



MX0500326

*XVI Congreso Anual de la SNM y XXIII Reunión Anual de la SMSR
XVI SNM Annual Meeting and XXIII SMSR Annual Meeting
Oaxaca, Oaxaca, México, Julio 10-13, 2005 / Oaxaca, Oaxaca, México, July 10-13, 2005*

Influencia del electrolito en la fijación de ^{99}Mo en hidroxiapatita como matriz del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Salvador Vázquez Guerrero

*Unidad Académica de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de Zacatecas
s_vazgro@hotmail.com*

Verónica E. Badillo Almaraz

*Centro regional de Estudios Nucleares
Universidad Autónoma de Zacatecas
ebadillo@cantera.reduaz.mx*

Fabiola Monroy Guzmán

*Departamento de Materiales Radiactivos
Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares
fmg@nuclear.inin.mx*

Resumen

El isótopo más utilizado actualmente en los servicios de medicina nuclear en el mundo es el tecnecio-99m. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ emite rayos gamma de 141 keV y su periodo de semidesintegración es de seis horas, dada su corta vida media, para producirlo es necesario disponer de generadores, que son sistemas que permiten separar periódicamente al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ del ^{99}Mo mediante técnicas cromatográficas. En este trabajo se pretende evaluar el uso de la hidroxiapatita, para separar molibdatos $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ de pertecnatos $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ y poder determinar si es factible su uso para construir generadores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Con este fin se realizaron pruebas preliminares para conocer la afinidad de la hidroxiapatita por los molibdatos en función del valor de pH, en diferentes soluciones: una de NaCl 0.9%, NaCl 2% y CaCl_2 0.01 M. Los resultados obtenidos en una solución NaCl 0.9% y al 2% a diferentes valores de pH de la solución, muestran que la fijación de los iones molibdatos (MoO_4^{2-}) es despreciable a valores de pH básicos (9-11), en tanto que en solución de CaCl_2 0.01 M muestra una retención considerable de iones molibdatos.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha aumentado considerablemente el empleo de radiofármacos marcados con radionúclidos de vida muy corta para poder emplearse en exploraciones *in vivo*. Sin embargo,

los radionúclidos que se utilizan en medicina nuclear, no existen en la naturaleza sino que se producen artificialmente al bombardear átomos estables o al fisiónar átomos pesados. Existen tres tipos de dispositivos que se utilizan para producir radionúclidos de uso médico: los ciclotrones, los reactores nucleares y los generadores.

Un generador es un sistema que contiene un radionúclido padre de vida media larga que decae a un radionúclido hijo de vida media corta, el cual será utilizado en la preparación de radiofármacos. Debido a que los radionúclidos padres y los radionúclidos hijos no son isótopos, la separación química 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 al adsorbente sólido, con el cual se empaca 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].

El generador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ es el más utilizado en el mundo de todos los generadores, de forma que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es el radionúclido que se emplea en más del 90% de los radiofármacos. En estos generadores el ^{99}Mo , en forma de molibdato ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$), va adsorbido sobre una columna de alúmina a pH ácido y genera al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$).

La separación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como pertecneciato ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) se consigue haciendo pasar una corriente de suero salino fisiológico a través de la columna. Los iones cloruro desplazan a los iones pertecneciato mediante un proceso de intercambio iónico mientras que no desplazan al molibdato ($^{99}\text{MoO}_4^{2-}$) que quedan retenidos por dos cargas negativas a la alumina [4].

Además de la alúmina, otros materiales adsorbentes de ^{99}Mo han sido investigados, como es el caso del óxido de zirconio hidratado [5], dióxido de manganeso [6,7], resinas Dowex 1X8 [8], NCA [9]. 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 presentan estos sólidos por los iones molibdatos (MoO_4^{2-}) en función del valor del pH en diferentes soluciones como NaCl 0.9% y 2% y CaCl_2 0.01M.

2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

Para evaluar la viabilidad de utilizar apatitas como matrices de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, es indispensable determinar el coeficiente de distribución (Kd) del radionúclido padre en la apatita. Dado que las apatitas naturales son sólidos bastante complejos incluyendo diferentes cationes y aniones en los diferentes sitios cristalográficos, es recomendable escoger la especie mineral la más representativa y la más simple de estudiar. Por ello 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. La cual previo al experimento fue lavada con NaOH 0.1M.

El protocolo experimental para el estudio de la retención del Mo (VI) 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.

2.1 Preparación de las suspensiones hidroxiapatita

Una masa de 0.25 gr de hidroxiapatita se coloca en un tubo de polisulfona de 50 ml y se dispersa por agitación en un volumen de 25 ml de solución, NaCl al 0.9%, NaCl al 2% y 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.

El tiempo de agitación que se adaptó para lograr el equilibrio termodinámico, es de 10 días, este tiempo fue estimado a partir de las determinaciones de pH que se realizaron en el transcurso de este tiempo y hasta que se obtuvo un valor de pH constante. Una vez transcurrido el tiempo necesario para el equilibrio termodinámico, se introdujo una alícuota de 100 μl de la solución que contiene el radionúclido ^{99}Mo . La misma operación se realizó en tres tubos los cuales contenían únicamente 25 ml de solución de estudio con el fin de conocer la actividad total de la solución marcada. Para el estudio de la retención del ion 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.

Después de adicionar el radionúclido a las suspensiones, estas se volvieron a poner en agitación durante 24 horas. 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 previamente y se procede al análisis de la actividad contenida en ellas.

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

Se realizaron tres experimentos para evaluar la afinidad de la hidroxiapatita por los iones molibdatos 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. 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)

La radiactividad se determinó 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 ^{66}Co y ^{137}Cs utilizando los fotopicos de 1172.3, 1332.5 y 661.5 KeV. El fotopico utilizado para realizar el análisis fue el pico de 181.1 KeV para ^{99}Mo .

3. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados se reportan en términos del coeficiente de distribución del ^{99}Mo , en función del valor del pH de la solución utilizada. Las barras de error corresponden a dos veces la desviación estándar estimada al medir el coeficiente de distribución.

En la figura 1 se observa el coeficiente de distribución para el ^{99}Mo en hidroxiapatita en una solución de NaCl 0.9% a valores de pH que oscilan entre 9.0 y 11.0. Se puede observar de manera clara un ligero aumento del K_d a medida que aumenta el valor del pH de la solución. Sin embargo, los valores del K_d que se obtienen no son muy elevados.

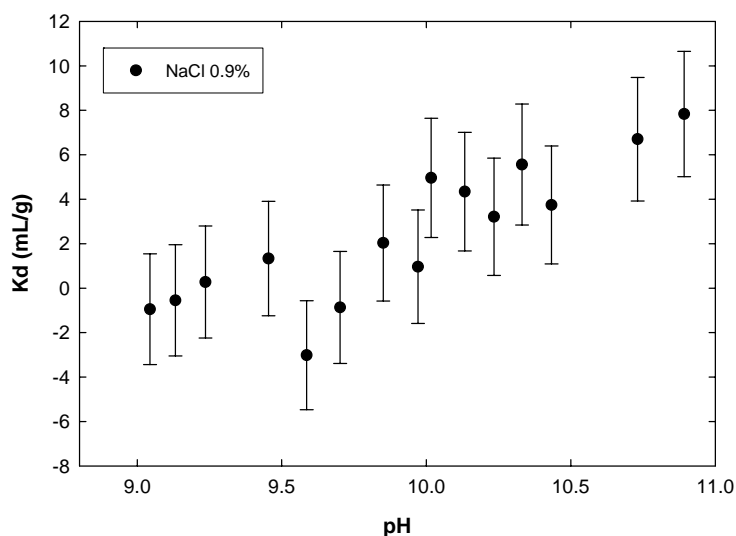


Figura 1. Coeficiente de distribución del ^{99}Mo en hidroxiapatita en una solución de NaCl 0.9%

En la figura 2 se presenta el coeficiente de distribución para el ^{99}Mo en hidroxiapatita en una solución de NaCl 2% en un intervalo de pH más amplio a valores que oscilan entre 7.0 y 12.0. Se puede observar que los coeficientes de distribución obtenidos son ligeramente más importantes a ésta concentración de NaCl que en la grafica anterior. De igual forma se observa que el K_d aumenta a medida que aumenta el valor del pH de la solución.

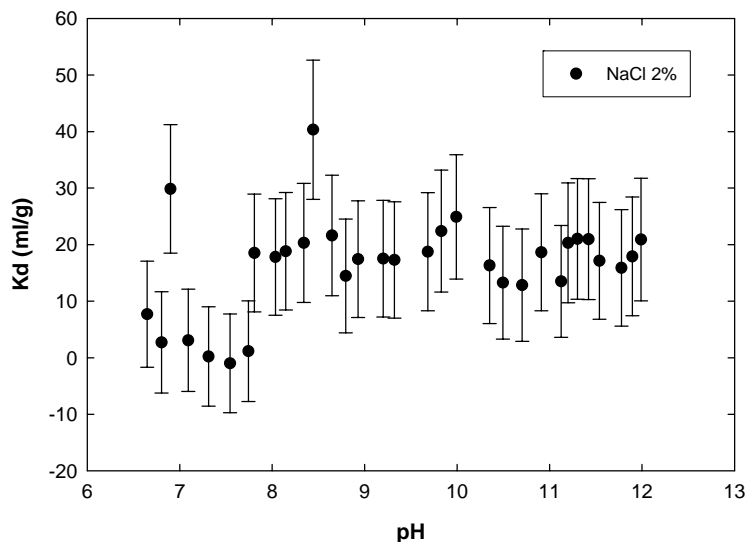


Figura 2. Coeficiente de distribución del ^{99}Mo en hidroxiapatita en una solución de NaCl 2%

En la figura 3 se presenta el coeficiente de distribución para el ^{99}Mo en hidroxiapatita en una solución de CaCl_2 0.01M en un intervalo de pH estrecho a valores que oscilan entre 8.5 y 11.0. Se puede observar que los coeficientes de distribución obtenidos son netamente más importantes a esta solución de CaCl_2 que en las dos gráficas anteriores. De igual forma se observa que el K_d aumenta a medida que aumenta el valor del pH de la solución.

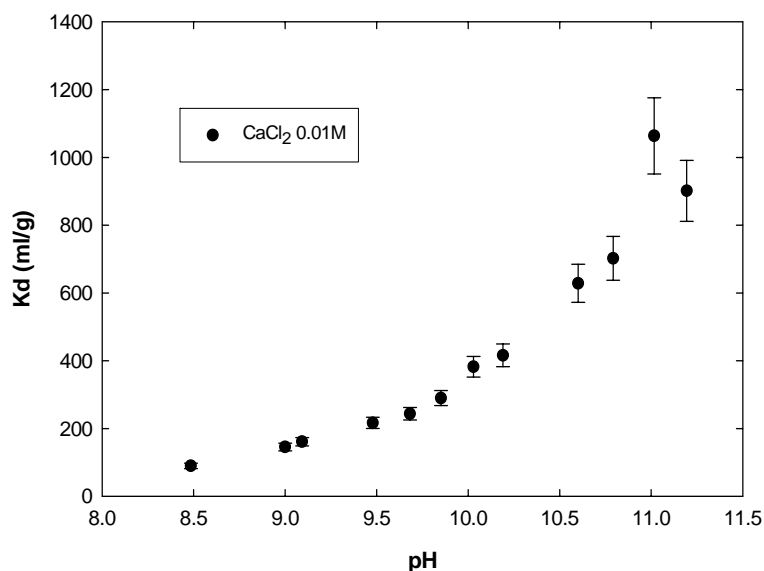


Figura 2. Coeficiente de distribución del ^{99}Mo en hidroxiapatita en una solución de CaCl_2 0.01M

Cabe mencionar que en la retención ocurren tres fenómenos fisicoquímicos los cuales son: adsorción, absorción y precipitación; el molibdeno con el calcio forma la sal CaMoO_4 , que al parecer es un precipitado insoluble. Sin embargo en este estudio, se utilizaron concentraciones de MoO_4 inferiores a 10^{-7} mol/lit. Para una precipitación se requieren concentraciones más altas.

Las medidas de retención de los iones molibdato 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 un intervalo de pH 9 a 11, cuando el sólido se pone en contacto en una solución de CaCl_2 0.01M; por el contrario cuando la solución de trabajo es el NaCl 0.9% y 2% el radionúclido ^{99}Mo no se fija considerablemente en el adsorbente propuesto en este trabajo de investigación.

4. CONCLUSIONES

De lo anteriormente expuesto, se deduce que la hidroxiapatita en contacto con una solución de CaCl_2 0.01M, presenta elevados coeficientes de distribución del ^{99}Mo y que por lo tanto cumple con uno de los primeros requisitos para proponerse como matriz de un generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, es decir, ofrece una elevada afinidad por el radionúclido padre. Sin embargo, cuando se pone en contacto con la solución isotónica de NaCl al 0.9% o bien a concentraciones del 2% el comportamiento es sensiblemente diferente. La afinidad de la hidroxiapatita por los iones Mo(VI) no es apreciable por lo que se tendrá que trabajar con soluciones eluyentes diferentes de NaCl.

REFERENCIAS

1. R.J. Kowalsky, J.R. Perry, *Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice*, Appleton & Lange (Prentice-Hall) United status of America (1987).
2. MC. 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. J.Mallol, *Trazadores radioactivos de uso clínico*, 1ª Edición, ED. McGRAW-HILL, Interamericana de España. 22,23 Pp. (1989).
5. J.J. Pinajian, "A technetium-99m generator using hydrous zirconium oxide", *Int. J. App. Rad. Isot.*, **17**, p.664-670, (1966).
6. S.Meloni, A. Brandone, "A new technetium-99m generator using manganese dioxide", *Inter. J. App. Rad. Iso.* **19**, (1964).
7. 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. UNAM, 2002.
8. 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, gamma) ^{99}Mo and suitability for use in central radiopharmacy (CRPh)", *radiochimica acta*, p.417, 90 (7), 2002.
9. M. Bonardi, C. Birattari, F. Gsabbiono, *Thin-target excitation functions, crosssections and optimised thick-target yeilds for nat Mo(p,xn) 94g,95m,95g,96(m+g)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).