

Comisión
Nacional
de Energía
Atómica

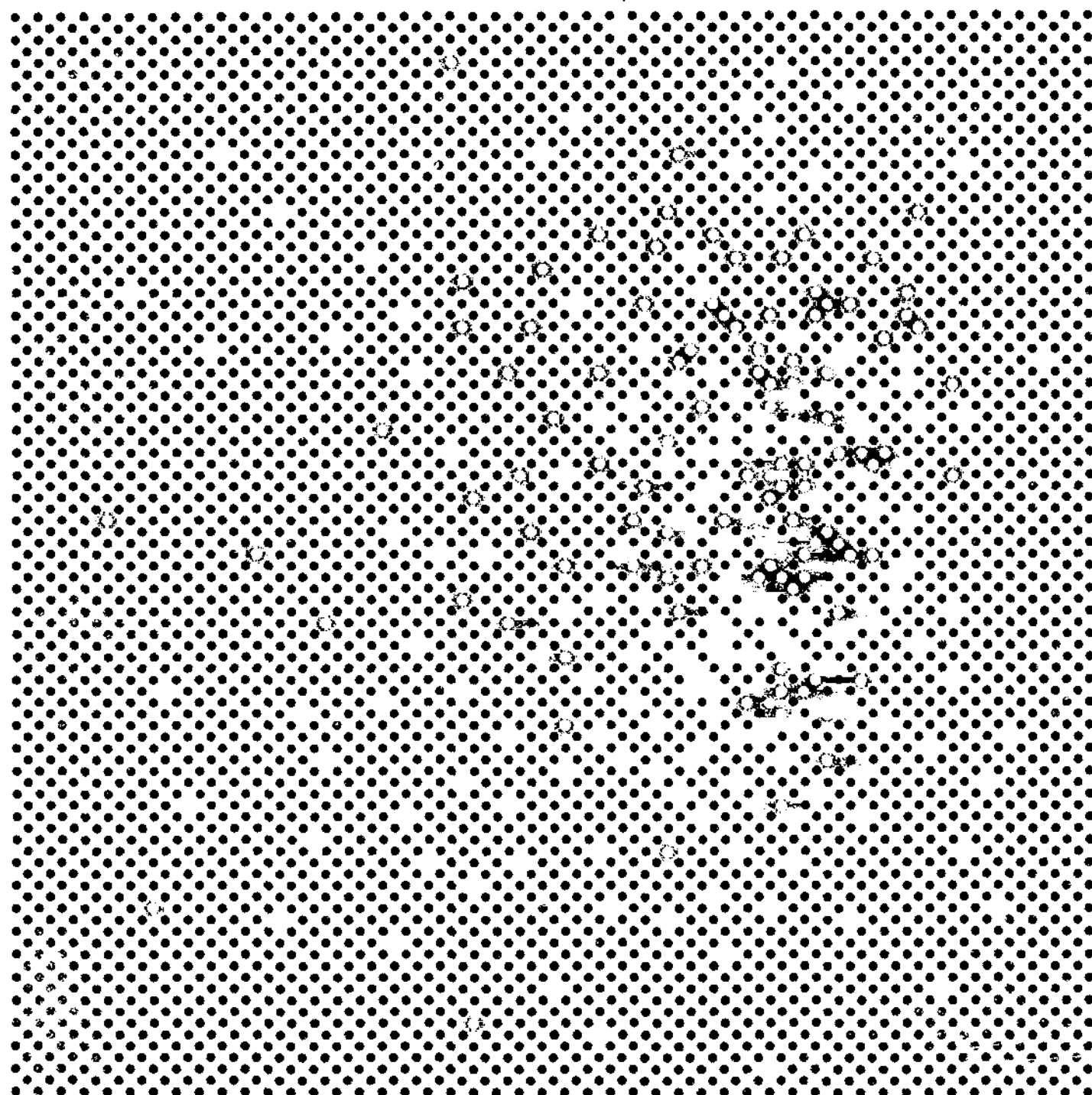
República Argentina

Junta
de Energía
Nuclear

España

Manual de controles radio- farmacéuticos

Buenos Aires, 1972



Al Prof. D. Calvi indicalmente

COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA
REPUBLICA ARGENTINA

Los autores

y
JUNTA DE ENERGIA NUCLEAR
ESPAÑA

MANUAL DE CONTROLES RADIOFARMACEUTICOS

F. Casas Medina², R. J. Correia¹, M. del Val Cob², A. E. A. Mitta¹, J. O. Nicolini¹,
G. N. de Núñez¹, S. Quiroga¹, R. Radicella¹ y D. V. Rebollo Garrido².

1) Comisión Nacional de Energía Atómica, República Argentina.

2) Junta de Energía Nuclear, España.

BUENOS AIRES

1972

I INDICE

	<i>página</i>
1. PARTE GENERAL	4
1.1. Conceptos generales	4
1.1.1. Radiactividad	4
1.1.2. Desintegración radiactiva	4
1.2. Pureza radioquímica	6
1.2.1. Estabilidad de los radiofármacos	6
 2. TECNICAS GENERALES	 8
2.1. Medida de radiactividad	8
2.1.1. Determinación de la pureza radiactiva	9
2.2. Cromatografía	11
2.2.1. Cromatografía ascendente sobre papel	11
2.2.2. Cromatografía descendente sobre papel	12
2.2.3. Cromatografía ascendente sobre capa delgada	12
2.2.4. Relación de frentes	13
2.3. Electroforesis	13
2.3.1. Electroforesis sobre papel	14
2.4. Valoración de datos cromatográficos y electroforéticos	14
2.5. Inmunoelectroforesis	15
2.5.1. Equipo y reactivos	16
2.5.2. Desarrollo de la técnica	16
2.6. Autorradiografía	16
2.7. Espectrofotometría	19
2.7.1. Técnica	19
2.7.1.1. Selección de la longitud de onda adecuada	19
2.7.1.2. Curva de calibración	20
2.7.1.3. Determinación de la concentración conocida	20
2.8. Microscopía	21
2.8.1. Microscopía Lumínica	21
2.8.2. Microscopía electrónica	21
 3. TECNICAS BIOLOGICAS	 22
3.1. Ensayos de isotonicidad	22
3.2. Ensayos de esterilidad	23
3.3. Ensayo de piretógenos	24
3.4. Ensayo de toxicidad	25
3.5. Distribución biológica	26
 4. COMPUESTOS MARCADOS CON TRITIO	 29
Agua tritiada	29

5. COMPUESTOS MARCADOS CON CARBONO - 14

Acetato de sodio. 1- ¹⁴ C	30
Glicina. 1- ¹⁴ C	31

6. COMPUESTOS MARCADOS CON SODIO - 24

Cloruro de sodio	33
------------------	----

7. COMPUESTOS MARCADOS CON FOSFORO - 32

Fosfato de sodio	34
Fosfato crómico coloidal B.	37
Fosfato crómico coloidal C.	39

8. COMPUESTOS MARCADOS CON POTASIO - 42

Cloruro de potasio	
--------------------	--

9. COMPUESTOS MARCADOS CON CROMO - 51

Cloruro crómico	41
Cromato de sodio	42
Cromoalbúmina	44
Cromo EDTA	45

10. COMPUESTOS MARCADOS CON HIERRO - 59

Cloruro férrico	47
-----------------	----

11. COMPUESTOS MARCADOS CON SELENIO - 75

Seleniometionina	49
------------------	----

12. COMPUESTOS MARCADOS CON ESTRONCIO - 85

Cloruro de estroncio	51
----------------------	----

13. COMPUESTOS MARCADOS CON RUBIDIO - 86

Cloruro de rubidio	52
--------------------	----

14. COMPUESTOS MARCADOS CON ISOTOPOS DE PERIODO CORTO

Consideraciones generales	54
---------------------------	----

a) compuestos marcados con ^{99m}Tc

Pertecnetato de sodio.	55
Albúmina	56
Complejo de hierro - ácido ascórbico	56
Complejo de ácido (carboximetil) imino - bis (etilen nitrilo) - tetra acético - (DTPA)	56
Coloide de azufre	58
Coloide de sulfuro de antimonio - Polivinilpirrolidona	58
Coloide de hidróxido de estaño	58
Macroagregados de albúmina	58

b) Compuestos marcados con ^{113m}In

Cloruro de indio	60
Complejo de ácido (carboximetil) imino - bis (etilen nitrilo) - tetraacético - DTPA	61
Coloides para hígado (bicarbonato PVP y fosfato - manitol)	62
Macroagregados de albúmina (MAA)	62
Macroagregados de hidróxido férrico - gelatina	62

15. COMPUESTOS MARCADOS CON IODO - 125

Albúmina	64
Gammaglobulina	64
Hormona Coriónica Gonadotrófica	64
Insulina	64
Hormona de crecimiento humano	64
Lípidos	64
Compuestos tiroideos (T_1 , T_2 , T_3 , T_4).	64
Acido o-iodobenzoico	64
Acido p-amino hipúrico	64
Iodoantipirina	64
Alilulinulina.	64

16. COMPUESTOS MARCADOS CON IODO - 131

Ioduro de sodio no inyectable	66
Ioduro de sodio inyectable	68

Proteínas:

Albúmina	68
Gammaglobulina	68
Fibrinógeno.	68
Prolactín.	68
Hormona Coriónica Gonadotrófica	68
Insulina.	68

IV

	<i>página</i>
Homona de crecimiento humano	68
Macroagregados de albúmina para centellografía pulmonar	71
Macroagregados de albúmina para centellografía hepática.	71
<i>Medios de contraste:</i>	
Iodotalamato de sodio (Conray)	73
Iodipamina sódica (Biligrafín, Colografín).	73
Diprotirizoato de sodio (Miokón, Diprokón).	73
3- acetilamino 2-4-6 triiodobenzoico (Urokón, Cystokón).	73
Ditirizoato (Hypaque, Urografín Renografín).	73
Hipodato (Biloptín).	73
Uromirón.	73
Acido iopanoico (Telepaque).	73
<i>Colorantes:</i>	
Bromosulfaleína	74
Rosa de Bengala	74
Rojo Congo	74
Diiodofluoresceína	74
Eritrosina B	74
<i>Lípidos:</i>	
Aceite de oliva	76
Acido oleico	76
Trioleína	76
Lipiodol	78
<i>Compuestos tiroideos:</i>	
Monoiodotirosina (MIT)	79
Diiodotirosina (DIT)	79
Triiodotironina (T ₃)	82
Tetraiodotironina (T ₄)	82
<i>Compuestos especiales</i>	
Acido o-iodobenzoico	85
O-iodohipurato de sodio (Hipurán)	87
Acido p-aminohipúrico.	89
Iodoantipirina	91
Alilinulina	93
Bilirrubina	95
Biliverdina	95
Iodoformo	96
Iodouracilo	98
Ciclohexil - 2 iodo - 4 dimetil - 3-5 fenol	100
Clorambucil	101

17. COMPUESTOS MARCADOS CON ORO - 198

Oro coloidal protegido con gelatina	103
Oro coloidal protegido con PVP	103

18. COMPUESTOS MARCADOS CON MERCURIO - 203

1 - Acetomercuri 2-hidroxipropano (AMHP)	106
3 - Cloromercuri 2-metoxipropilurea (Neohydrin).	108

SOPORTES PARA CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA EMPLEADOS EN ESTE MANUAL.	110
--	-----

PORTADOR DE IODURO	110
---------------------------	-----

PREPARACION DE SOLUCIONES REGULADORAS UTILIZADAS EN ESTE MANUAL	111
--	-----

APENDICE 1

Tritio	112
Carbono - 14	112
Sodio - 24	113
Fosforo - 32	114
Potasio - 42	115
Cromo - 51	116
Hierro - 59	117
Cobre - 64	118
Selenio - 75	119
Bromo - 82	120
Estroncio - 85	121
Rubidio - 86	122
Tecnecio - 99m	123
Indio - 113	124
Iodo - 125	125
Iodo - 131	126
Iterbio - 169	127
Mercurio - 197	128
Oro - 198	129
Mercurio - 203	130

APENDICE 2

Gráfico para el cálculo de la desintegración de un radioisótopo	131
Utilización del gráfico anterior	132

VI

páginas

APENDICE 3

COMPUESTOS RECIENTEMENTE INCORPORADOS

133

Compuestos marcados con ^{131}I

Proteínas

134

Difenilhidantoína

135

Benzoimidazol

136

Azul de o-toluidina

137

Timol

139

INTRODUCCION

En el "3rd. Radioisotope Producers Meeting" realizado en Madrid en 1967, la Junta de Energía Nuclear de España y la Comisión Nacional de Energía Atómica de la República Argentina presentaron un trabajo conjunto sobre "Especificaciones y Normas de Radiofármacos". Con algunas actualizaciones, el mismo fue publicado en 1970. Posteriormente, profesionales de la C.N.E.A. sometieron al 3er. Congreso de la Asociación Latino Americana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear (ciudad de México) una recopilación de métodos de control radiofarmacéutico en uso en la Argentina.*

La utilización cada vez más frecuente de nuevos radiofármacos y los progresos realizados en este campo muestran claramente la necesidad de mantener al día la información en lo que hace a los métodos y técnicas de control radiofarmacéutico.

Es por esta razón que ambas Instituciones, dentro del acuerdo de colaboración existente entre ellas, llevado a cabo por los presidentes respectivos, Don OSCAR A. QUIHILLALT y Don JOSE MARIA OTERO NAVASCUES, han resuelto realizar la edición provisional actualizada del presente "Manual de Controles Radiofarmacéuticos" en el que se describen los métodos analíticos aplicados a los compuestos radiactivos de uso médico más frecuente.

El manual ha sido dividido en varias secciones, la primera de las cuales trata de los métodos generales de control, con carácter de somera revisión, y las restantes, de los casos particulares de los radioisótopos más utilizados y de sus compuestos marcados. En total, se dan métodos para más de setenta compuestos.

En lo referente a las especificaciones de cada producto que preceden a los métodos, se ha contemplado también la información procedente de los centros productores más importantes del mundo, para tratar de dar a las mismas un carácter general.

* Junta de Energía Nuclear, España y Comisión Nacional de Energía Atómica, R. Argentina. "Especificaciones y Normas de Radiofármacos" - Servicio de Publicaciones, Junta de Energía Nuclear, Madrid (1970).

1. PARTE GENERAL

1.1. Conceptos Generales

1.1.1. Radiactividad, es la propiedad que tienen ciertos núclidos de emitir partículas y radiaciones por transformaciones nucleares espontáneas.

Núclido, es cualquier ente atómico caracterizado por su número de masa, su número atómico y el estado energético del núcleo.

Isótopos, son núclidos con igual número atómico y diferente número de masa.

Radionúclido, es el núclido radiactivo.

Radioisótopo, es un isótopo radiactivo.

Número Atómico (Z), de un núclido es el número de protones en su núcleo.

Número de masa (A), de un núclido es el número de protones más neutrones en su núcleo.

1.1.2. Desintegración Radiactiva

Desintegración beta, es una forma de desintegración en la que ocurre una transformación, en el núcleo, de un neutrón en un protón (β^-) o de un protón en un neutrón (β^+). Como consecuencia de esta transformación se emite una partícula beta.

Partícula beta (β^- , β^+), es un electrón, de carga positiva o negativa, emitido en una desintegración beta.

Radiación gamma (γ), es una radiación electromagnética emitida (o absorbida) como consecuencia de una transición entre dos estados de energía del núcleo.

Rayo X, es una radiación electromagnética emitida (o absorbida) como consecuencia de una transición de electrones entre dos estados de energía diferentes dentro del átomo.

Captura electrónica (CE), es una forma de desintegración en la que el núcleo capta un electrón orbital. Va acompañada de emisión de rayos X y, en general, de rayos gamma.

Transición isomérica (TI), es una forma de desintegración en la que ocurre una transición entre dos estados de energía del núcleo, emitiéndose dicha diferencia de energía en forma de rayos gamma. El estado metaestable del núclido se simboliza haciendo seguir al número de masa por una letra "m" minúscula. Ejemplo ^{99m}Tc .

Conversión interna (CI), es una forma de desintegración en la que ocurre una transición entre dos estados de energía del núcleo y en la que no se emite dicha diferencia de energía en forma de un rayo gamma, sino que se comunica a un electrón cortical, expulsándolo del átomo. El porcentaje de conversión se refiere al tanto por ciento de transiciones con expulsión de electrones frente al número total de transiciones entre dos estados de energía del núcleo.

Actividad o intensidad de desintegración de un radionúclido, es el número de transformaciones nucleares que ocurren en la unidad de tiempo. Su unidad es el Curio.

Actividad específica, es la actividad por la unidad de masa de un radionúclido o de un compuesto que contiene dicho radionúclido.

Concentración radiactiva, es la actividad por unidad de volumen de una solución radiactiva.

Período de semidesintegración ($T_{1/2}$), característico de cada radionúclido, es el tiempo que transcurre mientras su actividad se reduce a la mitad.

Curio (Ci), es la unidad de actividad, y es igual a $3,7 \times 10^{10}$ transformaciones nucleares por segundo.

Roentgen (R), es la unidad de exposición, y es igual a $2,58 \times 10^{-4}$ C/Kg. (C = coulombio).

Electrón voltio (eV), unidad de energía correspondiente a la energía cinética adquirida por un electrón cuando se acelera a través de una diferencia de potencial de 1 voltio ($1 \text{ eV} = 1,60 \times 10^{-12}$ erg.)

Constante específica de radiación gamma, es la intensidad de exposición producida por la radiación electromagnética emitida por una fuente puntual de un radionúclido de actividad unidad en un punto situado a una distancia unidad. Su unidad es Roentgen/hora por Curio a un metro de distancia y su ecuación de dimensiones: $R \cdot m^2 \cdot h^{-1} \cdot Ci^{-1}$.

Ecuación general de desintegración

El número de átomos que se desintegra por unidad de tiempo (actividad) es proporcional al número total presente.

$$A = \frac{dN}{dt} = -\lambda \cdot N$$

λ es la constante de desintegración, característica de cada radionúclido. La ecuación integrada es:

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

donde N es el número de átomos que quedan del número inicial N_0 al cabo de un tiempo t. Puesto que A es proporcional a N

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

El factor exponencial $e^{-\lambda \cdot t}$ para cada período de tiempo transcurrido es constante para cada radionúclido.

En el apéndice 1 se presentan en forma de tablas los valores de este factor para los diferentes radionúclidos en función del tiempo.

Según la definición de período de semidesintegración

$$\frac{A_0}{2} = A_0 e^{-\lambda T_{1/2}}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{0,693}{\lambda}$$

$$A_t = A_0 e^{-0,693 t/T_{1/2}}$$

En el apéndice 2 se presenta un gráfico en papel semilogaritmico de la relación de actividades A_t/A_0 en función de la relación $t/T_{1/2}$. Esta recta es universal, válida para todos los radionúclidos y puede utilizarse de la misma forma que las tablas del Apéndice 1 para determinar la actividad A_t de un radionúclido después de haber transcurrido un tiempo t desde que la actividad era A_0 .

1. 2. Pureza radioquímica

Pureza radioquímica de un preparado es el porcentaje de actividad del radionúclido en una forma química establecida en relación con la actividad total de dicho radionúclido.

Muchos son los factores que influyen en la pureza radioquímica de un radiofármaco. Por un lado, algunas veces, los métodos de preparación y purificación de un radiofármaco no permiten llegar al 100 % de pureza. Por otro lado, su estabilidad es por lo general muy dependiente del medio en que se encuentra, de la concentración de actividad, de las condiciones y del tiempo de almacenamiento, para no citar más que algunos de los factores más importantes. Como consecuencia de la descomposición parcial del compuesto marcado original aparecen varias impurezas radioquímicas.

Es por lo tanto de fundamental importancia conocer tanto los factores que hacen a la estabilidad del compuesto como los métodos para determinar la pureza radioquímica. Se tratará de esbozar brevemente algunas nociones sobre el almacenamiento y la estabilidad de los radiofármacos y en lo que sigue se describirán algunos de los métodos y técnicas generales utilizados en la determinación de su pureza.

Al tratar de cada compuesto en particular, en la sección correspondiente, se darán los detalles de los procedimientos analíticos a aplicar en cada caso y, cuando se conozcan, las normas de almacenamiento y el tiempo del vencimiento del radiofármaco.

1. 2. 1. Estabilidad de los radiofármacos

Es bien conocido el hecho de que todo compuesto químico puede ser alterado con el tiempo, debido a la influencia de factores tales como la temperatura, el pH, la luz, la presencia de impurezas, la acción de microorganismos, etc.

Naturalmente, los radiofármacos son también sensibles a esos factores; sin embargo su estabilidad suele verse disminuída además debido a la acción de las radiaciones emitidas por ellos mismos.

Los mecanismos que intervienen en el fenómeno de la autoradiólisis son varios.

Por un lado, si una misma molécula contiene dos o más átomos radiactivos, al desintegrarse uno de ellos, los efectos del retroceso hacen que la molécula original se fragmente dando origen a nuevos compuestos también radiactivos. Afortunadamente en la práctica este proceso es relativamente poco importante, pues, salvo en el caso de macromoléculas marcadas y de compuestos que contienen radionucleídos de período corto, la probabilidad de que dos o más átomos radiactivos se encuentren en la misma molécula es muy pequeña. Otro mecanismo que, en cambio, tiene mucha mayor importancia, especialmente en los preparados de muy alta actividad específica, es la radiólisis, debida a la acción directa de la radiación emitida por uno de los componentes radiactivos sobre otras moléculas marcadas. En este caso los recursos utilizables para minimizar el fenómeno se basan fundamentalmente en disminuir la probabilidad de que la radiación que emite el átomo radiactivo de una molécula llegue a actuar sobre otra molécula marcada. Ello puede ser logrado "alejando" entre sí las moléculas marcadas, ya sea diluyendo el preparado con moléculas estables del mismo compuesto (con el inconveniente de la disminución de la actividad específica), ya sea diluyéndolo en un medio apropiado mediante un compuesto inactivo distinto compatible con el preparado, con sus usos posteriores y estable a la acción de las radiaciones.

Este último recurso no siempre puede ser utilizado y requiere un cuidadoso estudio previo para garantizar la conveniencia de su empleo.

También en muchos casos puede ser de utilidad para el fin perseguido distribuir el preparado en la mayor superficie posible, en una capa muy delgada y sobre un soporte apropiado.

A pesar de lo dicho anteriormente el mecanismo por el cual se produce la mayor parte de la autoradiólisis de un preparado, es la acción sobre las moléculas del medio. Es bien sabido que por lo general, debido a la acción de las radiaciones ionizantes sobre sistemas químicos se forman especies altamente reactivas. Este es el caso de las soluciones acuosas. La radiólisis del agua da lugar a la formación de radicales libres tales como: $H^{\bullet}$ y $OH^{\bullet}$.

Si uno de estos radicales reacciona con las moléculas marcadas del medio producirá una alteración de la misma con la formación de un nuevo compuesto radiactivo y con la consiguiente disminución de la pureza radioquímica del preparado.

Para limitar el daño producido por los efectos secundarios que se acaban de mencionar se suelen adoptar algunas precauciones que son efectivas en la mayoría de los casos. Conviene aclarar, sin embargo, que para algunos compuestos pueden existir contraindicaciones que hacen necesario un estudio previo de las condiciones óptimas de almacenamiento.

Las precauciones a adoptar son:

- En lo posible no utilizar agua como solvente y, en el caso de preparados que pueden ser llevados al estado sólido, deshidratarlos cuidadosamente. (P. ej. liofilizarlos).
- Un solvente apropiado por su estabilidad frente a las radiaciones es el benceno; por lo tanto, podrá ser utilizado con ventaja para reducir la concentración de actividad del preparado cuando sea compatible con el mismo.

- Reducir al mínimo la cantidad de impurezas químicas del preparado. La acción de las radiaciones sobre las impurezas puede dar lugar a productos de radiólisis altamente reactivos.
- Utilizar, cuando sea posible, "atrapadores" de radicales libres, a fin de que estos últimos no actúen sobre las moléculas marcadas. Por lo general parecen ser particularmente apropiados para este fin los alcoholes primarios simples en bajas concentraciones. En este caso también se requiere un atento estudio previo para elegir el "atrapador" apropiado.
- Mantener el radiofármaco a bajas temperaturas o congelado. Este proceder suele, por lo general, reducir los efectos de la autoradiólisis.

A pesar de haber puntualizado la influencia de la autoradiólisis en la pureza radioquímica de un radiofármaco, no hay que descuidar todos los otros factores que pueden influir en la descomposición del preparado radiactivo. Habrá que prestar especial atención a la cuidadosa limpieza del material con el cual está en contacto el compuesto y también convendrá, cuando ello sea posible, mantener las soluciones en condiciones de esterilidad. La proliferación de microorganismos en las soluciones puede alterar en forma notable la pureza radioquímica del compuesto, especialmente cuando éste se encuentra en muy bajas concentraciones. En el caso de compuestos sensibles a la luz habrá que almacenarlos en frascos oscuros o simplemente en la oscuridad.

2. TÉCNICAS GENERALES

A continuación se presentan las técnicas más empleadas en relación con la producción y control de radiofármacos.

Si bien alguna de estas técnicas se aplica en forma preparativa, en general, su utilización más importante es la analítica en el control y determinación de las purezas química, radioquímica, radioisotópica, farmacéutica.

2.1. Medida de radiactividad

Los equipos de medida de radiactividad se seleccionan de acuerdo con el tipo y energía de la radiación emitida, con la forma química del producto y con la magnitud de la actividad a medir.

La medida de radiactividad, en general, se basa en alguno de los siguientes fenómenos: medida de pares iónicos producidos en un gas, de la fluorescencia producida por la radiación en materiales especiales o por el ennegrecimiento producido en una placa fotográfica.

En la medida de la radiactividad de radiofármacos se emplean dentro del primer grupo la cámara de ionización y el contador Geiger-Müller, dentro del segundo el contador de centelleo y, por fin, películas fotográficas sobre todo en el control de pureza y en estudios farmacológicos con trazadores radiactivos (autorradiografía).

Puede diferenciarse entre dos métodos de medida: absoluto y relativo. En la medida absoluta se determina el número de desintegraciones por unidad de tiempo, obteniéndose de forma directa el valor de la actividad. En la medida relativa se compara la actividad de muestra con la de un patrón del mismo radionúclido. En general, se utiliza este segundo método, sobre todo en las aplicaciones clínicas de los radiofármacos.

En relación con el tipo de partículas o radiaciones emitidas, sólo presentan interés las partículas beta y la radiación electromagnética, fundamentalmente radiación gamma. Los contadores Geiger-Müller se utilizan, generalmente, para medir emisores beta de energía media y elevada, los contadores de centelleo sólido se emplean para medir emisores gamma y los de centelleo líquido para medir emisores beta de energía baja y media. Las cámaras de ionización se usan para medir emisores beta y gamma. Las películas fotográficas sirven para ambos emisores y suelen utilizarse en unión de algún método de control de pureza, como cromatografía, electroforesis, etc.

Normalmente, los radiofármacos se miden en solución, si bien, pueden prepararse muestras sólidas por evaporación del disolvente sobre portamuestras.

Cuando se desea conocer los componentes de una mezcla de radionúclidos se recurre al análisis espectrométrico de las diferentes energías emitidas. Este método se utiliza en el control de impurezas.

En la producción y aplicación de radiofármacos se suceden las siguientes operaciones: producción, control, distribución, aplicación en seres humanos y medida.

Las medidas de radiactividad en cada una de estas fases se realizan en general con los siguientes equipos:

Los núclidos empleados en la producción como materia prima, suelen valorarse con una cámara de ionización. En el control se utilizan contadores Geiger-Müller, de centelleo y películas fotográficas. La actividad distribuida se mide directamente en el frasco o vial definitivo, utilizando una cámara de ionización substandard, calibrada frente a patrones absolutos. En las aplicaciones clínicas el equipo de medida mas extendido es el de centelleo.

2.1.1. Determinación de la pureza radiactiva

La pureza radiactiva de un radiofármaco puede ser definida como la proporción de la actividad total del preparado que es debida al radionúclido especificado.

El origen mas probable de una impureza radiactiva debe buscarse en el proceso de obtención del radioisótopo original, ya sea por impurezas inactivas presentes en el blanco a irradiar, ya sea por reacciones secundarias producidas sobre el blanco puro.

Menos probable, aunque no descartable, es la posibilidad de una contaminación accidental posterior a la obtención del radioisótopo original.

La investigación y determinación de impurezas radiactivas se lleva a cabo normalmente analizando el tipo y la energía de las radiaciones emitidas por la muestra. Dicho análisis se

realiza en el caso de la radiación beta, mediante la obtención de una curva de absorción en aluminio u otro material liviano y la determinación del alcance de la radiación emitida. De esta forma puede conseguirse información sobre la energía de la radiación que emite el preparado y, por lo tanto, indicios de la presencia de otro emisor beta distinto del especificado. También puede ser analizada la muestra por espectrometría beta con un contador de centelleo en medio líquido. Sin embargo, cuando la probable impureza emite radiación gamma, lo más conveniente es su investigación mediante la espectrometría gamma con detectores de centelleo o bien con detectores de estado sólido.

Hay que tener en cuenta que, por lo general, la investigación de una impureza emisora de betas puros en un preparado emisor de betas no puede ser llevada a cabo con suficiente confiabilidad, mediante los métodos mencionados. Deberá recurrirse en cada caso a una separación química que permita aislar los componentes de la mezcla. El caso típico es la investigación de ^{35}S en presencia de ^{32}P : difícilmente el análisis de la radiación emitida permitirá revelar la presencia de pequeñas cantidades de ^{35}S y determinar su actividad. Se realiza, por lo tanto, una separación química que haga posible la medición del azufre radiactivo en forma independiente (ver pureza radiactiva del fosfato de sodio).

La determinación de una impureza emisora de rayos gamma se realiza mediante espectrometría con detectores de estado sólido o de centelleo. A pesar de que la eficiencia es menor que en el caso de los detectores de $\text{Ge}(\text{Li})$, su alta resolución los hace más adecuados para el estudio de la pureza del radiofármaco. En ambos casos se procede a determinar el espectro de la radiación gamma emitida por la muestra, utilizando un analizador de impulsos multicanal. Se compara el espectro obtenido con un espectro patrón de la sustancia pura, determinado, -en lo posible- en idénticas condiciones experimentales. El análisis revelará, de existir una impureza, la presencia de uno o más rayos gamma que no pertenecen al isótopo puro. En este caso se tratará de identificar la impureza y de determinar su actividad. Para ello se procederá al análisis del espectro a fin de poder valorar la superficie correspondiente a uno o más picos gamma de la impureza. Conociendo el esquema de desintegración de la misma, la abundancia de los rayos determinados y la eficiencia práctica del detector usado, podrá ser calculada la actividad de la impureza.

La determinación cuantitativa de una impureza radiactiva por espectrometría gamma es una tarea particularmente delicada que puede requerir técnicas de medición distintas según la sustancia y las impurezas a analizar. Por lo tanto es aconsejable recurrir, en cada caso, a la bibliografía especializada cuya nómina se transcribe a continuación.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Siegbahn, K. - Alpha, Beta and Gamma Ray Spectroscopy - North - Holland Publishing Company Amsterdam (1966)
- (2) Lederer, M.C., Hollander, J.M., Perlman, I. - Table of Isotopes - 6ta. Ed. John Wiley and Sons - New York, London, Sydney.
- (3) Heath, R.L. - Scintillation Spectrometry - Scintillation Gamma-Ray - Spectrum Catalogue - USAEC Rep. TID 4500 31 Ed., (1964).
- (4) Davis, R., Adams, F. - Gamma Ray Energies of Radionuclides Formed by Neutron Captured Determined by $\text{Ge}(\text{Li})$ Spectrometry. Radiochem. Acta 10 (1968).

2. 2. *Cromatografía*

En términos generales, puede decirse que la cromatografía es una técnica para separar mezclas de compuestos, merced a la diferente distancia que cada uno de ellos puede recorrer sobre columnas o capas de un material adsorbente capaz de ejercer sobre los mismos distinto retardo en su velocidad de migración, bajo la acción de un disolvente adecuado.

El material adsorbente actúa reteniendo sobre su superficie una capa muy delgada de las moléculas de gas, de líquidos o de sustancias disueltas.

Los procesos responsables de la separación cromatográfica suelen dividirse por lo general en tres grandes categorías:

- Adsorción - En este caso los componentes se adsorben sobre la superficie del adsorbente de manera diferente, dependiendo de las características propias de cada uno de ellos y del poder de adsorción del material utilizado. Una vez adsorbidos los compuestos se separan selectivamente utilizando disolventes apropiados.
- Intercambio iónico - En la cromatografía de intercambio, a diferencia de la cromatografía de adsorción, la unión entre los compuestos a separar y el material adsorbente se realiza mediante enlaces iónicos y/o polares.
- Reparto - En este caso, el material de base actúa, no como adsorbente o intercambiador, sino como soporte de una capa líquida que representa la fase estacionaria. La mezcla a separar se encuentra disuelta en otro solvente, la fase móvil. La separación se lleva a cabo aprovechando la diferencia de solubilidad de los distintos compuestos en las dos fases.

Conviene aclarar que en las mayorías de las separaciones cromatográficas interviene simultáneamente más de uno de los procesos mencionados anteriormente.

A continuación se describe en forma breve la técnica general utilizada para las separaciones cromatográficas indicadas en el presente manual, de acuerdo con el soporte empleado.

Los detalles de cada procedimiento se encuentran descriptos en la monografía del compuesto a analizar.

2. 2. 1. *Cromatografía ascendente sobre papel*

Se corta la tira de papel de aproximadamente 3 cm de ancho y 35 cm de largo; con lápiz de grafito se marca una raya horizontal a unos 3 cm del extremo inferior y en el centro de la misma se siembra con una jeringa de Hamilton o una micropipeta la solución de sustancias a separar.

Si es necesario se seca la solución sembrada, entre gota y gota, al aire o mediante una corriente de aire caliente. El diámetro de la mancha no debe ser superior a 0,5 cm.

Se coloca la mezcla de solventes en la cuba cromatográfica y se deja el tiempo necesario para que sus vapores la saturen. Se cuelga la tira dentro de la cuba, introduciendo su extremo inferior en el solvente, aproximadamente unos 0,5 cm.

Cuando el solvente ha alcanzado en la tira la altura conveniente, se retira el cromatograma y se marca el frente alcanzado por el solvente con un lápiz de grafito. Luego se seca el cromatograma al aire o en corriente de aire caliente.

El revelado de los distintos compuestos y su posterior valoración se describen en las correspondientes secciones del manual.

2. 2. 2. Cromatografía descendente sobre papel

Como en el caso de la cromatografía ascendente, la descendente se realiza dentro de cubas cromatográficas previamente saturadas con los solventes a utilizar. La tira de papel se siembra a unos 3 cm del borde superior, el que se introduce aproximadamente 0,5 cm en la fase móvil contenida en una cubeta y de la cual penderá la tira. La longitud de la misma podrá hacerse mayor si se quiere obtener una separación mas neta.

Transcurrido el tiempo conveniente, se retira el cromatograma y se marca el frente, procediéndose a la valoración del mismo según la técnica general.

Es conveniente destacar la importancia de mantener la constancia de la temperatura, sobre todo si se emplean mezclas de solventes muy volátiles, ya que pueden producirse variaciones importantes en los Rf.

2. 2. 3 Cromatografía ascendente sobre capa delgada

Pueden ser utilizadas placas ya preparadas (Mackerey y Nagel, Merck, Baker, etc.) o bien prepararlas de la siguiente manera:

Sobre placas de vidrio planas de 5 cm de ancho y 20 cm de largo se deposita una capa de aproximadamente 250 μ de espesor de un material adsorbente que puede o no contener un agente ligante.

Para ello, en un vaso de precipitación se coloca una cantidad de material adsorbente y se mezcla cuidadosamente con el doble de su volumen de agua o solución reguladora de pH. Se vuelca y se extiende sobre el vidrio formando una capa homogénea (puede utilizarse el equipo de Stahl o similares). Se dejan secar las placas unos minutos al aire y se calientan en una estufa a 120° C, para activarlas, colocándolas luego en un desecador hasta el momento de usarlas.

Para el sembrado de las muestras, se depositan con una jeringa de Hamilton o un tubo capilar, una o más gotas de la solución en estudio, que se dejan caer sin tocar con la punta del capilar el material de la placa. Se deja secar entre gota y gota. Se desarrolla en cromatografía ascendente dentro de una cuba saturada previamente con el solvente.

Luego que éste ha llegado al frente, previamente marcado con una espátula, se retira la placa de la cuba, se seca, se impregna con material plástico y se cubre con cinta "durex".

La valoración de los distintos compuestos se describe en la correspondiente sección del manual.

2. 2. 4. Relación de frentes (Rf)

Se denomina Rf a la relación que existe dentro de la distancia alcanzada por el centro de la mancha correspondiente a la sustancia en cuestión, considerada de su punto de siembra u origen y la distancia alcanzada por el frente del solvente.

$$R_f = \frac{\text{distancia recorrida por la sustancia}}{\text{distancia recorrida por el frente del solvente}}$$

Para independizarse de las variaciones de Rf debidas a factores menos controlables (temperatura, saturación, etc.) o cuando, como en algunos casos de la cromatografía descendente, se deja escurrir el solvente por el borde inferior de la tira, se puede realizar la cromatografía de una sustancia patrón en las mismas condiciones de trabajo, estableciéndose la relación entre la distancia recorrida por la sustancia y la recorrida por el patrón.

En el caso de azúcares, por ejemplo, es común el Rg (Relación glucosa)

$$R_g = \frac{\text{distancia recorrida por el azúcar incógnita}}{\text{distancia recorrida por la glucosa}}$$

En determinadas condiciones de trabajo, el Rf es una constante para una sustancia y un solvente dados y contribuye a establecer la identidad de la misma.

2. 3. Electroforesis

La electroforesis es un proceso para separar sustancias distintas, aprovechando el hecho que moléculas o partículas cargadas, disueltas o dispersas en una solución conductora, migran en forma distinta bajo la influencia de un campo eléctrico. Puede realizarse en forma libre o bien empleando como medios de soporte papel de filtro, agar acetato de celulosa, celofán-agar, gel de almidón, gel de poliacrilamida y resinas de intercambio iónico.

De este conjunto de medios de soporte, el papel de filtro por su facilidad de manipulación, bajo costo y versatilidad de aplicación, es el más difundido.

Por lo general, cuando se desea, en cambio, un fraccionamiento más fino de un conjunto proteico, se sustituye el papel por gel de almidón o gel de poliacrilamida que actúan como filtros moleculares, o bien se aplica el fraccionamiento inmunoelectroforético.

2.3.1. *Electroforesis sobre papel*

Se usan tiras de papel de aproximadamente 3 cm de ancho por 35 cm de largo. Se marca con un lápiz de grafito el lugar de siembra y luego se humedece la tira con la solución electrolítica correspondiente.

Se seca parcialmente entre hojas de papel de filtro, colocándola en una cuba de electroforesis, con los extremos de la tira de papel sumergidos en la solución de electrolito y se siembra la muestra en ensayo con la micropipeta o mediante un aplicador.

Se tapa la cuba de electroforesis y se hace pasar corriente continua proveniente de una fuente de tensión, tratando de mantener constante la diferencia de potencial según indique cada técnica.

Transcurrido el tiempo necesario, -generalmente de 30 a 120 minutos-, se interrumpe la corriente, se seca el papel y se revela por medios químicos, físicos o radioquímicos, según el caso.

En el caso de la electroforesis, la identificación de los compuestos se realiza según su movilidad, a condición de mantener la invariabilidad de la técnica.

En todos los casos, los métodos deben ser controlados con los patrones correspondientes.

Se puede definir en electroforesis la relación de migración, R_m , de la siguiente manera:

$$R_m = \frac{\text{Movilidad de la molécula orgánica}}{\text{Movilidad de la impureza}}$$

2.4. *Valoración de datos cromatográficos y electroforéticos*

Una vez realizada la separación del radiofármaco de sus impurezas por algún método cromatográfico o electroforético adecuado, se valora en forma cuantitativa su pureza radioquímica utilizando una de las siguientes técnicas:

a) Determinación de la distribución de la actividad a lo largo del soporte, mediante un radiocromatógrafo adecuado.

b) Determinación de la distribución de la actividad por medición de sectores.

a) Se pasa la tira en la que se ha analizado la corrida analítica de la muestra por el sistema de detección del radiocromatógrafo, -previamente ajustado a las condiciones de medición en lo que a rango de actividad, constante de tiempo, colimación y velocidad de rastreo se refiere-, el que mediante su unidad integradora inscribirá en el registrador las curvas correspondientes a las actividades detectadas.

Las áreas delimitadas por las curvas son proporcionales a las actividades medidas, por lo que el análisis de las mismas por planimetría o pesada permite expresar cuantitativamente la pureza radioquímica.

La planimetría de los picos incritos se realiza con un planímetro y los datos se expresan de la siguiente manera:

Pureza radioquímica del radiofármaco (%) =

5

$$= \frac{\text{Superficie del pico correspondiente al radiofármaco}}{\text{Sup. del pico corr. al radiof.} + \text{Sup. del pico corr. a la imp.}} \times 100$$

Si el papel del registrador es de espesor constante, se pueden recortar los picos obtenidos y realizar la determinación de las impurezas por pesada.

Pureza radioquímica (%) =

$$= \frac{\text{Peso del "área" correspondiente al radiofármaco}}{\text{Peso del "área" corr. al radiof.} + \text{peso del "área" corr. a la imp.}} \times 100$$

- b) Cuando se carece de radiocromatógrafo o interesa determinar actividades muy bajas o de isótopos que se detectan con baja eficiencia, se puede recurrir al siguiente procedimiento:

Se divide el cromatograma en sectores de 0,5 cm de ancho, perpendiculares al largo de la tira, comenzando 1 cm antes del punto de siembra y se los numera correlativamente. Se mide cada sector el tiempo necesario en un detector apropiado. Con los datos obtenidos se realiza un histograma que permite ubicar los Rf de las manchas activas.

En este caso, la valoración se puede realizar sumando las actividades de los sectores de las tiras correspondientes al compuesto y a sus impurezas.

$$\text{Pureza radioquímica (\%)} = \frac{\text{Act. de los sect. corresp. al radiof.}}{\text{Act. de los sect. corresp. al radiof.} + \text{Act. de los sect. corresp. a las impurezas}} \times 100$$

2.5. *Inmunoelectroforesis*

Es una técnica que combina procesos físicoquímicos e inmuoquímicos mediante los cuales es posible analizar materiales tan diversos como sueros, proteínas, tejidos, etc.

El material sometido a análisis se trata en primer lugar por un proceso electrofóretico sobre un soporte de gel de agar, posteriormente un tratamiento con sueros específicos realiza la precipitación selectiva de los diferentes componentes.

2.5.1. Equipo y reactivos

En principio, el equipo utilizado en inmunoelectroforesis es el mismo que el empleado en electroforesis convencional de papel.

El agar utilizado como soporte debe ser de elevado grado de pureza y de baja concentración de calcio, muy transparente y bajo punto de solidificación.

Como electrolito se emplea comunmente buffer de veronal de pH 8,2 y $\mu = 0,1$.

Los antisueros específicos se seleccionan de acuerdo con el estudio a realizar.

2.5.2. Desarrollo de la técnica

Una vez preparados los soportes sobre placas de vidrio (se utilizan corrientemente portaobjetos de microscopia), se deposita la muestra objeto de un estudio por medio de aplicadores (1 μ l de capacidad generalmente), se somete al proceso electroforético durante el tiempo adecuado y en las condiciones que indique el aparato, la temperatura no deberá sobrepasar los 25-28 °C. Finalizado el proceso electroforético se somete la preparación a la acción de los antisueros, para lo cual sobre el soporte de gel se tallan pequeñas cavidades que sirven de depósito al antisuero precipitante. Los antígenos separados electroforéticamente y los antisueros se difunden a través del soporte produciéndose entre los agentes homólogos reacciones antígeno-anticuerpo, con formación de líneas de precipitación en los puntos de contacto. El proceso, generalmente, es muy lento, del orden de unas 20 horas.

El revelado del proceso se realiza por medio de colorantes adecuados que vienen determinados por el tipo de material objeto de estudio.

La identificación se realiza por patrones adecuados para cada caso.

2.6. Autorradiografía

Así como en una electroforesis o cromatografía de compuestos coloreados o que se pueden colorear "a posteriori" con reactivos apropiados, la ubicación de los compuestos se realiza a simple vista, las sustancias radiactivas pueden ser localizadas por la capacidad que poseen las radiaciones de velar las emulsiones fotográficas.

Esta técnica, que se denomina autorradiografía, consiste en colocar sobre la capa de papel o la capa delgada sobre la que se realizó la separación del compuesto, una película de emulsión fotográfica (comunmente se utiliza película de rayos X, tipo duro). Se la deja en contacto el tiempo suficiente (ello depende de la actividad, tipo de desintegración y energía de la misma) y se establece una marca o referencia que permita conocer en qué forma corresponde la imagen fotográfica a la ubicación de la tira, (por ejemplo, un corte de tijeras o una señal con tinta china marcada con ^{14}C).

Se procede luego al revelado de la película y a la identificación de las manchas, de acuerdo con los Rf correspondientes.

BIBLIOGRAFIA

Cromatografía sobre papel

- (1) Lederer, E. - Journée de la chromatographie sur papier - pág. 845 - Ed. Mason et Cie - Paris (1952).
- (2) Palasi, V.V. - "Cromatografía sobre papel" - Instituto Español de Fisiología y Bioquímica - Madrid (1952).
- (3) Lederer, E. y Lederer, M. - "Chromatography" - Elsevier Publ. Co. Amsterdam - (1965)
- (4) Aronoff, S. - "Techniques of Radiobiochemistry" - The Iowa State College Press, Iowa, (1956).
- (5) Cramer, F. - "Cromatografía sobre papel" - Editorial Beta, Buenos Aires (1958).
- (6) Block, R. - "Aminoacid Handbook" - Thomas Publ., Springfield - Illinois, (1959)
- (7) Merck - "Chromatography" - E. Merck - A. G. Darmstadt (1962).

Cromatografía en capa delgada

- (1) Vernon Trutter, E. - "Thin-film Chromatography" - Cleaver Hume Press Ltd. - London - (1963)
- (2) Bobbitt, J.M. - "Thin-Layer Chromatography" - Reinhold Publishing Corp. - New York - (1963).
- (3) Marini-Bettolo, G. - "Thin-Layer Chromatography" - American Elsevier Publishing Co. - New York - (1964).
- (4) Randerath, A. - "Thin-Layer Chromatography" - Academic Press Inc. New York - (1964).
- (5) Mangold, H.K, Schmid, H.H.O. y Stahl, E. - "Thin-Layer Chromatography, Methods of Biochemicals Analysis", Vol. XII, Interscience Publishers, New York, (1964).
- (6) Journal of Chromatography - "Bibliography of Paper and Thin-Layer Chromatography (1961-1965) Elsevier Publishing Co. - Amsterdam, (1968).
- (7) Stahl, E. - "Thin-Layer Chromatography, a Laboratory Hand Book" - Academic Press Inc. Publ. - New York-London (1965).
- (8) Camag - "Thin-Layer Chromatography" - Cumulative Bibliography (1965-1967).
- (9) Camag - "Thin-Layer Chromatography" - Cumulative Bibliography (1967-1968).
- (10) Camag - "Thin-Layer Chromatography" - Cumulative Bibliography (1968-1970).

Electroforesis

- (1) Wunderly, Ch. - "La Electroforesis en Papel" - Ed. Científico Médica, Barcelona - (1966).
- (2) Block, J., Durrum, E.L. y Zweig, G. - "A Manual of Paper Chrom. and Paper Electrophoresis"- Academic Press Inc. Publ. New York - (1958).
- (3) Smith, I. - "Chromatography and Electrophoresis" - Medical Books Ltd. - London (1960)
- (4) Castagnino, J.M. - "Electroforesis"- Eudeba, Buenos Aires (1968).
- (5) Strickland, R.D. - Electrophoresis Analytical Chemistry, Vol. 40, N° 5 (1968).

Immuno-electroforesis

- (1) Laboratoriums Blatter - Hoechst, Beningwerke, Mayo, 1964
- (2) Castagnino, J.M. - "Electroforesis", Eudeba, Buenos Aires, 1968.

2. 7. Espectrofotometría

En algunos casos es necesario conocer la concentración de sustancias en solución, por ejemplo, albúmina, Rosa de Bengala, Rojo Congo, etc.

Por lo general, se utilizan métodos espectrofotométricos; ellos se basan en la determinación de la absorción que sufre un rayo luminoso al atravesar una solución.

La absorción de luz sigue, en un determinado intervalo de concentraciones de la sustancia (bajas concentraciones), la Ley de Lambert y Beer, cuya expresión matemática es la siguiente:

$$\log \frac{I_0}{I_t} = \xi \cdot c \cdot l$$

donde: $\log \frac{I_0}{I_t} = A$ (absorbancia)

I_0 = intensidad de luz incidente

I_t = intensidad de luz transmitida luego de atravesar la solución.

ξ = coeficiente de extinción (constante para cada sustancia a una longitud de onda determinada y expresado en las unidades de concentración correspondientes).

c = concentración (en g/l ó Moles/l).

l = espesor de líquido atravesado por la luz (espesor de la celda en cm).

Cuando se trabaja con la misma celda, la fórmula anterior puede reducirse a:

$$A = \xi \cdot c$$

Representando gráficamente en las abscisas valores de concentración y en las ordenadas valores de absorbancia, se obtiene una recta en el intervalo de concentraciones en que se cumple la ley de Lambert y Beer, a longitud de onda constante.

Para determinar una concentración desconocida es necesario efectuar primero la curva de calibración del compuesto.

2. 7. 1. Técnica

2.7. 1. 1. Selección de la longitud de onda adecuada

Se representa gráficamente absorbancia en función de longitud de onda para una concentración determinada, leída en cada caso contra el blanco de reactivos.

Se elige como longitud de onda de trabajo aquella en la cual se obtenga una máxima absorbancia.

Por ejemplo: Rosa de Bengala a $546\text{ m}\mu$ (pH 6,5).

2.7.1.2. Curva de calibración

A partir de una solución patrón, se hacen disoluciones de concentración conocida. Se lee la absorbancia de cada una de ellas a la longitud de onda determinada previamente, haciéndolo siempre contra el blanco de reactivos.

Se representa gráficamente la absorbancia en función de la concentración.

2.7.1.3. Determinación de la concentración desconocida

Se lee la absorbancia de la concentración desconocida y se interpola en el gráfico anterior, siempre que dicha concentración se encuentre entre los límites en que la ley de Lambert y Beer es válida.

En caso contrario, será necesario diluir la muestra hasta que cumpla dicha ley. Tomando debida cuenta del factor de dilución, y multiplicando éste por el valor de concentración obtenido, de la interpolación de la recta, tendremos el dato buscado.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bermejo Martínez, F. - Química Analítica Cuantitativa - Imprenta del Seminario Conciliar - Santiago de Compostela, (1963).
- (2) Marenzi, A.; Cardini, C.E.; Banfi, R.F. y Villalonga, F. - Ed. El Ateneo, Buenos Aires (1947).

2. 8. Microscopia

La microscopia tanto lumínica como electrónica tiene gran aplicación en el estudio y preparación de los radiofármacos.

Sin entrar en detalles de la multitud de técnicas y posibles aplicaciones de la microscopia dentro del campo de los radiofármacos, sin embargo, queremos hacer mención de algunos que destacan por su sencillez y que hoy día forman parte del control farmacéutico rutinario de los radiofármacos.

2. 8. 1. Microscopía lumínica

También conocida por microscopía óptica, tiene gran aplicación en la medida del tamaño de algunos agregados (por ejemplo, macroagregados de seroalbumina humana - ^{131}I) que tiene una dimensión compatible con la resolución de un microscopio de este tipo, de un orden superior a la micra. En el caso de los macroagregados de seroalbúmina humana - ^{131}I , con un tamaño comprendido entre los $10\text{-}50\ \mu$, la medida que se realiza depositando la muestra, previamente teñida con solución acuosa de rosa bengala, sobre una cámara cuentaglóbulos y observando bajo el microscopio, se efectúa la medida de aproximadamente un centenar de agregados por medio de un micrómetro filar que facilita la velocidad de conteaje.

La microscopía lumínica también tiene aplicación asociada al método autorradiográfico para los estudios de distribución de fármacos marcados a nivel tisular e incluso celular. Las emulsiones sensibles utilizadas a estos efectos son de grano fino de las que existen gran variedad en el mercado. Igualmente las técnicas utilizadas para estos ensayos son muy abundantes y cada caso merece un estudio completo para la elección del método idóneo.

2. 8. 2. Microscopía electrónica

También conocida por ultraestructural, es, igualmente, de gran trascendencia para su aplicación en estudios de preparación de radiofármacos.

Por lo que se refiere a su aplicación para la medida del tamaño de partícula de coloides ha desplazado por su simplicidad y rapidez a la técnica clásica de centrifugación. Tal es el caso de soluciones coloidales de ^{198}Au y de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, con tamaños de partícula del orden de 50 a $300\ \text{\AA}$ y que se miden por medio del microscopio electrónico, depositando la solución diluída sobre una rejilla a la que se le ha incorporado una fina capa de carbón. Se realiza la microfotografía y conocidos los aumentos es fácil hacer un conteaje y estadística de los valores obtenidos. Este procedimiento también se utiliza en la medida del tamaño de los microagregados de seroalbumina humana - ^{131}I ; tamaño que debe oscilar entre los $10\text{-}20\ \text{m}\mu$.

También la microscopía electrónica asociada a la técnica de microautorradiografía es un poderoso auxiliar en los estudios de distribución de fármacos marcados o sus metabolitos a nivel ultracelular. La observación se hace sobre una rejilla que lleva tres finas capas, una de colodión, formvar o carbón, con un espesor aproximado de $0,06$ micras, la segunda que lleva el corte de tejido de igual grosor y la tercera que es de emulsión sensible de gelatina con una monocapa de cristales de haluro de plata. Las emulsiones más utilizadas en microautorradio-

grafía electrónica son la Kodak NTE, Gevaert NUC, Scintia 307 y las Ilford K2 y L4. Los tamaños de granos de haluro de plata en estas emulsiones son del orden de 400 - 1200 Å. Para cualquier estudio de microscopía ultraestructural convendrá consultar la numerosa bibliografía específica existente.

3. TECNICAS BIOLOGICAS

3.1. Ensayos de isotonicidad

Una solución es isotónica respecto al suero sanguíneo cuando su concentración osmótica (osmolaridad) es igual a la de éste.

La isotonicidad es esencial en investigaciones fisiológicas que requieren la perfusión de órganos aislados, el cultivo de células, y también en aquellos estudios clínicos en que se realice la marcación de glóbulos rojos y se deba mantener la integridad de las membranas, (por ejemplo: determinación de la volemia, sobrevivencia de glóbulos rojos, etc.). En los casos de inyectables por vía subcutánea o intramuscular, es conveniente emplear soluciones isotónicas a fin de no irritar los tejidos.

Cuando se trata de soluciones a inyectar por vía endovenosa, y siempre que no se trate de volúmenes muy grandes, pueden tolerarse desviaciones importantes de la isotonia, sin que se iriten las paredes venosas, dado que la dilución en la sangre es muy rápida. A pesar de ello, conviene mantener la isotonicidad, ya que existe siempre la posibilidad de que se produzcan extravasamientos.

El ensayo de la isotonicidad de una solución se realiza por diversos métodos, de los cuales los más prácticos son los que la determinan por descenso crioscópico o por conductimetría.

BIBLIOGRAFIA

The Merck Index, VIII Ed. - Rahway, N.J. (1968).

Documenta Geigy, VI Ed. - Basilea - (1965).

3. 2. Ensayos de esterilidad

Todo material inyectable debe ser estéril, es decir, no debe contener ninguna forma de microorganismos viables.

Existen varios métodos de esterilización, aplicándose unos u otros, según la naturaleza de la sustancia a esterilizar.

Los radiofármacos que sufren alteraciones con la temperatura pueden ser esterilizados por pasaje a través de filtros de tamaño de poro controlado, ($0,22 \mu$ ó $0,45 \mu$), tipo Millipore o similares, debiéndose realizar la operación en área estéril.
Ej.: Iodo Albúmina - (^{131}I o ^{125}I).

Otra posibilidad, en algunos casos, es la de realizar la esterilidad por radiaciones, empleándose dosis de radiación gamma de 2,5 MRad, en equipos especiales, tales como el Gamma-cell o similares. Ej.: Coloide de fosfato crómico (^{32}P).

Este método podrá ser utilizado solo cuando ensayos fisicoquímicos y toxicológicos demuestren que durante la irradiación no se verifica descomposición o alteración del producto y formación de sustancias tóxicas.

Una vez empleada alguna de estas técnicas, es necesario comprobar finalmente si la esterilización realizada fue efectiva, para lo cual se procede a realizar los ensayos de esterilidad correspondientes.

Estos consisten en sembrar II ó III gotas del material en estudio en tres diferentes medios de cultivo:

Medio de cultivo para microorganismos aerobios: caldo simple.

Medio de cultivo para microorganismo anaerobios: caldo con tioglicolato.

Medio de cultivo para hongos: medio de Sabouraud

Los tubos sembrados deben incubarse en estufa a $32^{\circ} \text{C} \pm 1^{\circ} \text{C}$, observándose los resultados a las 24 horas y controlándolos nuevamente a las 48 horas.

Se conservan en estufa durante 7 días, tiempo al que se realiza la última comprobación.

Con motivo del decaimiento radiactivo, la distribución del radiofármaco se autoriza luego de la lectura a las 24 horas si ésta fuese negativa.

Los medios de cultivo empleados son medios deshidratados, (Difco, Oxoid, etc.), que se preparan según indicación de sus fabricantes; controlándolos según Farmacopea

BIBLIOGRAFIA

Farmacopea Argentina, V Edición, pág. 909 (1966)

3.3. Ensayo de piretógenos

Este ensayo tiene por objeto investigar la presencia de sustancias que, al ser inyectadas en un animal homeotermo, provocan variación de su temperatura basal.

Se sigue la técnica de la Farmacopea Argentina, 5ta. Edición, (1966), pág. 918, modificada en lo que hace al volumen a inocular.

A tres conejos de 2 a 4 Kg de peso, previo ayuno de 4 horas, se les toma la temperatura rectal, que debe estar comprendida entre 38,9 y 39,8°C y no acusar variaciones mayores de 0,2°C, dentro de un intervalo de 20 minutos.

Se inyectan generalmente entre 0,25 y 9,5 ml del material a ensayar, en la vena marginal de la oreja, ello dependerá de la concentración de actividad que es en definitiva la que define el volumen a emplear.

No se sigue la técnica de Farmacopea en lo relativo al volumen a inyectar, porque muchas veces eso implicaría utilizar todo el material producido, por otra parte, las dosis de radiación administradas serían desproporcionadas.

En general, es conveniente administrar a los animales dosis que, referidas en actividad o volumen por Kg de peso, sean de 3 a 5 veces mayores a las empleadas en el ser humano.

Se vuelve a tomar la temperatura rectal a los 60, 90 y 120 minutos posteriores a la inyección.

La sustancia ensayada se considera libre de piretógenos si la suma de las variaciones de la temperatura en los tres conejos es menor de 1,4°C.

BIBLIOGRAFIA

Farmacopea Argentina, V Edición, (1966).

J. Hellman "Pirógenos Bacterianos" Ed. Bissipnandi, Córdoba, Argentina (1962).

3.4. Ensayo de toxicidad

Este ensayo tiene por objeto excluir la posibilidad de que el radiofármaco en estudio resulte tóxico para el paciente, debido a una eventual contaminación química con alguna sustancia nociva, incorporada durante su proceso de producción o por cualquier otra razón.

Para ello se emplean lotes de 5 ratones blancos de 20 a 30 gr de peso a los que se inyecta en la vena dorsal de la cola entre 0,1 y 0,2 ml de la sustancia en estudio, sin diluir, en un tiempo no mayor de 5 segundos. Se aguardan 6 horas, como mínimo, antes de considerar no tóxica la solución administrada, no debiendo para ello morir ningún animal. Si muriese alguno, debe repetirse el ensayo, para confirmar la experiencia, con un nuevo lote de 5 ratones, que deberán sobrevivir 24 horas como mínimo.

Debe tenerse sumo cuidado de no inocular burbujas de aire al inyectar la solución, porque se producirá una rápida muerte del animal por embolia gaseosa.

La actividad o volumen inyectado a los ratones, por Kg de peso, deberá ser varias veces superior a la empleada en el ser humano (de 100 a 500 veces más).

También en este caso, el ensayo, si bien se adecúa en líneas generales al de la Farmacopea Argentina, V Edición, (1966) no lo hace en lo referente a las dosis a inyectar, ni al tiempo que se aguarda, por las mismas razones explicadas en los ensayos de piretógenos y esterilidad salvo que aquí lo desproporcionada de la dosis inyectada no interesa, pues los animales deberán ser sacrificados al finalizar el ensayo.

BIBLIOGRAFIA

Farmacopea Argentina, V Edición, (1966).

3. 5. Distribución biológica

Los estudios biológicos de distribución se realizan en animales de laboratorio, empleándose generalmente ratas y ratones. Por ejemplo, puede interesar conocer qué porcentaje de la actividad inyectada de un determinado radiofármaco se encuentra en los diversos órganos, a tiempos prefijados.

- a) Para los ensayos de distribución de partículas marcadas de localización pulmonar, se utilizan ratas macho, anestesiadas previamente con uretano, inyectando en la vena dorsal del pene 0,1 a 0,2 ml de la suspensión activa.

A veces ocurre paro respiratorio, del que el animal suele recuperarse con masaje torácico enérgico.

Se sacrifica al animal a los 10 minutos de inyectado, anestesiándolo profundamente con éter. Se abre el abdomen por la línea blanca y se extrae sangre de la arteria aorta abdominal o del corazón.

Se separa y lava el hígado, pulmones, bazo, etc.; se pesa la sangre extraída y se mide la actividad de las muestras a geometría constante con un espectrómetro de centelleo.

Para obtener los porcentajes de la actividad total aproximada se considera:

$$A \text{ hígado} + A \text{ bazo} + A \text{ pulmones} + A \text{ sangre total} = 100 \%$$

Para el cálculo de la volemia, se estima que ésta es de alrededor del 7 % del peso del animal.

El dato así obtenido es orientativo para la práctica del centellograma, por dar la relación de actividad entre hígado, pulmones, bazo y sangre.

Se considera aceptable la preparación cuando la retención pulmonar de la actividad a los 10 minutos es mayor del 90 %.

Este ensayo se puede realizar con cualquier tipo de radiofármaco desarrollado para centellografía pulmonar, por ejemplo: macroagregados de albumina, partículas de (HO)₂Fe estabilizadas con gelatina, de (OH)₂Sn, de carbón, de cerámica, látex, etc.

- b) En las experiencias de distribución biológica de casi todos los demás compuestos radiofarmacéuticos, se suelen utilizar ratones.

Se emplean animales adultos, de 25 - 30 g de peso, indistintamente machos o hembras.

El radiofármaco se inyecta en las venas de la cola, inmovilizando al ratón en un dispositivo adecuado. Se inyectan entre 0,1 y 0,3 ml.

Transcurrido el tiempo prefijado, se lo anestesia con éter y se obtienen muestras de

sangre degollándolo con un corte de tijeras, colectando la sangre que mana libremente, con una pipeta Pasteur munida de tetilla de goma. (Existen también técnicas que obtienen sangre por punción cardíaca u ocular). Se coloca la sangre en un tubo o recipiente tarado y se pesa.

Se procede luego a la disección del animal, separando los distintos órganos, los que se lavan y colocan en recipientes.

La determinación de la actividad se hace por medición de las muestras, a geometría constante, con un cristal de INa(Tl) y un espectrómetro.

Se mide así la actividad de la sangre, de los distintos órganos y del cuerpo del ratón (previo corte de la cola), entero o en trozos, realizando las correcciones de actividad debidas a las variaciones de geometría.

El dato de sangre real se obtiene considerando que la volemia es del orden del 7 % del peso. La diferencia entre la actividad de sangre medida y la sangre total, se resta a la actividad del cuerpo.

$\text{Act. Total} = \text{Act. órganos} + \text{Act. sangre total} + \text{Act. cuerpo corregida}$

El porcentaje de actividad de cada órgano se refiere a este total.

En el caso que el radiofármaco deba administrarse por vía intracavitaria, se utiliza para el ensayo la cavidad aponeurótica de las patas traseras.

NOTA:

Si la radiación a detectar fuese beta, las condiciones de preparación y medición de las muestras deben ser mucho mas cuidadosas, debido a las dificultades que para su detección presenta este tipo de emisores.

Los órganos deben ser homogeneizados mecánicamente o por métodos químicos y las muestras a medir con un detector G.M. deben guardar determinadas condiciones de espesor, superficie, etc.

Es conveniente, para minimizar los errores, realizar la medición de un patrón en las mismas condiciones.

- c) Para los estudios dinámicos de circulación se usan ratas adultas de 250 a 350 g de peso de la cepa Wistar, a las que se anestesia con una inyección de uretano (1 g/Kg de peso).

Se prolonga la arteria carótida por canulación de los extremos cefálico y cardíaco, con una tubuladura heparinizada de polietileno, de 1 mm de diámetro interno.

Se administra el radiofármaco por una cánula insertada en la vena yugular.

La determinación de la actividad se realiza por detección de la radiación gamma en la tubuladura, la que se inserta en un cristal de pozo INa(Tl), conectado con un espectrómetro con integrador y registrador lineal.

BIBLIOGRAFIA

- (1) De Paoli, T., Hager, A., Nicolini, J.O., Radicella, R.; Int. Journal of App. Rad. and Isot. 17, 551 - 554, (1966).
- (2) Cohen, Y., Costerousse, O. y Chivot, J.J.; Minerva Nucleare 8, 357, 366, (1964)
- (3) Caro, R., Nicolini, J.O., Radicella, R.; Int. Journal of App. Rad. and Isot. 19, 547-552, (1968)
Inf. N°213 CNEA
- (4) Anghileri, L.J.; CNEA - Informe N° 158 (1963)
- (5) Frühauf, K.; Farowerke Hoechstag - Frankfurt.

- 29 -
TRITIO (H 3)

Período de semidesintegración: 12,3 años
Energía de la radiación emitida, en MeV:

Beta

0,0186 - 100 %

COMPUESTOS MARCADOS CON TRITIO

Agua tritiada

AGUA TRITIADA

Solución inyectable neutra, estéril, apirógena e isotónica. Normalmente, la concentración radiactiva es de hasta 5 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radiactiva y determinación de la actividad:

Se emplea agua tritiada de pureza radiactiva superior al 99 %.

La actividad se mide en un contador de centelleo líquido con una aproximación del 5%. (1)

Ensayos farmacéuticos:

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia
- b) Esterilidad, según método general
- c) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 100 y 150 μ Ci a cada conejo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kinard, F.E. - Rev. Sci. Instruments, 28, 293 (1957).

- 30 -
CARBONO 14

Período de semidesintegración: 5730 años.
Energía de la radiación emitida, en MeV:

Beta

0,156 - 100 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{14}C

Acetato de sodio 1- ^{14}C

Glicina 1- ^{14}C

ACETATO DE SODIO 1- ^{14}C

Solución acuosa, isotónica, estéril, apirógena, de pH $8 \pm 0,5$. Normalmente la actividad específica oscila entre 5 y 10 mCi/mM, siendo la concentración del compuesto de 0,1 a 1 mg/ml.

En estas condiciones, la concentración radiactiva de la solución queda comprendida entre 10 y 100 $\mu\text{Ci/ml}$.

CONTROLES

Pureza radioquímica:

Se investiga la presencia de ^{14}C como acetato, tolerándose hasta un 3% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel

Soporte : Whatman N° 1(1)
Solvente : n-butanol, saturado con NH_4OH 1,5 N
Duración : 6 horas
Rf acetato de sodio 1- ^{14}C : 0,10

2) Cromatografía ascendente en placa delgada

Soporte : Kieselgel G (c) *
Solvente : etanol-agua-amoníaco concentrado (146: 14: 32)
Duración : 45 minutos
Rf acetato de sodio 1-¹⁴C : 0,51

Como revelador químico se usa en ambos casos azul de bromotimol (40 mg) en 100 ml de agua y llevado a pH 10 con gotas de NaOH 1N.

Pureza radiactiva y determinación de la actividad:

La síntesis se realiza a partir de Ba¹⁴CO₃, radioisotópicamente puro.⁽²⁾

La actividad se mide en un contador de centelleo líquido con una aproximación del 5%.

Ensayos farmacéuticos:

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por crioscopia o conductimetría.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogeneidad, según método general, inyectando aproximadamente 15 µCi a cada conejo.

OBSERVACIONES

Debe conservarse a 4° C.

BIBLIOGRAFIA

(1) Brown, L., Hall, L.P., Nature (London) 165, 66 (1950)

(2) Buhler, M.F., Castrillon, J.P.A., Mitta, A.E.A. y Dankert, M.A. - Anal. Asoc. Quím. Arg., 49, 48, (1960); CNEA Informe N° 42, (1960).

* Ver página 110

GLICINA 1-¹⁴C

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH 7. Normalmente la actividad específica está comprendida entre 1 y 5 mCi/mM, siendo la concentración del compuesto de 0,1 a 0,5 mg.

En estas condiciones, la concentración radiactiva de la solución queda comprendida entre 10 y 100 µCi/ml.

Pureza radioquímica:

Se investiga la presencia de ^{14}C como glicina, tolerándose hasta un 3% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel.

Soporte : Whatman N° 1(1)

Solvente: : butanol-ácido acético-agua (12: 3: 5)

Duración : 16 horas

Rf : Debe desarrollarse simultáneamente con un testigo de glicina pura.

2) Cromatografía ascendente en placa delgada.

Soporte : Kieselgel G^(c) *

Solvente : n-butanol-ácido acético-agua (3: 1: 1)

Duración: 3 horas

Rf : Se desarrolla simultáneamente con un testigo de glicina pura.

Como revelador químico se usa en ambos casos una solución de ninhidrina al 0,2% en acetona. El fijador se prepara disolviendo 1 ml de solución saturada de nitrato cúprico y dos gotas de ácido nítrico en 100 ml de metanol.

Pureza radiactiva y determinación de la actividad:

La síntesis se realiza a partir de $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$, radioisotópicamente puro.

La actividad se mide en un contador de centelleo líquido con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos:

Se realizan ensayos de:

a) Isotonicidad, por crioscopia o conductimetría.

b) Esterilidad, según método general.

c) Apirogenidad, según método general, inyectando aproximadamente $15\mu\text{Ci}$ a cada conejo.

OBSERVACIONES

Debe conservarse a 4°C .

BIBLIOGRAFIA

(1) Buhler, M.F., Mitta, A.E.A. y Lezerovich, J.B. de-CNEA, Informe N° 142 (1965).

(2) Block, R.J., Durrum, E.L., Zweig, G. -Paper Chromatography and Paper Electrophoresis. Academic Press Inc., New York, (1958).

* Ver página 110

- 33 -
SODIO 24

Período de semidesintegración: 15,0 horas

Energía de las principales radiaciones emitidas, en MeV:

Beta	Gamma
1,39 - 99 %	1,37 - 100 %
	2,75 - 100 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{24}Na

Cloruro de sodio

CLORURO DE SODIO - ^{24}Na

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH 7-8. Normalmente, la actividad específica oscila entre 0,25 y 1 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de 9 mg/ml.

En estas condiciones, la concentración radiactiva es de 1.0 a 3.5 mCi/ml.

CONTROLES

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 20 y 25 μCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

- 34 -
FOSFORO 32

Período de semidesintegración: 14,3 días
Energía de la radiación emitida, en MeV:

Beta

1,71 - 100 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{32}P

Fosfato de sodio
Fosfato crómico coloidal B
Fosfato crómico coloidal C

FOSFATO DE SODIO ^{32}P

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, de pH 7-8.

Normalmente, la actividad específica oscila entre 1 y 10 mCi/mg, siendo la concentración química de 450 μg de PO_4HNa_2 por ml.

En estas condiciones, la concentración radiactiva queda comprendida entre 0.5 y 5 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica:

Se investiga la presencia de ^{32}P como ión ortofosfato. Se tolera hasta un 2% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel:

- | | |
|-----------------|--|
| a) Soporte | : Whatman N° 1 ⁽¹⁾ |
| Solvente | : isopropanol (75 ml) - ácido tricloroacético (5g) - amoníaco $\delta_{20^\circ\text{C}} = 0,921$ (0,3 ml) |
| Duración | : 16 horas |
| Rf ortofosfatos | : 0,75 |

Rf pirofosfatos	: 0,45
Rf polifosfatos	: 0,35

Debe sembrarse con portador (solución de PO_4H_2 : 2 mg/ml de reciente preparación).

b) Soporte	: Whatman Nº 1, lavado con ClH 10% durante 2 días, luego con agua destilada 10 veces.
Solvente	: isopropanol, isobutanol, agua, amoníaco concentrado(40: 20: 39:1)
Duración	: 18 a 24 horas
Rf ortofosfatos	: 0,43
Rf pirofosfatos	: 0,33
Rf tripolifosfatos	: 0,30
Rf trimetafosfatos	: 0,54
Rf tetrametafosfatos	: 0,48
Rf Sales de Graham	: 0,00

Debe sembrarse con portador (solución de PO_4H_2 : 5 mg/ml de reciente preparación)

2) Cromatografía ascendente en capa delgada:

Soporte	: celulosa ⁽ⁱ⁾ *(3)
Solvente	: ácido tricloroacético 20%, acetona, agua (25:65: 10)
Duración	: 1 hora 30 minutos
Rf ortofosfatos	: 0,88
Rf pirofosfatos	: 0,56
Rf hipofosfatos	: 0,65
Rf trimetafosfatos	: 0,44

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

Pureza radiactiva:

Se investiga la presencia de ^{35}S como SO_4^{2-} . Se tolera hasta un 1% de la actividad en esta forma química.

Los métodos utilizados para el análisis son:

Electroforesis en capa delgada:

a) Soporte	: celulosa ⁽ⁱ⁾ *(4)
Solución electrolítica	: ácido acético 0,1 M-acetato de zinc 0,05 M
Tensión	: 450 V
Duración	: 30 minutos
Movilidad PO_4^{3-}	: 5,0 cm
Movilidad $\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$	: 0,0 cm
Movilidad SO_4^{2-}	: 7 cm

b) Soporte	: sílicagel (i) *(4)
Solución electrolítica	: ácido acético 0,1 M-acetato de zinc 0,05 M

Tensión	: 450 V
Duración	: 30 minutos
Movilidad PO_4^{3-}	: 5,8 cm
Movilidad $\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$	: 0,0 cm
Movilidad SO_4^{2-}	: 7,0 cm
c) Soporte	: acetato de celulosa gelatinizado(s) * (4)
Solución electrolítica	: ácido acético 0,1 M-acetato de zinc 0,05 M
Tensión	: 450 V
Duración	: 30 minutos
Movilidad PO_4^{3-}	: 4,5 cm
Movilidad $\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$	: 0,0 cm
Movilidad SO_4^{2-}	: 7,0 cm

La actividad se determina mediante cámara de ionización o por medición con tubo Geiger Muller de ventana delgada.

Para la valorización cuantitativa del ^{32}S presente es necesario tener en cuenta la eficiencia de medición del equipo para este nucleído.

Ensayos farmacéuticos:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopía.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 1,5 y 2 mCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable. Se ajusta a pH 7 - 8 con solución saturada de CO_2HNa .

BIBLIOGRAFIA

- (1) Farmacopea Francesa, pág. 1043, (1965)
- (2) Ebel, J.P., Volmar, Y., C.R. Acad. Sc. 233, 451, (1953)
- (3) Rubio, A. - Comunicación personal.
- (4) Baruel, J. y Marqués, R.O. - Radiochem. and Radioanal. letters 2, 5, 217 (1969) - CNEA - Informe N° 271 (1970).

* Ver página 110

FOSFATO CROMICO COLOIDAL "B" - ^{32}P

Suspensión acuosa, inyectable, de fosfato crómico coloidal, caracterizado por un tamaño de partícula comprendido entre 300 y 700 Å

Isotónica, estéril, apirógena y de pH entre 6 y 7. Normalmente, la actividad específica oscila entre 0,25 y 2,5 mCi/mg de PO_4Cr , siendo la concentración del compuesto menor de 4 mg/ml.

En estas condiciones la concentración de actividad queda comprendida entre 1 y 10 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica:

Se investiga la presencia de ^{32}P en estado coloidal. Se tolera hasta un 4 % de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel:

Soporte	: Whatman Nº 1
Solvente	: ClH IN
Duración	: 1 hora
Rf PO_4Cr coloidal	: 0,0 - 0,1
Rf PO_4^{3-}	: 0,8 - 0,9

2) Cromatografía en capa delgada:

a) Soporte	: Silicagel (ITLC) ^{(b) * (1)}
Solvente	: metanol-ácido clorhídrico 0,5 N (1: 1)
Duración	: 7 - 9 minutos
Rf PO_4Cr coloidal	: 0,0
Rf PO_4^{3-}	: 1,0

b) Soporte	: Silicagel ^{(d) * (1)}
Solvente	: etanol-amoniaco concentrado (7: 3)
Duración	: 50 minutos
Rf PO_4Cr coloidal	: 0,0
Rf PO_4^{3-}	: 0,7

3) Electroforesis sobre papel:

Papel	: Whatman 3 MM ⁽²⁾
Solución electrolítica	: Veronal-Veronal Na pH 8,6 $\mu = 0,05$
Duración	: 60 minutos
Tensión	: 450 V
Movilidad PO_4Cr coloidal	: 0,0 - 0,1 cm
Movilidad PO_4^{3-}	: 12 - 14 cm

mm 4) Electroforesis en capa delgada:

- a) Soporte : Sílicagel⁽ⁱ⁾ * (3)
Solución electrolítica : Veronal-Veronal Na pH 8,6 $\mu = 0,05$
Duración : 15 minutos
Tensión : 300 V
Movilidad PO_4Cr coloidal : 0,0 - 0,1 cm
Movilidad PO_4^{3-} : 5,2 cm
- b) Soporte : celulosa⁽ⁱ⁾ * (3)
Movilidad PO_4Cr coloidal : 0,0 - 0,1 cm
Movilidad PO_4^{3-} : 4,2 cm
- c) Soporte : acetato de celulosa gelatinizado^(g) * (3)
Movilidad PO_4Cr coloidal : 0,0 - 0,1 cm
Movilidad PO_4^{3-} : 6,0 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad:

La pureza radiactiva se investiga según método para $^{32}\text{PO}_4^{3-}$. La actividad se determina mediante cámara de ionización o por medición con tubo Geiger Muller de ventana delgada, previa homogenización de la muestra por ataque con ácido nítrico.

Determinación del tamaño de partículas

Se determina por velocidad de sedimentación o microscopía electrónica.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayo de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenicidad, según método general, inyectando entre 1,0 y 1,5 mCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

El fosfato crómico "B" debe conservarse a 4°C.

No conviene utilizarlo luego de transcurrido más de un mes de su fecha de preparación. Debe agitarse antes de ser usado.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Alvarez, J.C., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A. en preparación - (1970).

(2) Anghileri, L.J. - CNEA - Informe N° 158 - (1965)

(3) Baruel, J. y Marqués, R.O. - Radiochem. and Radioanal. letters, 2, 5, 217 - (1969) - CNEA - Informe N° 271 - (1970).

*Ver página 110

FOSFATO CROMICO COLOIDAL "C" - ^{32}P

Suspensión acuosa, inyectable, de fosfato crómico coloidal caracterizado por un tamaño de partícula comprendido entre 100 y 300 Å.

Isotónica, estéril, apirógena y de pH comprendido entre 6 y 7. Normalmente, la actividad específica oscila entre 0,25 y 5,0 mCi/mg de PO_4Cr , siendo la concentración del compuesto menor de 2 mg/ml.

En estas condiciones, la concentración radiactiva queda comprendida entre 1 y 10 mCi/ml.

CONTROLES

Se siguen las mismas normas que para el fosfato crómico coloidal "B", salvo en la determinación de la actividad, ya que, por tratarse de una solución coloidal verdadera, no es necesario realizar el ataque en medio ácido para lograr la homogenización de la muestra.

Con respecto a los ensayos farmacéuticos, es conveniente destacar que por ser la vía de administración de este radiofármaco la intratecal o la raquídea, deben extremarse los ensayos de sustancias piretógenas.

OBSERVACIONES

Debe conservarse a 4° C. Conviene emplearlo dentro de los 15 días de la preparación.

40 -
POTASIO 42

Período de semidesintegración: 12,4 horas
Energía de las principales radiaciones emitidas, en MeV:

Beta	Gamma
1,97 - 18 %	1,524 - 18 %
3,44 - 82 %	

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{42}K

Cloruro de potasio

CLORURO DE POTASIO - ^{42}K

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH 7 - 8.

La actividad específica oscila entre 20 y 400 mCi/g, siendo la concentración radiactiva de 0,2 - 2 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5 %

Ensayos farmacéuticos

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 20 y 25 μCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

CROMO 51

Período de semidesintegración: 27,8 días
Energía de las radiaciones emitidas, en MeV:

Gamma

0,325 - 9 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{51}Cr

Cloruro crómico
Cromato de sodio
Cromoalbúmina
Cromo EDTA

CLORURO CROMICO - ^{51}Cr

Solución acuosa, inyectable, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 3 y 4. Normalmente la actividad específica es de 50 a 150 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 0,01 a 0,1 mg/ml. En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,5 y 15 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza química:

Se determina por análisis espectrográfico semi-cuantitativo.

Pureza radioquímica:

Se investiga la presencia de ^{51}Cr como ión crómico. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel.

Papel	: Whatman N° 2(1)
Solvente	: agua destilada-alcohol 95°-amoníaco concentrado(5: 2: 1)
Duración	: 2 - 5 horas
Rf CrO_4	: 0,9
Rf Cr^{3+}	: 0,0

2) Método químico por precipitación

1 volumen de $^{51}\text{Cr}^{3+}$ que proporcione 20000 c.p.m.

1,0 ml CrO_4Na_2 (1:60)

Diluir a 5 ml.

Medir la actividad total.

Agregar 1 ml de acetato de plomo, centrifugar y medir la actividad del sobrenadante.

Debe ser mayor del 95 % de la radiactividad total. Realizar por lo menos 3 lavados del precipitado.

Determinación de la concentración química:

Se determina por espectrofotometría $\lambda = 540 \text{ m}\mu$ con difenil-carbazida, según método general.

Dureza radiactiva y determinación de la actividad:

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina por cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos:

Se realizan ensayos de:

a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.

b) Esterilidad, según método general.

c) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 10 y 15 μCi a cada conejo.

d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Debe conservarse en la oscuridad, a 4°C . No debe usarse si la actividad específica es menor de 10 mCi/mg.

BIBLIOGRAFIA

(1) Cohen, Y., Ingrand, J., CEA (Francia), 1618, (1960).

CROMATO DE SODIO - ^{51}Cr

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 5,0 y 8,0. Normalmente, la actividad específica oscila entre 25 y 250 Ci/g, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 2 a 5 $\mu\text{g/ml}$.

En estas condiciones, la concentración radiactiva es de alrededor de 0,1 a 0,5 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica:

Se investiga la presencia de ^{51}Cr como cromato. Se tolera hasta un 1 % de la actividad en otras formas químicas.

1) Cromatografía ascendente en papel:

Soporte	: Whatman Nº 2 ⁽¹⁾
Solvente	: Agua destilada, alcohol 95°, amoníaco concentrado (5: 2: 1)
Duración	: 2 - 5 horas
Rf CrO_4^{2-}	: 0,9
Rf Cr^{3+}	: 0,0

2) Método químico por precipitación: ⁽²⁾

1 volumen de $^{51}\text{CrO}_4^{2-}$ que proporciona aproximadamente 20.000 cpm.

Agregar 1,0 ml CrO_4Na_2 (1:60). Diluir a 5 ml y medir la actividad.

Agregar 1 ml de acetato de plomo; centrifugar y medir la actividad del sobrenadante. No debe ser mayor del 1 % del total.

Determinación de la concentración química:

Se determina por espectrofotometría a $\lambda = 370 \text{ m}\mu$, según método general, previo ajuste del pH a 8 con solución de CO_2HNa .

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina con cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos especiales

Se determina la afinidad del cromato de sodio por los hematíes, incubándolo a 38° C con sangre de conejo heparinizada; se centrifugan y lavan los hematíes marcados, los que deberán presentar una actividad superior al 90 % de la dosis empleada. No debe observarse una hemólisis marcada. (3).

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- Esterilidad, según método general.
- Apirogenicidad, según método general, inyectando entre 50 y 100 μCi a cada conejo.
- Toxicidad, según método general

OBSERVACIONES

Debe conservarse a 4° C, en la oscuridad.

No debe usarse si la actividad específica es menor de 10 mCi/mg.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cohen, Y., Ingrand, I., CEA (Francia) Informe N° 1618, (1960)
- (2) Farmacopea de los Estados Unidos, XVII Ed., pág. 597, (1965).
- (3) Wagner, Principles of Nuclear Medicine. Ed.W.B. Saunders Company, Filadelfia, (1968).

CROMOALBUMINA - ^{51}Cr

Solución acuosa, estéril, apirógena, de pH entre 5,5 y 6,5.

Normalmente la actividad específica oscila alrededor de 10 a 50 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, siendo la concentración del compuesto de 5 a 20 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactivo es de aproximadamente 50 a 1000 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$.

CONTROLES

Pureza química

La marcación de la albúmina se realiza sobre partidas de pureza comprobada. Los métodos de marcación aseguran la no impurificación del compuesto.

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{51}Cr unido a la albúmina. Se tolera hasta un 5 % de la actividad en otras formas químicas.

El método utilizado para el análisis es:

Cromatografía ascendente en papel:

Soporte	: Whatman 3 MM
Solvente	: n-propanol 0,1M-solución reguladora de fosfatos pH 7,2 (3: 2)
Duración	: 3 horas en la oscuridad
Rf Cromoalbúmina	: 0,90 - 0,95
Rf Cr^{3+}	: 0,00

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma.

Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina por cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

- a) Esterilidad, según método general.
- b) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 10 y 15 μCi a cada conejo.

OBSEVACIONES

Debe conservarse en la oscuridad, a 4° C.

CROMO EDTA ^{51}Cr

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 6 y 8. Normalmente la actividad específica oscila alrededor de 600 mCi/mg de cromo, siendo la concentración del compuesto de 0,1 - 0,2 $\mu\text{g/ml}$.

La concentración radiactiva es de aproximadamente 100 $\mu\text{Ci/ml}$.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{51}Cr como Cr EDTA. Se tolera hasta un 1 % de la actividad en otras formas químicas. Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Método químico por precipitación:

0,1 ml ^{51}Cr EDTA (que proporcione alrededor de 20.000 cpm)
1 ml Cl_3Cr 0,1 N
3 ml NH_4OH 3 N

Se centrifuga y se mide la actividad del precipitado y del sobrenadante. La actividad del precipitado debe ser menor del 1 % del total. Conviene lavar 3 veces el precipitado.

2) Cromatografía ascendente en papel:

Soporte	: Whatman N° 1
Solvente	: agua-etanol-amoniaco concentrado (5: 2: 1)
Duración	: 2 horas 30 minutos
Rf Cr EDTA	: 0,9
Rf Cr^{3+}	: 0,0

3) Cromatografía ascendente instantánea en capa delgada:

Soporte	: silicagel (ITLC) ^(b) *(1)
Solvente	: amoniaco 0,1 N

Duración	: 3 - 5 minutos
Rf Cr EDTA	: 0,9 - 1,0
Rf Cr ³⁺	: 0,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina con cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por crioscopia o conductimetría.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 20 y 25 μCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Se debe guardar a 4° C y en la oscuridad.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Alvarez, J., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A. Presentado al Congreso ALASBIMN (1970).
CNEA-285

HIERRO 59

Período de semidesintegración: 45 días
Energía de las principales radiaciones emitidas en MeV:

Beta	Gamma
0,273 - 48 %	1,10 - 55,6 %
0,475 - 51 %	1,29 - 43,8 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{59}Fe

Cloruro férrico

CLORURO FERRICO - ^{59}Fe

Solución acuosa en ácido clorhídrico 0,1 N, de pH 1. Normalmente la actividad específica es de 1 a 10 mCi/mg, siendo la concentración de cloruro férrico de 0,01 - 0,1 mg/ml. En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 10-100 $\mu\text{Ci/ml}$.

CONTROLES

Pureza química:

Se determina por espectrografía semi-cuantitativa

Pureza radioquímica:

Se investiga la presencia de ^{59}Fe como ión férrico. Se tolera hasta un 2% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

a) Cromatografía ascendente en papel:

Soporte	: Whatman 3 MM.
Solvente:	: n-butanol-etanol-ácido acético-agua (8:5:5:7)
Duración	: 7 horas
Rf Fe^{3+}	: 0,57
Rf Fe^{2+}	: 0,12

Pureza radiactiva y determinación de la actividad:

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 98 %.

La actividad se determina con cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos:

Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Debe conservarse en la oscuridad, a 4 ° C.

No debe usarse si la actividad específica es menor de 1 mCi/mg.

SELENIO 75

Período de semidesintegración: 120,4 días
Energía de las principales radiaciones emitidas en MeV:

Gamma

0,265 - 44,3 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{75}Se

Seleniometionina

SELENIOMETIONINA ^{75}Se

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 2,5 y 7. Normalmente, la actividad específica oscila entre 1 y 6 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 0,1 y 1 mg/ml.

En estas condiciones, la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,2 y 1 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{75}Se como seleniometionina. Se tolera hasta un 5 % de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel:

- | | |
|-----------------------------|--|
| a) Soporte | : Whatman 3 MM ⁽¹⁾ |
| Solvente | : metiletilcetona-t-butanol-amoniaco concentrado-agua (10: 10: 3: 5)
en atmósfera de nitrógeno. |
| Duración | : 6 horas |
| Rf Seleniometionina | : 0,49 |
| Rf Seleniocistina | : 0,07 |
| Rf Seleniometionina oxidada | : 0,47 |
| Rf Seleniocistina oxidada | : 0,13 |
| Soporte | : Whatman 3 MM ⁽²⁾ |
| Solvente | : butanol-piridina-agua (1: 1: 1) |

Duración	: 4 horas
Rf Se Metionina:	: 0,60
Rf Se O ₃ ²⁻	: 0,30

2) Cromatografía ascendente en capa delgada:

Soporte	: Sílicagel ^(d) * (3)
Solvente	: etanol-amoniaco concentrado (7: 3)
Duración	: 50 minutos
Rf Se Metionina	: 0,8
Rf Se O ₃ ²⁻	: 0,3

Ensayo de identificación:

Se realiza por cromatografía ascendente en papel con el solvente anterior referida a un patrón de Seleniometionina pura. Se revela con solución de ninhidrina 0,2 % en acetona.

Pureza radiactiva y determinación de la actividad:

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina con cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos:

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenicidad, inyectando entre 40 y 45 μ Ci a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Debe conservarse a 4°C y en la oscuridad.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Anghileri, L.I. y Marqués, R.O. CNEA, Informe Nº 154.
- (2) Recchi, N. Manuel de Controles Farmacéuticos - CNEA, (1965).
- (3) Alvarez, J.C., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A. - Trabajo presentado al Congreso ALASBIMN (1970). CNEA-285.

* Ver página 110

- 51 -
ESTRONCIO 85

Período de semidesintegración: 64 días
Energía de las radiaciones emitidas en MeV:

Gamma

0,514 - 99 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{85}Sr

Cloruro de estroncio

CLORURO DE ESTRONCIO - ^{85}Sr

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 5 y 6. La actividad específica oscila entre 5 y 10 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de 0,01 a 0,1 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva es de 0,1 a 1 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %
La actividad se determina con cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

- 1) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- 2) Esterilidad, según método general.
- 3) Apirogenicidad, según método general, inyectando entre 25 y 30 μCi a cada conejo.
- 4) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

- 52 -
RUBIDIO 86

Período de semidesintegración: 18,66 días
Energía de las radiaciones emitidas, en MeV:

Beta	Gamma
0,71 - 8,8 %	1,078 - 100 %
1,78 - 91,2 %	

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{86}Rb

Cloruro de rubidio

CLORURO DE RUBIDIO - ^{86}Rb

Solución acuosa, inyectable, estéril y apirógena. La actividad específica oscila entre 0,5 y 10 mCi/mg, siendo la concentración radiactiva de 0,2 a 2 mCi/ml.

CONTROLES

Determinación de la actividad

La actividad se determina con cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

- a) Esterilidad, según método general.
- b) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 10 y 15 μCi a cada conejo.
- c) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

**COMPUESTOS MARCADOS CON ISOTOPOS DE
PERIODO CORTO**

Tecnecio 99m

Indio 113m

CONSIDERACIONES GENERALES

CONSIDERACIONES GENERALES

Los compuestos preparados para ser marcados en los centros asistenciales en el momento de su uso con los isótopos de período corto provenientes de la elución de generadores (^{99m}Tc ; ^{113m}In ; ^{67}Ga ; etc.) plantean problemas especiales de control, ya que resulta prácticamente imposible realizar sobre ellos todos los ensayos acostumbrados, dada la necesidad de su uso inmediato.

En efecto, los ensayos de esterilidad, así como los de toxicidad y piretógenos, requieren un lapso que es incompatible con su período de vida útil. (Ver nota).

El desarrollo de recientes técnicas de cromatografía instantánea en capa delgada (ITLC) y de electroforesis sobre capa delgada (TLC) realizables en brevísimos tiempos, hace que sea posible en cambio analizar sus purezas radioquímicas; lo que sin embargo no siempre es posible en los centros asistenciales. Es por ello que se tiende al empleo de técnicas sencillas que aseguren rendimientos de marcación cercanos al 100 %.

Los centros productores de los generadores aseguran el cumplimiento de los requisitos farmacéuticos de la elución (incluyendo en algunos tipos de generadores el de esterilidad), proveyendo métodos y reactivos para la identificación en la elución de impurezas y del isótopo de mayor período. Los reactivos empleados para modificar las propiedades farmacológicas del trazador consisten generalmente en soluciones reguladoras de pH, complejantes, suspensiones coloidales o de macroagregados orgánicos o inorgánicos, los que son ensayados siguiendo los métodos generales descriptos y controlando su rendimiento de marcación sobre cada partida.

Queda luego bajo la responsabilidad del médico usuario el mantener la condición de *inyectable* del radiofarmaco, siguiendo escrupulosamente las técnicas de marcación aconsejadas y cuidando la esterilidad final y la limpieza del material de laboratorio empleado.

TECNECIO 99m

Período de semidesintegración: 6,04 horas.

Energía de la radiación emitida, en MeV:

Gamma

0,140 - 100 %

NOTA: Recientemente, J.F. Cooper y col. en el *Journal of Nuclear Medicine* de Junio de 1970 (pag. 310) han presentado "in vitro" que permitiría realizar el ensayo de piretógenos, en aproximadamente treinta minutos.

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{99m}Tc

Pertecnetato de sodio
Albúmina
Complejo de hierro - ácido ascórbico
Complejo con ácido [[(carboximetil) imino] bis - (etilennitrilo)] $\pm$ tetra-
acético - (DTPA)
Coloide de azufre
Coloide de sulfuro de antimonio - polivinilpirrolidona
Coloide de hidróxido de estaño
Macroagregados de albúmina

PERTECNETATO DE SODIO - ^{99m}Tc

Solución de ClNa 9 % estéril, apirógena, de pH 7, conteniendo pertecnetato de sodio - ^{99m}Tc .

CONTROLES

Pureza radiactiva

Debe ser superior al 99 %. Se determina por espectrometría gamma o por el siguiente método:
Cromatografía ascendente en papel:

Soporte: Whatman N° 1

Solvente: acetona - ClH 2N (80:20)

Duración: 2 horas

Rf TO_4^- : 0,1

Rf MO_4^- : 0,9

La actividad se determina por cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se siguen las normas generales dadas para isótopos de período corto.

OBSERVACIONES

Eluir el generador únicamente con la solución de ClNa 9 %.

El generador debe ser controlado periódicamente respecto a la liberación de ^{99}Mo .

BIBLIOGRAFIA

- (1) Stem, H., Mc Afee, J. y Zolle, I. Radioactive Pharmaceuticals (Proc.Symp. 1965) Oak Ridge, Inst. of Nucl. Studies AEC pág. 359 (1966).
- (2) Mitta, A.E.A. Alvarez, J.C., Raban, P. - CNEA - Informe N° 263 (1970),

COMPUESTOS SOLUBLES ^{99m}Tc

Soluciones estériles y apirógenas de albúmina, complejos de hierro - ácido ascórbico y DTPA, marcadas con el pertecnetato proveniente de la elución del generador de ^{99m}Tc .

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se determina la presencia de ^{99m}Tc unido al compuesto especificado.

Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Solución de albúmina humana.

a) Cromatografía descendente en papel:

Soporte : Whatman Nº 1 ⁽¹⁾

Solvente : metanol - agua (85:15)

Duración : 2 horas

Rf Albúmina: 0,00

Rf TcO_4^- : 0,65 - 0,68

b) Cromatografía ascendente en capa delgada:

Soporte : Silicagel TLC ^(k) • ⁽²⁾ o Silicagel ITLC ^(m) • ⁽²⁾

Solvente : metiletilcetona

Duración : 8 - 10 minutos (TLC); 3 minutos (ITLC)

Rf Albúmina: 0,00

Rf TcO_4^- : 1,00

c) Cromatografía ascendente en capa delgada:

Soporte : Silicagel con alcohol polivinílico ^(k) • ⁽²⁾

Solvente : C1Na 9 %

Duración : 20 - 25 minutos

Rf albúmina : 0,00

Rf TcO_4^- : 0,80 - 0,85

2) Solución de complejo hierro- ácido ascórbico y complejo de DTPA.

Cromatografía ascendente en capa delgada:

Soporte : Silicagel con alcohol polivinílico ^(k) • ⁽²⁾

Solvente : metiletilcetona

Duración : 8 - 10 minutos

Rf complejo: 0,00

Rf TcO_4^- : 1,00

Pureza radiactiva

Se procede igual que con el pertecnetato de sodio.

Ensayos farmacéuticos

Se procede igual que con el pertecnetato de sodio.

OBSERVACIONES

Deben seguirse las observaciones anteriormente mencionadas.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Stern, H., Mc Afee, J. y Zolle, I. Radioactive Pharmaceuticals (Proc.Symp. 1965) Oak Ridge, Inst. of Nucl. Studies AEC pág. 359 (1966).
- (2) Mitta, A.E.A., Alvarez, J.C., Raban, P. - CNEA - Informe N° 265 (1970).

COMPUESTOS COLOIDALES Y MACROAGREGADOS MARCADOS CON ^{99m}Tc

Suspensión coloidal estéril, apirógena, de pH entre 5 y 7 de sulfuro de antimonio, azufre o hidróxido de estaño de tamaños de partículas inferiores a un micrón.

Suspensión estéril, apirógena, de pH entre 5 y 7 de macroagregados de albúmina caracterizados porque el tamaño de partícula oscila entre 20 y 150 μ .

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{99m}Tc coloidal. Se tolera hasta un 5 % de la actividad en otra forma química.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Coloide de sulfuro de antimonio, de hidróxido de estaño o de azufre.

Cromatografía ascendente en capa delgada.

Soporte : Sílicagel con alcohol polivinílico (k) • (1)
Solvente : C1Na 9 %
Duración : 20 - 25 minutos
Rf Coloide: 0,00
Rf TcO_4^- : 0,80 - 0,85

2) Coloide de azufre

- a) Soporte : Sílicagel con alcohol polivinílico (k) • (1)
Solvente : metiletilcetona
Duración : 8 - 10 minutos
Rf Coloide: 0,00
Rf TcO_4^- : 1,00
- b) Soporte : Microfibras de vidrio (m) • (1)
Solvente : metiletilcetona o C1Na 9 %
Duración : 3 minutos
Rf Coloide: 0,00
Rf TcO_4^- : 1,00

3) Coloide de sulfuro de antimonio o macroagregados de albúmina.

Soporte : Whatman Nº 1 (2)
Solvente : acetona - agua (3:1)
Duración : 60 - 90 minutos
Rf Coloide o macroagregados: 0,00
Rf TcO_4^- : 0,80 - 0,85

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

Se procede igual que con el pertecn etato de sodio.

Ensayos especiales:

Determinación del tamaño de partículas y distribución biológica de coloides

El tamaño de las partículas se determina por microscopía electrónica o por filtración a través de membranas de tamaño de poro controlado, (Millipore o similares). El 95 % de las partículas debe tener un tamaño inferior a 1μ .

Se realizan ensayos de distribución biológica en ratones, según método general.

Determinación del tamaño de partículas y distribución biológica de macroagregados de albúmina para centellografía pulmonar.

La determinación del tamaño de las partículas se realiza por microscopía óptica, con un ocular micrométrico y cámara cuentaglobulos. Deben tener un tamaño comprendido entre 20 y 150μ .

Se realizan ensayos de distribución biológica, según método general.

Ensayos farmacéuticos

Se procede igual que con el pertecnetato de sodio.

OBSERVACIONES

El pH del preparado activo no debe ser nunca superior a 7, para evitar la liberación del ^{99m}Tc .

BIBLIOGRAFIA

- (1) Mitta, A.E.A., Alvarez, J.C., Rabán, P. - CNEA - Informe Nº 265 (1970).
- (2) Nicolini, J.O., Palcos, M.C., Radicella, R. "Nuevos aportes sobre un coloide marcado con tecnecio- 99m para centellografía hepática" p. 149 - 154 - Anales del Primer Congreso de la ALASBIMN, Lima, (1966).

- 60 -

INDIO ^{113m}In

Período de semidesintegración: 100 minutos

Energía de la radiación emitida, en MeV:

Gamma

0,393 - 100 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{113m}In

Cloruro de indio

Albúmina

Complejo con ácido [[[carboximetil] imino] bis-etilen-nitrilo]] - tetraacético - (DTPA)

Coloides para hígado (bicarbonato-PVP y fosfato - manitol)

Macroagregados de albúmina

Macroagregados de hidróxido férrico gelatina

CLOURURO DE INDIO - ^{113m}In

Solución de ácido clorhídrico 0,05N, estéril, apirógena, de pH 1,5, conteniendo el cloruro de Indio (In^{3+}).

CONTROLES

Pureza química

Se determina la cantidad de circonio presente en la elución con alizarina rojo S a $525\text{ m}\mu^{(1)}$. Se tolera hasta $5\text{ }\mu\text{g}$ de Zr/ml de elución.

Pureza radiactiva

Debe ser superior al 99,99 %. Se determina por espectrometría gamma, dejando transcurrir como mínimo diez días desde la elución, detectando así el ^{113}Sn mediante la radiación gamma del ^{113m}In producido en el equilibrio radiactivo.

Determinación de la actividad

Se determina con cámara de ionización con una aproximación del 5%.

Ensayos farmacéuticos

Se siguen las normas generales dadas para isótopos de período corto.

OBSERVACIONES

Conviene investigar periódicamente la cantidad de estaño presente por mililitro de elución, lo que permite decidir si se puede usar el generador. Se emplea la técnica de la hematoxilina⁽²⁾ y si se determinara la presencia de más de 1 μg de Sn/ml, luego de reiteradas eluciones, el generador no podrá ser utilizado.

BIBLIOGRAFIA

(1) Sandell, E.B. "Collorimetric determination of trace metals" pág. 968 - Interscience Publishers Inc. Nueva York - (1959).

(2) Teicher, H. y Gordon, L. Anal. Chem. 25, 8, 1182, (1958).

COMPLEJO DTPA - $^{113\text{m}}\text{In}$

Solución estéril y apirógena de DTPA marcada con el In^{3+} proveniente de la elución del generador de $^{113\text{m}}\text{In}$.

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de $^{113\text{m}}\text{In}$ en forma de complejo. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

Cromatografía ascendente en placa delgada:

Soporte : Silicagel ITLC ^(b)•

Solvente : C1Na 9% ó NH_4OH 0,1N ⁽¹⁾

Duración : 3 minutos

Rf In DTPA: 1,0

Rf I^{3+} : 0,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

Se procede igual que con el cloruro de indio.

* Ver página 110

Ensayos farmacéuticos

Se procede igual que con el cloruro de indio.

OBSERVACIONES

Se siguen las mismas normas que con el cloruro de indio en lo que respecta a la cantidad de estaño permitida.

BIBLIOGRAFIA

(1) Alvarez, J., Salas, G.N.B. de y Mitta A.E.A.. CNEA-285 (1970).

COMPUESTOS COLOIDALES Y MACROAGREGADOS MARCADOS CON ^{113m}In

Suspensión coloidal, estéril, apirógena, de pH entre 6 y 9 de bicarbonato de sodio-polivinilpirrolidona (PVP) o fosfato-manitol, de tamaños de partículas inferiores a un micrón.

Suspensión estéril, apirógena, de pH entre 6 y 9 de macroagregados de albúmina o de hidróxido férrico-gelatina caracterizados porque el tamaño de partículas oscila entre 20 y 50 μ .

CONTROLES

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

Se procede igual que con el cloruro de indio.

Distribución biológica

Determinación del tamaño de partículas y distribución biológica de los coloides

El tamaño de partículas se determina por filtración a través de membrana de poro controlado (Millipore o similares). El 95 % de las partículas debe tener un tamaño inferior a 1 μ .

Se realizan ensayos de distribución biológica en ratones, según método general.

Determinación del tamaño de partículas y distribución biológica de macroagregados de albúmina o hidróxido férrico-gelatina.

La determinación del tamaño de partículas se realiza por microscopía óptica, con ocular micro-métrico y cámara cuentaglobulos. Deben tener un tamaño comprendido entre 20 y 150 μ .

Se realizan ensayos de distribución biológica en ratas según método general.

Ensayos farmacéuticos

Se procede igual que con el cloruro de indio.

OBSERVACIONES

Se siguen las mismas normas que con el cloruro de indio en lo que respecta a la cantidad de estaño permitida.

- 64 -

iodo 125

Período de semidesintegración: 60 días

Energía de la radiación emitida en MeV:

Gamma

0,0355 - 100 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{125}I

Los compuestos que se marcan con ^{131}I , también pueden ser marcados con ^{125}I , siendo los métodos de control iguales en ambos casos.

Los radiofármacos ^{125}I de uso más común son:

- Albúmina
- Tirotrofina
- Gammaglobulina
- Hormona Gonadotrófica Coriónica (HGC)
- Insulina
- Hormona de Crecimiento Humano (HCH)
- Grasas
- Compuestos tiroideos
- Acido o-iodobenzoico
- Acido p-aminohipúrico
- Iodoantipirina
- Alilulinulina

iodo 131

Período de semidesintegración: 8,05 días.
Energía de las principales radiaciones emitidas en MeV:

Beta	Gamma
0,606 - 90,4 %	0,364 - 89,1 %
0,330 - 6,9 %	0,637 - 6,85 %
0,25 - 1,6 %	

COMPUESTOS MARCADOS CON ¹³¹I

Ioduro de sodio no inyectable
Ioduro de sodio inyectable

Proteínas:

Albúmina
Gammaglobulina
Fibrinógeno
Prolactín
Hormona Coriónica Gonadotrófica
Insulina
Hormona de Crecimiento Humano
Macroagregados de albúmina para centellografía pulmonar
Macroagregados de albúmina para centellografía hepática

Medios de contraste:

Iodotalamato de sodio (Conray)
Iodipamida sódica (Biligrafín, Colografín)
Diprotizoato de sodio (Miokón, Diprokón)
3-acetilamino 2-4-6 triiodobenzoico (Urokón, Cystekón)
Ditrizoato (Hypaque, Urografín, Renografín)
Hipodato (Biloptín)
Uromirón
Acido iopanoico (Telepaque)

Colorantes:

Bromosulfaleína
Rosa de Bengala
Rojo Congo
Diiodofluoresceína
Eritrosina B

Lípidos:

Aceite de oliva
Acido oleico
Trioleína
Lipiodol

Compuestos tiroideos:

Monoiodotirosina (MIT)
Diiiodotirosina (DIT)
Triiodotironina (T_3)
Tetraiodotironina (T_4)

Compuestos especiales

Acido o-iodobenzoico
O-iodohipurato de sodio (Hipurán)
Acido p-aminohipúrico
Iodoantipirina
Alilulinulina
Bilirrubina
Biliverdina
Iodoformo
Iodouracilo
Ciclohexil-2 iodo-4 dimetil-3-5 fenol
Clorambucil

IODURO DE SODIO ^{131}I (No inyectable)

Solución acuosa, no inyectable, de pH entre 7 y 10. Normalmente la actividad específica es mayor de 1000 Ci/g de iodo, siendo la concentración de yoduro de sodio de aproximadamente 0,008 mg/ml. En estas condiciones la concentración radiactiva es como mínimo de 8 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I como yoduro. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel⁽¹⁾

Soporte : Whatman Nº 1
Solvente : metanol - agua (3:1)
Duración : 4 horas

Rf I^- : 0,85

Rf IO_3^- : 0,46

Debe sembrarse con portador para yoduro.

2) Cromatografía ascendente en papel de fibra de vidrio.⁽²⁾

Soporte : papel de fibra de vidrio G.P.82

Solvente : butanol - acetona - agua (15:2:3)

Duración : 3 horas

Rf I^- : 1,0

Rf IO_3^- : 0,3 - 0,7 (varía según la presencia de I^- o IO_4^- en la mezcla).

Rf IO_4^- : 0,0

3) Electroforesis sobre papel a alto voltaje.

Soporte : Whatman Nº 1⁽³⁾

Solución electrolítica: NaOH 0,01 N

Duración : 20 minutos

Tensión : 2800 V

Temperatura: 2°C

Movilidad I^- : 25 cm

Movilidad IO_3^- : 7,5 - 8 cm

Movilidad IO_4^- : 0,0 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina con cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

a) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Contiene tiosulfato de sodio como reductor y solución reguladora de CO_2HNa - CO_2Na_2 .

BIBLIOGRAFIA

(1) Farmacopea de los Estados Unidos. XVII ed. Pág. 616, (1965).

(2) (3) Marqués, R.O. - Comunicación personal.

IODURO DE SODIO ^{131}I (Inyectable)

Solución acuosa, inyectable, estéril, isotónica, apirógena, de pH entre 7 y 10. Normalmente la actividad específica es mayor de 1000 Ci/g de yodo, siendo la concentración de INa de 0,5 a 1 $\mu\text{g/ml}$.

En estas condiciones, la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,5 y 1 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se procede igual que con el ^{131}INa no inyectable .

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

Se procede igual que con el ^{131}INa no inyectable.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 20 y 25 μCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Contiene tiosulfato de sodio como reductor y solución reguladora de CO_2Na_2 - CO_2HNa .

PROTEINAS ^{131}I

Albúmina
Gamma-globulina
Fibrinógeno
Prolactín
Hormona Coriónica Gonadotrófica (HCG)
Insulina
Hormona de Crecimiento Humano (HCH)

Solución acuosa, inyectable, isotónica y estéril. La actividad específica, la concentración radiactiva y la concentración química oscilan entre los siguientes límites:

<i>Proteína</i>	<i>pH</i>	<i>Actividad específica</i>	<i>Concentración química</i>	<i>Concentración radiactiva</i>
Albúmina	7 - 8,5	10 - 100 $\mu\text{Ci} / \text{mg}$	5 - 10 mg / ml	0,1 - 2,0 mCi / ml
γ Globulina	7 - 8,5	20 - 60 $\mu\text{Ci} / \text{mg}$	5 - 40 mg / ml	0,1 - 2,0 mCi / ml
Fibrinógeno	7 - 8,5	50 - 200 $\mu\text{Ci} / \text{mg}$	20 - 40 mg / ml	0,1 - 3,0 mCi / ml
Prolactín	7 - 8,5	0,5 - 1,5 mCi / mg	0,3 - 1 mg / ml	0,2 - 1 mCi / ml
HCG	7 - 8,5	0,5 - 1,5 mCi / mg	0,2 - 0,35 $\mu\text{g} / \text{ml}$	0,1 - 0,5 mCi / ml
Insulina	7,4	1 - 10 mCi / mg 100-150 mCi / mg	0,01 - 0,05 mg / ml	50 - 400 $\mu\text{Ci} / \text{ml}$ 1,0 - 7,5 mCi / ml
HCH en solución de albúmina al 1%	8,6	50 - 75 mCi / mg 100 - 150 mCi / mg	0,3 - 1,3 $\cdot 10^{-4}$ mg / ml	1,5 - 10 $\mu\text{Ci} / \text{ml}$ 3 - 20 $\mu\text{Ci} / \text{ml}$

CONTROLES

Pureza química

La marcación de las proteínas se realiza sobre partidas de pureza comprobada. Los métodos de marcación aseguran la no impurificación del compuesto.

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia del ^{131}I unido a la proteína. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel (en la oscuridad)

Soporte : Whatman N° 1 (1) (2)

Solvente : Metanol 70 %

Duración : 3 horas

Rf proteínas: 0,0

Rf IO_4^- : 0,50 - 0,55

Rf I^- : 0,80 - 0,85

Se siembra con portador para yoduros.

2) Electroforesis en papel

a) Soporte : Whatman 3 MM

Solución electrolítica: Veronal - Veronal sódico pH 8,6 - $\mu=0,05$

Intensidad: 2,5 mA por tira

Duración : 90 minutos

Movilidad proteínas : 1 - 3 cm

Movilidad I^- : 8 - 10 cm

b) Soporte : Whatman Nº 540 (3)

Solución electrolítica: $\text{PO}_4\text{H Na}_2$ 0,05 M - $\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$ pH 6,5

Intensidad: 2,5 mA por tira

Duración : 90 minutos

Movilidad proteínas: 0 - 1 cm

Movilidad I^- 10 cm

3) Electroforesis en capa delgada:

Soporte : acetato de celulosa gelatinizado (8)

Solución electrolítica: Veronal - Veronal sódico pH 8,6 - $\mu = 0,05$

Intensidad: 2,5 mA por tira

Duración : 20 minutos

Movilidad proteínas: 0 - 1 cm

Movilidad I^- 9 - 10 cm

4) Cromatografía ascendente en capa delgada:

Soporte : Silicagel G (a) • (4)

Solvente : $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$

Duración : 15 minutos

R_f proteínas : 0,0

$R_f \text{I}^-$: 1,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99%.

La actividad se determina con cámara de ionización, con una aproximación del 5%.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.

b) Esterilidad, según método general.

c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 10 y 50 μCi a cada conejo.

OBSERVACIONES

Las proteínas, especialmente las de alta actividad específica, deben conservarse a -4°C , procurando evitar cualquier efecto que produzca desnaturalización, es decir, congelamientos y descongelamientos repetidos, aumento de la temperatura, cambios de pH, acción de sales, etc. El período de vencimiento es variable, ya que gran parte de la descomposición es por autorradiólisis, que varía con la concentración radiactiva del producto.

Para la insulina bovina o porcina utilizada en inmunoensayos se determina el porcentaje de proteína dañada y se hace la caracterización inmunológica según (5), (6) y (7).

En el caso de la hormona de crecimiento humano, el porcentaje de hormona dañada se estudia por electroforesis en papel, técnica descripta en 2-a, y la captación inmunológica según (8) y (9).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Farmacopea de los Estados Unidos - XVII Ed. pág. 18, (1965).
- (2) Farmacopea Británica - pág. 515, (196)
- (3) Gopal, N.G.S., Iya, N.K. J. Sci. Ind. Res., 26, 153, (1967).
- (4) Alvarez, J.C., Salas, G.N.B. de, Raban, P. y Mitta, A.E.A. J. Chrom. 45, 32, (1969).
- (5) Morgen, C.R. y Lazaro w, A. - Diabetes - 12, 2, (1963).
- (6) Albani, H., Cresto, J.C. y Mitta, A.E.A. - Informe Nº 255 CNEA, (1969).
- (7) Albani, H, Cresto, J.C., Nuñez, G.N. de y Mitta, A.E.A. Presentado al Congreso de ALASBIMN, 1970.
- (8) Herbert, U. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 1375, (1965).
- (9) Cresto, J.C., Albani, H., Degrossi, O. y Mitta, A.E.A. Presentado a la Sociedad Argentina de Medicina y Biología Nuclear (1970).

MACROAGREGADOS DE ALBUMINA ¹³¹I

Macroagregados de albúmina para centellografía de pulmón, caracterizados porque el tamaño de partículas oscila entre 20 y 150 μ .

Macroagregados de albúmina para centellografía de hígado, caracterizados porque el tamaño de partículas es menor de 1 μ .

Suspensión acuosa, inyectable, estéril, apirógena, de pH 6,7. La actividad específica oscila entre 10 y 50 μ Ci/mg, siendo la concentración del compuesto de 20 a 25 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,25 y 10 mCi/ml.

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I ligado a macroagregados de albúmina. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

El método utilizado para el análisis es:

Cromatografía ascendente en papel.

Soporte : Whatman Nº 1

Solvente : metanol - agua (7:3)

Duración : 3 horas

Rf MAA : 0,00

Rf I⁻ : 0,80 - 0,85

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

Se procede igual que con las proteínas ¹³¹I.

Determinación del tamaño de partículas y distribución biológica de macroagregados de albúmina para centellografía pulmonar

La determinación del tamaño de las partículas se realiza por microscopía óptica, con ocular micrométrico y cámara cuentaglóbulos. Deben tener un tamaño comprendido entre 20 y 150 μ .

Se realizan ensayos de distribución biológica en ratas, según método general.

Determinación del tamaño de partículas y distribución biológica de macroagregados de albúmina para centellografía hepática

El tamaño de las partículas se determina por filtración a través de membranas de tamaño de poro controlado (Millipore o similares). El 95% de las partículas debe tener un tamaño inferior a 1 μ .

Se realizan ensayos de distribución biológica en ratones, según método general.

Ensayos farmacéuticos

- a) Esterilidad, según método general.
- b) Apirogenez, según método general, inyectando entre 10 y 15 μ Ci a cada conejo.
- c) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Conservar a 4°C. En el caso de macroagregados de albúmina para centellografía pulmonar, no sobrepasar la dosis de 1 mg por kg de peso.

Cuando en la distribución biológica, la actividad en sangre es alta, a pesar que los análisis de pureza radioquímica no indican presencia de yoduro, debe sospecharse que la desnaturalización de la albúmina no fue total.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Taplin, G.B., Johnson, D.E., Dore, E.K. y Kaplan, H.S. Health Physics Pergamon Press, 10, 1219, 27, (1964).

MEDIOS DE CONTRASTE - ^{131}I

Iodotalamato de sodio (Conray)
Iodipamida, sal de sodio (Biligrafín, Colografín)
Diprotizoato de sodio (Miokon, Diprocon)
3- Acetilamino 2- 3- 6 triiodobenzoico (Urokon, Cystokon)
Ditrizoato de sodio (Hipaqué, Urografín, Renografín)
Ipodato
Uromiron
Acido iopanoico (Telepaque)

Solución acuosa, inyectable, isotónica y estéril, de pH comprendido entre 7,0 - 8,0. La actividad específica oscila entre 10 - 100 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, siendo la concentración química de 10 a 50 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva es de 0,1 a 0,5 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I en la forma química especificada. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en capa delgada

a) Soporte : Sílicagel (f) * (2)
Solvente : Citrato de sodio 0,25 M
Duración : 50 minutos
Rf del compuesto: 0,0
Rf I^- : 0,9

b) Soporte : Sílicagel G (a) * (1)
Solvente : CH_3CN
Duración : 15 minutos
Rf del compuesto: 0,0 - 0,4
Rf I^- : 0,9 - 1,0

2) Electroforesis en papel:

Soporte : Whatman 3 MM⁽³⁾
Solución electrolítica: ácido acético-acetato de sodio pH 5,5
Duración : 90 minutos
Intensidad: 2 - 4 mA por tira
Migración del compuesto: 1 - 4 cm
Migración I^- : 10 - 12 cm

* Ver página 110

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogeneidad, según método general inyectando entre 10 y 20 μ Ci a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Se deben conservar a 4°C y en la oscuridad.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Alvarez, J.C., Raban, P., Salas, N.G.B. de y Mitta, A.E.A. J. Chrom. 45, Nº 2, 328, (1969).
- (2) Salas, G.N.B. de, Troparevsky, M.L.P. de y Mitta, A.E.A. Radiochem. Acta 8, 224, (1968).
- (3) Recchi, N., Manual de Controles Farmacéuticos, CNEA (1965).

COLORANTES- ¹³¹I

Rosa de Bengala
Bromosulfaleína
Rojo Congo
Diiodofluoresceína
Eritrosina B

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 6,0 - 8,0.

La actividad específica, concentración radiactiva y concentración química oscilan entre los siguientes límites:

Colorantes	Concentración radiactiva	Actividad específica	Concentración química
Bromosulfaleína	0,1 - 0,5 mCi/ml	50 - 500 mCi/g	0,2 - 2,0 mg BSF/ml
Rosa de Bengala	0,1 - 1,0 mCi/ml	100-300 mCi/g	1,0 - 5,0 mg RB/ml
Rojo Congo	0,1 - 0,5 mCi/ml	50 - 500 mCi/g	0,2 - 2,0 mg RC/ml
Diiodofluoresceína	0,1 - 1,0 mCi/ml	100-500 mCi/g	1,0 - 5,0 mg Di/ml
Eritrosina B	0,1 - 0,5 mCi/ml	50 - 500 mCi/g	0,2 - 2,0 mg E/ml

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I como colorante. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente sobre papel en la oscuridad.

Soporte : Whatman Nº 1 ⁽¹⁾

Solvente : citrato de amonio - amoníaco c.s.p. pH 7

Duración : 2 horas

Rf colorantes: 0,0 - 0,4

Rf I^- : 0,9 - 1,0

Se siembra con portador yoduro. Este método no es aconsejable para la bromosulfaleína.

2) Cromatografía ascendente en papel.

Soporte : Whatman Nº 1

Solvente : $\text{C}_1\text{H}_1\text{N}$

Duración : 1 hora

Rf colorantes: 0,0 - 0,4

Rf I^- : 1,0

3) Cromatografía ascendente en capa delgada.

Soporte : Sílicagel (a) * (2)

Solvente : $\text{C}_1\text{H}_1\text{N}$

Duración : 15 minutos

Rf colorantes: 0,0

Rf I^- : 0,9 - 1,0

4) Electroforesis en papel.

a) Soporte : Whatman Nº1

Solución electrolítica: citrato de sodio 0,25M

Intensidad: 2,5 mA por tira

Duración : 1 hora

Migración colorantes: 0,5 - 1 cm

Migración I^- : 10 cm

b) Soporte : Whatman Nº1

Solución electrolítica: veronal - veronal sódico pH 8,6 u = 0,1

Intensidad: 2,5 mA por tira

Duración : 45 - 60 minutos

Migración colorantes: 0,5 - 1,0 cm

Migración I^- : 10 cm

* Ver página 110

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización, con una aproximación del 5%.

Determinación de la concentración

Por espectrofotometría, según método general.

Ensayos farmacéuticos

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenicidad, según método general, inyectando entre 40 y 50 μCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Debe conservarse en la oscuridad a 4°C.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cohen, Y. - CEA - Informe N° 2150 (1962)
- (2) Alvarez, J.C., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A. Presentado al Congreso de ALASBIMN (1970). CNEA-285

LIPIDOS ^{131}I

Aceite de Oliva
Acido Oleico
Trioleína

Solución oleosa cuya actividad específica está comprendida normalmente entre 0,1 - 5 mCi/g, siendo la concentración química de 0,1 - 1,0 g/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,1 y 3 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I unido a lípidos. Se tolera hasta un 5% de la actividad total en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en capa delgada.

Soporte : Kieselgel G ^(c) * (1)

Solvente : éter de petróleo 60° - 80°C, éter etílico (2:1)

Duración : 30 minutos

Rf lípidos: 0,95 - 1,00

Rf I⁻ : 0,00

2) Electroforesis en papel

a) Soporte : Whatman Nº 1 (2)

Solución electrolítica: PO₄H₂K - PO₄H Na₂, pH 7

Tensión : 8 volts/cm

Duración : 2 horas

Migración lípidos: 0 - 5 cm

Migración I⁻: 14 cm

b) Soporte : Whatman 3 MM

Solución electrolítica: CO₃H Na 2%.

Duración : 1 hora

Intensidad: 2 mA por tira

Movilidad lípidos: 0 - 1 cm

Movilidad I⁻: 10 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina con cámara de ionización con una aproximación del 5%.

OBSERVACIONES

Deben conservarse en la oscuridad, a 4°C.

BIBLIOGRAFIA

(1) Mitta, A.E.A., Camin, L. y Troparevsky, M.L.P. de Radiochem. Acta 6. 111, (1966).

(2) Cohen, Y. "Radiative Pharmaceuticals" (Proc. Symp. 1965) Oak Ridge, Inst. of Nucl. Studies AEC, p. 85, (1966).

*Ver página 110

LIPIODOL ^{131}I **
(Fluido o ultrafluido)

Compuesto inyectable, estéril y apirógeno. La concentración radiactiva oscila entre 1 y 5 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I unido a lipiodol. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en placa delgada.

Soporte : Kieselgur G (e) * (1)

Solvente : éter de petróleo 60°. 80°C, éter etílico (2:1)

Duración : 30 minutos

Rf lipiodol: 0,7

Rf I^- : 0,0

2) Electroforesis en papel.

Soporte : Whatman 3 MM (2)

Solución electrolítica: CO_3HNa 2‰.

Intensidad: 2 mA por tira

Tensión : 300 V

Duración : 1 hora

Movilidad lipiodol: 0 - 1 cm

Movilidad I^- 11 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99%.

La actividad se mide con cámara de ionización con una aproximación del 5%.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

a) Esterilidad, según método general.

b) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 2 y 3 mCi a cada conejo.

*Ver página 110

**El producto inactivo corresponde a los ésteres etílicos de los ácidos grasos iodados del aceite de adormidera (fluido): 40% de iodo; ultrafluido: 38% de iodo) y es elaborado por los laboratorios André Guebert, de Francia.

OBSERVACIONES

Se aconseja usar dentro de los 10 días de la fecha de preparación. Conviene conservarlo en la oscuridad, a una temperatura de 4°C.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Mitta, A.E.A., Camin, L. y Troparevsky, M.C.P. de Radiochim. Acta 6, 111, (1966).
- (2) Liebster, J. y Kocandorle, V. Nature 203, 778, (1964).

MONO Y DI- IODOTIROSINA ¹³¹I

Solución acuosa o de propilenglicol al 50 %, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 5,5 y 6,5.

Normalmente la actividad específica oscila entre 0,02 y 5 Ci/mg, siendo la concentración química de 0,5 - 1 µg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,5 y 3mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I como mono y/o di-iodotirosina. Se tolera hasta un 5% de la actividad total en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel.

- a) Soporte : Whatman Nº 1 (1)
- Solvente : n-butanol-ácido acético 2N (1:1)
- Duración : 17 horas
- Rf MIT : 0,63
- Rf DIT : 0,73
- Rf I⁻ : 0,28

- b) Soporte : Whatman Nº 1 (2)
- Solvente : fenol - agua (94:6)
- Duración : 4 horas 30 minutos
- Rf MIT : 0,45
- Rf DIT : 0,70
- Rf I⁻ : 0,00

2) Cromatografía ascendente en capa delgada:

a) Soporte : Sílicagel G (a) • (3)

Solvente : n-butanol-ácido acético 2N (1:1)

Duración : 2 horas 30 minutos

Rf MIT : 0,63

Rf DIT : 0,73

Rf I⁻ : 0,28

b) Soporte : Sílicagel G (a) • (4)

Solvente : Isopropanol, acetato de etilo, acetona, amoníaco (35:30:25:20)

Duración : 1 hora

Rf MIT : 0,22

Rf DIT : 0,42

Rf I⁻ : 0,65

c) Soporte : Sílicagel (ITLC) (b) • (5)

Solvente : 3 minutos

Duración : 3 minutos

Rf MIT : 0,0

Rf DIT : 0,0

Rf I⁻ : 1,0

Conviene referir la identificación de los compuestos marcados a los correspondientes patrones inactivos.

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.

b) Esterilidad según método general.

c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 4 y 5 μ Ci a cada conejo.

OBSERVACIONES

Debe guardarse en la oscuridad y a 4°C.

BIBLIOGRAFIA

(1) Reith, W.S. y Tampión, W., Nature 197 - 180 (1963).

* Ver Página 110

- (2) Niepomnischcze, H. y Altschuler, N. "Primer Coloquio Argentino de Hormonas Tiroideas" - Pág. 37 - Buenos Aires, (1968).
- (3) Massaglia, A. y Rosa, U. J. Chromatog. 14, 516 (1964).
- (4) Cohen, Y. "Radioactive Pharmaceuticals" (Proc. Symp. 1965) Oak Ridge, Inst. of Nucl. Studies AEC, pág. 85 (1966).
- (5) Alvarez, J.C., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A., Presentado al Congreso ALASBIMN (1970). CNEA-285 (1970).

TRI Y TETRA - IODOTIRONINA ^{131}I

Solución acuosa o de propilenglicol al 50 %, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH 5,5 - 6,5. Normalmente la actividad específica está comprendida entre 10 y 80 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de 1 - 10 $\mu\text{g/ml}$.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,1 y 0,5 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I como tri y/o tetraiodotironina. Se tolera hasta un 5 % de la actividad total en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel:

a) Soporte : Whatman Nº 1 (1)

Solvente : hexano-alcohol amílico terciario NH_4OH 2N (1:5:6)

Duración : 3 horas

Rf T_4 : 0,66

Rf T_3 : 0,35

Rf I^- : 0,12

b) Soporte : Whatman Nº 1 (2)

Solvente : metanol - acetato de amonio 0,2 N (2:5)

Duración : 4 horas

Rf T_4 : 0,00

Rf I^- : 0,80

c) Solvente : fenol - agua (34:6)

Rf T_4 : 0,90

Rf I^- : 0,00

d) Solvente : n - butanol - ácido acético - agua (4:1:7)

Rf T_4 : 0,90

Rf I^- : 0,20

b), c) y d) se pueden utilizar cuando en la preparación del compuesto marcado se parte de T_4 pura.

2) Cromatografía ascendente en capa delgada:

a) Soporte : Sílicagel (f) * (3)

Solvente : alcohol amílico terciario - amoníaco (1:1)

Duración : 5 horas

Rf T₄ : 0,35

Rf T₃ : 0,46

Rf I : 0,20

b) Soporte : Sílicagel ITLC (b) * (4)

Solvente : CH₂Cl₂ (4)

Duración : 3 minutos

Rf T₄ : 0,0

Rf T₃ : 0,15 - 0,20

Rf I : 1,0

3) Electroforesis en papel:

Soporte : Whatman 3 MM

Solución electrolítica: veronal - veronal sódico pH 8,6 $\mu = 0,05$

Tensión : 300 V

Duración : 1 hora

Movilidad T₄: 0,1

Movilidad I⁻: 6 - 8 cm

Este método se puede utilizar cuando se parte de T₄ pura. Conviene referir la identificación de los compuestos marcados a los correspondientes patrones inactivos.

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.

b) Esterilidad, según método general.

c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 10 y 15 μ Ci a cada conejo.

OBSERVACIONES

Se deben conservar en oscuridad y a 4°C.

* Ver página 110

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bellabarba, D., Peterson, R.E. y Sterling, K., J. Clin. Endocrinal. Metab. 28, (2), 297, (1968).
- (2) Niepomnische, H. y Altschuler, N. "Primer Coloquio Argentino de Hormonas Tiroideas" pág. 37, Buenos Aires, (1968)..
- (3) Salas, G.N.B. de, Troparevsky, M.L.P. de y Mitta, A.E.A. Radioch. Acta 8, 224, (1967).
- (4) Alvarez, J.C., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A., Presentado al Congreso ALASBIMN (1970). CNEA-285 (1970).

ACIDO O - IODOBENZOICO ^{131}I

Solución acuosa, de la sal sódica del ácido orto-iodobenzoico, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH 7.

Normalmente la actividad específica oscila entre 12 y 20 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, siendo la concentración del compuesto de 5 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 50 - 100 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I como ácido o-iodobenzoico. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas. Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía descendente en papel.

Soporte : Whatman Nº 1 (1)
Solvente : butanol - ácido acético - agua (4:1:1)
Duración : 90 minutos
Rf p-iodobenzoico: 0,93
Rf I : 0,16 - 0,18

2) Electroforesis en papel.

Soporte : Whatman 3 MM
Solución electrolítica: ácido acético - acetato de sodio 0,1 M pH 5,5
Intensidad: 2,5 mA por tira
Duración : 30 minutos
Movilidad p-iodobenzoico: 1 - 2 cm
Movilidad I : 9 - 10 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99%.

La actividad se determina mediante cámara de ionización, con una aproximación del 5%.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- Esterilidad, según método general.
- Apirogenidad, según método general, inyectando entre 5 y 10 μCi a cada conejo.
- Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

BIBLIOGRAFIA

(1) Tubis, M., Endov, J.S. y Rawalay, S.S. Int. J. Appl. Rad. and Isot., 15, 397, (1964).

HIPURAN ^{131}I
(o-iodohipurato de sodio)

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH 7,5 a 8,5. Normalmente, la actividad específica oscila entre 10 y 100 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 1 - 5 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,1 - 0,5 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I como o-iodohipurato de sodio. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados en el análisis son:

1) Cromatografía ascendente sobre papel (en la oscuridad).

Soporte : Whatman 3 MM ⁽¹⁾

Solvente : butanol - ácido acético - agua (4:1:1)

Duración : 10 - 15 horas

Rf Hipurán: 0,92

Rf I^- : 0,23

Productos de descomposición: 1,00

2) Cromatografía descendente en papel.

Soporte : Whatman 3 MM ⁽¹⁾

Solvente : butanol - ácido acético - agua (4:1:1)

Duración : 90 minutos

Rf Hipurán: 0,85

Rf I^- : 0,10

3) Cromatografía ascendente en capa delgada.

Soporte : Sílicagel ^(a) • ⁽²⁾

Solvente : CH_2Cl_2

Duración : 15 minutos

Rf Hipurán: 0,28 - 0,30

Rf I^- : 0,9 - 1,0

4) Electroforesis en papel.

Soporte : Whatman 3 MM ⁽¹⁾

Solución electrolítica: ácido acético - acetato de sodio 0,1M pH 5,5

Duración : 90 minutos

* Ver página 110

Intensidad: 2,5 mA por tira
Movilidad Hipurán: 0,0 cm
Movilidad I⁻: 10 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenicidad, según método general inyectando entre 10 y 15 μCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Magnusson, G., Nature 195, 591, (1962).
- (2) Alvarez, J., Raban, P., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A. J. Chrom. 45, Nº 4, 328, (1969).

ACIDO P- AMINOHIPURICO ¹³¹I

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH 8,2. Normalmente la actividad específica oscila entre 25- 100 μ Ci/mg, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 1 mg/ml. En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 25 - 100 μ Ci/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I como ácido p - aminohipúrico. Se tolera hasta un 5 % de la actividad total en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en capa delgada:

- a) Soporte : Sílicagel con 1 % de alcohol polivinílico. (1)
Solvente : ácido propiónico 1 N, saturado con n - butanol.
Duración : 2 horas 30 minutos
Rf ácido p-aminohipúrico: 0,80 - 0,85
Rf I⁻ : 0,15 - 0,20

b) Soporte : Sílicagel G (a) * (2)

- Solvente C1H 1N
Duración : 15 minutos
Rf ácido p-aminohipúrico: 0,0
Rf I⁻ : 0,9 - 1,0

2) Electroforesis en papel: (3)

- Soporte : Whatman 3 MM
Solución electrolítica: ácido acético - acetato de sodio pH 5,5
Duración : 60 minutos
Intensidad: 2,5 mA por tira
Movilidad ácido p-aminohipúrico: 0,5 cm
Movilidad I⁻: 10,0 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

* Ver página 110

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 5 y 10 μCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Mitta, A.E.A., Camin, L.L. y Troparevsky, M.L.P. de Radiochim. Acta 6, 111 (1966).
- (2) Alvarez, J.C., Raban, P., Salas, N.G.B. de y Mitta, A.E.A., J. Chrom 45 N°2, 328 (1969).
- (3) Recchi, N., Manual de Controles Farmacéuticos, CNEA, (1965).

IODOANTIPIRINA ^{131}I
(4- yodoantipirina)

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 6 y 7. Normalmente la actividad específica oscila entre 1 y 5 mCi/mg. siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 0,08 mg/ml. En estas condiciones, la concentración radiactiva queda comprendida entre 100 y 400 $\mu\text{Ci/ml}$.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I como 4- iodoantipirina. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel.

Soporte : Whatman Nº 1 ⁽¹⁾

Solvente : etanol 50 % - tolueno (1:1)

Duración : 30 minutos

Rf iodoantipirina: 0,95

Rf I^- : 0,00

2) Cromatografía ascendente en capa delgada.

a) Soporte : Kieselgur G (e) * ⁽²⁾

Solvente : cloroformo - tolueno (4:1)

Duración : 25 minutos

Rf iodoantipirina: 0,86

Rf I^- : 0,00

b) Soporte : Sílicagel G (a) * ⁽³⁾

Solvente : $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$

Duración : 15 minutos

Rf iodoantipirina: 0,00

Rf I^- : 1,00

c) Soporte : Sílicagel (ITLC) (b) * ⁽⁵⁾

Solvente : cloroformo - tolueno (4:1)

Duración : 3 minutos

Rf iodoantipirina: 0,7

Rf I^- : 0,0

3) Electroforesis en papel:

Soporte : Whatman Nº 1 (4)
Solución electrolítica: $\text{CO}_3\text{H Na}$ 2%.
Duración : 60 minutos
Intensidad: 2 mA/tira
Movilidad iodoantipirina: 0,0 cm
Movilidad I^- : 10 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99%.

La actividad se determina mediante cámara de ionización, con una aproximación del 5%.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 5 y 10 μCi a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Talso, P.J., Laho, M.S., Spafford, N., Ferenzi, G y Jackson, H., J. Lab. Clin. Med. 46, 618, (1955).
- (2) Strufaldi, B., Engelstein, E., Barberio, J.C. y Mitta, A.E.A., Publicacao Nº 120 IEA Sao Paulo (1963).
- (3) Alvarez, J.C., Raban, P., Salas, N.B. de, Mitta, A.E.A. J. Chrom. 45, Nº 2, 328, (1969).
- (4) Recchi, N. Manual de Controles Farmacéuticos, CNEA (1965).
- (5) Alvarez, J.C., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A. Presentado al Congreso de ALASBIMN (1970). CNEA-285 (1970).

ALILINULINA ¹³¹I

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH 7. Normalmente la actividad específica oscila entre 0,2 y 1 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 0,3 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 60 y 300 μ Ci/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I unido a la alilinulina. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía descendente en papel:

Soporte : Whatman N° 1
Solvente : n-propanol - acetato de etilo - agua (7:1:2)
Duración : 2 horas 30 minutos
Rf alilinulina: 0,46
Rf I⁻ : 0,90

2) Cromatografía ascendente en capa delgada:

a) Soporte : Kieselgur G (e) * (1)

Solvente : 90 minutos
Rf alilinulina: 0,00
Rf I⁻ : 0,95 - 1,00

b) Soporte : Sílicagel G (a) * (3)

Solvente : C1H 1N
Duración : 15 minutos
Rf alilinulina: 0,0
Rf I⁻ : 0,9 - 1,0

3) Electroforesis en papel:

Soporte : Whatman 3 MM (2)
Solución electrolítica: veronal - veronal sódico pH 8,6 μ = 0,05
Duración : 60 minutos
Intensidad: 4,5 volts/cm
Movilidad alilinulina: 0,1 cm
Movilidad I : 10 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99%.

* Ver página 110

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5%.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 5 y 10 μ Ci a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Mitta, A.E.A., Camin, L.L. y Troparevsky, M.L.P. de Radiochim. Acta 6, 112, (1966).
- (2) Brooks, S.A., Davies, J.W.L., Grobar, I.G. y Ricketts, C.S. Nature 188, 675, (1960).
- (3) Alvarez, J., Salas, G.N.B. de, Raban, P. y Mitta, A.E.A., J. Chrom. 45, 328, (1969).

BILIRRUBINA ^{131}I - BILIVERDINA ^{131}I

Compuesto sólido, no inyectable, La actividad específica está comprendida entre 1 y 10 mCi/mg.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I unida a bilirrubina o biliverdina. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel.

a) Para bilirrubina:

Soporte : Whatman 3 MM ⁽¹⁾

Solvente : Cloroformo saturado con $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_4$ en atmósfera de nitrógeno

Duración : 40 minutos

Rf Bilirrubina: 0,9 - 1,0

Rf Biliverdina: 0,0

Rf I^- : 0,0

b) Soporte : Whatman N° 1

Solvente : Acetato de amonio 0,2N - metanol (2,5:1)

Duración : 1 hora

Rf Bilirrubina: 0,0

Rf Biliverdina: 0,0

Rf I^- : 0,7

2) Cromatografía ascendente en capa delgada (para bilirrubina)

Soporte : Sílicagel G (a) * (2)

Solvente : $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_4$

Duración : 15 minutos

Rf Bilirrubina: 0,9

Rf I^- : 0,9

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5%.

OBSERVACIONES

Debe guardarse a 4°C, en la oscuridad.

* Ver pagina 110

BIBLIOGRAFIA

- (1) Recchi, N. - Manual de Controles Farmacéuticos. CNEA (1965).
- (2) Alvarez, J.C., Salas, G.B. de, Rabán, P. y Mitta, A.E.A. J. Chrom. 45, 328, (1969).

IODOFORMO ^{131}I (triiodometano)

Compuesto sólido no inyectable, de aplicación odontológica. Normalmente, la actividad específica oscila alrededor de 0,2 mCi/mg.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{131}I como iodoformo. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel.

a) Soporte : Whatman Nº 1 ⁽¹⁾

Solvente : agua destilada

Duración : 60 minutos

Rf iodoformo: 0,00

Rf I^- : 1,00

b) Soporte : Whatman Nº 1 ⁽²⁾

Solvente : éter - cloroformo (1:1)

Duración : 60 minutos

Rf iodoformo: 1,00

Rf I^- : 0,00

2) Cromatografía en capa delgada.

Soporte : Sílicagel G ^{(a)*} ó Sílicagel (ITLC) ^{(b) • (3)}

Solvente : C1H 1N

Duración : 15 minutos (Sílicagel G) 3 minutos (ITLC)

Rf iodoformo: 0,00

Rf I^- : 1,00

* Ver página 110

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

OBSERVACIONES

Debe conservarse en la oscuridad.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Correia, R.J. y Mitta, A.E.A. Radiochim. Acta 12, 118, (1969).
- (2) Recchi, N. Manual de Controles Farmacéuticos, CNEA, (1965).
- (3) Alvarez, J.C., Salas, N.G.B. de, Raban, P. y Mitta, A.E.A. J. Chrom. 45, Nº 4, 328, (1969).

IODOURACILO ¹³¹I

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 6 y 6,5. Normalmente, la actividad específica oscila entre 0,4 y 1,3 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de 1 mg/ml. En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,4 y 1,3 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I como iodouracilo. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas. Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía en capa delgada:

a) Soporte : Sílicagel G (a) * (1)

Solvente : a) Butanol saturado con ácido acético 0,1 M

Duración : 3 horas

Rf Iodouracilo: 0,84

Rf I⁻ : 0,48

b) Solvente : Benceno-dioxano-ácido acético (90:25:4) (2)

Duración : 2 horas

Rf Iodouracilo: 0,46

Rf I⁻ : 0,0

2) Electroforesis en papel:

Soporte : Whatman 3 MM (3)

Solución electrolítica: Ácido acético-acetato de sodio pH 5,5

Intensidad : 2,5 mA por tira

Duración : 45 minutos

Movilidad Iodouracilo: 0,0 cm

Movilidad I⁻: 10 cm

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99%.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5%.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.

b) Esterilidad, según método general.

c) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 10 y 15 μCi a cada conejo.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

BIBLIOGRAFIA

(1) Massaglia, A., Rosa, V. y Sosis, V. J. Chrom. 17, 316, (1965).

(2) The Radiochemical Centre Data Sheet 8357 - Reino Unido.

(3) Quihillalt, E.L. y Mitta, A.E.A. Presentado a las XIII Sesiones Químicas Argentinas - San Luis (1970).

CICLOHEXIL - 2, IODO - 4, DIMETIL 3- 5, FENOL ¹³¹I

Compuesto sólido. La actividad específica es de 10 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I como ciclohexil - 2, iodo - 4, dimetil 3- 5, fenol. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

El método utilizado para el análisis es:

Cromatografía ascendente en capa delgada.

Soporte : Sílicagel G (a) * (1)

Solvente : C1H 1N

Duración : 15 minutos

Rf ciclohexil-2 iodo-4 dimetil 3-5 fenol: 0,00

Rf I⁻ : 1,00

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5%.

OBSERVACIONES

El compuesto debe conservarse en heládera y en la oscuridad para que no se libere yodo.

Se disuelve en solución fisiológica y se esteriliza por filtración con filtro tipo Mil lipore en el momento de usar.

BIBLIOGRAFIA

(1) Del Carril, S.K. y Mitta, A.E.A., a publicarse, (1970).

CLORAMBUCIL ¹³¹I

(Acido p-Dicloroaminofenilbutírico ¹³¹I)

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH 10. Normalmente, la actividad específica oscila alrededor de 2 μ Ci/mg, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 5 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva es de alrededor de 10 μ Ci/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I como clorambucil. Se tolera hasta un 5% de la actividad en otras formas químicas.

El método utilizado para el análisis es:

- 1) Cromatografía en capa delgada ⁽¹⁾
 - Soporte : Sílicagel G ^(a) * o Sílicagel ITLC ^(b) *
 - Solvente C1H 1N
 - Duración : 15 minutos en Sílicagel G, 3 minutos en Sílicagel ITLC
 - Rf clorambucil: 0,0
 - Rf I⁻ : 1,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5%.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por crioscopia y/o conductimetría.
- b) Esterilidad, según método general.
- c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 10 y 15 μ Ci a cada conejo.
- d) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Alvarez, J.C., Salas, N.G.B. de, Raban, P., Mitta, A.E.A. J. Chrom. 45, Nº 4, 328, (1969).

- 102 -
ORO 198

Período de semidesintegración: 2,7 días.
Energía de las principales radiaciones emitidas, en MeV:

Beta	Gamma
,0,96 - 99 %	0,41 - 99 %

COMPUESTOS DE ^{198}Au

Oro coloidal protegido con gelatina
Oro coloidal protegido con PVP

ORO COLOIDAL ^{198}Au - PROTEGIDO CON PVP O CON GELATINA

Suspensión acuosa, inyectable, estéril, apirógena, de pH entre 5 y 7, de oro coloidal protegido con polivinilpirrolidona o con gelatina, de tamaño de partícula comprendido entre 3 y 6 $\text{m}\mu$, en el llamado "coloide germen", y entre 20 y 30 $\text{m}\mu$ en el "coloide crecido".

Normalmente la actividad específica oscila entre 5 y 15 mCi/mg de Au, siendo la concentración de Au mayor de 3 mg/ml .

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 15 y 50 mCi/ml .

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{198}Au coloidal. Se tolera hasta un 1% en forma iónica.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Coloide protegido con PVP

Cromatografía ascendente en papel:

Papel : Whatman Nº 1 (1)

Solvente : acetona - agua (3:1)

Duración : 1 hora

Rf Au coloidal: 0,0

Rf Au^{3+} : 0,9 - 1,0

2) Coloide protegido con gelatina

a) Cromatografía ascendente en papel:

Papel : Whatman Nº 1 (2)

Solvente : acetona - agua - ClH concentrado ($\delta = 1,19$) (7:2:1)

Duración : 1 hora

Rf Au coloidal: 0,0

Rf Au^{3+} : 0,9 - 1,0

b) Cromatografía ascendente en capa delgada:

Soporte : Sílicagel (d) * (3)

Solvente : acetona - agua - ClH concentrado (7:2:1)

Duración : 40 - 50 minutos

Rf Au coloidal: 0,0

Rf Au^{3+} : 0,9 - 1,0

Pureza radiactiva

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Se acepta hasta un 5% de ^{199}Au .

La actividad se determina en cámara de ionización con una aproximación del 5%.

* Ver página 110

Determinación del tamaño de partícula

Se determina por espectrofotometría a 526 y 492 m μ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾, o por microscopía electrónica.

Determinación de la concentración química

Por espectrofotometría, a 526 m μ según ⁽⁴⁾ y ⁽⁵⁾.

Ensayos farmacéuticos

- a) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 3 y 5 mCi a cada conejo.
- b) Esterilidad, Según método general.
- c) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

No se aconseja su uso terapéutico cuando la concentración de actividad es inferior a 10 mCi/ml. Para linfografía, conviene utilizar el coloide germen protegido con gelatina; mientras que para terapia es aconsejable utilizar el coloide crecido, protegido con PVP.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Caro, R., Nicolini, J.O. y Radicella, R., Int. J. Appl. Rad. and Isotopes, 19, 547- 550, (1968) Informe CNEA 213.
- (2) Majumdar, A.K. and Chakrabartty, Anl. Chim. Acta 19, 129, (1958).
- (3) Alvarez, J., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A., Presentado al Congreso de ALASBIMN (1970). CNEA-285 (1970).
- (4) Caro, R., Ingrand, R. Revue d'Optique 6, 281- 293, (1965).
- (5) Caro, R., Nicolini, J.O. y Radicella, R., Int. J. Appl. Rad. and Isotopes, 18, 327- 329, (1967).

- 105 -

MERCURIO 203

Período de semidesintegración: 46,9 días.
Energía de las principales radiaciones emitidas en Mev:

Beta
0,21 - 100%

Gamma
0,279 - 84 %

COMPUESTOS MARCADOS CON ^{203}Hg

- 1- Acetomercuri - 2 hidroxipropano (AMHP)
- 3- cloromercuri-2 metoxipropilurea (Neohydrin)

1- ACETOMERCURI-2- HIDROXIPROPANO - ^{203}Hg (AMHP)

Solución acuosa, inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH entre 9 y 10. La actividad específica está comprendida entre 1,5 y 2,5 mCi/mg, siendo la concentración química de aproximadamente 0,2 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 300 y 500 $\mu\text{Ci/ml}$.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{203}Hg como AMHP. Se tolera hasta un 2% de la actividad total en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel:

a) Soporte : Whatman Nº 1 ⁽¹⁾

Solvente : n-butanol-etanol-amoníaco (8:1,5:3)

Duración : 4 horas 30 minutos

Rf AMHP : 0,35

Rf Hg^{2+} : 0,05

b) Soporte : Whatman Nº 1 ⁽²⁾

Solvente : HONa 1N

Duración : 90 minutos

Rf AMHP : 0,66

Rf Hg^{2+} : 0,00

c) Soporte : Whatman Nº 1

Solvente : solución reguladora de fosfatos pH 7,4 etanol (1:1) ⁽³⁾

Duración : 3 horas

Rf AMHP : 0,80 - 0,82

Rf Hg^{2+} : 0,00

d) Soporte : Whatman Nº 1

Solvente : metanol-amoníaco 1N (1:1)

Duración : 4 horas

Rf AMHP : 0,75 - 0,80

Rf Hg^{2+} : 0,00

2) Cromatografía ascendente instantánea en capa delgada:

Soporte : Sílicagel ^(b) * (4)

Solvente : HONa 1N

Duración : 3 minutos

Rf AMHP : 1,0

Rf Hg²⁺ : 0,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se mide en cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Determinación de actividad farmacológica

Se estudia in vitro la afinidad con los glóbulos rojos y la ausencia de efectos homolizantes. A fin de conseguir labilizar los glóbulos rojos debe ser mezclado antes de utilizarlo con una solución de bromomercurihidroxipropano inactiva de 10 mg/ml que actúa como portador.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad por crioscopia o conductimetría.
- b) Esterilidad según método general.
- c) Apirogenidad según método general inyectando entre 50 y 100 μ Ci a cada conejo.
- d) Toxicidad según método general.

OBSERVACIONES

Debe conservarse en la oscuridad, a 4°C.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cohen, Y. Radioactive Pharmaceuticals (Proc. Symp. 1965) Oak Ridge, Inst. of Nucl. Studies AEC, pág. 85 (1966).
- (2) Cifka, J., Kacena, V. y Konrad, L. Method of preparation and storing labelled compounds. p. 417 - E.U.R. 3746 d.f.e. Bruselas (1968).
- (3) Amersham Data Sheet 5649.
- (4) Alvarez, J.C., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A. - Presentado al Congreso de ALASBIMN (1970). CNEA-285 (1970).

* Ver página 105

NEOHYDRIN ^{203}Hg
(3- cloromercuri 2-metoxipropil - urea)

Solución acuosa, inyectable, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 7 y 8. Normalmente, la actividad específica oscila entre 25 y 500 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ de Hg, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 2- 5 mg de Neohydrin por ml.

En estas condiciones, la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,1 - 1,0 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ^{203}Hg como Neohydrin. Se tolera hasta un 1 % de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en papel:

Papel : Whatman 3 MM ⁽¹⁾

Solvente : Etanol - solución reguladora de fosfatos pH 7,4 (1:1)

Duración : 4 horas

Rf Neohydrin: 0,70 - 0,83

Rf Neohydrin₂: 0,5

Rf Hg^{2+} : 0,00 - 0,05

2) Cromatografía ascendente en placa delgada:

Soporte : celulosa ⁽ⁱ⁾

Solvente : Etanol - solución reguladora de fosfatos pH 7,4 (1:1)

Duración : 90 minutos

Rf Neohydrin: 0,7 - 0,85

Rf Hg^{2+} : 0,0 - 0,05

3) Cromatografía ascendente en placa delgada instantánea:

Soporte : Sílicagel ITLC ^(b) * ⁽²⁾

Solvente : NaOH 1N

Duración : 3 minutos

Rf Neohydrin: 1,0

Rf Hg^{2+} : 0,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %,

La actividad se determina por cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

* Ver página 110

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Esterilidad, según método general.
- b) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 60 y 100 μCi a cada conejo.
- c) Toxicidad, según método general.

OBSERVACIONES

Compuesto estable, Se conserva a temperatura ambiente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Amersham Data Sheet 5649.
- (2) Alvarez, J.C., Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A. Presentado al Congreso de ALASBIMN (1970). CNEA-285 (1970).
- (3) Anghileri, L. - CNEA - Informe Nº 125 (1964).

SOPORTES PARA CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA
EMPLEADOS EN ESTE MANUAL

- a) Sílicagel G Merck
- b) Sílicagel ITLC Gelman SG
- c) Kieselgel G Merck
- d) Sílicagel Eastman Kodak
- e) Kieselgur G Merck
- f) Sílicagel Woelm 250 μ
- g) Acetato de celulosa gelatinizado (CELLOGEL)
- h) Sílicagel con alcohol polivinílico
- i) Celulosa (Macherey, Nagel and Co. Polygram Cel 300)
- j) Sílicagel (Macherey, Nagel and Co. Polygram SIL S-HR)
- k) Sílice 100 μ con alcohol polivinílico Eastman Chrom. Sheet Type K 30 IR 2
- l) Microfibras de vidrio o de silicato de potasio Eastman Gelman ITLC Tipo S

PORTADOR IODURO

Ioduro de potasio	: 1 g
Iodato de potasio	: 2 g
Carbonato ácido de potasio	: 10 g
Agua c.s.p.	: 1000 ml

PREPARACION DE SOLUCIONES REGULADORAS
UTILIZADAS EN ESTE MANUAL

1) *Solución de citrato de amonio pH 7*

Citrato de amonio	: 2 g
Agua c.s.p.	: 100 ml
Amoníaco c.s.p.	: pH 7 (I - II)

2) *Solución de acetato de sodio - ácido acético pH 5,5*

Acetato de sodio	: 6,15 g
Agua c.s.p.	: 1000 ml
Acido acético concentrado c.s.p.	: pH 5,5

3) *Solución de fosfatos pH 7,4*

Fosfato monopotásico 0,2M	: 250 ml
Hidróxido de sodio 0,2 N	: 197,50 ml
Agua c.s.p.	: 1000 ml

4) *Solución de veronal - veronal sódico pH 8,6 $\mu = 0,05$*

Veronal	: 1,84 g Disolver a 80°C
Veronal sódico	: 10,4 g
Agua c.s.p.	: 1000 ml

5) *Solución de ácido acético - acetato de cinc*

Acetato de cinc	: 6,2 g
Acido acético 0,1 M c.s.p.	: 1000 ml

Período de semidesintegración: 12,26 años

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA

ENERGIAS
Partículas
0,018 MeV - 100 %

Período de semidesintegración: 5.760 años

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA

ENERGIAS
Partículas
0,155 MeV - 100 %

Período de semidesintegración: 15 horas.

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA, GAMMA.

ENERGIAS	
Partículas	Fotones
1,39 MeV — 100%	1,37 MeV — 100%
	2,75 MeV — 100%

TABLA DE DESINTEGRACION

Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor
1	0,9548	19	0,4156	37	0,1809	55	0,0787
2	0,9117	20	0,3969	38	0,1727	56	0,0752
3	0,8706	21	0,3789	39	0,1649	57	0,0718
4	0,8312	22	0,3618	40	0,1575	58	0,0686
5	0,7937	23	0,3455	41	0,1504	59	0,0655
6	0,7579	24	0,3299	42	0,1436	60	0,0625
7	0,7236	25	0,3150	43	0,1371	61	0,0597
8	0,6910	26	0,3008	44	0,1309	62	0,0570
9	0,6598	27	0,2872	45	0,1250	63	0,0544
10	0,6300	28	0,2742	46	0,1194	64	0,0520
11	0,6015	29	0,2618	47	0,1140	65	0,0496
12	0,5743	30	0,2500	48	0,1088	66	0,0474
13	0,5484	31	0,2387	49	0,1039	67	0,0452
14	0,5236	32	0,2279	50	0,0992	68	0,0432
15	0,5000	33	0,2176	51	0,0947	69	0,0412
16	0,4774	34	0,2078	52	0,0905	70	0,0394
17	0,4559	35	0,1984	53	0,0864	71	0,0376
18	0,4353	36	0,1895	54	0,0825	72	0,0359

Constante específica de radiación gamma: 1,90 R: m², h⁻¹: Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 14,3 días

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA

ENERGIAS
Partículas
1,71 McV - 100 %

TABLA DE DESINTEGRACION

Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor
1	0,9527	15	0,4833	29	0,2452	43	0,1244	57	0,0631
2	0,9076	16	0,4605	30	0,2336	44	0,1185	58	0,0601
3	0,8647	17	0,4387	31	0,2225	45	0,1129	59	0,0573
4	0,8238	18	0,4179	32	0,2120	46	0,1076	60	0,0546
5	0,7848	19	0,3981	33	0,2020	47	0,1025	61	0,0520
6	0,7476	20	0,3793	34	0,1924	48	0,0976	62	0,0495
7	0,7123	21	0,3613	35	0,1833	49	0,0930	63	0,0472
8	0,6786	22	0,3443	36	0,1746	50	0,0886	64	0,0450
9	0,6465	23	0,3280	37	0,1664	51	0,0844	65	0,0428
10	0,6159	24	0,3124	38	0,1585	52	0,0804	66	0,0408
11	0,5867	25	0,2977	39	0,1510	53	0,0766	67	0,0389
12	0,5590	26	0,2836	40	0,1439	54	0,0730	68	0,0370
13	0,5325	27	0,2702	41	0,1371	55	0,0695	69	0,0353
14	0,5073	28	0,2574	42	0,1306	56	0,0662	70	0,0336

Período de semidesintegración: 12,4 horas

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA y GAMMA

ENERGIAS	
Partículas	Fotones
2,0 MeV - 18 %	0,31 - 0,2 %
3,6 MeV - 82 %	1,52 - 18 %

TABLA DE DESINTEGRACION

Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor
1	0,946	18	0,369	35	0,144	52	0,056
2	0,895	19	0,349	36	0,136	53	0,053
3	0,847	20	0,330	37	0,129	54	0,050
4	0,801	21	0,312	38	0,122	55	0,047
5	0,758	22	0,295	39	0,115	56	0,045
6	0,717	23	0,279	40	0,109	57	0,042
7	0,678	24	0,264	41	0,103	58	0,040
8	0,642	25	0,250	42	0,097	59	0,038
9	0,607	26	0,237	43	0,092	60	0,036
10	0,574	27	0,224	44	0,087	61	0,034
11	0,543	28	0,212	45	0,082	62	0,032
12	0,514	29	0,200	46	0,078	63	0,030
13	0,486	30	0,189	47	0,074	64	0,029
14	0,460	31	0,179	48	0,070	65	0,027
15	0,435	32	0,170	49	0,066	66	0,026
16	0,412	33	0,160	50	0,063	67	0,024
17	0,390	34	0,152	51	0,059	68	0,023

Constante específica de radiación gamma: 0,14 R · m² · h⁻¹ · Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 27,8 días

Forma de desintegración: Captura electrónica (100%)

Partículas y radiaciones emitidas: GAMMA y X del VANADIO

ENERGIAS
Fotones
0,323 MeV — 9 %
X K _α V — 0,005 MeV — 100 %

TABLA DE DESINTEGRACION

Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor
1	0,9754	28	0,4975	55	0,2538	82	0,1294
2	0,9514	29	0,4853	56	0,2475	83	0,1263
3	0,9279	30	0,4733	57	0,2414	84	0,1231
4	0,9051	31	0,4617	58	0,2355	85	0,1201
5	0,8828	32	0,4503	59	0,2297	86	0,1172
6	0,8611	33	0,4392	60	0,2240	87	0,1143
7	0,8398	34	0,4284	61	0,2185	88	0,1115
8	0,8192	35	0,4178	62	0,2131	89	0,1087
9	0,7990	36	0,4075	63	0,2079	90	0,1060
10	0,7793	37	0,3975	64	0,2028	91	0,1034
11	0,7601	38	0,3877	65	0,1978	92	0,1009
12	0,7414	39	0,3782	66	0,1929	93	0,0984
13	0,7232	40	0,3689	67	0,1881	94	0,0960
14	0,7053	41	0,3598	68	0,1835	95	0,0936
15	0,6880	42	0,3509	69	0,1790	96	0,0913
16	0,6710	43	0,3423	70	0,1746	97	0,0891
17	0,6545	44	0,3338	71	0,1703	98	0,0869
18	0,6384	45	0,3256	72	0,1661	99	0,0847
19	0,6227	46	0,3176	73	0,1620	100	0,0826
20	0,6073	47	0,3098	74	0,1580	101	0,0806
21	0,5924	48	0,3022	75	0,1541	102	0,0786
22	0,5778	49	0,2947	76	0,1503	103	0,0767
23	0,5636	50	0,2875	77	0,1466	104	0,0748
24	0,5497	51	0,2804	78	0,1430	105	0,0729
25	0,5362	52	0,2735	79	0,1395		
26	0,5230	53	0,2667	80	0,1361		
27	0,5101	54	0,2602	81	0,1327		

Constante específica de radiación gamma: 0,019 R. m². h⁻¹. Ci⁻¹.

Período de Semidesintegración: 45 días

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA, GAMMA.

ENERGIAS	
Partículas	Fotones
0,13 MeV - 1 %	0,14 MeV - 0,8 %
0,27 MeV - 46 %	0,19 MeV - 2,4 %
0,46 MeV - 53 %	0,34 MeV - 0,3 %
1,56 MeV - 0,3%	1,10 MeV - 57 %
	1,29 MeV - 43 %

TABLA DE DESINTEGRACION

Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor
1	0,9847	19	0,7462	37	0,5655	55	0,4286	151	0,0976
2	0,9696	20	0,7348	38	0,5569	56	0,4220	158	0,0877
3	0,9548	21	0,7236	39	0,5484	57	0,4156	165	0,0787
4	0,9402	22	0,7125	40	0,5400	58	0,4092	172	0,0706
5	0,9258	23	0,7016	41	0,5317	59	0,4030	179	0,0634
6	0,9117	24	0,6909	42	0,5236	60	0,3968	186	0,0569
7	0,8977	25	0,6803	43	0,5156	67	0,3562	193	0,0511
8	0,8840	26	0,6999	44	0,5077	74	0,3198	200	0,0459
9	0,8705	27	0,6597	45	0,5000	81	0,2871	207	0,0412
10	0,8572	28	0,6496	46	0,4923	88	0,2578	214	0,0370
11	0,8441	29	0,6397	47	0,4848	95	0,2314	221	0,0332
12	0,8312	30	0,6299	48	0,4774	102	0,2078	228	0,0298
13	0,8185	31	0,6203	49	0,4701	109	0,1865	235	0,0267
14	0,8660	32	0,6108	50	0,4629	116	0,1674	242	0,0240
15	0,7937	33	0,6015	51	0,4558	123	0,1503	249	0,0215
16	0,7815	34	0,5923	52	0,4488	130	0,1350	256	0,0193
17	0,7696	35	0,5832	53	0,4420	137	0,1212	263	0,0174
18	0,7578	36	0,5743	54	0,4352	144	0,1088	270	0,0156

Constante específica de radiación gamma: 0,65 R· m²· h⁻¹· Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 12,9 horas

Forma de desintegración: β^- (38%), β^+ (1,9%) y C.E. (43%)

Partículas y radiaciones emitidas: BETA y X del NIQUEL.

ENERGIAS	
Partículas	Fotones
β^- 0,57 MeV - 38 %	0,51 MeV - 38 %
β^+ 0,66 MeV - 19 %	1,34 MeV - 0,6 %
	XK _α Ni-0,0075 MeV - 43 %

TABLA DE DESINTEGRACION

Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor
0,5	0,9734	8,5	0,6333	16,5	0,4120	24,5	0,2680	32,5	0,1744
1,0	0,9476	9,0	0,6165	17,0	0,4011	25,0	0,2609	33,0	0,1697
1,5	0,9225	9,5	0,6002	17,5	0,3905	25,5	0,2540	33,5	0,1652
2,0	0,8981	10,0	0,5843	18,0	0,3801	26,0	0,2473	34,0	0,1609
2,5	0,8743	10,5	0,5688	18,5	0,3700	26,5	0,2407	34,5	0,1566
3,0	0,8511	11,0	0,5537	19,0	0,3602	27,0	0,2343	35,0	0,1524
3,5	0,8285	11,5	0,5390	19,5	0,3507	27,5	0,2281	35,5	0,1484
4,0	0,8065	12,0	0,5247	20,0	0,3414	28,0	0,2221	36,0	0,1445
4,5	0,7852	12,5	0,5108	20,5	0,3323	28,5	0,2162	36,5	0,1405
5,0	0,7644	13,0	0,4973	21,0	0,3235	29,0	0,2105	37,0	0,1369
5,5	0,7441	13,5	0,4841	21,5	0,3149	29,5	0,2049	37,5	0,1333
6,0	0,7244	14,0	0,4713	22,0	0,3066	30,0	0,1994	38,0	0,1297
6,5	0,7025	14,5	0,4588	22,5	0,2985	30,5	0,1942	38,5	0,1263
7,0	0,6865	15,0	0,4466	23,0	0,2905	31,0	0,1890	39,0	0,1230
7,5	0,6683	15,5	0,4348	23,5	0,2828	31,5	0,1840	39,5	0,1197
8,0	0,6506	16,0	0,4232	24,0	0,2753	32,0	0,1791	40,0	0,1165

Constante específica de radiación gamma: 0,12 R· m²· h⁻¹· Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 120 días

Forma de desintegración: Captura electrónica (100%)

Partículas y radiaciones emitidas: GAMMA, ELECTRONES DE CONVERSION

ENERGIAS	Porcentaje de conversión
Fotones	
0,024 MeV - 0,03 %	5,6
0,066 MeV - 1,0 %	0,3
0,097 MeV - 3,1 %	2,7
0,121 MeV - 16,4 %	0,7
0,136 MeV - 55,5 %	1,6
0,197 MeV - 1,3 %	0,03
0,265 MeV - 58,6 %	0,4
0,280 MeV - 25,2 %	0,2
0,304 MeV - 1,3 %	0,1
0,401 MeV - 12,9 %	--

TABLA DE DESINTEGRACION

Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor
10	0,944	190	0,334	370	0,118	550	0,042
20	0,891	200	0,315	380	0,111	560	0,039
30	0,841	210	0,297	390	0,105	570	0,037
40	0,794	220	0,281	400	0,099	580	0,035
50	0,749	230	0,265	410	0,094	590	0,033
60	0,707	240	0,250	420	0,088	600	0,031
70	0,667	250	0,236	430	0,083	610	0,029
80	0,630	260	0,223	440	0,079	620	0,028
90	0,595	270	0,210	450	0,074	630	0,026
100	0,561	280	0,198	460	0,070	640	0,025
110	0,530	290	0,187	470	0,066	650	0,023
120	0,500	300	0,177	480	0,063	660	0,022
130	0,472	310	0,167	490	0,059	670	0,021
140	0,445	320	0,157	500	0,056	680	0,020
150	0,420	330	0,149	510	0,053	690	0,019
160	0,397	340	0,140	520	0,050	700	0,018
170	0,375	350	0,132	530	0,047	710	0,017
180	0,354	360	0,125	540	0,044	720	0,016
						730	0,015

Constante específica de radiación gamma: 0,21 R· m²· h⁻¹· Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 35,4 horas

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA, GAMMA

ENERGIAS	
Partículas	Fotones
0,44 MeV - 100 %	0,55 MeV - 65 %
	0,62 MeV - 42 %
	0,70 MeV - 28 %
	0,78 MeV - 83 %
	0,83 MeV - 23 %
	1,04 MeV - 29 %
	1,32 MeV - 28 %
	1,48 MeV - 17 %

TABLA DE DESINTEGRACION

Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor
2	0,9619	32	0,5372	62	0,3000	92	0,1675
4	0,9252	34	0,5167	64	0,2886	94	0,1612
6	0,8900	36	0,4970	66	0,2776	96	0,1550
8	0,8561	38	0,4781	68	0,2670	98	0,1491
10	0,8235	40	0,4599	70	0,2568	100	0,1434
12	0,7921	42	0,4424	72	0,2471	102	0,1380
14	0,7619	44	0,4255	74	0,2376	104	0,1327
16	0,7329	46	0,4093	76	0,2286	106	0,1276
18	0,7050	48	0,3937	78	0,2199	108	0,1228
20	0,6781	50	0,3787	80	0,2115	110	0,1181
22	0,6523	52	0,3643	82	0,2034	112	0,1136
24	0,6275	54	0,3504	84	0,1957	114	0,1093
26	0,6036	56	0,3371	86	0,1882	116	0,1051
28	0,5806	58	0,3224	88	0,1811	118	0,1011
30	0,5585	60	0,3119	90	0,1742		

Constante específica de radiación gamma: 1,66 R· m²· h⁻¹· Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 65 días

Forma de desintegración: Captura electrónica (100 %)

Partículas y radiaciones emitidas: GAMMA DEL ^{85m}Rb y X DEL Rb.

ENERGIAS
Fotones
0,513 MeV - 100 % del ^{85m} Rb

TABLA DE DESINTEGRACION

Semanas	Factor	Semanas	Factor	Semanas	Factor	Semanas	Factor
1	0,9281	14	0,3517	27	0,1333	40	0,0505
2	0,8613	15	0,3264	28	0,1237	41	0,0469
3	0,7994	16	0,3029	29	0,1148	42	0,0435
4	0,7419	17	0,2811	30	0,1065	43	0,0404
5	0,6885	18	0,2609	31	0,0989	44	0,0375
6	0,6390	19	0,2421	32	0,0917	45	0,0348
7	0,5930	20	0,2247	33	0,0852	46	0,0323
8	0,5504	21	0,2085	34	0,0790	47	0,0299
9	0,5108	22	0,1935	35	0,0733	48	0,0278
10	0,4740	23	0,1796	36	0,0681	49	0,0258
11	0,4399	24	0,1667	37	0,0632	50	0,0239
12	0,4083	25	0,1547	38	0,0586	51	0,0222
13	0,3789	26	0,1436	39	0,0544	52	0,0206

Constante específica de radiación gamma: 0,3 R· m²· h⁻¹· Ci⁻¹ · (^{85m}Rb: T_{1/2} = 0,9μs)

Período de semidesintegración: 18,7 días

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA, GAMMA

ENERGIA	
Partículas	Fotones
0,68 MeV - 8,5 % 1,77 MeV -91,5 %	1,08 MeV - 8,5 %

TABLA DE DESINTEGRACION

Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor
1	0,964	18	0,513	35	0,273	52	0,146	69	0,077	86	0,041
2	0,929	19	0,494	36	0,263	53	0,140	70	0,075	87	0,040
3	0,895	20	0,476	37	0,254	54	0,135	71	0,072	88	0,038
4	0,862	21	0,459	38	0,245	55	0,130	72	0,069	89	0,037
5	0,831	22	0,442	39	0,236	56	0,125	73	0,067	90	0,036
6	0,801	23	0,426	40	0,227	57	0,121	74	0,064	91	0,034
7	0,771	24	0,411	41	0,219	58	0,116	75	0,062	92	0,033
8	0,743	25	0,396	42	0,211	59	0,112	76	0,060	93	0,032
9	0,716	26	0,381	43	0,203	60	0,108	77	0,058	94	0,031
10	0,690	27	0,368	44	0,196	61	0,104	78	0,056	95	0,030
11	0,665	28	0,354	45	0,189	62	0,100	79	0,053	96	0,028
12	0,641	29	0,341	46	0,182	63	0,097	80	0,052	97	0,027
13	0,618	30	0,329	47	0,175	64	0,093	81	0,050	98	0,026
14	0,595	31	0,317	48	0,169	65	0,090	82	0,048	99	0,025
15	0,573	32	0,305	49	0,163	66	0,087	83	0,046	100	0,025
16	0,553	33	0,294	50	0,157	67	0,083	84	0,044	101	0,024
17	0,533	34	0,284	51	0,151	68	0,080	85	0,043	102	0,023

Constante específica de radiación gamma: 0,06 R· m²· h⁻¹· Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 6 horas

Forma de desintegración: Transición isomérica

Partículas y radiaciones emitidas: GAMMA, ELECTRONES DE CONVERSION

ENERGIAS	Porcentaje de conversión
<i>Fotones</i>	
0,002 MeV - ---	100
0,140 MeV - 90,1 %	8,5
0,142 MeV - 0,04 %	1,36

TABLA DE DESINTEGRACION

Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor
1	0,8909	13	0,2227	25	0,0557	37	0,0139
2	0,7937	14	0,1984	26	0,0496	38	0,0124
3	0,7071	15	0,1768	27	0,0442	39	0,0110
4	0,6300	16	0,1575	28	0,0394	40	0,0098
5	0,5612	17	0,1403	29	0,0351	41	0,0088
6	0,5000	18	0,1250	30	0,0312	42	0,0078
7	0,4454	19	0,1114	31	0,0278	43	0,0070
8	0,3969	20	0,0992	32	0,0248	44	0,0062
9	0,3536	21	0,0884	33	0,0221	45	0,0055
10	0,3150	22	0,0787	34	0,0197	46	0,0049
11	0,2806	23	0,0702	35	0,0175	47	0,0044
12	0,2500	24	0,0625	36	0,0156	48	0,0039

Constante específica de radiación gamma: $0,07 \text{ R} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{Ci}^{-1}$.

Período de semidesintegración: 103 minutos

Forma de desintegración: Transición isomérica

Partículas y radiaciones emitidas: GAMMA, ELECTRONES DE CONVERSION

ENERGIAS
Fotones
0,393 MeV - 64 %

TABLA DE DESINTEGRACION

Minutos	Factor	Minutos	Factor	Minutos	Factor
5	0,967	105	0,496	205	0,255
10	0,935	110	0,479	210	0,246
15	0,905	115	0,463	215	0,238
20	0,875	120	0,449	220	0,231
25	0,846	125	0,434	225	0,223
30	0,819	130	0,419	230	0,216
35	0,792	135	0,406	235	0,209
40	0,766	140	0,393	240	0,202
45	0,741	145	0,379	245	0,195
50	0,716	150	0,367	250	0,189
55	0,693	155	0,355	255	0,182
60	0,670	160	0,344	260	0,177
65	0,645	165	0,332	265	0,171
70	0,621	170	0,322	270	0,165
75	0,607	175	0,311	275	0,160
80	0,584	180	0,301	280	0,155
85	0,567	185	0,291	285	0,149
90	0,548	190	0,282	290	0,145
95	0,529	195	0,272	295	0,140
100	0,511	200	0,263	300	0,135

Constante específica de radiación gamma: 0,23 R·m²· h⁻¹·C⁻¹.

Período de semidesintegración: 60 días

Forma de desintegración: Captura electrónica (100%)

Partículas y radiaciones emitidas: GAMMA. X del TELURO
Y ELECTRONES DE CONVERSION.

ENERGIAS	PORCENTAJE DE CONVERSION
Fotones	93
0,035 MeV - 7 % X K Te 0,027 MeV - 138 %	

TABLA DE DESINTEGRACION

Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor
7	0,9223	84	0,3789	161	0,1557	238	0,0640	315	0,0263
14	0,8507	91	0,3495	168	0,1436	245	0,0590	322	0,0242
21	0,7846	98	0,3223	175	0,1324	252	0,0544	329	0,0224
28	0,7236	105	0,2973	182	0,1221	259	0,0502	336	0,0206
35	0,6674	112	0,2742	189	0,1127	266	0,0463	343	0,0190
42	0,6156	119	0,2529	196	0,1039	273	0,0427	350	0,0175
49	0,5678	126	0,2333	203	0,0958	280	0,0394	357	0,0162
56	0,5236	133	0,2151	210	0,0884	287	0,0363	364	0,0149
63	0,4830	140	0,1984	217	0,0815	294	0,0335	371	0,0147
70	0,4454	147	0,1830	224	0,0752	301	0,0309		
77	0,4108	154	0,1688	231	0,0693	308	0,0285		

Constante específica de radiación gamma: 0,06 R· m²· h⁻¹· Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 8,04 días

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA, GAMMA, ELECTRONES DE CONVERSION.

ENERGIAS		Porcentaje de conversión
Partículas	Fotones	
0,25 MeV - 2,8 %	0,08 MeV - 2,2 %	4,5
0,33 MeV - 9,3 %	0,28 MeV - 6,3 %	0,4
0,61 MeV - 87,2 %	0,36 MeV - 79,0 %	1,5
0,81 MeV - 0,7 %	0,64 MeV - 9,3 %	
	0,72 MeV - 2,8 %	

TABLA DE DESINTEGRACION

Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor
1	0,9174	15	0,2744	29	0,0821	43	0,0245
2	0,8416	16	0,2517	30	0,0753	44	0,0225
3	0,7721	17	0,2309	31	0,0691	45	0,0207
4	0,7083	18	0,2119	32	0,0634	46	0,0190
5	0,6498	19	0,1944	33	0,0561	47	0,0174
6	0,5961	20	0,1783	34	0,0533	48	0,0160
7	0,5469	21	0,1636	35	0,0489	49	0,0146
8	0,5017	22	0,1501	36	0,0449	50	0,0134
9	0,4603	23	0,1377	37	0,0412	51	0,0123
10	0,4223	24	0,1263	38	0,0378	52	0,0113
11	0,3874	25	0,1159	39	0,0347	53	0,0104
12	0,3554	26	0,1063	40	0,0318	54	0,0095
13	0,3260	27	0,0975	41	0,0292	55	0,0087
14	0,2991	28	0,0895	42	0,0268	56	0,0080

Constante específica de radiación gamma: 0,23 R: m²· h⁻¹· Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 32 días

Forma de desintegración: Captura electrónica (100%)

Partículas y radiaciones emitidas: Gamma, X del Tulio y
electrones de conversión.

ENERG IAS	
Fotones	
XLT _m (56%)	XKT _m (185%)
0,063 (45%)	0,010 (18%)
0,198 (35%)	0,177 (22%)

TABLA DE DESINTEGRACION

Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor
7	0,8592	56	0,2973	105	0,1029
14	0,7389	63	0,2551	112	0,0884
21	0,6345	70	0,2191	119	0,0758
28	0,5422	77	0,1882	126	0,0647
35	0,4198	84	0,1627	133	0,0564
42	0,4035	91	0,1496	140	0,0485
49	0,3463	98	0,1199	147	0,0412

Período de semidesintegración: 65 horas

Forma de desintegración: Captura electrónica (100%)

Partículas y radiaciones emitidas: GAMMA y X DEL Au

ENERGIAS	Porcentaje de conversión
0,077 MeV - 19,3 %	80,7
0,19 MeV - 0,5 %	1,2
X K ∞ Au 0,069 MeV - 74,5 %	

TABLA DE DESINTEGRACION

Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor
2	0,9789	56	0,5504	110	0,3094	164	0,1740
4	0,9582	58	0,5388	112	0,3029	166	0,1703
6	0,9380	60	0,5274	114	0,2965	168	0,1667
8	0,9182	62	0,5163	116	0,2903	170	0,1632
10	0,8989	64	0,5054	118	0,2841	172	0,1597
12	0,8799	66	0,4947	120	0,2781	174	0,1564
14	0,8613	68	0,4843	122	0,2723	176	0,1531
16	0,8431	70	0,4740	124	0,2665	178	0,1498
18	0,8253	72	0,4640	126	0,2609	180	0,1467
20	0,8079	74	0,4542	128	0,2554	182	0,1436
22	0,7909	76	0,4447	130	0,2500	184	0,1406
24	0,7742	78	0,4353	132	0,2447	186	0,1376
26	0,7579	80	0,4261	134	0,2396	188	0,1347
28	0,7419	82	0,4171	136	0,2345	190	0,1318
30	0,7262	84	0,4083	138	0,2296	192	0,1291
32	0,7109	86	0,3997	140	0,2247	194	0,1263
34	0,6959	88	0,3912	142	0,2200	196	0,1237
36	0,6812	90	0,3830	144	0,2153	198	0,1211
38	0,6668	92	0,3749	146	0,2108	200	0,1185
40	0,6528	94	0,3670	148	0,2063	202	0,1160
42	0,6390	96	0,3593	150	0,2020	204	0,1136
44	0,6255	98	0,3517	152	0,1977	206	0,1112
46	0,6123	100	0,3443	154	0,1935	208	0,1088
48	0,5994	102	0,3370	156	0,1895	210	0,1065
50	0,5867	104	0,3299	158	0,1855	212	0,1043
52	0,5743	106	0,3229	160	0,1816	214	0,1021
54	0,5622	108	0,3161	162	0,1777	216	0,0999

Constante específica de radiación gamma: 0,04 R: m²: h⁻¹: Ci⁻¹:

Período de semidesintegración: 2,7 días

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA, GAMMA, ELECTRONES DE CONVERSION.

ENERGIAS		Porcentaje de conversión
Partículas	Fotones	4,0
0,29 MeV - 1,2 %	0,412 MeV - 95,8 %	
0,96 MeV - 98,8 %	0,68 MeV - 1,0 %	
1,37 MeV - 0,025 %	1,09 MeV - 0,2 %	

TABLA DE DESINTEGRACION

Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor	Horas	Factor
2	0,9788	56	0,5494	110	0,3083	164	0,1730
4	0,9581	58	0,5377	112	0,3018	166	0,1694
6	0,9378	60	0,5263	114	0,2954	168	0,1658
8	0,9180	62	0,5152	116	0,2891	170	0,1623
10	0,8986	64	0,5043	118	0,2830	172	0,1588
12	0,8795	66	0,4936	120	0,2770	174	0,1555
14	0,8609	68	0,4832	122	0,2712	176	0,1522
16	0,8427	70	0,4729	124	0,2654	178	0,1490
18	0,8249	72	0,4629	126	0,2598	180	0,1458
20	0,8074	74	0,4531	128	0,2543	182	0,1427
22	0,7903	76	0,4435	130	0,2489	184	0,1397
24	0,7736	78	0,4342	132	0,2437	186	0,1368
26	0,7572	80	0,4250	134	0,2385	188	0,1339
28	0,7412	82	0,4160	136	0,2335	190	0,1310
30	0,7255	84	0,4072	138	0,2285	192	0,1283
32	0,7101	86	0,3986	140	0,2237	194	0,1255
34	0,6951	88	0,3901	142	0,2189	196	0,1229
36	0,6804	90	0,3819	144	0,2143	198	0,1203
38	0,6660	92	0,3738	146	0,2098	200	0,1177
40	0,6519	94	0,3659	148	0,2053	202	0,1152
42	0,6381	96	0,3581	150	0,2010	204	0,1128
44	0,6246	98	0,3505	152	0,1967	206	0,1104
46	0,6114	100	0,3431	154	0,1926	208	0,1081
48	0,5984	102	0,3359	156	0,1885	210	0,1058
50	0,5858	104	0,3287	158	0,1845	212	0,1035
52	0,5734	106	0,3218	160	0,1806	214	0,1014
54	0,5612	108	0,3150	162	0,1768	216	0,0992

Constante específica de radiación gamma: 0,24 R·m²·h⁻¹·Ci⁻¹.

Período de semidesintegración: 47 días

Forma de desintegración: β^-

Partículas y radiaciones emitidas: BETA, GAMMA, ELECTRONES DE CONVERSION.

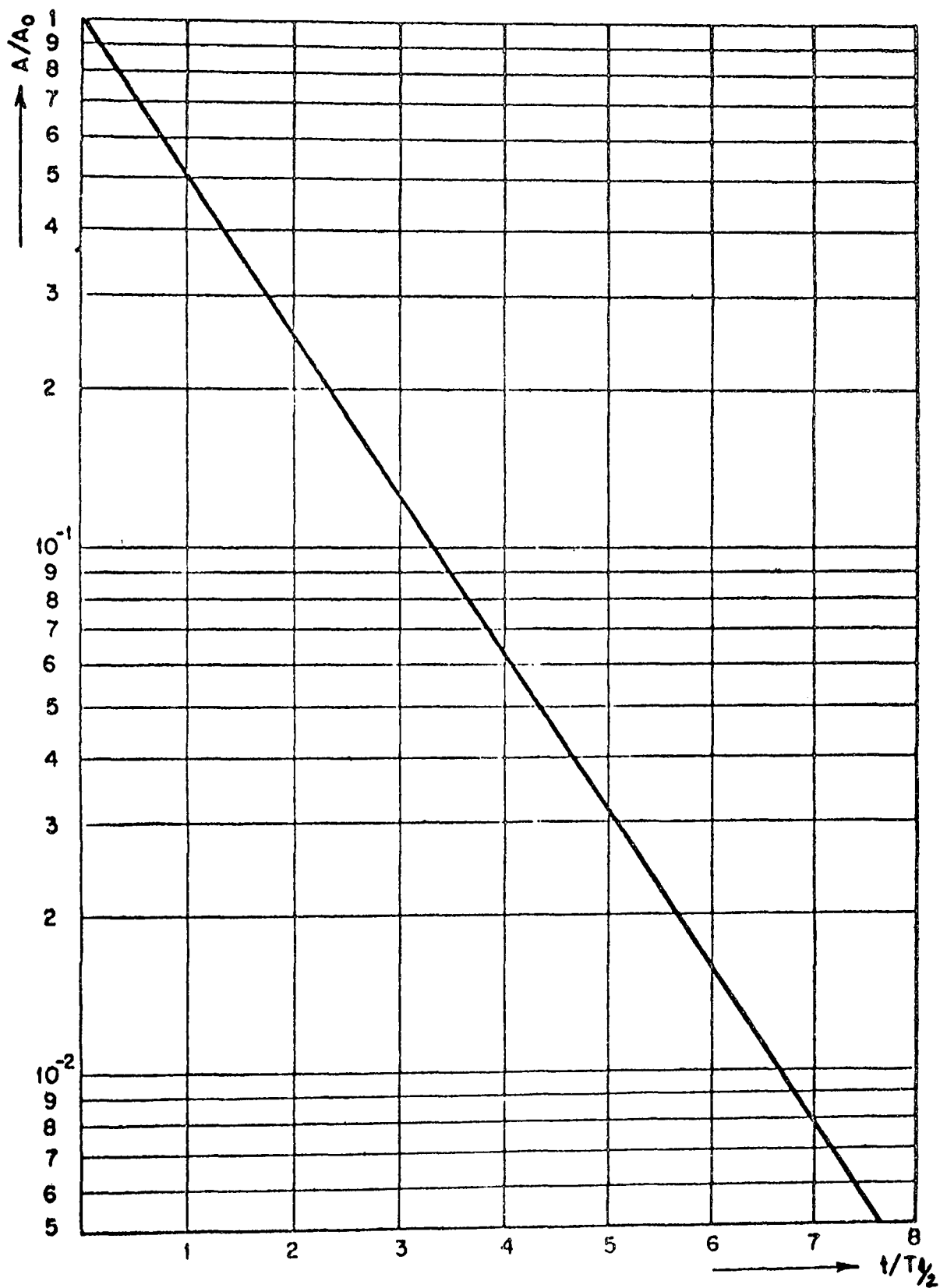
ENERGIAS		Porcentaje de conversión
Partículas	Fotones	18,5
0,21 MeV - 100 %	0,279 MeV - 81,5 %	

TABLA DE DESINTEGRACION

Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor	Días	Factor
1	0,9854	22	0,7239	43	0,5318	88	0,2746	235	0,0317
2	0,9710	23	0,7133	44	0,5240	95	0,2478	242	0,0286
3	0,9569	24	0,7029	45	0,5164	102	0,2235	249	0,0258
4	0,9429	25	0,6927	46	0,5088	109	0,2017	256	0,0232
5	0,9292	26	0,6826	47	0,5014	116	0,1820	263	0,0210
6	0,9156	27	0,6726	48	0,4941	123	0,1942	270	0,0189
7	0,9023	28	0,6628	49	0,4869	130	0,1482	277	0,0171
8	0,8891	29	0,6531	50	0,4798	137	0,1337	284	0,0154
9	0,8719	30	0,6436	51	0,4728	144	0,1206	291	0,0139
10	0,8634	31	0,6342	52	0,4659	151	0,1088	298	0,0125
11	0,8508	32	0,6250	53	0,4591	158	0,0982	305	0,0113
12	0,8384	33	0,6159	54	0,4524	165	0,0886	312	0,0102
13	0,8262	34	0,6069	55	0,4458	172	0,0799	319	0,0092
14	0,8141	35	0,5981	56	0,4393	179	0,0721	326	0,0083
15	0,8022	36	0,5893	57	0,4329	186	0,0651	333	0,0075
16	0,7905	37	0,5807	58	0,4266	193	0,0587	340	0,0067
17	0,7790	38	0,5723	59	0,4204	200	0,0530	347	0,0061
18	0,7677	39	0,5639	60	0,4143	204	0,0478	354	0,0055
19	0,7565	40	0,5557	67	0,3738	217	0,0431	361	0,0049
20	0,7454	41	0,5476	74	0,3373	221	0,0389	368	0,0044
21	0,7346	42	0,5396	81	0,3043	228	0,0389		

Constante específica de radiación gamma: 0,16 R·m²· h⁻¹· Ci⁻¹.

APENDICE 2
GRAFICO PARA EL CALCULO DE LA DESINTEGRACION DE UN RADIOISOTOPO



UTILIZACION DEL GRAFICO ANTERIOR

En el gráfico se representa A/A_0 en función de $t/T_{1/2}$, siendo:

A_0 : actividad inicial del radioisótopo.

A : actividad del radioisótopo después de un tiempo t .

t : tiempo transcurrido.

$T_{1/2}$: período de semidesintegración del radioisótopo.

*Ejemplo:*Cuál es la actividad de una muestra de 3 mC de ^{32}P después de 50 días?

A_0 : 3 mC t : 50 días $T_{1/2}$: 14,3 días $t/T_{1/2}$: 3,5 Se busca en el eje de abscisas el valor $t/T_{1/2}$: 3,5 y se lee en el eje de ordenadas el correspondiente valor de A/A_0 .

El valor encontrado es 0,09. luego, $A = 0,09 \times A_0$.

$$A = 0,27 \text{ mC}$$

APENDICE 3

COMPUESTOS RECIENTEMENTE INCORPORADOS

COMPUESTOS MARCADOS CON ¹³¹I

Proteínas:

Hormona Tiroestimulante (TSH)

Hormona Luteotrófica (LH)

Paratohormona (PTH)

Hormona Lactogénica Placentaria (HPL)

Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH)

Compuestos especiales:

Difenilhidantoína

Benzoimidazol

Azul de o-toluidina

Timol

PROTEINAS ¹³¹I

Hormona Tiroestimulante (TSH)

Hormona Luteotrófica (LH)

Paratohormona (PTH)

Hormona Lactogénica Placentaria (HPL)

Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH)

Solución acuosa, inyectable, isotónica y estéril. La actividad específica, la concentración radiactiva y la concentración química oscilan entre los siguientes límites:

<i>Proteína</i>	<i>pH</i>	<i>Actividad específica</i>	<i>Concentración química</i>	<i>Concentración radiactiva</i>
TSH	7,2-7,4	130-180 mCi/mg	$1,5-2,5 \times 10^{-4}$ mg/ml	15-25 μ Ci/ml
LH	7,2-7,4	180-280 mCi/mg	$0,5-1,5 \times 10^{-4}$ mg/ml	10-20 μ Ci/ml
PTH	7,2-8,6	180-280 mCi/mg	$0,5-1,5 \times 10^{-4}$ mg/ml	10-20 μ Ci/ml
HPL	8,0-8,4	150-250 mCi/mg	$0,5-1,5 \times 10^{-4}$ mg/ml	10-20 μ Ci/ml
ACTH	4,0	600-700 mCi/mg	5×10^{-4} mg/ml	50-75 μ Ci/ml

Pureza química

La marcación de las proteínas se realiza sobre partidas de pureza comprobada. Los métodos de marcación aseguran la no impurificación del compuesto.

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I unido a la proteína. Se tolera hasta un 5 % de la actividad en otras formas químicas

Para el análisis se utilizan los mismos métodos indicados en la página 69 para las otras hormonas.

DIFENILHIDANTOINA ¹³¹I

Solución en propilén glicol, etanol, agua (4:1:5), inyectable, isotónica, estéril, apirógena. Normalmente la actividad específica es de 2 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 1 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva es de 2 mCi/ml.

CONTROLES

1) Cromatografía ascendente en placa delgada

Soporte: Sílica Gel G.

Solvente: Acido clorhídrico 1N.

Duración: 15 minutos.

Rf difenilhidantoína: 0,0

Rf I⁻ : 1,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad:

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos:

Se realizan ensayos de:

a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia.

b) Esterilidad, según método general

c) Apirogenidad, según método general inyectando entre 10 y 15 μ Ci a cada conejo

d) Toxicidad, según método general

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

BIBLIOGRAFIA

Salas, G.N.B. de; Correia, R.J. y Mitta, A.E.A.. Presentado al II Congreso Argentino de Medicina y Biología Nuclear, San Martín de los Andes (1971). CNEA-314

BENZOIMIDAZOL ¹³¹I

Solución en propilenglicol, etanol, agua (4:2:4), inyectable, isotónica, estéril, apirógena, de pH comprendido entre 6 y 7.

Normalmente la actividad específica oscila entre 1 y 5 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de 0,1 mg/ml. En estas condiciones, la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,1 y 0,5 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I como benzoimidazol. Se tolera hasta un 5 % de la actividad en otras formas químicas.

El método utilizado para el análisis es:

Cromatografía ascendente en placa delgada

Soporte: Silica Gel G

Solvente: agua destilada

Duración: 20 minutos

Rf benzoimidazol: 0,1

Rf I⁻ : 1,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

- a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia
- b) Esterilidad, según método general
- c) Apirogeneidad, según método general, inyectando entre 5 y 10 µCi a cada conejo
- d) Toxicidad, según método general

OBSERVACIONES

Compuesto estable.

BIBLIOGRAFIA

Correia, R.J.; Salas, G.N.B. de y Mitta, A.E.A. - A presentar al IV Congreso del A.L.A.S. B.M.M., Santiago de Chile, Oct. 1972.

AZUL DE O-TOLUIDINA ¹³¹I

Solución acuosa, estéril, inyectable, apirógena, de pH 7.

Normalmente la actividad específica oscila entre 0,02 y 13 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de 3 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 0,6 y 39 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I como azul de toluidina. Se tolera hasta un 5 % de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en placa delgada

Soporte: Celulosa (Baker-Flex)

Solvente: Agua destilada

Duración: 30 minutos

Rf azul de o-toluidina: 0,0

Rf I⁻ : 1,0

2) Cromatografía ascendente sobre papel

Soporte: Whatman N° 3

Solvente: Agua destilada

Duración: 1 hora

Rf azul de o-toluidina: 0,0

Rf I⁻ : 1,0

3) Cromatografía ascendente en placa delgada

Soporte: ITLC - SG (Gelman)

Solvente: Cloroformo, acetona, propanol-2, solución al 6,4 % de ácido sulfuroso (3:4:2:1)

Rf azul de o-toluidina: 0,85

Rf I⁻ : 0,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %.

La actividad se determina mediante cámara de ionización con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia

b) Esterilidad, según método general

c) Apirogeneidad, según método general inyectando entre 10 y 15 µCi a cada conejo

d) Toxicidad, según método general

OBSERVACIONES

Compuesto estable

BIBLIOGRAFIA

Salas, G.N.B. de y Mitta A.E.A. - A presentar en el IV Congreso del A.L.A.S.B.M.M., Santiago de Chile, Oct. 1972.

TIMOL ¹³¹I

Solución en agua, etanol (9:1), inyectable estéril, apirógena, isotónica. Normalmente la actividad específica oscila entre 1 y 5 mCi/mg, siendo la concentración del compuesto de aproximadamente 1 mg/ml.

En estas condiciones la concentración radiactiva queda comprendida entre 1 y 5 mCi/ml.

CONTROLES

Pureza radioquímica

Se investiga la presencia de ¹³¹I como timol. Se tolera hasta un 5 % de la actividad en otras formas químicas.

Los métodos utilizados para el análisis son:

1) Cromatografía ascendente en placa delgada

Soporte: Celulosa (Baker-Flex)

Solvente: Agua destilada

Duración: 30 minutos

Rf timol: 0,0

Rf I⁻ : 1,0

2) Cromatografía ascendente sobre papel

Soporte: Whatman 3M.

Solvente: Agua destilada

Duración: 1 hora

Rf timol: 0,0

Rf I⁻ : 1,0

Pureza radiactiva y determinación de la actividad

La pureza radiactiva se determina por espectrometría gamma. Debe ser superior al 99 %. La actividad se determina mediante cámara de ionización, con una aproximación del 5 %.

Ensayos farmacéuticos

Se realizan ensayos de:

a) Isotonicidad, por conductimetría o crioscopia

b) Esterilidad, según método general

c) Apirogenidad, según método general, inyectando entre 5 y 10 µCi a cada conejo

d) Toxicidad, según método general

OBSERVACIONES

Compuesto estable

BIBLIOGRAFIA

Sanchez, M.; Salas, G.N.B. de y Mitta A.E.A. - A presentar en el IV Congreso del A.L.A.S.B.M.M., Santiago de Chile, Oct. 1972

