



SEPARACIÓN DE Nd y Pm, Gd y Tb MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE EXTRACCIÓN

Edgar Jaime Salinas⁽¹⁾ y *Fabiola Monroy Guzmán*⁽²⁾

⁽¹⁾*Instituto Tecnológico de Zacatepec, Avenida Tecnológico S/N C.P. 62630 Zacatepec Morelos México.*

mazatltonatiu@hotmail.com

⁽²⁾*Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Carretera México-Toluca sin número, la Marquesa Ocoyocac Estado de México, C.P.52750*

fmg@nuuclear.inin.com

RESUMEN

En la actualidad es bien conocido el empleo de radionucléidos en el diagnóstico y el tratamiento médico para beneficio de millones de pacientes en todo el mundo. En particular los radionucléidos ^{149}Pm y ^{161}Tb unidos a moléculas de tipo: EDTMP, DTPA, DOTA o Biotin, han demostrado su enorme potencial en la radioterapia para el tratamiento de distintas enfermedades. Este trabajo tiene por objeto la producción y purificación de los radiolantánidos ^{149}Pm y ^{161}Tb a partir de la irradiación con neutrones térmicos de los blancos de Nd y Gd, que al decaer por emisión de partículas β^- forman los isótopos hijos: ^{149}Pm y ^{161}Tb . La purificación de los radionucléidos se alcanzó utilizando como método de separación la cromatografía de extracción en columna, utilizando como material adsorbente la resina Ln SPS, y utilizándose como elemento eluyente ácido nítrico a distintas concentraciones. La separación obtenida del par Gd/Tb se alcanzó utilizando ácido nítrico 0.8 M y 3 M, mientras que para separar al par Nd/Pm se utilizó ácido nítrico 0.28 y 0.5 M.

1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer y otras enfermedades a partir de la utilización de trazadores radioactivos en forma de anticuerpos monoclonales, pépticos, macroagregados o aminoácidos, marcados con radioisótopos emisores de partículas β^- , que por sus propiedades nucleares ($\beta^- > 0.6$ MeV, rayos $\gamma < 0.3$ MeV y vidas medias entre uno y dos días) y químicas permiten ser usados como radiofármacos en medicina nuclear como diagnóstico, para examinar órganos o de terapia, para tratamiento de algunas enfermedades como el cáncer (2-4).

En particular los radiolantánidos ^{149}Pm , ^{161}Tb , ^{166}Ho , etc. unidos a moléculas de tipo: EDTMP, DTPA, DOTA O Biotin, han demostrado su enorme potencial como radionucléidos en radioterapia (1,2).

Los radionucléidos mencionados pueden ser producidos en cantidades significativas en reactores nucleares de investigación de mediana potencia (2 a 5 MW) con flujos neutrónicos medios o altos, a través de la activación de blancos apropiados (4). Por ejemplo, para producir el ^{161}Tb es necesario irradiar un blanco de ^{161}Gd con neutrones térmicos que al decaer por emisión de partículas β^- forma el ^{161}Tb , este proceso se representa con la ecuación siguiente:

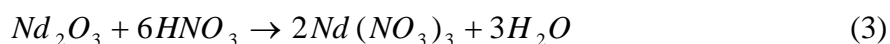
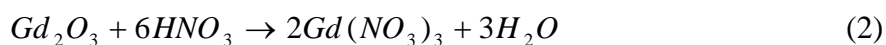


Con el objeto de producir ^{149}Pm y ^{161}Tb en este trabajo se investigó la viabilidad de separar los pares padre-hijo: $^{161}\text{Gd} - ^{161}\text{Tb}$ y $^{149}\text{Nd} - ^{149}\text{Pm}$ mediante su adsorción en la resina Ln SPS Eichrom utilizando como técnica de separación la cromatografía de extracción y como eluyente ácido nítrico.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Preparación de blancos de Gd y Nd para irradiación.

Aproximadamente 500 mg de óxido de neodimio (Nd_2O_3) y óxido de gadolinio (Gd_2O_3) fueron disueltos en 3 mL de HNO_3 concentrado con agitación constante a 55 °C, hasta obtener una solución homogénea, para formar nitratos de gadolinio y neodimio como se muestra en las siguientes reacciones:



Las soluciones obtenidas se evaporaron hasta su cristalización obteniendo así los nitratos de gadolinio y de neodimio listos para su irradiación.

2.2. Irradiación de lantánidos.

Se pesaron aproximadamente 10 mg de nitrato de gadolinio y nitrato de neodimio y se colocaron en contenedores de polietileno de alta densidad para ser irradiados con neutrones térmicos en el reactor TRIGA MARK III, a un flujo de neutrones de 1.65×10^{12} n/cm²-seg. El nitrato de neodimio fue irradiado durante tres horas, mientras que el nitrato de gadolinio fue irradiado por 5 minutos. Una vez terminada la irradiación, los nitratos ya radioactivos se dejan decaer en el reactor durante un día el Nd y 10 minutos el Gd.

Los nitratos de los lantánidos radioactivos se disolvieron en 300 μL de HNO_3 0.15 M, a esta solución se le llamó madre.

2.3. Separación de pares Gd/Tb y Nd/Pm.

La separación de los pares se obtuvo mediante cromatografía de extracción en columna, empleando como agente adsorbente la resina Ln SPS. (μm 50-100) Eichrom de Darien que contiene como agente extractante una solución de ácido 2-etihlexil al 40% en peso, cargado sobre un polímero inerte al 60% en peso.

La columna utilizada en la extracción fue una columna de cristal marca Wheaton de 27.1 cm^3 de volumen, la cual se acondicionó colocando en la parte inferior un papel filtro seguido de un colchón de lana de vidrio de $\frac{1}{2}\text{ cm}$ de altura, sobre la lana de vidrio se colocaron 2 g de resina previamente equilibrada con ácido nítrico 0.15 M y por encima de la resina se colocó un nuevo colchón de lana de vidrio de $\frac{1}{2}\text{ cm}$ de altura.

La separación de los pares se realizó adicionando a la columna 100 μL de la solución madre, y agregando posteriormente 6 mL de HNO_3 0.15 M para fijar los elementos en la fase estacionaria. El eluyente se agregó por encima de la columna con ayuda de una pipeta y se tomaron alícuotas de 2.5 mL hasta eluir totalmente los elementos presentes en la columna.

La separaciones fueron monitoreadas cuantificando la actividad de las alícuotas en un detector de GeHp Marca Canberra, a una distancia de 1 cm. entre el detector y la muestra, durante 200 segundos. La tabla 1 presenta los valores de los fotopicos característicos de los pares Nd/Pm y Gd/Tb utilizados en el monitoreo de las separaciones.

Las concentraciones del eluyente utilizadas para la separación del par Gd-Tb se obtuvieron con base en los coeficientes de distribución reportados en la literatura por Horwitz (5). Para la separación del par Nd/Pm, los valores de la concentración del eluyente se obtuvieron en base a los coeficientes de distribución, los cuales fueron obtenidos de manera experimental.

Tabla. 1 Valores de energías en KeV de los radioisótopos monitoreados. (6).

ELEMENTO	ENERGÍA EN KeV	ELEMENTO	ENERGÍA EN KeV
^{159}Gd	363	$^{161}\text{Tb.}$	75
^{147}Nd	91.1	^{151}Pm	340

2.3.1. Determinación de Coeficientes de Distribución de Nd y Pm

Los valores de K_d para Nd y Pm fueron obtenidos de manera experimental realizando varias eluciones a distintas condiciones.

Para obtener los valores de los coeficientes de distribución se colocaron 100 μL de la solución madre del par Nd/Pm en la misma columna utilizada para la separación de los pares Gd/Tb y Nd/Pm, posteriormente se agregaron 6 mL de HNO_3 0.15 M para fijar los elementos en la fase estacionaria y se adicionó el eluyente por la parte superior de la columna, tomándose alícuotas de 2.5 mL del material eluido. Este procedimiento se repitió varias veces a condiciones distintas, con el fin de construir las correspondientes curvas de elución de cada elemento y determinar los valores de K_d en función de la concentración de HNO_3 .

Las eluciones fueron monitoreadas cuantificando la actividad de las alícuotas en un detector de GeHp a las mismas condiciones descritas en la sección 2.3.

Los valores de K_d a las distintas condiciones se obtuvieron utilizando la ecuación 4(5)

$$K_d = \left[\frac{V_{\max} - V_m}{V_m} \right] * \left(\frac{V_m}{V_s} \right) \quad (4)$$

Donde:

$K_d = g/L$

V_{\max} = Volumen eluido a la máxima actividad.

V_m = Volumen de la fase móvil.

V_s = Volumen de la fase estacionaria.

A partir de los valores de K_d se determinan los factores de separación α entre los pares padre/hijo como se muestra en la ecuación 5 (5)

$$\alpha = \frac{K_{d1}}{K_{d2}} \quad (5)$$

Donde:

K_{d1} : Elemento padre

K_{d2} : Elemento hijo

A través del factor de separación se determinó la factibilidad de separación de los lantánidos.

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES:

3.1. Elección de condiciones de separación.

Las concentraciones de ácido nítrico utilizadas para la separación de los pares ^{161}Gd - ^{161}Tb y ^{147}Nd - ^{151}Pm se eligieron basándonos en los coeficientes de distribución (K_d).

3.1.1. Coeficientes de distribución del Gd y Tb

La figura 1 presenta los valores de los coeficientes de distribución en función de la concentración de HNO_3 para distintos elementos en HDEHP sobre zeolita. La pendiente negativa que presentan todos los elementos indica una relación inversamente proporcional entre los coeficientes de distribución y la concentración de HNO_3 , lo que indica que ha concentraciones bajas obtenemos altos valores de K_d .

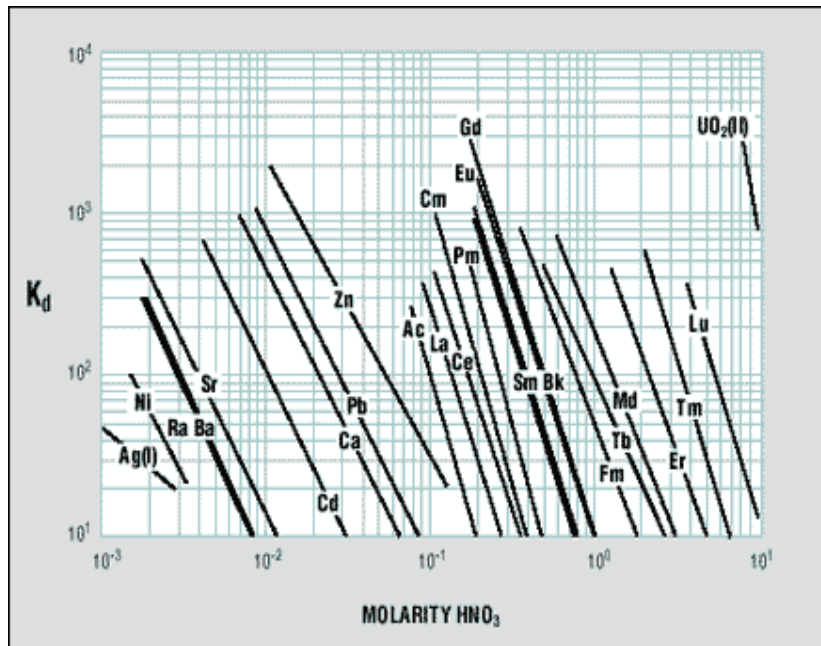


Figura 1: Log de K_d en función de la concentración de HNO_3 para distintos elementos en HDEHP sobre zeolita reportados por Horwitz (5).

3.2. Coeficientes de distribución de Nd y Pm

La figura 2 presenta el comportamiento de los K_d para el par Nd/Pm en HDEHP sobre un polímero inerte. Los valores de K_d presentan una relación inversamente proporcional a la concentración de HNO_3 . A medida que disminuye la concentración de HNO_3 se incrementa la diferencia entre los valores de K_d del Nd y Pm. Tomando en cuenta que la eficiencia de la separación aumenta al presentarse una mayor diferencia entre los K_d , se determinó que entre menor se la concentración del eluyente se obtendrá una mejor separación. Sin embargo para disminuir el tiempo de elución y el volumen utilizados en la separación, se eligieron valores de K_d inferiores a 200.

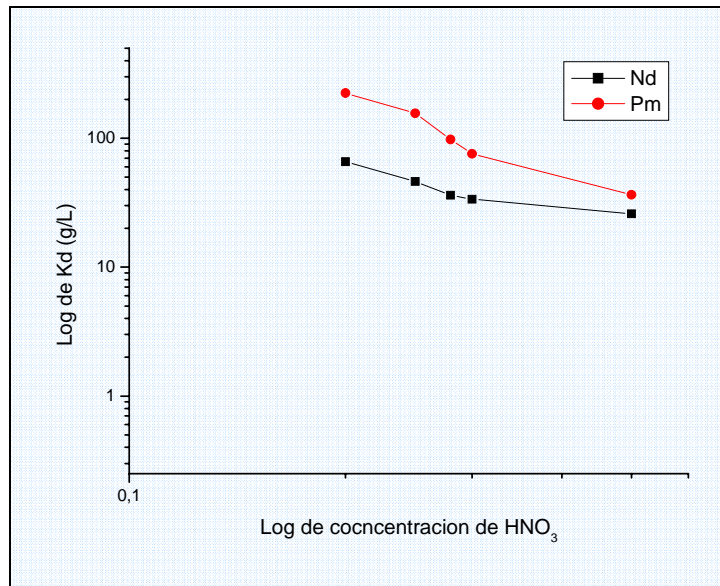


Figura: 2 Log Kd en función de la concentración de HNO₃ para Nd y Pm en la resina Ln SPS (µm 50-100) Eichrom de Darien.

3.2.1. Factor de separación del par Gd/Tb y Nd/Pm

Una separación eficiente es considerada cuando el factor de separación (α) es mayor o menor a 1. Partiendo de los valores experimentales de Kd para el par Nd/Pm y Gd/Tb se determinaron sus valores de alfa. Un valor del factor de separación mucho mayor o menor a 1, y un Kd menor a 200 indican que la separación es viable, si alguna de estas condiciones no se cumple, la separación no se puede llevar a cabo, ya que al presentar un factor de separación muy cercano a 1 los Kd del par presentan valores muy parecidos lo que hace prácticamente imposible una separación.

Las figuras 3 y 4 presentan el factor de separación de los pares Gd/Tb y Nd/Pm en función de la concentración de HNO₃.

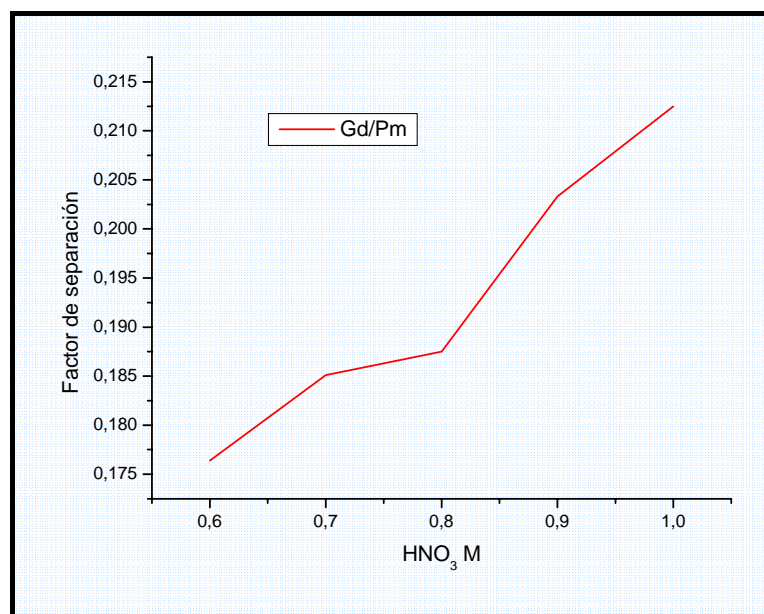


Figura 3. Factor de Separación (α) del par Gd/Tb (5).

La figura 3 presenta la relación entre el factor de separación del par Gd/Tb y la concentración de HNO₃. Se observa un comportamiento proporcional entre el factor α y la concentración del HNO₃, indicando que a medida que disminuya la concentración del HNO₃ el factor de separación disminuye.

Tomando en cuenta que a menor concentración del eluyente aumenta la diferencia de los valores de K_d y por tanto el volumen necesario para realizar la elución, se tomó un α que permitiera realizar la separación sin tener altos gastos de eluyente, para esto se eligieron valores de K_d menores a 200.

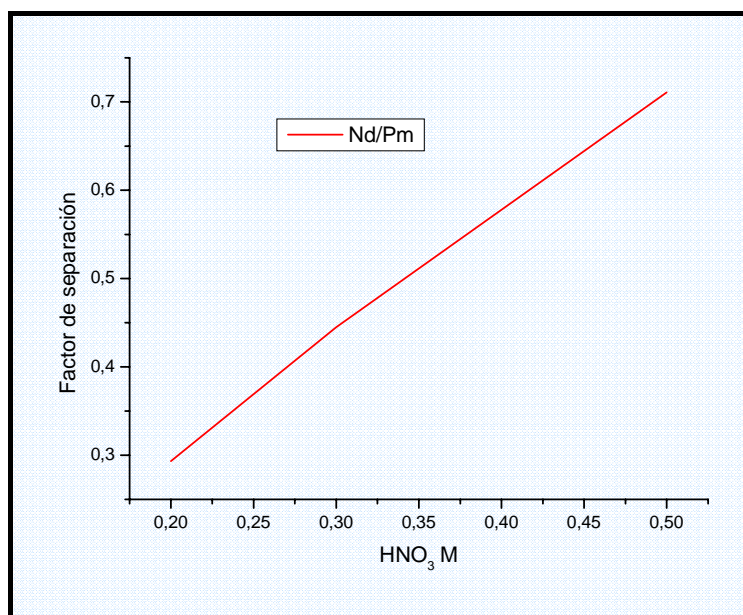


Figura 4. Factor de Separación (α) del par Nd/Pm,

La figura 4 presenta la relación entre el factor de separación del par Nd/Pm y la concentración del HNO₃, observándose una relación proporcional entre el factor de separación y la concentración del eluyente, lo que indica que con concentraciones bajas de eluyente, se obtienen bajos factores de separación.

Con el propósito de tener el mínimo gasto de eluyente se eligió un factor de separación utilizando valores de K_d inferiores a 200.

3.3. Separación Cromatografía

La separación de los pares padre-hijo se realizó por cromatografía de extracción utilizando como fase móvil el ácido nítrico. Los valores de α utilizados para la separación de los pares Gd/Tb y Nd/Pm fueron seleccionados tomando en cuenta que el factor α disminuye proporcionalmente a la concentración del eluyente, indicando con esto que la mejor separación se obtendrá en la concentración mas baja, sin embargo los valores de α fueron seleccionados buscando tener un mínimo gasto de eluyente, lográndose lo anterior teniendo valores de K_d inferiores de 200.

La tabla 2 presenta las concentraciones de HNO₃ utilizadas para la separación de los pares ¹⁶¹Gd / ¹⁶¹Tb y ¹⁴⁷Nd / ¹⁵¹Pm que fueron seleccionadas en función del factor de separación a partir de los coeficientes de distribución obtenidos de la figura 1 y 2.

Tabla. 2. Valores de α para las concentraciones de separación de los pares Nd/Pm y Gd/Tb

Concentración de HNO ₃	PAR	α
0.8	Gd/Tb	0.214
3	Gd/Tb	0.83
0.28	Nd/Pm	0.398
0.5	Nd/Pm	0.67

3.4. Perfiles de Elución

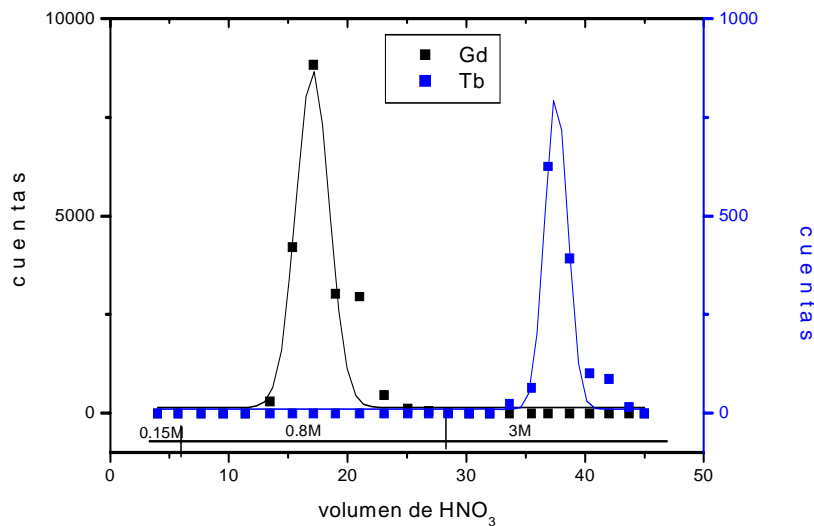


Figura. 4: Perfil de elución de la separación de ¹⁵⁹Gd / ¹⁶¹Tb utilizando HNO₃ 0.8M para la elución del Gd y HNO₃ 3 M para la elución de Tb

La figura 4 presenta el perfil de elución del par Gd/Tb utilizando 0.8 M y 3 M de HNO₃ como eluyente.

Para la elución del Gd se utilizaron 28 mL de HNO₃ 0.8M, de los cuales 8 mL fueron gastados antes de que empezara a salir el Gd y el resto fue utilizado para la elución total del Gd. La elución del Tb se realizó con HNO₃ 3 M, utilizando 18 mL para poder eluir el total del Tb contenido en la columna.

La separación del par Gd/Tb se logró eficientemente al lograr obtener al radioisótopo ¹⁶¹Tb con una pureza radioquímica de 100%.

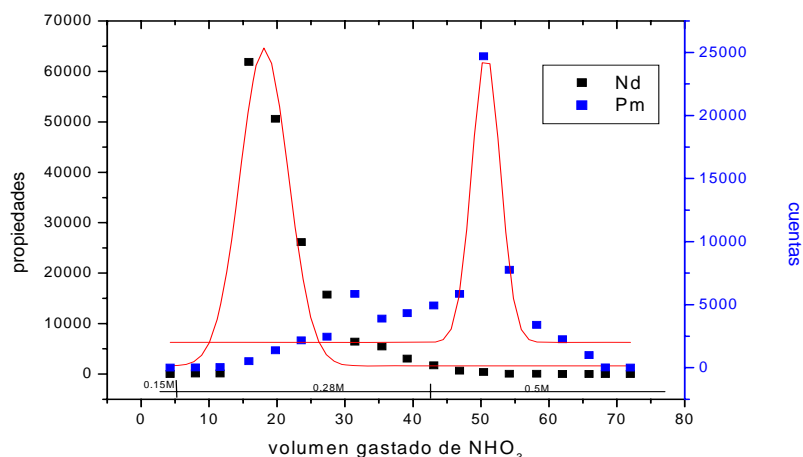


Figura. 5: Perfil de elución de la separación de ^{147}Nd - ^{151}Pm utilizando como eluyente del Nd HNO_3 0.28 M y HNO_3 3 M para el Pm

La figura 5 presenta el perfil de elución del par Nd/Pm utilizando ácido nítrico 0.28 M para eluir al Nd y HNO_3 0.5 M para la elución del Pm. El Nd fue eluido utilizando 32 mL de HNO_3 0.28 M mientras que para la elución del Pm fue necesario gastar 25 mL 0.5 M.

La purificación eficiente del radioisótopo ^{151}Pm se logró después eluir al 100% de Nd junto con 34.74% de Pm, logrando obtener 65.26% de Pm con una pureza radioquímica mayor al 99.99%.

4. CONCLUSIONES

- Se logró la producción y purificación del ^{161}Tb y ^{151}Pm a partir de la irradiación con neutrones térmicos de ^{151}Nd y ^{161}Gd utilizando como técnica de separación la cromatografía de extracción en columna, en la resina Ln SPS Eichrom y como agente eluyente el ácido nítrico.
- La purificación del ^{161}Tb se logró de manera eficiente al alcanzar un 100% de pureza radioquímica.
- Se logró separar al 65.26% de Pm con una pureza radioquímica mayor al 99.99%.
- La separación eficiente del par Gd-Tb se logró utilizando HNO_3 0.8 M para eluir el Gd y 3 M para la elución de el Tb.
- La separación del par Nd/Pm se alcanzó utilizando como eluyente el HNO_3 0.28 M para eluir al Nd y 0.5 M para eluir al Pm.

5. AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares y al CONACYT por permitir ser parte del proyecto de investigación: CONACYT 001-PRODUCCIÓN DE LANTÁNIDOS PARA RADIOTERAPIA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. **Ferro-Flores G., et al** “Radiofármacos para el sector Salud”. *Revista Ciencia* p. 26-30. (1996)
2. **Neves M., et al.** “Radiolanthanides for bone therapy”. *Congress Alasbim* (1999)
3. **Larihi S., Wierczinski B.** “Production of ^{166}Ho through ^{164}Dy , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{166}Ho and separation of ^{166}Ho ”. *Applied Radiation and Isotopes* (2004).
4. **Mancin A.** “Radionucleídos Para La Terapia Paliativa Del Dolor En Matástasis Osea”. *Revista Argentina Nuclear, No 59, oct/nov 96*
5. **Horwitz E.P, et al** “The Extraction Chromatography of Californium, Einstenium and Fermium with di(2-ethylhexyl)orthophosphoric acid”. *Inorganic Nuclear Chemistry* **31**. 1149-1166
6. **Gerhard Erdtmann, Werner Soyka** *The Gamma Rays of the radionuclides*, Verlag Chemie, vol. **7**, p.143-152 (1979).