

Extracción del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ eluido del generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ empleando diferentes formulaciones de la mezcla TBF-TOA/ciclohexano como solvente

Judith Domínguez Catasús, Martha Sahylí Ortega Pijeira, Ernesto Martínez Báez, Jorge Isaías Borroto Portela

Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas (InSTEC). Departamento de Radioquímica
Ave. Salvador Allende y Luaces. La Habana, Cuba
judith@instec.cu

Resumen

El desarrollo de generadores radisotópicos solo para uso industrial y de radiotrazadores, a partir de los ya existentes como el de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, se ha potenciado en los últimos 10 años como una opción atractiva ante las dificultades de garantizar la disponibilidad de radiotrazadores para aplicaciones en la industria. Teniendo en cuenta que la extracción con la mezcla 30 % TBF-16 % TOA/ciclohexano se utilizó con éxito para adecuar el ^{99m}Tc eluido del generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ como radiotrazador de fluidos orgánicos, se realizó un estudio de optimización de la composición volumétrica de esta mezcla; se estableció un modelo matemático para predecir el grado de extracción (R %) del ^{99m}Tc , en dependencia de las concentraciones volumétricas de TOA y TBF, para una actividad de 3.1 MBq, y se determinó que, aún reduciendo la concentración volumétrica de TBF al 1 % y la de TOA al 0.3 %, se extrajo el 96.44 ± 0.21 % del $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

Palabras clave: extracción, trioctilamina, radiofármacos, técnicas de trazadores, TBP, ciclohexano

Extraction of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ eluted from the $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator using different formulations of TBP-TOA/cyclohexane as solvent mixture

Abstract

The development of radioisotope generators for industrial use, and of radiotracers from those already existing as that of Mo-99/Tc-99m, has been strengthened in the last 10 years like an attractive option to solve the difficulties in guaranteeing the availability of radiotracers for application in the industry. Extraction with the mixture 30 % TBP-16 % TOA/cyclohexane has been successfully used to adapt the Tc-99m, eluted from Mo-99/Tc-99m generator, as an organic fluid radiotracer. This work presents an optimization study of volumetric composition of this mixture, to guide the extraction process towards the best cost benefit relation according to necessary activity at a given application. Based on experimental results, a model that predicts extraction yield (R %) as a dependent variable of TOA and TBP volumetric concentrations was established, for 3.1MBq of Tc-99m. Moreover, the outcomes show that even when TBP volumetric concentration decreases from 30 to 1 % and TOA concentration, from 16 to 0.3 %, the extraction yield was 96.44 ± 0.21 %.

Key words: extraction, trioctylamine, radiopharmaceuticals, tracer techniques, TBP, cyclohexane

Introducción

Los beneficios técnicos y económicos del empleo de los radiotrazadores han sido mundialmente reconocidos por el sector industrial; sin embargo, esta técnica continúa subutilizada, no solo en los países que no poseen instalaciones para producir radionúclidos, sino también en los más industrializados. La causa principal es la falta de disponibilidad oportuna del radiotrazador requerido [1].

En los últimos 10 años, muchos de los suministradores de radisótopos para aplicaciones en la industria en los países desarrollados, se han redireccionado hacia un mercado más lucrativo: la producción de radisótopos para radiofarmacia y medicina nuclear. Un reto mayor es lograr el suministro estable de radiotrazadores para estudios en sitios de difícil acceso como las plataformas petrolíferas marinas. El desarrollo de generadores radisotópicos, solo para uso industrial y de

radiotrazadores a partir de los ya existentes como el de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, se ha potenciado como una opción atractiva para paliar las dificultades de disponibilidad de radiotrazadores para aplicaciones en la industria [2].

Teniendo en cuenta que la extracción selectiva con la triocetilamina (TOA) y el tributilfosfato (TBF) [3-6] se emplea para separar el ^{99m}Tc del resto de los productos de fisión presentes en los residuales generados durante el reprocesamiento del combustible nuclear [7], autores cubanos [8] utilizaron la extracción con la mezcla 30 % TBF-16 % TOA/ciclohexano como vía para obtener un radiotrazador para fase orgánica a partir del eluido del generador radiotópico de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Como resultado obtuvieron un grado de extracción del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ superior al 99 %; sin embargo, no se exploraron otras formulaciones de esta mezcla con concentraciones inferiores de ambos extrayentes. Lograr una extracción eficiente, empleando la menor concentración de TOA Y TBF posible, es importante desde el punto de vista económico y técnico.

El radiotrazador (^{99m}Tc -TBF/TOA/ciclohexano) se incorporará a un sistema químicamente diferente. Por tanto, mientras menor sea la cantidad total de extrayente (TOA + TBF) que forma parte de él, mayor posibilidad habrá de que resulte adecuado en su condición de impureza, toda vez que el ciclohexano se pueda sustituir por otro diluyente a conveniencia [8].

En el trabajo se emplean diseños experimentales centrales bidimensionales rotacionales compuestos, con el objetivo de optimizar las concentraciones de TOA y TBF en la mezcla extrayente, según el grado de extracción (R %) requerido.

Materiales y Métodos

Procedimiento general de la extracción

Las fases se pusieron en contacto y agitación durante 10 minutos en una jeringa plástica adaptada a un embudo separador. Se utilizó el agitador horizontal alemán Heidolph PROMAX 2020 con una velocidad de agitación de 213 min^{-1} . La relación volumétrica de las fases se mantuvo en uno, el volumen de cada una se fijó en 4 mL y el pH se ajustó a uno con HNO_3 . La actividad empleada fue 3.1 MBq y la concentración de NaCl fue 1.7 mg/mL. Pasados 10 minutos en reposo se tomaron tres alícuotas de 0.5 mL de la fase orgánica, que se midieron 3 veces en el sistema radiométrico SRN1C-02, acoplado a un detector de pozo con cristal centelleante de NaI (Tl). Las condiciones de extracción corresponden a las mejores obtenidas para esta mezcla en estudios anteriores [8].

Para evaluar la extracción se determinó el grado de extracción (R %) como:

$$R (\%) = \frac{O}{B} \times 100 \quad (1)$$

donde: O (cps/mL) es la concentración radiactiva de la fase orgánica después de la extracción y B (cps/mL),

la concentración radiactiva inicial de la fase acuosa o blanco.

Evaluación de formulaciones de la mezcla TBF-TOA en ciclohexano empleando diseños de optimización

Para explorar la eficiencia de diferentes formulaciones de TBF-TOA/ciclohexano, se ejecutaron dos diseños de optimización centrales bidimensionales compuestos rotacionales. Se empleó la distancia axial 1.42 para el cálculo de los puntos estrella ($\pm a$), los cuales se utilizaron para construir el núcleo central. Los límites reales del diseño se ubicaron en el lugar de la matriz experimental que corresponde a los puntos estrella. Con esta estrategia se obtiene mayor información experimental en el intervalo de mayor interés práctico. Se realizaron tres réplicas en el centro del plano (0), para determinar la desviación estándar de los valores experimentales.

Para aumentar la sensibilidad del cálculo de los efectos principales se adicionaron dos experimentos, uno con las concentraciones de TOA y TBF máximas utilizadas en el diseño correspondiente y otro con las mínimas. Los efectos se calcularon como la diferencia entre la respuesta teórica del nivel alto y bajo de un factor cuando el otro se fija en su valor central. Las matrices se conformaron con 13 experimentos. Todos los resultados se procesaron con el software STATGRAPHICS 5.0. Se empleó el valor P para un nivel del 5 % de confianza en la determinación de la significación de los efectos principales y de la interacción de los factores en el grado de extracción.

En la Tabla 1 se presentan las concentraciones de TBF y TOA que se emplearon en los diseños ejecutados.

Tabla 1. Concentraciones de TBF y TOA empleadas en los diseños de optimización

Niveles	1º diseño		2º diseño	
	TBF (%)	TOA (%)	TBF (%)	TOA (%)
Mínimos del núcleo central	13	2.8	2.33	0.33
Máximos del núcleo central	27	13.7	8.67	0.47
- a	10	0.5	1	0.3
+ a	30	16	10	0.5
0	20	8.25	5.5	0.4

Los niveles máximos de las concentraciones de TOA y TBF en el primer diseño (30 % TBF-16 % TOA/ciclohexano), corresponden a las concentraciones que demostraron una alta prestación en estudios anteriores [8] y los mínimos, se eligieron según reportes de la literatura [5, 9-11]. El segundo plan se ubicó a continuación del anterior teniendo en cuenta, en la selección de los mínimos, consideraciones de orden práctico relacionadas con el volumen a emplear en la preparación del trazador.

Los diseños ejecutados se integraron y analizaron para obtener el modelo que describe la superficie de

respuesta en todo el intervalo (1-30) % TBF-(0.3-16) % TOA/ciclohexano.

Resultados y Discusión

Evaluación de la formulación de la mezcla TBF-TOA en ciclohexano en el intervalo de 10-30 % de TBF y 0.5-16 % de TOA

En la Tabla 2 aparece la matriz empleada, los resultados experimentales, los obtenidos por el modelo y los valores de P para cada efecto.

La ecuación 2 describe la dependencia entre el grado de extracción y las concentraciones de TBF y TOA.

$$R = 98.5948 + 0.2345 \times TOA - 0.0063 \times TBF - 0.0094 \times TOA^2 - 0.0006 \times TOA \times TBF + 0.0003 \times TBF^2 \quad (2)$$

Todos los rendimientos de extracción obtenidos experimentalmente son superiores a 98.5 %, lo que denota un alto desempeño de la mezcla en todas las formulaciones incluidas en el intervalo de estudio.

Como se aprecia, solo los valores de P, correspondientes al efecto simple y cuadrático de la variación de la concentración de TOA, resultaron menores que 0.05 y por tanto, significativos. Estos valores indican que existe una probabilidad del 98.03 % para el efecto simple y de un 95.38 % para el efecto cuadrático, de que las variaciones observadas en el grado de extracción se deban fundamentalmente a las variaciones en la concentración de TOA, y de que exista una concentración de esta que provoca un máximo en la extracción del $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Los rendimientos más bajos se obtienen en los experimentos 7 y 12 donde la concentración de TOA es de 0.5 %.

En relación con el TBF, la disminución de su concentración hasta 10 %, está muy lejos de provocar un efecto significativo en el rendimiento de extracción. Según

los valores de P, existe una probabilidad del 89.51 % para el efecto lineal y del 91.61 % para el cuadrático de que las variaciones del rendimiento, asociadas con la variación de su concentración, sean por azar y no por un efecto real.

La Figura 1 representa los efectos principales obtenidos a partir del modelo teórico (ecuación 2). Este gráfico permite juzgar fácilmente el impacto que la variación de las concentraciones de uno de los extrayentes provoca en el R (%), manteniendo el otro con la concentración correspondiente al centro del plano. Se destaca la presencia de un óptimo cuando la concentración de TOA es aproximadamente del 12 %.

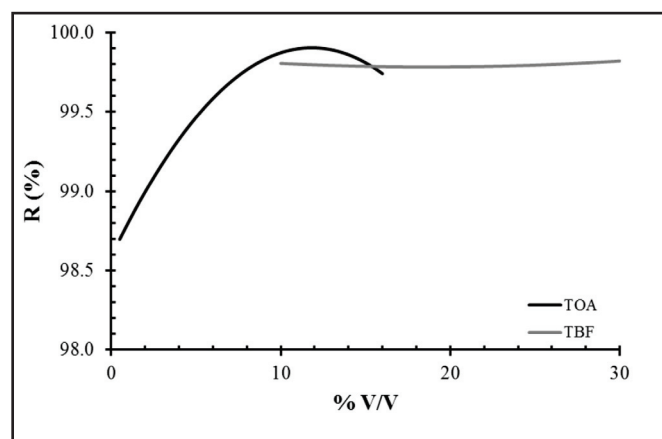


Figura 1. Efectos principales de la variación de la concentración de la TOA y el TBF

En la Tabla 3 aparecen las concentraciones mínimas y máximas de TOA y TBF estudiadas, las concentraciones óptimas para el máximo y mínimo en la extracción según el modelo y los rendimientos de extracción correspondientes para estas formulaciones. La similitud entre los R (%) experimentales y teóricos obtenidos, empleando las concentraciones mínimas, muestran la validez del modelo obtenido.

Tabla 2. Resultados experimentales, teóricos y valores de P

No	TBF (%)	TOA (%)	R _{exp} (%)	R _{modelo} (%)	Efecto	P
1	13	2.8	99.3	99.1	TOA	0.0197
2	27	2.8	99.1	99.1	TBF	0.8951
3	13	13.7	99.8	99.9	(TOA) ²	0.0462
4	27	13.7	99.2	99.8	TOA:TBF	0.8461
5	10	8.25	99.8	99.8	(TBF) ²	0.9161
6	30	8.25	99.9	99.8	Ajuste del modelo: 77.6 % Error de estimación: 0.3 Nivel de significación: 5 % Grados de libertad: 2 Desviación estándar exp.: 0.1	
7	20	0.5	98.7	98.7		
8	20	16	99.9	99.7		
9	20	8.25	99.8	99.8		
10	20	8.25	99.9	99.8		
11	20	8.25	99.7	99.8		
12	10	0.5	98.5	98.7		
13	30	16	99.9	99.7		

Tabla 3. Concentraciones mínimas y máximas de TOA y TBF estudiadas, concentraciones óptimas según el modelo y rendimientos de extracción

Factor	Mínimo (experimental)	Máximo (experimental)	Óptimo máximo (modelo)	Mínimo (modelo)
TBF %	10	30	10	10
TOA %	0.5	16	12	0.5
R (%)	98.5 ± 0.1	99.9 ± 0.1	99.7 ± 0.3	98.7 ± 0.3

Teniendo en cuenta que los resultados experimentales obtenidos, aún con los niveles mínimos de concentración para cada extrayente son superiores a un 98.5 %, fue conveniente evaluar el rendimiento de extracción del ^{99m}Tc a concentraciones aún menores, buscando por un lado, disminuir el costo en la preparación del radiotrazador y por otro, explorar el comportamiento de la mezcla, previniendo exigencias en el límite de adición de impurezas al sistema que se estudie.

Evaluación de la formulación de la mezcla TBF-TOA en ciclohexano en el intervalo de 0.3-0.5 % de TOA y 1-10 % de TBF

En la Tabla 4 se muestran la matriz empleada, los resultados experimentales, los teóricos y los valores de P para cada efecto.

La ecuación 3 describe la dependencia entre el grado de extracción y las concentraciones de TOA y TBF en este intervalo.

$$R = 90.91 + 27.12 \times \text{TOA} - 0.54 \times \text{TBF} - 30.43 \times \text{TOA}^2 - 0.15 \times \text{TOA} \times \text{TBF} - 0.03 \times \text{TBF}^2 \quad (3)$$

Según los valores de P, existe solo un 2 % de probabilidad de que las variaciones observadas en el grado de extracción, como resultado del cambio de la concentración de TBF de su nivel mínimo al máximo, sean por azar. Por tanto, las diferencias observadas en los rendi-

mientos se deben en este caso, a las variaciones de su concentración. Los rendimientos más bajos se obtienen en los experimentos 5 y 12 donde la concentración de TBF es de 1 %. El valor de P referente a la expresión cuadrática del TBF es de 7 %; y está solo un 2 % lejos de ser estadísticamente significativa, por lo que no es descartable su influencia. Por tanto, según el gráfico de los efectos principales (Figura 2), si se mantiene a la concentración de TOA en el centro del plano, existe un valor de concentración de TBF que provoca la extracción óptima del $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

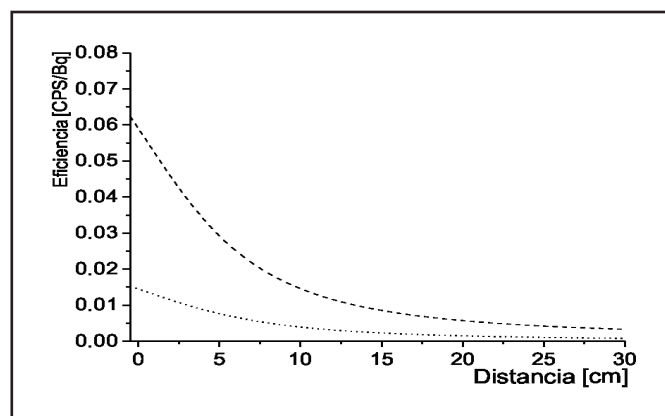


Figura 2. Comportamiento de los efectos principales de la TOA y el TBF

En la Tabla 5 se muestran las concentraciones mínimas y máximas de TOA y TBF empleadas, las concentraciones óptimas según el modelo y los rendimientos de extracción correspondientes para estas formulaciones. La similitud entre los R % experimentales y teóricos cuando se emplean las concentraciones mínimas muestran también, en este caso, la validez del modelo obtenido.

Tabla 4. Resultados experimentales, teóricos y valores de P

No	TBF (%)	TOA (%)	R _{exp} (%)	R _{modelo} (%)	Efecto	P
1	2.33	0.33	98.1	97.5	TOA	0.32
2	8.67	0.33	98.3	98.3	TBF	0.02
3	2.33	0.47	97.9	97.8	(TOA) ²	0.36
4	8.67	0.47	98.1	98.5	TOA:TBF	0.84
5	1	0.4	97.3	97.3	(TBF) ²	0.07
6	10	0.4	98.5	98.4	Ajuste del modelo: 76.2 % Error de estimación: 0.4 Nivel de significación: 5 % Grados de libertad: 2 Desviación estándar exp.: 0.5	
7	5.5	0.3	98.1	98.1		
8	5.5	0.5	98.5	98.4		
9	5.5	0.4	98.1	98.5		
10	5.5	0.4	98.8	98.5		
11	5.5	0.4	98.8	98.5		
12	1	0.3	96.4	96.8		
13	10	0.5	98.5	98.2		

Tabla 5. Concentraciones mínimas y máximas de TOA y TBF estudiadas, concentraciones óptimas según el modelo y rendimientos de extracción

Factor	Mínimo (experimental)	Máximo (experimental)	Óptimo máximo (modelo)	Mínimo (modelo)
TBF %	1	10	7.3	1
TOA %	0.3	0.5	0.4	0.3
R (%)	96.4 ± 0.5	98.5 ± 0.1	98.7 %± 0.4	96.8 %± 0.4

Aún con la drástica disminución de las concentraciones de los extrayentes en relación con la formulación inicial (30 % TBF-16 % TOA/ciclohexano), se obtienen R % superiores a 96 %. Por otro lado, el costo del radio-trazador disminuye de 0.30 a 0.08 \$/mL, según precios de 2013 de la firma alemana SIGMA ALDRICH.

Evaluación de la formulación de la mezcla TBF-TOA en ciclohexano en el intervalo de 0.3-16 % de TOA y 1-30 % de TBF

De acuerdo con los resultados obtenidos y la conveniencia práctica de contar con un modelo único (ecuación 4), que describa el comportamiento de la mezcla TOA-TBF/ciclohexano en todo el intervalo de concentraciones estudiadas, se integraron los experimentos de los dos diseños ejecutados y se procesaron por el método de la superficie de respuesta con el STATGRAPHICS.

$$R = 97.297 + 0.197 \times TOA + 0.157 \times TBF - 0.009 \times TOA^2 - 0.001 \times TOA \times TBF - 0.004 \times TBF^2 \quad (4)$$

En la Tabla 6 se muestran los valores de P para un nivel de significación del 5 %. Como se aprecia, cuando se analiza toda la superficie de respuesta, solo los valores de P correspondientes al efecto de la variación de TOA y al efecto del término cuadrático del TBF resultaron menores que 0.05.

Tabla 6. Valor de P para cada efecto y error de estimación del modelo

Efecto	P
TOA	0.032
TBF	0.061
(TOA)2	0.088
TOA:TBF	0.789
(TBF)2	0.030
Error de estimación	0.4

Tal comportamiento indica que existe un 96.8 % de probabilidad de que las variaciones observadas en el grado de extracción sean el resultado del cambio de la concentración de TOA y un 97.0 % de que exista una concentración del TBF, la cual provoca un máximo en R %. Sin embargo, no es totalmente descartable la influencia simple de la concentración de TBF (P = 0.061) y la cuadrática de la TOA (P = 0.088), más, si se tiene en cuenta que estos efectos fueron significativos cuando

se exploraron intervalos más pequeños en la variación de las concentraciones.

En la Figura 3 (describe los efectos principales) se observa también un marcado óptimo máximo para la concentración de TOA.

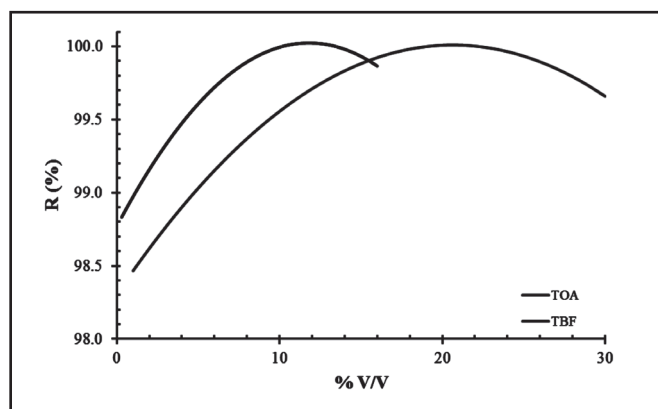


Figura 3. Comportamiento de los efectos principales de la TOA y el TBF en el intervalo de 0.3-16 % de TOA y 1-30 % de TBF/ciclohexano

En la Tabla 7 se presentan las concentraciones mínimas y máximas de TOA y TBF empleadas, las concentraciones óptimas según el modelo y los rendimientos de extracción correspondientes para estas formulaciones. La similitud entre los R % experimentales y teóricos cuando se emplean las concentraciones mínimas, muestran también la validez del modelo integral obtenido para toda la zona de estudio.

Tabla 7. Concentraciones mínimas y máximas de TOA y TBF estudiadas y la concentración óptima de TOA y TBF según el modelo

Factor	Mínimo (experimental)	Máximo (experimental)	Óptimo máximo (modelo)	Mínimo (modelo)
TBF %	1	30	21	1
TOA %	0.3	16	12	0.3
R (%)	96.4 ± 0.5	99.9 ± 0.1	100.1 ± 0.4	96.8 ± 0.4

En la Figura 4 aparecen los contornos de la superficie de respuesta estimada por el modelo validado para todo el intervalo de concentraciones de TOA y TBF estudiadas. El valor óptimo de extracción, similar al obtenido para la mezcla 30 % TBF-16 % TOA/ciclohexano, corresponde a 21 % TBF-12 % TOA/ciclohexano. Adicionalmente, existe un amplio rango de posibles mezclas, con concentraciones inferiores, con las que se obtienen rendimientos de extracción superiores al 99 %.

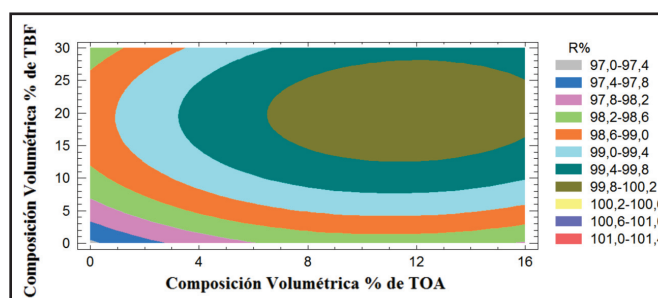


Figura 4. Contornos de la superficie de respuesta estimada

Conclusiones

Se obtuvo y validó el modelo que describe el comportamiento como extrayente para el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ de las formulaciones de la mezcla TOA-TBF/ciclohexano comprendidas entre las concentraciones volumétricas de 1-30 % de TBF y de 0.3 – 16 % de TOA. A partir del análisis de la superficie de respuesta se determinó que el rendimiento óptimo de extracción corresponde a la formulación 21 % TBF-12 % TOA/ciclohexano. Sin embargo, para un amplio intervalo de formulaciones con concentraciones inferiores de ambos extrayentes se obtienen rendimientos de extracción superiores al 99 %. Resulta muy conveniente desde el punto de vista técnico y económico que, empleando las mínimas concentraciones volumétricas de TBF (1 %) y de TOA (0.3 %) estudiadas, el R % disminuye solo en aproximadamente un 3 % (de 99.9 ± 0.1 % a 96.4 ± 0.5 %); mientras que provoca una reducción del costo de preparación del radiotrazador de 0.30 a 0.08 \$/mL y reduce las limitaciones que pudieran existir con la incorporación al sistema que se estudie de los extrayentes.

Referencias

1. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Radiotracer Applications in Industry -A Guidebook. Technical Reports Series No. 423. Vienna: IAEA, 2004.
2. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Radiotracer generators for industrial applications. IAEA Radiation Technology Series No. 5. Vienna: IAEA, 2013.
3. PRUETT DJ. The solvent extraction of heptavalent Technetium. *Radiochimica Acta*. 1981; 28(153).
4. KWANG-WOOK K. Extraction and stripping behavior of U-Np-Tc ternary system to TBP. *J. Radioanal. Nucl.Chem.* 2002; 253(1): 3-10.
5. EIL-HEE L. Enhancement of Tc extraction and selective co-extraction of T, Np and U by adding a small amount of TOA in 30 % TBP/dodecane- HNO_3 system. *J Korean Ind. and Eng. Chemistry*. 2001; 12(8): 883-889.
6. MAITI M, LAHIRI S. Separation of ^{99}Mo and ^{99m}Tc by liquid-liquid extraction using TOA as extractant. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2010; 283(3): 661-663.
7. ASAKURA T. Technetium separation for future reprocessing. *J Nucl. Radiochem. Sciences*. 2005; 6(3): 271-274.
8. DOMÍNGUEZ. J, LEÓN J, ABREU A, et. al. Evaluation of TBP, TOA and MEK as extractants to obtain ^{99m}Tc radiotracers in organic phase from $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$ generator. *Nucleus*. 2012; (51): 26-31.
9. EIL-HEE L, JAE-KWAN L, KWANG W, et. al. Evaluation of co- and sequential separation for Tc, Np and U by a (TBP-TOA)/n-dodecane- HNO_3 extraction system. *J Korean Radioactive Waste Society*. 2007; 5(2): 133-143.
10. EIL-HEE L, KWANG-WOOK K, HAN-BEOM Y, et. al. The extraction behaviors of Tc, Np, and U with Radiolysis of 30%TBP-0.5%TOA/n-dodecane- HNO_3 System by Irradiation of Co-60 γ -ray. *Korean Chem. Eng. Res.* 2004; 42(4): 439-446.
11. EIL-HEE L, SOO-HO K., KWANG W, et. al. A selective separation of Tc, Np and U from the simulated radwaste solution by an extraction and selective stripping using 30% TBP-0.5%TOA/n-dodecane. *J. Korean Ind. Eng. Chem.* 2003; 14(4): 403-410.

Recibido: 1 de diciembre de 2013

Aceptado: 8 de mayo de 2014