

Estudo da retenção e liberação do tecnécio metaestável (^{99m}Tc) em diversas colunas cromatográficas usando diferentes solventes

Katia N. Suzuki e João A. Osso Jr.

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN / CNEN - SP)
Av. Professor Lineu Prestes 2242
05508-900 São Paulo, SP
norisuzuki6@yahoo.com.br

RESUMO

Uma média de 80% dos radiofármacos usados em Medicina Nuclear é marcada com ^{99m}Tc por suas propriedades físicas adequadas tais como meia-vida de 6h, decaimento por emissão de radiação gama de 140 keV e fácil obtenção através de geradores de $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$. O Centro de Radiofarmácia (CR) do IPEN-CNEN/SP desenvolveu uma forma de produção de gerador $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$ através da reação $^{98}\text{Mo}(n,\bar{\alpha})^{99}\text{Mo}$ que ocorre no reator Nuclear IEA -R1 do IPEN-CNEN/SP, empregando a técnica de eluição em gel de molibdato de zircônio para a produção de um gerador cromatográfico do tipo gel de MoZr. Apesar de todos os esforços empregados no estudo de otimização das condições de preparo do gel de MoZr, esse gerador possui uma concentração radioativa bem menor (925 MBq/mL) que o gerador de fissão (1850 MBq/mL) usado atualmente pela classe médica brasileira, como é esperado por essa tecnologia. O objetivo deste trabalho é o estudo da retenção e liberação de ^{99m}Tc em diversas colunas cromatográficas através da eluição com diversos solventes. Este é o primeiro passo para a obtenção de uma concentração radioativa adequada para atender a demanda de mercado sem perder a qualidade e comprovando a sua eficácia clínica. Serão relatados os resultados iniciais relativos à absorção e eluição do ^{99m}Tc proveniente de dois tipos de geradores, em colunas trocadoras de íons, usando diferentes solventes.

1. INTRODUÇÃO

Existem dois modos de obtenção de ^{99}Mo por meio de reatores nucleares e por aceleradores de partículas ou ciclotron. No caso de reatores pode ser obtido por dois métodos: pela ativação neutrônica de ^{99}Mo (natural ou enriquecido) ou pela fissão do ^{235}U ⁽¹⁾.

O ^{99m}Tc é produzido em um sistema gerador de $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$ a partir de seu pai de meia vida longa ^{99}Mo ($t_{1/2} = 66\text{ h}$)⁽¹⁾. Um dos métodos mais usados na separação do ^{99m}Tc de seu pai ^{99}Mo é o cromatográfico, tendo como vantagem a possibilidade de disponibilizar o radionuclídeo em locais afastados⁽²⁾.

O gerador cromatográfico de coluna de alumina utilizando o ^{99}Mo como produto de fissão, possui alta atividade específica fornecendo ^{99m}Tc com alta concentração radioativa. Atualmente é o mais utilizado por possuir características desejáveis para o preparo dos radiofármacos⁽³⁾.

A irradiação de MoO_3 com nêutrons pela reação $(n,\bar{\alpha})^{99}\text{Mo}$, produz ^{99}Mo de baixa a média atividade específica em relação à reação por fissão. Essa é uma das dificuldades na preparação de um gerador cromatográfico de coluna de alumina a partir da irradiação

neutrônica, pois a capacidade de adsorção dos íons molibdatos pela coluna é limitada a no máximo 20 mg Mo por g de alumina em pH 3 ~ 4⁴). Uma das alternativas é a utilização de um gerador usando uma coluna de gel de molibdato de zircônio (MoZr). A concentração radioativa desse tipo de gerador dependerá da atividade específica do ⁹⁹Mo que indicará o tamanho da coluna de gel e o volume de solução salina (0,9%) requerida para a eluição. Normalmente, 12mL de salina é o volume adequado para conseguir um eluato com mais que 95% de atividade de ^{99m}Tc a partir de 6 g de coluna de gel de ⁹⁹MoZr ⁽⁵⁾.

O decréscimo da concentração radioativa ou volume específico de ^{99m}Tc obtido através de eluição de geradores ⁹⁹Mo / ^{99m}Tc ao longo do tempo limita a utilização de certos procedimentos clínicos. Entre eles estão o estudo de perfusão pulmonar (pela técnica de nebulização) onde é necessária uma concentração de ^{99m}Tc-DTPA acima de 1 GBq/mL ou a marcação com o fármaco L,L-ECD que requer atividades em pequenos volumes (2 mL) ⁽⁶⁾.

Desde 1981 o IPEN vem produzindo geradores cromatográficos em coluna de alumina a partir de molibdênio obtido por fissão do ²³⁵U importado do Canadá.

Com a política de nacionalização de produção de radioisótopos desenvolveu-se uma série de estudos sobre a produção de gerador cromatográfico de ⁹⁹Mo / ^{99m}Tc tipo gel. Foi preparado o gel de MoZr pela produção de ⁹⁹Mo pela reação ⁹⁸Mo (n,ã) ⁹⁹Mo no reator IEA-R1 (IPEN), com o alvo de MoO₃ submetido à reação química com ZrOCl₂.8H₂O, sob condições adequadas para formar o gel de MoZr com propriedades de troca iônica. Uma das metas é a substituição de 20% a 40% do ⁹⁹Mo importado quando a potência do reator IEA-R1 (IPEN) passar de 2 para 5 MW com 120h de operação contínua.

Pretende-se com esse trabalho desenvolver um sistema para a concentração do eluído de ^{99m}Tc de um gerador ⁹⁹Mo / ^{99m}Tc tipo gel com o qual se possa eluir ^{99m}Tc obtendo-se uma concentração radioativa adequada, a partir dos resultados obtidos da comparação entre o gerador de fissão e o de gel (ambos produzidos no IPEN-CNEN/SP). Com esse estudo esperamos atender a demanda de mercado sem perder a qualidade e comprovando também a sua eficácia clínica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A parte experimental da pesquisa de concentração radioativa foi realizada nos laboratórios do Centro de Radiofarmácia (CR) do IPEN-CNEN/SP.

2.1. ^{99m}Tc

O gerador de fissão utilizado nesse trabalho é distribuído atualmente pelo IPEN-CNEN/SP que importa do Canadá o ⁹⁹Mo para a sua produção. O volume de eluição é de 6mL em solução salina a 0,9%.

O gerador tipo gel é produzido com tecnologia própria do IPEN-CNEN/SP onde o Mo é irradiado no Reator Nuclear IEA-R1m do instituto, preparando-se a seguir o gel de MoZr, o molibdato de zircônio. O volume de eluição é de 12 mL em solução salina a 0,9%.

2.2. Preparo do Concentrado Radioativo de ^{99m}Tc eluído de geradores de $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$

Amostras de ^{99m}Tc foram obtidas de dois geradores: o produzido rotineiramente pelo IPEN e o gerador tipo gel. As amostras provenientes de eluição de gerador do IPEN foram diluídas para 12 mL para simular a eluição do gerador tipo gel. Os dois geradores foram eluídos com solução salina, água deionizada e acetona, que foram as cargas das colunas montadas com os adsorvedores.

Os seguintes adsorvedores foram utilizados: Resina de troca aniônica Dowex 1 X 8 (100 – 200 mesh); Resina de troca catiônica Dowex 50 W X 8 (100 – 200 mesh); Alumina (Al_2O_3) ácida; Coluna SepPak contendo alumina ácida e neutra.

O procedimento, para cada adsorvedor, foi o seguinte:

- a. Estudo da capacidade de retenção de ^{99m}Tc .
- b. Com os dados obtidos foram calculados os rendimentos de retenção.
- c. Quando houve adsorção de ^{99m}Tc , foi realizado um processo de eluição com salina, água deionizada e acetona sendo construídas as curvas de eluição correspondentes.
- d. Controle de qualidade do ^{99m}Tc eluído.

3. RESULTADOS

3.1. Avaliação do rendimento de eluição de ^{99m}Tc dos geradores de fissão e gel

O ^{99m}Tc dos geradores de fissão e gel foi eluído utilizando três solventes: salina, água deionizada e acetona. Para o gerador de fissão a eluição com água deionizada e salina foram similares (95%) e reduziu para 50% quando se usou acetona.

Na Fig. 1 observou-se o comportamento de eluição do ^{99m}Tc para o gerador de gel. Este foi semelhante ao de fissão sendo que a acetona teve um rendimento de eluição melhor, cerca de 80%.

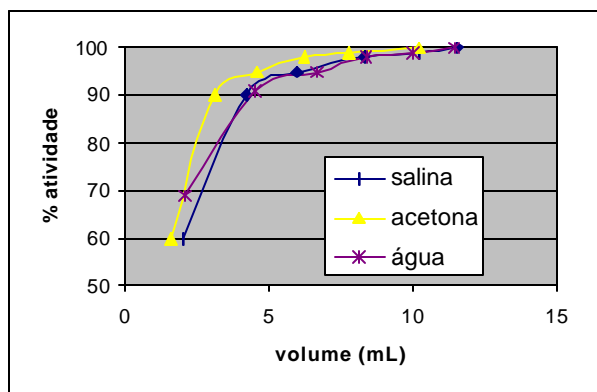


Figura 1. Rendimento de eluição de ^{99m}Tc em gerador de Gel utilizando diferentes solventes .

3.2. Avaliação do rendimento de eluição de ^{99m}Tc dos adsorvedores

A Tabela 1 mostra os rendimentos de eluição para o gerador de fissão que foram calculados a partir da solução de 12 mL de água, salina e acetona considerada como 100%.

Tabela 1. Resultados de rendimento de ^{99m}Tc para o gerador de fissão

ADSORVEDORES	ELUENTES		
	SALINA	ÁGUA	Acetona
Coluna Aniônica	Retenção 100,0%	Retenção 100,0%	Retenção 99,8%
Coluna catiônica	Liberção 100,0%	Liberção 96,5%	Liberção 55,9%
Coluna alumina	Liberção 62,0%	Retenção 58,8%	Liberção 74,6%
Coluna sepPak ácida	Liberção 93,3%	Retenção 99,3%	-
Coluna sepPak neutra	Liberção 93,3%	Liberção 61,5%	-

No gerador de fissão eluído com salina houve retenção somente na coluna aniônica sendo a coluna de alumina o adsorvedor de menor liberação (62,0%). Para água houve retenção em aniônica, alumina e sepPak ácida, com liberação em catiônica e sepPak neutra. Para acetona houve retenção em coluna aniônica sendo liberada na catiônica e alumina. Não foram completados os estudos com acetona por esta apresentar problemas na eluição no gerador de fissão (menor volume de eluição e desprendimento de alumina).

Na tabela 2 temos os resultados dos rendimentos de eluição para o gerador de gel que foram calculados a partir da solução de 12 mL de água, salina e acetona considerada como 100%.

Tabela 2. Resultados de rendimento de ^{99m}Tc para o gerador de gel

ADSORVEDORES	ELUENTES		
	SALINA	ÁGUA	Acetona
Coluna Aniônica	Retenção 100%	Retenção 100%	Retenção 100 %
Coluna catiônica	Liberção 70,45%	Liberção 68,47%	Liberção 63,90%
Coluna alumina	Liberção 60,60%	Liberção 63,44%	Liberção 57,93%
Coluna sepPak ácida	Liberção 85,82%	Retenção 64,06%	Liberção 100,00%
Coluna sepPak neutra	Liberção 65,77%	Liberção 69,92%	Retenção 66,92%

No gerador de gel eluído com salina houve retenção somente na coluna aniônica sendo a coluna de alumina a de menor liberação (60,6%). Para a água houve retenção com a aniônica e sepPak ácida e liberação em catiônica, coluna de alumina e sepPak neutra. Para acetona houve retenção em coluna aniônica e sepPak neutra e liberação em coluna catiônica, alumina e sepPak ácida. A seppak ácida teve a eluição completa aos 4,5 mL. Apesar de ter realizado todos os experimentos com acetona, houve diminuição no volume de eluição como os apresentados no gerador de fissão.

Comparando o gerador de gel com o de fissão, temos resultados idênticos quanto à salina e acetona. Para a água o único resultado discordante foi a coluna de alumina.

Existem vários fatores que influenciam o processo de eluição tais como o pH, pureza química, radionuclídica, etc. Quando forem terminados os estudos de controle de qualidade a diferença de resultado apresentada pelos geradores poderá ser explicada

3. CONCLUSÕES

O adsorvedor que apresentou a melhor característica de retenção foi a coluna aniônica tanto para o gerador de fissão como o de gel e para todos os solventes estudados, podendo ser considerada a mais promissora para o prosseguimento dos estudos de otimização da concentração radioativa em geradores de gel. Merece destaque também a coluna sepPak ácida eluída com água que também apresentou retenção tanto em gerador de fissão como o de gel.

REFERÊNCIAS

1. TUBIS M., WOLF W., *Radiopharmacy*. N.Y.: Wiley, New York (1976).
2. BOYD R.E., Molybdenum – 99: Technetium – 99m Generator, *Radiochim. Acta*, v.30, pp.123 – 145 (1982).

3. BOYD R.E., Technetium – 99m generators – the available options, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **v.33**, pp.801 – 809 (1982).
4. MUSHTAQ A., Preparation of high specific-volume solutions of technetium-99m and rhenium-188, *Appl. Radiat. Isot.*, **v.58**, pp.309 – 314 (2003).
5. SARKAR S.K., SARASWATHY P., ARJUN G., RAMAMOORTHY N., High radioactive concentration of ^{99m}Tc from a zirconium [^{99}Mo] molybdate gel generator using an acidic alumina column for purification and concentration, *Nucl. Med. Communications*, **v.25**, pp. 609 – 614 (2004).
6. SARKAR S.K., ARJUN G., SARASWATHY P., RAMAMOORTHY N. Post-elution concentration of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ by a single anion exchanger column:II. Preparation and evaluation of jumbo alumina column chromatographic generator for $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$, *Nucl. Med. Communications*, **v.22**, pp. 389 – 397 (2001).