminotetrametilenofosfônico)

PM = 436,12

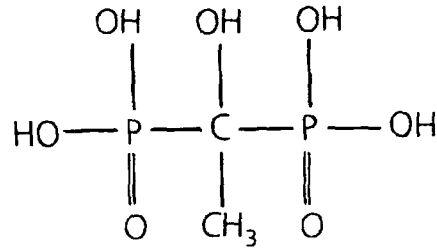


Figura 2. HEDP (ácido 1-hidroxietilideno-1,1-difosfônico)

PM = 206,03

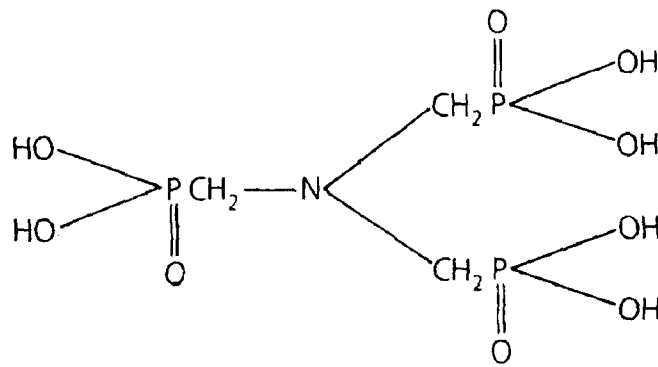


Figura 3. NTMP (ácido nitrilotrimetilenofosfônico)

PM = 299,05

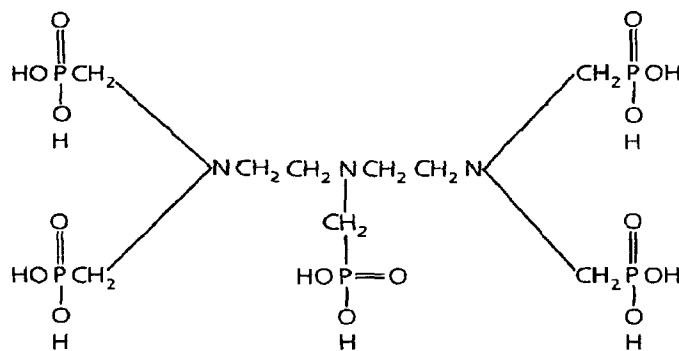


Figura 4. DTPMP (ácido dietilenotriaminopentametilenofosfônico)

PM = 573,16

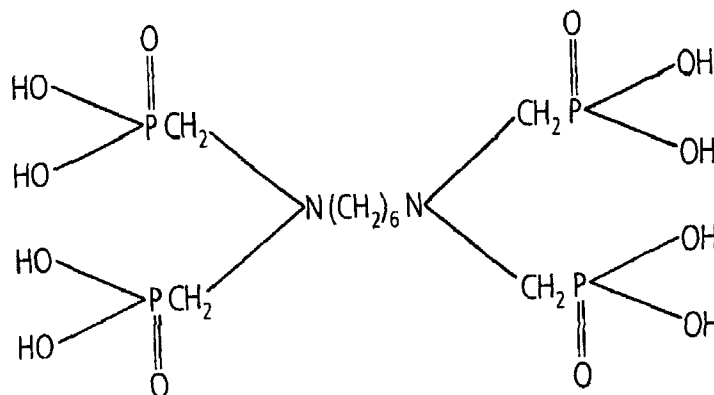


Figura 5. HDTMP (ácido hexametenodiaminotetrametenofosfônico)

PM = 492,23

O complexo ^{153}Sm - EDTMP mereceu estudo mais amplo em virtude de ter, atualmente, maior importância para uso médico. Esses estudos compreenderam as seguintes fases:

- ◆ Avaliar a formação dos complexos por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC);
- ◆ realizar estudos comparativos dos processos mais comuns de determinação dos teores de marcação do ^{153}Sm - EDTMP;
- ◆ verificar a influência do tempo de incubação da mistura metal-ligante na obtenção do ^{153}Sm - EDTMP, em razões molares e concentrações do ligante pré-estabelecidas;
- ◆ estudar a obtenção do ^{153}Sm - EDTMP em razões molares muito baixas e

em concentrações do ligante pré-estabelecidas;

- ◆ verificar a influência da temperatura de armazenamento do ^{153}Sm - EDTMP, de produção rotineira, obtido em altas concentrações radioativas, na decomposição do complexo;
- ◆ estudar as condições de obtenção dos complexos de ^{153}Sm com os ligantes HEDP, NTMP e DTPMP, em temperatura ambiente e com o HDTMP em temperatura ambiente e com aquecimento, comparando os resultados fornecidos por três processos de avaliação;
- ◆ verificar a distribuição biológica do complexo ^{153}Sm - HDTMP;
- ◆ verificar a estabilidade “in vitro” de todos os complexos obtidos em baixas concentrações radioativas (manutenção dos níveis de pureza radioquímica durante um intervalo de tempo estabelecido);
- ◆ estudar as diferenças entre os cromatogramas em papel e em camada fina de sílica-gel determinados pelo sistema de corte das fitas com os obtidos diretamente em radiocromatógrafo.

2. MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

2.1 MATERIAIS

- ◆ Acetato de sódio Suprapur, Merck;
- ◆ Ácidos fosfônicos: EDTMP, HEDP, NTMP, DTPMP e HDTMP, linha de produtos Dequest, da Monsanto;
- ◆ Cápsulas de alumínio de 2,0 cm de diâmetro x 7,0 cm de altura;
- ◆ Cápsulas de quartzo de 1,0 cm de diâmetro x 6,5 cm de altura;
- ◆ Coluna de resina aniônica forte, Aminex A-27, da Bio-Rad;
- ◆ Colunas de vidro de 1,2 cm de diâmetro x 15,0 cm de altura;
- ◆ Cromatoplasmas de alumínio cobertas com sílica-gel 60, Merck;
- ◆ Cubas cilíndricas de vidro de 5,5 cm de diâmetro x 15,0 cm de altura e de 2,5 cm de diâmetro por 7,5 cm de altura;
- ◆ Gelo seco;
- ◆ Outros reagentes e solventes orgânicos P.A., Merck;
- ◆ Óxido de samário natural P. A., Sigma, pureza de 99,9%;

- ◆ Papel Whatman 3MM;
- ◆ Resina Sephadex C-25, catiônica fraca, da Pharmacia, com diâmetro de partículas de 40 a 120 μm ;
- ◆ Solução fisiológica (NaCl 0,9%, da Sanobiol) e
- ◆ Vidraria em geral.

2.2 EQUIPAMENTOS

- ◆ Reator IEA - R1;
- ◆ Aquecedor com agitador magnético, Fanem, modelo 258;
- ◆ Balança analítica eletrônica, Denver Instrument, modelo M-220;
- ◆ Calibrador de dose, Capintec, modelo CRC-120;
- ◆ Contador gama para amostras, Abbot Laboratories, modelo ANSR;
- ◆ Cromatógrafo para HPLC, Waters, modelo 600 completo com detector de radiação Packard, modelo Flo-one;
- ◆ Cronômetro Technos;
- ◆ Detector de radiação gama de Ge hiperpuro, Ortec, modelo GEM 10175-P, acoplado a analisador de 4096 canais e microcomputador com

programa Maestro II para identificação e quantificação de fotopicos;

- ◆ Detector de radiação GM, Eberline, modelo RM 211;
- ◆ Estufa tipo laboratório, Fanem, modelo 315-SE;
- ◆ Medidor de pH analógico, Metrohm, modelo E-350 B e
- ◆ Pipetas de precisão automáticas Gilson de 100, 200, 500, 1000 e 5000 μL .

3. MÉTODOS

3.1 PREPARO DAS SOLUÇÕES DE $^{153}\text{SmCl}_3$ E IRRADIAÇÕES

3.1.1 Preparo dos alvos para as irradiações

Dissolveu-se óxido de samário natural (Sm_2O_3) com HNO_3 1 N, sob aquecimento de 80 - 90°C. Aliquotas de 3 - 10 mg do metal, em forma de nitrato, foram colocadas em cápsulas de quartzo e transferidas para uma estufa. As soluções foram evaporadas durante 4-5 horas, em 110 - 120°C até a secura. As cápsulas foram, em seguida, fechadas, no setor de vidrarias da Divisão de Oficinas do IPEN, sob pressão atmosférica.

3.1.2 Irradiações

As cápsulas de quartzo foram acondicionadas em recipientes de alumínio, estes lacrados e irradiados em fluxos de nêutrons térmicos da ordem de 1,0 a $2,5 \times 10^{13}$ n $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$, por períodos de 6 a 20 horas. As atividades teóricas do ^{153}Sm , esperadas para o final das irradiações, foram calculadas pela fórmula:

$$A = N \cdot \sigma \cdot \phi \cdot (1 - e^{-0,693 \cdot \frac{t}{t_{1/2}}}) \quad \text{Equação 1}$$

$$\text{Sendo } N = \frac{m_a \cdot F_a \cdot F_i \cdot n}{M} \quad \text{Equação 2}$$

Onde,

A = atividade obtida (Bq);

N = número de átomos de ^{152}Sm presentes na amostra;

m_a = massa do alvo (g);

F_a = fração relativa ao elemento samário no alvo;

F_i = fração isotópica do ^{152}Sm (0,267 no samário natural);

n = número de Avogadro ($6,023 \cdot 10^{23}$ átomos / átomo-grama);

M = peso atômico do elemento samário (150,36 g);

σ = seção de choque do ^{152}Sm para a reação ($220 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$);

ϕ = fluxo de nêutrons térmicos ($\text{n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$);

t = tempo de irradiação (h);

$t_{1/2}$ = meia-vida do ^{153}Sm .

As atividades do ^{153}Sm obtidas, determinadas pelo calibrador de dose, foram comparadas com os valores teóricos calculados, fazendo-se as necessárias correções do decaimento radioativo.

3.1.3 Dissolução dos Alvos Irradiados

Após cerca de 24 horas do final das irradiações, as cápsulas de alumínio foram abertas, em cela com proteção de chumbo. As cápsulas de quartzo foram cortadas no topo e os alvos irradiados dissolvidos com 2 x 0,5 ou 2 x 1,0 mL de solução fisiológica, dependendo da massa de samário presente, sob aquecimento de 80 - 90°C.

3.1.4 Determinação do Nível de Impurezas Radioativas Gama Emissoras

Essas determinações foram realizadas no sistema de espectrometria gama composto pelo detector de germânio hiperpuro acoplado ao analisador de 4096 canais, através do programa Maestro II para microcomputador.

Para a identificação e quantificação dessas impurezas, os radionuclídeos presentes nas amostras irradiadas foram divididos, arbitrariamente, em três categorias:

- a) de meia-vida curta ($t_{1/2}$ na faixa de segundos a duas horas);
- b) de meia-vida média ($t_{1/2}$ na faixa de duas horas a dias);
- c) de meia-vida longa ($t_{1/2}$ na faixa de meses a anos).

Os radionuclídeos do grupo **a** foram eliminados por decaimento radioativo no período decorrido entre o final das irradiações e o momento das contagens. Os do grupo **b** foram investigados após 24 - 48 horas decorridas do final das irradiações. Para isso, foi necessário colocar as amostras em cápsulas de chumbo de 4 mm de espessura para absorver

as radiações gama de 70 e 103 keV do ^{153}Sm que inviabilizariam as contagens. As atividades dos radionuclídeos do grupo **b** foram determinadas corrigindo-se os valores com os fatores de atenuação de suas emissões gama para a espessura de chumbo utilizada.

Os radionuclídeos do grupo **c** foram investigados após 60 dias de decaimento, quando todo o ^{153}Sm já havia sido eliminado, não sendo necessário usar o absorvedor de chumbo.

3.2 PREPARO DAS SOLUÇÕES DOS LIGANTES

Os ácidos fosfônicos, EDTMP, NTMP e DTPMP, foram convertidos em seus respectivos sais sódicos, ajustando-se o pH para 8,0. O HEDP foi preparado em pH 8,5. Para isso, foi utilizada solução de NaOH 8 N e as preparações foram realizadas sob refrigeração. As soluções do ligante HDTMP foram preparadas a partir de seu sal potássico K_6HDTMP , ajustando-se o pH para 8,0 com NaOH. As soluções de EDTMP, DTPMP e HDTMP foram preparadas em concentração 0,2 M e as de HEDP e NTMP em concentração 0,5 M, referidas aos ácidos.

3.3 PREPARO DOS COMPLEXOS

Os complexos ^{153}Sm - EDTMP, ^{153}Sm - HEDP, ^{153}Sm - NTMP e ^{153}Sm - DTPMP foram preparados por mistura das soluções do metal e dos ligantes em temperatura ambiente, nas proporções estabelecidas para cada experimento. O ^{153}Sm - HDTMP foi obtido em temperatura ambiente e com aquecimento a 70 - 72°C. Salvo nos estudos sobre a influência do tempo de incubação no rendimento de marcação do

complexo ^{153}Sm - EDTMP, o tempo de incubação das misturas do metal com os ligantes foi de 30 minutos.

Os complexos ^{153}Sm - EDTMP, ^{153}Sm - NTMP, ^{153}Sm - DTPMP e ^{153}Sm - HDTMP foram preparados na faixa de pH de 7,0 - 7,5 e o complexo ^{153}Sm - HEDP, na faixa de 8,5 - 8,7.

O ^{153}Sm - EDTMP, de produção rotineira, é obtido pela irradiação de 15 mg de ^{152}Sm (98,2%) também em forma de nitrato. O alvo irradiado é retomado em 3 x 1 mL de solução fisiológica, com aquecimento a 85°C. A solução radioativa é adicionada a 12 mL de solução de EDTMP (648 mg do ligante, em pH 8,0), deixando-se incubar por 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida são adicionados 25 mL de solução tampão de fosfato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{Na}_2\text{HPO}_4$) 0,18 M, pH = 7,5, perfazendo o volume de 40 mL.

Para a maioria dos experimentos, as soluções dos complexos foram preparadas em concentrações radioativas da ordem de 37 a 111 MBq/mL (1 a 3 mCi/mL). Nos estudos de estabilidade “in vitro”, as concentrações radioativas, no primeiro dia, foram da ordem de 240,5 a 277,5 MBq/mL (6,5 a 7,5 mCi/mL). Nos estudos da estabilidade do ^{153}Sm - EDTMP, de produção rotineira, as concentrações radioativas, no primeiro dia, estiveram na faixa de 1,80 a 2,52 GBq/mL (48,65 a 68,10 mCi/mL).

3.4 AVALIAÇÃO DOS COMPLEXOS POR HPLC

A formação desses complexos foi avaliada em uma coluna de resina aniônica forte (Aminex A-27). Como fase móvel utilizou-se solução de acetato de sódio 0,85 M em pH 8,5 à vazão de 2 mL por minuto. Foi também verificado o comportamento do $^{153}\text{SmCl}_3$

em relação ao processo, como referência para os cromatogramas dos complexos. O volume de injeção foi de 20 μL para todos os experimentos.

3.5 DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE MARCAÇÃO DOS COMPLEXOS POR TROCA IÔNICA.

3.5.1 Preparo das Colunas

A resina Sephadex C-25, catiônica fraca, foi tratada com água destilada, deixando-se o gel formado, em repouso por 24 - 48 horas. Após esse período, o gel foi agitado, em água, descartando-se as partículas mais finas.

As colunas foram preparadas mantendo-se a altura de resina em 2,0 cm, correspondendo a 2,3 cm^3 de gel e a 0,33 g de resina seca.

3.5.2 Determinação dos Teores de Marcação dos Complexos

Inicialmente, foram determinadas as curvas de eluição. Aliquotas de 100 - 300 μL das soluções dos complexos foram colocadas sobre a resina e as atividades determinadas, colocando-se as colunas diretamente na câmara de ionização do calibrador de dose. As eluições de todos os complexos foram realizadas com solução fisiológica à vazão de 1,5 - 2,0 mililitros por minuto. Para se obter as curvas de eluição, alíquotas de 2 ml foram coletadas e foram determinadas as atividades dessas alíquotas, mantendo-se o mesmo

arranjo geométrico na câmara do equipamento. Foram realizadas as correções relativas ao decaimento radioativo, verificando-se o percentual de atividade em cada fração eluída. Após a determinação dos volumes necessários para se obter a maior percentagem de eluição, estabeleceu-se a rotina dos experimentos:

- a) carregar a coluna com os complexos;
- b) medir a atividade inicial (A_1);
- c) eluir os complexos;
- d) medir a atividade residual (A_2);
- e) fazer as correções do decaimento radioativo;
- f) calcular os rendimentos de marcação ($R\%$) pela relação:

$$R(\%) = [(A_1 - A_2) / A_1] \times 100$$

Equação 3

As determinações em resina foram realizadas entre 20 e 25 minutos.

A resina Sephadex C-25, além da característica de troca iônica, fixando o $^{153}\text{Sm}^{+3}$, apresenta a propriedade de reter, por filtração, substâncias como o $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$, eventualmente formadas.

3.5.3 Comportamento do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$ em Relação a Resina

O comportamento do $^{153}\text{SmCl}_3$ em relação a resina foi verificado através do seguinte procedimento:

- a) carregaram-se três colunas com solução de $^{153}\text{SmCl}_3$, correspondendo a massas de 2, 5 e 10 mg do metal;
- b) mediu-se a atividade inicial de cada coluna (A_1);
- c) lavou-se cada coluna com 100 mL de solução fisiológica à vazão de 1,5 - 2,0 mL/minuto;
- d) mediu-se a atividade residual de cada coluna (A_2);
- e) realizou-se a correção do decaimento radioativo;
- f) calculou-se a retenção do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ (RET%) pela relação:

$$\text{RET}(\%) = (A_2 / A_1) \times 100$$

Equação 4

O comportamento do $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$ em relação a resina foi verificado, precipitando-se o hidróxido de samário a partir de uma solução de $^{153}\text{SmCl}_3$, com NaOH diluído. Aliquotas de diferentes massas do precipitado foram colocadas em três colunas, lavando-se cada uma com 100 mL de solução fisiológica, à vazão de 1,5 - 2,0 mL / minuto.

O procedimento para se verificar os teores de retenção do $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$ foi semelhante ao utilizado para o $^{153}\text{SmCl}_3$.

3.6 DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE MARCAÇÃO DOS COMPLEXOS POR TLC-SG

3.6.1 Preparo das Fitas e Escolha das Misturas de Solventes

As cromatoplasmas foram cortadas em fitas de 1,5 x 10,0 cm e foram aquecidas em estufa, a 90°C por 30 minutos, antes de serem usadas. Para cada complexo e em cada situação de RM e CL foram estudadas diversas misturas de solventes, para separar o $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre, dos complexos.

Os cromatogramas foram desenvolvidos por 9 cm, normalmente, em 75 - 85 minutos; para alguns solventes esse tempo pode ser reduzido para 40 minutos.

3.6.2 Determinação dos Teores de Marcação dos Complexos

Após o desenvolvimento dos cromatogramas, as fitas foram secas, envolvidas em fita adesiva transparente e cortadas em pedaços de 1 cm. Cada peça teve sua atividade determinada no contador gama Abbot, modelo ANSR. Para a montagem dos cromatogramas, considerou-se que as atividades foram concentradas no centro de cada peça. Os valores do R_f do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ e os de seus complexos foram obtidos pela relação:

$$R_f = [\text{distância do pico característico, à origem (cm)} / 9 \text{ cm}]$$

Os teores de marcação dos complexos (R%) foram calculados pela relação:

$$R(\%) = [A_t - A_0] / A_t \times 100 \quad \text{Equação 5}$$

Onde:

A_t = atividade total da fita;

A_0 = atividade na origem, referente ao $^{153}\text{Sm}^{+3}$ (precipitado como $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$).

3.7 DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE MARCAÇÃO DOS COMPLEXOS POR CROMATOGRAFIA EM PAPEL

3.7.1 Preparo das fitas e escolha das misturas de solventes

As folhas de papel Whatman 3MM foram cortadas em fitas de 1,0 x 7,0 cm (sistema miniaturizado) e aquecidas em estufa por 30 minutos, antes de serem usadas.

Para o complexo $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$, utilizou-se a mistura de solventes $\text{NH}_4\text{OH} / \text{metanol} / \text{água}$ na proporção volumétrica de 0,2 : 2 : 4, estabelecida em trabalho anterior.³⁶ Para os outros complexos, foram estudadas outras misturas para separar o $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre, dos complexos, em cada situação de RM e CL. Os cromatogramas foram desenvolvidos por 5 cm, normalmente em 14 – 16 minutos, para alguns solventes, esse tempo pode ser reduzido para 8 – 11 minutos.

3.7.2 Determinação dos teores de Marcação dos Complexos

Após o desenvolvimento dos cromatogramas, as fitas foram secas e envolvidas em fita adesiva transparente e cortadas em pedaços de 0,5 cm. Cada peça teve sua atividade determinada no contador gama Abbot, modelo ANSR. Para a montagem dos cromatogramas, considerou-se que as atividades foram concentradas no centro de cada peça.

Os valores do R_f do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ e os de seus complexos foram obtidos pela relação: $R_f = [\text{distância do pico característico à origem (cm)} / 5 \text{ cm}]$.

Após o estabelecimento da localização do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ e dos complexos, cada fita passou a ser cortada somente em duas partes, a 1 cm do ponto de origem dos cromatogramas. Na parte menor ficou retida a atividade relativa ao $^{153}\text{Sm}^{+3}$ (A_1) precipitado como $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$. Na parte maior (A_2) ficou retida a atividade relativa ao complexo. Os teores de marcação dos complexos (R%) foram calculados pela relação:

$$R(\%) = [A_2 / (A_1 + A_2)] \times 100$$

Equação 6

Salvo para casos específicos, indicados oportunamente, para cada situação de cada complexo, nas avaliações por resina, TLC – SG e por papel, foram realizados cinco experimentos com as determinações em triplicata.

3.8 ESTUDOS SOBRE A ESTABILIDADE “IN VITRO”

Os estudos sobre a estabilidade “in vitro” constituíram-se na verificação de possíveis alterações nos níveis de pureza radioquímica dos complexos, durante um período de observação de sete dias.

Para cada complexo foram preparadas três amostras em duas situações de RM e CL. Os teores de marcação foram determinados, por resina, no 1º dia (dia da preparação) no 2º, 4º e 7º dias, contados a partir do dia da preparação. As determinações foram realizadas em triplicata, obtendo-se as médias dos teores relativas a cada dia.

O critério de estabilidade “in vitro” foi estabelecido considerando-se a faixa de flutuação dos teores, definida por $\bar{x} \pm sd$, onde \bar{x} é o valor da média dos teores de marcação obtida para a situação de RM e CL considerada.

A ocorrência de valores somente dentro da faixa de flutuação confirmaria a estabilidade do complexo, durante o período de observação. Teores abaixo do valor mínimo da faixa, indicariam uma instabilidade do complexo ao longo do tempo.

3.9 DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA DO ^{153}Sm – HDTMP

Foram utilizados camundongos da raça Swiss com peso médio de $32 \pm 2,5\text{g}$.

O complexo foi administrado via caudal, em volume de 100 μL , com atividades na faixa de 2,96 a 3,70 MBq (80 a 100 μCi).

Duas horas após a administração do complexo, os animais foram sacrificados e coletadas amostras do sangue. Os órgãos e tecidos de interesse foram retirados e pesados e a atividade de cada material foi determinada. Para os cálculos de distribuição, foi considerado que o sangue total corresponde a 70% e a massa muscular a 40% do peso corpóreo.

3.10 COMPARAÇÃO DOS CROMATOGRAMAS OBTIDOS PELO SISTEMA DE CORTE DAS FITAS COM OS DETERMINADOS EM RADIOCROMATÓGRAFO

Esses estudos foram realizados comparando-se as formas dos cromatogramas e os valores do R_f do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ e os de seus complexos determinados por TLC – SG e por papel, obtidos pelos dois sistemas.

Essa comparação foi realizada para os complexos preparados em altas RM e CL.

Para as determinações em radiocromatógrafo, as fitas, os solventes e os desenvolvimentos foram idênticos aos utilizados para o sistema de corte.

4. PARTE EXPERIMENTAL E RESULTADOS

4.1 SOLUÇÕES DE $^{153}\text{SmCl}_3$

As atividades do radioisótopo foram obtidas na faixa de 547,6 MBq a 10 GBq (14,8 a 270,3 mCi) referidas ao final das irradiações. Três variáveis foram importantes para se estabelecer o nível das atividades desejadas:

- ◆ a massa do alvo;
- ◆ o fluxo de nêutrons e
- ◆ o tempo de irradiação.

Na Tabela III, é mostrado um exemplo. São apresentados, juntamente com as atividades do ^{153}Sm , as principais impurezas radionuclídicas encontradas em uma amostra de 3 mg de samário natural irradiado durante 6 horas, em fluxo térmico de $1,5 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. As atividades dessas impurezas e as percentagens de cada uma, em relação a atividade do ^{153}Sm presente, foram determinadas para quatro situações: ao final da irradiação (EOI) e após 24, 96 e 144 horas decorridas do final da irradiação.

Tabela III. Principais impurezas radioativas gamaemissoras obtidas na irradiação de 3 mg de samário natural por 6 horas, em fluxo térmico de $1,5 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

Radionuclídeo	Meia-Vida	Atividade (KBq) e % relativa a Atividade do ^{153}Sm			
		EOI	24 horas	96 horas	144 horas
^{153}Sm	46,27 h	$7,28 \cdot 10^5$	$5,08 \cdot 10^5$	$1,73 \cdot 10^5$	$8,42 \cdot 10^4$
		-	-	-	-
^{141}Ce	35,5 d	$3,30 \cdot 10^{-2}$	$3,22 \cdot 10^{-2}$	$3,03 \cdot 10^{-2}$	$2,90 \cdot 10^{-2}$
		$4,53 \cdot 10^{-6}$	$6,34 \cdot 10^{-6}$	$1,75 \cdot 10^{-5}$	$3,44 \cdot 10^{-5}$
^{145}Sm	340 d	$1,99 \cdot 10^0$	$1,99 \cdot 10^0$	$1,97 \cdot 10^0$	$1,97 \cdot 10^0$
		$2,73 \cdot 10^{-4}$	$3,92 \cdot 10^{-4}$	$1,14 \cdot 10^{-3}$	$2,34 \cdot 10^{-3}$
^{151}Sm	93 a	$6,80 \cdot 10^0$	$6,80 \cdot 10^0$	$6,80 \cdot 10^0$	$6,80 \cdot 10^0$
		$9,34 \cdot 10^{-4}$	$1,34 \cdot 10^{-3}$	$3,93 \cdot 10^{-3}$	$8,08 \cdot 10^{-3}$
$^{152}\text{Eu (A)}$	9,3 h	$1,89 \cdot 10^4$	$3,16 \cdot 10^{-3}$	$1,49 \cdot 10^1$	$4,14 \cdot 10^{-1}$
		$2,60 \cdot 10^0$	$6,22 \cdot 10^{-1}$	$8,61 \cdot 10^{-3}$	$4,92 \cdot 10^{-4}$
$^{152}\text{Eu (B)}$	13,33 a	$2,96 \cdot 10^0$	$2,96 \cdot 10^0$	$2,96 \cdot 10^0$	$2,96 \cdot 10^0$
		$4,07 \cdot 10^{-4}$	$5,83 \cdot 10^{-4}$	$1,71 \cdot 10^{-3}$	$3,52 \cdot 10^{-3}$
^{153}Gd	241,6 d	$8,15 \cdot 10^{-2}$	$8,08 \cdot 10^{-2}$	$8,04 \cdot 10^{-2}$	$7,99 \cdot 10^{-2}$
		$1,12 \cdot 10^{-5}$	$1,59 \cdot 10^{-5}$	$4,65 \cdot 10^{-5}$	$9,49 \cdot 10^{-5}$
^{154}Eu	8,8 a	$3,44 \cdot 10^{-1}$	$3,44 \cdot 10^{-1}$	$3,44 \cdot 10^{-1}$	$3,44 \cdot 10^{-1}$
		$4,73 \cdot 10^{-5}$	$6,77 \cdot 10^{-5}$	$1,99 \cdot 10^{-4}$	$4,09 \cdot 10^{-4}$
^{155}Eu	4,96 a	$2,40 \cdot 10^1$	$2,40 \cdot 10^1$	$2,40 \cdot 10^1$	$2,40 \cdot 10^1$
		$3,29 \cdot 10^{-3}$	$4,72 \cdot 10^{-3}$	$1,39 \cdot 10^{-2}$	$2,85 \cdot 10^{-2}$
^{156}Eu	15,2 d	$6,59 \cdot 10^{-1}$	$6,30 \cdot 10^{-1}$	$5,50 \cdot 10^{-1}$	$5,01 \cdot 10^{-1}$
		$9,05 \cdot 10^{-5}$	$1,24 \cdot 10^{-4}$	$3,18 \cdot 10^{-4}$	$5,95 \cdot 10^{-4}$
^{160}Tb	72,1 d	$2,01 \cdot 10^{-2}$	$1,99 \cdot 10^{-2}$	$1,94 \cdot 10^{-2}$	$1,89 \cdot 10^{-2}$
		$2,76 \cdot 10^{-6}$	$3,92 \cdot 10^{-6}$	$1,12 \cdot 10^{-5}$	$2,25 \cdot 10^{-5}$
^{169}Yb	32 d	$2,48 \cdot 10^0$	$2,42 \cdot 10^0$	$2,28 \cdot 10^0$	$2,17 \cdot 10^0$
		$3,41 \cdot 10^{-4}$	$4,76 \cdot 10^{-4}$	$1,32 \cdot 10^{-3}$	$2,58 \cdot 10^{-3}$
^{175}Yb	4,2 d	$1,20 \cdot 10^2$	$1,02 \cdot 10^2$	$6,23 \cdot 10^1$	$4,46 \cdot 10^1$
		$1,65 \cdot 10^{-2}$	$2,01 \cdot 10^{-2}$	$3,60 \cdot 10^{-2}$	$5,30 \cdot 10^{-2}$
$\Sigma\%$		$2,62 \cdot 10^0$	$6,50 \cdot 10^{-1}$	$6,72 \cdot 10^{-2}$	$1,00 \cdot 10^{-1}$

Obs: As letras A e B referem-se aos isômeros nucleares de meias-vidas mais longas.

Para os radioisótopos ^{145}Sm e ^{151}Sm , as atividades apresentadas são teóricas, calculadas a partir das reações nucleares $^{144}\text{Sm}(n,\gamma)^{145}\text{Sm}$ e $^{150}\text{Sm}(n,\gamma)^{151}\text{Sm}$, respectivamente.

A principal emissão gama do ^{145}Sm , de 61,4 keV (12,3% de conversão)⁶⁰, localiza-se em uma região onde há sobreposição de picos de diversas impurezas radionuclídicas. O ^{151}Sm apresenta uma única emissão gama, de 21,6 keV (4% de conversão)⁶⁰. Essas características dificultaram a determinação experimental de suas atividades, nas condições de trabalho estabelecidas.

4.2 COMPLEXO ^{153}Sm – EDTMP

Nos estudos com o complexo ^{153}Sm – EDTMP foi estabelecida uma faixa de razões molares com valor mínimo igual a 1 e valor máximo igual a 20. Verificou-se, à época do início dos estudos, que a tendência dos países produtores do complexo era utilizar razões molares ≤ 20 , embora alguns países utilizassem razões molares mais elevadas.⁶¹

Para a concentração do ligante, estabeleceu-se o valor mínimo de 0,01 M, observado por Goeckeler¹⁶, quando preparou o complexo com aquecimento, como sendo capaz de proporcionar altos rendimento de marcação. O valor máximo foi estabelecido em 0,1 M, ligeiramente superior ao maior valor (0,08 M) encontrado na literatura.³⁶

4.2.1 Avaliação do Complexo por HPLC

As amostras do complexo foram preparadas em $\text{RM} = 20$ e $\text{CL} = 0,1$. Para

efeito de comparação foram realizados cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$. A Figura 6 mostra um cromatograma do $^{153}\text{SmCl}_3$, apresentando o pico de atividade máxima no tempo de retenção de 30 segundos.

O complexo formou-se com elevado teor de marcação, apresentando-se em uma única proporção metal-ligante, com o pico de atividade máxima no tempo de retenção em torno de 3 minutos.

A Figura 7 mostra um cromatograma representativo do $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$.

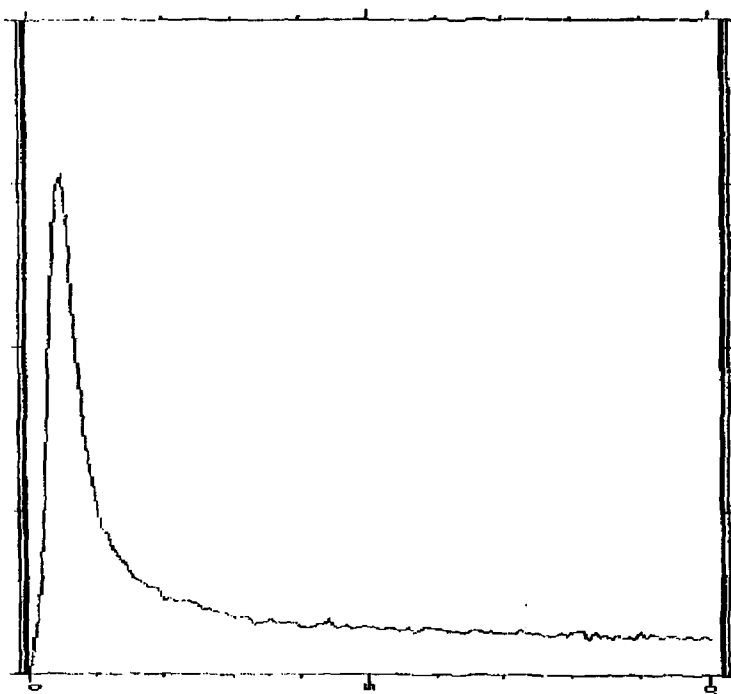
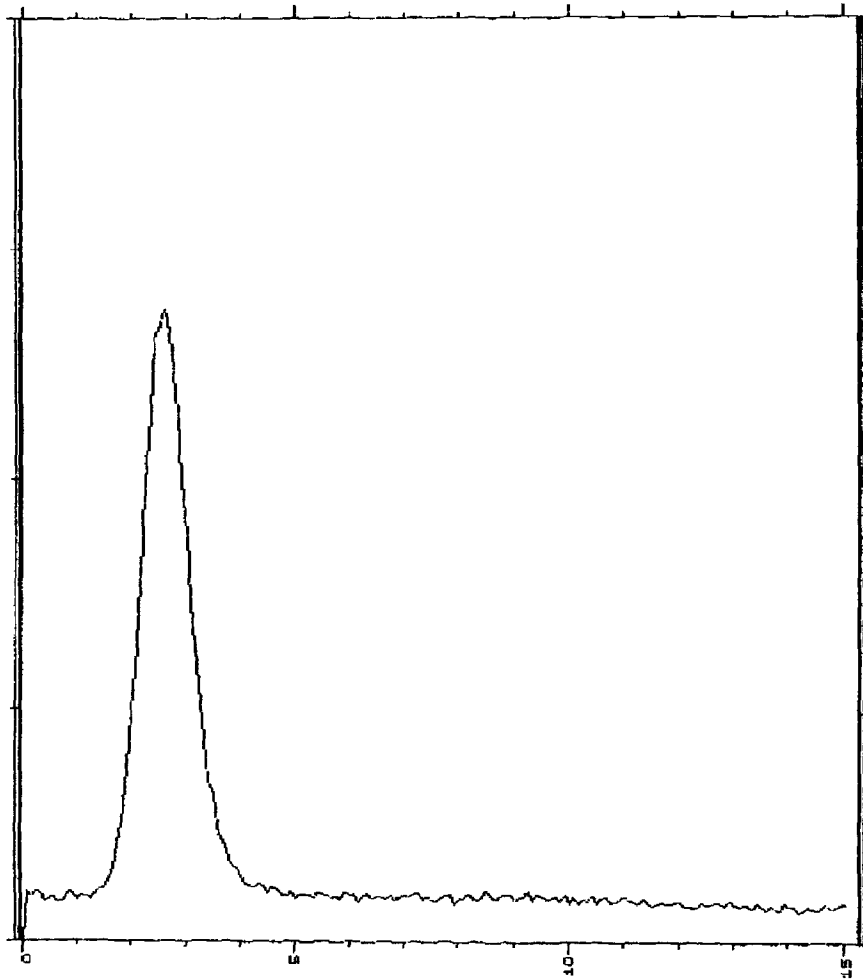


Figura 6. Cromatograma do $^{153}\text{SmCl}_3$ determinado por HPLC. Coluna: resina Aminex A-27. Fase móvel: acetato de sódio 0,85 M. Vazão: 2 mL / minuto. Eixo x: Tempo (minutos) e Eixo y: Atividade (0 - 20000 cpm).



**Figura 7. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm – EDTMP determinado por HPLC .
Coluna: resina Aminex A-27. Fase móvel: acetato de sódio 0,85 M. Vazão: 2 mL /
minuto. Eixo x: Tempo (minutos) e Eixo y: Atividade (0 - 20000 cpm).**

4.2.2 Estudos Comparativos dos Processos Comumente Utilizados para Determinação dos Teores de Marcação do Complexo.

Foram realizados com o ^{153}Sm – EDTMP preparado em $\text{RM} = 20$ e com o ligante em concentrações 0,1; 0,05; 0,025 e 0,01 M.

4.2.2.1 Avaliação por Resina Sephadex C-25

A retenção do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$ na resina esteve na faixa de 99,94 a 99,99%; praticamente 100% do samário nessas duas formas químicas ficaram retidos, mesmo com a passagem de um volume grande (100 mL) de eluente. O complexo foi eluído quantitativamente com cerca de 38 – 40 mL de solução fisiológica.

A Figura 8 mostra uma curva representativa da eluição do ^{153}Sm – EDTMP, válida para todas as situações de RM e CL estudadas.

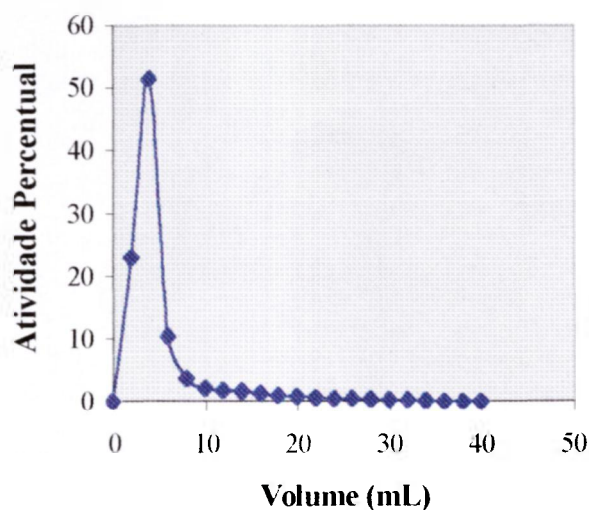


Figura 8. Curva de eluição do ^{153}Sm – EDTMP determinada por resina Sephadex C-25. Eluente: NaCl 0,9%. Vazão: 1,5 – 2,0 mL/minuto.

4.2.2.2 Avaliação por TLC – SG

Para a separação do par $^{153}\text{SmCl}_3$ / ^{153}Sm – EDTMP foi experimentada a mistura de solventes, NH_4OH / metanol / água nas proporções volumétricas:

a) 0,2 : 2 : 4

b) 0,5 : 2 : 4

c) 1 : 2 : 4

A mistura na proporção 1 : 2 : 4 foi escolhida, pois permitiu melhor separação desse par radioquímico. O $^{153}\text{Sm}^{3+}$ livre precipitou na origem como $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$, apresentando $R_f = 0$, enquanto o complexo apresentou R_f na faixa de 0,85 a 0,90.

Na Figura 9 são mostrados os cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do complexo.

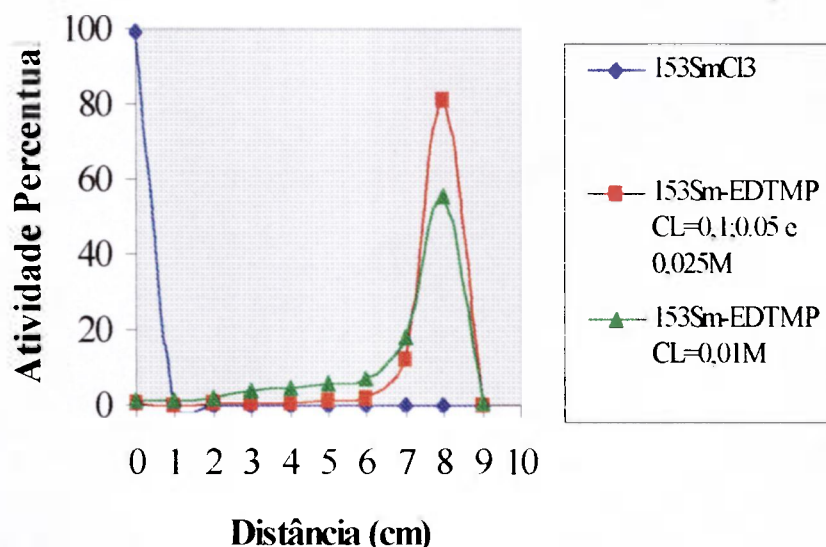


Figura 9. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo ^{153}Sm – EDTMP, obtido em $\text{RM} = 20$, determinados por TLC – SG. Solvente: NH_4OH / metanol / água 1:2:4 v/v/v.

4.2.2.3 Avaliação por Cromatografia em Papel

O $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre precipitou na origem com a mistura de solventes pré-estabelecida (NH_4OH / metanol / água 0,2 : 2 : 4 v/v/v), $R_f = 0$ e o complexo apresentou $R_f = 0,95$ para $\text{CL} = 0,1$ e $0,05$ M e $R_f = 0,85$ para $\text{CL} = 0,025$ e $0,01$ M.

Na Figura 10 são mostrados os cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e dos complexos obtidos nas quatro concentrações estabelecidas para o ligante.

4.2.2.4 Comparação dos Teores de Marcação

Na Tabela IV, são apresentados os teores de marcação do ^{153}Sm - EDTMP, determinados pelos três processos, para o complexo obtido em $\text{RM} = 20$, nas quatro concentrações do ligante.

Em função dos resultados expostos nessa tabela, que apresentaram maiores diferenças nos valores obtidos para o complexo, determinados por papel ($\text{CL} = 0,025$ M e $0,01$ M) e por TLC – SG ($\text{CL} = 0,01$ M), os estudos subsequentes com o complexo ^{153}Sm – EDTMP foram realizados somente com resina Sephadex C-25. As determinações por TLC – SG e papel só foram retomadas nos estudos com os outros complexos.

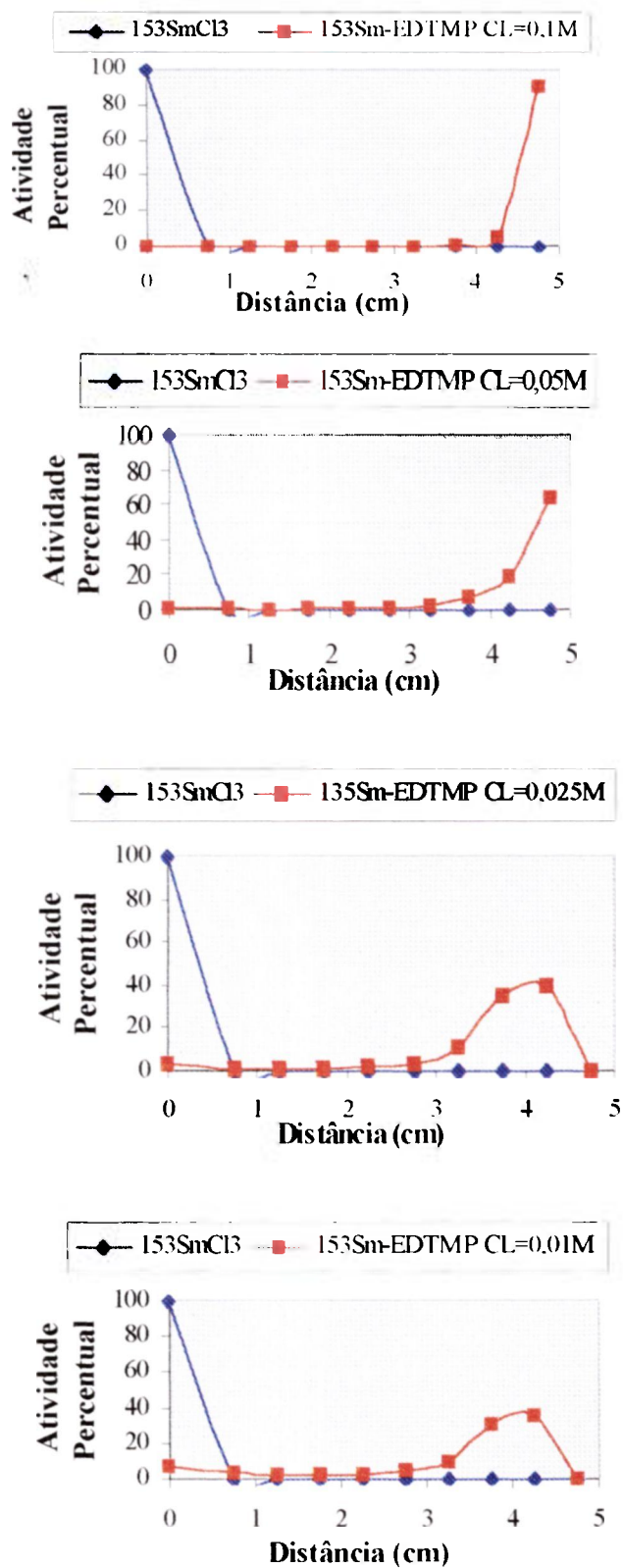


Figura 10. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do complexo $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ obtido em RM = 20, determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM. Solvente: $\text{NH}_4\text{OH} / \text{metanol} / \text{água}$ 0,2:2:4 v/v/v.

4.2.3 Influência do Tempo de Incubação da Mistura Metal – Ligante e dos Parâmetros RM e CL nos Teores de Marcação do Complexo.

Esses estudos foram realizados nas seguintes situações de concentração:

- ◆ RM = 20, CL = 0,1 M;
- ◆ RM = 20, CL = 0,01 M;
- ◆ RM = 4, CL = 0,1 M;
- ◆ RM = 4, CL = 0,01 M.

As avaliações, nesses estudos, foram realizadas em duplicata, pois o uso de uma terceira coluna inviabilizaria os experimentos em tempos de incubação de 30 e 60 segundos. Esses experimentos foram realizados na seguinte seqüência de operações:

- a) misturar metal e ligante, nas proporções estabelecidas, disparando-se o cronômetro;
- b) transferir 100 μL da mistura para cada coluna, observando-se o valor do TI estabelecido;
- c) determinar a atividade de cada coluna;
- d) eluir as colunas e
- e) calcular os rendimentos, segundo o procedimento estabelecido.

Tabela IV. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - EDTMP obtido em RM = 20, determinados por três processos. Valores em percentagens.

Concetração do Ligante (M)	Experimento n°	Teores de Marcação		
		Sephadex C-25	TLC - SG	Papel
0,1	1	99,71	99,32	99,34
	2	99,52	99,72	99,49
	3	99,70	99,49	99,28
	4	99,65	99,30	98,92
	5	99,76	99,84	99,00
	\bar{x}	99,67	99,53	99,21
	sd	0,09	0,24	0,24
	cv	0,09	0,24	0,24
0,05	1	99,74	99,76	98,82
	2	99,68	99,59	98,87
	3	99,78	99,80	99,39
	4	99,72	99,76	98,36
	5	99,73	99,68	98,29
	\bar{x}	99,73	99,72	98,75
	sd	0,04	0,08	0,45
	cv	0,04	0,08	0,45
0,025	1	99,64	99,17	96,81
	2	99,76	99,14	97,94
	3	99,83	99,51	97,15
	4	99,78	99,61	96,59
	5	99,80	99,73	95,50
	\bar{x}	99,76	99,43	96,80
	sd	0,07	0,26	0,89
	cv	0,07	0,26	0,92
0,01	1	99,79	99,39	90,74
	2	99,77	99,19	87,95
	3	99,66	99,25	87,34
	4	99,65	97,76	90,53
	5	99,75	98,16	89,80
	\bar{x}	99,72	98,75	89,27
	sd	0,06	0,74	1,54
	cv	0,06	0,75	1,73

Para a realização desses experimentos, considerou-se que:

- a) o TI foi o intervalo decorrido entre o momento da mistura e momento da colocação das amostras na resina;
- b) a resina Sephadex C-25 possui alta capacidade de retenção (4 – 5 meq / g de resina seca) e todo o samário iônico presente foi instantaneamente fixado pela resina;
- c) para um TI nominal de 30 segundo, o TI real variou de ± 5 segundos, para o TI nominal de 60 segundos, o TI real variou de ± 10 segundos e para valores de TI superiores, a variação foi de ± 15 segundos;
- d) o tempo máximo decorrido entre o momento do carregamento das colunas e o início da eluição (tempo de espera) foi mantido inferior a 2 minutos.

Em função dos resultados obtidos nesses estudos, o tempo de espera de, no máximo 2 minutos, foi mantido para todos os experimentos subsequentes com o $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ e com os outros complexos de ^{153}Sm .

Na Tabela V são apresentados os teores de marcação obtidos para o $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$, nas quatro situações estudadas. Para as situações em que foram atingidos teores maiores que 99% em 30 segundos (RM =20, CL = 0,1 M e RM =4, CL = 0,1 M) não se realizaram experimentos em valores de TI mais altos.

Em função dos resultados obtidos nesses experimentos, o TI foi fixado em 30 minutos para todos os experimentos subsequentes com o $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ e com os

outros complexos do ^{153}Sm .

4.2.4 Obtenção do Complexo em Razões Molares Muito Baixas

Esses estudos foram realizados nas seguintes situações:

- ◆ RM = 3, CL = 0,05 M;

- ◆ RM = 3, CL = 0,01 M;

- ◆ RM = 2, CL = 0,05 M;

- ◆ RM = 2, CL = 0,01 M;

- ◆ RM = 1, CL = 0,025 M;

- ◆ RM = 1, CL = 0,01 M;

Tabela V. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm – EDTMP em função do tempo de incubação, determinados por Resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Situação	Exp. n°	Teores de Marcação						
		30 s	1 min	2 min	10 min	20 min	30 min	2 h
RM = 20 CL = 0,1 M	1	99,80						
	2	99,71						
	3	99,56						
	4	99,77	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	5	99,54						
	\bar{x}	99,69						
	sd	0,11						
	cv	0,11						
RM = 20 CL = 0,01 M	1	94,40	95,84	97,08	97,77	97,62	99,79	
	2	93,79	95,18	96,65	98,06	98,93	99,77	
	3	94,29	96,40	93,65	97,97	99,21	99,66	
	4	93,11	96,61	95,22	97,55	98,87	99,65	ND
	5	95,22	95,23	96,84	96,98	98,84	99,75	
	\bar{x}	94,29	95,85	96,49	97,67	98,73	99,72	
	sd	0,85	0,65	0,60	0,43	0,63	0,06	
	cv	0,90	0,68	0,62	0,44	0,64	0,06	
RM = 4 CL = 0,1 M	1	99,74						
	2	99,68						
	3	99,48						
	4	99,62	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	5	99,70						
	\bar{x}	99,64						
	sd	0,10						
	cv	0,10						
RM = 4 CL = 0,01 M	1	95,49	95,65	94,64	95,16		94,52	95,21
	2	94,83	95,58	93,81	95,86		94,22	94,28
	3	95,55	93,90	95,69	95,28		93,98	94,85
	4	92,99	94,01	94,33	94,47	ND	95,89	93,25
	5	95,21	94,24	94,56	93,84		94,56	94,92
	\bar{x}	94,83	94,62	94,61	94,92		94,63	94,50
	sd	1,08	0,80	0,69	0,70		0,74	0,77
	cv	1,14	0,85	0,73	0,74		0,78	0,81

Observação: ND = Não determinado.

Os teores de marcação do complexo, encontrados para essas situações são mostrados na Tabela VI.

Tabela VI. Teores de marcação do ^{153}Sm – EDTMP obtido em razões molares muito baixas, determinados por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Exp. n ^o	Teores de Marcação					
	RM=3 CL (M)		RM=2 CL (M)		RM=1 CL (M)	
	0,05	0,01	0,05	0,01	0,025	0,01
1	95,67	90,36	94,32	84,84	89,57	74,97
2	95,77	88,96	95,98	89,05	87,91	74,12
3	96,10	91,58	94,75	87,10	86,22	73,52
4	96,83	88,25	94,69	86,57	88,25	78,14
5	95,22	90,14	95,95	87,16	88,42	77,54
\bar{x}	95,92	89,86	95,14	86,94	88,07	75,66
sd	0,60	1,29	0,77	1,51	1,21	2,07
cv	0,63	1,44	0,81	1,74	1,37	2,74

4.2.5 Estudos Sobre a Estabilidade “In Vitro”

O complexo foi preparado em duas situações de concentração: RM = 20, CL = 0,1 M e RM = 4 e CL = 0,01 M. Os resultados estão apresentados na Tabela VII.

Para o complexo obtido em RM = 20 e CL = 0,1 M, considerou-se a faixa de valores definida por $99,67 \pm 0,09\%$, apresentada na Tabela IV. Para o complexo em RM = 4 e CL = 0,01 M, utilizou-se a faixa definida por $94,63 \pm 0,74\%$, mostrada na Tabela V, referente ao TI de 30 minutos.

Tabela VII. Estabilidade “In vitro” do complexo ^{153}Sm -EDTMP, obtido em baixas concentrações radioativas. Avaliação por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Situação de Concentração	$\bar{x} \pm \text{sd}$ Estabelecidos	Faixa de Flutuação	Amostra n°	Teores Observados			
				1° d	2° d	4° d	7° d
RM = 20 Cl = 0,1 M	99,67	99,58	1	99,67	99,47	99,58	99,63
	\pm 0,09	a 99,76	2	99,58	99,72	99,54	99,61
			3	99,70	99,65	99,71	99,74
RM = 4 Cl = 0,01 M	94,63	93,89	1	95,04	94,22	94,13	94,55
	\pm 0,74	a 95,37	2	94,52	95,41	94,68	94,37
			3	94,62	94,89	95,17	94,30

4.2.6 Estudos Sobre a Degradação do Complexo obtido em Altas Concentrações Radioativas, em função da Temperatura de Armazenamento

Foram coletadas amostras do complexo produzido no IPEN-CNEN/SP, para uso médico, durante cinco semanas alternadas. Em cada semana foram coletados cinco frascos, cada um com 1 mL do complexo, armazenados do seguinte modo:

- a) 1 frasco deixado em capela do laboratório, em temperatura ambiente, no período variando de 18 a 27°C;
- b) 1 frasco colocado em estufa, com temperatura mantida na faixa de 45 - 50°C;

c) 3 frascos estocados em gelo seco (-78,5°C).

As determinações foram realizadas por resina Sephadex C-25, em duplicata, no 1º dia (cerca de 3 horas, após o final das produções) e no 2º, 3º e 6º dias, contados a partir do dia de produção. O complexo, para fins médicos, só é utilizado até, no máximo, 48 horas decorridas desde o final das produções (3º dia).

As amostras deixadas em temperatura ambiente e em estufa foram lacradas após a retirada das alíquotas, para evitar que o complexo secasse. As alíquotas das amostras aquecidas foram deixadas atingir a temperatura ambiente, antes de serem avaliadas. As amostras mantidas em gelo seco foram previamente descongeladas, deixadas atingir a temperatura ambiente e, após a retirada das alíquotas, descartadas. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela VIII.

Tabela VIII. Teores de marcação do ¹⁵³Sm-EDTMP, obtido em altas concentrações radioativas, em função da temperatura de armazenamento, determinados por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Teores de Marcação										
Prod. N°	1º d	T. Ambiente(18-27°C)			Estufa (45-50°C)			Gelo Seco (-78,5°C)		
		2º d	3º d	6º d	2º d	3º d	6º d	2º d	3º d	6º d
1	98,60	96,39	92,71	97,89	92,49	93,08	99,14	97,70	96,42	99,28
2	98,37	95,71	91,48	98,69	93,28	88,67	98,79	97,12	97,86	99,22
3	98,51	96,90	95,09	98,18	93,64	91,47	99,05	98,00	97,26	98,13
4	98,26	96,41	92,78	97,27	94,85	90,58	98,77	97,45	98,55	99,05
5	99,44	98,48	96,28	97,04	97,36	96,53	98,68	98,80	98,25	98,58
\bar{x}	98,64	96,78	93,67	97,81	94,32	92,07	98,89	97,81	97,67	98,85
sd	0,47	1,04	1,96	0,67	1,90	2,96	0,20	0,64	0,85	0,49
cv	0,48	1,07	2,09	0,69	2,01	3,21	0,20	0,65	0,85	0,50

4.3 COMPLEXO ^{153}Sm -HEDP

A formação desse complexo foi estudada em duas situações de concentração: RM = 50, CL = 0,25M e RM = 10, CL = 0,025M. O valor superior de CL = 0,25 M foi estabelecido a partir das observações de Goeckeler¹⁶, com o complexo obtido com aquecimento. O autor sugeriu essa concentração do ligante para se obter os mais altos teores de marcação.

Entretanto, Goeckeler fixou a concentração do metal em 3×10^{-4} M, o que representou uma RM extremamente alta: 833.

Neste trabalho, optou-se pela RM = 50, para a 1ª situação, mantendo-se aquela concentração do ligante (0,25 M). Para a 2ª situação, estabeleceu-se uma RM cinco vezes menor (10) e, um valor de CL dez vezes menor (0,025 M).

As relações: RM (situação 1)/RM (situação 2) = 5 e CL (situação 1) / CL (situação 2) = 10 foram mantidas, também, nos estudos com os complexos ^{153}Sm – NTMP, ^{153}Sm – DTPMP e ^{153}Sm – HDTMP.

4.3.1 Avaliação do Complexo por HPLC

As amostras do complexo para avaliação por HPLC foram preparadas em RM = 50 e CL = 0,25 M. A Figura 11 mostra um cromatograma representativo do ^{153}Sm – HEDP. O complexo formou-se com alta percentagem de marcação, em um único tipo, com pico de atividade máxima em torno de 1 minuto e 20 segundos.

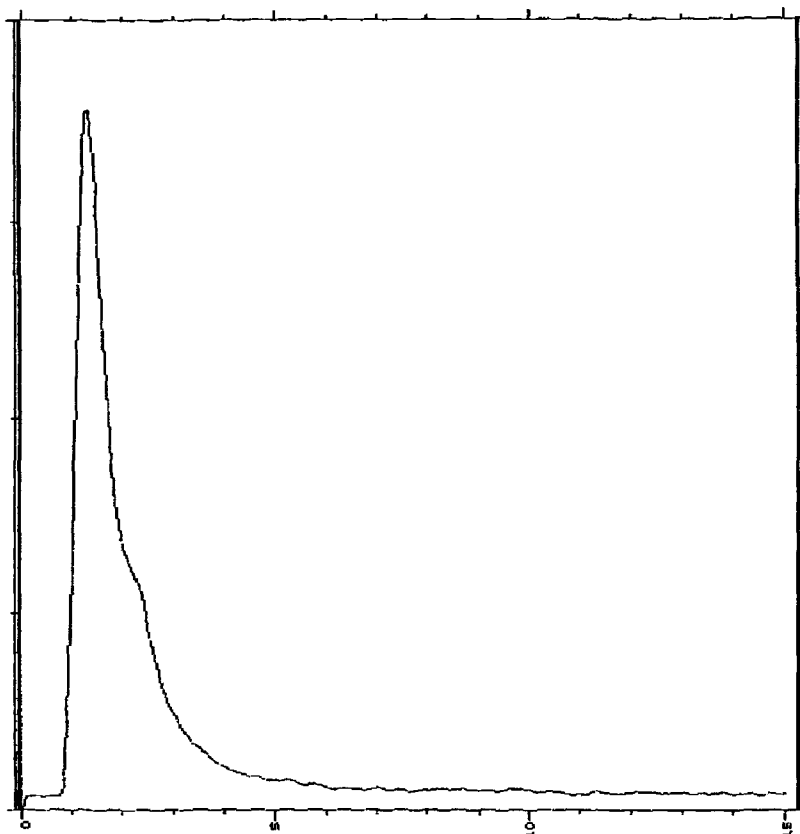


Figura 11. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm – HEDP determinado por HPLC. Coluna: resina Aminex A-27. Fase móvel: acetato de sódio 0,85 M. Vazão: 2 mL / minuto. Eixo x: Tempo (minutos) e Eixo y: Atividade (0 - 25000 cpm).

4.3.2 Avaliação do Complexo por Resina Sephadex C-25

O complexo foi eluído, quantitativamente, com cerca de 34 – 36 mL de solução fisiológica. A Figura 12 mostra uma curva de eluição do complexo, válida para as duas situações de concentração.

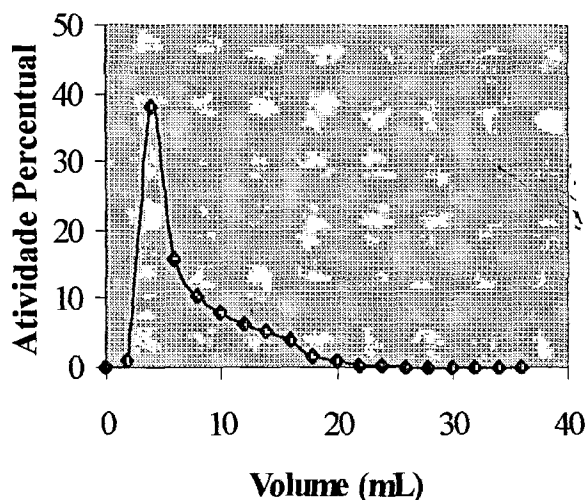


Figura 12. Curva de eluição do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{HEDP}$ determinada por resina Sephadex C-25. Eluente: NaCl 0,9%. Vazão: 1,5 – 2,0 mL/min.

Os teores de marcação do complexo obtido, nas duas situações, são apresentados na Tabela IX.

Tabela IX. Teores de marcação do complexo $^{153}\text{Sm} - \text{HEDP}$, determinados por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Exp. n ^o	Teores de Marcação	
	RM = 50, CL = 0,25M	RM = 10, CL = 0,025M
1	98,30	84,04
2	98,15	86,47
3	97,35	87,30
4	98,38	91,37
5	98,13	91,43
\bar{x}	98,06	88,12
sd	0,41	3,22
cv	0,42	3,65

4.3.3 Avaliação do Complexo por TLC – SG

A separação do par $^{153}\text{SmCl}_3 / ^{153}\text{Sm} - \text{HEDP}$ foi investigada utilizando-se a mistura de solventes $\text{NH}_4\text{OH} / \text{metanol} / \text{água}$, nas proporções volumétricas de 0,2:2:4; 0,5:2:4 e 1:2:4. Experimentou-se, também, NH_4OH 0,75; 1 e 2 N.

A separação só ocorreu para o complexo obtido em $\text{RM} = 50$ e $\text{CL} = 0,25\text{M}$, usando-se NH_4OH 1 N; sendo os cromatogramas, neste caso, desenvolvidos em cerca de 40 minutos. O $^{153}\text{Sm}^{3+}$ livre precipitou na origem como $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$, com $R_f = 0$ e o complexo apresentou R_f na faixa de 0,75 – 0,80. A Figura 13 mostra os cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do $^{153}\text{Sm} - \text{HEDP}$ obtidos por TLC – SG. Na Tabela X são apresentados os teores de marcação determinados.

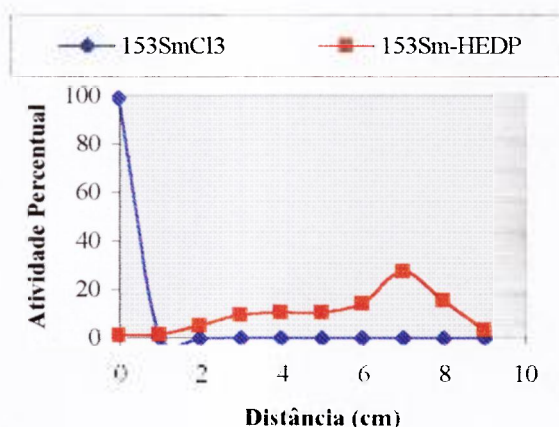


Figura 13. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do $^{153}\text{Sm} - \text{HEDP}$ obtido em $\text{RM} = 50$ e $\text{CL} = 0,25\text{ M}$, determinados por TLC – SG. Solvente: NH_4OH 1 N.

Tabela X. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm – HEDP, obtido em RM = 50 e CL = 0,25 M, determinados por TLC – SG. Valores em percentagens.

Experimento n ^o	Teores de Marcação
1	94,54
2	97,32
3	97,26
4	97,16
5	97,04
\bar{x}	96,66
sd	1,19
cv	1,23

4.3.4 Avaliação do Complexo por Cromatografia em Papel

A separação do par $^{153}\text{SmCl}_3 / ^{153}\text{Sm}$ – HEDP foi estudada experimentando-se as seguintes misturas de solventes: NH_4OH / metanol / água, nas proporções volumétricas de 0,2:2:4; 0,5:2:4 e 1:2:4 e NH_4OH / etanol / água, na proporção volumétrica de 0,2:2:4. Foi também utilizado NH_4OH 0,5, 1 e 2 N.

Para o complexo em RM = 50 e CL = 0,25 M, a solução de NH_4OH 1 N separou melhor o $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre do complexo. Para o complexo em RM = 10 e CL = 0,025, a melhor separação ocorreu usando-se NH_4OH 0,5 N.

Em ambas as situações o $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre precipitou na origem como $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$, apresentando $R_f = 0$. O complexo obtido em RM e CL altas apresentou $R_f = 0,95$ e em RM e CL baixas $R_f = 0,85$. Os cromatogramas do complexo obtido nas duas situações foram desenvolvidos em apenas 9 – 11 minutos, com os solventes NH_4OH 1 N (RM e CL altas) e NH_4OH 0,5 N (RM e CL baixas).

A figura 14 mostra o cromatograma do $^{153}\text{SmCl}_3$ e os do complexo nas duas situações de concentração. Na Tabela XI são apresentados os teores de marcação obtidos.

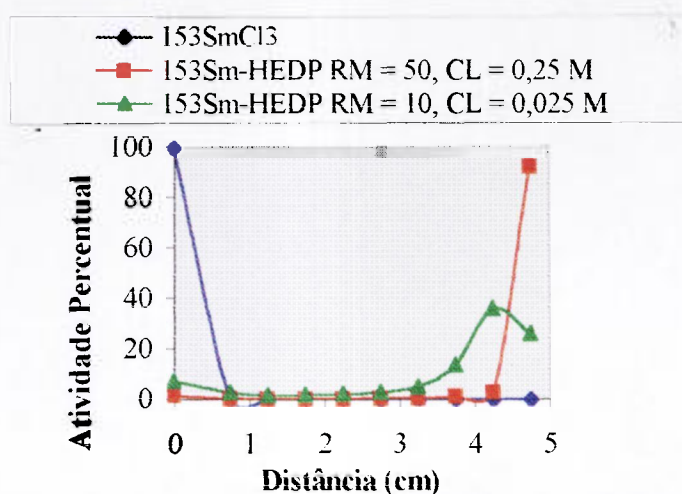


Figura 14. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{HEDP}$ determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM. Solvente: NH_4OH 1 N (RM = 50, CL = 0,25 M) e NH_4OH 0,5 N (RM = 10, CL = 0,025 M).

Tabela XI. Teores de marcação do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{HEDP}$ determinados por cromatografia em papel. Valores em percentagens.

Experimento nº	Teores de Marcação	
	RM = 50 e CL = 0,25 M	RM = 10 e CL = 0,025 M
1	97,13	87,73
2	98,07	89,05
3	98,38	89,75
4	97,18	93,16
5	96,38	89,02
\bar{x}	97,43	89,74
sd	0,80	2,05
cv	0,82	2,28

4.3.5 Estudos sobre a Estabilidade “In Vitro”

Foram preparadas três amostras do complexo obtido em RM = 50 e CL = 0,25 M e três amostras em RM = 10 e CL = 0,025 M.

As faixas de flutuação dos valores nas duas situações de concentração foram as definidas pelas médias apresentadas na Tabela IX: $98,06 \pm 0,41$ % para o complexo em RM = 50 e CL = 0,25 M e $88,12 \pm 3,22$ % para RM = 10 e CL = 0,025 M. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela XII.

Tabela XII. Estabilidade “In Vitro” do Complexo ^{153}Sm – HEDP. Avaliação por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Situação de Concentração	$\bar{x} \pm sd$ Estabelecidos	Faixa de Flutuação	Amostra nº	Teores de Marcação			
				1º d	2º d	4º d	7º d
RM = 50 CL = 0,25 M	98,06 ± 0,41	97,65 a 98,47	1	98,05	98,15	99,10	99,38
			2	98,12	98,24	99,21	99,36
			3	97,64	98,44	99,23	99,42
RM = 10 CL = 0,025 M	88,12 ± 3,22	84,90 a 91,34	1	88,76	87,95	90,14	91,63
			2	89,94	87,86	89,30	91,30
			3	87,52	88,19	90,45	89,36

4.4 Complexo ^{153}Sm – NTMP

Goeckeler¹⁶ verificou que o ^{153}Sm – NTMP, obtido com aquecimento, formava-se em maior percentagem, quando a concentração do ligante esteve próxima de 0,2 M. O autor fixou a concentração do metal, em 3×10^{-4} M, o que representou uma razão molar muito alta: 666. Neste trabalho, o complexo foi estudado em duas situações concentração: RM = 50 e CL = 0,25 M e RM = 10 e CL = 0,025 M, mantendo-se as relações estabelecidas no item 4.3.

4.4.1 Avaliação do Complexo por HPLC

As amostras do complexo foram preparadas em RM = 50 e CL = 0,25 M. O complexo foi obtido em altos teores de marcação, apresentando-se em dois tipos. Um, com pico de atividade máxima no tempo de retenção de cerca de 4 minutos e o outro, com pico de atividade máxima no tempo de retenção de cerca de 9 minutos. A Figura 15 mostra um cromatograma representativo do complexo ^{153}Sm – NTMP

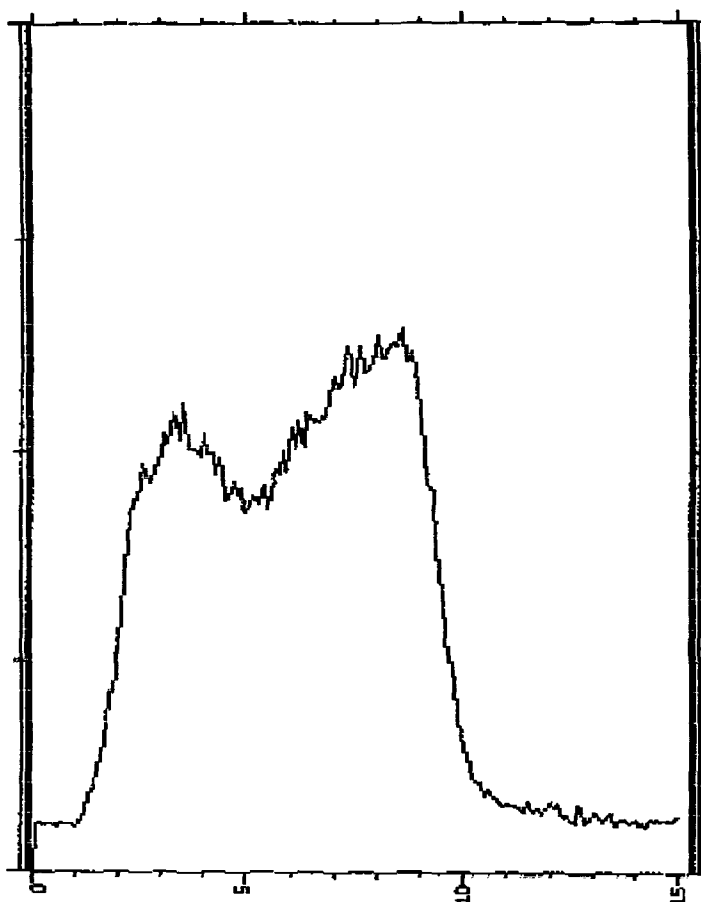


Figura 15. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm – NTMP determinado por HPLC. Coluna: resina Aminex A-27. Fase móvel: acetato de sódio 0,85 M. Vazão 2 mL / minuto. Eixo x: Tempo (minutos) e Eixo y: Atividade (0 - 10000 cpm).

4.4.2 Avaliação do Complexo por Resina Sephadex C-25

O complexo foi eluído, quantitativamente, com cerca de 32 – 34 mL de solução fisiológica. A Figura 16 mostra uma curva representativa da eluição do complexo, válida para as duas situações de concentração. Na Tabela XIII são apresentados os teores de marcação do complexo.

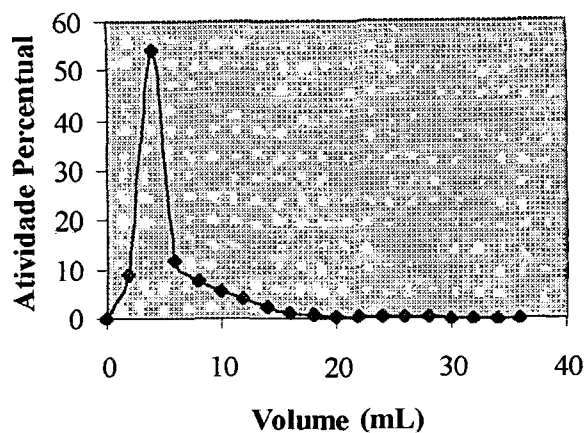


Figura 16. Curva de eluição do Complexo ^{153}Sm - NTMP determinada por resina Sephadex C-25. Eluente: NaCl 0,9%. Vazão: 1,5 - 2,0 mL/min.

Tabela XIII. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm - NTMP determinados por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Experimento n ^o	Teores de Marcação	
	RM = 50 e CL = 0,25 M	RM = 10 e CL = 0,025 M
1	98,53	70,89
2	98,01	75,14
3	98,12	71,84
4	98,32	70,52
5	98,38	72,85
\bar{x}	98,27	72,25
sd	0,21	1,85
cv	0,21	2,56

4.4.3 Avaliação do Complexo por TLC – SG

Para a separação do par $^{153}\text{SmCl}_3 / ^{153}\text{Sm} - \text{NTMP}$ foram experimentadas as seguintes misturas de solventes, em proporções volumétricas:

- ◆ $\text{NH}_4\text{OH} / \text{metanol} / \text{água}$ 1:2:4 e 2:2:4
- ◆ ácido acético / $\text{NH}_4\text{OH} / \text{metanol} / \text{água}$ 1:2:3:2, 1:3:3:2, 1:5:3:2, 1:5:5:2, 2:3:3:2 e 2:4:3:2
- ◆ ácido acético / $\text{NH}_4\text{OH} / \text{água}$ 1:2:2 e 1:3:2
- ◆ cloreto de sódio 0,9% / NH_4OH 10:1
- ◆ piridina / etanol / água 1:2:4

Nenhuma das misturas separou completamente as duas espécies radioquímicas, nas duas situações de RM e CL.

4.4.4 Avaliação do Complexo por Cromatografia em Papel

A mistura de solventes $\text{NH}_4\text{OH} / \text{metanol} / \text{água}$ na proporção volumétrica de 0,2:2:4 foi utilizada para separar o $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre do $^{153}\text{Sm} - \text{NTMP}$, nas duas situações de concentração.

O $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre, como já havia sido observado para essa mistura de solventes (item 4.2.2.3), apresentou $R_f = 0$. O complexo preparado em RM e CL altas apresentou $R_f = 0,95$ e em RM e CL baixas, o R_f foi de 0,75.

A Figura 17 mostra o cromatograma do $^{153}\text{SmCl}_3$ e os do complexo preparado nas duas situações de concentração. Na Tabela XIV são apresentados os teores de marcação.

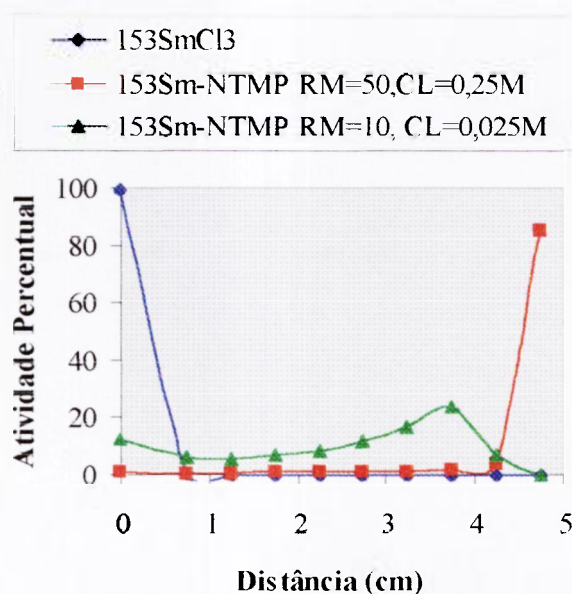


Figura 17. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{NTMP}$ determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM. Solvente: $\text{NH}_4\text{OH} / \text{metanol} / \text{água}$ 0,2:2:4 v/v/v.

Tabela XIV. Teores de marcação do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{NTMP}$ determinados por cromatografia em papel Whatman 3MM. Valores em percentagens.

Experimento nº	Teores de Marcação	
	RM = 50 e CL = 0,25 M	RM = 10 e CL = 0,025 M
1	98,25	83,33
2	97,68	78,93
3	97,59	80,28
4	97,94	83,71
5	98,21	78,02
\bar{x}	97,93	81,06
sd	0,30	2,83
cv	0,31	3,49

4.4.5 Estudos sobre a Estabilidade “In Vitro”

Foram preparadas três amostras do complexo obtido em RM = 50 e CL = 0,25 M e três amostras em RM = 10 e CL = 0,025 M. As faixas de flutuação dos valores, nas duas situações de concentração, foram as definidas pelas médias apresentadas na Tabela XIII: $98,27 \pm 0,21\%$ para o complexo em RM = 50 e CL = 0,25 M e $72,25 \pm 1,85\%$ para o complexo em RM = 10 e CL = 0,025 M. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela XV.

Tabela XV. Estabilidade “In Vitro” do Complexo ^{153}Sm – NTMP. Avaliação por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Situação de Concentração	$\bar{x} \pm sd$ Estabelecidos	Faixa de Flutuação	Amostra nº	Teores de Marcação			
				1º d	2º d	4º d	7º d
RM = 50 CL = 0,25 M	98,27 ± 0,21	98,06 a 98,48	1	98,04	98,14	98,07	98,35
			2	98,25	98,11	98,30	98,15
			3	98,07	98,16	98,43	98,17
RM = 10 CL = 0,025 M	72,25 ± 1,85	70,40 a 74,10	1	70,13	71,26	76,89	89,40
			2	72,98	72,39	77,26	92,28
			3	71,54	73,12	81,34	91,63

4.5 COMPLEXO ^{153}Sm – DTPMP

Goeckler¹⁶ verificou que, semelhante ao ^{153}Sm – EDTMP, o complexo ^{153}Sm – DTPMP, quando preparado com aquecimento, formava-se em altas percentagens, em concentrações do ligante da ordem de 0,01 M. Isso correspondia a uma RM de 33,3.

Neste trabalho, foram estabelecidas duas situações de concentração para o

estudo do ^{153}Sm - DTPMP: RM = 20 e CL = 0,1 M e RM = 4 e CL = 0,01 M.

4.5.1 Avaliação do Complexo por HPLC

As amostras do complexo foram preparadas em RM = 20 e CL = 0,1. O ^{153}Sm - DTPMP formou-se com altos teores de marcação, apresentando-se em um único tipo, com pico de atividade máxima em torno de 4 minutos e 20 segundos. A Figura 18 mostra um cromatograma representativo do complexo.



Figura 18. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm - DTPMP determinado por HPLC. Coluna: resina Aminex A-27. Fase móvel: acetato de sódio 0,85 M. Vazão: 2 mL / minuto. Eixo x: Tempo (minutos) e Eixo y: Atividade (0 - 10000 cpm).

4.5.2 Avaliação do Complexo por Resina Sephadex C-25

O complexo foi eluído, quantitativamente, com cerca de 34 – 36 mL de solução fisiológica. A Figura 19 mostra uma curva de eluição, válida para as duas situações de concentração. Na Tabela XVI são apresentados os teores de marcação .

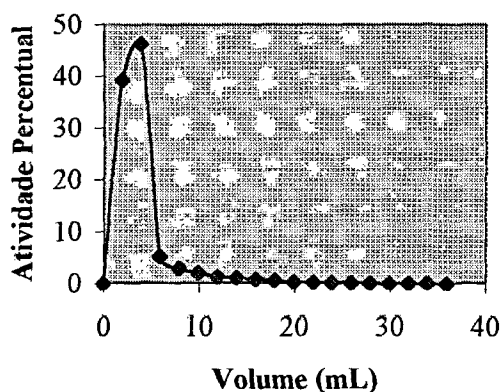


Figura 19. Curva de eluição do Complexo ^{153}Sm – DTPMP determinada por resina Sephadex C-25. Eluente: NaCl 0,9%. Vazão: 1,5 – 2,0 mL/minuto.

Tabela XVI. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm – DTPMP determinados por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Experimento n°	Teores de Marcação	
	RM = 20 e CL = 0,1 M	RM = 4 e CL = 0,01 M
1	99,11	93,28
2	99,63	96,35
3	99,54	96,12
4	99,61	95,89
5	99,87	96,02
\bar{x}	99,55	95,53
sd	0,28	1,27
cv	0,28	1,33

4.5.3 Avaliação do Complexo por TLC – SG

Foi utilizada a mistura de solventes NH_4OH / metanol / água na proporção volumétrica de 1:2:4, para separar o par $^{153}\text{SmCl}_3$ / $^{153}\text{Sm} - \text{DTPMP}$, nas duas situações de concentração do complexo. Para essa mistura, como foi visto no item 4.2.2.2, o $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre apresentou $R_f = 0$. O R_f do complexo variou entre 0,85 e 0,90 nas duas situações de concentração.

A Figura 20 mostra o cromatograma do $^{153}\text{SmCl}_3$ e os do $^{153}\text{Sm} - \text{DTPMP}$, nas duas situações de concentração. Na Tabela XVII são apresentados os teores de marcação determinados para o complexo.

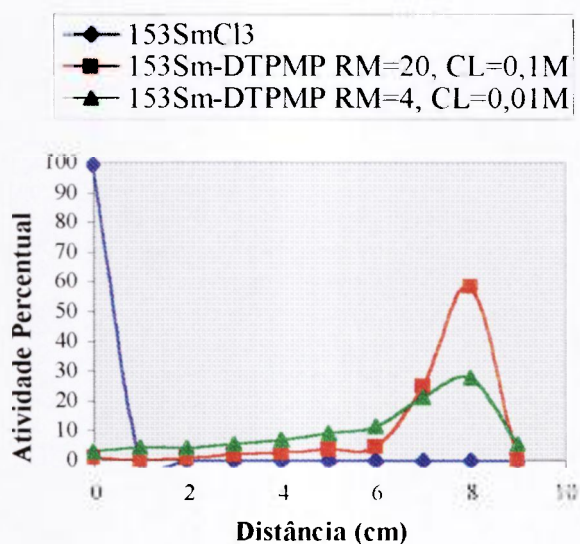


Figura 20. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{DTPMP}$ determinados por TLC – SG. Solvente: NH_4OH / metanol / água 1:2:4 v/v/v.

Tabela XVII. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm – DTPMP determinados por TLC - SG. Valores em percentagens.

Experimento n ^o	Teores de Marcação	
	RM = 20 e CL = 0,1 M	RM = 4 e CL = 0,01 M
1	97,74	93,86
2	97,89	94,78
3	98,86	93,79
4	99,11	91,52
5	99,16	94,06
\bar{x}	98,51	93,60
sd	0,67	1,23
cv	0,68	1,31

4.5.4 Avaliação do Complexo por Cromatografia em Papel

A mistura de solventes NH_4OH / metanol / água na proporção volumétrica de 0,2:2:4 separou o par $^{153}\text{SmCl}_3$ / ^{153}Sm – DTPMP, nas duas situações de concentração.

Para essa mistura (itens 4.2.2.3 e 4.4.4) o $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre apresentou $R_f = 0$. O complexo apresentou $R_f = 0,95$, preparado em RM = 20 e CL = 0,1 e $R_f = 0,75$ em RM = 4 e CL = 0,01M.

A Figura 21 mostra um cromatograma do $^{153}\text{SmCl}_3$ e os cromatogramas do complexo, determinados nas duas situações de concentração. Na Tabela XVIII são apresentados os teores de marcação do complexo.

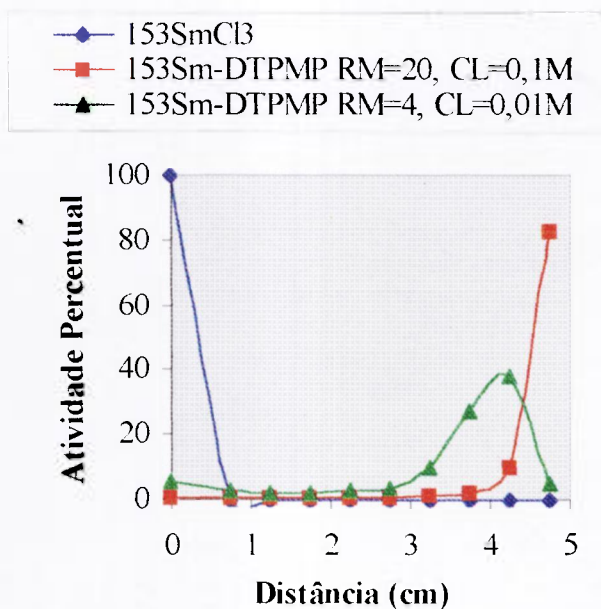


Figura 21. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{DTPMP}$ determinados por cromatografia em papel Whatman 3 MM. Solvente: NH_4OH / metanol / água 0,2:2:4 v/v/v

Tabela XVIII. Teores de marcação do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{DTPMP}$ determinados por cromatografia em papel Whatman 3 MM. Valores em percentagens.

Experimento nº	Teores de Marcação	
	RM = 20 e CL = 0,1 M	RM = 4 e CL = 0,01 M
1	98,46	88,25
2	98,47	84,50
3	98,69	91,77
4	99,12	91,11
5	99,33	91,98
\bar{x}	98,81	89,52
sd	0,39	3,18
cv	0,40	3,55

4.5.5 Estudos sobre a Estabilidade “In Vitro”

Para o ^{153}Sm – DTPMP, três amostras foram preparadas em $\text{RM} = 20$ e $\text{CL} = 0,1 \text{ M}$ e três amostras em $\text{RM} = 4$ e $\text{CL} = 0,01 \text{ M}$.

As faixas de flutuação dos teores de marcação do complexo, nas duas situações de concentração, foram definidas pelas médias apresentadas na Tabela XVI: $99,55 \pm 0,28\%$ para o complexo em $\text{RM} = 20$ e $\text{CL} = 0,1 \text{ M}$ e $95,53 \pm 1,27\%$ para o complexo em $\text{RM} = 4$ e $\text{CL} = 0,01 \text{ M}$. Os resultados são apresentados na Tabela XIX.

Tabela XIX. Estabilidade “In Vitro” do Complexo ^{153}Sm – DTPMP. Avaliação por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Situação de Concentração	$\bar{x} \pm \text{sd}$ Estabelecidos	Faixa de Flutuação	Amostra n°	Teores de Marcação			
				1° d	2° d	4° d	7° d
RM = 20 CL = 0,1 M	99,55 ± 0,28	99,27 a	1	99,71	99,75	99,67	99,67
			2	99,43	99,60	99,52	99,47
			3	99,64	99,76	99,68	99,56
RM = 4 CL = 0,01 M	95,53 ± 1,27	94,26 a	1	95,39	95,76	95,67	96,01
			2	95,18	96,17	96,13	94,84
			3	94,81	94,24	95,73	95,82

4.6 COMPLEXO ^{153}Sm – HDTMP

Na literatura consultada, não foram encontradas quaisquer informações sobre as condições de obtenção desse complexo. Assim, nestes estudos, foram estabelecidas as mesmas situações de concentração utilizadas para o ^{153}Sm – DTPMP: $\text{RM} = 20$ e $\text{CL} = 0,1 \text{ M}$ e $\text{RM} = 4$ e $\text{CL} = 0,01 \text{ M}$, sendo as marcações realizadas em temperatura ambiente e com aquecimento.

4.6.1 Avaliação do Complexo por HPLC

As amostras do complexo foram preparadas em $RM = 20$ e $CL = 0,1 M$, em temperatura ambiente e com aquecimento. O complexo formou-se com altos teores de marcação, tanto em temperatura ambiente quanto por aquecimento, apresentando-se em um único tipo, com o pico de atividade máxima no tempo de retenção de cerca de 1 minuto e 30 segundos. A Figura 22 mostra um cromatograma representativo válido para o complexo obtido em temperatura ambiente e para o obtido com aquecimento.

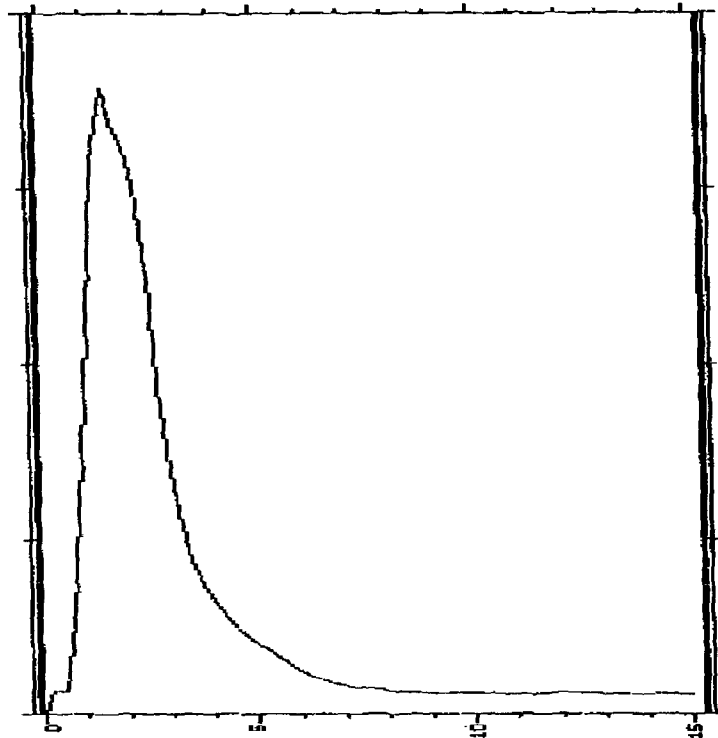


Figura 22. Cromatograma do Complexo ^{153}Sm – HDTMP determinado por HPLC. Coluna: resina Aminex A-27. Fase móvel: acetato de sódio 0,85 M. Vazão: 2 mL / minuto. Eixo x: Tempo (minutos) e Eixo y: Atividade (0 - 40000 cpm).

4.6.2 Avaliação do Complexo por Resina Sephadex C-25

O complexo foi eluído, quantitativamente, com cerca de 26 – 28 mL de solução fisiológica. A Figura 23 mostra uma curva de eluição válida para as quatro situações em que o complexo foi preparado. A Tabela XX apresenta os teores de marcação obtidos.

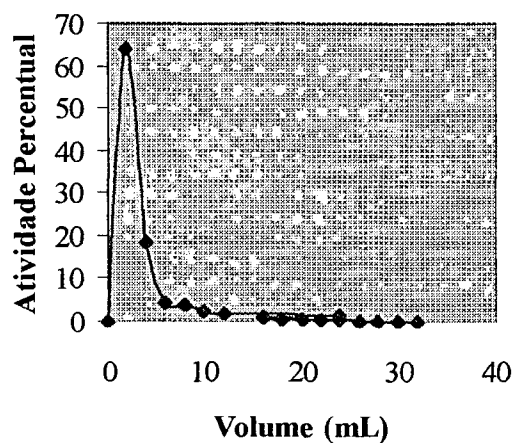


Figura 23. Curva de eluição do Complexo ^{153}Sm – HDTMP determinada por resina Sephadex C-25. Eluente: NaCl 0,9%. Vazão: 1,5 – 2,0 mL/minuto.

Tabela XX. Teores de marcação do Complexo ^{153}Sm – HDTMP determinados por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Experimento n ^o	Teores de Marcação			
	Temperatura Ambiente		Aquecimento 70 – 72 °C	
	RM=20, CL=0,1M	RM=4, CL=0,01M	RM=20, CL=0,1M	RM=4, CL=0,01M
1	97,94	73,33	98,25	86,03
2	97,11	74,82	98,79	88,02
3	97,67	73,51	98,59	87,76
4	97,87	79,79	97,88	87,27
5	98,01	75,06	97,94	88,63
\bar{x}	97,72	75,30	98,29	87,54
sd	0,36	2,62	0,40	0,98
cv	0,37	3,48	0,41	1,12

4.6.3 Avaliação do Complexo por TLC – SG

Para separar o par $^{153}\text{SmCl}_3 / ^{153}\text{Sm}$ – HDTMP foram experimentadas as seguintes misturas de solventes, em proporções volumétricas:

- ♦ NH_4OH / metanol / água 0,2:2:4, 0,5:2:4 e 1:2:4
- ♦ Ácido acético / NH_4OH / metanol / água 1:3:3:2
- ♦ NH_4OH 0,25, 0,5 e 1 N

Nenhuma dessas misturas conseguiu separar o complexo do samário livre, nas quatro situações em que foi preparado.

4.6.4 Avaliação do Complexo por Cromatografia em Papel

Foram experimentadas as seguintes misturas de solventes em proporções volumétricas:

- ◆ NH_4OH / metanol / água 0,1:2:4, 0,2:2:4 e 0,5:2:4
- ◆ Ácido acético / NH_4OH / metanol / água 1:3:3:2
- ◆ NH_4OH 0,25 e 0,5 M

A separação do par $^{153}\text{SmCl}_3$ / $^{153}\text{Sm} - \text{HDTMP}$ foi conseguida, somente para o complexo em $\text{RM} = 20$ e $\text{CL} = 0,1$ M, utilizando-se NH_4OH 0,25 M. O $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre precipitou na origem como $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$, apresentando $R_f = 0$, o complexo apresentou $R_f = 0,95$. Os cromatogramas foram desenvolvidos em cerca de 8 – 10 minutos.

A Figura 24 mostra o cromatograma do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do $^{153}\text{Sm} - \text{HDTMP}$, válido para o complexo obtido em temperatura ambiente e com aquecimento. Na Tabela XXI são apresentados os teores de marcação obtidos.

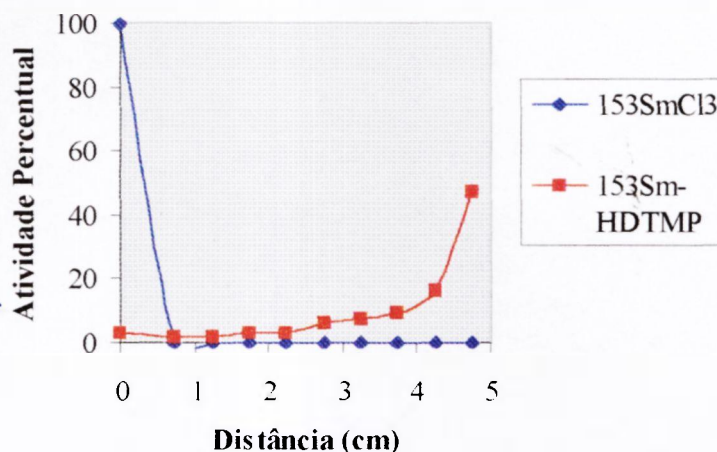


Figura 24. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{HDTMP}$, obtido em $\text{RM} = 20$ e $\text{CL} = 0,1 \text{ M}$ determinados por cromatografia em papel Whatman 3 MM. Solvente: $\text{NH}_4\text{OH} 0,25 \text{ N}$.

Tabela XXI. Teores de marcação do Complexo $^{153}\text{Sm} - \text{HDTMP}$, obtido em $\text{RM} = 20$ e $\text{CL} = 0,1 \text{ M}$, determinados por cromatografia em papel Whatman 3 MM. Valores em percentagens.

Experimento nº	Teores de Marcação	
	Temperatura Ambiente	Aquecimento $70 - 72^\circ\text{C}$
1	94,52	94,18
2	94,05	94,52
3	94,92	93,43
4	95,57	93,70
5	93,31	93,19
\bar{x}	94,47	93,80
sd	0,86	0,54
cv	0,92	0,57

4.6.5 Estudos sobre a Estabilidade “In Vitro”

Para o ^{153}Sm – HDTMP, três amostras foram preparadas para cada situação:

- ◆ RM = 20 e CL = 0,1 M, em temperatura ambiente;
- ◆ RM = 4 e CL = 0,01 M, em temperatura ambiente;
- ◆ RM = 20 e CL = 0,1 M, com aquecimento a 70 –72°C;
- ◆ RM = 4 e CL = 0,01 M, com aquecimento a 70 –72°C.

As faixas de flutuação dos teores foram definidas pelas médias apresentadas na Tabela XX: $97,72 \pm 0,36\%$ (RM = 20 e CL = 0,1 M), $75,30 \pm 2,62\%$ (RM = 4 e CL = 0,01 M), em temperatura ambiente e $98,29 \pm 0,40\%$ (RM = 20 e CL = 0,1 M), $87,54 \pm 0,98\%$ (RM = 4 e CL = 0,01 M), com aquecimento. Os resultados são apresentados na Tabela XXII.

Tabela XXII. Estabilidade “In Vitro” do Complexo ^{153}Sm – HDTMP. Avaliação por resina Sephadex C-25. Valores em percentagens.

Situação de Concentração	$\bar{x} \pm sd$ Estabelecido	Faixa de Flutuação	Amostra nº	Teores de Marcação			
				1º d	2º d	4º d	7º d
RM = 20, CL = 0,1 M T. Ambiente	97,72 ± 0,36	97,36 a 98,08	1 2 3	97,78 97,46 97,52	98,74 98,73 98,69	98,78 98,82 98,92	99,16 99,01 99,07
RM = 4, CL = 0,01 M T. Ambiente	75,30 ± 2,62	72,68 a 77,92	1 2 3	77,13 75,21 76,39	91,54 92,57 92,47	92,93 93,25 94,69	94,98 95,78 96,16
RM = 20, CL = 0,1 M Aquecimento	98,29 ± 0,40	97,89 a 98,69	1 2 3	98,63 98,69 98,21	98,90 99,14 98,95	99,02 99,27 99,08	99,05 99,04 99,12
RM = 4, CL = 0,01 M Aquecimento	87,54 ± 0,98	86,56 a 88,52	1 2 3	88,72 88,32 88,73	93,05 93,73 92,08	93,55 93,85 94,82	95,57 95,77 96,28

4.6.6 Distribuição Biológica do ^{153}Sm – HDTMP

O complexo obtido inicialmente em RM = 20 e CL = 0,1 M com aquecimento, foi diluído com solução fisiológica na proporção 1:5, conforme exigiram os ensaios de toxicidade. O teor de marcação do complexo, determinado por resina, após a diluição apresentou média de 97,46%.

O complexo mostrou pequena captação pelo sistema ósseo, depositando-se, preferencialmente, no fígado. Na Tabela XXIII é apresentada a distribuição biológica do complexo em camundongos.

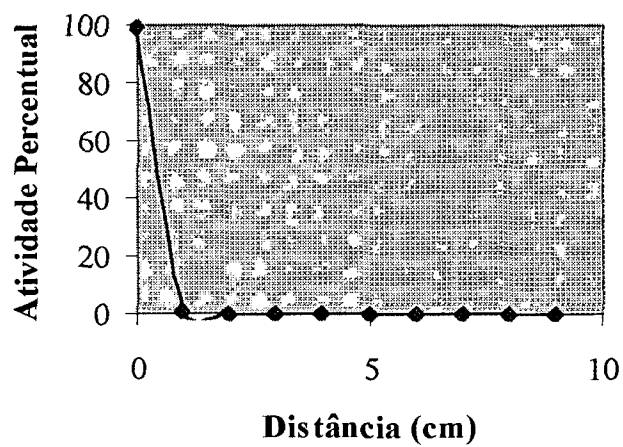
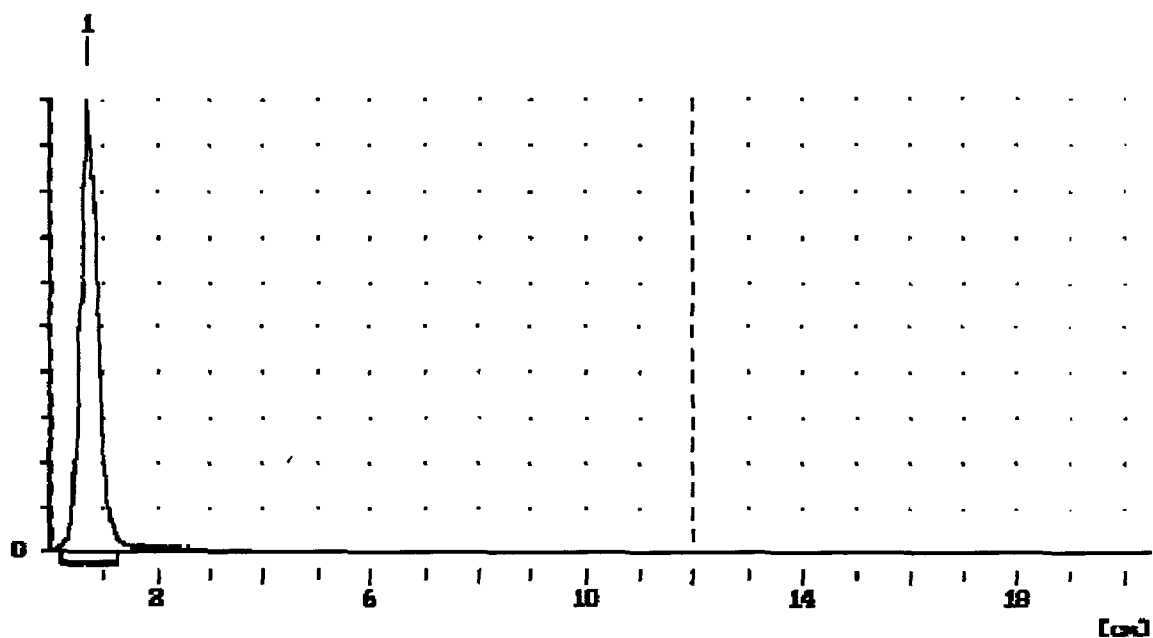


Figura 25. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ determinados por TLC - SG. Solvente: NH_4OH / metanol / água 1:2:4 v/v/v. Em cima: obtido em radiocromatógrafo, em baixo: obtido pelo sistema de corte das fitas.

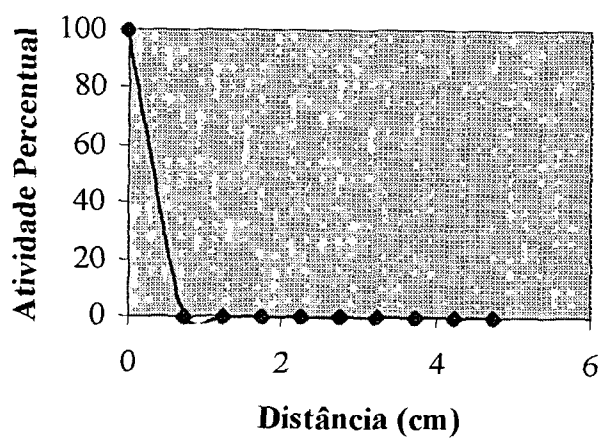
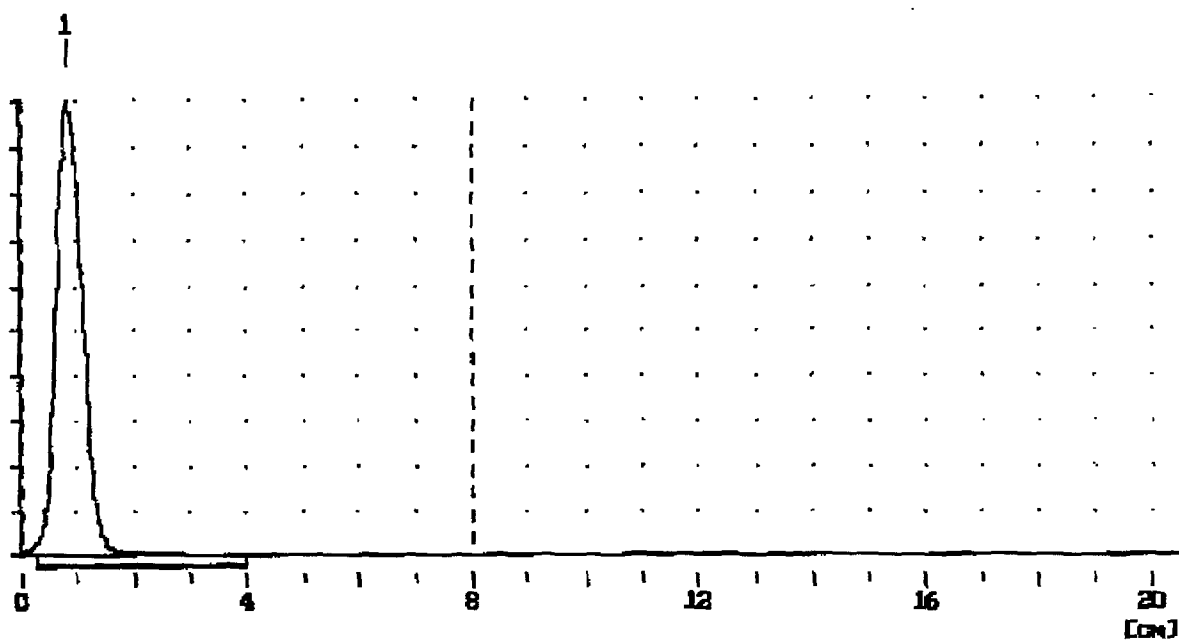


Figura 26. Cromatogramas do $^{153}\text{SmCl}_3$ determinados por cromatografia em papel Whatman 3 MM. Solvente: NH_4OH / metanol / água 0,2:2:4 v/v/v. Em cima: obtido em radiocromatógrafo, em baixo: obtido pelo sistema de corte das fitas.

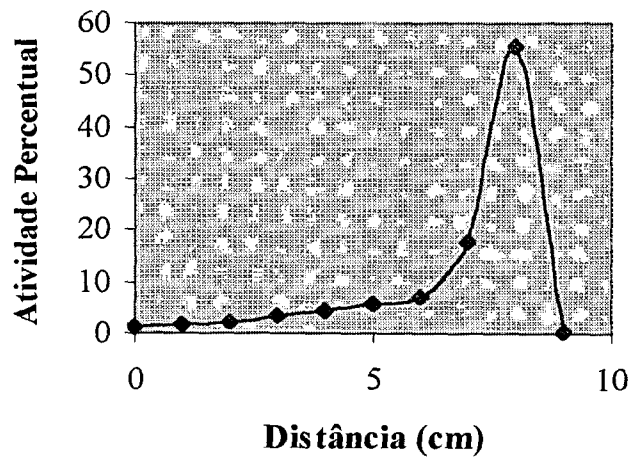
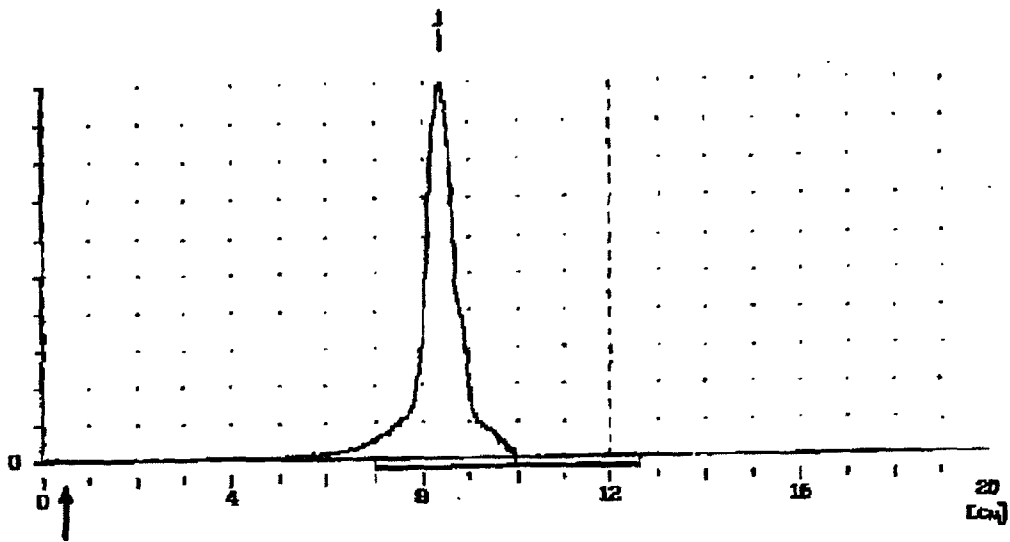


Figura 27. Cromatogramas do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinados por TLC - SG. Solvente: NH_4OH / metanol / água 1:2:4 v/v/v. Em cima: determinado em radiocromatógrafo, em baixo: obtido pelo sistema de corte das fitas.

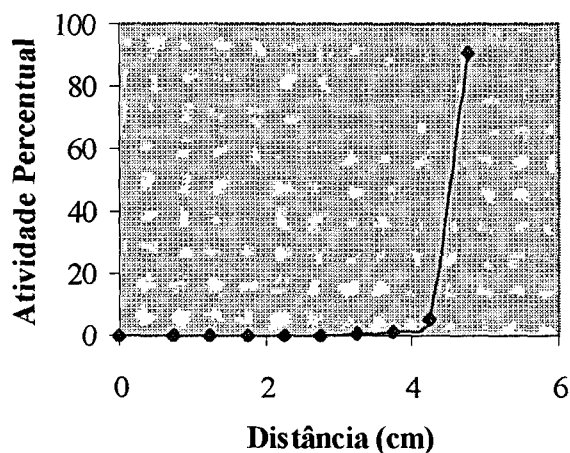
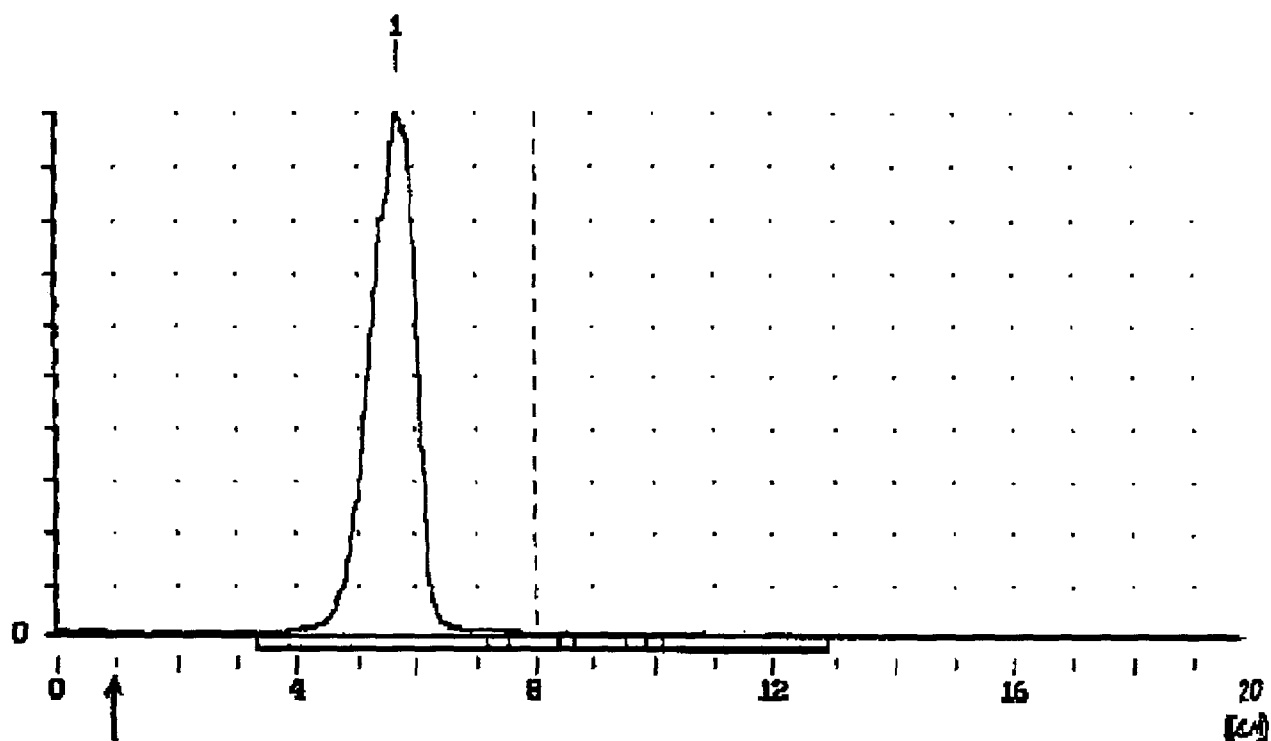


Figura 28. Cromatogramas do Complexo ^{153}Sm - EDTMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3 MM. Solvente: NH_4OH / metanol / água 0,21:2:4 v/v/v. Em cima: determinado em radiocromatógrafo, em baixo: obtido pelo sistema de corte das fitas.

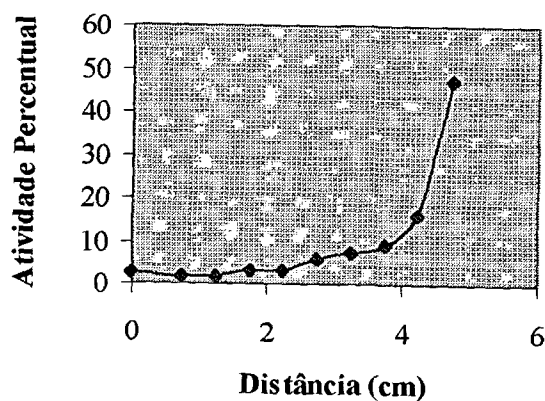
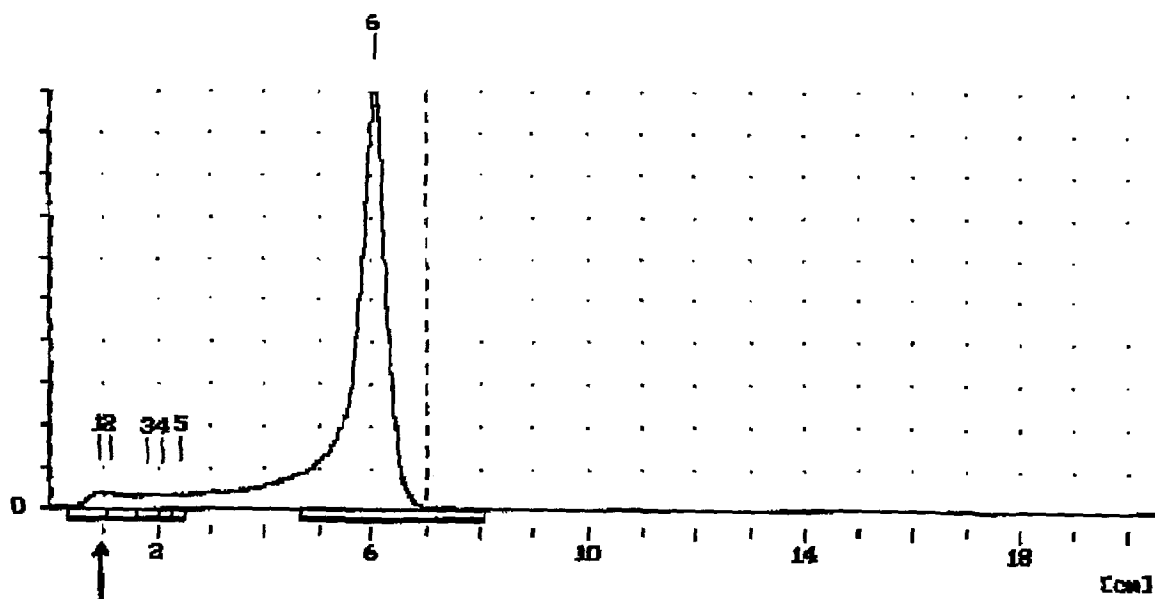


Figura 29. Cromatogramas do Complexo ^{153}Sm - HDTMP determinados por cromatografia em papel Whatman 3 MM. Solvente: NH_4OH 0,25 N. Em cima: determinado em radiocromatógrafo, em baixo: obtido pelo sistema de corte das fitas.

Tabela XXIV. Valores do R_f do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ e dos Complexos preparados em RM e CL altas, determinados por TLC - SG e por cromatografia em papel, obtidos em radiocromatógrafo e pelo sistema de corte de fitas.

Substância	Valores do R_f			
	Corte das Fitas		Radiocromatógrafo	
	TLC - SG	Papel	TLC - SG	Papel
$^{153}\text{SmCl}_3$	0	0	0	0
^{153}Sm - EDTMP	0,85 - 0,90	0,95	0,85 - 0,90	0,95 - 1,0
^{153}Sm - HEDP	0,75 - 0,80	0,95	0,75 - 0,80	0,90 - 0,95
^{153}Sm - NTMP	-	0,95	-	0,95 - 1,0
^{153}Sm - DTPMP	0,85 - 0,90	0,95	0,85 - 0,90	0,95 - 1,0
^{153}Sm - HDTMP	-	0,95	-	0,95 - 1,0

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1 SOLUÇÕES DE $^{153}\text{SmCl}_3$

As atividades obtidas ao final das irradiações representaram cerca de 90 a 66% dos valores teóricos, calculados para a ativação com nêutrons térmicos. Para massas de alvo com 2 mg de samário, obteve-se 90% do valor teórico, caindo esse percentual para 66%, quando massas de 10 mg de samário foram irradiadas.

Esses resultados foram coerentes com os verificados em trabalho anterior,³⁶ quando, irradiando-se massas de samário de 2 a 4,1 mg, foram obtidos percentuais de 90% (2mg) a 75% (4,1 mg).

Uma queda nos percentuais foi, também, verificada por Jin e Du,²⁷ irradiando massas de óxido de samário natural na faixa de 20 a 300 mg. Para massas de 20 mg, encontraram atividades de cerca de 56% do valor teórico; caindo esse percentual para cerca de 26% nas amostras de 300 mg.

Essa queda é devida às altas seções de choque de ^{152}Sm e de outros isótopos naturais do samário presentes, como o ^{149}Sm e ^{150}Sm ; reduzindo o fluxo de nêutrons no interior das amostras (depressão de fluxo). A depressão aumenta com a massa e com o grau de compactação do alvo.

A irradiação de alvos, em forma de filme de nitrato de samário, teve por

finalidade reduzir o grau de compactação dos alvos, permitindo aumentar a proporção entre as atividades obtidas e as teóricas.

Ishfaq et alii⁵² irradiaram massas aproximadamente iguais de nitrato de samário natural, em forma de pó, em forma de filme e em solução. Verificaram que a atividade específica do ^{153}Sm (atividade / massa) aumentou nas seguintes proporções: forma líquida / sólida $\cong 200\%$; forma líquida / filme $\cong 77\%$ e filme / sólido $\cong 69\%$. Embora esses estudos mostrassem que a forma líquida é a que causa menor depressão de fluxo, levando a obtenção de mais altas atividades específicas, a irradiação de amostras líquidas apresenta uma série de riscos:

- a) exige técnica especial para o fechamento das cápsulas,
- b) pode haver ruptura por aumento da pressão interna durante a irradiação,
- c) pode causar contaminação por quebra das cápsulas irradiadas e
- d) exige técnica especial para a abertura das cápsulas, para evitar a perda do alvo.

A utilização de alvos de filme de nitrato de samário, além de segura, permite fácil e rápido fechamento das cápsulas e o alvo irradiado pode ser retomado através de simples manipulação.

Em relação às impurezas radioativas obtidas nas irradiações dos alvos, pelo exemplo exposto na Tabela III, verificou-se que, ao final das irradiações, obteve-se um total de 2,6% dessas impurezas.

Em função da meia-vida curta do ^{152}Eu (9,3 h, isômero A) esse percentual caiu para 0,65% após 24 horas e para 0,067% após 96 horas. Decorridas 144 horas, quando a atividade residual do ^{153}Sm era de cerca de 11,5% da inicial, o percentual das impurezas subiu para 0,1%, em virtude da presença de radionuclídeos de meias-vidas longas.

Nos estudos realizados, usou-se como referência, um limite máximo de 1% para as impurezas radioativas; a fim de minimizar eventuais erros nas contagens das amostras.

O equipamento utilizado para a determinação das atividades do ^{153}Sm possui escala específica para cada radioisótopo, estabelecida em função das energias de suas emissões gama. A presença de altos teores de impurezas radioativas, com diferentes emissões gama, certamente causaria erros nas leituras.

No exemplo da Tabela III, decorridas 144 horas, o total das impurezas ainda era muito baixo (0,1%), entretanto a atividade residual do ^{153}Sm , de 84,2 Mbq (2,27 mCi) era insuficiente para a realização de experimentos em soluções de volumes superiores a 2 mL.

Para permitir a utilização de soluções de $^{153}\text{SmCl}_3$, após 144 horas do final das irradiações, foi necessária a irradiação de massas superiores a 3 mg de samário, em tempos de até 20 horas e em fluxos na faixa de $1,5$ a $2,5 \times 10^{13} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$.

A obtenção de maiores atividades de ^{153}Sm , entretanto, não comprometeu o limite estabelecido para o total de impurezas radioativas.

5.2 COMPLEXO ^{153}Sm - EDTMP

5.2.1 Avaliação do Complexo por HPLC

O cromatograma da Figura 6 mostrou a rápida eliminação do $^{153}\text{SmCl}_3$ das colunas, com seu pico de atividade máxima em cerca de 30 segundos.

A ausência de atividade significativa com pico em 30 segundos, no cromatograma do complexo (Figura 7), confirmou a obtenção do ^{153}Sm - EDTMP, em alto grau de marcação (e de pureza radioquímica), quando obtido em temperatura ambiente. O aparecimento de um só pico de atividade para o complexo confirmou a formação de um só tipo de complexo, nas proporções metal 1 : ligante 1, como foi observado por alguns autores.^{18,28}

5.2.2 Estudos Comparativos dos Processos Rotineiros de Determinação dos Teores de Marcação do Complexo

5.2.2.1 Avaliação por Resina Sephadex C-25

A elevada retenção do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ e do $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$ pela resina (quase 100%), embora foram percolados 100 mL de solução fisiológica, eliminou qualquer possibilidade de perda de samário não complexado durante as eluições, o que, certamente, introduziria erro

nos cálculos dos teores de marcação.

Em todos os experimentos com o ^{153}Sm - EDTMP (e com os outros complexos), as massas totais de samário (livre + complexado) colocadas nas colunas foram muito baixas, oscilando entre 38 e 230 μg ; muito inferiores às utilizadas para os estudos de retenção. O complexo, como mostrado na Figura 8, pode ser eluído quantitativamente com cerca de 38 - 40 mL de solução fisiológica; fixando-se o volume de 40 mL para os experimentos subsequentes. O complexo, preparado nas quatro situações iniciais de concentração, apresentou curvas de eluição semelhantes à da Figura 8. Posteriormente, verificou-se que essa curva era representativa para todas as outras situações em que o complexo foi preparado.

5.2.2.2 Avaliação por TLC - SG

Os cromatogramas da Figura 9 mostraram boa separação do par $^{153}\text{SmCl}_3$ / ^{153}Sm - EDTMP, nas quatro situações em que o complexo foi preparado. Para o ^{153}Sm - EDTMP, obtido em $\text{CL} = 0,1$; $0,05$ e $0,025$ M, o espalhamento do complexo pelas fitas foi mínimo; com as atividades dos picos representando cerca de 75 a 80 % das atividades totais das fitas.

Embora, sem ocorrer alteração na faixa dos valores do R_f do complexo, observou-se que, quando o ^{153}Sm - EDTMP foi obtido em $\text{CL} = 0,01$ M, houve maior espalhamento pelas fitas e as atividades dos picos caíram para 55 - 60% das atividades totais.

5.2.2.3 Avaliação por Cromatografia em Papel

Os cromatogramas da Figura 10 mostraram boa separação do par $^{153}\text{SmCl}_3 / ^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ para as situações de CL de 0,1 e 0,05 M. Nessas condições, o espalhamento do complexo pelas fitas foi muito pequeno e as atividades dos picos representaram cerca de 90%, em CL = 0,1 M e 60%, em CL = 0,05 M, das atividades totais das fitas.

Para os valores de CL = 0,025 e 0,01 M, a separação do par radioquímico foi apenas razoável, observando-se maior espalhamento do complexo pelas fitas. As atividades dos picos, nessas situações caíram para cerca de 40% das atividades totais. O valor do R_f do complexo caiu de 0,95 em CL = 0,1 e 0,05 M, para 0,85 em CL = 0,025 e 0,01 M. Essas alterações nas formas dos cromatogramas e nas alturas dos picos refletiram-se, quantitativamente, nos teores de marcação do complexo.

5.2.2.4 Comparação dos Teores

Os resultados da Tabela IV mostraram que para o complexo obtido em CL = 0,1M, os três processos apresentaram média dos teores de marcação praticamente iguais: $99,67 \pm 0,09\%$ por resina, $99,53 \pm 0,24\%$ por TLC - SG e $99,21 \pm 0,24\%$ por papel. Nessa situação, a cromatografia em papel e a avaliação por resina apresentaram a vantagem de serem mais rápidas.

Para a CL = 0,05 M, a média obtida em papel $98,75 \pm 0,45\%$ apresentou uma diferença (para menos), de cerca de 1% em relação às médias fornecidas por resina: $99,73 \pm 0,04\%$ e por TLC - SG: $99,72 \pm 0,08\%$. Para esse valor da CL, a cromatografia em

papel ainda é um processo perfeitamente aceitável. Para a $CL = 0,025$ M, a média obtida por papel: $96,80 \pm 0,89\%$ foi cerca de 3% menor que as determinadas por resina: $99,76 \pm 0,07\%$ e por TLC - SG: $99,43 \pm 0,26\%$. A diferença, para menos, foi de cerca de 10% na situação de $CL = 0,01$ M; onde as médias foram de $89,27 \pm 1,54\%$ (papel); $99,72 \pm 0,06\%$ (resina) e $98,75 \pm 0,74\%$ (TLC - SG). Para esses dois valores da CL, a cromatografia em papel não se mostrou adequada.

Nessa última e menor concentração do ligante (0,01 M) foi observada, também, uma diferença de cerca de 1% (para menos) entre a média dos valores determinados por TLC - SG e a dos determinados por resina.

Na Tabela IV, verificou-se que, à medida que o valor da CL foi reduzido, não somente as médias dos teores determinados por papel foram diminuindo, mas a dispersão dos valores aumentava. Essa dispersão é bem expressa pelo coeficiente de variação das médias (cv) melhor indicador que o próprio desvio padrão (sd).⁶²

Os coeficientes de variação das médias, determinadas por resina, mantiveram-se entre 0,04 e 0,09%, indicando baixa dispersão.

Os valores do cv, nas médias, determinadas por TLC - SG, variaram de 0,08 a 0,75%, sendo esse último valor, o mais alto de todos, relativo à situação de $CL = 0,01$ M.

Nas médias determinadas por papel, o cv cresceu continuamente de 0,24% ($CL = 0,1$ M) até 1,73% ($CL = 0,01$ M). Esse crescimento parece estar associado a uma degradação do complexo causada pelo processo de avaliação.

No processo de cromatografia em papel, a mistura de solventes ($pH = 11,2$)

deve decompor o complexo, à medida que a CL diminui; precipitando $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$ em quantidade maior do que aquela obtida, se somente o $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre, originalmente presente, fosse precipitado.

Os cromatogramas da Figura 10 parecem confirmar essa hipótese. O espalhamento do complexo pelas fitas cresceu com a diminuição do valor da CL; alterando as formas dos cromatogramas e as alturas dos picos, expressas pelas atividades percentuais.

Nas avaliações por TLC - SG, onde a mistura de solventes utilizada apresenta pH mais elevado (11,7), um provável início de decomposição do complexo ocorreu somente para a situação de CL = 0,01 M. Nessa situação, a média dos teores foi a mais baixa, com o valor mais alto do cv.

Para a CL de 0,01 M, os cromatogramas determinados por TLC - SG, à semelhança dos determinados em papel, também apresentaram maior espalhamento do complexo e redução da altura dos picos; o que pode ser visto no exemplo da Figura 9. Nesses estudos, com o ^{153}Sm - EDTMP, preparado em RM = 20, não foram observados indícios de decomposição do complexo nas avaliações por resina, nas quatro situações da CL.

Esses estudos mostraram que a cromatografia em papel, embora seja um processo rápido e barato, possui limitações. Para o complexo obtido em RM = 20, pode ser utilizado para valores de CL \geq 0,05 M. Esses resultados explicaram as discrepâncias encontradas entre os teores de marcação do ^{153}Sm - EDTMP de produção rotineira (RM = 15, CL = 0,037 M) determinados por resina (> 98%) e os determinados por papel (90 - 96%).

Embora os resultados obtidos pelas avaliações por TLC - SG fossem bem próximos dos determinados por resina, para as quatro situações da CL, a maior desvantagem no uso da TLC - SG é o tempo mais longo para o desenvolvimento dos cromatogramas: 75 - 85 minutos; enquanto em resina, as avaliações demoram apenas 20 - 25 minutos.

5.2.3 Influência do Tempo de Incubação da Mistura e dos Parâmetros RM e CL nos Teores de Marcação do Complexo.

Os resultados da Tabela V mostraram que, em RM alta (20), o complexo foi obtido em altos teores de marcação, não dependendo da concentração do ligante, mas do tempo de incubação. Para a CL = 0,1 M, em apenas 30 segundos, obteve-se a média de $99,69 \pm 0,11\%$. Para a CL = 0,01 M, foram necessários 30 minutos de incubação para se atingir semelhante valor: $99,72 \pm 0,06\%$.

Em RM baixa (4), os teores de marcação dependeram da concentração do ligante e não do tempo de incubação. Para a CL = 0,1 M, a média de $99,64 \pm 0,10\%$ foi atingida já em 30 segundos. Para a CL = 0,01 M, as médias dos teores oscilaram em torno de 95%, para qualquer TI estabelecido.

Considerando-se, do ponto de vista da concentração do ligante, para a CL alta (0,1 M), a razão molar e o tempo de incubação não interferiram nos teores de marcação. As médias para RM = 20 ($99,69 \pm 0,11\%$) e para RM = 4 ($99,64 \pm 0,10\%$)

foram obtidas em 30 segundos. Para a CL baixa (0,01 M) a razão molar influenciou nos resultados e o tempo de incubação só em RM = 20. Para RM = 20, a média de $99,72 \pm 0,06\%$ só foi atingida aos 30 minutos, para RM = 4, as médias situaram-se em torno de 95%, para todos os tempos estabelecidos.

Esses resultados levaram ao estabelecimento de um tempo de incubação padronizado em 30 minutos, para que se pudesse atingir os mais altos teores de marcação do $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$, em todas as situações de concentração que viessem a ser estabelecidas. Esse valor foi, posteriormente, utilizado nos estudos com os outros complexos.

A dispersão dos valores foi baixa quando o complexo foi preparado em concentração do ligante de 0,1 M, em ambas as razões molares estabelecidas: $cv = 0,11\%$ (RM = 20) e $cv = 0,10\%$ (RM = 4).

Em concentração do ligante de 0,01 M, observou-se maior dispersão dos valores determinados. Em RM = 20 ela foi mais alta para os tempos de incubação de 30 segundos ($cv = 0,90\%$) a 20 minutos ($cv = 0,64\%$) e foi baixa para o TI de 30 minutos ($cv = 0,06\%$). Em RM = 4, a dispersão foi mais alta para todos os tempos de incubação, com os valores do cv na faixa de 0,73 a 1,14%.

Quando se estudou a formação do $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ em RM = 4 e CL = 0,01 M, foram obtidos, algumas vezes, teores de marcação muito baixos, da ordem de 50 - 60%.

Verificando-se todos as condições dos experimentos, observou-se que dois fatores poderiam ser responsáveis pela acentuada queda nos teores:

- a) a agitação causada pela introdução do eluente nas colunas;
- b) o tempo decorrido entre a colocação das amostras sobre a resina e o início das eluições (tempo de espera).

A perturbação no topo das colunas pode ser reduzida, introduzindo-se a solução fisiológica com um funil de ponta longa e em pequenos volumes.

O tempo máximo de espera foi estabelecido em 2 minutos, sendo suficiente para as determinações das atividades das colunas e introdução dos volumes iniciais de eluente.

Embora a homogeneidade na introdução do eluente e o estabelecimento de um tempo exato para o início das eluições fossem impossíveis de serem atingidos com as técnicas utilizadas; estabelecidas as modificações necessárias, não foram mais observadas variações bruscas nos teores de marcação do complexo.

Grandes variações, entretanto, nunca foram observadas nos estudos com o complexo obtido em $RM = 20$, em qualquer concentração do ligante e com o complexo obtido em $RM = 4$ e $CL = 0,1 M$, quando não se controlava a introdução do eluente nem o tempo de espera.

À semelhança do que aconteceu com $^{153}Sm - EDTMP$ avaliado por papel ($RM = 20$ e $CL < 0,05 M$); o complexo obtido em $RM = 4$ e $CL = 0,01 M$ parece, também, sofrer degradação pelo processo de avaliação, no caso, a resina.

Supõe-se que a agitação no leito das colunas, embora reduzida, venha a

diluir bastante o complexo (volume inicial 100 – 300 μL), expondo-o a uma degradação pela resina. Isso causaria uma retenção de maior quantidade de $^{153}\text{Sm}^{+3}$ que a relativa ao $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre, originalmente presente.

De modo análogo, a maior demora para o início das eluições (eliminação do complexo das colunas) poderia causar uma diluição do pequeno volume original pela água retida no gel, causando a degradação do complexo, com retenção de Sm^{+3} em maior quantidade que a referente ao samário livre original.

É provável que a associação desses dois fatores tenha causado a redução muito grande nos teores de marcação, observadas algumas vezes com o complexo obtido em $\text{RM} = 4$ e $\text{CL} = 0,01 \text{ M}$.

5.2.4 Obtenção do Complexo em Razões Molares Muito Baixas

O limite superior de concentração do ligante, de 0,1 M, não pode ser aplicado para razões molares inferiores a 4. Para esses valores, ao misturar-se as soluções do metal com as do ligante, observou-se a formação de precipitado, identificado como $^{153}\text{Sm}(\text{OH})_3$.

O limite superior da CL foi reduzido para 0,05 M em $\text{RM} = 3$ e 2 e para 0,025 M em $\text{RM} = 1$, não ocorrendo mais a formação de precipitado.

Os teores apresentados na Tabela VI, reforçaram a importância de se considerar os dois parâmetros RM e CL na obtenção do complexo e não somente a razão

molar.

A influência da concentração do ligante pode ser verificada pelos seguintes resultados:

- a) tanto em $RM = 3$, como $RM = 2$, puderam ser obtidas médias da ordem de 95% de marcação, preparando-se o complexo em $CL = 0,05 M$;
- b) para cada valor de RM , a maior média dos teores de marcação ocorreu sempre para o valor mais alto da CL .

A influência do parâmetro razão molar pode ser evidenciada, considerando-se valor inferior da CL ($0,01 M$). Nessa situação as médias dos rendimentos de marcação decresceram com a redução do valor de RM : $89,86 \pm 1,29\%$ ($RM = 3$), $86,94 \pm 1,54\%$ ($RM = 2$) e $75,66 \pm 2,07\%$ ($RM = 1$).

A maior dispersão dos valores ocorreu para a situação da $CL = 0,01 M$. O valor do cv das médias cresceu de 1,44% ($RM = 3$) para 1,74% ($RM = 2$) e 2,74% ($RM = 1$).

Na situação da CL mais alta, a dispersão foi menor, os valores do cv das médias foram mais baixos, mas cresceram, também, com o decréscimo da RM : de 0,63% ($RM = 3$) para 0,81% ($RM = 2$) e 1,37% ($RM = 1$)

Os estudos realizados até esta parte, sugeriram que a maior dispersão dos valores pode ser um indicador do provável processo de degradação do complexo, pelo meio de avaliação; quando obtido em baixas concentrações.

Assim, o $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$, quando obtido em alta RM (20) e baixas

concentrações do ligante, mostrou-se mais sensível a fatores como a alcalinidade dos solventes (papel e TLC – SG). Quando preparado em baixas RM e CL, a sensibilidade deve estar relacionada à agitação no leito das colunas e ao tempo de espera, nas avaliações por resina. Esses fatores parecem levar a uma instabilidade do complexo em relação aos processos avaliadores, nessas condições de concentração; indicada pelos valores mais altos das cv das médias.

5.2.5 Estabilidade "In Vitro" do Complexo

Na Tabela VII verificou-se que não ocorreram, nas duas situações de RM e CL, valores significativos abaixo ou acima das faixas de flutuação, estabelecidas entre 99,58 - 99,76% (RM e CL altas) e 93,89 - 95,37% (RM e CL baixas).

Para a situação de RM e CL altas, foram observados apenas dois teores abaixo do limite inferior: 99,47% (amostra 1, 2º dia) e 99,54% (amostra 2, 4º dia), mas muito próximos desse limite (99,58%).

Para RM e CL baixas, não foi observado qualquer teor abaixo do limite inferior das faixas e somente um valor acima do limite superior: 95,41% (amostra 2, 2º dia), mas muito próximo dele: 95,37%. Em ambas as situações, o complexo manteve-se estável durante o tempo de observação.

5.2.6 Estudos sobre a Degradação do Complexo obtido em Altas Concentrações Radioativas, em Função da Temperatura de Armazenamento

Os resultados da Tabela VIII mostraram que o armazenamento do complexo em gelo seco (forma sólida), preservou o complexo da degradação pela radiólise.

No terceiro dia, decorridas 48 horas do final da produção, com cerca de 49% da atividade inicial, as amostras guardadas em gelo seco apresentaram alta média nos teores de marcação: $97,67 \pm 0,85\%$. As médias mais baixas ocorreram para as amostras guardadas em estufa ($92,07 \pm 2,96\%$) e as deixadas em temperatura ambiente ($93,67 \pm 1,96\%$); indicando maior degradação do complexo.

As soluções do complexo, originalmente incolores, desenvolveram cor amarela nas amostras deixadas em temperatura ambiente e em estufa (cor mais intensa). As amostras congeladas, após efetuar-se o descongelamento, apresentaram-se incolores (três amostras) e com coloração amarela pálida (duas amostras).

No 6º dia, decorridas 120 horas do final da produção, quando a atividade residual do ^{153}Sm era de cerca de 11,5% da original, todas as amostras voltaram a apresentar altas médias dos teores de marcação, em torno de 98%. O pH das soluções (7,5 no 1º dia) caiu para 7,0 - 6,9 no 3º dia e 6,8 no 6º dia (amostras congeladas), para 6,5 no 3º e 6º dias (amostras em temperatura ambiente) e para 6,5 no 3º dia e 6,4 no 6º dia (amostras deixadas na estufa).

A primeira consideração sobre a radiólise do complexo, sugere que ele se

decomponha liberando $^{153}, ^{152}\text{Sm}^{+3}$ o que seria indicado pela redução dos teores de marcação. Essa hipótese, entretanto, parece pouco provável, pois a liberação de $^{153}, ^{152}\text{Sm}^{+3}$ implicaria no aparecimento de um precipitado de fosfato de samário, oriundo da reação dos cátions com os ânions fosfato do tampão.

As soluções amarelas apresentaram-se límpidas, sem ter sido observados sedimentos no fundo dos frascos. A filtração dessas soluções em membrana de $0,22\ \mu\text{m}$ não alterou a coloração e nem melhorou a transparência.

Entretanto, uma espécie catiônica originou-se da radiólise do complexo, pois a retenção na resina, para algumas amostras, chegou a 8% da atividade total utilizadas no terceiro dia.

No 6º dia, o percentual retido pela resina foi da ordem de 1 a 2 %, observando-se altos teores de marcação para todas as amostras, independentemente da temperatura de armazenamento.

Essa baixa retenção indicou que o percentual da espécie catiônica caiu sensivelmente, deixando duas hipóteses:

- a) a espécie catiônica reintegrou-se ao complexo original, à medida que o nível das radiações foi baixando;
- b) a carga da espécie catiônica poderia ter sido neutralizada, o que implicaria em não ser retida pela resina.

Tendo em vista que as avaliações por resina Sephadex C-25 indicam, apenas as percentagens das formas catiônicas somadas às do metal em forma de hidróxido (e, por

diferença, as percentagens de marcação do complexo), soluções de ^{153}Sm -EDTMP, no 6º dia, foram analisadas por HPLC.

Constatou-se a presença do ^{153}Sm em uma terceira espécie radioquímica, diferente do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ e do ^{153}Sm - EDTMP. Essa espécie apresentou pico de atividade máxima com o tempo de retenção de 1 minuto e 10 segundos, mais próxima do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ (30 segundos) do que do complexo (3 minutos). A Figura 30 mostra um cromatograma representativo da espécie ao lado do complexo. A atividade dessa espécie, no cromatograma, foi de cerca de 2,0% da atividade total. Esses resultados reforçaram a 1ª hipótese, à de uma reintegração da espécie, recompondo quase totalmente o complexo original, a medida que o nível de radiação foi baixando. Caso se tratasse de uma neutralização de carga, os cromatogramas obtidos por HPLC deveriam mostrar percentuais maiores da espécie, até cerca de 8%, o que não ocorreu.

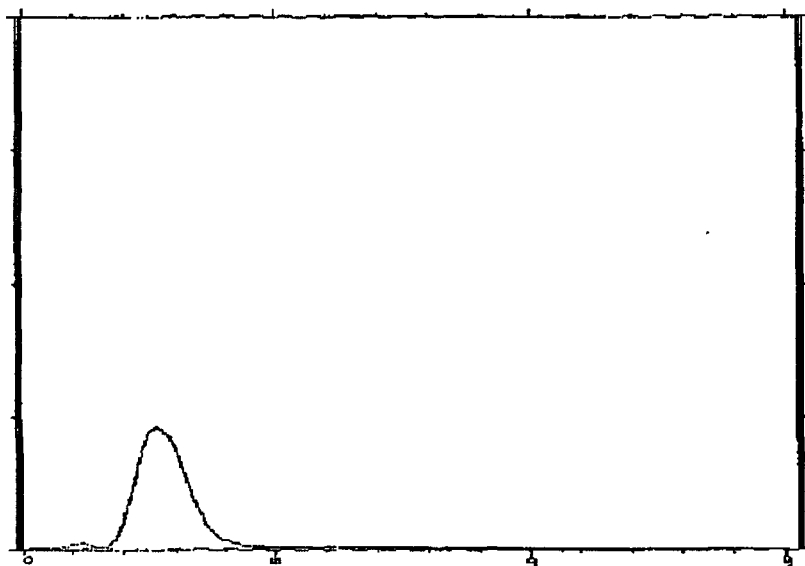


Figura 30. Cromatograma do complexo ^{153}Sm - EDTMP, obtido originalmente em alta concentração radioativa, decorridas 120 horas do final da produção, determinado por HPLC. Eixo x: Tempo (minutos) e Eixo y: Atividade (0 - 100000 cpm).

Os resultados sugerem que essa espécie residual seja um outro complexo do ^{153}Sm , originário da decomposição de parte da molécula do $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$ pelo efeito das radiações e que ocorra uma reintegração parcial dessa espécie, reconstituindo o $^{153}\text{Sm} - \text{EDTMP}$, à medida que esse efeito diminui.

A dispersão dos valores foi maior nos teores das amostras, onde o complexo sofreu maior degradação, no 3º dia. Para todas as três situações de armazenamento, à queda das médias dos teores, correspondeu um aumento nos valores dos coeficientes de variação.

O mais alto valor do cv (no 3º dia) correspondeu à média obtida nas amostras guardadas em estufa (3,21%), seguindo-se o da média das amostras deixadas em temperatura ambiente (2,09%). O valor do cv mais baixo foi o da média das amostras congeladas: 0,87%.

Esses valores do cv estiveram mais próximos daqueles encontrados para o complexo obtido em baixas RM e CL (item 4.2.4); sugerindo que o complexo de produção rotineira obtido em RM = 15 (alta) e CL = 0,037 M (mediana), após ser degradado, se comporte como um complexo obtido em RM e CL baixas, mais “instável” em relação ao processo avaliador.

No 6º dia, com a elevação dos valores das médias (níveis em torno de 98%), a dispersão diminuiu. O mais baixo valor do cv ocorreu para a média dos teores das amostras guardadas em estufa (0,20%) seguido pelo cv das médias das amostras congeladas (0,50%) e pelo cv das médias das amostras deixadas em temperatura ambiente (0,69%). Esses valores estiveram mais próximos do cv das médias relativas ao 1º dia (0,48%), quando a média dos teores de marcação foi de $98,64 \pm 0,47\%$.

5.3 COMPLEXO ^{153}Sm – HEDP

5.3.1 Avaliação do Complexo por HPLC

Os estudos mostraram que esse complexo se formou em temperatura ambiente e com altos teores de marcação. Isso pode ser verificado pelo cromatograma da Figura 11, onde não se observou nenhum pico de atividade no tempo de retenção do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre. O ^{153}Sm – HEDP formou um único tipo de complexo, provavelmente na proporção metal 1 : ligante 1, apresentando pico de retenção máxima em 1 minuto e 20 segundos. Goeckler¹⁶ obteve o complexo também em um único tipo, por aquecimento. Entretanto, não foi necessário usar uma razão molar tão elevada quanto a proposta por ele (833); em RM = 50 e CL = 0,25 M o complexo formou-se com altos teores de marcação.

5.3.2 Avaliação do Complexo por Resina Sephadex C-25

O complexo, nas duas situações de concentração, pode ser eluído, quantitativamente, com cerca de 34 – 36 mL de solução fisiológica; conforme foi mostrado na Figura 12, estabelecendo-se o volume de 36 mL para os experimentos.

Pelos resultados apresentados na Tabela IX, verificou-se que na situação de RM = 50 e CL = 0,25 M, a média dos teores foi elevada: $98,06 \pm 0,41\%$; caindo cerca de 10% para a situação de RM = 10 e CL = 0,025 M; onde a média dos teores foi de $88,12 \pm 3,22\%$. A dispersão dos valores foi maior na situação de RM e CL baixas

($cv = 3,65\%$) e menor na situação de RM e CL altas ($cv = 0,42\%$).

5.3.3 Avaliação do Complexo por TLC – SG

O cromatograma da Figura 13, referente apenas à situação de RM = 50 e CL = 0,25 M, mostrou que houve espalhamento do complexo pelas fitas, com o pico do complexo atingindo cerca de 35% da atividade total. A média dos teores apresentados na Tabela X: $96,66 \pm 1,19\%$, aproximou-se daquela determinada por resina ($98,06 \pm 0,41\%$) nas mesmas condições de RM e CL (Tabela IX). As determinações por TLC – SG, entretanto, apresentaram maior dispersão dos valores ($cv = 1,23\%$), enquanto em resina o valor do cv foi de 0,42% para a mesma situação de RM e CL.

5.3.4 Avaliação do Complexo por Cromatografia em Papel

Os cromatogramas da Figura 14 mostraram que em RM e CL altas, o pico relativo ao complexo representou cerca de 90% da atividade total, com baixo espalhamento do complexo. Para RM e CL baixas, observou-se maior espalhamento do complexo pelas fitas, caindo o percentual da atividade no pico para cerca de 33%. O valor do R_f do complexo caiu de 0,95 em RM e CL altas, para 0,85 em RM e CL baixas.

Na Tabela XI, verificou-se que a média dos teores em RM e CL altas: $97,43 \pm 0,80\%$ foi elevada. A média caiu cerca de 8% para situação de RM e CL baixas: $89,74 \pm 2,05\%$. Essas médias, nas duas situações de RM e CL, foram bastante próximas das obtidas por resina (respectivamente $98,06 \pm 0,41\%$ e $88,12 \pm 3,22\%$, Tabela IX) e em RM e

CL altas, próxima da média determinada por TLC – SG: $96,66 \pm 1,19\%$, Tabela X).

A dispersão dos valores foi, também, maior em RM e CL baixas, $cv = 2,28\%$ que em RM e CL altas, $cv = 0,82\%$. Em RM e CL altas, o valor do cv de $0,82\%$ foi maior que o da média determinada por resina ($0,41\%$, Tabela IX) e maior que o determinado por TLC – SG ($1,23\%$, Tabela X). Para RM e CL baixas, a dispersão em papel ($cv = 2,28\%$) foi menor que a observada em resina ($cv = 3,65\%$, Tabela IX).

5.3.5 Estabilidade “In Vitro” do Complexo

Na Tabela XII, verificou-se que para a situação de RM e CL altas, obteve-se apenas um valor: $97,64\%$ (amostra 3, 1º dia) praticamente igual ao limite inferior da faixa de flutuação ($97,65\%$). A partir do 4º dia, todos os teores foram maiores que o limite superior ($98,47\%$), indicando crescimento dos teores de marcação do complexo. Em RM e CL baixas, não se obteve nenhum valor abaixo do limite inferior da faixa ($84,90\%$). Somente um valor: $91,63\%$ (amostra 1, 7º dia) foi encontrado acima do limite superior ($91,34\%$), mas, também, próximo dele. Nessa situação, o complexo manteve-se estável.

5.4 COMPLEXO ^{153}Sm – NTMP

5.4.1 Avaliação por HPLC

Os estudos mostraram que esse complexo se formou em temperatura ambiente, com altos teores de marcação. No cromatograma da Figura 15, a ausência de

pico de atividade referente ao $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre, confirmou a formação do complexo com altos teores de marcação. Este, apresentou-se em dois tipos, provavelmente nas proporções de metal 1 : ligante 1 e metal 1 : ligante 2. O primeiro tipo, com cerca de 40% de atividade total, mostrou um pico de atividade máxima em cerca de 4 minutos. O segundo com cerca de 60% da atividade total, apresentou o pico de atividade máxima no tempo de retenção de aproximadamente 9 minutos. Goeckeler¹⁶ encontrou para esse complexo três picos, embora supondo que o terceiro se referisse a alguma impureza, pois representava apenas 1% da atividade total.

Esses resultados mostraram que para uma concentração do ligante de 0,25 M, a razão molar 50 foi suficiente para a formação do complexo em altos teores, não sendo necessária uma RM tão alta (666), conforme proposta por aquele autor.

5.4.2 Avaliação do Complexo por Resina Sephadex C-25

Conforme mostrado na Figura 16, nas duas situações de concentração, o complexo pode ser eluído quantitativamente, com cerca de 32 – 34 mL de solução fisiológica, estabelecendo-se o volume de 34 mL para os experimentos.

Pelos resultados da Tabela XIII, verificou-se que em RM e CL altas, a média dos teores foi elevada: $98,27 \pm 0,21\%$, caindo cerca de 26% para situação de RM e CL baixas: $72,25 \pm 1,85\%$.

A dispersão dos valores foi também maior na situação de baixas RM e CL ($cv = 2,56\%$) e menor em RM e CL altas ($cv = 0,21\%$).

5.4.3 Avaliação do Complexo por TLC – SG

Conforme exposto no item 4.4.3 nenhuma mistura de solventes separou bem o $^{153}\text{SmCl}_3$ do complexo. Apenas cromatogramas razoáveis foram obtidos com a mistura ácido acético / NH_4OH / metanol / água 1:3:3:2 v/v/v/v. Entretanto, os cromatogramas não puderam ser utilizados, pois, além de apresentarem grande espalhamento do complexo pelas fitas, os resultados não foram reprodutíveis.

5.4.4 Avaliação do Complexo por Cromatografia em Papel

Os cromatogramas da Figura 17 mostraram que em RM e CL altas, o pico do complexo representou cerca de 85% da atividade total. Em RM e CL baixas, observou-se maior espalhamento do complexo pelas fitas, com o pico representando cerca de 25% da atividade total. O R_f do complexo caiu de 0,95, em RM e CL altas para 0,75, em RM e CL baixas. Na Tabela XIV, verificou-se que a média dos teores, em RM e CL altas foi elevada: $97,93 \pm 0,30\%$, caindo cerca de 17% para a situação de RM e CL baixas: $81,06 \pm 2,83\%$. A média em RM e CL altas foi bem próxima da obtida em resina ($98,27 \pm 0,21\%$). Em RM e CL baixas, entretanto, a média foi superior à determinada por resina ($72,25 \pm 1,85$, Tabela XIII).

A dispersão dos valores, em RM e CL baixas, foi também maior: $cv = 3,49\%$ e menor em RM e CL altas: $cv = 0,31\%$.

Comparando-se com a dispersão dos valores determinados por resina: $cv = 0,21\%$, em RM e CL altas e $cv = 2,56\%$, em RM e CL baixas, (Tabela XIII), a

dispersão dos valores determinados por papel foi maior nas duas situações de concentração do complexo.

5.4.5 Estabilidade “In Vitro” do Complexo

Na Tabela XV, verificou-se que para a situação de RM e CL altas, foi observado apenas um valor: 98,04% (amostra 1, 1º dia) praticamente igual ao limite inferior da faixa (98,06%) e nenhum valor acima do limite superior (98,48%), indicando que o complexo permaneceu estável.

Em RM e CL baixas, obteve-se apenas um valor: 70,13% (amostra 1, 1º dia) mais baixo que o limite inferior (70,40%), mas próximo dele. A partir do 4º dia, todos os valores foram mais altos que o limite superior (74,10%), indicando o crescimento dos teores de marcação do complexo.

5.5 COMPLEXO ^{153}Sm – DTPMP

5.5.1 Avaliação do Complexo por HPLC

Os estudos mostraram que o complexo se formou em temperatura ambiente com altos teores de marcação; o que foi confirmado pela ausência do pico de atividade característico do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre, como mostra a Figura 18. O complexo apresentou-se em um só tipo, provavelmente na proporção metal 1 : ligante 1, conforme obtido por Goeckeler¹⁶, quando preparou o complexo com aquecimento. O pico de atividade máxima ocorreu no

tempo de 4 minutos e 30 segundos.

5.5.2 Avaliação do Complexo por Resina Sephadex C-25

O complexo nas duas situações de concentração, pode ser eluído quantitativamente, com cerca de 34 – 36 mL de solução fisiológica (Figura 19), estabelecendo-se o volume de 36 mL para os experimentos.

Os resultados apresentados na Tabela XVI, mostraram que em RM e CL altas, a média dos teores de marcação foi elevada: $99,55 \pm 0,28\%$, caindo apenas cerca de 4% na situação de RM e CL baixas: $95,53 \pm 1,27\%$.

A dispersão dos valores em RM e CL baixas ($cv = 1,33\%$) foi, como aconteceu nos estudos precedentes, maior que a dispersão em RM e CL altas ($cv = 0,28\%$).

5.5.3 Avaliação do Complexo por TLC – SG

Os cromatogramas da Figura 20 mostraram que em RM e CL altas, houve pouco espalhamento do complexo pelas fitas; o pico do complexo representou 60% da atividade total. Em RM e CL baixas, observou-se maior espalhamento do complexo, com a atividade percentual do pico, caindo para cerca de 30%. O valor do R_f do complexo, entretanto, nas duas situações, manteve-se na faixa de 0,85 a 0,90.

A média dos teores de marcação apresentados na Tabela XVII: $98,51 \pm 0,67\%$, em RM e CL altas e $93,60 \pm 1,23\%$, em RM e CL baixas, aproximaram-se

dos valores obtidos em resina (respectivamente $99,55 \pm 0,28\%$ e $95,53 \pm 1,27\%$, Tabela XVI).

A dispersão dos valores em RM e CL baixas ($cv = 1,31\%$) foi, novamente, maior que a obtida em RM e CL altas ($cv = 0,68\%$). Comparando-se essa dispersão com a obtida nas determinações por resina ($cv = 0,28\%$ em RM e CL altas e $cv = 1,31$ em RM e CL baixas, Tabela XVI), verificou-se que, para RM e CL altas, a dispersão em resina foi menor e que, em RM e CL baixas, as dispersões foram da mesma ordem de grandeza, para os valores determinados pelos dois processos.

5.5.4 Avaliação do Complexo por Cromatografia em Papel

Os cromatogramas da Figura 21 mostraram que em RM e CL altas houve pouco espalhamento do complexo, com o pico deste representando mais de 80% da atividade total. Em RM e CL baixas, esse percentual caiu para cerca de 40%, observando-se maior espalhamento do complexo pelas fitas. O R_f do complexo caiu de 0,95 em RM e CL altas, para 0,75, em RM e CL baixas.

Na Tabela XVIII, verificou-se que em RM e CL altas, a média foi de $98,81 \pm 0,39\%$, caindo cerca de 9% em RM e CL baixas: $89,52 \pm 3,18\%$.

Comparando-se essas médias com as obtidas por resina (Tabela XVI) e por TLC - SG (Tabela XVII), verificou-se que em RM e CL altas, os valores obtidos pelos três processos foram da mesma ordem de grandeza: $98,81 \pm 0,39\%$ (papel), $99,55 \pm 0,28\%$ (resina) e $98,51 \pm 0,67\%$ (TLC - SG). Em RM e CL baixas, a média determinada por papel

foi a menor de todas: $89,52 \pm 3,18\%$ contra $95,53 \pm 1,27\%$ (resina) e $93,60 \pm 1,23\%$ (TLC - SG).

A dispersão dos valores determinados por papel foi, também, maior em RM e CL baixas: $cv = 3,55\%$, que em RM e CL altas: $cv = 0,40\%$.

Em relação aos outros processos, a dispersão dos valores determinados por papel, nas duas situações de RM e CL, foi maior que a dispersão dos valores determinados por resina: $cv = 0,28\%$ (RM e CL altas) e $cv = 1,33\%$ (RM e CL baixas), Tabela XVI. Foi menor que a dispersão dos valores determinados por TLC - SG em RM e CL altas: $cv = 0,68\%$ e maior que a dos valores determinados por TLC - SG em RM e CL baixas: $cv = 1,31\%$, Tabela XVII.

5.5.5 Estabilidade "In Vitro" do Complexo

Na Tabela XIX, verificou-se que para a situação de RM e CL altas, todos os valores estiveram dentro da faixa de flutuação, indicando que o complexo permaneceu estável, durante o período em que foi observado.

Para RM e CL baixas, verificou-se apenas um valor: $94,24\%$ (amostra 3, 2º dia) praticamente igual ao limite inferior da faixa ($94,26\%$). Nenhum valor foi observado acima do limite superior ($96,80\%$), indicando que o complexo manteve-se estável, também, nessa situação de RM e CL.

5.6 COMPLEXO ^{153}Sm - HDTMP

5.6.1 Avaliação do Complexo por HPLC

Os estudos mostraram que o complexo se formou em temperatura ambiente e com aquecimento, com altos teores de marcação. No cromatograma da Figura 22, não se observou qualquer pico de atividade referente ao $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre, confirmando o alto teor de marcação do complexo.

O ^{153}Sm - HDTMP apresentou-se em um único tipo, provavelmente na proporção metal 1 : ligante 1; com pico de atividade máxima no tempo de retenção de 1 minuto e 30 segundos.

5.6.2 Avaliação do Complexo por Resina Sephadex C-25

O complexo pode ser eluído, quantitativamente, nas duas situações de concentração, com cerca de 26 - 28 mL de solução fisiológica (Figura 23). Essa faixa de volume foi a menor das determinadas para os cinco complexos estudados. O volume de 28 mL foi estabelecido para os experimentos.

Pelos resultados da Tabela XX, verificou-se que para RM e CL altas, o aquecimento não influenciou os teores de marcação. O complexo apresentou altas médias quando obtido em temperatura ambiente: $97,72 \pm 0,36\%$ e com aquecimento: $98,29 \pm 0,40\%$. Entretanto, em RM e CL baixas, o aquecimento da mistura metal - ligante

teve grande influência nos teores de marcação. A média obtida com aquecimento: $87,54 \pm 0,98\%$ foi cerca de 16% maior que a obtida em temperatura ambiente: $75,30 \pm 2,62\%$.

Em temperatura ambiente, houve uma queda de cerca de 23% entre a média dos teores em RM e CL altas ($97,72 \pm 0,36\%$) e a média dos teores em RM e CL baixas ($75,30 \pm 2,62\%$). Para o complexo preparado com aquecimento, essa queda foi de cerca de 11%: de $98,29 \pm 0,40\%$ para $87,54 \pm 0,98\%$, respectivamente.

De modo semelhante ao que foi observado para os outros complexos, a dispersão dos valores foi menor nas determinações dos teores de marcação do complexo obtido em RM e CL altas e maior na situação de RM e CL baixas. Em RM e CL altas, o cv das médias foi de 0,39% para o complexo obtido em temperatura ambiente e 0,41% para o complexo obtido com aquecimento. Em RM e CL baixas, o cv das médias em temperatura ambiente foi de 3,48%, enquanto que para o complexo aquecido, o cv das médias foi bem menor: 1,12%.

Quando foram discutidos os resultados da obtenção do complexo ^{153}Sm - EDTMP, em razões molares muito baixas (item 5.2.4) foi levantada a hipótese de que o complexo obtido em CL baixa e/ou RM e CL baixas pudesse ser mais instável aos processos de avaliação.

Os estudos subsequentes, com os outros complexos, reforçaram essa hipótese. Para todos os complexos, nas situações de RM e CL baixas, foram obtidas as maiores dispersões dos valores, determinados pelos três processos de avaliação utilizados. No caso presente, do ^{153}Sm - HDTMP, em que o complexo foi preparado também com

aquecimento, na situação de RM e CL baixas, a temperatura de 70 - 72° parece ter levado a formação de um complexo mais estável ao processo avaliador, pois não somente os teores de marcação foram mais altos como a dispersão dos valores foi mais baixa.

Essa influência da temperatura parece, também, haver ocorrido na recuperação dos teores de marcação do ^{153}Sm - EDTMP de produção rotineira, degradado por radiólise (itens 4.2.6 / 5.2.6).

As amostras guardadas em estufa a 45 - 50°C, que sofreram a maior degradação, durante os primeiros dias; reduzido o efeito da radiação, apresentaram, no 6° dia, a maior média dos teores de marcação e a menor flutuação dos valores.

5.6.3 Avaliação do Complexo por TLC - SG

Conforme exposto no item 4.6.3, nenhuma mistura experimentada conseguiu separar o $^{153}\text{SmCl}_3$ livre do ^{153}Sm - HDTMP, nas situações de concentração em que foi preparado. O complexo ficou retido no início das fitas, próximo ao samário livre precipitado.

5.6.4 Avaliação do Complexo por Cromatografia em Papel

Utilizando-se NH_4OH 0,25 N conseguiu-se satisfatória separação do par $^{153}\text{SmCl}_3$ / ^{153}Sm - HDTMP, somente em RM e CL altas. Os cromatogramas foram desenvolvidos em cerca de 8 - 10 minutos.

Em RM e CL baixas, o complexo ficou retido no início das fitas, próximo ao $^{153}\text{Sm}^{+3}$ livre, precipitado.

No cromatograma da Figura 24, pode ser observado um maior espalhamento do ^{153}Sm - HDTMP, em relação aos outros complexos, preparados em RM e CL altas, quando avaliado por papel. Embora o R_f do ^{153}Sm - HDTMP, no valor de 0,95, fosse igual aos outros complexos, avaliados por papel, o pico deste representou cerca de 50% da atividade total. Para os outros complexos, em RM e CL altas, esse percentual ultrapassou a marca dos 80%.

Na Tabela XXI, verificou-se que as médias dos teores foram próximas: $94,47 \pm 0,86\%$, em temperatura ambiente e $93,80 \pm 0,54\%$, com aquecimento. Comparando-se esses valores com os obtidos nas determinações por resina: respectivamente $97,72 \pm 0,36\%$ e $98,29 \pm 0,40\%$ (RM e CL altas, Tabela XX), verificou-se que os valores determinados por papel foram aproximadamente 3,3 e 4,5% mais baixos. A dispersão dos valores foi menor para a média referente ao complexo aquecido: $cv = 0,57\%$; para o complexo preparado em temperatura ambiente, o cv da média foi de 0,92%.

5.6.5 Estabilidade "In Vitro" do Complexo

Na Tabela XXII, verificou-se que o complexo preparado em temperatura ambiente, nas duas situações de RM e CL, não apresentou, no 1º dia, nenhum valor fora das faixas de flutuação. A partir do 2º dia, todos os valores foram maiores que os limites superiores das faixas, indicando que houve um crescimento nos teores de marcação do complexo.

Para o complexo aquecido, obtido em RM e CL altas, não foi encontrado, no 1º dia, qualquer valor fora da faixa de flutuação. A partir do 2º dia, todos os valores foram maiores que o limite superior da faixa, indicando o crescimento dos teores de marcação.

Em RM e CL baixas, ocorreu um valor: 88,72% (amostra 1, 1º dia) acima do limite superior da faixa (88,52%), mas muito próximo dele. A partir do 2º dia, todos os valores foram maiores que o limite superior da faixa, caracterizando, também, o crescimento dos teores de marcação.

5.6.6 Distribuição Biológica do Complexo

Os resultados expostos na Tabela XXIII, indicaram que o ^{153}Sm - HDTMP não se mostrou adequado para uso médico. O complexo apresentou pequena afinidade pelo sistema ósseo, depositando-se, preferencialmente, no fígado. Esse comportamento caracteriza uma instabilidade do complexo "in vivo", provavelmente, devida a formação de colóide, quando disperso no meio circulatório.

O desempenho do ^{153}Sm - HDTMP "in vivo", diferente daquele apresentado pelo ^{153}Sm - EDTMP e de outros complexos do ^{153}Sm , foi semelhante ao do $^{153}\text{SmCl}_3$, observado por Goeckeler¹⁶ e por Okada et alii.⁵⁴

5.7 ESTUDO COMPARATIVO DOS CROMATOGRAMAS DETERMINADOS PELO SISTEMA DE CORTE DAS FITAS COM OS OBTIDOS EM RADIOCROMATÓGRAFO

As Figuras de números 25 a 29 mostraram a semelhança entre as figuras dos cromatogramas, obtidos pelo sistema de corte de fitas e a dos determinados em radiocromatógrafo. Estes, permitindo a completa visualização dos picos localizados nas extremidades das fitas.

Comparando-se os resultados da Tabela XXIV, verificou-se excelente concordância entre os valores do R_f do $^{153}\text{Sm}^{+3}$ e os do R_f dos complexos, determinados pelos dois sistemas.

Os estudos mostraram que o sistema de corte das fitas é uma alternativa eficiente para a realização dos cromatogramas, quando não se dispõe do equipamento específico.

6. CONCLUSÕES

O ^{153}Sm pode ser obtido em larga faixa de atividades, com rendimentos de irradiação que oscilaram de 66 a 90%, calculados para nêutrons térmicos. O nível máximo de impurezas radionuclídicas, nas soluções de ^{153}Sm , foi de cerca de 0,1%, relativo à hora dos experimentos.

O processo de avaliação dos complexos, por resina Sephadex C-25, mostrou-se aplicável a todos os complexos e em todas as situações de razão molar e concentração molar dos ligantes estabelecidas. O processo de cromatografia em camada fina de sílica-gel não pode ser utilizado para todos os complexos, embora tenha sido experimentado um grande número de mistura de solventes. Nas situações em que foi aplicado, apresentou valores próximos aos determinados por resina. A cromatografia em papel, embora seja o processo mais rápido e barato, também apresentou limitações. No caso específico do complexo ^{153}Sm - EDTMP foram observados grandes diferenças para menos, entre os teores determinados por papel e pelos outros processos, à medida que se reduziu a concentração do ligante. Embora a cromatografia em papel pudesse ser aplicada para todos os complexos, seus resultados aproximaram-se dos obtidos por resina somente nas situações de RM e CL altas.

A provável degradação do ^{153}Sm - EDTMP obtido em baixa concentração do ligante, pela alcalinidade das misturas dos solventes, deve ser a causa das discrepâncias observadas nas determinações dos teores de marcação desse complexo, oriundo de produções rotineiras, observados no IPEN e por outros pesquisadores.

O complexo ^{153}Sm - EDTMP foi obtido, em temperatura ambiente, em diferentes concentrações, evidenciando a importância dos parâmetros razão molar e concentração molar do ligante na obtenção do complexo. Os estudos realizados por HPLC confirmaram a obtenção do complexo em um único tipo, informado ocorrer na proporção metal 1 : ligante 1, pela literatura disponível.

Em razão molar alta (20), a concentração molar do ligante não influenciou os teores de marcação, somente o tempo de incubação da mistura metal - ligante. Rendimentos de marcação superiores a 99% foram obtidos, na concentração do ligante de 0,1 M em apenas 30 segundos. Reduzindo-se a concentração do ligante para 0,01 M, teores de marcação de 99% só foram conseguidos após 30 minutos de incubação.

Em razão molar baixa (4), a concentração do ligante influenciou a formação do complexo. Para a concentração do ligante de 0,1 M, teores de marcação maiores que 99% foram obtidos em 30 segundos; reduzindo-se a concentração do ligante para 0,01 M, os teores oscilaram em torno de 95%, não dependendo do tempo de incubação.

O ^{153}Sm - EDTMP pode também ser obtido em razões molares muito baixas (<4). Nessas condições, ambos os parâmetros: razão molar e concentração molar do ligante influenciaram na obtenção do complexo.

Esse complexo, quando obtido em baixas concentrações radioativas, manteve-se estável, durante o período de observação estabelecido, mantendo os teores de marcação dentro da faixa de flutuação determinada.

Entretanto, quando preparado em altas concentrações radioativas, apresentou grande degradação. Essa degradação, mostrou ser influenciada pela temperatura

de armazenamento, conseqüentemente, pelo estado físico. O complexo deixado em temperatura ambiente e em estufa (45 - 50°C), em foram líquida, decorridas 48 horas do final das produções, apresentou queda nos teores de marcação. Estes, originalmente maiores que 98,5%, caíram para 92 - 93%. Nessas amostras observou-se o desenvolvimento de cor amarela de diferentes intensidades. Entretanto, o produto armazenado em gelo seco (- 78,5°C) em forma sólida manteve, no mesmo tempo de referência, teores da ordem de 97,5%.

Foi observado, decorridas 120 horas após o final das produções, com a redução do nível de radiações, que o complexo voltou a apresentar altos teores (97,5 - 98,9%), independentemente da temperatura de armazenamento.

Foi constatada, nas amostras do complexo, decorridos cinco dias após o final das produções, a presença do ^{153}Sm em uma terceira forma radioquímica, diferente do $^{153}\text{SmCl}_3$ e do complexo ^{153}Sm - EDTMP.

Os estudos mostraram que em RM e CL altas, os complexos ^{153}Sm - HEDP, ^{153}Sm - NTMP e ^{153}Sm - DTPMP puderam ser obtidos em temperatura ambiente, com altos teores de marcação (> 98%). O complexo ^{153}Sm - HDTMP pode ser obtido em temperatura ambiente e com aquecimento, também, com elevados teores de marcação (> 98%), em RM e CL altas. Em RM e CL baixas esses complexos apresentaram teores de marcação na faixa de 70 a 95%.

Foi verificado que os complexos ^{153}Sm - HEDP, ^{153}Sm - DTPMP e ^{153}Sm - HDTMP, foram obtidos formando um só tipo, provavelmente, na proporção metal 1 : ligante 1. O complexo ^{153}Sm - NTMP apresentou-se em dois tipos, provavelmente

nas proporções metal 1 : ligante 1 e metal 1 : ligante 2 .

Os estudos de estabilidade "in vitro", mostraram que nenhum desses complexos degradou-se durante o período estabelecido, apresentando queda dos teores de marcação, entretanto, exibiram comportamentos diferentes.

O ^{153}Sm - DTPMP, de modo semelhante ao ^{153}Sm - EDTMP, de baixa concentração radioativa, manteve-se estável durante o período, nas duas situações de RM e CL. O ^{153}Sm - HDTMP, nas duas situações de RM e CL apresentou crescimento dos teores. O ^{153}Sm - HEDP e o ^{153}Sm - NTMP, apresentaram comportamentos opostos: o ^{153}Sm - HEDP manteve-se estável na situação de RM e CL baixas e crescimento na de RM e CL altas, o ^{153}Sm - NTMP manteve-se estável na situação de RM e CL altas e crescimento na de RM e CL baixas. Esse crescimento nos teores indica que, para esses complexos, nessas situações de RM e CL, o tempo de incubação de 30 minutos foi insuficiente.

Os estudos de distribuição biológica do ^{153}Sm - HDTMP mostraram que esse complexo não foi adequado para aplicações médicas, depositando-se preferencialmente no fígado, ao invés de localizar-se no sistema ósseo, como outros complexos do ^{153}Sm .

A observação da dispersão dos valores, expressa de modo mais evidente, pelos coeficientes de variação das médias dos teores de marcação, permitiu que os resultados fossem enfocados por outro ponto de vista.

Foi verificado que todos os complexos, avaliados pelos três processos: resina, TLC - SG e papel, apresentavam maior dispersão dos valores (cv_s mais altos); quando preparados em RM e CL baixas.

Essa maior dispersão dos valores parece indicar uma maior instabilidade do complexo, em relação ao processo avaliador.

Em TLC - SG e cromatografia em papel, essa instabilidade deve ser causada pela decomposição do complexo, pelos solventes alcalinos. Cromatogramas dos complexos em RM e CL baixas mostraram formas modificadas e reduções das percentagens das atividade dos picos; comparados aos respectivos cromatogramas dos complexos em RM e CL altas. Em resina, essa instabilidade parece estar associada a maior agitação do leito e ao tempo de espera para início das eluições.

Os estudos comparativos do sistema de obtenção dos cromatogramas determinados por TLC - SG e por papel, pelo corte das fitas com os fornecidos diretamente pelo radiocromatógrafo, mostraram excelente concordância entre as duas técnicas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-MOELLER, T. **The chemistry of the lanthanides**. Oxford. : Pergamon , 1975.
(Pergamon Press in inorganic chemistry, 26).
- 2- CARVALHO, C.A. A **.Síntese dos compostos $\text{Ln}(\text{F}_3\text{C-COO})_3 \cdot 2(3\text{picolina-N-óxido}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$. Caracterização por técnicas espectroscópicas e termoanalíticas**. São Paulo: 1992. Tese (Doutorado) – Univ. de São Paulo.
- 3-PFENNING, G. ; KLEWE-NEBENIUS, H. ; SEELMANN-EGGEBERT, W. **Karlsruher Nuklidkarte 6. Aufl. 1995**. Karlsruhe. : Forschungszentrum Karlsruhe, 1995.
- 4-GOECKELER, W. F. ; TROUTNER, D. E. ; VOLKERT, W. A . ; EDWARDS, B. ; SIMON, J. ; WILSON, D. **^{153}Sm radiotherapeutic agents**. **Nucl. Med.Biol.** , v. 13, n. 4, p. 479-482, 1986.
- 5-BOUCHET, L. G. ; BOLCH, W. E. ;GODDU, S. M. ; HOWELL, R. W. ; RAO,D. V. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic lesions. **J. Nucl. Med.** , v.41, n. 4, p. 682-687, 2000.
- 6-HUSÁK, V. ; MYSLIVECEK, M. Some radioactive protection problems connected with the use of ^{186}Re -HEDP and ^{153}Sm -EDTMP for palliative therapy of bone metastases. **J. Radioanal. Nucl. Chem. Artic.**, v. 209, n.2, p. 361-365, 1996.
- 7-KNAPP JUNIOR, F. F(RUSS). ; MIRZADEH, S. ; BEETS, A . L. ; O'DOHERTHY, M.; BLOWER, P. J. ; VERDERA, E. S. ; GAUDIANO, J. S. ; KROPP, J. ; GUHLKE, J. ; PALMEDO, H. ; BIRSACK, H. J. Reactor-produced radioisotopes from ORNL for bone pain palliation. **Appl. Radiat. Isto.** , v. 49, n.4,

- p. 309-315, 1998.
- 8-VOLKERT, W. A . ; GOECKELER, W. F. ; EHRHARDT, G. J. ; KETRING, A . R.
Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations. **J. Nucl. Med.** , v. 32, n. 1, p. 174-185, 1991.
- 9-O'MARA, R. E. ; McAFEE, J. G. ; SUBRAMANIAN, G. Rare earth nuclides as potential agents for skeletal imaging. **J. Nucl. Med.** ,v. 10, n.1, p.49-51, 1969.
- 10-MONSANTO EUROPE. Series of phosphonates. Multifunctional metal ion control agents in aqueous solutions. **Technical bulletin 53-39 (E) ME-3**, Jul. 1988.
- 11-WESTERBACK, S. ; RAJAN, K. S. ; MARTELL, A .E. New multidentate ligands. III. Amino acids containing methylenephosphonate groups. **J. Am. Chem. Soc.** , v. 87, n. 12, p. 2567-2572, 1965.
- 12-MOTEKAITIS, R. J. ; MURASE, I. ; MARTELL, A . E. New multidentate ligands. XIII. Ethylenediaminetetra(methylenephosphonic) acid. **Inorg. Nucl.Chem. Lett.**, v. 7, n. 11, p. 1103-1107, 1971.
- 13-MOTEKAITIS, R. J. ; MURASE, I. ; MARTELL, A. E. Equilibria of ethylene-diamine-N,N,N',N'-tetrakis(methylenephosphonic) acid with Cu (II), Ni (II), Co (II), Zn (II), Mg (II), Ca (II) and Fe (III) ions in aqueous solutions. **Inorg. Chem.** , v. 15, n. 9, p. 2303-2306, 1976.
- 14-RIZKALLA, E. N. ; ZAKI, M. T. M. Metal chelates of phosphonate-containing ligands-I. Stability of some N,N,N',N'-ethylenediaminetetra(methylene-phosphonic) acid metal chelates. **Talanta** , v. 26, p. 507-510, 1979.
- 15-RIZKALLA, E. N. ; ZAKI, M. T. M. Metal chelates of phosphonate-containing ligands-VI. Complexes of ethylenediaminetetra(methylenephosphonic) acid with Cd, Mg, Ca, and Ba. **Talanta** , v. 27, p. 769-770, 1980.

- 16-GOECKELER, W. F. **The preparation and characterization of several acetate and phosphonate complexes of Sm-153 for use as radiotherapeutic bone agents.** Columbia, Mo. : 1984. Dissertation (Ph. D.)-Univ. of Missouri.
- 17-GOECKELER, W. F. ; EDWARDS, B. ; VOLKERT, W. A. ; HOLMES, R. A. ; SIMON, J. ; WILSON, D. **Skeletal localization of samarium-153-chelates: potential therapeutic bone agents.** *J. Nucl. Med.* , v.28, n. 4, p. 495-504, 1987.
- 18-LUO, S.Z. ; PU, M. F. ; QUAO, J. ; LIN, S. L. ; ZHANG, C. Y. ; ZHAO, P. J. ; FU, Y. B. ; DENG, H.F. **A potential bone tumor therapeutic agent ^{153}Sm -EDTMP: its synthesis and preliminary structure analysis.** *J. Radioanal. Nucl. Chem. Artic.* , v. 160, n. 2, p. 443-448, 1992.
- 19-JIN, X. ; LIU, Y. ; WANG, F. ; DU, J. ; CHEN, D. ; ZHAO, X. **Study on preparation of ^{153}Sm -EDTMP and purity analysis.** *ANZ Nucl. Med.* , p. 25-29, 1995.
- 20-LUO, S.Z. ; PU, M. ; QUAO, J. ; LIU, Z. ; ZHAO, P. J. ; FU, Y. ; DENG, H. **Preparation of bone tumor therapeutic radiopharmaceuticals ^{153}Sm -EDTMP.** *Nucl. Sci. Tech.* , v. 6, n. 3, p. 146-149, 1995.
- 21-ARGÜELLES, M.G. ; RUTTY-SOLÁ, G.A. ; BOTTAZZINI, D.L. ; DURÁN, A. P. ; BRIOZZO, R. H. ; GONZÁLEZ, Q. J. **Production and quality control of radiotherapeutic radiopharmaceuticals.** [S.l.: s.n.]. 1996. (Paper presented at the SECOND RESEARCH CO-ORDINATION MEETING OF THE CO-ORDINATED RESEARCH PROGRAMME ON OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF RADIOTHERAPEUTIC RADIONUCLIDES AND RADIOPHARMACEUTICALS, Dec. 9-12, 1996, São Paulo.
- 22-BAI, H. S. ; JIN, H. X. ; FAN, H. Q. ; DU, J. ; WANG, F. ; CHEN, D. M. ; CHENG, Z. **Analysis of ^{153}Sm -EDTMP stability with HPLC in vivo and In Vitro.** [S.l.: s.n.]. 1996. (Paper presented at the SECOND RESEARCH CO-ORDINATION

MEETING OF THE CO-ORDINATED RESEARCH PROGRAMME ON OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF RADIOTHERAPEUTIC RADIONUCLIDES AND RADIO PHARMACEUTICALS, Dec. 9-12, 1996, São Paulo).

23-CHEN, D. M. ; JIN, H. X. ; DU, J. ; LIU, Y. M. ; FAN, F. ; BAI, H. S. ; XU, H. L. Study on paper chromatography of the ^{153}Sm -EDTMP preparation. In: PACIFIC BASIN NUCLEAR CONFERENCE, 10. Oct. 20-25, 1996, Kobe. **Proceedings . . .** Kobe, 1996, p. 1393-1400.

24-TAMAT, S. R. ; MUSDJA, Y. ; PURWADI, B. ; PURWOKO, A. ; GUNAWAN, A. H. ; HASTINI, S. ; WIDAYATI, P. ; LINDAWATY, N. ; ZAIDAN, S. **Preparation of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonate and its biodistribution studies in mice.** [S.l. :n.s.]. (Paper presented at the SECOND RESEARCH CO-ORDINATION MEETING THE CO-ORDINATED RESEARCH PROGRAMME ON OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF RADIOTHERAPEUTIC RADIONUCLIDES AND RADIOPHARMACEUTICALS, Dec. 9-12, 1996, São Paulo.

25-MAJALI, M. A. ; MATHAKAR, A. R. ; SHIMP, H. H. Optimization of the preparation of ^{153}Sm -EDTMP using natural samarium targets for clinical use. **J. Radioanal. Nucl. Chem.** , v. 240, n. 3, p. 845-849, 1999.

26-ARGÜELLES, M. G. ; RUTTY-SOLÁ, G.A. ; BOTTAZZINI, D.L. Production and quality control of radiotherapeutics and radiopharmaceuticals. In: **IAEA. Optimization of production and quality control of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals.** Vienna, 1999, p. 4-13, (IAEA-TECDOC-1114).

27-JIN, X. ; DU, J. Optimization of the production and quality control of ^{153}Sm -EDTMP. In: **IAEA. Optimization of production and quality control of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals** , Vienna, 1999, p. 29-39, (IAEA-TECDOC-1114).

- 28-GARLICH, J.R. ; BAUGHMAN, S. A . ; SIMON, J. ; McMILLAN, K. ; KETRING, A. R. ; VOLKERT, W. A . ; GOECKELER, W. F. ; TROUTNER, D. E. Chemical considerations of ^{153}Sm -EDTMP, a new therapeutic bone agent. **J. Label. Compds. Radiopharm.** , v. 23, n. 10/12, p. 1341-1343, 1986.
- 29-KETRING, A . R. ^{153}Sm -EDTMP and ^{186}Re -HEDP as bone therapeutic radiopharmaceuticals. **Nucl. Med. Biol.** ,v. 14, n. 3, p. 223-232, 1987.
- 30-SORBY, P. ; WILSON, J. G. ; TURNER, J. H. Samarium-153-EDTMP kit formulation for therapy of disseminated bone cancer. **J. Label. Compds. Radiopharm.** , v. 26, symp. abs. , p. 492-494, 1989.
- 31-AMOLAK, S. ; HOLMES, R. A . ; FARHANGI, M. ; VOLKERT, W.A. ; WILLIAMS, A . ; STRINGHAM, L. M. ; KETRING, A . Human pharmacokinetics of samarium 153-EDTMP in metastatic bone cancer.**J. Nucl. Med.** ,v. 30, n. 11, p. 1814-1819, 1989.
- 32-KETRING, A . ; TROUTNER, D. E. ; VOLKERT, W. A . ; EHRHARDT, G. J. ; LATIMER, J. ; CORWIN, L. ; FARHANGI, M. ; HOLMES, R. A . Development of a radiotherapeutic agent for bone cancer. In:Research reactor applications in nuclear medicine. **Trans. Am. Nucl.Soc.** , v. 61, p. 113-114, 1990.
- 33-HOLMES, R. A . [^{153}Sm]EDTMP: a potential therapy for bone cancer pain. **Sem. Nucl. Med.** , v. 22, n . 1, p. 41-45, 1992.
- 34-GASIGLIA, H. T. ; OKADA, H. Preparation of samarium-153-EDTMP: previous results. In: CONGRESSO GERAL DE ENERGIA NUCLEAR, 5. 28 ago- 02 set., 1994, Rio de Janeiro. **Anais . . .** Rio de janeiro, 1994, p. 647-648.
- 35-FIGOLS DE BARBOZA, M. ; GASIGLIA, H. T. ; MURAMOTO, E. ; ACHANDO, S. S. ; HERRERIAS, R. ; SOSA DE PEREIRA, N. P. ; MENGATTI, J. Preparation of ^{153}Sm -EDTMP and biodistribution in rats. **J. Eur. Nucl. Med.**, v. 21, n. 10,

- suppl. , p. s213,1994.
- 36-GASIGLIA, H. T. ; OKADA, H. Preparation of ^{153}Sm -EDTMP and determination of its radiochemical purity using paper chromatography. **J. Radioanal. Nucl. Chem. Lett.** , v. 199, n. 4, p. 295-304, 1995.
- 37-FIGOLS DE BARBOZA, M. ; GASIGLIA, H. T. ; MURAMOTO, E. ; ACHANDO, S. S. ; HERRERIAS, R. ; SOSA DE PEREIRA, N. P. ; MENGATTI, J. ; LIMA, E. N. P. ^{153}Sm -EDTMP. Phase II. Studies for a routine production. In: ENCONTRO NACIONAL DE APLICAÇÕES NUCLEARES, 3. 7-11 ago. , 1995, Águas de Lindóia. **Anais ...** Águas de Lindóia, 1995, p. 1047-1051.
- 38-MURAMOTO, E. ; ACHANDO, S. S. ; FIGOLS DE BARBOZA, M. ; HERRERIAS, R. ; GASIGLIA, H. T. ; SOSA DE PEREIRA, N. P. ; MENGATTI, J. **Estudos biológicos comparativos dos agentes radioterápicos ^{153}Sm -EDTMP, ^{166}Ho -EDTMP e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP.** Poster apresentado no CONGRESSO DA ALASBIMN, 14. 9-13 out. 1995, Salvador.
- 39-ISHFAQ, M. M. ; MUSHTAQ, A . ; JAWAID, A . **Preparation and evaluation of radioisotopes for therapeutic applications.** [S.l.: s.n.]. 1996.(Paper presented at the SECOND RESEARCH CO-ORDINATION MEETING OF THE CO-ORDINATED RESEARCH PROGRAMME ON OPTIMZATION OF THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF RADIOTHERAPEUTIC RADIONUCLIDES AND RADIOPHARMACEUTICALS, Dec. 9-12, 1996, São Paulo.
- 40-LOUW, W. K. A . ; DORMEHL, I. C. ; RENSBURG, A . J. Van. ; HUGO, N. ; ALBERTS, A . S. ; FORSYTH, O. E. ; BEVERLY, G. ; SWEETLOVE, M. A . ; MARAIS, J. ; LOTTER, M. G. ; ASWEGEN, A .van. Evaluation of samarium-153 and holmium-166-EDTMP in the normal baboon model. **Nucl. Med. Biol.** , v.23, n. 2, p. 935-940, 1996.

- 41-OWUNWANNE, A . ; PATEL, M. ; SADEK, S. Therapeutic radiopharmaceuticals. In: OWUNWANNE, A . ; PATEL, M. ; SADEK, S. **The handbook of radiopharmaceuticals**. London. : Chapman & Hall Medical, 1995, p. 182-187.
- 42-FLORES, G. F. ; TENDILLA, J. I. ; GÓMEZ, M A . L. ; ZAVALLA, M. A . G. ; GUTTIERREZ, L P. ; RAMIREZ, E. A . ; HERNANDEZ, F. A . Kit preparation of ^{153}Sm -EDTMP and factors affecting radiochemical purity and stability. **J. Radioanal. Nucl. Chem. Artic.**, v. 204, n. 2, p. 303-311, 1996.
- 43-GASIGLIA, H. T. ; FIGOLS DE BARBOZA, M. ; MENGATTI, J. ; HERRERIAS, R. ; SOSA DE PEREIRA, N. P. ; SILVA, C. P. G. ^{153}Sm -EDTMP. Fase III. Produção rotineira. In: CONGRESSO GERAL DE ENERGIA NUCLEAR, 6. 27 out.-01 nov. 1996, Rio de Janeiro. **Anais...** [CD-ROM], Rio de Janeiro, 1996.
- 44-DAHALAN, R. ; WAN AWANG, W.A . ; KASIM, S. **The development of Sm-153(ethylenediamineteramethylenephosphonic acid) as bone seeking radiotherapeutic agent**. [S.l.: s.n.]. (paper presented at the SECOND RESEARCH CO-ORDINATION MEETING OF THE CO-ORDINATED RESEARCH PROGRAMME ON OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF RADIOTHERAPEUTIC RADIONUCLIDES AND RADIOPHARMACEUTICALS, Dec. 9-12, 1996, São Paulo.
- 45-JIN, X. ; BAI, H. ; DU, J. ; WANG, F. ; CHEN, D. ; LIU, Y. ; FAN, H. ; CHENG, Z. **Study on the stability of ^{153}Sm -EDTMP (in vivo and in vitro)**. [S.l.: s.n.]. 1996. (Paper presented at the SECOND RESEARCH CO-ORDINATION MEETING OF THE CO-ORDINATED RESEARCH PROGRAMME ON OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF RADIOTHERAPEUTIC RADIONUCLIDES AND RADIOPHARMACEUTICALS, Dec. 9-12, 1996, São Paulo).
- 46-RODRÍGUEZ, M. L. ; GONZÁLEZ, I. H. ; MARRERO, R.G. Experiência cubana en la obtención del ^{153}Sm -EDTMP, agente terapéutico para la paliación del dolor en

- metástasis óseas. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE TÉCNICAS NUCLEARES Y CONEXAS EN AGRICULTURA, SALUD, INDUSTRIA Y MEDIO AMBIENTE, 28-30 oct., 1997, La Habana. **Memorias...** [CD-ROM]. La Habana, 1997.
- 47-DAHALAN,R. ; WAN AWANG, W. A . **Sm-153-EDTMP (ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid) a bone seeking radiotherapeutic agent)** . [S.l.: s.n.]. 1998. (Paper presented at the THIRD RESEARCH CO-ORDINATION MEETING OF THE CO-ORDINATED RESEARCH PROGRAMME ON OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF RADIOTHERAPEUTIC RADIONUCLIDES AND RADIOPHARMACEUTICALS, Apr. 20-24, 1998, Jyväskylä).
- 48-HILTUNEN, J. ; PENTILLÄ, P. ; HAUKKA, J. ; NIKULA, T. Optimization of the production and quality control of radiotherapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals. In: **IAEA. Optimization of production and quality control of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals**. Vienna, 1999, p.41-44, (IAEA-TECDOC-1114).
- 49-TAMAT, S. R. ; WYDIASTUTI, W. ; PURWADI, B. ; DJOHARLY, W. ; INDRIASTUTI, L. ; MUSDJA, Y. Synthesis and evaluation of ¹⁵³Sm- ethylenediaminetetramethylene phosphonate (EDTMP) bone pain palliative agent and ¹⁵³Sm-hydroxyapatite, albumin microspheres and ferric hydroxide macroaggregates. In: **IAEA. Optimization of production and quality control of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals**. Vienna, 1999, p. 53-58, (IAEA-TECDOC-1114).
- 50-DAHALAN, R. ; WAN AWANG, W. A . Develoment and production of the radiotherapeutic agents of ¹⁵³Sm and ¹⁶⁶Ho. In: **IAEA. Optimization of production and quality control of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals**. Vienna, 1999, p. 59-63, (IAEA-TECDOC-1114).

- 51-VIRAWAT, N. Optimization of the production and quality control of samarium-153 and their labelled compounds. In: **IAEA. Optimization of production and quality control of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals**. Vienna, 1999, p. 73-77. (IAEA-TECDOC-1114).
- 52-ISHFAQ, M. M. ; MUSHTAQ, A . ; JAWAID, M. Preparation and evaluation of radioisotopes for therapeutic applications. In: **IAEA. Optimization of production and quality control of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals**. Vienna, 1999, p. 64-72, (IAEA TECDOC-1114).
- 53-CHIOTELLIS, E. ; PIRMETTIS, I. ; BOUZIOTIS, P. ; VARVARIGOU, A . Synthesis and radiolabelling with ^{153}Sm and ^{186}Re of bone seeking agents as therapeutic radiopharmaceuticals. In: **IAEA. Optimization of production and quality control of therapeutic radionuclides and radiopharmaceuticals**. Vienna, 1999, p. 45-52, (IAEA-TECDOC-1114).
- 54-OKADA, H. ; MURAMOTO, E.; GASIGLIA, H.T. Evaluation of 153-samarium chloride in mice: biodistribution studies. In: ENCONTRO NACIONAL DE APLICAÇÕES NUCLEARES, 2. 25-29 out. , 1993, Caxambu. **Anais...** Caxambu, 1993, p.221-222.
- 55-WAGENER, J. ; JARVIS, N. V. Complexation of trivalent lanthanides by ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP). **S.Afr. J. Chem.** v. 48, n.3/4, p. 85-89, 1995.
- 56-GRESSIER, M. ; VIDAL, M. Lanthanides et terres rares. In: COMET, M. ; VIDAL, M. (Eds.) **Radiopharmaceutiques-Chimie des radiotraceurs et applications biologiques**. Grenoble: Universitaires de Grenoble, 1998, p. 206-209.
- 57-BHELOSE, A. A.; SIVAPRASAD, N.; RAMAMOORTHY, N. **Radiopharmaceuticals programme unit-Board of radiation and isotope technology. Progress report for the decade 1989-1998**. Vashi: Barc Vashi Complex, Mar. 1999.

- 58-JIN, X. ; DU, J. **Optimization of the production and quality control of $^{153}\text{Sm-EDTMP}$** . [S.l.: s.n.]. 1998. (Paper presented at the THIRD RESEARCH CO-ORDINATION MEETING OF THE CO-ORDINATED RESEARCH PROGRAMME ON OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF RADIOTHERAPEUTIC RADIONUCLIDES AND RADIOPHARMACEUTICALS, Apr. 20-24, 1998, Jyväskylä).
- 59-DUPONT PHARMA USA. Quadramet-samarium Sm-153 lexidronam injection. 513145-0297 brief summary. **Circle reader service**. n. 34, Feb. 1997.
- 60-ERDTMANN, G. ; SOYKA, W. The gamma-ray lines of radionuclides, ordered by atomic and mass number. Part II. $Z = 58-100$ (cerium-fermium). **J. Radioanal. Chem.** , v. 27, p. 137-286, 1975.
- 61-SECOND RESEARCH CO-ORDINATION MEETING OF THE CO-ORDINATED RESEARCH PROGRAMME ON OPTIMIZATION OF THE PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF RADIOTHERAPEUTIC RADIONUCLIDES AND RADIOPHARMACEUTICALS. Dec.9-12 1996, São Paulo, **Summary report** [s.n], 1996.
- 62-AKANIME, C. T. ; YAMAMOTO, R. K. **Estudo dirigido de estatística descritiva**. São Paulo.: Érica, 1998.