



MX0400364

Congreso Internacional Conjunto Cancún 2004 LAS/ANS-SNM-SMSR/International Joint Meeting Cancun 2004 LAS/ANS-SNM-SMSR
XV Congreso Anual de la SNM y XXII Reunión Anual de la SMSR/XV SNM Annual Meeting and XXII SMSR Annual Meeting
Cancún, Q.R., México, 11-14 de Julio, 2004/Cancún, Q.R., Mexico, July 11-14, 2004

Estudio de la viabilidad de la hidroxiapatita como matriz del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

I. Citlalli Aguilar Dorado

Universidad Autónoma de Zacatecas / Unidad Académica de Ciencias Químicas

Km. 0.5 carr. a Cd. Cuauhtémoc, C.P. 98600 Guadalupe, Zac

E-mail: itzelaguilar@hotmail.com

Fabiola Monroy Guzmán

Departamento de Materiales Radiactivos

Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares

E-mail: fmg@nuclear.inin.mx

Verónica E. Badillo Almaraz

Universidad Autónoma de Zacatecas / Unidad Académica de Estudios Nucleares

C. Ciprés No. 10 Fracc. La Peñuela 98068 Zacatecas, Zac.

E-mail: ebadillo@cantera.reduaz.mx

Resumen

El generador más utilizado en la medicina nuclear es el generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. La separación de ^{99}Mo y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el generador comercial se realiza sobre una columna que contiene alúmina (Al_2O_3). El adsorbente propuesto en este trabajo de investigación, la hidroxiapatita, es un sólido insoluble considerado dentro de los fijadores de aniones más importantes. Para evaluar la eficiencia de la hidroxiapatita en la separación del Mo y el Tc se realizaron pruebas preliminares para conocer la afinidad del sólido por los iones molibdatos (MoO_4^{2-}) y los iones pertecnetatos (TcO_4^-) en función del valor del pH, en una solución de CaCl_2 0.01M. Para el estudio de la retención del ión molibdato, se utilizó el radioisótopo Mo-99 producto de fisión, y para el ión pertecnetato se utilizó el Tc-99m radionúclido hijo del Mo-99. Los resultados obtenidos en una solución de CaCl_2 0.01 M a diferentes valores de pH de la solución, muestran que la fijación de los iones pertecnetato (TcO_4^-) y la fijación de los iones molibdatos (MoO_4^{2-}), presentan comportamientos muy diferentes en la hidroxiapatita. Los resultados indican que la hidroxiapatita sintética BIO-RAD retiene al ion molibdato a valores de pH ligeramente ácidos (5-6), siendo la retención del pertecnetato prácticamente despreciable.

1. INTRODUCCIÓN

Un generador es un sistema que contiene un radionúclido padre de vida media larga que decae a un hijo de vida media corta, el cual será utilizado en la preparación de radiofármacos. Debido a que los radionúclidos padres y los hijos no son isótopos, la separación química y la separación de un hijo del padre es posible. Esta separación química se realiza muchas veces en una columna de cromatografía en la cual el radionúclido padre se fija a un adsorbente sólido, con el cual se rellena la columna [1]. El padre se fija fuertemente al adsorbente con un elevado coeficiente de distribución y el radionúclido hijo se forma continuamente por decaimiento del padre. El radionúclido hijo se remueve del generador por elución con una solución apropiada, por ejemplo, con una solución salina [2, 3].

Después de la separación, la generación de nuevos átomos del radionúclido hijo a partir de los átomos restantes del padre en el generador continúa. De esta manera, un generador provee radionúclidos hijos de vida media corta hasta que la actividad del padre se vea reducida. La vida útil del generador de radionúclidos depende por lo tanto de la vida media del padre [2, 3, 4].

El generador más utilizado en la medicina nuclear es el generador $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$ y comercialmente está constituido por un soporte de alúmina, en donde el ^{99}Mo , obtenido como un producto de fisión del uranio (^{235}U) [5], es adsorbido. La alúmina ha sido previamente lavada con una solución salina a pH 5. A este valor de pH la alúmina desarrolla una carga positiva, por lo tanto los iones molibdato ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$) son firmemente adsorbidos por este material, en tanto que los iones de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ generados por el decaimiento del molibdeno, pueden ser fácilmente removidos de la alúmina al pasar una solución salina.

Además de la alúmina, otros materiales adsorbentes de ^{99}Mo han sido investigados, como es el caso del óxido de zirconio hidratado [6], dióxido de manganeso [7, 8], resinas Dowex 1X8 [9], NCA [10], o mediante cromatografía de fase reversa utilizando el ácido di-2-ethylhexilfosfórico (D-2-ehpa) sobre kieselguhr [11]. Sin embargo, estos materiales utilizan generalmente como eluyentes HCl o HNO_3 , que implican un cambio de medio para poder utilizarse con fines médicos, complicando su uso directo en los centros hospitalarios.

Así pues, con el fin de buscar adsorbentes de una gran capacidad de intercambio, que posean un alto valor de Kd, es decir una gran afinidad por el ^{99}Mo , un bajo valor de Kd para el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y que permitan separar químicamente ambos radioisótopos con agua o solución salina (NaCl 0.9 %), se propone en este trabajo de investigación realizar pruebas preliminares para poder determinar la viabilidad de la hidroxiapatita sintética, Bio-Gel HTP comercializada por BIO-RAD como base para la separación de molibdatos y pertecnetatos en un generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Se realizaron experimentos para determinar la afinidad que presenta este sólido por los iones molibdatos (MoO_4^{2-}) y luego por los iones pertecnetatos (TcO_4^-) en función del valor del pH en una solución de CaCl_2 0.01M.

2. MATERIALES Y METODOS

Para evaluar la viabilidad de utilizar apatitas como matrices de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, es

indispensable determinar los coeficientes de distribución (Kd) tanto del radionúclido padre como del radionúclido hijo en la apatita. Dado que las apatitas naturales son sólidos bastante complejos incluyendo diferentes cationes y aniones en los diferentes sitios cristalográficos, es aconsejable escoger la especie mineral la más representativa y la más simple de estudiar. Es así que la hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ fue seleccionada como objeto de estudio. Específicamente, en el presente trabajo se ha utilizado una hidroxiapatita sintética comercializada por BIO-RAD.

2.1. Purificación previa de la hidroxiapatita comercial

La hidroxiapatita comercial contiene distintos cationes susceptibles de participar en los equilibrios de retención y provocar una complicación inútil en nuestras interpretaciones. Es por esto que se hace indispensable purificarla antes de utilizarla y acondicionarla bajo una sola forma mono-catiónica, es decir, imponer en la superficie de este sólido la presencia de un solo catión adsorbido. Las condiciones de trabajo de la solución de purificación (concentración y pH) no deben inducir una disolución importante del sólido o una modificación de su estructura. Esta solución debe contener al menos uno de los elementos de estructura de la hidroxiapatita, es decir, calcio o bien fosfatos. La solución seleccionada es CaCl_2 0.1 M a una concentración en donde la disolución de la hidroxiapatita es mínima. El sólido es colocado en una columna de cromatografía y sometido a un “lavado” en continuo con esta solución hasta que el efluente tenga la misma composición que la solución influente (CaCl_2 0.1 M). De esta forma obtenemos por una parte la eliminación de las impurezas catiónicas y por otra parte un tratamiento correcto de la superficie del sólido. El exceso de solución salina se elimina al lavar la fase sólida con una solución diluida o bien con etanol absoluto. La suspensión se filtra bajo atmósfera de nitrógeno. El sólido se seca en campana ventilada y luego en una estufa a 40°C .

2.2. Obtención del coeficiente de distribución (Kd) del Mo y Tc

Se realizaron dos experimentos para evaluar la afinidad de la hidroxiapatita por los iones molibdatos y los iones pertecnetatos en función del pH. Experimentalmente, esta afinidad del sólido se obtiene en términos de un coeficiente de distribución, Kd, expresado en (ml/g) el cual traduce la repartición de un elemento entre la fase sólida y la fase líquida sin precisar el mecanismo responsable de la retención. En este trabajo, los coeficientes de distribución de los iones estudiados se determinaron utilizando las posibilidades experimentales que ofrece la técnica de trazadores radioactivos. Para el estudio de la retención del ión molibdato, se utilizó el radioisótopo ^{99}Mo , producto de fisión del uranio, producido por MDS Nordion y proporcionado por el Departamento de Materiales Radiactivos del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares y para el ión pertecneciato se utilizó el ^{99m}Tc radionúclido hijo del ^{99}Mo .

El protocolo experimental para el estudio de la retención del Mo(VI) y del Tc(VII) en la hidroxiapatita, se divide en dos etapas: la primera destinada a la preparación de suspensiones y ajuste del valor de pH de la solución; la segunda destinada al marcado con el radiotrazador y al análisis radioquímico del sobrenadante en el tubo de centrifugación.

Una masa de 0.25 g de hidroxiapatita se coloca en un tubo de policarbonato de 50 mL y se dispersa por agitación en un volumen de 25 mL de solución salina CaCl_2 0.01M. El ajuste de pH

se ha efectuado al agregar micro-volúmenes variables de NaOH en cada tubo. Las cantidades de base que se agregan se han determinado a partir de una curva de titulación de la hidroxiapatita en la solución salina. Antes de ponerlas en agitación, se pesaron las suspensiones para conocer precisamente los volúmenes finales de la fase líquida.

El tiempo de agitación que se adaptó para lograr el equilibrio termodinámico, es de 14 días. Una vez transcurrido el tiempo necesario al equilibrio termodinámico, se introdujo una alícuota de 100 μL de la solución que contiene el radionúclido. La misma operación se realizó en tres tubos los cuales contenían únicamente 25 mL de solución salina CaCl_2 0.01M con el fin de conocer la actividad total de la solución marcada. Después de adicionar el radionúclido a las suspensiones, estas se volvieron a poner en agitación durante 24 horas en el caso del Mo(VI) y durante tres horas en el caso del Tc(VII). Una vez transcurrido ese tiempo, se centrifugan las suspensiones a 8000 rpm para lograr la separación de fases, se toman alícuotas de 1 mL del sobrenadante con una pipeta Eppendorf, calibrada con anterioridad y se procede al análisis de la actividad contenida en ellas.

Utilizando las posibilidades experimentales que ofrece la técnica de trazadores radioactivos, la expresión del coeficiente de distribución de los iones es:

$$K_d = \left(\frac{A^0}{A} - 1 \right) \cdot \frac{V}{m} \quad (1)$$

donde:

A^0 = actividad total inicial del isótopo (cpm)

A = actividad total residual del isótopo en la fase acuosa (cpm)

V = volumen de la fase acuosa (ml)

m = masa de hidroxiapatita utilizada (g)

Las medidas de radiactividad se determinaron utilizando un detector de estado sólido de Germanio Hiper-puro marca Canberra Modelo 7229P, acoplado a un analizador multicanal ACUSPECT-A (8k) y a una computadora personal. Los resultados se analizaron utilizando el software MCA Genie 2000 de Canberra, bajo la misma geometría. El detector fue calibrado con ^{60}Co y ^{137}Cs utilizando los fotopicos de 1172.3, 1332.5 y 661.5 KeV. Los fotopicos utilizados para realizar el análisis fueron los picos de 740 y 181 KeV para ^{99}Mo y el de 141 KeV para $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

3. RESULTADOS Y DISCUSION

La Figura 1 muestra la variación del coeficiente de distribución del Mo(VI) en trazas en función del pH. Los valores de K_d para el Mo(VI) son importantes en el intervalo de pH 5 a 6, para luego disminuir drásticamente a valores cercanos a la neutralidad. El valor de K_d remonta a medida que el pH se hace más básico.

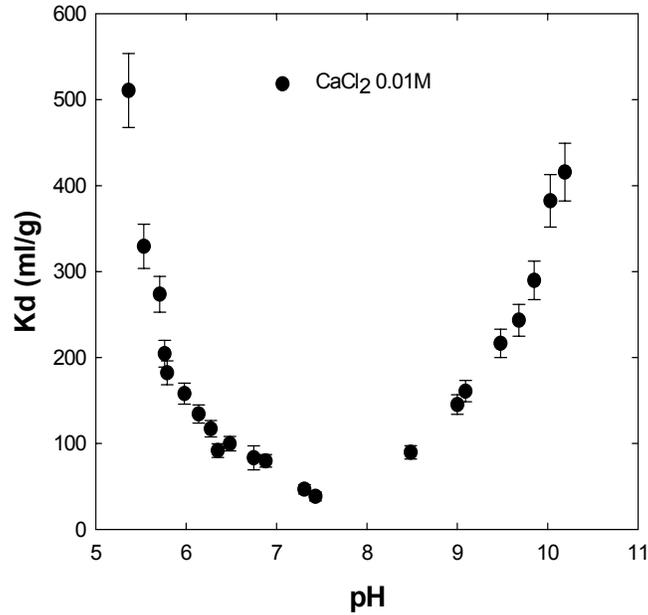


Figura 1. Variación del coeficiente de distribución del Mo(VI) en trazas en función del pH

El molibdeno es un elemento que existe en solución bajo diferentes grados de oxidación; y dependiendo de su concentración y del pH de la solución, puede formar especies mononucleares o polinucleares. La repartición de estas especies ha sido reportada por algunos autores y se muestra en la Figura 2 [12]. De acuerdo a la Figura 2 y a nuestras condiciones experimentales [Mo ~ 10⁻⁵ M], el molibdeno utilizado en nuestro caso se encuentra en estado de oxidación (VI). Las especies químicas del Mo(VI) según el valor del pH indica que el sólido hidroxiapatita presenta una afinidad considerable por las especies aniónicas de molibdatos (MoO₄²⁻).

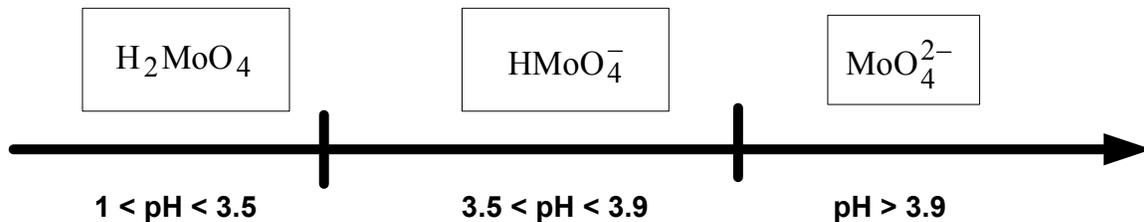


Figura 2. Predominancia de las especies químicas del Mo (VI) en trazas en función del pH

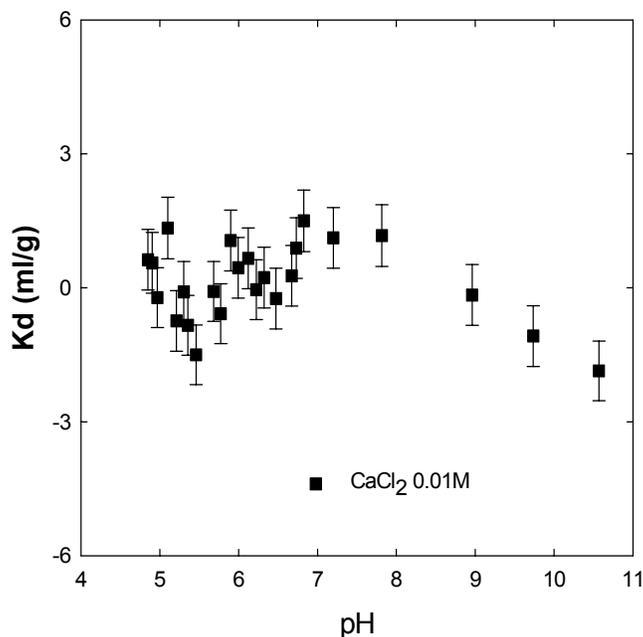


Figura 3. Variación del coeficiente de distribución del Tc(VII) en trazas en función del pH

Los bajos valores del Kd del Tc(VII) (Figura 3), en todo el intervalo de pH estudiado (4.5-11), indican una retención prácticamente despreciable del pertecnetato en la hidroxiapatita sintética BIO-RAD.

De los valores de Kd de ^{99}Mo y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ presentados en las figuras 1 y 3, podemos entonces calcular el factor de separación entre ambos elementos, mediante la expresión:

$$\alpha = \frac{\mathbf{Kd}_{\text{Mo-99}}}{\mathbf{Kd}_{\text{Tc-99m}}} \quad (2)$$

Es importante mencionar, que para poder separar dos elementos mediante cromatografía por columna, como es el caso de los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, es indispensable que el factor de separación entre ambos elementos sea por lo menos igual a 1.

Tabla I. Factores de separación para Mo/Tc en hidroxiapatita

pH	Factor de separación α
5.4	608
5.8	172
6.2	177

4. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en una solución de CaCl_2 0.01M a diferentes valores de pH de la solución, muestran que la fijación de los iones pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) y la fijación de los iones molibdatos ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$), presentan comportamientos muy diferentes en la hidroxiapatita. Las medidas de retención de los iones molibdato y pertecnetatos en trazas reportadas en este trabajo de investigación muestran que la hidroxiapatita Bio-Gel HTP presenta valores importantes del Kd para las especies aniónicas del Mo(VI) que se encuentran en el intervalo de pH de 5 a 6; el radionúclido padre del generador ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se fija considerablemente en el adsorbente propuesto en este trabajo de investigación. Por el contrario, la fijación de los iones pertecnetato es prácticamente despreciable por lo que podrá ser fácilmente removido de una columna rellena de hidroxiapatita por una solución salina. Los factores α de separación obtenidos indican la viabilidad de poder utilizar la hidroxiapatita sintética como matriz del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

REFERENCIAS

1. R. J. Kowalsky, J. R. Perry, *Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice*, Appleton & Lange (Prentice-Hall) United States of America (1987).
2. M. Guillaume, C. Brihaye, "Generators of ultra-short lived radionuclides for routine clinical applications", *Radiochimica Acta*, **41**, p. 119-130, (1987).
3. R.S. Mani, "Reactor Production of Radionuclides for Generators", *Radiochimica Acta*, **41**, p. 103-110, (1987).
4. G.V.S. Rayudu, "Production of radiotracers for medicine", *Ind. J. Nuc. Med.*, **4(2)**, p. 74-98, (1989).
5. H.Arino, H.H. Kramer, J.J. McGovern, A.K. Thornton. "Production of high purity fission product molybdenum-99". U.S. Patent 3,799,883 (1974).
6. J.J. Pinajian, "A technetium-99m generator using hydrous zirconium oxide", *Int. J. App. Rad. Isot.*, **17**, p. 664-670, (1966).
7. S. Meloni, A. Brandone, "A new technetium-99m generator using manganese dioxide", *Inter. J. App. Rad. Iso.* **19**, (1964).
8. J. Serrano Gómez. *Sorción de iones MoO_4^{2-} en la hidrotalcita calcinada y separación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generado*. Tesis doctoral en Ciencias. UAM, 2002.
9. S. Chattopadhyay, M. K. Das, B. R. Sarkar, Natesan Ramamoorthy, "Separation of pertechnetate from molybdate by anion-exchange chromatography: Recovery of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from n,gamma) ^{99}Mo and suitability for use in central radiopharmacy (CRPh)", *Radiochimica Acta*, p. 417, 90(7), 2002.
10. M. Bonardi, C. Birattari, F. Groppi, E. Sabbioni, "Thin-target excitation functions, cross-sections and optimised thick-target yields for $^{94}\text{g},^{95\text{m}},^{95\text{g}},^{96(\text{m}+\text{g})}\text{Tc}$ nuclear reactions induced by protons from threshold up to 44 MeV. No Carrier Added radiochemical separation and quality control", *App. Rad. Isot.*, **57(5)**, p 617-635, (2002).
11. W. D'olieslager, J. Indesteege and M. D'hont, "Separation of molybdenum and technetium on di-2-ethylhexylphosphoric acid (D-2-ehpa)-kieselguhr", *Talanta*, **22(4-5)**, p.395-399, (1975).
12. D. Stammose, *Propriétés physico-chimiques des alumines γ : application au générateur isotopique molybdène-technetium*, Tesis de doctorado, Universidad Paris VI, 1983.