



ADSORCIÓN DE LANTÁNIDOS EN HIDROXIAPATITA

Felix Genoveva García Montes de Oca⁽¹⁾, Fabiola Monroy Guzmán⁽²⁾, Ana Lilia Mata Bejarano⁽³⁾

(1) Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón Esq. Paseo Toluca, Toluca, Estado de México

(2) ININ, carretera México-Toluca Km. 36.5, Salazar, Estado de México.

(3) Universidad de Colima, Av. González de Sandoval 444, 28040 Colima, Colima

RESUMEN

El tratamiento del cáncer y otras enfermedades, a partir de la utilización de trazadores radiactivos es un campo sumamente prometedor. En particular los radiolantánidos: ^{149}Pm , ^{161}Tb , ^{166}Ho y ^{177}Lu unidos a moléculas de tipo: EDTMP, DTPA, DOTA ó Biotin, han demostrado su enorme potencial en la radioterapia. La producción de los lantánidos radiactivos: ^{149}Pm , ^{161}Tb y ^{177}Lu y ^{166}Ho se basa en la separación de estos radioisótopos de sus respectivos radioisótopos padre ^{148}Nd , ^{160}Gd e ^{176}Yb , ^{166}Dy . Con el fin de producir estos radioisótopos, se realizó el estudio de adsorción de los lantánidos: Nd-Pm, Gd-Tb y Dy-Ho en hidroxiapatita en diferentes medios, con el fin de determinar las condiciones de separación de cada par. La afinidad de la hidroxiapatita disminuye del Nd al Dy en todos los medios estudiados (aluminona, tiocianato de potasio y ácido fúlvico).

1. INTRODUCCIÓN

El uso terapéutico de la radioactividad representa una importante herramienta para la salud, especialmente en enfermedades cada vez más frecuentes en las sociedades modernas, como el cáncer [1]. La medicina nuclear utiliza radiofármacos (moléculas que contienen un átomo radioactivo) constituidos por radionúclidos emisores beta, cuyas características nucleares ($\beta > 0.6$ MeV, rayos $\gamma < 0.3$ MeV y vidas medias de entre 1 o dos días), y químicas permiten su uso para el tratamiento del cáncer [1]. En particular, los lantánidos radioactivos (^{177}Lu , ^{166}Ho , etc), unidos a moléculas del tipo: EDTMP, DTPA, DOTA ó Biotin, han demostrado un enorme potencial en radioterapia [2,3,4]. En general estos radioisótopos se generan a partir del decaimiento radioactivo de un radioisótopo padre, por ejemplo, para producir el ^{149}Pm es necesario irradiar un blanco de ^{148}Nd con neutrones térmicos que formara el radioisótopo ^{149}Nd que al decaer por emisiones de partículas β^- formara el ^{149}Pm este proceso se representa con la ecuación siguiente: $^{148}\text{Nd}(n,\gamma) ^{149}\text{Nd} \rightarrow ^{149}\text{Pm}$ [4,5].

Con objeto de producir ^{149}Pm , ^{161}Tb y ^{166}Ho , en este trabajo en particular se investigó la viabilidad de separar los pares padre-hijo: ^{149}Nd - ^{149}Pm , ^{161}Gd - ^{161}Tb y ^{166}Dy - ^{166}Ho mediante su adsorción en hidroxiapatita en técnicas cromatográficas, dada su capacidad natural de contener tierras raras. [6,7]. Este estudio se realizó en cinco medios diferentes: aluminona, tiocianato de potasio, carbonato de amonio, carbonato de sodio y ácido fulvico, a diferentes concentraciones y pH's.

2. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

2.1 Irradiación de lantánidos

Se empaquetaron en contenedores de polietileno de alta densidad aproximadamente 250 mg de óxido de neodimio (Nd_2O_3), óxido de disprosio (Dy_2O_3), óxido de iterbio (Yb_2O_3) y óxido de gadolinio



(Gd₂O₃). Los óxidos se introdujeron en contenedores de polietileno de alta densidad para su irradiación con neutrones térmicos en el reactor TRIGA MARK III, a un flujo de neutrones de 1.68×10^{12} n/cm²*seg. Los óxidos de neodimio, disprosio fueron irradiados durante 3 horas, en tanto que el óxido de gadolinio fue irradiado por 20 minutos. Una vez terminada la irradiación, los óxidos ya radioactivos se dejaron decaer por 30 min el Gd₂O₃, 5 horas el Nd₂O₃ y 8 horas el Dy₂O₃.

El óxido de neodimio (Nd₂O₃) fue disuelto con 750 µL de HNO₃ concentrado (13 M). Los óxidos de gadolinio (Gd₂O₃) y disprosio (Dy₂O₃) fueron disueltos con 2.5 mL de HNO₃ y 2.9 mL de HNO₃ concentrado, respectivamente, con agitación continua a 74 °C.

2.2 Estudio de Absorción

A) Acondicionamiento de la hidroxiapatita

La hidroxiapatita fue acondicionada en 3 diferentes medios: aluminosa, tiocianato de potasio y ácido fúlvico. La hidroxiapatita fue introducida en columnas cromatográficas de polietileno y lavada con 25 mL de cada una de las soluciones antes mencionadas. Finalmente la hidroxiapatita se secó en una estufa por 2 días a 40 °C.

En el caso del ácido fúlvico, debido a su alta acidez y con el fin de evitar la disolución de la hidroxiapatita [8], se realizó un estudio ácido-base, utilizando como titulante NaOH 0.1M mediante un potenciómetro marca Hanna Instruments, Modelo PH301, con un electrodo de vidrio HI 1131.

B) Adsorción de lantánidos en hidroxiapatita

Los estudios de adsorción se realizaron en tres diferentes medios a las siguientes concentraciones y pH's: aluminosa 0.01 M y 0.05 M, tiocianato de potasio 0.001 M y 0.01 M, ácido fúlvico al 25 % y pH's de 5.5 y 8.

Aluminosa C₂₂H₂₃N₃O₉: 0.05 y 0.01M.

Tiocianato de potasio KSCN: 0.01 y 0.001M.

Ácido fúlvico: p H = 5.5 y 8.

Para los experimentos de adsorción se introdujeron 100 mg de hidroxiapatita, previamente acondicionada en el medio respectivo, en tubos de polietileno, adicionando en cada vial de polietileno 20 mL de las diferentes soluciones. Posteriormente se agitaron los tubos por 7 días para lograr el contacto de la solución con el mineral en un rotor Marca NETRIA; y se agregaron 50µL de las soluciones radiactivas a cada uno de los tubos agitándose durante una hora, finalmente los tubos fueron centrifugados y se tomaron alícuotas de 2 mL de la fase líquida depositándolos en frascos de vidrio. Se prepararon dos patrones de cada medio bajo las mismas condiciones de las muestras, sin contener la hidroxiapatita, utilizando las concentraciones más altas de cada medio. Las lecturas de radioactividad se realizaron en un detector de GeHp Marca Canberra M modelo 7229P, a una distancia de (1cm) entre el detector y la muestra, por 500 segundos. Para el neodimio se utilizó el ¹⁴⁷Nd en la energía 531 KeV, para el prometio el ¹⁵¹Pm en la energía de 340 KeV, para el gadolinio el ¹⁵⁹Gd en la energía de 363.56 KeV, para el terbio el ¹⁶¹Tb en 74.6 KeV, para el disprosio el ¹⁵⁷Dy en 326.4 KeV y para el holmio el ¹⁶⁶Ho en 55.6 KeV.

Las adsorciones de los diferentes lantánidos en la hidroxiapatita se determinaron mediante los coeficientes de distribución K_d y fueron obtenidos mediante la siguiente expresión:



$$Kd = \frac{A_E - A_M}{A_M} \frac{V}{m}$$

Donde:

$$Kd = \text{cm}^3/\text{g}$$

A_E = Actividad del estándar

A_M = Actividad de la muestra

M = masa de la hidroxiapatita (mg)

V = volumen de la alícuota / volumen total.

A partir de los valores de cada elemento y en cada medio se determinaron los factores de separación entre dos elementos mediante la ecuación siguiente:

$$\alpha = \frac{Kd_1}{Kd_2}$$

Donde: Kd_1 = elemento padre y Kd_2 = elemento hijo.

3. RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los radioisótopos formados durante la irradiación de los óxidos Nd, Gd, Dy e Yb.

Los valores de Kd fueron cuantificados a partir de los radioisótopos: $^{159}\text{Gd}/^{161}\text{Tb}$, $^{147}\text{Nd}/^{151}\text{Pm}$ y $^{159}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ (Tabla 1), dada su corta vida media (menores de 3 días). Es importante mencionar que el comportamiento químico de los diferentes radioisótopos es el mismo, por tanto puede ser utilizado cualquiera de los radioisótopos enlistados en la Tabla 1 en la cuantificación del elemento respectivo.

En base a los valores de Kd mostrados en la tabla 2, se observó que el Nd y Pm son fuertemente adsorbido por la hidroxiapatita en tiocianato de potasio. La hidroxiapatita no adsorbe ni al Tb ni al Gd cuando se utiliza tiocianato de potasio 3M, mientras que utilizando soluciones de ácido fúlvico ambos elementos son bien adsorbidos en la hidroxiapatita. Cuando se trabaja con soluciones de aluminona, el Gd presenta una fuerte absorción por la hidroxiapatita en tanto que el Tb prácticamente no se adsorbe. En el caso del Ho y Dy, hay una marcada selectividad de la hidroxiapatita por el Ho cuando se encuentra en ácido fúlvico.

En la tabla 3 se presentan los factores de separación (α) entre los pares padre/hijo obtenidos a partir de los valores de Kd presentados en la tabla 2. De acuerdo a esta tabla, es posible separar los elementos, si los valores de α son mayores a 1, mientras los valores sean mas altos existirá mayor factibilidad de separación. Sin embargo, para poder llevar acabo la separación dinámica del par padre/hijo, en una columna cromatografica, además de poseer valores de α mayores a 1, es indispensable que uno de los elementos del par presente un Kd menor a 200, para que sea realizada en corto tiempo la separación.



En base a los valores de α reportados en la Tabla 3, es factible separar los pares Tb/Gd y Ho/Dy, utilizando soluciones de aluminosa 0,01 M y de ácido fúlvico a pH 8 respectivamente. En el caso del par: Nd/Pm, aun cuando los valores de α son mayores a 1, la fuerte absorción de ambos elementos en los medios estudiados requeriría tiempos muy largos con una alta consumación de reactivos.

ISOTOPO NATURAL	REACCIÓN NUCLEAR
^{142}Nd 27.13 %	$^{142}\text{Nd} (n, \gamma) ^{143}\text{Nd}$
^{143}Nd 12.18%	$^{143}\text{Nd} (n, \gamma) ^{144}\text{Nd}$
^{144}Nd 23.8%	$^{144}\text{Nd} (n, \gamma) ^{145}\text{Nd}$
^{145}Nd 8.3 %	$^{145}\text{Nd} (n, \gamma) ^{146}\text{Nd}$
^{146}Nd 17.19 %	$^{146}\text{Nd} (n, \gamma) ^{147}\text{Nd} \rightarrow ^{147}\text{Pm} \rightarrow ^{147}\text{Sm}$
^{148}Nd 5.72%	$^{148}\text{Nd} (n, \gamma) ^{149}\text{Nd} \rightarrow ^{149}\text{Pm}^* \rightarrow ^{149}\text{Sm}$
^{150}Nd 5.64 %	$^{150}\text{Nd} (n, \gamma) ^{151}\text{Nd} \rightarrow ^{151}\text{Pm} \rightarrow ^{151}\text{Sm} \rightarrow ^{151}\text{Eu}$
^{152}Gd 0.2 %	$^{152}\text{Gd} (n, \gamma) ^{153}\text{Gd} \rightarrow ^{153}\text{Eu}$
^{154}Gd 2.18 %	$^{154}\text{Gd} (n, \gamma) ^{155}\text{Gd}$
^{155}Gd 14.8 %	$^{155}\text{Gd} (n, \gamma) ^{156}\text{Gd}$
^{156}Gd 20.4 %	$^{156}\text{Gd} (n, g) ^{157}\text{Gd}$
^{157}Gd 20.4 %	$^{157}\text{Gd} (n, g) ^{158}\text{Gd}$
^{158}Gd 24.8 %	$^{158}\text{Gd} (n, g) ^{159}\text{Gd} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$
^{160}Gd 21.86%	$^{160}\text{Gd} (n, g) ^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb} \rightarrow ^{161}\text{Dy}$
^{156}Dy 0.052 %	$^{157}\text{Dy} (n, \gamma) ^{156}\text{Dy} \rightarrow ^{157}\text{Tb} \rightarrow ^{157}\text{Gd}$
^{158}Dy 0.09 %	$^{158}\text{Dy} (n, \gamma) ^{159}\text{Dy} \rightarrow ^{159}\text{Tb}$
^{160}Dy 2.298 %	$^{160}\text{Dy} (n, \gamma) ^{161}\text{Dy}$
^{161}Dy 18.8 %	$^{161}\text{Dy} (n, \gamma) ^{162}\text{Dy}$
^{162}Dy 25.53 %	$^{162}\text{Dy} (n, \gamma) ^{163}\text{Dy}$
^{163}Dy 24.97 %	$^{163}\text{Dy} (n, \gamma) ^{164}\text{Dy}$
^{164}Dy 28.18 %	$^{164}\text{Dy} (n, \gamma) ^{165}\text{Dy} \rightarrow ^{165}\text{Ho}$
^{165}Dy	$^{165}\text{Dy} (n, \gamma) ^{166}\text{Dy} \rightarrow ^{166}\text{Ho}^* \rightarrow ^{166}\text{Er}$

Tabla 1. Radioisótopos formados por la irradiación de los lantánidos.



$^{147}\text{Nd}-^{151}\text{Pm}$			
Solución	Concentración	Kd ^{147}Nd	Kd ^{151}Pm
KSCN	0.001 M	901800	14054
KSCN	0.01 M	900000	8942
Aluminona	0.01 M	69277	9633
$^{159}\text{Gd}-^{161}\text{Tb}$			
Solución	Concentración	Kd ^{159}Gd	Kd ^{161}Tb
Aluminona	0.05 M	45	38
Aluminona	0.01 M	1042	1
Ácido fúlvico	25 %	4309	586
KSCN	3 M	1	1
$^{157}\text{Dy}-^{166}\text{Ho}$			
Solución	Concentración	Kd ^{157}Dy	Kd ^{166}Ho
Aluminona	0.01 M	246	73
Aluminona	0.05 M	80	226
Ácido fúlvico	25 %	2	27300

Tabla 2. Coeficientes de distribución de lantánidos (Kd) en hidroxiapatita

$^{147}\text{Nd}-^{151}\text{Pm}$		
Solución	Concentración	$\alpha = \text{Kd}_{\text{Pm}} / \text{Kd}_{\text{Nd}}$
KSCN	0.001 M	64
KSCN	0.01 M	100
Aluminona	0.01 M	7
$^{159}\text{Gd}-^{161}\text{Tb}$		
Solución	Concentración	$\alpha = \text{Kd}_{\text{Gd}} / \text{Kd}_{\text{Tb}}$
Aluminona	0.05 M	1.2
Aluminona	0.01 M	1042
Ácido fúlvico	25 %	7.4
KSCN	3 M	1
$^{157}\text{Dy}-^{166}\text{Ho}$		
Solución	Concentración	$\alpha = \text{Kd}_{\text{Ho}} / \text{Kd}_{\text{Dy}}$
Aluminona	0.01 M	0.3
Aluminona	0.05 M	2.8
Ácido fúlvico	25 %	13650

Tabla 3. Factores de separación (α) para los pares padre/hijo



4. CONCLUSIONES

La adsorción de cada elemento fue determinada mediante el cálculo de los coeficientes de distribución en cada medio estudiado, y la factibilidad de las separaciones padre/hijo, fue determinadas mediante los factores de separación ($\alpha = K_{d\text{Padre}} / K_{d\text{Hijo}}$).

Los más altos coeficientes de distribución ($>1500\text{cm}^3/\text{g}$) se presentaron en las soluciones de aluminona y de ácido fúlvico para el caso del holmio y en tiocianato de potasio para el caso de neodimio.. A partir de los factores de separación (α) existe la posibilidad de separar los pares ^{149}Nd - ^{149}Pm , ^{161}Gd - ^{161}Tb , ^{166}Dy - ^{166}Ho en Aluminona 0.01M.

REFERENCIAS

- Meléndez Alafort, L., Ciencia, 55(2), 26-33, 2004.
- Ferro-Flores, G. et. al. Int. J. Pharm. 255, 129-138, 2003.
- Ferro-Flores, G. et. Al. Bioconjug. Chem., 10, 726-734, 1999.
- Knapp, F.F. and Mirzadeh, S., Eur. J. Nucl. Med., 21, 1151-11165, 1994.
- Ketring, T., et. al. Alasbimn Journal, 5 (19) january, 2003.
- Knapp, F.F. (Russ). Ann. Nucl. Med. Sci., 14(2), 109-118, 2001.
- García-Valls, R., et.al. Anal. Chim. Acta, 439, 247-253, 2001.
- Badillo Almaraz, V.E. Etude des mecanismos de retention d'actinides et de produits de fission sur l'hydroxyapatite. Tesis de doctorado, Universidad de Paris, 1999.