



**Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Odontología**

**Centro de Investigación y Estudios Avanzados
en Odontología "Dr. Keisaburo Miyata"**

**Evaluación de óxidos metálicos de titanio y
zirconio como adsorbentes alternativos en la
fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ en
Medicina Nuclear**

TESIS

**Que para obtener el Grado de
Doctoría en Ciencias de la Salud**

Presenta

M. en Fis. Med. Nancy Moreno Gil

Director

Dr. en C. Miguel Ángel Camacho López

Co-Director

Dra. en C. Keila Isaac Olivé

Tutor

Dra. en C. Verónica E. Badillo Almaraz



2022-2026

Toluca, Estado de México Febrero 2025



El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en la Dirección de Investigación Científica, en colaboración con el laboratorio de Análisis por Activación Neutrónica del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ).

ÍNDICE

	Pág.
ÍNDICE	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
ÍNDICE DE TABLAS	VII
RESUMEN	VIII
ABSTRACT	X
INTRODUCCIÓN.....	1
1. Antecedentes.....	4
1.1 Fundamentos teóricos.....	4
1.1.1 Radioactividad.....	4
1.1.2 Decaimiento radiactivo.....	5
1.1.3 Definición: radionúclido, actividad y vida media.....	6
1.2 Medicina nuclear.....	8
1.3 Generador de radionúclidos.....	9
1.4 Generador de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	12
1.5 Suministro de ^{99}Mo	16
1.6 Métodos de producción alternativos de ^{99}Mo	18
1.7 Materiales adsorbentes en el generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	21
1.8 Adsorbentes de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ en el generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	30
2. Planteamiento del problema.....	38
3. Justificación.....	40
4. Hipótesis.....	42
5. Objetivos: General y específicos.....	43
6. Diseño metodológico.....	45
6.1 Diseño del estudio.....	45
6.2 Universo y muestra.....	45
6.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	45
6.4 Variables.....	46
6.5 Instrumentos.....	47
6.6 Procedimiento.....	47
6.6.1 Reactivos.....	47
6.6.2 Síntesis de óxidos metálicos.....	48
6.6.3 Técnicas de caracterización.....	50
6.6.3.1 Microscopia electrónica de barrido (MEB).....	50
6.6.3.2 Difracción de rayos X (DRX).....	50
6.6.3.3 Adsorción física de nitrógeno (BET).....	51
6.6.3.4 Producción del radionúclido padre ^{99}Mo	51
6.6.3.5 Experimentos de adsorción.....	51
6.6.3.6 Desarrollo de un generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ a base de óxidos metálicos.....	52
6.7 Análisis de datos.....	53
6.8 Aspectos éticos.....	54
7. Resultados.....	55

7.1 Artículo publicado.....	55
7.1.1 Título del artículo publicado.....	55
7.1.2 Página frontal del manuscrito.....	56
7.2 Artículo publicado.....	57
7.2.1 Título del artículo publicado.....	57
7.2.3 Página frontal del manuscrito.....	58
8. Discusión general.....	59
9. Conclusiones generales.....	62
10. Bibliohemerografía utilizada.....	63

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Representación gráfica de equilibrio radiactivo en un generador.	11
Figura 2. Producción de ^{99}Mo vía fisión del ^{235}U	13
Figura 3. Esquema de decaimiento del radionúclido padre ^{99}Mo en el generador (11).....	14
Figura 4. Generador cromatográfica $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	15
Figura 5. Vías de producción alternativas de ^{99}Mo o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con aceleradores.....	19
Figura 6. Producción de ^{99}Mo vía ^{98}Mo (n, γ) ^{99}Mo (25).....	20
Figura 7. Diagrama que ilustra el proceso de regeneración de un material adsorbente.	27
Figura 8. Etapas del proceso sol-gel (52).....	30
Figura 9. Esquema gráfico de la obtención de los óxidos de zirconio puros.....	49

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Parámetros del modelo de isoterma de adsorción de Langmuir (35).....	24
Tabla 2. Definición operacional y conceptual de las variables.....	46
Tabla 3. Composición porcentual y nomenclatura de los óxidos metálicos.	48

RESUMEN

El ^{99m}Tc es el radionúclido más utilizado en medicina nuclear debido a que posee las propiedades físicas, químicas y nucleares ideales para el diagnóstico preciso de una amplia variedad de enfermedades. Este radionúclido es producto de decaimiento del ^{99}Mo , que, a su vez, puede producirse por irradiación del ^{98}Mo con neutrones o por fisión del ^{235}U en un reactor nuclear. El ^{99}Mo , producto de la fisión del ^{235}U , es el que más se utiliza para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ de uso médico, porque ofrece una elevada actividad específica. Sin embargo, en los últimos años, gran parte de los reactores nucleares que emplean la fisión del ^{235}U para la producción de ^{99}Mo han tenido que ser cerrados debido tanto a fallos técnicos como a su antigüedad, afectando la disponibilidad del ^{99}Mo y provocando un desabastecimiento de ^{99m}Tc a nivel mundial. Para hacer frente al problema de la escasez de ^{99m}Tc , es importante revisar el método alternativo empleado para la producción de ^{99}Mo de actividad específica media a baja mediante activación neutrónica. Hasta ahora, el uso de ^{99}Mo proveniente de la activación neutrónica en los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ comerciales ha sido un factor limitante para la producción de ^{99m}Tc con alta concentración radiactiva. Un enfoque prometedor que podría ayudar a mitigar este problema es el desarrollo de un material con una capacidad de adsorción de ^{99}Mo superior a la de la alúmina. Con el fin de contribuir a garantizar un suministro seguro de ^{99m}Tc , en esta investigación se estudió el comportamiento de adsorción del ^{99}Mo procedente de la activación neutrónica, en diferentes materiales: óxidos metálicos simples a base de Ti, Si y Zr y óxidos metálicos mixtos de Ti:Si y Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1). Los óxidos metálicos simples y mixtos se prepararon por el método sol-gel y su caracterización estructural se llevó a cabo utilizando diversas técnicas analíticas: microscopía electrónica de barrido combinada con espectroscopia de rayos X de energía dispersiva (MEB-EDS), análisis de superficie específica (BET) y difracción de rayos X (XRD). Como resultado se obtuvieron óxidos amorfos y mesoporosos con superficies específicas superiores a las de los adsorbentes comerciales de referencia Al_2O_3 y TiO_2 . La afinidad y la capacidad de adsorción de los óxidos por el ^{99}Mo se determinó aplicando el método de equilibrio batch en función de la concentración de Mo(VI) y del pH de la solución y los datos experimentales obtenidos se ajustaron a los

modelos de isoterma de Langmuir y Freundlich por medio de un análisis de regresión no lineal efectuado con el software OriginPro 8.1. De acuerdo con los valores obtenidos en los experimentos batch, el ^{99}Mo se retuvo de forma más fuerte y selectiva en los óxidos de Ti-100, Ti-115, Zr-115, y Ti:Zr-115 (3:1) a pH neutro y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se pudo eluir fácilmente utilizando solución salina de NaCl al 0.9%. Los valores R^2 resultantes del ajuste de los datos experimentales a los modelos de Langmuir y Freundlich sugieren que las isothermas de adsorción de Mo(VI) de los óxidos son más consistentes con el modelo de Freundlich, y que, bajo las condiciones experimentales estudiadas, la adsorción de ^{99}Mo resultó favorable y ocurrió en forma de multicapas sobre una superficie heterogénea. El mecanismo de adsorción de ^{99}Mo sobre los óxidos se estudió utilizando el modelo de capacitancia constante (CCM) con el software FITEQL 4.0. El estudio reveló que las principales especies asociadas con el proceso de adsorción a los valores de pH investigados fueron las MoO_4^{2-} , y que la retención de molibdeno podía describirse como un proceso de intercambio iónico. Para evaluar la eficiencia de los óxidos Ti-100, Ti-115, Zr-115 y Ti:Zr-115 (3:1) como matrices adsorbentes del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, se empacaron columnas cromatográficas con dichos óxidos y su rendimiento se evaluó siguiendo el perfil de elución del generador. De acuerdo con las desviaciones estándar obtenidas el radionúclido ^{99}Mo no fue detectado en las soluciones eluidas. El rendimiento de elución para el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mostró el siguiente orden Ti-115 (89.6 %) > Ti:Zr-115 (3:1) (86.7 %) > Zr-115 (77.7 %). En todos los casos, los eluatos obtenidos fueron claros y presentaron valores de pH dentro de los límites recomendados por las farmacopeas de 6.3, 7.3 y 6.7 respectivamente. La presente investigación demuestra que los óxidos metálicos a base de titanio aquí preparados podrían ser materiales adsorbentes prometedores en el desarrollo de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de grado clínico que empleen la activación neutrónica como ruta de producción de ^{99}Mo , debido a su procedimiento de síntesis sencillo y de bajo costo, alta superficie específica, alta afinidad y capacidad de adsorción por el ^{99}Mo , así como a su buen rendimiento de elución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

ABSTRACT

^{99m}Tc is the most widely used radionuclide in the field of nuclear medicine. This is due to the fact that it possesses the ideal physical, chemical and nuclear properties for the accurate diagnosis of a wide variety of diseases. This radionuclide is a decay product of ^{99}Mo , which, in turn, can be produced by irradiation of ^{98}Mo with neutrons or by fission of ^{235}U in a nuclear reactor. ^{99}Mo , the fission product of ^{235}U , is the most widely used for the manufacture of $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generators for medical applications, because it offers high specific activity. However, in recent years, a considerable number of nuclear reactors using ^{235}U fission for the production of ^{99}Mo have been compelled to cease operations due to both technical malfunctions and advanced age, affecting the availability of ^{99}Mo and causing a worldwide shortage of ^{99m}Tc . In order to address the problem of the ^{99m}Tc shortage, it is important to review the alternative method employed for the production of medium to low specific activity ^{99}Mo by neutron activation. Until now, the use of low specific activity ^{99}Mo derived from neutron activation in commercial $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generators has been a constraining factor in the production of highly radioactive ^{99m}Tc . A promising approach that could help mitigate this problem is the development of a material with a higher adsorption capacity for ^{99}Mo than alumina. In order to contribute to the assurance of a safe supply of ^{99m}Tc , in this research the adsorption behavior of ^{99}Mo , derived from neutron activation, was studied on different materials: Ti, Si and Zr-based single metal oxides and Ti:Si and Ti:Zr mixed metal oxides with different molar ratios (1:3, 1:1 and 3:1). Single and mixed metal oxides were prepared by the sol-gel method, and their structural characterization was carried out using various analytical techniques: scanning electron microscopy combined with energy dispersive X-ray spectroscopy (SEM-EDS), specific surface area analysis (BET) and X-ray powder diffraction (XRD). As a result, both amorphous and mesoporous oxides with specific surface areas higher than those of commercial adsorbents Al_2O_3 and TiO_2 were obtained. The affinity and adsorption capacity of the oxides for ^{99}Mo was determined by applying the batch equilibrium method as a function of Mo(VI) concentration and solution pH and the experimental data obtained were fitted to Langmuir and Freundlich isotherm models by means of a non-linear regression

analysis performed with OriginPro 8.1 software. According to the values obtained in the batch experiments, ^{99}Mo was most strongly and selectively retained on Ti-100, Ti-115, Zr-115 and Ti:Zr-115 (3:1) oxides at neutral pH and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ could be easily eluted using a 0.9% NaCl solution. The R^2 -values resulting from the fitting of experimental data to the Langmuir and Freundlich models suggest that the Mo(VI) adsorption isotherms of the oxides are more consistent with the Freundlich model and that under the experimental conditions studied, the adsorption of ^{99}Mo was favourable and occurred in the form of multilayers on a heterogeneous surface. The ^{99}Mo adsorption mechanism on oxides was studied using the constant capacitance model (CCM) with FITEQL 4.0 software. The study revealed that the main species associated with the adsorption process at the investigated pH values were MoO_4^{2-} , and that molybdenum retention could be described as an ion exchange process. To evaluate the efficiency of the Ti-100, Ti-115, Zr-115 and Ti:Zr-115 (3:1) oxides as adsorbent matrices of the $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator, chromatographic columns were packed with these oxides and their performance was evaluated following the elution profile of the generator. In accordance with the standard deviations obtained, the radionuclide ^{99}Mo was not detected in the eluted solutions. The elution yield for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ showed the following order Ti-115 (89.6 %) > Ti:Zr-115 (3:1) (86.7 %) > Zr-115 (77.7 %). In all cases, the eluates obtained were clear and exhibited pH values within the pharmacopoeias recommended limits of 6.3, 7.3 y 6.7. The present investigation demonstrates that the titanium-based metal oxides prepared here could be promising adsorbent materials in the development of clinical-grade $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators employing neutron activation as the ^{99}Mo production route, due to their simple and low-cost synthesis procedure, high specific surface area, high affinity and adsorption capacity for ^{99}Mo , as well as their good elution performance for $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

INTRODUCCIÓN

La medicina nuclear es una especialidad médica que emplea materiales radiactivos para el diagnóstico y tratamiento de una gran variedad de enfermedades. A estos materiales radiactivos se les denomina radionúclidos. Los radionúclidos son átomos con núcleos inestables que emiten radiación en forma de partículas alfa, beta o radiación gamma. Su aplicación en los estudios de medicina nuclear es imprescindible, porque su emisión radiactiva permite obtener imágenes que reflejan la actividad funcional y la distribución del trazador en el órgano o sistema que se estudia. Por esta razón, es esencial contar con radionúclidos de fácil acceso hospitalario, seguros para los pacientes y capaces de concentrarse en las áreas de interés. En ocasiones, los radionúclidos no cumplen con este último requisito por sí solos; por ello, se opta por unirlos, por un procedimiento denominado marcado, a una molécula que si tiene afinidad por la zona deseada; obteniéndose de esta forma un radiofármaco.

En este contexto, los generadores de radionúclidos desempeñan un papel fundamental, ya que, como se detallará más adelante en este trabajo de investigación, ofrecen un medio seguro, confiable y económico de acceder a los radionúclidos que se utilizan en aplicaciones médicas.

Dentro del campo de la medicina nuclear son de gran importancia los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, ya que son responsables de la producción del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, radionúclido muy valioso para la medicina nuclear y de especial interés en este trabajo de investigación. En la actualidad, para la fabricación de los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de uso médico se utiliza ^{99}Mo y alúmina como material adsorbente del ^{99}Mo , ya que, por su alta resistencia a la radiación y gran afinidad por los iones molibdato, permite separar el radionúclido $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de su radionúclido padre ^{99}Mo con los niveles de radiactividad requeridos para su uso en medicina nuclear. Sin embargo, dado que la alúmina tan sólo puede adsorber el 0.2% de ^{99}Mo , para alcanzar los niveles de pureza de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ prescritos por las farmacopeas es necesario emplear ^{99}Mo de una elevada actividad específica ($\sim 10^3$ TBq/g), el cual únicamente se puede obtener por fisión del ^{235}U a través de complejas separaciones radioquímicas, que generan grandes cantidades de desechos radiactivos.

En los últimos años, el suministro mundial de ^{99}Mo de alta actividad específica se ha visto afectado por el cierre definitivo y envejecimiento de gran parte de los reactores nucleares que emplean la fisión de ^{235}U para la producción de ^{99}Mo , circunstancia que ha provocado una grave escasez de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en todo el mundo. Para la comunidad médica y científica, la escasez de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es un problema alarmante, ya que de este radionúclido dependen el 80% de las millones de pruebas de diagnóstico que se realizan cada año a nivel mundial para detectar enfermedades de los huesos, el hígado, la vesícula biliar, el cerebro, el corazón, los riñones y los pulmones, por mencionar sólo algunos.

Una de las tecnologías que evita el uso de ^{235}U y que puede ayudar a solucionar la escasez de isótopos médicos a corto plazo es la activación neutrónica de $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$. Pero, esta vía de producción alternativa proporciona ^{99}Mo de baja actividad específica, factor que hace difícil su empleo en los generadores convencionales, ya que se requieren columnas de alúmina más grandes y grandes volúmenes de eluyente para recuperar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, lo que a su vez originaría bajas concentraciones radioactivas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para su uso con fines médicos. Sin embargo, estos inconvenientes se pueden superar si se desarrolla un material con una capacidad de adsorción de ^{99}Mo superior a la de la alúmina.

Los óxidos metálicos simples a base de Ti, Si y Zr parecen ser una buena opción, ya que ofrecen un procedimiento de síntesis sencillo y de bajo coste, tienen una superficie específica alta y una alta selectividad que puede utilizarse eficazmente para la separación cromatográfica de los iones metálicos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Además en la literatura también se ha reportado que estos materiales son capaces de adsorber una gran cantidad del ^{99}Mo proveniente de la activación neutrónica, por ejemplo, Tanase y col. evaluaron la capacidad de adsorción del ^{99}Mo de baja actividad específica en materiales de zirconio (PZC) a pH 7 y a una temperatura de 90°C. Según los resultados, la cantidad de Mo adsorbido por este material fue de 200 mg/g. Rohadi y col. que también reportaron el uso de materiales a base de zirconio (ZMB) para la

adsorción del ^{99}Mo de baja actividad específica informaron que estos materiales poseen una capacidad de adsorción de 180 mg/g. Por otro lado, Qazi y Mushtaq, evaluaron la capacidad de adsorción del ^{99}Mo de baja actividad específica aplicando una temperatura de 100 °C sobre TiO_2 y obtuvieron una capacidad de adsorción de ^{99}Mo de 230 mg/g a pH 2. La capacidad de adsorción del ^{99}Mo sobre TiO_2 a temperatura ambiente y a diferentes concentraciones de HCl (0.0001-5M) también fue reportada por Mushtaq y col. y ésta fue de 58 mg/g. Sin embargo, a pesar de que se han realizado importantes avances en el desarrollo y aplicación de estos materiales como adsorbentes de ^{99}Mo , hasta la fecha no se ha reportado ningún proceso de adsorción sobre óxidos metálicos simples o mixtos a base de Ti, Si y Zr a temperatura ambiente, a pH neutro y con condiciones que no requieran pre o post-tratamientos ni eluyentes que en la mayoría de los casos, no son fisiológicamente aceptables y que limitan su uso en los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Por ello, en el presente trabajo de investigación, se estudió el comportamiento de adsorción del ^{99}Mo procedente de la activación neutrónica sobre óxidos metálicos simples a base de Ti, Si y Zr y óxidos metálicos mixtos Ti:Si y Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1) a pH neutro y a temperatura ambiente como una forma de contribuir a un suministro seguro de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Con este trabajo de investigación se pretende, no sólo proporcionar un material útil en la fabricación de los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ que emplean ^{99}Mo de baja actividad específica, sino también garantizar la disponibilidad del radionúclido $^{99\text{m}}\text{Tc}$, recurso esencial para la aplicación eficaz de la medicina nuclear, especialmente en países como México que no cuentan con la tecnología necesaria para producir ^{99}Mo vía fisión del ^{235}U .

1. Antecedentes

1.1 Fundamentos teóricos

Antes de abordar en detalle los antecedentes que sustentan esta investigación doctoral, es fundamental comprender los fundamentos teóricos que se presentan a continuación.

1.1.1 Radioactividad

La materia en el mundo en el que vivimos está constituida por átomos. Un átomo es la partícula más pequeña en que un elemento puede dividirse sin perder sus propiedades químicas. Los átomos a su vez están formados por otras partículas diminutas llamadas partículas subatómicas. Las más importantes son protones, neutrones y electrones. Los protones y los neutrones (también llamados nucleones), están concentrados en una región central muy pequeña dentro del átomo llamada núcleo. Los electrones, se localizan fuera del núcleo y giran a gran velocidad en los orbitales. Al número de protones que tiene un átomo se le denomina número atómico y se representa con la letra Z . Al número de partículas que tiene un átomo en su núcleo, es decir a la suma de protones y neutrones se le denomina número másico (A). A los átomos que tienen el mismo número atómico (Z), pero diferente número másico (A): es decir, tienen el mismo número de protones, pero distinto número de neutrones se les denomina isótopos. Todos los elementos tienen isótopos, algunos de los cuales son estables y otros inestables. Los isótopos estables tienen el mismo número de protones y neutrones en su núcleo y por lo tanto no se descomponen con el paso del tiempo. Es decir, no se transforman dando lugar a nuevos isótopos. Los isótopos inestables tienen demasiados protones o neutrones en su núcleo (desequilibrio), o bien tienen exceso de energía (núcleo excitado). Para alcanzar un estado de estabilidad estos isótopos (padre) se transforman en otros isótopos (hijo) emitiendo radiación. Cuando el isótopo hijo producido no es estable, se transforma nuevamente en otro isótopo, y este proceso se repite, generando lo que se llama una familia radiactiva, que termina con un isótopo estable (1). Al fenómeno, espontáneo, mediante el cual los núcleos de algunos átomos

emiten radiación, se le llama radiactividad y al proceso de transformación o transmutación atómica se le denomina desintegración o decaimiento radiactivo.

1.1.2 Decaimiento radiactivo

En un decaimiento radiactivo, el núcleo atómico de un isótopo inestable se transforma espontáneamente en otro núcleo más estable o en un estado de menor energía mediante la emisión de radiaciones, que pueden ser de tres tipos:

Radiación alfa (α). Las partículas alfa son núcleos de helio altamente energéticos. Contienen 2 protones y 2 neutrones. Al carecer de electrones, su carga eléctrica es positiva (+2). Se emiten desde el núcleo de un átomo inestable cuando la relación neutrón a protón es demasiado baja. Producen una elevada ionización, transfieren su energía con gran rapidez y presentan un corto recorrido en el aire (2 cm). Su poder de penetración en los materiales es pequeño y pueden ser detenidas por una hoja de papel. Cuando interactúan con el cuerpo humano no son capaces de atravesar la piel. Sin embargo, si se inhalan o acceden a la sangre a través de heridas pueden ser muy dañinas.

Radiación beta (β). Las partículas beta son electrones de alta energía que tiene un poder de penetración mayor que el de la radiación alfa, pudiendo viajar varios metros en el aire o a través de varias láminas de aluminio antes de ser completamente absorbidas. Su capacidad de ionización es mucho más baja que la de una partícula alfa debido a su pequeña masa. Cuando interactúan con el cuerpo humano pueden llegar a penetrar la piel pero no sobrepasan el tejido subcutáneo. Las partículas beta pueden ser de dos tipos: partículas beta positiva (positrón) o beta negativa (electrón).

- *Radiación β^- :* Es típica en los núcleos con un exceso de neutrones y consiste en la emisión espontánea de electrones que se originan en el núcleo del átomo.

- *Radiación β^+* : se produce en núcleos con exceso de protones y consiste en la emisión espontánea de positrones, antipartículas del electrón de igual masa pero con carga eléctrica opuesta. Los positrones son capaces de sufrir la denominada reacción de aniquilación, es decir de destruirse con un electrón para desaparecer liberándose energía en forma de dos rayos gamma. Esta cualidad se emplea en medicina para la obtención de imágenes por la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET).

Radiación gamma (γ): es un tipo de radiación electromagnética que se produce cuando el núcleo de un átomo en estado excitado pasa a un estado de menor energía. La radiación gamma por carecer de carga eléctrica es la más penetrante, pudiendo atravesar grandes espesores de plomo. Debido a la alta energía que poseen los rayos γ , pueden atravesar la piel y los órganos internos, por lo que son utilizados en medicina para eliminar células cancerosas y en técnicas de diagnóstico por imagen como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) (2).

1.1.3 Definición: radionúclido, actividad y vida media

A los núcleos atómicos inestables o radiactivos que se desintegran convirtiéndose en otros núcleos más estables mediante la emisión de partículas α , β o radiación gamma y se les denomina radionúclidos o radioisótopos.

La ley de desintegración radiactiva describe cómo estos núcleos atómicos inestables (radionúclidos) se transforman en otros núcleos más estables a medida que pasa el tiempo. Esta ley dicta que si una muestra consta de N_0 núcleos radiactivos en el tiempo $t = 0$, y si $N(t)$ denota el número de núcleos que quedan en cualquier momento posterior t , entonces la función $N(t)$ disminuye exponencialmente con el tiempo como lo indica la ecuación 1.

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$$

Ec. 1

Esta ley involucra una constante conocida como constante de desintegración λ , que depende del tipo de átomo y describe la probabilidad de que se desintegre por unidad de tiempo. La constante de desintegración λ es la misma para todos los núcleos de una especie, es independiente del número de núcleos presentes y del estado físico y químico del material. Cuanto mayor es su valor, más rápida es la desintegración.

A la tasa de desintegración (es decir, al número de desintegraciones por unidad de tiempo) se le denomina "Actividad" de la muestra. La Comisión Internacional sobre Unidades y Medidas de la Radiación propuso el Becquerel (Bq) como una unidad de medición de la actividad nuclear que equivale a 1 dps (desintegración por segundo). Una unidad utilizada con anterioridad al Bq y que continúa siendo de uso común, es el Curie (Ci) el cual equivale a $3.7 \times 10^{10} dps$ (1,3). De la ecuación 1 se deduce entonces que la actividad también disminuye exponencialmente con el tiempo como lo indica la ecuación 2:

$$A(t) = -\frac{dN}{dt} = \lambda N_0 e^{-\lambda t} = \lambda N(t)$$

Ec. 2

Otra manera de expresar la tasa de desintegración es mediante la vida media, la cual se relaciona con λ de la siguiente manera:

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln(2)}{\lambda}$$

Ec. 3

La vida media se define como el intervalo de tiempo que debe transcurrir para que el número de núcleos radiactivos se haya desintegrado a la mitad de su valor original. La vida media varía de fracciones de segundo a millones de años, dependiendo sólo del átomo. Cada átomo radiactivo, tiene su vida media característica. Por ejemplo, ^{99m}Tc y el ^{131}I , ambos usados en medicina, tienen vidas medias cortas de 6 horas y 8 días, respectivamente. El ^{235}U usado en reactores nucleares tiene una vida media de 700 millones de años y el ^{40}K , que se encuentra presente en el cuerpo, de 13 billones de

años. Más adelante veremos que la vida media es un factor muy importante a la hora de elegir un radionúclido particular para ciertos usos. Por ejemplo, en medicina nuclear, como se explicará más adelante, se emplean radionúclidos de baja energía y vida media corta (horas o días) porque se descomponen rápidamente y son adecuados para el diagnóstico y terapia médicos.

1.2 Medicina nuclear

La medicina nuclear es una rama de la medicina que se especializa en el uso de compuestos radiactivos con diversas propiedades físicas y biológicas para la detección temprana de una amplia variedad de enfermedades y para el estudio funcional de los órganos y tejidos humanos. A estos compuestos radiactivos se les denomina radiofármacos y son administrados a los pacientes por vía intravenosa, subdérmica, oral y/o inhalación. Básicamente, un radiofármaco se compone de dos elementos: una molécula transportadora que, por su afinidad, se fija en el órgano que se desea estudiar y un radionúclido que permite la detección externa de la biodistribución del radiofármaco dentro del organismo, ya sea con una gamma cámara o con un escáner, según el estudio que se desee realizar (4). En los estudios de diagnóstico, por ejemplo, se administran radionúclidos, emisores de rayos gamma con energías comprendidas entre 0.1-0.2 MeV mientras que, para aplicaciones terapéuticas, se emplean radionúclidos emisores de radiación beta con energías comprendidas entre 1 y 2 MeV, todos ellos con vida media corta (horas o días).

Actualmente, los hospitales cuentan con dos tecnologías para la detección y localización de los radionúclidos dentro del organismo: la tomografía computarizada por emisión de fotón único y la tomografía por emisión de positrones (5).

Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés). En esta técnica de imagen molecular se emplean radionúclidos emisores de rayos gamma para generar imágenes que muestran la distribución tridimensional de las moléculas trazadoras radiactivas que han sido introducidas dentro del cuerpo. Las

exploraciones SPECT se utilizan principalmente para el diagnóstico y monitorización de la progresión de enfermedades del corazón, huesos, vesícula biliar, hemorragias intestinales y, recientemente, de enfermedades cerebrales como la del Parkinson, o para distinguir esta última de otras relacionadas anatómicamente con trastornos del movimiento y demencias.

Tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). En esta técnica se utilizan radionúclidos emisores de positrones para crear imágenes tridimensionales que muestran la actividad metabólica y funcional de los órganos y tejidos. El principal propósito de las exploraciones PET es detectar el cáncer y controlar su progresión, la respuesta a un tratamiento y la detección de metástasis.

Como se mencionó anteriormente, los radionúclidos que se usan en las técnicas de diagnóstico por imagen como la SPECT y la PET, son esenciales para la producción de radiofármacos para el diagnóstico temprano de enfermedades como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las neurológicas, por ello es fundamental asegurar su suministro fiable y continuo. Dado que los radionúclidos útiles en medicina nuclear no pueden obtenerse de fuentes naturales, éstos deben producirse artificialmente a través de reactores nucleares, aceleradores o generadores de radionúclidos. Este último es el método de producción de radionúclidos más sencillo, seguro y asequible para fines médicos. Por ello, su contribución a la medicina nuclear se analizará con más detalle en las secciones siguientes.

1.3 Generador de radionúclidos

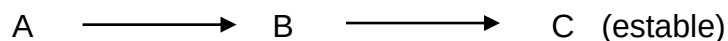
Como se mencionó en la sección anterior la adquisición en tiempo y forma de radionúclidos de vida media corta, es esencial en el campo de la medicina nuclear. Por ello, su transporte desde el lugar de producción hasta la clínica es vital. Los generadores de radionúclidos son una tecnología que permite disponer in situ de radionúclidos de vida media corta, reduce la necesidad de manipulación directa de materiales altamente radiactivos, y facilita el uso eficiente de radionúclidos en los

procedimientos de diagnóstico y terapia. Esta tecnología además permite realizar estudios con una exposición mínima a la radiación, tanto para los pacientes como para el personal médico.

Un generador de radionúclidos es un dispositivo que contiene en su interior un par de radionúclidos padre/hijo en equilibrio radiactivo. El propósito de este dispositivo es separar al radionúclido hijo de su radionúclido padre de forma simple, efectiva y preferiblemente en la forma química apropiada para su empleo en las preparaciones farmacéuticas una vez se encuentran en equilibrio. Para que los radionúclidos padre/hijo puedan separarse fácilmente, el radionúclido padre debe poseer una vida media mayor que la del hijo; y, de preferencia, el decaimiento del radionúclido hijo debe dar lugar a la formación de un radionúclido estable, como se explicará a continuación.

Equilibrio radiactivo transitorio entre los radionúclidos padre/hijo dentro de un generador

En un generador de radionúclidos, el radionúclido padre (A) decae hasta formar el radionúclido hijo (B), que, a su vez, decae hasta convertirse en un radionúclido estable C.



Para que el par de radionúclidos padre/hijo dentro del generador alcance el equilibrio radiactivo, la vida media del padre debe ser aproximadamente 10 veces mayor que la vida media del radionúclido hijo ($T_A > T_B$). La Figura 1 muestra el porcentaje de núcleos radiactivos del padre que se desintegra con el tiempo en el interior del generador. Inicialmente, el generador solo contiene los núcleos radiactivos del padre. Conforme va pasando el tiempo, el número de núcleos radiactivos del padre disminuye a medida que se van formando más y más núcleos radiactivos del hijo, hasta llegar a un punto en el que la tasa de desintegración del radionúclido padre será igual a la tasa de producción del radionúclido hijo y el número de núcleos radiactivos presentes permanecerá constante a lo largo del tiempo. A este estado en el que la tasas de

desintegración/producción de los radionúclidos padre e hijo son iguales se le denomina equilibrio radiactivo (6).

$$\lambda_1 N_1 = \lambda_2 N_2$$

Esta condición de equilibrio es fundamental, porque cuanto mayor sea la actividad del radionúclido padre, más veces se podrá separar el radionúclido hijo y mayor será la vida útil del generador en los centros hospitalarios.

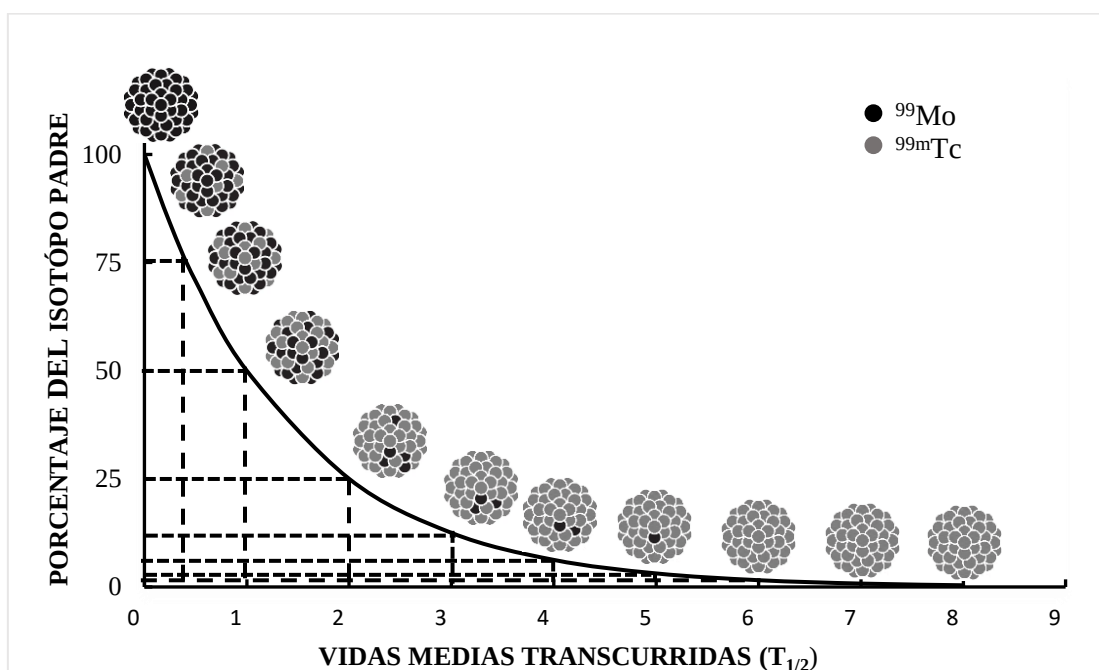


Figura 1. Representación gráfica de equilibrio radiactivo en un generador.

Actualmente, el generador más utilizado en medicina nuclear emplea la columna cromatográfica como método de separación del par de radionúclidos padre/hijo en equilibrio radiactivo. En este generador se emplean columnas de vidrio o plástico con un filtro o placa porosa en la base para retener el lecho de la columna. El lecho de la columna puede rellenarse con diversos materiales, y en él se adsorbe el radionúclido padre de vida media larga, mientras que el radionúclido hijo de vida media más corta, generado a partir de la desintegración de su padre, se separa debido a la diferencia de afinidades por el adsorbente y a una solución eluyente adecuada. Para fines

médicos, el eluato debe estar libre del padre, ser estéril, apirógeno y tener un alto rendimiento de elución. El generador, debe estar debidamente blindado para evitar la exposición a la radiación durante el transporte y la manipulación. Además, debe ser fácil y rápido de usar para minimizar la exposición del personal médico (7,8).

Un ejemplo común del generador antes mencionado es el $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Dentro del campo de la medicina nuclear, estos generadores son de gran importancia, ya que ofrecen un acceso fácil, seguro y de bajo coste al $^{99\text{m}}\text{Tc}$, radionúclido de gran valor en medicina y de especial interés en este trabajo de investigación, que se tratará con más detalle en la siguiente sección.

1.4 Generador de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

El generador de radionúclidos más difundido, utilizado y comercializado en el mundo es el formado por la pareja de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Esto se debe a que proporciona un acceso fácil, seguro y de bajo coste al $^{99\text{m}}\text{Tc}$, radionúclido más utilizado en medicina nuclear a nivel mundial. Para ilustrar la importancia de este radionúclido en la medicina nuclear, cabe señalar que de las millones de pruebas de diagnóstico que se realizan cada año en todo el mundo con radiofármacos, el 80% se llevan a cabo con radiofármacos a base de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Sus excelentes propiedades físicas, químicas y nucleares, como su vida media corta de 6 h, su abundancia de fotones gamma de 140 KeV, la ausencia de emisión de partículas α y β y su capacidad de unirse a una variedad de compuestos, lo convierten en una herramienta valiosa para la detección de una amplia variedad de enfermedades con bajas dosis de radiación para los pacientes (9).

El generador de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ es un sistema automático diseñado para la producción de soluciones estériles y apirógenas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Para obtener $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en dicho generador, se emplea como materia prima ^{99}Mo de elevada actividad específica proveniente de la fisión del ^{235}U .

Para producir ^{99}Mo de elevada actividad específica vía fisión del ^{235}U , se introduce como material blanco uranio baja o altamente enriquecido dentro del núcleo de un reactor nuclear. Luego, el blanco de ^{235}U se bombardea con los neutrones emitidos por el núcleo del reactor. Estos neutrones al chocar con el núcleo de un átomo de ^{235}U , provocan que el núcleo se divida en dos fragmentos más pequeños, llamados productos de fisión, y emitan, en el proceso neutrones, rayos gamma y grandes cantidades de energía. Los neutrones incidentes adicionales posteriormente golpearán a otros átomos de ^{235}U colindantes, que también se dividirán y generarán, a su vez, más neutrones en un efecto multiplicador, desencadenando así una reacción en cadena en una fracción de segundo (véase la Figura 2).

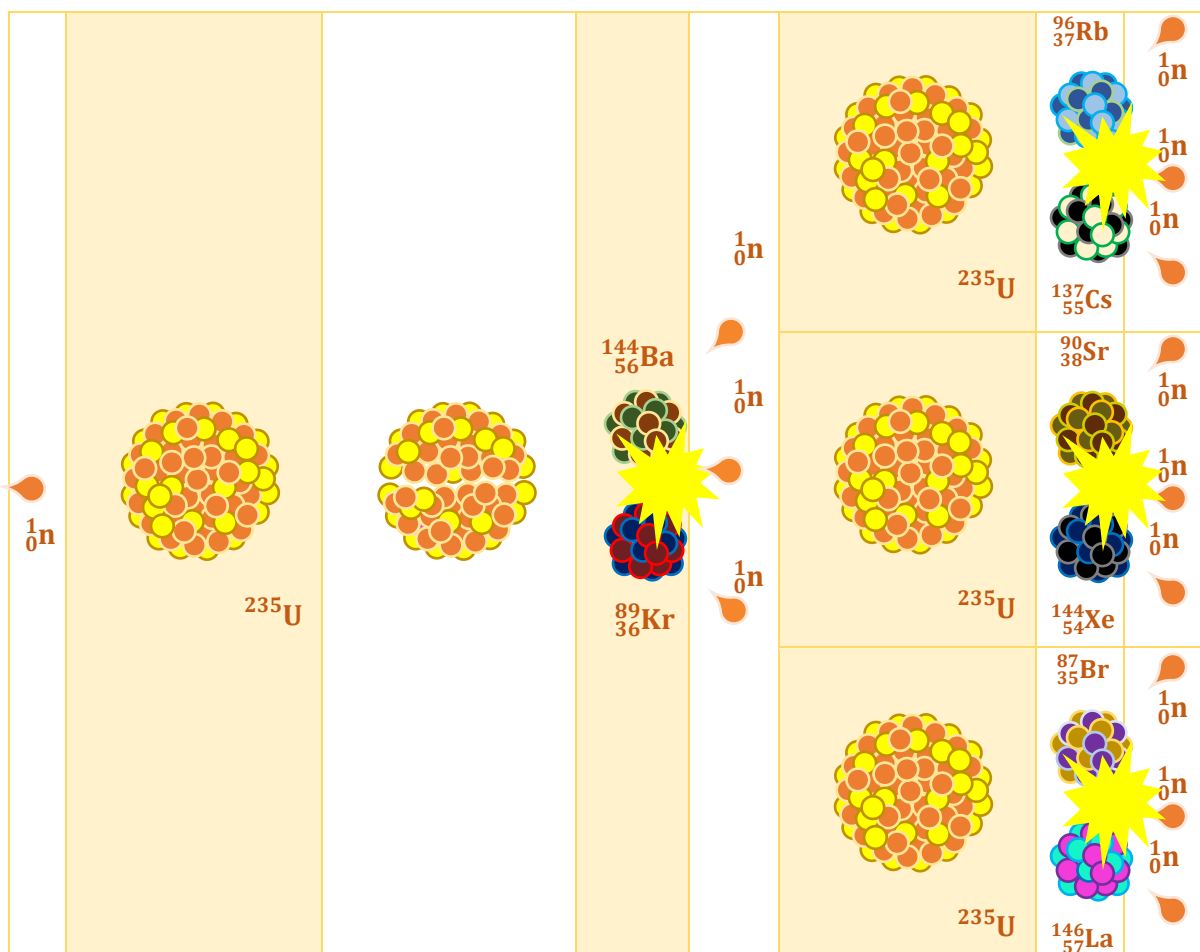


Figura 2. Producción de ^{99}Mo vía fisión del ^{235}U .

Durante este proceso se forman unos 400 isótopos diferentes, entre ellos, el isótopo radiactivo ^{99}Mo . Una vez que el blanco ha sido irradiado durante cierto período de tiempo, se retira del núcleo del reactor y se separan los isótopos de interés comercial, como el ^{99}Mo , que se extrae de la solución y se purifica hasta alcanzar una calidad apta para su uso con fines médicos (10).

Una vez que el ^{99}Mo ha sido purificado y procesado, se verifica su calidad y se mide su radiactividad. Después, se dosifica por volumen, en forma de una solución de molibdato de sodio (Na_2MoO_4) y dicha solución se carga dentro de la columna cromatográfica de vidrio del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, que contiene alúmina (Al_2O_3) y en la que el ^{99}Mo es adsorbido debido a su gran afinidad por este material. Posteriormente, como se observa en la Figura 3, el ^{99}Mo adsorbido ($T_{1/2} = 66 \text{ h}$) se desintegra por medio de la emisión de partículas β^- y genera $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Más tarde, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6 \text{ h}$) se transforma en ^{99}Tc por transición isomérica emitiendo radiación gamma característica con una energía de 140 KeV, que, como se mencionó anteriormente, es muy importante en aplicaciones médicas.

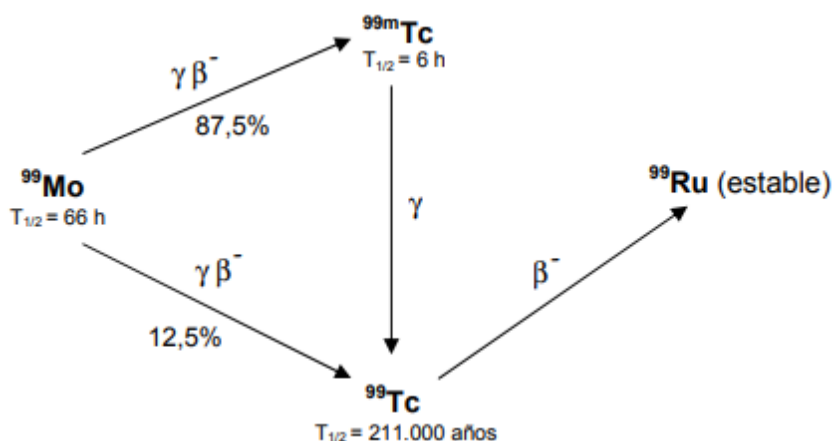


Figura 3. Esquema de decaimiento del radionúclido padre ^{99}Mo en el generador (11).

Finalmente, para la separación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de su radionúclido padre ^{99}Mo se pasa una solución estéril y apirógena de NaCl al 0.9%, a través de la columna del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. A diferencia del ^{99}Mo , el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no tiene afinidad por la alúmina. Por ello, se

puede remover fácilmente de la columna. El ^{99m}Tc se recolecta en un vial esterilizado al vacío, protegido y calibrado antes de su uso (véase la Figura 4). A esta solución que se recupera se le denomina eluato.

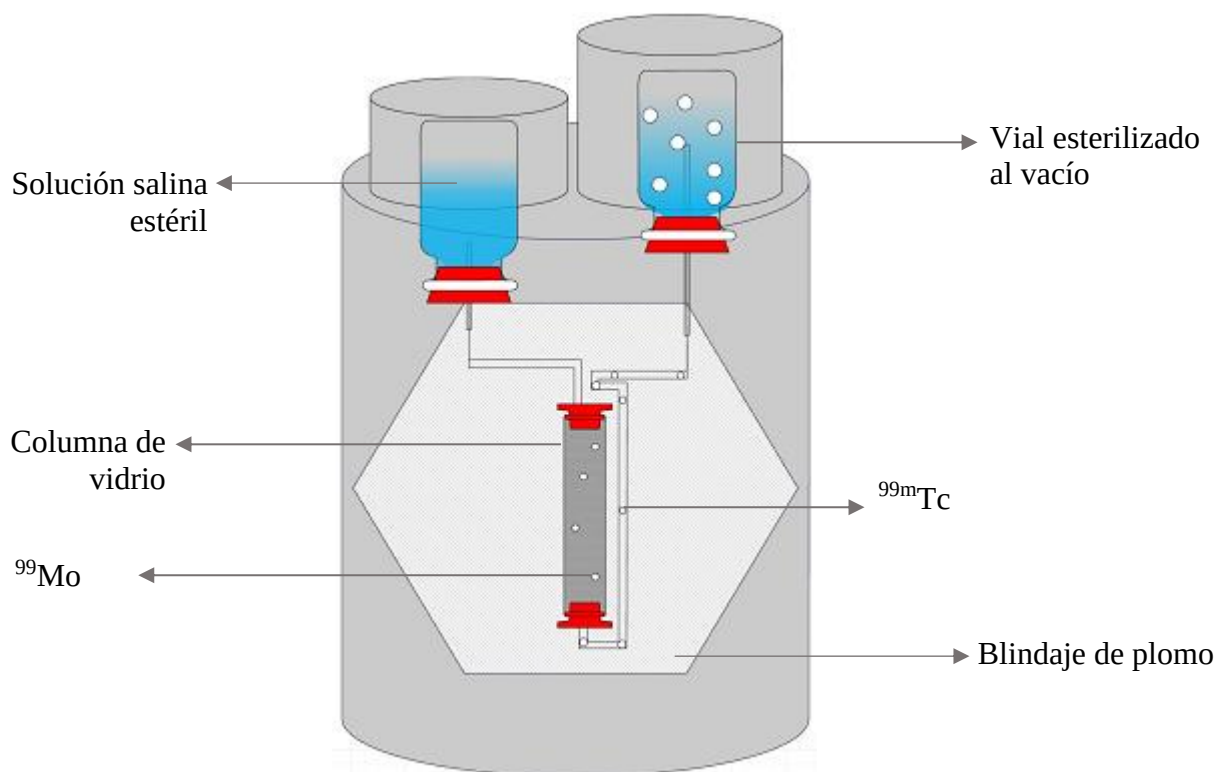


Figura 4. Generador cromatográfica $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Una vez que el ^{99m}Tc se separa de su padre el ^{99}Mo , puede usarse directamente como pertecnetato de sodio ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) o combinarse con moléculas específicas para la elaboración de radiofármacos dirigidos a diversos órganos y tejidos del cuerpo humano (11). Por ejemplo, el pertecnetato de sodio ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) se emplea para estudiar la estructura y la función de la glándula tiroides. Los coloides de azufre, fitato o estaño marcados con ^{99m}Tc , se aplican para evaluar procesos tumorales y detectar carcinomas metastásicos del hígado, quistes hidatídicos y abscesos hepáticos. Los macroagregados de ^{99m}Tc -albúmina se administran para detectar embolias pulmonares o evaluar la distribución de la sangre y el aire en los pulmones. Los derivados de fosfatos y fosfonatos como el etilen-hidroxi-difosfonato (^{99m}Tc -EHDP) y el metilendifosfonato (^{99m}Tc -MDP) se utilizan para la detección de lesiones óseas,

incluidas las metástasis o fracturas. El ^{99m}Tc -DTPA sirve para evaluar traumatismos cerebrales y tanto el ^{99m}Tc -HMPAO como el ^{99m}Tc -etilcisteinato dimérico (^{99m}Tc -ECD) se utilizan para detectar cambios en los patrones de distribución de varias patologías y trastornos mentales, como la demencia senil, el Alzheimer, la epilepsia y la migraña (12,13).

1.5 Suministro de ^{99}Mo

Como se mencionó en la sección anterior, el desarrollo de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ha hecho posible el amplio uso del ^{99m}Tc en medicina nuclear. En la actualidad, los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ de uso médico se fabrican con ^{99}Mo de elevada actividad específica, porque la alúmina utilizada en dichos generadores tiene una baja capacidad de adsorción de ^{99}Mo (2-20 mg/g), y ésta es la única forma posible de conseguir ^{99m}Tc con los niveles de pureza requeridos para su aplicación en medicina nuclear. Hasta la fecha, el método más eficiente y, por ello, principal de producir ^{99}Mo de elevada actividad específica es mediante la fisión térmica de ^{235}U altamente enriquecido en un reactor nuclear. En México, el único reactor nuclear en funcionamiento para este tipo de aplicaciones es el TRIGA Mark III del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ). Pero, debido a sus limitadas características técnicas, no es posible producir ^{99}Mo por fisión de ^{235}U en este reactor. Por esta razón, México se ve en la necesidad de importarlo de Canadá.

A nivel mundial sólo seis reactores nucleares se dedican a la producción de ^{99}Mo vía fisión térmica de ^{235}U altamente enriquecido a escala industrial: NRU (Canadá), HFR (Países Bajos), BR-2 (Bélgica), OSIRIS (Francia), SAFARI (Sudáfrica) y, recientemente, María (Polonia). Siendo el NRU el mayor contribuyente con aproximadamente el 35% del suministro mundial de ^{99}Mo . Le siguen en orden de importancia el HFR (25%), el BR-2 (15%), el SAFARI (10%) y el OSIRIS (5%). Sin embargo, en los últimos años, la producción de ^{99}Mo de elevada actividad específica se ha convertido en un tema de preocupación, pues su principal proveedor el NRU (Canadá) dejó de producir ^{99}Mo en octubre de 2016 y no hace mucho OSIRIS también

cesó su producción. Por si fuera poco, las cadenas de suministro restantes ya tienen más de 50 años de antigüedad y a menudo se ven obligadas a cerrar para realizar tareas de mantenimiento y reparación (14-16). Estas interrupciones en la producción de ^{99}Mo han provocado una grave escasez de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no solo en México sino en todo el mundo.

Para la comunidad médica y científica, la escasez de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es un problema alarmante, ya que de este radionúclido dependen el 80% de las millones de pruebas de diagnóstico que se realizan cada año a nivel mundial para detectar enfermedades de los huesos, el hígado, la vesícula biliar, el cerebro, el corazón, los riñones, los pulmones y ciertos tipos de cáncer. Un pequeño retraso en el suministro de este radionúclido esencial para la medicina nuclear podría suponer la demora de la atención médica necesaria para la recuperación o la supervivencia de los pacientes. Además, los médicos podrían verse en la necesidad de recurrir a procedimientos de diagnóstico alternativos, que podrían ser menos precisos, más caros y/o más invasivos para los pacientes (17,18). Por ello, para garantizar un suministro constante y fiable de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, es necesario explorar métodos alternativos de producción de ^{99}Mo , ya que se prevé que en el futuro, el suministro actual de ^{99}Mo mediante la fisión térmica de ^{235}U deje de ser una opción viable, lo que podría poner en peligro la continuidad del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en los servicios de medicina nuclear.

La escasez de ^{99}Mo y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ plantean un reto importante para la medicina nuclear. Por ello, en la siguiente sección, se explorarán los métodos alternativos para la producción de ^{99}Mo y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que no dependen de la fisión del ^{235}U . Estas alternativas pretenden garantizar un suministro estable de ^{99}Mo y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ al tiempo que reducen la dependencia de la fisión nuclear y mitigan los retos asociados a su producción a nivel mundial.

1.6 Métodos de producción alternativos de ^{99}Mo

En los últimos años, el suministro de ^{99}Mo de elevada actividad específica se ha visto afectado por el cierre definitivo y envejecimiento de varias cadenas de producción, circunstancia que ha provocado una grave escasez de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en todo el mundo. La escasez de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ plantea varios retos para la medicina nuclear, entre ellos dificultades para realizar diagnósticos clínicos, el uso de alternativas menos efectivas, retrasos en el tratamiento y el aumento del costo de los servicios médicos. Por ello, garantizar el suministro constante y confiable de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es de vital importancia.

Actualmente se están investigando y desarrollando vías alternativas para la producción de ^{99}Mo o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con aceleradores. Entre ellas se incluyen:

a) *Transmutación del ^{100}Mo inducida por fotones vía la reacción nuclear $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$.* En este proceso, se bombardea un blanco de ^{100}Mo con fotones de alta energía (radiación bremsstrahlung) procedentes de un acelerador de electrones (LINAC). Cuando los fotones interactúan con los núcleos de los átomos del blanco de ^{100}Mo , estos pierden un neutrón y se transforman en ^{99}Mo (19,20).

b) *Fotofisión de ^{238}U vía la reacción nuclear $^{238}\text{U}(\gamma, f)^{99}\text{Mo}$.* El proceso de fotofisión es similar al proceso de transmutación del ^{100}Mo . Sin embargo, en la fotofisión (Figura 5b), el bombardeo de un blanco de ^{238}U con fotones de alta intensidad procedentes de un acelerador de electrones induce a la fisión del uranio natural, donde uno de los productos de fisión comunes es el ^{99}Mo (19).

c) *Producción directa de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ vía la reacción nuclear $^{100}\text{Mo}(p, 2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$.* Este proceso, consiste en bombardear un blanco de ^{100}Mo con protones procedentes de un ciclotrón médico. Cuando los protones interactúan con el núcleo de los átomos del blanco de ^{100}Mo , estos pierden dos neutrones y se transforman en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (21).

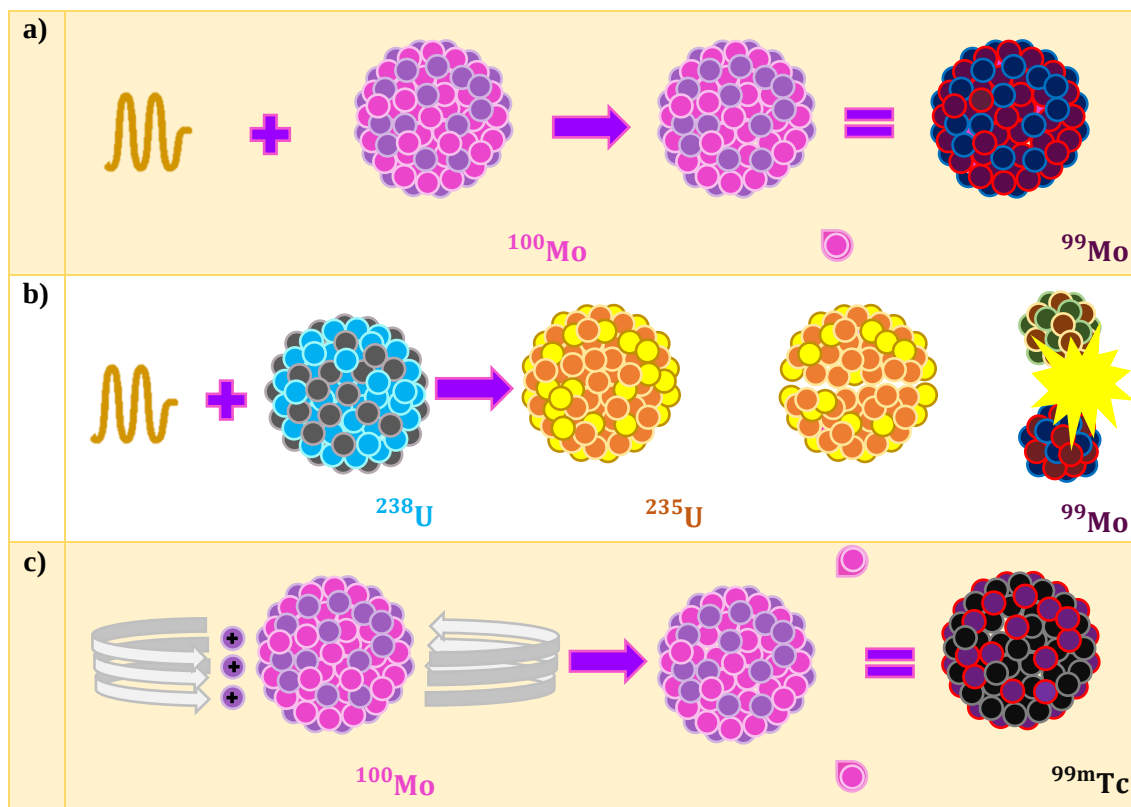


Figura 5. Vías de producción alternativas de ^{99}Mo o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con aceleradores.

La producción de ^{99}Mo mediante aceleradores ofrece varias ventajas con respecto a la producción en reactores nucleares. Entre ellas una mayor seguridad y menores costos de funcionamiento, mantenimiento y desmantelamiento. Además, como estos dispositivos funcionan con electricidad y no con materiales fisibles, producen menos desechos peligrosos en comparación con los desechos altamente peligrosos que producen los reactores nucleares. (22). Sin embargo, estos enfoques dependen de la disponibilidad de blancos enriquecidos de ^{100}Mo cuya fabricación y suministro es muy costoso. A esto hay que añadir que, se necesita un haz de fotones muy grande para alcanzar un nivel de producción de ^{99}Mo similar al obtenido por fisión del ^{235}U debido a la baja sección transversal asociada a este proceso de producción. Ahora bien, si se utiliza un ciclotrón para la producción de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, es importante tener en cuenta que debido a la vida media corta del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6h), cada centro médico necesitaría su propio ciclotrón y sistema de procesamiento, lo que sería poco práctico (23).

La activación neutrónica de blancos naturales o enriquecidos de ^{98}Mo (24.1% de abundancia natural) mediante la reacción nuclear $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ es un método alternativo a corto plazo que evita el uso de ^{235}U y que puede ayudar a satisfacer la demanda local y a pequeña escala del ^{99}Mo (24), sobre todo en países con reactores de investigación que carecen de la tecnología necesaria para producirlo a través de la fisión de ^{235}U , como es el caso de México.

Para producir ^{99}Mo por esta vía, se bombardea un blanco de ^{98}Mo con neutrones generados por un reactor nuclear (ver Figura 6). Los neutrones son absorbidos al interactuar con el núcleo de los átomos del blanco de ^{98}Mo . Este exceso de neutrones dentro del núcleo conduce a la formación de núcleos radiactivos (núcleos compuestos) que decaen y emiten radiación gamma, produciendo el ^{99}Mo (19).

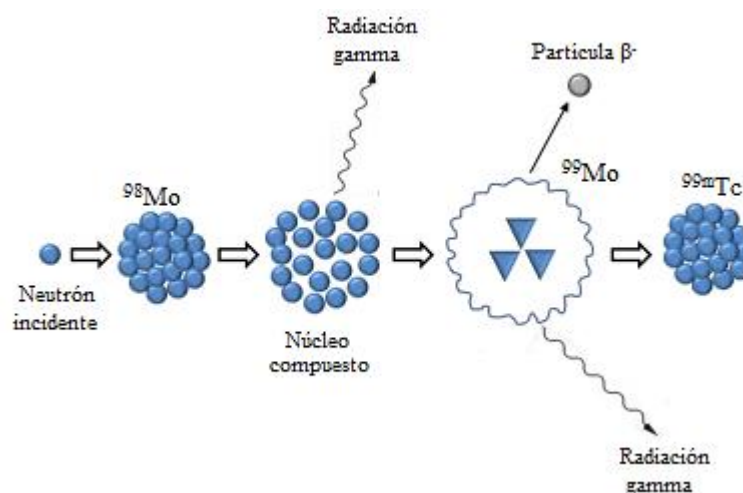


Figura 6. Producción de ^{99}Mo vía $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ (25).

Este método requiere un proceso post-irradiación más sencillo en comparación con los métodos basados en aceleradores. Además, el costo de producción del ^{99}Mo y la cantidad de desechos radiactivos es considerablemente inferior. Sin embargo, la principal desventaja de este método es que genera ^{99}Mo con baja actividad específica ($< 10 \text{ Ci}$) lo que restringe enormemente su uso en los generadores de uso médico $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ típicos. Ya que, en estos generadores, se utilizan columnas a base de alúmina como adsorbentes de ^{99}Mo y dado que la alúmina tiene una capacidad de

adsorción de ^{99}Mo baja (2-20 mg/g), el hecho de cargarlas con ^{99}Mo de baja actividad específica supondría no sólo tener que utilizar una columna de alúmina más grande, que daría lugar a mayores volúmenes de elución y concentraciones de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ demasiado bajas para un determinado diagnóstico médico, sino también tener que utilizar un mayor blindaje, que dificultaría y encarecería su transporte (26-28).

El uso de un material con una capacidad de adsorción de ^{99}Mo superior a la de la alúmina en el lecho de los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ es un enfoque prometedor para abordar el problema del uso de ^{99}Mo de baja actividad específica (29,30). Y dado que su investigación es fundamental para avanzar en el desarrollo de alternativas eficientes y seguras para la producción de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ este tema se tratara con más detalle en la siguiente sección.

1.7 Materiales adsorbentes en el generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

La escasez de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ debida al cierre y envejecimiento de varios reactores productores de ^{99}Mo , es un problema a nivel mundial que afecta a hospitales y clínicas. A corto plazo, una posible solución a este problema es la producción de ^{99}Mo vía activación neutrónica. Pero la baja capacidad de adsorción de la alúmina por el ^{99}Mo hace imposible el uso del ^{99}Mo proveniente de la activación neutrónica en el lecho de los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Sin embargo, este inconveniente se puede superar si se desarrolla y usa un material adsorbente que cumpla con los siguientes criterios:

Alta capacidad de adsorción.

La adsorción es el proceso mediante el cual se extrae materia de una fase para concentrarla en la superficie de otra fase, normalmente sólida. La sustancia que se concentra en la superficie o se adsorbe se denomina adsorbato y al material sobre el que lo hace se le llama adsorbente. A la cantidad máxima de moléculas de adsorbato que se puede retener en el adsorbente por unidad de masa o volumen se le denomina capacidad de adsorción. La capacidad de adsorción depende de varios factores, como

el tamaño y volumen promedio de los poros y la superficie específica del adsorbente (31-33).

En el lecho de un generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de uso médico el adsorbente utilizado debe tener una alta capacidad de adsorción porque es un componente fundamental para garantizar el buen funcionamiento y la eficiencia del generador en el proceso de producción del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, especialmente cuando se utiliza ^{99}Mo procedente de la activación neutrónica. En este contexto, que un material posea una alta capacidad de adsorción significa que puede retener en su superficie grandes cantidades de ^{99}Mo y a su vez dar lugar a altas concentraciones radioactivas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con una mínima cantidad de adsorbente. Esto puede ayudar a reducir costos al establecer tanto la cantidad necesaria de adsorbente como las dimensiones de la columna que se emplearán para la fabricación del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (33).

La capacidad de adsorción se puede cuantificar por medio de diversos métodos o técnicas, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del adsorbente. Uno de los métodos más comunes para determinar la capacidad de adsorción de un adsorbente es a través de las isothermas de adsorción, las cuales son ecuaciones matemáticas que describen la relación entre la cantidad de adsorbato adsorbido en el adsorbente y la concentración de adsorbato en la solución cuando se alcanza el equilibrio a una temperatura constante. Las isothermas de adsorción también son importantes porque determinan la interacción entre el adsorbato y el adsorbente, indican la eficiencia con la que el adsorbente puede adsorber y estiman la eficiencia de la aplicación del adsorbente. Requisitos que son importantes para optimizar el uso de cualquier adsorbente (34,35).

Los modelos matemáticos más utilizados para describir la capacidad de adsorción de un adsorbente en equilibrio son los de Langmuir (35-37) y Freundlich (36,37).

El modelo de adsorción de Langmuir supone que la adsorción máxima se produce debido a la formación de una monocapa saturada de moléculas de adsorbato. Las

moléculas de adsorbato se adsorben en sitios diferentes y bien definidos del material adsorbente unos de otros con una energía de adsorción constante (superficie homogénea). Según la teoría de Langmuir, el adsorbente posee un número fijo de sitios idóneos para la adsorción. Al comienzo de la adsorción, algunos sitios están ocupados por moléculas de adsorbato, mientras que otra fracción permanece desocupada. Esta teoría postula varios principios:

- En el material adsorbente, todos los sitios de adsorción cuentan con la misma energía de unión, es decir, la misma afinidad por las moléculas de adsorbato.
- Durante la adsorción, se forman enlaces químicos entre el material adsorbente y las moléculas de adsorbato, es decir que únicamente se puede formar una monocapa de moléculas en la superficie del adsorbente.
- Cada material adsorbente posee un número finito de sitios de adsorción que depende de la cantidad de material adsorbente que se vaya a analizar.
- Cada sitio de adsorción está ocupado por una sola molécula de adsorbato, lo que significa que no hay interacciones laterales entre las moléculas. Esto establece una proporción 1:1 entre los sitios de adsorción del adsorbente y las moléculas de adsorbato, de manera que no se pueden adsorber más moléculas de las que los sitios de adsorción pueden adsorber.

La ecuación 4 muestra la versión no linealizada del modelo de isoterma de Langmuir, mientras que la ecuación 5 presenta la versión linealizada.

$$q_e = \frac{Q_0 K_L C_e}{(1 + K_L C_e)}$$

Ec. 4

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{(K_L Q_0)} + \frac{C_e}{K_L}$$

Ec. 5

donde Q_0 representa la capacidad máxima de adsorción en una monocapa (mg/g); K_L es la constante de adsorción de Langmuir (L/mg) que indica el grado de afinidad y la fuerza de interacción de la adsorción entre las moléculas de adsorbato y la superficie del adsorbente, C_e es la concentración del adsorbato en solución en el equilibrio (mol/L).

Para determinar la naturaleza del proceso de adsorción descrito por Langmuir, a menudo se suele utilizar el factor de separación R_L . Dicho factor se determina aplicando la ecuación 6:

$$R_L = \frac{1}{(1 + K_L C_0)}$$

Ec. 6

donde C_0 es la concentración inicial del adsorbato (mg/L). Según el valor de R_L la naturaleza de las isothermas de adsorción de Langmuir se pueden interpretar como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros del modelo de isoterma de adsorción de Langmuir (35)

Valor R_L	Tipo de isoterma
> 1	Desfavorable
1	Lineal
0	Irreversible
0-1	Favorable

El modelo de adsorción de Freundlich es un modelo empírico que supone que el adsorbato forma una capa monomolecular sobre la superficie del adsorbente. Sin embargo, a diferencia del modelo de Langmuir, en este si se admite la adsorción multicapa. Este modelo considera a la superficie del adsorbente como una superficie heterogénea. Según el modelo de Freundlich, los sitios con mayor afinidad por las

moléculas de adsorbato son los primeros en ocuparse, y la afinidad disminuye a medida que se van ocupando los sitios de adsorción. Lo que significa que la energía de adsorción varía exponencialmente.

La ecuación 7 muestra la forma no linealizada del modelo de isoterma de Freundlich y la ecuación 8 muestra la forma linealizada.

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}}$$

Ec. 7

$$\ln q_e = \ln K_F + \frac{1}{n} \ln C_e$$

Ec. 8

donde K_F es la constante de adsorción de Freundlich o capacidad máxima de adsorción (L/mg), C_e es la concentración del adsorbato en solución en el equilibrio (mol/L) y n es la intensidad de adsorción o la heterogeneidad de la superficie, que indica la distribución de energía y la heterogeneidad del sitio adsorbido.

Selectividad.

La selectividad se refiere a la capacidad de un material para adsorber preferentemente un tipo específico de especies químicas de una mezcla, incluso en presencia de otras. La selectividad puede verse influenciada por la estructura y la naturaleza química del material adsorbente, así como por la temperatura, la presión y el pH del medio (38). La selectividad está directamente relacionada con la afinidad química, que es la fuerza con la que las especies químicas se unen al material adsorbente. Esto significa que una mayor afinidad por determinadas especies químicas puede dar lugar a una mayor selectividad. Por lo tanto, la determinación de este parámetro es fundamental para evaluar la eficiencia y la capacidad del material adsorbente para retener selectivamente ciertas especies químicas.

La afinidad se puede determinar a través del coeficiente de distribución Kd , que se define como la relación entre la cantidad de soluto que existe en la fase sólida y la cantidad de soluto que existe en la fase líquida en el equilibrio, tal como se muestra en la ecuación 9.

$$Kd = \frac{\overline{M}_0}{M_0} = \left(\frac{A_0}{A_i} - 1 \right) \left(\frac{V}{m} \right)$$

Ec. 9

En medicina nuclear, garantizar la calidad y pureza del ^{99m}Tc que se administra en las pruebas de diagnóstico es fundamental. Para que esto se logre, en el lecho de un generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ de uso médico, la selectividad o capacidad de un material para adsorber de forma preferencial las especies molibdato (MoO_4^{2-}) pero no las especies pertecnectato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) es vital. El adsorbente entonces debe tener una fuerte afinidad (altos valores Kd) por las especies molibdato MoO_4^{2-} y una afinidad débil (bajos valores Kd) por las especies pertecnectato $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (39). Esta diferencia de afinidades es lo que permite que las especies MoO_4^{2-} y otras impurezas queden fuertemente retenidas sobre la superficie del adsorbente, facilitando así la elución de las especies $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Gracias a este proceso de separación, el ^{99m}Tc se puede emplear con precisión y fiabilidad en las pruebas de diagnóstico.

Propiedades mecánicas.

El material adsorbente empleado en lechos fijos debe tener buena resistencia mecánica, mientras que el utilizado en lechos móviles debe tener una buena resistencia a la abrasión. Esto garantizará que el material conserve su forma y tamaño durante los sucesivos ciclos de adsorción (33,38).

Regenerabilidad de un adsorbente.

El término regenerabilidad se refiere a la capacidad que tiene un material adsorbente de mantener sus propiedades texturales y adsorbentes después de un número finito de ciclos de uso (33). El principal objetivo de la regenerabilidad es devolver al material

adsorbente saturado su capacidad de adsorción inicial, liberando los compuestos adsorbidos con la mínima alteración, evitando así que pierda sus propiedades químicas, físicas y texturales iniciales, tal y como se muestra en la figura 7. La técnica más utilizada para la regeneración de un adsorbente es la desorción. Dicha técnica consiste en utilizar un agente disolvente con mayor afinidad por el adsorbato que por el adsorbente para liberar del material los compuestos adsorbidos. Tales agentes deben ser económicos, no contaminantes y no perjudiciales para el adsorbente. Los ácidos inorgánicos y minerales como el HCl, HNO₃, H₂SO₄ y H₃PO₄, se usan habitualmente para los estudios de regeneración. El proceso de regeneración del adsorbente es muy importante tanto desde el punto de vista ambiental como económico. Gracias a este proceso un adsorbente se puede reutilizar múltiples veces y se pueden recuperar los metales pesados de un adsorbente gastado, por lo que se reducen los costos del procesamiento de separación y se facilita la eliminación segura del adsorbente (40-42).

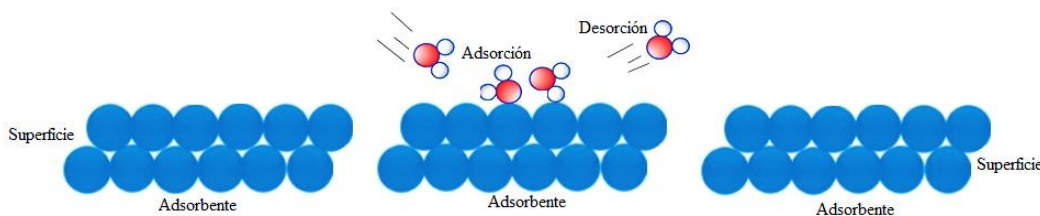


Figura 7. Diagrama que ilustra el proceso de regeneración de un material adsorbente.

Para producir ^{99m}Tc en medicina nuclear, el adsorbente utilizado en el lecho del generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc debe ser capaz de retener o adsorber eficazmente el ⁹⁹Mo. Sin embargo, con el paso del tiempo, este adsorbente va perdiendo su capacidad para retener el ⁹⁹Mo de manera eficiente. Por ello, para asegurar la producción eficaz y continua de ^{99m}Tc, es importante que se utilice un adsorbente que se pueda regenerar. En este contexto, que un adsorbente se pueda regenerar significa que puede recuperar su capacidad de adsorción inicial eliminando el ⁹⁹Mo y los restos de ^{99m}Tc acumulados durante el proceso de adsorción sin perder sus propiedades físicas y químicas originales. Esta característica es importante, porque permite reutilizar el adsorbente múltiples veces, prolongando la vida útil del generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc y reduciendo costos.

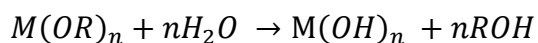
Además, garantiza la producción constante y confiable de ^{99m}Tc . Por otra parte, una vez que el generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ deja de ser útil para aplicaciones médicas, este proceso permite la eliminación del ^{99}Mo adsorbido, facilitando la eliminación de los residuos generados y del adsorbente de forma segura y sin dañar el medio ambiente.

Costo.

Para que un adsorbente se pueda utilizar ampliamente, su costo debe ser lo más bajo posible. Además, si el material adsorbente es de origen natural, éste deberá encontrarse fácilmente y en abundancia. En el caso particular en el que el adsorbente sea de origen sintético, es importante que su costo de elaboración sea bajo y que se utilicen materias primas baratas, abundantes, seguras y respetuosas con el medio ambiente siempre que sea posible (38). Una opción prometedora para la producción de adsorbentes sintéticos debido a su bajo coste en comparación con otras técnicas de síntesis es el método sol-gel.

El método sol-gel es una técnica de síntesis química ampliamente utilizada en la producción de óxidos metálicos, no metálicos y mixtos. Se efectúa a bajas temperaturas, normalmente inferiores a 100 °C (43-45). El proceso sol-gel comienza con la formación de un "sol", que es una dispersión estable de partículas coloidales o polímeros en un disolvente. El sol se forma por medio de la hidrólisis, la cual ocurre cuando se mezcla un precursor y agua en un solvente, normalmente alcohol. Los compuestos metal-orgánicos son los precursores más utilizados. Su fórmula química es: $M(OR)_n$, donde M representa el metal ($M = \text{Si, Ti, Zr, Al, Sn, etc.}$), OR es un grupo alcóxido ($-\text{OCH}_3, -\text{OCH}_2\text{CH}_3, \dots$, etc.) y n es la valencia del metal (46,47).

En la hidrólisis, un ion hidroxilo se une a un átomo de metal como se observa en las siguientes reacciones:



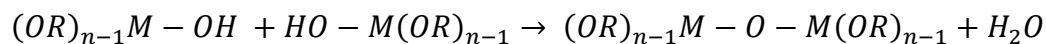
Ec. 10



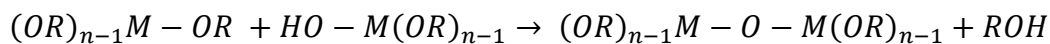
Ec. 11

donde la reacción 10 representa un proceso de hidrólisis completo, en la que todos los grupos OR han sido reemplazados por grupos OH . La reacción 11 corresponde a una hidrólisis parcial en la que solo algunos grupos OR han sido reemplazados por grupos OH . El grado de hidrólisis depende de la cantidad de agua y catalizador presentes (48).

Una vez formado el “sol”, los grupos alcóxido parcialmente hidrolizados experimentan una serie de reacciones de condensación con otras especies similares (49-51). Es decir, se unen entre sí formando puentes OH (proceso de olación) o puentes oxígeno (proceso de oxolación) y en este proceso liberan una pequeña molécula a menudo agua (H_2O) o alcohol (ROH), como se muestra a continuación:



Ec. 12



Ec. 13

a medida que los grupos alcóxido se van uniendo, van generando cadenas de partículas, que a su vez se entrelazan y forman ramificaciones adicionales, creando una red tridimensional (polímero). Con el paso del tiempo, la red se expande hasta ocupar todo el volumen disponible, dando lugar a la formación de un gel húmedo.

Tras la gelificación, siguen produciéndose reacciones de hidrólisis y condensación, que aumentan el entrecruzamiento de los polímeros que se forman. Este aumento provoca el fenómeno de sinéresis, que es la contracción espontánea del gel y la expulsión del líquido existente en los poros como resultado de las reacciones de condensación con la obtención de agua y alcohol (51).

Una vez finalizado el proceso de sinéresis, el gel se somete a un proceso de secado. La finalidad de este proceso es eliminar cualquier residuo de solvente y garantizar la estabilidad y homogeneidad del material. En función de las condiciones de secado, el producto resultante puede clasificarse como xerogel (secado en condiciones ambientales), aerogel (secado en condiciones supercríticas) y criogel (obtenido mediante liofilización) (51).

Finalmente, el producto final se somete al tratamiento térmico adecuado para obtener el material deseado.

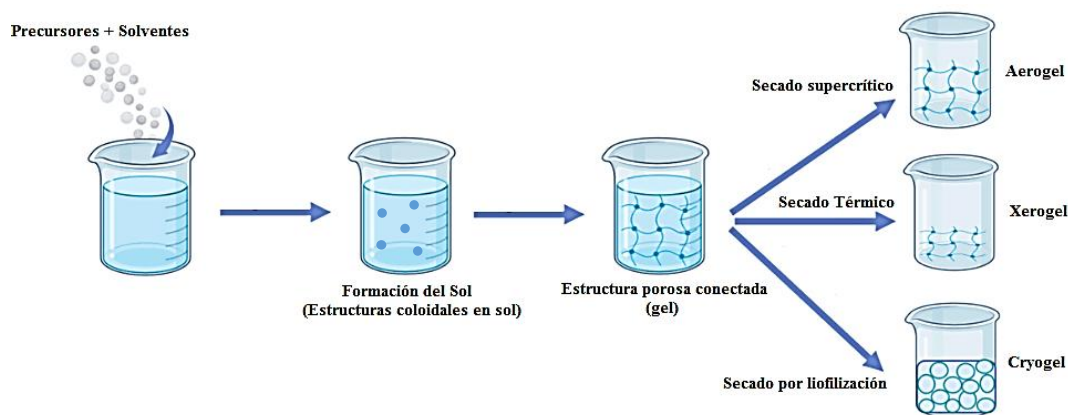


Figura 8. Etapas del proceso sol-gel (52).

1.8 Adsorbentes de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ en el generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

En la literatura se han reportado varios adsorbentes a base de óxidos metálicos que poseen al menos una de las propiedades descritas en la sección anterior y que se han utilizado eficazmente para la adsorción del ^{99}Mo de baja actividad específica en el lecho de los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Entre ellos se destacan:

Alúmina (Al_2O_3)

El óxido de aluminio, o alúmina, es un compuesto químico formado por oxígeno y aluminio cuya fórmula molecular es Al_2O_3 . La alúmina posee diversas estructuras cristalinas o formas alotrópicas; tres de las más importantes son: $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$, $\theta\text{-Al}_2\text{O}_3$ y $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$.

Al_2O_3 . Debido a su alta resistencia a la radiación, térmica y a la abrasión, así como a su alta dureza, gran estabilidad y afinidad por determinados iones inorgánicos, tiene aplicación en diversos campos (53-55). En medicina nuclear, una de sus principales aplicaciones es como adsorbente de ^{99}Mo en la columna cromatográfica del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, que se utiliza para producir $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Sin embargo, se ha demostrado que el uso de ^{99}Mo de baja a media actividad específica (200-400 mCi) en las columnas cromatográficas de alúmina produce eluatos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con una concentración radioactiva insuficiente para su uso con fines médicos, debido a su limitada capacidad de adsorción por el ^{99}Mo (56). Para aumentar la concentración radioactiva de los eluatos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, se han desarrollado diversas metodologías de concentración post-elución. Estas metodologías consisten en hacer pasar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eluido de la columna de alúmina a través de una columna empacada con un adsorbente selectivo, por ejemplo, un intercambiador de iones o cationes (57-59). Sin embargo, estas metodologías son complejas y requieren mucho tiempo. En la búsqueda de un material que pueda adsorber eficazmente el ^{99}Mo de baja actividad específica y suministrar $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con la actividad deseada, en un estudio realizado por Nawar y col. (60) se evaluó la capacidad de adsorción del ^{99}Mo de baja actividad específica en una gran variedad de alúminas disponibles comercialmente y su uso potencial en el generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. De entre todos los adsorbentes investigados en el presente estudio, la alúmina mesoporosa SA-517747 mostró la mayor capacidad de adsorción estática y dinámica, con valores de 148.8 y 108.6 mg/g, respectivamente. Además, exhibió altos rendimientos de elución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y una adecuada pureza química, radioquímica y radionuclídica. Otras investigaciones se han centrado en el desarrollo de nuevas generaciones de alúminas con altas capacidades de adsorción de Mo. Para ello se ha variado el método de síntesis, la temperatura de calcinación y/o la superficie específica de estos materiales. Por ejemplo, Saptiama y col. emplearon diversos métodos de síntesis para crear varios derivados de alúmina con altas capacidades de adsorción de ^{99}Mo y demostrar su uso potencial en los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. En particular, las nanohojas de alúmina γ - Al_2O_3 (61) y las nanoesferas de alúmina mesoporosa (62) exhibieron una capacidad de adsorción de molibdeno 2-10 veces superior a la de la alúmina convencional. Por su parte Denkova y col. (63) realizaron un estudio para

evaluar la importancia de la creación de nuevas alúminas con altas superficies específicas en la fabricación de los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Los resultados de este estudio demostraron que los materiales con alta superficie específica también presentan una mayor capacidad de adsorción de ^{99}Mo . Un ejemplo ilustrativo de ello es el de la alúmina mesoporosa Al-TUD-1, que exhibió la superficie específica más alta ($402 \text{ m}^2/\text{g}$) y la mayor capacidad de adsorción de molibdeno (112 mg/g) entre todos los materiales estudiados. Con un rendimiento de elución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ del 40-50% y un mínimo de ^{99}Mo encontrado en el eluyente.

A pesar de que se han llevado a cabo numerosas investigaciones para encontrar un material a base de alúmina con la capacidad de adsorber eficazmente una mayor cantidad de ^{99}Mo de baja actividad específica y utilizarse en los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ para la producción de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con fines médicos, se han encontrado muchos problemas relacionados con la síntesis y con ciertas características inherentes a este material. Por ello, se han realizado varios estudios para evaluar el uso potencial de materiales distintos de la alúmina en los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, como el óxido de manganeso, el cerio, la hidrotalcita, el silicio, el titanio y el zirconio (64-69). En particular, los compuestos de titanio, zirconio y silicio han sido los más estudiados para esta aplicación.

Óxidos de titanio (TiO_2)

El titanio es el noveno elemento más abundante en la corteza terrestre y se encuentra en la naturaleza en forma de varios óxidos, de los cuales el más común es el óxido de titanio. El óxido de titanio, o titania, es una sustancia inorgánica sólida termoestable de color blanco cuya fórmula química es TiO_2 . Existe en tres formas cristalinas: rutilo, anatasa y brookita. Tanto el rutilo como la anatasa tienen una estructura tetragonal, mientras que la brookita tiene una estructura ortorrómbica. Además, el TiO_2 es química y fotoquímicamente estable, no es tóxico para los humanos, es poco soluble, no inflamable y biocompatible (70,71). Estas propiedades lo convierten en uno de los materiales cerámicos más valiosos, ya que se puede emplear en diversos campos. En el campo de la medicina nuclear, por ejemplo, se ha estudiado ampliamente el uso del

TiO₂ como adsorbente de (n,γ)⁹⁹Mo en la columna del generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. Esto se debe a que en numerosos estudios se ha reportado que el TiO₂ posee propiedades como una alta capacidad de adsorción, una alta superficie específica y una fuerte afinidad por determinados iones inorgánicos, como el molibdato, que lo convierten en un material muy prometedor para este tipo de aplicaciones. Los estudios en torno al uso de TiO₂ como adsorbente de (n,γ)⁹⁹Mo en el generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc se han llevado a cabo en diferentes condiciones. Por ejemplo, en un estudio realizado por Qazi y Mushtaq (72), se propuso investigar el potencial del TiO₂ hidratado a una temperatura de 100°C como adsorbente de (n,γ)⁹⁹Mo para su uso en el generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc con fines médicos. El comportamiento de adsorción de (n,γ)⁹⁹Mo sobre el TiO₂ se evaluó empleando la técnica de trazadores radiactivos en función del pH, el tiempo de incubación y la concentración de molibdeno en la solución, y los resultados se compararon con los obtenidos para la alúmina y un TiO₂ hidratado a temperatura ambiente. Los resultados mostraron que el TiO₂ hidratado a 100°C e incubado durante 1 h a pH 2 exhibe una mayor capacidad de adsorción de (n,γ)⁹⁹Mo y una mejor eficiencia de elución de ^{99m}Tc en comparación con la alúmina y el TiO₂ hidratado a temperatura ambiente, con valores de ~230 mg/g y del 85-90%, respectivamente. En otro estudio, Mushtaq y col. (73) desarrollaron un generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc basado en la adsorción de (n,γ)⁹⁹Mo sobre un TiO₂ similar al anterior, con una acidez de 0.05-0.1 M HCL. Este generador presentó ciertas ventajas sobre el generador comercial de Al₂O₃, como una mayor capacidad de adsorción de (n,γ)⁹⁹Mo, una mejor eficiencia de elución de ^{99m}Tc, de 58 mg/g y el 85%, respectivamente, y una alta pureza química, radioquímica y radionuclídica. En otra investigación, Chakaravarty y col. (74) exploraron el potencial de un adsorbente nanocristalino embebido en un polímero a base de titanio con una superficie específica y un tamaño promedio de poro de 30 m²/g y 40 nm como adsorbente de (n,γ)⁹⁹Mo en la columna del generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. Este adsorbente exhibió una capacidad de adsorción de (n,γ)⁹⁹Mo de 100 mg/g y una eficiencia de elución de ^{99m}Tc del 80%. Como otro ejemplo ilustrativo, se puede citar también la patente estadounidense 2018/0, 233, 243 A, en la que se utilizó TiO₂ con un diámetro promedio de poro entre 10 y 350 μm, y una superficie específica BET de

30 y 300 m²/g como fase estacionaria para desarrollar un generador de radionúclidos (75).

Óxido de zirconio (ZrO₂)

El óxido de zirconio o zirconia, es un material cerámico de color blanco y estructura cristalina con fórmula química ZrO₂. Gracias a su versatilidad, tiene una amplia gama de aplicaciones, entre las que sobresalen los implantes ortopédicos, las piezas dentales, la administración de fármacos y catalizadores. La versatilidad del óxido de zirconio se atribuye a su capacidad de existir en tres fases distintas a diferentes temperaturas. A temperaturas inferiores a 1170 °C, existe en la fase monoclinica o baddeleyita, que es termodinámicamente estable, entre 1170 y 2370 °C, pasa a la fase tetragonal y a temperaturas superiores a 2370 °C alcanza la fase cúbica, esto hasta llegar a su punto de fusión, que es de 2710 °C. Cada fase presenta propiedades físicas, químicas y térmicas únicas que la diferencian de las demás. Entre ellas podemos citar su elevada dureza, elevada resistencia al desgaste, alta conductividad térmica, resistencia a la conducción del calor, capacidad para favorecer la formación de sitios ácidos en sus poros y biocompatibilidad (76,77). Desde el punto de vista médico, el ZrO₂ resulta de especial interés porque en varios estudios se ha demostrado su efectividad como adsorbente de (n,γ)⁹⁹Mo en los generadores ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. Esto se debe a que, además de las propiedades antes mencionadas, también presenta otras características como alta superficie específica, afinidad por determinados iones inorgánicos, alta capacidad de adsorción y estructura porosa, que lo convierten en un material muy prometedor para la retención del (n,γ)⁹⁹Mo y la elución eficiente del ^{99m}Tc, esencial para la producción de los radiofármacos utilizados en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades en medicina nuclear. Los primeros en informar del desarrollo de un generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc para (n,γ)⁹⁹Mo utilizando un adsorbente polimérico inorgánico a base de zirconio (PZC) fueron Tanase y col. (78). Para estimar la capacidad de adsorción de (n,γ)⁹⁹Mo que tenía el PZC y evaluar su uso en el generador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, se llevaron a cabo una serie de experimentos sobre una columna que contenía 1 g de PZC y una solución neutralizada de ⁹⁹Mo a 90 °C y pH 7. Los resultados mostraron que el PZC podía adsorber 200 mg/g de (n,γ)⁹⁹Mo y que

el ^{99m}Tc se podía eluir fácilmente del generador utilizando 3 ml de solución salina con un rendimiento de $\sim 80\%$. Otra investigación en la que también se reportó del uso de un compuesto polimérico a base de zirconio (PZC) como adsorbente de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ en los generadores cromatográficos $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ fue la desarrollada por Le y col. (79). Los resultados de esta investigación demostraron que un generador a base de PZC, con una actividad específica de 200-1000 mCi de ^{99}Mo , se puede utilizar con éxito en aplicaciones clínicas de medicina nuclear. El Centro de Tecnología de Radioisótopos y Radiofármacos (CTRR), en colaboración con el Organismo Nacional de Energía Atómica (BATAN), desarrolló un adsorbente a base de zirconio (MBZ) siguiendo la metodología de síntesis y los experimentos de adsorción en columna descritos previamente por Tanase y col. para la fabricación de un generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Sin embargo, este material exhibió una capacidad de adsorción de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ inferior a la reportada por Tanase y col. de ~ 183 mg/g, probablemente debido a la fragilidad inherente del material y a su baja dureza, que, al reaccionar con la solución de molibdato a 90°C , provoca que una pequeña cantidad de material se disuelva. Para solucionar este problema y mejorar la capacidad de adsorción de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$, Awaludin (80) y Saptiama (81) propusieron recubrir el MBZ con una capa de tetraetilortosilicato. Este recubrimiento produjo una notable mejora en la capacidad de adsorción de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$, con valores de 193 y 167.5 mg/g, respectivamente. Además, Saptiama y col. (81) desarrollaron una metodología para mejorar la eficiencia del ^{99m}Tc eluído del generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ basado en $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ y MBZ recubierto con tetraetilortosilicato añadiendo distintas concentraciones de NaOCl al ^{99m}Tc eluído con NaCl al 0.9%. Este procedimiento se llevó a cabo porque la elución con NaCl al 0.9% por sí sola dio lugar a una pequeña cantidad de ^{99m}Tc . Sin embargo, la adición de NaOCl aumentó el rendimiento del ^{99m}Tc eluído por encima del 70%. Otro material que ha demostrado tener potencial como adsorbente de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ en los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ es el denominado nanozirconio tetragonal ($t\text{-ZrO}_2$), desarrollado por Chakravarty y col. (82). Este material nanocristalino, con tamaño promedio de partícula de 7 nm y superficie específica de $340\text{ m}^2/\text{g}$, presentó una capacidad de adsorción de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ de ~ 250 mg/g. Además, vale la pena mencionar que el $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ fue retenido fuerte y selectivamente por el $t\text{-ZrO}_2$ a pH ácido y el ^{99m}Tc se pudo eluir fácilmente con una

solución de NaCl al 0.9%, un rendimiento >85% y una pureza radionuclídica, radioquímica y química aceptables para aplicaciones clínicas.

Óxido de silicio (SiO_2)

El óxido de silicio o sílice, es un compuesto químico inorgánico formado por la unión de un átomo de silicio y dos de oxígeno, cuya fórmula química es SiO_2 . El óxido de silicio es uno de los compuestos más abundantes en la corteza terrestre y puede encontrarse en forma de rocas, arena, cuarzo y cristales. El óxido de silicio posee varias propiedades interesantes, como alta estabilidad química, resistencia a altas temperaturas, alta dureza, alta superficie específica, reactividad, estructura porosa, tamaño de poro ajustable y baja conductividad térmica y eléctrica. Estas propiedades lo hacen adecuado para diversas aplicaciones, como por ejemplo, en procesos de separación y adsorción de moléculas, biomedicina y cromatografía líquida (HPLC) (83). En el campo de la medicina nuclear, para poder suministrar a los hospitales generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ con la actividad deseada, es necesario que el material utilizado en su columna posea una elevada capacidad de adsorción de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$. Los materiales a base de silicio han sido ampliamente estudiados para esta aplicación, y numerosos estudios han demostrado que son capaces de adsorber grandes cantidades del $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}$ y que pueden ser muy útiles para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de uso médico. Por ejemplo, en la patente estadounidense desarrollada por Le y col. (84), se evaluó la capacidad de adsorción de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ de una resina multifuncional a base de silicio y se descubrió que la capacidad de adsorción estática y dinámica de esta resina era de 456-692 mg/g y 313-445 mg/g, respectivamente. En la patente también se menciona que un derivado de esta resina pudo utilizarse para purificar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ procedente del generador $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ con elevada actividad específica (1 Ci/mL) y un rendimiento de elución superior al 95%. En otras investigaciones se ha descubierto que la incorporación de materiales a base de silicio en la superficie de la Al_2O_3 , material comúnmente utilizado en las columnas cromatográficas de los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, puede mejorar su capacidad de adsorción. Por ejemplo, Saptiama y col. (85), emplearon la técnica de síntesis de química suave a distintas temperaturas (600-1050 °C), para la producción de silicio

mesoporoso embebido en alúmina. Según informaron los autores, el silicio mesoporoso embebido en alúmina obtenido a 750°C y pH 3 presentó una capacidad de adsorción de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ mayor en comparación con la de la alúmina convencional, de ~16.8 mg/g. Moret y col. (86), por otro lado, recubrieron la superficie de la alúmina con una capa fina de silicio y obtuvieron una capacidad de adsorción de 120 mg/g que les permitió eluir el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ del generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ con una eficiencia del 55 %.

Sin embargo, a pesar de los importantes avances realizados en torno al uso de Al_2O_3 , TiO_2 , ZrO_2 y SiO_2 como adsorbentes de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ dentro de las columnas cromatográficas de los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de uso médico, hasta la fecha no se dispone de muchos estudios que evalúen la capacidad de adsorción de $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ sobre óxidos simples o mixtos a base Ti, Zr y Si con los parámetros estándar establecidos para uso clínico, es decir, a temperatura ambiente, pH neutro o sin necesidad de pre o post-tratamientos ni de eluyentes que en la mayoría de los casos son inaceptables desde el punto de vista fisiológico. Por ende, la búsqueda de un material capaz de retener eficazmente el ^{99}Mo producto de la activación neutrónica y de separar el radionúclido $^{99\text{m}}\text{Tc}$ según los estándares establecidos por las farmacopeas sigue siendo un reto para la medicina nuclear.

2. Planteamiento del problema

El generador de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ es el dispositivo más utilizado en los servicios de medicina nuclear a nivel mundial. Esto se debe a que brinda un acceso fácil, seguro y económico al $^{99\text{m}}\text{Tc}$, radionúclido fundamental para el diagnóstico preciso de una amplia variedad de enfermedades. Los generadores de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, útiles en el campo de la medicina nuclear, se fabrican con una columna cromatográfica que contiene alúmina, sobre la cual se adsorbe el ^{99}Mo , que, mediante un proceso de desintegración radiactiva, se transforma en $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Dado que la alúmina únicamente puede adsorber el 0.2% del molibdeno, para que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ producido cumpla con los estándares de radiactividad establecidos por los servicios de medicina nuclear, resulta indispensable emplear ^{99}Mo de elevada actividad específica ($\sim 103 \text{ TBq/g}$). Desafortunadamente, el ^{99}Mo de elevada actividad específica solo se puede obtener por fisión del ^{235}U en un número limitado de reactores nucleares y a través de complejas separaciones radioquímicas que producen grandes cantidades de desechos radiactivos. El cierre definitivo de dos de los reactores nucleares que proporcionaban la mayor parte del suministro mundial de ^{99}Mo , junto con los múltiples paros programados para el mantenimiento de los reactores que permanecen en funcionamiento, han provocado una disminución en la disponibilidad de ^{99}Mo . La dependencia de importación de ^{99}Mo para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ha traído graves consecuencias para la salud pública, no solo en México, sino también en otros países que carecen de la infraestructura nuclear necesaria para su producción local. Para la comunidad médica y científica, la falta de acceso al ^{99}Mo es un problema alarmante, que afecta a la disponibilidad del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, radionúclido esencial en el 80 % de los millones de exámenes diagnósticos que se llevan a cabo anualmente en todo el mundo para la detección temprana de enfermedades en diversos órganos y sistemas del cuerpo humano, como los huesos, el hígado, la vesícula biliar, el cerebro, el corazón, los riñones y los pulmones. Por otra parte, el suministro limitado de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ puede llevar a que los médicos den prioridad a los pacientes con enfermedades graves, postergando o negando el acceso a estudios necesarios para otros pacientes o bien recurrir a procedimientos de diagnóstico alternativos, que podrían ser menos precisos, más caros y/o más invasivos para los pacientes. También existe la

preocupación de que la continuidad del suministro de estos dos recursos vitales se vea amenazada si en un futuro la fisión térmica del ^{235}U deja de ser una opción viable para su producción. A corto plazo, la activación neutrónica se perfila como una alternativa viable para la producción de ^{99}Mo de manera más accesible y económica. Sin embargo, con este método se obtiene ^{99}Mo de baja actividad específica, lo cual impide su aplicación en los generadores de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ para propósitos médicos, ya que produce $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con una baja concentración radioactiva. Para que el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ producido cumpla con los estándares de radiactividad establecidos por los servicios de medicina nuclear, es necesario el desarrollo de materiales que puedan adsorber de una manera más eficiente el ^{99}Mo de baja actividad específica en comparación con los adsorbentes convencionales basados en alúmina. Los óxidos a base de titanio, zirconio y silicio han mostrado propiedades prometedoras; pero, a pesar de los importantes avances en la investigación, el desarrollo y aplicación de estos materiales como adsorbentes de ^{99}Mo de baja actividad específica, aún hacen faltan estudios que evalúen su eficacia bajo condiciones experimentales que consideren un proceso de adsorción a pH neutro y con condiciones fisicoquímicas que no limiten su uso directo en el generador.

Esto nos lleva entonces a plantearnos la siguiente pregunta de investigación:

¿Los óxidos metálicos simples a base de Ti y Zr y los óxidos metálicos mixtos Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1), preparados por el método sol-gel, podrán utilizarse como materiales adsorbentes del ^{99}Mo de baja actividad específica proveniente de la activación neutrónica del $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ con las propiedades fisicoquímicos adecuados para su uso médico?

3. Justificación

Los radionúclidos se han convertido en una parte esencial en el campo de la medicina nuclear, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de diversas enfermedades. En nuestro país, más del 80% de los estudios de diagnóstico con gamma cámaras y SPECT se realizan con radiofármacos a base de ^{99m}Tc . Actualmente, gran parte del suministro mundial de ^{99m}Tc proviene de generadores que emplean para su fabricación ^{99}Mo de elevada actividad específica, el cual, solo se puede obtener a través de la fisión del ^{235}U en un reactor nuclear. Desafortunadamente, en los últimos años, debido a su antigüedad, costos de mantenimiento y reparación, y problemas de seguridad, gran parte de los reactores nucleares que producen ^{99}Mo de elevada actividad específica han dejado de operar, dejando a los servicios médicos sin acceso a este recurso vital. Si no se desarrolla un método alternativo para la producción de ^{99}Mo en un futuro próximo, existe el riesgo de que la disponibilidad de ^{99m}Tc en los hospitales se vea gravemente afectada. La activación neutrónica del $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ en un reactor nuclear es una de las tecnologías disponibles a corto plazo que puede ayudar a los países con una infraestructura nuclear limitada, como es el caso de México, a disponer de ^{99}Mo de una forma más sencilla y económica. En México, el reactor TRIGA Mark III del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, es el único reactor de investigación nuclear del país disponible para este tipo de aplicaciones. Sin embargo, debido a sus limitadas características técnicas, la capacidad de producción de este reactor se ve limitada a la producción de ^{99}Mo de baja actividad específica, lo que conlleva a la obtención de ^{99m}Tc con una baja concentración radiactiva. Una estrategia prometedora que podría ayudar a mitigar este problema, es el desarrollo de materiales adsorbentes de ^{99}Mo de baja actividad específica a base de titanio y zirconio para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ de uso médico. El motivo que nos llevó a investigar la posibilidad de utilizar estos materiales como adsorbentes alternativos para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ fue su procedimiento de síntesis sencillo y su estructura porosa, que les confiere un elevado volumen de porosidad y área superficial. Además, cabe destacar que estos materiales exhiben una alta selectividad hacia el ^{99}Mo , que resulta de gran utilidad para una separación cromatográfica eficiente de iones metálicos, en este caso de la par de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. Por otra parte,

se ha reportado en la literatura que los materiales propuestos pueden adsorber una gran cantidad del ^{99}Mo proveniente de la activación neutrónica. Pero, las metodologías descritas en la literatura para determinar la capacidad de adsorción de ^{99}Mo aplican condiciones fisicoquímicas variadas tales como altas temperaturas o soluciones muy acidas. Hasta el momento, no se ha reportado un monomaterial o bimaterial a base de titanio o zirconio que considere un proceso de adsorción a pH neutro y con condiciones fisicoquímicas que no limiten su uso en los generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. Por lo tanto, es importante estudiar los procesos fisicoquímicos que ocurren dentro del generador y que son responsables de la adsorción bajo condiciones normales de operación. El desarrollo de esta tecnología permitirá al ININ producir $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de forma local y autónoma, utilizando sus propios recursos e instalaciones, asegurando así una fuente continua de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para hospitales y centros de investigación sin necesidad de importar el radionúclido padre ^{99}Mo .

4. Hipótesis

Los óxidos metálicos simples a base de Ti y Zr y los óxidos metálicos mixtos Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1), obtenidos por el método sol-gel, pueden separar eficazmente el par de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, con una marcada preferencia por la retención del radionúclido padre Mo(VI), y una elución eficiente del radionúclido hijo Tc(VII) según la definición ácido-base de Lewis.

5. Objetivos: General y específicos

General:

Evaluar la posibilidad de utilizar óxidos metálicos simples a base de Ti y Zr y óxidos metálicos mixtos Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1) como adsorbentes alternativos en la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ que utilicen ^{99}Mo proveniente de la activación neutrónica del ^{98}Mo en un reactor nuclear.

Específicos:

1. Preparar óxidos metálicos simples a base de Ti y Zr y óxidos metálicos mixtos Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1) por el método sol-gel.
2. Realizar la caracterización estructural de los óxidos metálicos simples a base de Ti y Zr y los óxidos metálicos mixtos Ti:Zr con diferentes proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1) utilizando diversas técnicas analíticas.
3. Analizar las propiedades de superficie por técnicas potenciométricas para determinar la afinidad y la máxima capacidad de adsorción de los óxidos metálicos simples a base de Ti y Zr y los óxidos metálicos mixtos Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1) por la pareja de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ en función del pH y de la concentración de Mo(VI) en una solución salina de NaCl al 0.9%.
4. Preparar columnas cromatográficas empacadas de los óxidos metálicos simples a base de Ti y Zr y de los óxidos metálicos mixtos Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1) para la separación química de la pareja de radionúclidos: $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Además de lo establecido en el protocolo de investigación con número de registro DOCCSA-1120, en la presente investigación se incluyeron actividades complementarias para evaluar el potencial de los óxidos metálicos simples a base de Si como materiales adsorbentes, ya que poseen propiedades texturales interesantes, como una alta superficie específica y porosidad, que podrían ser explotadas en los

procesos de separación y adsorción de ^{99}Mo para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de uso médico.

Por ello, se plantearon los siguientes objetivos:

1. Preparar óxidos metálicos simples a base de Si por el método sol-gel.
2. Realizar la caracterización estructural de los óxidos metálicos simples a base de Si utilizando diversas técnicas analíticas.
3. Analizar las propiedades de superficie por técnicas potenciométricas para determinar la afinidad y la máxima capacidad de adsorción de los óxidos metálicos simples a base de Si por la pareja de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ en función del pH y de la concentración de Mo(VI) en una solución salina de NaCl al 0.9%.

6. Diseño metodológico

6.1 Diseño del estudio

La presente investigación se desarrolló utilizando un enfoque experimental.

6.2 Universo y muestra

Se evaluaron diferentes materiales como adsorbentes: óxidos metálicos simples a base de Ti, Si y Zr y óxidos metálicos mixtos de Ti:Si y Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1).

Para realizar los experimentos de afinidad e investigar el comportamiento de adsorción de ^{99}Mo en función de la concentración de Mo(VI) y del pH de la solución, se utilizaron 0.1 g de los óxidos metálicos simples a base de Ti, Si y Zr y 0.1 g de los óxidos metálicos mixtos Ti:Si y Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1). La cantidad de óxido requerida para preparar las columnas cromatográficas se determinó según las dimensiones de la columna y el espacio vacío disponible.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: solo se consideraron óxidos con una alta superficie específica y una capacidad de adsorción del radionúclido padre ^{99}Mo , superior a 2 mg/g. También se consideró la disponibilidad para producir el radionúclido padre ^{99}Mo en el reactor nuclear Triga Mark III del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares.

Criterios de exclusión: no se incluyeron óxidos con capacidades de adsorción de ^{99}Mo inferiores a 2 mg/g, ni tampoco parejas de radionúclidos cuya disponibilidad de producción del radionúclido padre no fuese a través de la irradiación con neutrones. Existen parejas de radionúclidos de interés médico en las que el radionúclido padre puede ser obtenido a través de la irradiación con partículas cargadas.

6.4 Variables

Tabla 2. Definición operacional y conceptual de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Escala de medición	Análisis Estadísticos
Variable dependiente					
Capacidad de adsorción	Es la cantidad de la especie química (adsorbato) que puede retenerse en el adsorbente por unidad de masa o volumen.	Es la cantidad de Mo (VI) que puede retenerse en los óxidos por unidad de masa o volumen expresada en mg/g.	Cuantitativa Continúa	Razón	t-student
Afinidad	Representa la repartición del soluto entre el sólido y la solución.	Representa la repartición del Mo (VI) entre los óxidos y la solución NaCl 0.9% expresada en % o ml/g.	Cuantitativa Continúa	Razón	t-student
Variable independiente					
Concentración	Es la magnitud que mide la cantidad de soluto (o solvente) que está presente en una disolución.	Es la cantidad del ion molibdato presente en la solución.	Cuantitativa Continúa	Razón	No aplica
pH	Es una medida de la acidez o alcalinidad (base) de una determinada sustancia indicando el porcentaje de hidrógeno que encontramos en ella, midiendo la cantidad de iones ácidos (H ⁺).	Indica el grado de acidez o alcalinidad de la solución de NaCl 0.9%. La capacidad de adsorción del ion molibdato sobre la superficie del óxido se ve fuertemente afectada por el pH debido a los cambios en la estructura química del ion molibdato y la carga eléctrica de la superficie del óxido.	Cuantitativa Continúa	Intervalo	No aplica
Temperatura	La temperatura es una magnitud escalar que se define como la cantidad de energía cinética de las partículas de una masa gaseosa, líquida o sólida. Cuanto mayor es la velocidad de las partículas, mayor es la temperatura y viceversa.	La temperatura influye de dos formas: por un lado, sobre la capacidad que poseen determinados materiales para adsorber ciertas especies químicas, en este caso el ion molibdato, y, por otro, sobre el tratamiento térmico que se le da a los óxidos tras su síntesis.	Cuantitativa Continúa	Intervalo	No aplica
Variable interviniente					
Masa	Es la medida que indica la cantidad de materia que tiene un cuerpo.	Es la cantidad de los óxidos utilizada expresada en g.	Cuantitativa Continúa	Razón	No aplica
Volumen	Es la medida del espacio que ocupa un cuerpo.	Es el volumen de la fase acuosa expresada en ml.	Cuantitativa Continúa	Razón	No aplica
Superficie específica	La superficie específica, o el área superficial específica, es la suma de las superficies de todas las partículas de un material, generalmente disperso o poroso, dividida por la masa del material analizado.	La superficie específica es importante porque muchos procesos físicos y químicos tienen lugar en la superficie de los sólidos. A medida que el tamaño de partícula disminuye, el área superficial por unidad de masas aumenta, esto influye directamente en la capacidad de los materiales para adsorber el ion molibdato.	Cuantitativa continua	Razón	No aplica

6.5 Instrumentos

El Microscopio Electrónico de Barrido JEOL JSM 5900LV, acoplado con una sonda EDS Oxford 7274, se empleó para determinar el tamaño de las partículas y realizar el análisis morfológico y químico-elemental de los óxidos metálicos simples (Ti, Si y Zr) y mixtos (Ti:Si y Ti:Zr, con proporciones molares 1:3, 1:1 y 3:1). El difractómetro Bruker D8 Discover se utilizó para verificar la estructura cristalina de los óxidos metálicos simples (Ti, Si y Zr) y mixtos (Ti:Si y Ti:Zr, con proporciones molares 1:3, 1:1 y 3:1). Para determinar las propiedades texturales (superficie específica, diámetro y volumen total de poro) de los óxidos metálicos simples (Ti, Si y Zr) y mixtos (Ti:Si y Ti:Zr, con proporciones molares 1:3, 1:1 y 3:1), se aplicó la técnica de adsorción-desorción de N₂ y se utilizó el equipo Micromeritics Gemini 2360. El isótopo radiactivo ⁹⁹Mo, empleado en los experimentos de adsorción, fue producido por la vía de activación neutrónica a través de la reacción nuclear ⁹⁸Mo(n,γ)⁹⁹Mo en el reactor nuclear Triga Mark III del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. Para medir el pH de las suspensiones utilizadas en los experimentos de adsorción, se usó un potenciómetro Orion Dual Start y un electrodo Orion 8102 BNUWP. Las actividades de las soluciones muestra se midieron utilizando un espectrómetro de rayos gamma compuesto por un detector de estado sólido de germanio hiper-puro con un analizador de altura de pulso Ortec de 4096 canales. La actividad de los radionúclidos ⁹⁹Mo y ^{99m}Tc se determinó cuantificando los fotopicos a 181.1 y 140 keV, respectivamente.

6.6 Procedimiento

6.6.1 Reactivos

Para la síntesis química de los óxidos metálicos simples (Ti, Si y Zr) y los óxidos metálicos mixtos (Ti:Si y Ti:Zr, con proporciones molares 1:3, 1:1 y 3:1), se utilizaron como precursores el propóxido de titanio (IV) al 98% [Ti(OC₃H₇)₄], propóxido de zirconio (IV) solución al 70 % en 1-propanol [Zr(OCH₂CH₂CH₃)₄] y tetraetilortosilicato al 98% [Si(OC₂H₅)₄]. Como solvente se empleó n-propanol (PrOH) y como catalizador hidróxido de amonio al 30.3% (NH₄OH). Todos los reactivos empleados fueron de calidad analítica y se adquirieron en la compañía química Sigma Aldrich, EE.UU.

Para realizar los experimentos de adsorción se utilizaron varios compuestos químicos inorgánicos, tales como el molibdato de sodio ($\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), hidróxido de sodio (NaOH), cloruro de sodio y agua destilada. Como material blanco para la producción del radionúclido ^{99}Mo se utilizó el compuesto químico inorgánico molibdato de amonio ($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$). Todos los productos utilizados fueron de grado analítico y se adquirieron en la compañía química J.T. Baker, EE.UU.

6.6.2 Síntesis de óxidos metálicos

Los óxidos metálicos con distintas composiciones de Ti, Si y Zr se prepararon por el método sol-gel. Los nombres, composiciones porcentuales y nomenclatura de los materiales se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Composición porcentual y nomenclatura de los óxidos metálicos.

Óxidos	Composición en porcentaje	Relación molar (titanio-zirconio)	Nomenclatura
ZrO_2	100	-	Zr
$\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$	25-75	1:3	$\text{Ti}_{25}\text{-Zr}_{75}$
$\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$	50-50	1:1	$\text{Ti}_{50}\text{-Zr}_{50}$
$\text{TiO}_2\text{-ZrO}_2$	75-25	3:1	$\text{Ti}_{75}\text{-Zr}_{25}$
TiO_2	100	-	Ti_{100}
$\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$	75-25	3:1	$\text{Ti}_{75}\text{-Si}_{25}$
$\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$	50-50	1:1	$\text{Ti}_{50}\text{-Si}_{50}$
SiO_2	100	-	Si

Los óxidos de zirconio puros o simples se prepararon como se ilustra en la Figura 99. En principio, en un matraz de tres bocas se mezcló $\text{Zr}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_4$ con PrOH y la mezcla se agito vigorosamente hasta que se obtuvo una solución homogénea. Después, para dar paso al proceso de hidrólisis, a la solución precursora se le añadió NH_4OH y se mantuvo en agitación continua durante tres minutos para garantizar la homogeneidad del sistema y favorecer así la formación de pequeñas partículas nanométricas (sol). Posteriormente, para finalizar el proceso de hidrólisis e iniciar el de condensación del gel, la solución se llevó a la temperatura de reflujo (90°C). Transcurridos 10 minutos, a esta solución se le añadió gradualmente agua desionizada y se mantuvo a reflujo durante una hora. Llegados a este punto, ya era visible la

formación de un material sólido lleno de solvente (gel). Para eliminar el solvente y el agua residual del gel, éste se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez pasadas las 24 horas, se introdujo el gel en la mufla a 90 °C para eliminar los restos de solvente y agua (secado). Finalmente, el óxido de zirconio se obtuvo tras calcinar el producto final en el horno a 105°C durante 24 horas. Los óxidos metálicos simples o puros de Ti, Si y los óxidos metálicos mixtos Ti:Si y Ti:Zr con proporciones molares 1:3, 1:1 y 3:1 se prepararon de forma similar a los óxidos de zirconio puros antes mencionados.

Adicionalmente, para evaluar el efecto del tratamiento térmico sobre la adsorción de ^{99}Mo , muestras de los óxidos metálicos simples (Ti, Si y Zr) y de los óxidos metálicos mixtos (Ti:Zr y Ti:Si con proporciones molares 1:3, 1:1 y 3:1) fueron calcinadas a 100, 105, 115, 220 y 550 °C.

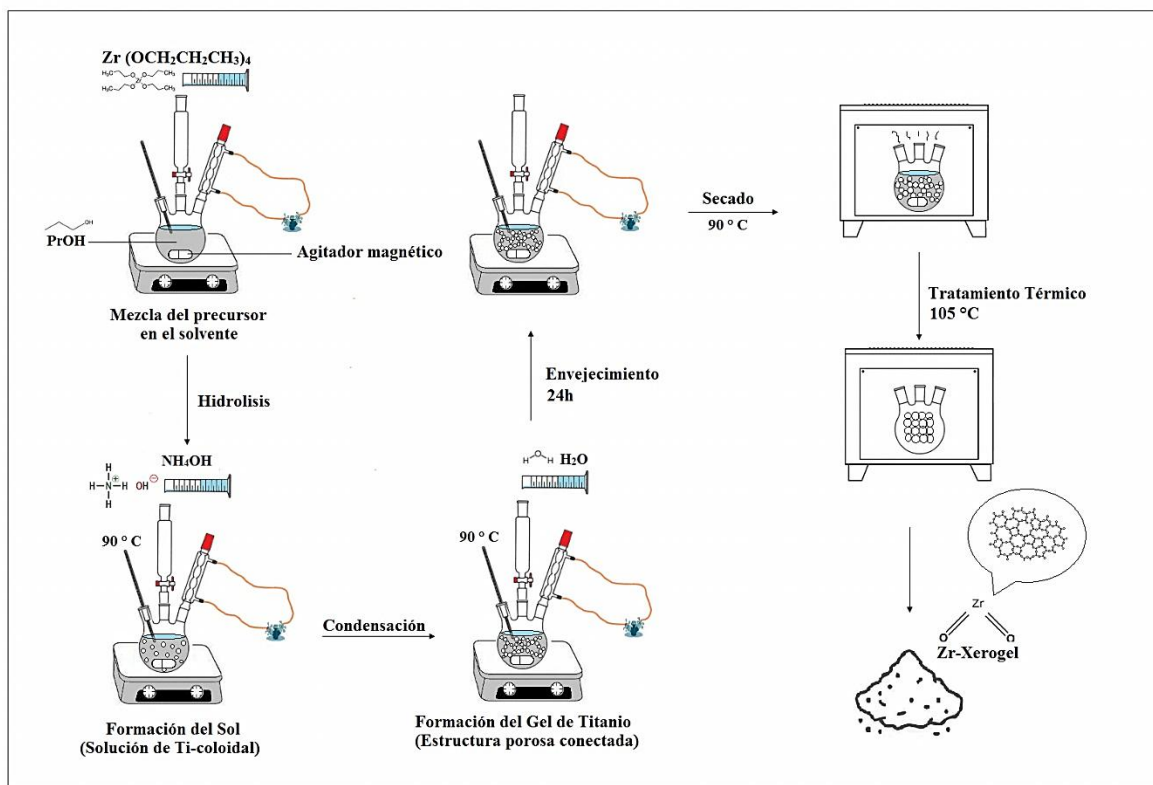


Figura 9. Esquema gráfico de la obtención de los óxidos de zirconio puros.

6.6.3 Técnicas de caracterización

6.6.3.1 Microscopia electrónica de barrido (MEB)

El procedimiento utilizado para la preparación de las muestras para su análisis por MEB fue muy sencillo. Para empezar, una cinta adhesiva de carbono doble cara se colocó sobre el porta muestras del microscopio. Después, sobre ella se depositaron pequeñas cantidades de los óxidos metálicos con diferentes composiciones de Ti, Si y Zr. La deposición se efectuó de tal manera que se obtuviera una capa sólida lo más fina posible de los óxidos. De esta manera, se consiguió que todas las partículas se mantuvieran fijas y se evitó cualquier posible movimiento durante su exploración. Para eliminar la acumulación de carga electrostática superficial de las muestras, estas fueron recubiertas con una capa conductora de oro de ~100 nm de espesor durante un tiempo de exposición de 150 s. Una vez finalizado el proceso de preparación, las muestras se colocaron en el microscopio electrónico de barrido para su análisis. Para realizar el análisis químico-elemental, el MEB operó en el modo de bajo vacío (16 Pa) y en alto vacío ($\approx 10^{-6}$ Pa) para la obtención de las micrografías MEB. Las micrografías se obtuvieron a diferentes magnificaciones usando electrones secundarios con un voltaje de aceleración máximo de 20 kV. Se realizaron tomas a bajos aumentos en distintas zonas de las muestras para tener una visión general de la distribución del tamaño de las partículas. Después, se aumentó la resolución del equipo para llevar a cabo la caracterización morfológica.

6.6.3.2 Difracción de rayos X (DRX)

El procedimiento metodológico empleado para la preparación de las muestras y la obtención de los difractogramas fue muy sencillo. Una pequeña cantidad de los óxidos metálicos con distintas composiciones de Ti, Si y Zr se colocó en un portamuestra de aluminio y se introdujo dentro del difractómetro. Una vez dentro del difractómetro, las muestras fueron analizadas con un voltaje en el ánodo de 35 kV y una corriente de 25 mA. Los difractogramas que permitieron verificar la estructura cristalina de los óxidos metálicos simples (Ti, Si y Zr) y mixtos (Ti:Si y Ti:Zr, con proporciones molares de 1:3, 1:1 y 3:1) se obtuvieron utilizando la geometría Bragg-Brentano y la radiación $K\alpha$ del Cu ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$).

6.6.3.3 Adsorción física de nitrógeno (BET)

La superficie específica, el diámetro y volumen total de poro de los óxidos metálicos con distintas composiciones de Ti, Si y Zr se determinaron aplicando el método BET, como se describe a continuación. Inicialmente, para eliminar la humedad y otros contaminantes presentes en la superficie de los óxidos, se llevó a cabo un proceso de desgasificación a 105°C con un flujo de N₂/He al 30% durante 2 horas. Una vez finalizado el proceso de desgasificación, una pequeña cantidad de los óxidos se pesó y se colocó en un portamuestra, que luego se ubicó dentro del puerto de análisis del equipo de adsorción de N₂. Las propiedades texturales de los óxidos metálicos con diferentes composiciones de Ti, Si y Zr se obtuvieron una vez que el N₂ (77 K) entró en contacto con la muestra y se calculó el volumen de gas N₂ adsorbido en su superficie en función de la presión relativa.

6.6.3.4 Producción del radionúclido padre ⁹⁹Mo

El radionúclido padre ⁹⁹Mo se obtuvo por la vía de activación neutrónica a través de la reacción nuclear ⁹⁸Mo(n,γ)⁹⁹Mo. Dicha ruta de producción consistió básicamente en la irradiación de la sal de molibdeno (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O, con una abundancia natural de ⁹⁸Mo del 24.14% durante 5 horas con un flujo de neutrones térmicos de ~1.6× 10¹² n cm⁻² s⁻¹. Una vez concluido el proceso de irradiación, la sal activada se disolvió en 23 mL de agua destilada y de ésta solución, se tomó una alícuota de 500 µL para realizar los experimentos de adsorción y una alícuota de 3 mL para cargar las columnas cromatográficas en los ensayos del generador.

6.6.3.5 Experimentos de adsorción

Los experimentos de adsorción se realizaron aplicando el método de equilibrio batch en función de la concentración de Mo(VI) y del pH de la solución a temperatura ambiente. Básicamente la metodología batch consistió en colocar suspensiones previamente cargadas con 0.1 g de cada óxido y 25 mL de NaCl al 0.9% bajo agitación continua durante 24 h a 8 rpm hasta alcanzar el equilibrio. Una vez que se alcanzó el equilibrio, para llevar a cabo los estudios en función de la concentración de Mo(VI) y del pH de la solución correspondientes, a las suspensiones se les adicionaron

diferentes volúmenes de la solución Na_2MoO_4 0.1M y los valores de pH se ajustaron utilizando una solución de NaOH 0.1M. Luego, se centrifugaron y se midió el pH de los sobrenadantes. Después de eso, las suspensiones se marcaron con una solución que contenía el trazador radiactivo ^{99}Mo y se sometieron a un nuevo proceso de agitación y centrifugación. Por último, se decantaron las suspensiones y se determinó el pH y la concentración de ^{99}Mo de la fase líquida remanente. El contenido de ^{99}Mo y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se verificó por espectrometría de rayos gamma. Para medir la actividad gamma del ^{99}Mo y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$, se tomaron alícuotas de 1 mL de la fase líquida y se midieron las cuentas por minuto a un pico de 181.1 y 140.5 keV respectivamente.

6.6.3.6 Desarrollo de un generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ a base de óxidos metálicos

Con el fin de simular el funcionamiento de un generador de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, columnas cromatográficas de 6.5×0.6 cm se acondicionaron utilizando los óxidos metálicos simples (Ti, Si y Zr) y mixtos (Ti:Si y Ti:Zr, con proporciones molares de 1:3, 1:1 y 3:1) previamente caracterizados, tal como se detalla a continuación.

En primer lugar, en el interior de las columnas se colocó una capa de vidrio poroso de 4 mm de espesor que sirvió como filtro y 0.15 g de un material inerte (Nylamid®) que actuó como medio de soporte para garantizar el adecuado flujo de las soluciones. Luego, las columnas fueron empacadas con 0.5 g de los óxidos de Ti-115, Zr-115 y Ti:Zr-115 (3:1) y se les añadió 10 mL de agua destilada con el propósito de hidratarlas. Una vez hidratadas las columnas, éstas se sellaron por ambos extremos con tapones de plástico, que luego fueron perforados con una aguja para la recolección de las muestras por goteo desde el extremo superior de la columna. Después, las columnas previamente empacadas con los óxidos de Ti-115, Zr-115 y Ti:Zr-115 (3:1) se pusieron en contacto con 50 mg de una solución que contenía Mo(VI) marcado con ^{99}Mo , es decir, mezclado con el radionúclido padre ^{99}Mo hasta que se alcanzó el equilibrio necesario para su saturación. Una vez alcanzado el equilibrio, las columnas se lavaron con 50 mL de agua destilada para remover las partículas finas. Tras un periodo de 24 horas para la acumulación del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, las columnas fueron eluidas con 50 ml de una

solución de NaCl al 0.9%. Por último, se tomaron alícuotas de 1 y 6 mL durante un período tres días para evaluar la eficiencia del generador.

6.7 Análisis de datos

Los resultados obtenidos de los experimentos de adsorción se expresaron en términos de capacidades de adsorción (q , mg/g), coeficientes de distribución (K_d , mL/g) y eficiencias de remoción de molibdeno (%) en función de la concentración inicial de Mo(VI) y del pH y fueron calculados utilizando las ecuaciones 14-16:

$$\% {}^{99}\text{Mo}_{\text{removal}} = \left(1 - \frac{A_f}{A_i}\right) (100)$$

Ec. 14

$$q_e = \frac{\% {}^{99}\text{Mo}_{\text{removal}}}{100} \left(\frac{C_0 V}{m}\right)$$

Ec. 15

$$K_d = \frac{\overline{\text{Mo}}}{\text{Mo}} = \left(\frac{A_0}{A_i} - 1\right) \left(\frac{V}{m}\right)$$

Ec. 16

donde A_i y A_f representan las actividades iniciales y finales de la solución sobrenadante (cpm), C_0 es la concentración inicial del ion molibdato en la solución, V el volumen de la solución, m la masa del óxido (g) y Mo (mol/L) y $\overline{\text{Mo}}$ (mol/g) son las concentraciones de molibdeno en la solución y en el sólido, respectivamente.

Para poder explicar el comportamiento de adsorción de Mo(VI) en los óxidos, los datos obtenidos de los experimentos de adsorción se analizaron utilizando los modelos de isothermas de adsorción de Langmuir y Freundlich. El ajuste de los datos experimentales y el cálculo de los parámetros de equilibrio de adsorción de ${}^{99}\text{Mo}$ sobre los óxidos se llevaron a cabo con el software OriginPro 8.1, empleando el modelo de

regresión lineal. El estudio del mecanismo de adsorción de Mo(VI) en los óxidos se efectuó aplicando el modelo de capacitancia constante (CCM) con el software FITEQL 4.0. Todos los experimentos se realizaron por duplicado y fueron analizados estadísticamente con el paquete IBM SPSS utilizando la prueba t-student para muestras pareadas con un nivel de significancia del 5% (0.05).

6.8 Aspectos éticos

En esta investigación de ciencias básicas se utilizó un enfoque experimental que excluyó la participación de seres humanos. Todos los materiales radiactivos utilizados en las pruebas experimentales fueron manipulados, producidos y almacenados conforme a la norma de seguridad e higiene vigente: NOM-012-STPS-1999. La clasificación de los desechos radioactivos se efectuó de acuerdo con la norma: NOM-004-NUCL1994, y se cumplieron todas las indicaciones y requerimientos establecidos por las instalaciones de tratamiento y acondicionamiento de desechos radiactivos estipulados en la NOM-36-NUCL-2001.

7. Resultados

7.1 Artículo publicado

7.1.1 Título del artículo publicado

Comparison of the sorption behavior of ^{99}Mo by Ti-, Si-, Ti-Si-xerogels and commercial sorbents

N. Moreno-Gil,^{1,2} V. E. Badillo-Almaraz,^{1,*} R. Pérez-Hernández,¹ C. López-Reyes,¹
K. Isaac-Olivé²

¹ Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Carr. México-Toluca S/N (km 36.5), La Marquesa, 52750 Ocoyoacac, Estado de México, México.

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Tollocan, Jesús Carranza S/N, 50180 Toluca, Estado de México, México.

*Verónica E. Badillo-Almaraz, corresponding author

Email: veronica.badillo@inin.gob.mx

Tel/Fax: +52(55) 5329 7200 ext. 12000

7.1.2 Página frontal del manuscrito

Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry (2021) 328:679–690
https://doi.org/10.1007/s10967-021-07663-6



Comparison of the sorption behavior of ^{99}Mo by Ti-, Si-, Ti-Si-xerogels and commercial sorbents

N. Moreno-Gil^{1,2} · V. E. Badillo-Almaraz¹ · R. Pérez-Hernández¹ · C. López-Reyes¹ · K. Issac-Olivé²

Received: 20 January 2021 / Accepted: 25 February 2021 / Published online: 11 March 2021
© Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2021

Abstract

Single and binary titanium and silicon xerogels were prepared to evaluate and compare their sorption performance with commercial sorbents (Al_2O_3 and TiO_2) used for the $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ separation, under neutral pH and room temperature conditions. Molybdenum sorption capacities were determined by batch equilibrium systems using Mo(VI) solutions labelled with ^{99}Mo radiotracer. Ti-xerogel showed the highest ^{99}Mo distribution coefficient and sorption capacity, while Si-xerogel exerted null affinity. Binary xerogels and reference sorbents showed similar capacities. Additionally, Ti-xerogel, after a heating process, drastically decreased its sorption capacity. Finally, a molybdenum sorption mechanism was studied.

Keywords Xerogel · Titanium · Silicon · Mo-99 · Tc-99 m · Radiotracers

Introduction

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ is considered the gold standard of radionuclides in diagnostic nuclear medicine. The primary gamma rays emitted by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ have an energy of 140 keV [1], which is sufficient for clinical imaging. Worldwide, this radionuclide is used in approximately 85% of nuclear imaging procedures (IAEA, 2013), and numerous $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -based radiopharmaceutical compounds have been developed for their use in Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), mainly for myocardial perfusion and bone metastasis imaging studies [2]. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is the daughter radionuclide of ^{99}Mo with a half-life of 6.01 h and decays to stable ^{99}Tc [1]. It is found in the form of pertechnetate ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$), specifically, in its sodium salt ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) obtained from a $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator, which retains the parent radionuclide, ^{99}Mo , while the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is eluted.

There are two principal ways in which the parent radionuclide of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is produced: (a) as a by-product of nuclear

fission of uranium-235, resulting in the generation of ^{99}Mo with high specific activity ($> 10\,000\text{ Ci}$), and (b) via direct irradiation of ^{98}Mo , generating ^{99}Mo with low specific activity ($\sim 1\text{ Ci}$). Regarding the second route, ^{99}Mo is obtained by the (n, γ) reaction of natural molybdenum, which requires intense neutron sources to generate sufficient amounts of ^{99}Mo , due to the small thermal neutron activation cross-section of natural molybdenum [3]. This neutron activation reaction could be carried out in research nuclear reactors.

The availability of the $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators is directly related to the capacity production of ^{99}Mo . The supply of high specific activity ^{99}Mo , from which most of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals are prepared worldwide, is provided by five nuclear reactors located in Canada, Europe and South Africa [4]. However, the recent global shortage of ^{99}Mo , due to technical difficulties, maintenance, and the cease of operations, has increased the interest to develop alternative technologies based on low specific activity ^{99}Mo .

In contrast to the fission process, the loading of low specific activity ^{99}Mo into a traditional alumina column would need a considerably larger column in order to obtain the same activity required for a given diagnostic medical procedure [5], due to the fact that alumina can only sorb a limited amount of ^{99}Mo (2–20 mg g⁻¹ of alumina) [3, 6]. However, these limitations can be overcome by the use of materials with higher ^{99}Mo sorption capacities than the conventional alumina columns of the $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators.

✉ V. E. Badillo-Almaraz
veronica.badillo@inia.gob.mx

¹ Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares,
Carr. México-Toluca S/N (km 36.5), La Marquesa,
52750 Ocoyoacac, Estado de México, México

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Toluca, Jesús Carranza S/N, 50180 Toluca, Estado de México, México

7.2 Artículo publicado

7.2.1 Título del artículo publicado

Sorption behavior of low specific activity ^{99}Mo on Ti- and Zr- xerogels as an alternative to fission-based $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators

Nancy Moreno-Gil^{1,2}, Verónica E. Badillo-Almaraz^{1,*}, Raúl Pérez-Hernández¹, Miguel A. Camacho-López²,
Keila Issac Olivé²

¹ Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Carr. México-Toluca S/N (km 36.5), 52750 La Marquesa Ocoyoacac, Estado de México

² Universidad Autónoma del Estado de México, Instituto Literario No.100, 50000 Centro Toluca, Estado de México, México

*Verónica E. Badillo-Almaraz, corresponding author

Email: veronica.badillo@inin.gob.mx

Tel/Fax: +52(55) 5329 7200 ext. 12000

7.2.2 Página frontal del manuscrito

Sorption behavior of low specific activity ^{99}Mo on Ti- and Zr-xerogels as an alternative to fission-based $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

[Click here to access/download;Manuscript;01 Manuscript.docx](#) 

^{99}Mo sorption by Ti, Zr oxides for radionuclide generators

Sorption behavior of low specific activity ^{99}Mo on Ti- and Zr-xerogels as an alternative to fission-based $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators

Nancy Moreno-Gil^{1,2}, Verónica E. Badillo-Almaraz^{1,*}, Raúl Pérez-Hernández¹, Miguel A. Camacho-López², Keila Issac-Olivé²

¹Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Carr. México-Toluca S/N (km 36.5), 52750 La Marquesa Ocoyoacac, Estado de México, Mexico

²Universidad Autónoma del Estado de México, Instituto Literario No.100, 50000 Centro Toluca, Estado de México, Mexico

Received; accepted

Abstract: In order to contribute to the sufficient supply of clinical $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (VII), the sorption behavior of neutron-produced ^{99}Mo (VI) was investigated on synthesized single and binary Ti and Zr xerogels treated at different temperatures, under normal operating conditions. Materials were prepared by the sol-gel method and characterized by several techniques. Sorption batch systems were performed using ^{99}Mo radiotracer to determine the metallic affinity as a function of pH, and a methodology was developed in order to obtain the maximum capacities by surface saturation, where the Ti-388, TiZr-388 (3:1) and Zr-388 samples showed the most noteworthy sorption behaviors (33.1 ± 0.34 mg/g at pH ~6.0, 31.7 ± 0.27 mg/g at pH ~6.5, and 23.5 ± 0.61 mg/g at pH ~6.8, respectively). The molybdenum-99 sorption behavior was also studied by fitting to the Freundlich and Langmuir models, and all xerogels could be described as heterogeneous materials with favorable ^{99}Mo sorption properties. Finally, preliminary studies of clinical-scale $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators were performed, the results revealed the next maximum $^{99\text{m}}\text{Tc}$ elution yield order Ti-388 (89.6 %) > TiZr-388 (3:1) (86.7 %) > Zr-388 (77.7 %).

Keywords: zirconium; titanium; xerogel; radionuclide generator; radiotracer

* Corresponding author:

Verónica E. Badillo-Almaraz
Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Carr.
México-Toluca S/N (km 36.5), 52750 La Marquesa
Ocoyoacac, Estado de México, Mexico
(e-mail:veronica.badillo@inin.gob.mx)

Author	Title	File Name	Date	Page
Nancy Moreno-Gil ^{1,2} , Verónica E. Badillo- Almaraz*, Raúl Pérez- Hernández ¹ , Miguel A. Camacho-López ² , Keila Issac-Olivé ²	Sorption behavior of low specific activity ^{99}Mo on Ti- and Zr-xerogels as an alternative to fission-based $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators	01 Manuscript	18.08.2023	1 (22)

8. Discusión general

En el presente trabajo de investigación se evaluó el potencial de varios materiales como adsorbentes de ^{99}Mo de baja actividad específica para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ destinados a aplicaciones médicas. Se estudiaron óxidos metálicos simples a base de Ti, Si y Zr y óxidos metálicos mixtos Ti:Si y Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1). Los óxidos metálicos simples y mixtos, fueron preparados por el método sol-gel a diferentes temperaturas (100, 105, 115, 220 y 550 °C). La afinidad y el comportamiento de adsorción del ^{99}Mo de baja actividad específica sobre los diferentes óxidos se estudiaron a pH neutro y temperatura ambiente. Los resultados obtenidos se compararon con los de los adsorbentes comerciales de referencia Al_2O_3 y TiO_2 . El interés por estudiar estos materiales se debe a que no son tóxicos, son estables térmica y químicamente, son resistentes a la radiación, presentan una alta afinidad por el molibdeno y su síntesis es sencilla y económica.

Los resultados experimentales demostraron que el método de síntesis reportado en este trabajo de investigación fue sencillo y apropiado para la obtención de los óxidos metálicos simples a base de Ti, Si y Zr y los óxidos metálicos mixtos Ti:Si y Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1) y a diferentes temperaturas (100, 105, 115, 220 y 550 °C). Como resultado se obtuvieron óxidos amorfos y mesoporosos, conformados principalmente por partículas esféricas que formaban agregados irregulares cuyo tamaño aumentaba dependiendo de factores como el tratamiento térmico, la proporción molar y el tipo de especie metálica presente en las muestras. En general, los resultados de los análisis BET revelaron que todos los óxidos preparados presentaron valores de superficie específica superiores a los de los adsorbentes comerciales de referencia Al_2O_3 y TiO_2 . Esto sugiere que el método sol-gel es una técnica química efectiva para la síntesis de materiales a base de óxidos metálicos con alta superficie específica, principal atributo que debe poseer un material adsorbente.

Los experimentos batch realizados en función de la concentración de Mo(VI) y del pH de la solución mostraron que los óxidos de Ti-100, Ti-115, Zr-115, y Ti:Zr-115 (3:1) exhibieron los valores de K_d y de capacidad de adsorción de ^{99}Mo más altos en comparación con los alcanzados por los óxidos de Si (cuyo coeficiente K_d fue nulo), Ti:Si-100 (1:1 y 3:1), Ti:Zr-105 (1:3, 1:1 y 3:1) y Ti:Zr-115 (1:3 y 1:1). Los elevados valores de K_d que se observaron en estos óxidos son un indicio de que estos materiales pueden retener fuertemente los iones molibdeno y que, por tanto, no es posible eluirlos con una solución de NaCl al 0.9%. A diferencia de ello, los bajos valores de K_d observados para el ^{99m}Tc revelaron que éste puede eluirse fácilmente usando una solución de NaCl al 0.9%, puesto que los óxidos presentaron poca afinidad por los iones pertecnetato. Esto demuestra la capacidad potencial de los óxidos de Ti-100, Ti-115, Zr-115, y Ti:Zr-115 (3:1) de separar el radionúclido ^{99m}Tc de su producto de decaimiento ^{99}Mo usando una solución de NaCl al 0.9% a un pH casi neutro, lo que supone una condición muy favorable para su posterior preparación farmacéutica. En términos generales, la capacidad máxima de adsorción de ^{99}Mo observada en los materiales estudiados presentó el siguiente orden: Ti-100 > Ti-115 > Zr-115, Ti:Zr-115 (3:1) >> Al_2O_3 > TiO_2 . Este análisis muestra que el método empleado proporciona una separación química eficiente del par de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, con una clara preferencia por la retención del radionúclido padre Mo(VI), y una eficiente elución del radionúclido hijo ^{99m}Tc . Esta característica resulta muy beneficiosa a la hora de empacar las columnas del generador ya que posibilita la obtención de ^{99m}Tc con alta concentración radiactiva en el eluato.

En lo referente a la baja capacidad de adsorción que se observó en los óxidos de Si y Ti:Si (1:1 y 3:1) está pudo atribuirse a dos causas: a que los óxidos de Si presentan una afinidad prácticamente nula por el ^{99}Mo (según su coeficiente de distribución K_d) y a su baja superficie específica, ya que ésta se relaciona directamente con este parámetro. Por otro lado, los estudios realizados sobre los óxidos-Ti y Ti:Zr (1:3, 1:1 y 3:1) en función de la temperatura demostraron que altas temperaturas afectan de forma negativa las propiedades texturales del material, disminuyendo su capacidad de

adsorción de molibdeno, mientras que, con cambios moderados de temperatura, la adsorción de ^{99}Mo se ve favorecida.

El análisis realizado acerca del mecanismo de adsorción de los iones molibdato sobre los óxidos Ti-100, Ti-115, Zr-115, y Ti:Zr-115 (3:1) reveló que la principal especie asociada al proceso de adsorción a los valores de pH investigados fue la MoO_4^{2-} y que la retención de molibdeno podría describirse como un proceso de intercambio iónico. Por otra parte, los valores R^2 obtenidos al ajustar los datos experimentales a los modelos de Langmuir y Freundlich mostraron que las isotermas de adsorción de Mo(VI) de los óxidos son más consistentes con el modelo de Freundlich. Los valores $1/n$ entre 0.1 y 1.0 indican que, bajo las condiciones experimentales estudiadas, la adsorción de ^{99}Mo resulta favorable y se produce en forma de multicapas sobre una superficie heterogénea.

Según las desviaciones estándar obtenidas de las pruebas preliminares de adsorción de ^{99}Mo sobre las columnas cromatográficas empacadas de los óxidos Ti-115, Zr-115 y Ti:Zr-115 (3:1) a pH casi neutro y temperatura ambiente se detectaron altas concentraciones de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sin detección del radionúclido ^{99}Mo en las soluciones eluídas. En cuanto al rendimiento de elución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, éste mostró el siguiente orden Ti-115 (89,6 %) > Ti:Zr-115 (3:1) (86,7 %) > Zr-115 (77,7 %). Los eluatos obtenidos en todos los casos fueron claros y presentaron valores de pH dentro de los límites recomendados por las farmacopeas.

Los resultados experimentales obtenidos de las pruebas realizadas confirman la eficacia del método de separación implementado en este trabajo de investigación y demuestran que los materiales preparados, especialmente los óxidos de titanio, presentan las características morfológicas, tamaño de partícula, parámetros texturales y la afinidad más óptimas para la adsorción eficaz del radionúclido ^{99}Mo y la elución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con NaCl al 0.9% a temperatura ambiente y pH casi neutro. Por lo tanto, estos materiales podrían ser de gran utilidad en la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, que empleen ^{99}Mo de baja actividad específica, procedente de la reacción $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$.

9. Conclusiones generales

En el presente trabajo de investigación se evaluó el potencial de varios materiales como adsorbentes de ^{99}Mo de baja actividad específica para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ de uso médico. Se estudiaron óxidos metálicos simples a base de Ti, Si y Zr y óxidos metálicos mixtos Ti:Si y Ti:Zr con distintas proporciones molares (1:3, 1:1 y 3:1). Los óxidos metálicos simples y mixtos, fueron preparados por el método sol-gel, a diferentes temperaturas (100, 105, 115, 220 y 550 °C) y bajo condiciones de operación normales. En particular, los óxidos metálicos a base de titanio, preparados por el método sol-gel, se pueden considerar como potenciales materiales adsorbentes para la fabricación de generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ destinados a uso clínico que empleen la activación neutrónica de $^{98}\text{Mo}(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$ como ruta de producción del ^{99}Mo . Esto se debe a que estos materiales presentan las ventajas de un procedimiento de síntesis sencillo y de bajo costo, poseen las propiedades físico-químicas y texturales, como una morfología, tamaño de partícula, superficie específica y afinidad más óptimas para la separación química eficiente del par de radionúclidos $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilizando NaCl al 0.9% a temperatura ambiente y pH casi neutro. Además, exhiben una capacidad de adsorción de ^{99}Mo mayor que la de los adsorbentes comerciales de referencia Al_2O_3 (2-20 mg/g) y TiO_2 (6 mg/g y un buen rendimiento de elución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (89.6%). Con respecto a los eluatos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ obtenidos estos fueron claros y presentaron valores de pH dentro de los límites recomendados por las farmacopeas.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente, es evidente el gran valor de la metodología aquí presentada, ya que no sólo podría proporcionar materiales útiles en la fabricación de los sistemas generadores $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ que emplean ^{99}Mo de baja actividad específica, sino que además podría garantizar la disponibilidad del radionúclido $^{99\text{m}}\text{Tc}$, recurso vital para la medicina nuclear, especialmente en los países como México que no cuentan con la tecnología necesaria para producir ^{99}Mo vía fisión del ^{235}U .

10. Bibliohemerografía utilizada

1. Walker, J., Halliday, D.; Resnick, R. (2010). Fundamentals of physics. Jearl Walker Cleveland State University.
2. Cember, H., Johnson, T. E. (2009). Introduction to Health Physics. Department of Environmental and Radiological Health Sciences. Mc Graw Hill Medical.
3. Cherry, S. R., Sorenson, J. A., Phelps, M. E. (2012). Physics in nuclear medicine. Elsevier Saunders.
4. Illanes, L., Etcheverry, M. E. (2016). Física de la medicina nuclear: Introducción al control y verificación de los equipos. Una guía práctica. Universidad Nacional de la Plata.
5. INBIB. (2022). Medicina Nuclear. <https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/2022-05/Fact-Sheet-Medicina-Nuclear.pdf>
6. Calzada, V., Cerecetto, H. (2019). Una introducción a la Química Nuclear. Universidad de la República. Comisión Sectorial de Enseñanza.
7. Pillai, M. R. A., Dash, A., Knapp, F. F. (2016). Radionuclide generators: A ready source diagnostic and therapeutic radionuclides for nuclear medicine applications. Radiopharmaceuticals Applications: Insights and Future, 63-118.
8. Chakravarty, R., Dash, A. (2014). Nanomaterial-based adsorbents: the prospect of developing new generation radionuclide generators to meet future research and clinical demands. J Radioanal Nucl Chem, 299, 741-757.
9. Cherry, S. R., Sorenson, J. A., Phelps, M. E. (2012). Physics in nuclear medicine. Elsevier Saunders.
10. Montero de Espinosa, G. (1993). Control de calidad de generadores de Molibdeno-99/Tecnecio-99m de columna seca. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid.
11. Gómez, J. L. (2018). Radiofarmacia.pdf. [978-84-694-4632-4](#)
12. Chain, Y., Illanes, L. (2015). Radiofármacos en medicina nuclear. Fundamentos y aplicación clínica. Universidad Nacional de la Plata.
13. Obaya, A., López, J., Vargas, Y. M., Camacho, O. (2016). Producción de radiofármacos para tomografía por emisión de positrones (PET) y su aplicación en el diagnóstico de diversas enfermedades. Educación Química, 27, 292-299.

14. Lyra, M., Charalambatou, P., Roussou, E., Fytros, S., Baka, I. (2011). Alternative production methods to face global molybdenum-99 supply shortage. *Hell J Nucl Med*, 14(1), 49-55.
15. Filzen, L. M., Ellingson, L. R., Paulsen, A. M., Hung, J. C. (2017). Potential ways to address shortage situations of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$. *J Nucl Med Technol*, 45(1).
16. Archilla, D. (2015). El problema del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en medicina nuclear. https://www.academia.edu/14844691/El_problema_del_Tecnecio_en_medicina_nuclear
17. Ponsard B. (2010). Mo-99 supply issues: status report and lessons learned. European Nuclear Society. <https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/CME-Archive/2011/CME-4/2011-CME4-Pres2-OP145.pdf>
18. Naafs, M. (2018). The global impact of the Mo-99 shortage. *Biomed J Sci & Tech Res*, 4(5).
19. TRIUMF. (2008). Making medical isotopes: report of the task force on alternatives for medical-isotope production. University of British Columbia <https://www.triumf.ca/sites/default/files/Making-Medical-Isotopes-PREPUB.pdf>
20. Bader, T. (2017). Production of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ via photoneutron reaction using natural molybdenum. [Master thesis]. Texas A&M University.
21. Beaver, J. E., Hupf, H. B. (1971). Production of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ on a medical cyclotron: feasibility study. *J Nucl Med*, 12(11), 739-741.
22. Starovoitova, V. N., Tchelidze, L., Wells, D. P. (2014). Production of medical radioisotopes with linear accelerators. *Appl Radiat Isot*, 85, 39-44.
23. Guirado, I. (2019). Evaluación y optimización de irradiadores para fabricar Mo-99. [Tesis de Licenciatura]. Universidad Nacional de Cuyo.
24. Saptiama, I., Lestari, E., Sarmini, E., Lubis, H., Marlina and Mutalib, A. (2016). Development of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator system for production of medical radionuclide $^{99\text{m}}\text{Tc}$ using a neutron-activated ^{99}Mo and zirconium based material (ZBM) as its adsorbent. *Atom Ind J*, 42(3), 115-121.
25. Schmets, A. J. M., Nahar, S. N., Scarpas, A. (2015, January 11-16). Determining trace-elements in bitumen by neutron activation analysis.[poster]. Transportation Research Board 94th Annual Meeting, Washington D. C. [10.13140/2.1.2222.9280](https://doi.org/10.13140/2.1.2222.9280).

26. Risovany, V. D., Rotmanov, K. V., Maslakov, G. I., Goncharenko, Y. D., Shimansky, G. A., Zvir, A. I., Smirnova, I. M., Kuchkina, I. N. (2012). Molybdenum carbide nano-powder for production of Mo-99 radionuclides. J Nucl Sci Technol, 2, 58-63.
27. IAEA. (2013). Non-heu production technologies for molybdenum-99 and technetium-99m. International Atomic Energy Agency, Vienna. [978-92-0-137710-4](#).
28. Hasan, S., Prelas, M. A. (2020). Molybdenum-99 production pathways and the sorbents for $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator systems using (n, γ) ^{99}Mo : a review. SN Appl Sci, 2, 1782.
29. Awaludin, R., Gunawan, A. H., Lubis, H., Herlina, S., Mutalib, A., Kimura, A., Tsuchiya, K., Tanase, M., Ishihara, M. (2014). Mechanism of ^{99}Mo adsorption and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ elution from zirconium-based material in $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator column using neutron-irradiated natural molybdenum. J Radioanal Nucl Chem, 303, 1481-1483.
30. Lee, J. S., Han, H. S., Park, U. I., Son, J. K., Shin, H. Y., Hong, S. B., Jang, D. K.M., Lee S. J. (2010). Adsorbent for radioisotopes, preparation method thereof, and radioisotope generators using the same, US 2010/0248955, United State patent application publication.
31. Rodríguez, Y. (2007). Estudio preliminar de la adsorción de los iones Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} utilizando como adsorbentes ceniza de bagazo de caña y arcilla natural. [Tesis de licenciatura]. Universidad Central “Martha Abreu” de las Villas, Santa Clara.
32. Tubert, I., Talanquer, V. (1997). Sobre adsorción. Educación Química, 8(4). <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.1997.4.66595>
33. Adsorción.(s.f.). <https://biblus.us.es/bibing/proyectos/abreproy/70358/fichero/CAPITULO2.pdf>
34. Andrade, G. (2007). Activación y caracterización de materiales nanoestructurados (CN_x y CST): remoción de cadmio. [Tesis de maestria]. Instituto potosino de investigación científica y tecnológica, A. C, San Luis Potosí.
35. Musah, M., Azeh, Y., Mathew, J. T., Umar, M. T., Abdulhamid, Z., Muhammad. A. I. (2022). Adsorption kinetics and isotherm models: A Review. Ca Jo ST, 1, 20-26.
36. Ehiomogue, P., Ahuchaogu, I. I., Ahaneku, I. E. (2021). Review of adsorption isotherms models. Acta technica corviniensis- bulletin of engineering, 16(4), 87-96.

37. Román, G. E. (2021). Estudio computacional de la estructura y reactividad de materiales porosos y su interacción con moléculas de interés farmacéutico. [Tesis de doctorado]. Universidad Nacional del Sur, Argentina.
38. Pau, J. (1994). Equilibrio de adsorción de mezclas gaseosas en tamices moleculares. [Tesis de doctorado]. Universidad Complutense de Madrid.
39. Dash, A., Knapp, F. F. (Russ)., Pillai, M. R. A. (2013). $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ separation: An assessment of technology options. *Nucl Med Biol*, 40, 167-176.
40. Berenguer, R. (2011). Aplicación de los métodos electroquímicos a la optimización de materiales carbonosos. *Boletín del grupo español del carbón*, 22, 2-7. <https://digital.csic.es/handle/10261/84363>
41. Kaushal, A. (2023). Regeneration study of adsorbents loaded with zinc metal ions from contaminated water. *Int J Hydro*, 7(5), 189-192.
42. Bakar, A. V., Bolan, N., Hoang, S. A., Sooriyakumar, P., Kumar, M., Singh, L., Jasemizad, T., Padhye, L. P., Singh, G., Vinu, A., Sarkar, B., Kirkham, M. B., Rinklebe, J., Wang, S., Wang, H., Balasubramanian, R., Siddique, K. H.M. (2022). Recovery, regeneration and sustainable management of spent adsorbents from wastewater treatment streams: A review. *Sci Total Environ*, 822.
43. Sharma, M., Pathak, M., Kapoor, P. N. (2018). The sol-gel method: pathway to ultrapure and homogeneous mixed metal oxide nanoparticles. *Asian J Chem*, 30(7), 1405-1412.
44. Bokov, D., Turki, A., Chupradit, S., Suksatan, W., Javed, M., Shewael, I. H, Valiev, G. H., Kianfa, E. (2021). Nanomaterial by sol-gel method: synthesis and application. *Adv Mater Sci Eng*, 2021, 21.
45. Rojas, M. L. (2015). Diseño y síntesis de materiales “a medida” mediante el método sol-gel. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid.
46. El proceso sol-gel. (s.f.). <https://librosaccesoabierto.uptc.edu.co/index.php/editorial-uptc/catalog/download/104/131/3315?inline=1>
47. Costa, L., Costa, F. (2007). Método de preparación de aerogeles. Numero de patente 2283785. España.
48. Hernández, J. (2012). Desarrollo de materiales nanoestructurados “dioxido de titanio dopado con oro (Au/TiO₂)” para la descomposición de monóxido de nitrógeno y

metilterbutileter, en sistemas fotocatalíticos. [Tesis de Doctorado]. Centro de investigación en materiales avanzados, Chihuahua.

49. Pérez, R. (2005). Estudio de las propiedades catalíticas del Pt soportado en $\text{ZrO}_2\text{-TiO}_2$ para la eliminación del óxido nítrico. [Tesis de Doctorado]. Universidad Autónoma del Estado de México.

50. Villegas, A. (2000). Análisis de las reacciones de hidrólisis y condensación en muestras de sílica xerogeles usando espectroscopía infrarroja. *Rev Mex Fis*, 46(6), 593-597.

51. Pavón, A. (2017). Puesta a punto de un sistema de secado supercrítico para la obtención de aerogeles. [Tesis de Licenciatura]. Universidad de Sevilla.

52. Pascuta, M. S., Varvara, R. A., Teleky, B. E., Szabo, K., Plamada, D., Nemes, S. A., Mitrea, L., Martău, G. A., Ciont, C., Călinoiu, L. F., Barta, G., Vodnar, D. C. (2022). Polysaccharide-based edible gels as functional ingredients: characterization, applicability, and human health benefits. *Gels*, 8(524), 2-5.

53. Takahashi, S., Shikata, E., Amano, H. (1970). Studies on fundamental properties of alumina adsorbent for radioisotope production. *J Nucl Sci Technol*, 7(3), 130-136.

54. Cano, R. (2018). Procesado, fabricación, caracterización microestructural y mecánica de composites de alúmina y de composites de zircona reforzados con óxido de grafeno y con nanofibras de carbono. [Tesis de Doctorado]. Universidad de Sevilla.

55. Virafuentes, H. J. (2017). Síntesis de Al_2O_3 y estudio de la señal TL inducida por radiación gamma. [Tesis de Licenciatura]. Tecnológico de Estudios Superiores de Jocotitlán.

56. Guedes, C. C., Otubo, L. (2015). Materials for $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators columns. *Adv Eng Res*, 10, 143-152.

57. Chattopadhyay, S., Kanti, M. (2008). A novel technique for the effective concentration of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from a large alumina column loaded with low specific-activity (n, γ)-produced ^{99}Mo . *Appl Radiat Isot*, 66, 1295-1299.

58. Hussain, T., Ahmad, M., Hina, S., Hussain, I., Yousaf, M., Ahmad, I., Rasool, N., Zubair, M., Raza, A., Fawad, A. (2012). Concentration of medically interesting $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetate for diagnostic radiopharmaceuticals. *J Chem Soc Pak*, 34(2), 473-478.

59. Chakravarty, R., Ram, R., Mishra, R., Sen, D., Mazumder, S., Pillai, M. R. A., Dash, A. (2013). Mesoporous alumina (MA) based double column approach for development of a clinical scale $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator using (n, γ) ^{99}Mo : an enticing application of nanomaterial. *Ind Eng Chem Res*, 52(33), 11673-11684.
60. Nawar, M. F., El-Daoushy, A. F., Ashry, A., Türler, A. (2022). Developing a chromatographic $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator based on mesoporous alumina for industrial radiotracer applications: a potential new generation sorbent for using low-specific-activity ^{99}Mo . *Molecules*, 27(5667), 1-17.
61. Saptiama, I., Valentino, Y., Yuliarto, B., Kumada, H., Tsuchiya, K., Fujita, Y., Malgras, V., Fukumitsu, N., Sakae, T., Hatano, K., Ariga, K., Sugahara, Y., Yamauchi, Y. (2019). Biomolecule-assisted synthesis of hierarchical multilayered boehmite and alumina nanosheets for enhanced molybdenuma. *Chem Eur J*, 1-14.
62. Saptiama, I., Valentino, Y., Suzuki, Y., Tsuchiya, K., Fukumitsu, N., Sakae, T., Kim, J., Kang, Y. M., Ariga, K., Yamauchi, Y. (2018). Template-free fabrication of mesoporous alumina nanospheres using post-synthesis water-ethanol treatment of monodispersed aluminium glycerate nanospheres for molybdenum adsorption. *Small*, 14(21).
63. Denkova, A. G., Terpstra, B. E., Steinbach, O. M., Dam, Jt., Wolterbeek, H. T. (2013). Adsorption of molybdenum on mesoporous aluminum oxides for potential application in nuclear medicine. *Sep Sci Technol*, 48(9), 1331-1338.
64. Serrano, J., Granados, F. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator with hydrated MnO_2 as adsorbent of ^{99}Mo . *J Radioanal Nucl Chem*, 254(3), 625-628.
65. Salehi, H., Mollarazi, E., Abbasi, H., Zoghi, M. A new $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator using cerium (IV) oxide as an adsorbent for ^{99}Mo . *J Phys Theor Chem IAU Iran*, 4(4), 245-249.
66. Bagheri, S., Mohd, Z. A., Termeh, A., Abdul, S. B. (2015). Progress on mesoporous titanium dioxide: synthesis, modification and applications. *Micropor Mesopor Mat*, 218, 206-222.
67. Paris, J., Dierickx, T., Vanwolleghem, P., Host, V., Dierick, S. (2018). US patent No 2018/0233243 Al radioisotope generator having a stationary phase comprising titanium oxide. U.S. Patent and Trademark Ofce, Washington, DC.

68. Saptiama, I., Marlina, Sarmini, E., Herlina, Sriyono, Abidin, Setiawan, H., Kadarisman, Lubis, H., Mutalib, A. (2015). The use of sodium hypochlorite solution for $(n, \gamma)^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator based on zirconium-based material (ZBM). *Atom Ind*, 41(2), 103-109.
69. Saptiama, I., Lestari, E., Sarmini, E., Lubis, H., Marlina, Mutalib, A. (2016). Development of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator system for production of medical radionuclide $^{99\text{m}}\text{Tc}$ using a neutron-activated ^{99}Mo and zirconium based material (ZBM) as its adsorbent. *Atom Ind J*, 42(3), 115-121.
70. Solomon, A. (2019). Synthesis, modification, applications and challenges of titanium dioxide nanoparticles. *Res J Nanosci Eng*, 3(14), 10-22.
71. Das, R., Ambardekar, V., Pratim, P. (2021). Titanium dioxide and its applications in mechanical, electrical, optical and biomedical fields. <https://openresearchlibrary.org/content/f064533b-004b-4a3a-b2c9-b3fde90daf49>.
72. Qazi, Q. M., Mushtaq, A. (2011). Preparation and evaluation of hydrous titanium oxide as a high affinity adsorbent for molybdenum (^{99}Mo) and its potential for use in $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generators. *Radiochim Acta*, 99, 231-235.
73. Mushtaq, A., Mansoor, M. S., Karim, H. M. A., Khan, M. A. (1991). Hydrated titanium dioxide as an adsorbent for ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$. *J Radioanal Nucl Chem*, 147(2), 257-261.
74. Chakravarty, R., Shukla, R., Gandhi, S., Ram, R., Dash, A., Venkatesh, M., Tyagi, A. K. (2008). Polymer embedded nanocrystalline Titania sorbent for ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator. *J Nanosci Nanotechnol*, 8, 4447-4452.
75. Paris, J., Dierickx, T., Vanwolleghem, P., Host, V., Dierick, S. (2018). US Patent No 2018/0233243 A1 radioisotope generator having a stationary phase comprising titanium oxide. U.S. Patent and Trademark Office, Washington, DC.
76. Andrade, M. L., Cabello, C. J., Ávila, C. A. (2019). Dióxido de zirconio: alternativas de síntesis y aplicaciones biomédicas. *CienciaUAT*, 14(1), 18-30.
77. M. Basheer Al-Naib, U. (2023). Introductory chapter: introduction to zirconia ceramic-a versatile and durable material with a wide range of applications. IntechOpen. [10.5772/intechopen.11302](https://doi.org/10.5772/intechopen.11302).

78. Tanase, M., Tatenuma, K., Ishikawa, K., Kurosawa, K., Nishino, M., Hasegawa, Y. (1997). A ^{99m}Tc generator using a new organic polymer adsorbent for $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}$. *Appl Radiat Isot*, 48(5), 607-611.
79. Van, Le., Ngoc, P., Hong, T., Thi, N., Cong, N., Cam, V. T., Van, B. (2003). Procedure for the production of PZC based chromatographic Tc-99m generator to be available for clinical application. The annual report for 2003, VAEC, 101-110.
80. Awaludin, R., Herlina, S. (2010). Sintesis dan karakterisasi penyerap molibdenum berkapasitas tinggi untuk generator $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, *J Radioisotopes Radiopharm*, 13(1), 23-32.
81. Saptiama, I., Marlina, Sarmini, E., Herlina, Sriyono, Abidin, Setiawan, H., Kadarisman, Lubis, H., Mutalib, A. (2015). The use of sodium hypochlorite solution for $(n,\gamma)^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator based on Zirconium-Based Material (ZMB). *Atom Ind*, 41(2), 103-109.
82. Chakravarty, R., Shukla, R., Ram, R., Tyagi, A. K., Dash, A., Venkatesh, M. (2010). Practicality of tetragonal nano-zirconia as a prospective sorbent in the preparation of $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator for biomedical applications. *Chromatographia*, 72(9/10).
83. Peña, J., Cardona, E., Rios, L. (2008). Síntesis de óxidos de silicio de alta área superficial y porosidad empleando el método sol-gel en presencia de glicerol y monoestearato de glicerilo como estructurantes. *Dyna*, 156, 207-216.
84. Le, V. S., Le, M. K. (2018). Multifunctional sorbent materials and uses thereof, US Patent No. 10,058,843 B2.
85. Saptiama, I., Kaneti, Y. V., Oveisi, H., Suzuki, Y., Tsuchiya, K., Takai, K., Sakae, T., Pradhan, S., Hossain, Md. S. A., Fukumitsu, N., Ariga, K., Yamauchi, Y. (2018). Molybdenum adsorption properties of alumina-embedded mesoporous silica for medical radioisotope production. *Bull Chem Soc Jpn*, 91, 195-200.
86. Moret, J. L. T. M., Alkemade, J., Upcraft, T. M., Oehlke, E., Ommen, J. R van., Denkova, A. G. (2020). The application of atomic layer deposition in the production of sorbents for $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generator. *Appl Radiat Isotopes*, 64(09266).