

## Determinación del límite de molibdeno que interfiere en el aspecto final de los radiofármacos de Tc-99m

Anita Robles\*, Bertha Ramos, Manuel Otero

Planta de Producción de Radioisótopos - Dirección de Producción, Instituto Peruano de Energía Nuclear, Av. Canadá 1470, Lima 41, Perú

### Resumen

El objetivo del presente trabajo es determinar la concentración límite de molibdeno que provoca un cambio de color en el aspecto final de los radiofármacos de Tc-99m, cuyos precursores son los agentes para radiodiagnóstico (ARD). Para este estudio se seleccionaron los ARD nacionales que contienen como agente reductor el cloruro estañoso dihidratado, tales como: DMSA, MDP, DTPA, PPI, MAG3 y MIBI; a cada ARD se le adicionó diferentes concentraciones de molibdeno: 100, 90, 80, 70, 60, 50, 20 y 10 ppm Mo y mediante la técnica colorimétrica manual se observó la intensidad máxima de color a los 5 minutos. La concentración límite de molibdeno que interfiere en el aspecto final de los radiofármacos de Tc-99m es mayor o igual a 20 ppm para el DMSA y 70 ppm para el MDP. Para los restantes ARD, concentraciones menores o iguales a 100 ppm de Mo que puede estar presente en la solución de Pertecnetato de Sodio Tc-99m, no interfiere en el aspecto final de los radiofármacos de Tc-99m.

### Abstract

The aim of this study is to determine the limit concentration of molybdenum that causes a color change in the final appearance of  $^{99m}\text{Tc}$  radiopharmaceuticals, whose precursors are the agents for radiodiagnostic (ARD). For this study we selected the national ARD containing a reducing agent stannous chloride dihydrate, such as: DMSA, MDP, DTPA, PPI, MAG3 and MIBI, to each ARD was added different concentrations of molybdenum, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 20 and 10 ppm Mo and by the manual colorimetric method we observed the maximum color intensity after 5 minutes. The limit concentration of molybdenum that interfere in the final appearance of  $^{99m}\text{Tc}$  radiopharmaceuticals, is more than or equal to 20 ppm for DMSA and 70 ppm for MDP. For the others ARD, concentrations less than or equal to 100 ppm of Mo, that may be present in the solution of Sodium Pertecnetate Tc-99m, does not interfere with the final appearance of  $^{99m}\text{Tc}$  radiopharmaceuticals.

### 1. Introducción

El objetivo del presente trabajo es determinar la concentración límite de molibdeno que provoca un cambio de color en el aspecto final de los radiofármacos de Tc-99m, que tienen en su formulación el cloruro estañoso como agente reductor.

A los agentes para radiodiagnóstico (ARD) o kit, tales como son el MDP, DMSA, MAG3, DTPA, PPI y MIBI, se les adiciona una solución de Pertecnetato de Sodio Tc-99m para convertirse en un radiofármaco de Tc-99m utilizado en el radiodiagnóstico médico.

El Mo-99 (activo) se encuentra como contaminante en la solución de Pertecnetato de Sodio Tc-99m (límite permisible

<0.15 uCi Mo-99 / mCi Tc-99m), pero también puede estar presente el Mo-98 (inactivo); por ello la concentración de Mo en la solución de Tc-99m debe ser menor de 100 ppm [1].

Se conoce que las sales de molibdeno con el ion tiocianato, en presencia de cloruro estañoso, forma varios complejos de tiocianato en medio ácido, el más intenso coloreado es el molibdeno (V),  $\text{Mo}(\text{SCN})_5$ , de color rojo [2].

Se ha reportado que soluciones de Pertecnetato de Sodio Tc-99m, que están por debajo del límite permisible de Mo-99 y Mo, provocan una coloración amarilla al

\* Correspondencia autor: arobles@ipen.gob.pe

adicionarse a un kit comercial de MDP. El kit contiene como componente principal el ácido metilendifosfónico y excipientes como cloruro estañoso dihidratado y ácido ascórbico, en cantidad suficiente y necesaria para producir el Medronato -  $^{99m}\text{Tc}$ . Se determinó que el ácido metilendifosfónico y ácido ascórbico no reaccionan con el ion molibdato (100 ppm de Mo), pero en presencia de cloruro estañoso al 10 % la solución se torna amarilla [3].

La mayoría de ARD contienen cloruro estañoso dihidratado que actúa como agente reductor para reducir al Tc-99m (VII a V, IV, III o I); por lo cual, es necesario determinar la concentración límite de molibdeno que origina la coloración amarilla en cada ARD o kit que será marcado con Tc-99m.

La solución de Pertecnetato de Sodio Tc-99m contiene menos de 100 ppm molibdeno, por ello es importante conocer la concentración límite de Mo que puede estar presente en dicha solución y que interfiere en el aspecto final de los radiofármacos de Tc-99m; con la finalidad de garantizar que las imágenes gammagrafías no estén deterioradas debido a este contaminante, lo que puede conducir a imágenes erróneas.

La investigación se realizó en los laboratorios de la Planta de Producción de Radioisótopos del Centro Nuclear "RACSO" del Instituto Peruano de Energía Nuclear.

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1 Diseño

Se seleccionó los ARD nacionales que presentan como forma farmacéutica un polvo liofilizado y que contienen como agente reductor el cloruro estañoso. Se revisó la fórmula cuali-cuantitativa de cada ARD para identificar al componente principal, excipientes y pH de formulación.

Los ARD seleccionados fueron: MDP, MIBI, DTPA, PPI, MAG3 y DMSA. Cada uno compuesto por 8 viales del mismo lote de producción. Cada vial fue reconstituido con un volumen igual de una solución de molibdeno de diferentes concentraciones, que simula la solución de Pertecnetato de Sodio Tc-99m; mediante la técnica de colorimetría

manual se observó la formación de la mayor intensidad del color a los 5 minutos. Para asegurar los resultados los ARD reconstituidos fueron observados por tres analistas, la formación de color se identificó como resultado positivo con una cruz "+" e incolora resultado negativo con un menos "-".

### 2.2 Procedimiento experimental

Se preparó una solución patrón de molibdeno 100 ppm a partir de molibdato de sodio dihidratado y se disolvió con suero fisiológico, medio en que se encuentra la solución de pertecnetato de sodio Tc-99m. A partir de esta solución se preparó las soluciones patrones de 90, 80, 70, 60, 50, 20 y 10 ppm.

A un vial de ARD se le retiró el precinto de seguridad, se adicionó 1 mL de la solución de molibdeno de 100 ppm y se agitó. Se observa la intensidad máxima del color a los 5 minutos. Se continuó de la misma forma con los siguientes patrones 90, 80, 70, 60, 50, 20 y 10 ppm, utilizando los viales restantes del ARD analizado. Se procedió de la misma manera con los otros ARD; para el caso del MAG3 y DMSA por estar en un vial ámbar se trasvasó a un vial incoloro para observar la coloración.

## 3. Resultados

En la Tabla 1 se muestra la fórmula cuali-cuantitativa por vial de cada ARD, se observa que el componente principal y excipientes de cada ARD, uno de ellos el cloruro estañoso dihidratado que actúa como agente reductor y se encuentra en rango de 0,1 a 0,6 mg por vial. El pH de formulación es ligeramente ácido a excepción del DMSA que tiene un pH 2,2.

En la Tabla 2 se puede observar los resultados obtenidos con los ARD reconstituidos con las diferentes soluciones patrones de molibdeno, que simulan a la solución acuosa de Tc-99m.

Los ARD que no dieron coloración con ninguna solución patrón de molibdeno fueron el MAG3, MIBI, DTPA y PPI; en cambio el DMSA y MDP presentaron coloración a una concentración igual o mayor de 20 ppm y 70 ppm de molibdeno, respectivamente.

**Tabla 1.** Formula cuali-cuantitativa por vial de cada ARD.

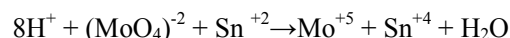
ARD	Cantidad / vial	pH formulación
<b>MDP</b>		
Acido metilen difosfonico	6,0 mg	6,0
Acido L(+) ascórbico	0,6 mg	
Cloruro estañoso dihidratado	0,6 mg	
<b>MIBI</b>		
Tetra fluoro borato tetrakis (2 metoxi isobutil isonitrilo) cobref	1,0 mg	5,9
Citrato sódico dihidratado	2,6 mg	
Clorhidrato L-cisteina monohidratada	1,0 mg	
D-manitol	20,0 mg	
Cloruro estañoso dihidratado	0,3 mg	
<b>DTPA</b>		
Pentetato cálcico trisódico	20,0 mg	5,0
Cloruro estañoso dihidratado	1,0 mg	
<b>PPI</b>		
Pirofosfato de sodio. Decahidratado	40,0 mg	6,5
Acido L(+) ascórbico	0,2 mg	
Cloruro estañoso dihidratado	1,0 mg	
<b>MAG3</b>		
S-Benzoil Mercapto acetiltriglicina	1,0 mg	5,5
Tartrato de sodio dihidratado	40,0 mg	
D-lactosa monohidratada	20,0 mg	
Cloruro estañoso dihidratado	0,1 mg	
<b>DMSA</b>		
Acido meso-2,3 dimercapto succínico	1,0 mg	2,2
Mio-inositol	50,0 mg	
Acido L(+) ascórbico	0,7 mg	
Cloruro estañoso dihidratado	0,2 mg	

**Tabla 2.** Formación de la coloración en los diferentes ARD.

Patrón Mo ppm	DMSA	MDP	MAG3	MIBI	DTPA	PPI
10	--	--	--	--	--	--
20	+	--	--	--	--	--
50	+	--	--	--	--	--
60	+	--	--	--	--	--
70	+	+	--	--	--	--
80	+	+	--	--	--	--
90	+	+	--	--	--	--
100	+	+	--	--	--	--
<b>Coloración: positivo (+) e incoloro: negativo (--):</b>						

#### 4. Discusión

El molibdeno forma compuestos en los cuales presenta estados de oxidación, 0, 2+, 3+, 4+, 5+, 6+. El molibdeno (+ 6) es reducido a (+5) con estaño (+2) en medio ácido, observándose la coloración amarilla cuando se completa la reacción oxido-reducción [4]:



Los resultados evidencian que el DMSA presenta coloración a concentraciones mayores o igual a 20 ppm y menores de 100 ppm de molibdeno, en este rango de concentración los reactantes guardan la proporción estequiométrica que se ve favorecida por el medio ácido (pH 2,2). A la concentración de 10 ppm de molibdeno, la proporción estequiométrica se da pero no se observa la coloración debido a la sensibilidad de la técnica colorimétrica, que es hasta 20 ppm de molibdeno según lo observado.

El MDP reconstituido presenta coloración a concentraciones mayores o igual a 70 ppm y menores de 100 ppm de molibdeno, en medio ligeramente ácido (pH 6,0). La presencia del ácido difosfónico y ácido ascórbico que son fácilmente oxidables, aportan protones al medio que favorecen la reacción redox. A concentraciones menores de 70 ppm de molibdeno no se produce la coloración, probablemente porque no se guarda la proporción estequiométrica.

En el MAG3, DTPA, PPI y MIBI reconstituidos no presentan coloración debido a que el medio acuoso es ligeramente ácido (pH entre 5,9 a 6,5) y no recibe aporte de protones del componente principal y excipientes del ARD.

Para evitar la coloración en los ARD reconstituidos por adición de la solución de Pertecnetato de Sodio Tc-99m, la solución debe contener menos de 20 ppm de Mo y no 100 ppm Mo como se reporta en la literatura [1].

#### 5. Conclusiones

La concentración límite de molibdeno que interfiere en el aspecto final de los radiofármacos de Tc-99m, es mayor o igual a 20 ppm para el DMSA y 70 ppm para el MDP. Para los cuatro restantes ARD,

concentraciones menores o iguales a 100 ppm de Mo, no interfiere en el aspecto final de los radiofármacos de Tc-99m.

## 6. Referencias

- [1] Asociación Latinoamericana de Biología y Medicina Nuclear (ALASBIMN) Ed. Manual de control de calidad de radiofármacos. Montevideo: Uruguay; 1986.
- [2] Robles Anita. Producción y control de calidad en la Planta de Producción de Radioisótopos del Centro Nuclear del Perú. Oscar Miroquesada de la Guerra (RACSO). 1997. p. 92-93. [Informe Interno].
- [3] Robles Anita. Informe de investigación de la coloración del MDP con trazas de molibdeno. Informe Técnico N° 01-10-ARÑ. 2010. [Informe Interno].
- [4] Alexeiev VN. Análisis cuantitativo. 2da. Edición. Moscú: Editorial MIR; 1978. p. 179-180.