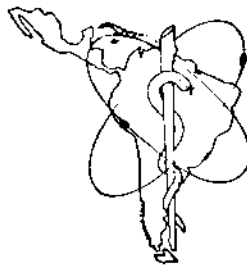


# MANUAL DE CONTROL DE CALIDAD DE RADIOFARMACOS



ASOCIACION LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES  
DE BIOLOGIA Y MEDICINA NUCLEAR  
(ALASBIMN) MONTEVIDEO, 1986

Reimpresión 1987

03.87.06

# MANUAL DE CONTROL DE CALIDAD DE RADIOFARMACOS

## EDITORES

COMITE DE RADIOFARMACIA DE ALASBIMN

ALDO E. A. MITTA  
<sup>Emilio</sup>  
Coordinador  
<sup>Antonio</sup>

ANA MARIA ROBLES

Sociedad Uruguaya de Biología y Medicina Nuclear

ASOCIACION LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES  
DE BIOLOGIA Y MEDICINA NUCLEAR  
(ALASBIMN) MONTEVIDEO, 1986

Reimpresión 1987

Se agradece la colaboración de la  
Comisión Nacional de Energía Atómica  
de la República Argentina.

AUTORES

ARGENTINA

- María G. Arguelles
- Carlos O. Cañellas
- Amanda F. de Suárez
- Silvia G. de Castiglia
- Aldo.E. A. Mitta
- María G.Noto
- Mariana Cabrejas

BOLIVIA

- Hernán Casanova
- Osvaldo Trigo
- Rosario Manrique

BRASIL

- Nilda G. de Pereira
- Constança P.G. Da Silva

CHILE

- Guisella Araya
- María Cecilia Gil
- Teresa Palma

GUATEMALA

- Sergio Rodríguez

MEXICO

- Jorge Alvarez Cervera
- Consuelo A.Murphy

PANAMA

- Blanca Guillen

PARAGUAY

- Miguel Angel Calabró

URUGUAY

- Henia Balter
- Alba S.León
- Ana María Robles
- Beatriz Souto
- Eduardo Touya
- Emilia S.Verde a

## INDICE

	<u>Página</u>
PROLOGO .....	I
INTRODUCCION .....	III
CAPITULO 1 : Generalidades .....	1
CAPITULO 2 : Controles Físicos y Físico Químicos ...	3
CAPITULO 3 : Controles Químicos.....	7
CAPITULO 4 : Controles Biológicos .....	11
CAPITULO 5 : Estabilidad .....	15
CAPITULO 6 : Generador de $^{99}\text{Mo}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	17
CAPITULO 7 : Generadores $^{113}\text{Sn}$ $^{113\text{m}}\text{In}$ .....	31
CAPITULO 8 : Radiofármacos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	37
CAPITULO 9 : Radiofármacos de $^{113\text{m}}\text{In}$ .....	69
CAPITULO 10 : Radiofármacos $^{131}\text{I}$ y $^{125}\text{I}$ .....	77
CAPITULO 11 : Radiofármacos de Radionucleídos de Ciclotrón .....	91
CAPITULO 12 : Radiofármacos de $^{57}\text{Co}$ $^{51}\text{Cr}$ $^{32}\text{P}$ $^{197}\text{Hg}$ $^{198}\text{Au}$ $^{59}\text{Fe}$ $^{75}\text{Se}$ $^{169}\text{Yb}$ .....	97
CAPITULO 13 : Radiofármacos de $^{14}\text{C}$ y $^3\text{H}$ .....	109
CAPITULO 14 : Detalles Técnicos de Procedimientos de Análisis .....	113
CAPITULO 15 : Constantes de Conversión, Tablas de Con versión, Constantes Físicas, Cálculo de Desintegración de un Radionucleído, Sis- tema Internacional de Unidades (S.I.)..	125
CAPITULO 16 : Referencias Bibliográficas .....	131

## PROLOGO A LA PRESENTE EDICION

La Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, sensible a la preocupación de su Comité de Radiofarmacia por mejorar y actualizar el Manual de Controles Radiofarmacéuticos, publicado en 1982 bajo los auspicios de ALASBIMN y la CIEN, decidió prestar apoyo para la publicación de la presente Edición.

Con este objetivo se ha invitado a todos aquellos científicos latinoamericanos que en la actualidad se encuentran relacionados con el tema, a colaborar en la revisión de todo el material existente hasta la fecha, presentar nuevos radiofármacos y sus controles así como nuevas técnicas instrumentales y sus aplicaciones.

Ya en 1970 en ocasión del III Congreso de ALASBIMN celebrado en México, la Comisión Nacional de Energía Atómica de la República Argentina presentó un Manual de Radioisótopos y Radiofármacos que se ofreció como base para preparar una versión latinoamericana.

En 1972 esa misma Comisión y la Junta de Energía Nuclear de España, publicaron conjuntamente especificaciones y normas de radiofármacos que tuvo amplia difusión en América Latina.

En 1980 nuevamente, la CNEA (Argentina) presenta un Manual que luego de traducido al inglés es presentado en una reunión de la Federación Mundial de Biología y Medicina Nuclear que se celebró durante el Congreso del Este Asiático en Manila.

Paralelamente ya en 1979 la Comisión Interamericana de Energía Nuclear (CIEN) había aprobado la creación de un grupo de trabajo compuesto por especialistas de diversos países latinoamericanos para la redacción de un Manual de Controles Radiofarmacéuticos. Dicho grupo, integrado casi en su totalidad por miembros de ALASBIMN, decidió en 1980 unirse a los esfuerzos del Comité de Radiofarmacia, de ALASBIMN en el análisis, corrección, mejoramiento y aprobación del Manual presentado en la reunión de Manila con vistas a su publicación y divulgación en futuros eventos.

En ocasión del VIII Congreso de ALASBIMN celebrado en Río de Janeiro, Brasil, (1981) se decide solicitar a la ALASBIMN y a la CIEN apoyo para efectuar una reunión especialmente dedicada a la discusión de las correcciones del Manual la que se lleva a cabo en Santiago de Chile en Diciembre de 1981.

En 1982, la ALASBIMN y la CIEN publican un Manual de Controles Radiofarmacéuticos en el que se destacan los aportes de Argentina, Brasil, Chile, Perú y Uruguay.

Desde entonces, la farmacopea argentina ha publicado un suplemento que contiene un capítulo de radiactividad, otro de radiofármacos y un tercero de radioesterilización. Han aparecido nuevos radiofármacos y nuevas técnicas de control por lo que en 1984 en oca

si3n del IX Congreso, en Montevideo, Uruguay, el Consejo Directivo de ALASBIMN aprob3 apoyar la publicaci3n de una nueva edici3n revisada y mejorada la que presentamos aqu3 con el deseo de que sea utilizada por todos los radiofarmac3uticos de Latinoam3rica tengan o no farmacopeas nacionales.

Como se ha entendido desde sus inicios, este Manual no pretende desplazar ni sustituir a ninguna farmacopea sino adelantarse a la labor reguladora de 3stas.

La presente edici3n ha sido posible gracias al esfuerzo constante del Coordinador del Comit3 de Radiofarmacia de ALASBIMN, Dr. Aldo.E.A.Mitta, al trabajo de los miembros del Comit3, a la dedicaci3n dada a la concreci3n de esta obra por parte de los m3s j3venes cient3ficos latinoamericanos y a la tarea de coordinaci3n cumplida por la Ing.Qu3m. Ana Mar3a Robles apoyada por todo el grupo de radiofarmacia y radioqu3mica del Uruguay.

Debemos agradecer tambi3n a Matilde Zambra que se ocup3 de dactilografiar el Manual y de su publicaci3n junto con Pablo Carve.

EDUARDO TOUYA  
PRESIDENTE DE ALASBIMN

## INTRODUCCION

Este manual contiene las características más relevantes de los radiofármacos expuestos.

Se han incluido todos aquellos que de alguna forma son empleados con mayor o menor frecuencia.

La utilidad del manual está limitada a anticipar la aparición de una especialidad radiofarmacéutica en las farmacoepas.

Los datos que se presentan deben ser considerados como conservativos y de ninguna forma constituyen los criterios impuestos en cada país que cuente con una farmacoepa nacional.

En los primeros cinco capítulos se describen brevemente los conceptos fundamentales que se aplican a lo largo del manual.

El propósito de los mismos es sentar bases muy generales y por lo tanto se considera aconsejable que se remita el lector a los textos específicos para una información más completa.

En el capítulo seis y siete se introducen los conceptos imprescindibles sobre equilibrios radionucleídicos, generadores de  $^{99m}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$  y  $^{113}\text{Sn}$ - $^{113m}\text{In}$  y los controles que aseguran la aplicabilidad de los mismos.

A partir del capítulo ocho y hasta el trece inclusive se presentan las monografías de  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{113m}\text{In}$ ,  $^{131}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{197}\text{Hg}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{75}\text{Se}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ .

El capítulo catorce presenta detalles técnicos de los procedimientos de análisis empleados así como las condiciones a seguir para alcanzar los resultados expuestos en las monografías.

Finalmente los Anexos contienen el Sistema Internacional de Unidades, factores de conversión, constantes físicas de los radionucleídos empleados en el manual, el gráfico de decaimiento generalizado de un radionucleído y su aplicación en el cálculo de la actividad conociendo el valor de la misma en un momento dado y el tiempo transcurrido desde ese momento hasta el actual.

Respecto a las referencias bibliográficas corresponden a material consultado o sugerido como apropiado para una más completa comprensión de los temas expuestos y no comprenden materiales estrictamente actualizados.

## CAPITULO I

### Generalidades

Se denomina radiofármaco a toda sustancia que, por su forma farmacéutica y cantidad y calidad de radiación emitida puede ser usada en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de los seres vivos, cualquiera sea la vía de administración empleada.

Algunos autores han incluido en este término las sustancias marcadas empleadas en análisis "in vitro" las cuales no serán objeto de estudio en el presente manual.

En general los radiofármacos no tienen acción farmacológica. Por esto algunos autores han propuesto la denominación de "agentes de radiodiagnóstico" admitiendo que se asemejan a los fármacos convencionales en lo que a control de calidad respecta.

Básicamente se clasifican según su aplicación en: radiofármacos para diagnóstico, y terapia.

Radiofármacos para uso diagnóstico son aquellos considerados verdaderos trazadores radiactivos que son administrados con el fin de visualizar la anatomía de un órgano o sistema, evaluar el comportamiento fisiopatológico a nivel de los tejidos, analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico o determinar cuantitativamente sus parámetros farmacocinéticos comparando estos resultados con los obtenidos en una población de seres humanos normales voluntarios.

El uso seguro y efectivo de un radiofármaco para diagnóstico está basado en su grado de predecibilidad diagnóstica y del entendimiento de las variables que son potencialmente capaces de influir en su comportamiento.

La forma como es detectado el radiofármaco depende del tipo de emisión del radionucleído empleado. En el caso de emisores gamma se emplean cámaras de cristal plano de NaI(Tl) de 4 mm. de espesor (cámaras gamma) o centellógrafos lineales que permiten determinar externamente la imagen de un órgano o sistema. También puede efectuarse la medida de muestras extraídas al paciente empleando un contador asociado a un detector adecuado.

En el caso de emisores beta la detección se efectúa sobre muestras extraídas al paciente y empleando un contador de centelleo líquido.

Radiofármacos para terapia son aquellos que se administran al paciente con el propósito de irradiar tejido interno del organismo. Su valor terapéutico se basa en el efecto de las radiaciones sobre el tejido en el cual se localiza y en la selectividad de esa localización.

Normalmente los radiofármacos se administran por vía parenteral, principalmente intravenosa; rutas no parenterales también pueden ser utilizadas, por ejemplo vía oral, inhalación.

## CAPITULO 2

### 1.0 Controles Físicos y Físico-Químicos

#### 1.1 Características organolépticas

La apariencia física de una preparación radiofarmacéutica es muy importante ya que su alteración puede reflejarse en cambios en su comportamiento biológico.

Todo inyectable, a excepción de suspensiones coloidales, microagregados, macroagregados y microesferas, debe ser límpida y su coloración debe corresponder con las especificaciones del material.

La ausencia de partículas visibles a simple vista se determina mediante iluminación puntual de lámpara de tungsteno y sobre fondo blanco y negro.

Se recomienda efectuar la observación directamente interponiendo un vidrio plomado o indirectamente mediante un espejo.

En el caso de juegos de reactivos se hará la observación de un lote que represente la partida total. Se recomiendan las instrucciones de muestreo y control de envases a fin de garantizar estas condiciones de calidad. (Ver Cap. 14).

#### 1.2 Tamaño y número de partículas

Se consideran dos grupos de dispersiones: a) los coloides y b) los macroagregados, microagregados y microesferas, visibles a simple vista.

##### a) Dispersiones coloidales.

El tamaño de partícula muestra una gran variación entre diferentes radiofármacos. Por ejemplo en el caso del Sulfuro de Antimonio el tamaño promedio es de 7 nm y en el coloide de Azufre su tamaño puede alcanzar los 400 nm. Cuando estos compuestos se utilizan para visualización hepato-esplénica, el rango de tamaño no es crucial, en cambio lo es para estudio del sistema linfático.

Entre los métodos de medición de tamaño pueden mencionarse: pasaje a través de membranas, microscopía electrónica y filtración en gel. La espectrofotometría se emplea en la determinación del tamaño del coloide de Oro.

##### b) Macroagregados, Microagregados y Microesferas.

En general se considera que el tamaño aceptable para los macroagregados es de 20 a 80  $\mu\text{m}$  con un máximo admitido de 100  $\mu\text{m}$ .

Los microagregados generalmente presentan tamaños menores de 5  $\mu\text{m}$  con un rango aceptable entre 0,5 y 1  $\mu\text{m}$ .

Las microesferas se presentan en tamaños similares a los macroagregados pero la variabilidad dentro de un preparado es mucho menor. Se trata generalmente de partículas muy homogéneas y casi esféricas.

El control se efectúa en un microscopio de buena resolución con un ocular micrométrico calibrado para determinación de tamaño y con una cámara cuenta-glóbulos para determinación del número de partículas.

### 1.3 pH

El pH es una forma de expresar la concentración hidrogeniónica de un medio y se define como el logaritmo del inverso de la concentración hidrogeniónica.

Para administración intravenosa de un radiofármaco, el pH 7,4 es el ideal. Sin embargo esto no es crítico y puede variar entre 1,5 y 9 por el alto poder regulador de la sangre, para los pequeños volúmenes de radiofármaco que se administran. En el caso de uso intrarraquídeo, el ajuste a pH 7,4 es crítico. Para determinar el pH se utilizan los procedimientos tradicionales:

I) peachimetro

II) papel indicador de pH.

### 1.4 Isotonicidad y fuerza iónica

Isotonicidad es la igualdad entre la presión osmótica de una solución con respecto a otra en el caso de un inyectable se debe considerar la isotonicidad con respecto al suero sanguíneo. Es frecuente que un radiofármaco no sea isotónico.

Cuando se administra por vía intravenosa y en volúmenes pequeños se admiten desviaciones de la isotonicidad debido a la dilución de la solución en el torrente sanguíneo aunque por seguridad es conveniente mantener la isotonicidad.

El control de isotonicidad se realiza por determinación de la fuerza iónica de la solución por descenso crioscópico, descenso de la presión de vapor o por conductimetría. Este último procedimiento presenta la ventaja de requerir volúmenes de muestra muy pequeños (del orden de los microlitros).

### 1.5 Calibración de actividad

Consiste en la determinación de la actividad presente en una preparación con un equipo de medida apropiado para el tipo y energía de la radiación emitida. En un radiofármaco la actividad que se va a administrar en un paciente representa la DOSIS. Se expresa en kBq ( $\mu$ Ci) o MBq (mCi). Solo excepcionalmente se encuentran actividades mayores.

La actividad de los radiofármacos emisores gamma se mide generalmente en una cámara de ionización calibrada con un estandar (Cs-137(Ba-137m), Co-60 o Co-57) de actividad conocida y con características geométricas definidas. Se deben seguir las indicaciones sobre control periódico de cámaras de ionización o calibradores de dosis (Cap.14).

El coeficiente de variación admitido en estos equipos es menor del 3% para un nivel de confiabilidad del 95%. Algunos equipos pueden presentar coeficientes de variación menores.

En el caso de emisores beta se pueden utilizar cámaras de ionización que operan por conversión interna o por medición de radiación de frenado (bremstrahlung), dependiendo de la energía de la radiación beta. También puede utilizarse un Contador Geiger-Muller de ventana delgada, comparando la actividad medida con la de un patrón del mismo radionucleido de actividad conocida y en las mismas condiciones geométricas (a fin de minimizar los errores de autoabsorción, retrodispersión, etc.).

#### 1.5.2 Concentración de actividad

Es la actividad contenida en la unidad de volumen. Se expresa en kBq/ml ( $\mu$ Ci/ml) o MBq/ml (mCi/ml).

#### 1.5.3 Actividad Específica

Es la actividad por unidad de masa del elemento o la forma química presente. Se expresa en GBq/g (Ci/g). En el caso de radionucleidos de corto período de semidesintegración, en los que no hay portador adicionado es bastante difícil determinar la actividad específica por ser muy pequeña la masa involucrada.

#### 1.5.4 Pureza Radionucleídica

Se define como la proporción de actividad total debida al radionucleido especificado. Las impurezas radionucleídicas pueden presentarse como resultado del proceso de producción, por ejemplo, impurezas presentes en el blanco a irradiar; reacciones secundarias producidas en el blanco por acción del proyectil, subproductos originados por decaimiento radiactivo o por una purificación ineficiente en la separación de un producto de fisión.

Cuando el período de semidesintegración de la impureza es mayor que el del radionucleido de interés el problema se acentúa

En el primer caso la pureza radionucleídica disminuirá con el tiempo y en el segundo el preparado no puede ser administrado a un ser humano por encima de determinados niveles. La determinación importa tanto desde el punto de vista de protección radiológica, por la dosis de radiación absorbida por el paciente como desde el punto de vista de calidad, por el diagnóstico efectuado con el producto administrado.

El control de pureza radionucleídica se determina generalmente sobre el radionucleido primario que será incorporado a diferentes moléculas y deben especificarse las impurezas cuantitativamente detectables, indicando los límites de detección del equipo empleado en la determinación.

En el caso de emisores gamma, el control se efectúa mediante análisis del espectro de energías y abundancia de las radiaciones emitidas por la muestra en una unidad analizadora de pulsos con detector de centelleo sólido (NaI(Tl) o de semiconductores (Ge(Li)). También puede efectuarse en una cámara de ionización con el empleo de blindajes para atenuar determinadas energías de fotones. Se recomienda ver la determinación de Mo-99 en eluidos de generadores de Mo-99/Tc-99m en la Mono grafía correspondiente.

En el caso de radiación beta el análisis se puede realizar por espectrometría beta o por absorción en Aluminio u otro material liviano. Para Medida de Radiación BETA (Ver Cap.14).

## Controles Químicos

### 1.0 Pureza Química

Es la fracción de masa total presente en una forma química establecida. En el caso de radionucleídos y/o radiofármacos, se debe determinar cuali y cuantitativamente la presencia de productos químicos (no radiactivos) que no forman parte de su composición, especialmente de posibles contaminantes tóxicos o de sustancias que alteren el comportamiento físico-químico y/o biológico del preparado.

Las impurezas químicas pueden presentarse como consecuencia de:

- a) impurezas resultantes de reactivos introducidos durante la preparación, incluyendo productos de descomposición y coproductos no radiactivos de reacción.
- b) impurezas introducidas por los procedimientos de purificación, por ejemplo adsorbentes de cromatografía.
- c) impurezas generadas por interacción del material de envase con el producto final.

La determinación de la pureza química se efectúa por:

- I) Métodos basados en la interacción de la sustancia con la energía radiante.
- II) Ensayos a la gota
- III) Análisis por Activación

Para Determinación de Pureza Química. Ver Cap. 14.

### 2.0 Pureza Radioquímica

Es la fracción del radionucleído presente en una forma química determinada. Las técnicas usuales para su determinación son:

- I) cromatografía y
- II) electroforesis

La cromatografía permite separar una mezcla en sus componentes por diferencias en la velocidad de migración por acción de arrastre de una fase móvil a través de un medio fijo o fase estacionaria.

Esa velocidad depende, entre otras cosas, de la estructura de la sustancia y de la naturaleza de las fases estacionaria y móvil.

Los mecanismos que intervienen son, entre otros, adsorción, partición, solubilidad, presión de vapor, tamaño molecular e intercambio iónico.

En cromatografía el parámetro que caracteriza a cada sistema es la relación de frentes o  $R_f$ , que se define como la relación entre la distancia recorrida por la muestra y la distancia recorrida por el solvente.

$$R_f = \frac{\text{distancia recorrida por la muestra}}{\text{distancia recorrida por el solvente}}$$

El Rf depende de la sustancia y del sistema cromatográfico empleado.

La TABLA 3-1 presenta diferentes métodos cromatográficos obtenidos por combinación de diferentes tipos de fase móvil y estacionaria:

TABLA 3-1

		FASE MOVIL	
		LIQUIDO	GAS
E S T A C I O N A R I A	Sólido Polar	Cromatografía de Adsorción Líquido-Sólido	Cromatografía de Adsorción Gas-Sólido
	Líquido	Cromatografía de Partición Líquido-Líquido	Cromatografía de Partición Gas-Líquido
	Material Poroso	Cromatografía de Exclusión o filtración en gel.	-----
	Sólido	Cromatografía de Intercambio Iónico	-----

Algunos ejemplos específicos de procedimientos cromatográficos serán tratados en el Capítulo 14.

La electroforesis es un procedimiento de separación basado en las diferentes velocidades de migración de iones y moléculas bajo la influencia de un campo eléctrico en un determinado sistema. Puede efectuarse en solución en ausencia de soporte o en presencia de un medio estabilizante como papel, agar, acetato de celulosa, almidón, gel de poliacrilamida entre otros.

La movilidad depende de diversos factores como ser:

- a) tamaño y carga neta de los iones,
- b) concentración de electrolitos, pH y viscosidad,
- c) intensidad de corriente y voltaje

La electroforesis de alto voltaje, similar a la electroforesis convencional en lo que a preparación se refiere, permite realizar separaciones en tiempos más cortos aunque el problema de evolución de calor con la consiguiente evaporación de solvente es más crítico y en algunos casos requiere realizar el control a baja temperatura.

El electroenfoque difiere de la electroforesis en que los componentes de la muestra son separados por diferencias en sus puntos isoeléctricos por acción de un gradiente continuo y lineal de pH. El gradiente de pH se establece al aplicar el cam-

po eléctrico.

La migración ocurre hasta que el pH alcanza el valor del punto isoelectrico de la sustancia ya que la carga neta en ese momento es 0 y cesa la migración.

Esta técnica puede efectuarse en gel ya sea en columna o en capa delgada.



## CAPITULO 4

### Controles Biológicos

#### 1.0 Esterilidad

Se define como tal la ausencia de microorganismos viables (bacterias, hongos y levaduras) siendo una condición fundamental de toda preparación para uso parenteral.

Para asegurar la esterilidad de un radiofármaco es necesario aplicar Prácticas de Buena Manufactura, que incluyen técnicas asépticas a nivel de producción y de fraccionamiento de dosis a administrar.

Se pueden emplear varios métodos de esterilización de acuerdo con la naturaleza de la sustancia:

- a) Calor húmedo
- b) Calor Seco
- c) Filtración
- d) Irradiación gamma.

Ver en el Capítulo 14 la descripción de los diferentes métodos. El control de esterilidad se realiza siguiendo las técnicas descritas en las diferentes farmacopeas. Por ejemplo la USP recomienda la utilización de dos medios de cultivo:

- Medio fluido de tioglicolato
- Medio digerido de soya y caseína (TSB).

En el caso de radiofármacos, donde los volúmenes son generalmente menores de 10 ml. se requiere como mínimo sembrar 1 ml. del radiofármaco a controlar, en 15 ml. de cada medio de cultivo. La siembra se debe efectuar trabajando en área estéril y cuidando en todo momento de no producir contaminación. El medio fluido de tioglicolato se incuba a  $37 \pm 1$  grados centígrados y el "TSB" a  $25 \pm 1$  grados centígrados, durante 7 a 14 días. Ausencia de crecimiento en estas condiciones significa que cumple con el ensayo de esterilidad exigido por la USP.

En el caso de radiofármacos marcados con radionucleídos de corto período, la USP prevee la distribución y utilización de los mismos previo al resultado del ensayo de esterilidad.

Con respecto al lote a controlar la USP establece que para partidas de 20 unidades o menores un número de no menos de 2 muestras deben ser ensayadas.

Otro procedimiento de control consiste en filtrar la solución a través de un filtro estéril de tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m y colocar luego el filtro en los dos medios antes mencionados.

El método radiométrico basado en el empleo de un medio rico en glucosa marcada con C-14 y mediana del anhídrido carbónico marcado liberado en la incubación en un Contador de Centelleo Líquido, es un método rápido y muy sensible.

## 2.0 Atoxicidad

Ausencia de sustancias que por su acción directa o indirecta sobre un órgano, sistema o un tejido pueden producir alteraciones que resulten nocivas para el paciente.

Cuando se administra un radiofármaco se pueden producir efectos tóxicos en el paciente como consecuencia de variaciones en la cantidad de las drogas utilizadas en la preparación del mismo o por la introducción accidental de sustancias ajenas a su composición razón por la cual se realiza el ensayo de seguridad.

El control de toxicidad se realiza en las etapas de investigación previa a la liberación del radiofármaco y se determina, generalmente, solo la dosis letal cincuenta. Esta se define como la dosis, expresada en masa, que inyectada a un lote de animales mata al 50% de la población; se expresa en mg/Kg. Una vez establecida la D.L-50 se debe determinar un factor de seguridad que será tenido en cuenta cuando se determina la formulación del nuevo radiofármaco. El ensayo de seguridad se realiza en lotes de 5 ratones de peso corporal comprendido entre 25-30 g. Se administran 0.1 a 0.15 ml. del preparado, sin diluir, por la vena marginal de la cola en un tiempo no mayor de 5 segundos. Luego de 6 horas de descanso, en un recinto adecuado, se controla la vitalidad de los animales. No debe morir ningún animal; si hay muerte de uno o más ratones se repite el ensayo en un lote similar que queda en observación durante 24 horas.

## 3.0 Apirogenicidad

Pirógenos son sustancias hipertermizantes, son en su gran mayoría endotoxinas, generalmente solubles y termoestables. Por ello la esterilidad no garantiza la apirogenicidad. El método oficial de control de pirógenos, detallado en las farmacopeas, se basa en la medida de la respuesta febril obtenida en conejos por la administración intravenosa, en la vena marginal de la oreja, de las

sustancias a testar. Este control no es conducente para sustancias que interfieren con la respuesta farmacológica de los conejos, así como para ciertas hormonas, drogas y altos niveles de actividad de radiofármacos.

El método "in vitro" de determinación de endotoxinas bacterianas, es el Test del Lisado de Amebocitos de *Limulus Polyphemus*

Este método se fundamenta en la precipitación, coagulación o gelificación de ciertas proteínas del lisado de amebocitos en presencia de endotoxinas.

El *Limulus* o horseshoe crab, es un cangrejo considerado fósil viviente, que tiene un sistema circulatorio abierto, con hemolinfa de color azul y un solo tipo de células circulantes, nucleadas y granuladas, llamadas amebocitos. Al lisar estas células se separan las proteínas que forman un gel con las endotoxinas. La reacción enzimática depende de la temperatura y del pH y su velocidad es proporcional a la concentración de endotoxinas. La cuantificación es posible por turbidimetría o colorimetría. Recientemente se ha desarrollado otro método de cuantificación utilizando una modificación del LAL que consiste principalmente en la adición de un sustrato capaz de generar color por acción de la enzima activada a expensas de las endotoxinas.

Es de hacer notar la utilidad del micrométodo en el ensayo de pirógenos, que consiste en utilizar una toma de muestra y de lisado 10 veces menor con el consiguiente ahorro de reactivos.

El Capítulo 14 describe en detalle esta variante.

El ensayo del LAL ofrece ventajas frente al método de determinación convencional en conejos: mayor sensibilidad, rapidez y practicidad de realización así como posibilidad de determinación de pirógenos en medicamentos hiper o hipotermizantes por objetivo, hipertóxicos por naturaleza, productos radiactivos de corta vida. Por ello su empleo en radiofarmacia está muy generalizado, recomendándose para radiofármacos de uso intratecal y como norma de control de calidad para todos los pasos intermedios de la elaboración de los inyectables radiactivos desde la preparación de los precursores inertes hasta el radiofármaco terminado.

La muestra a analizar puede contener ciertos componentes que interfieren en la reacción del LAL, por ejemplo inhibidores enzimáticos, agentes desnaturizantes de proteínas, presencia de calcio iónico en concentración mayor a 0,67M, etc. Por lo tanto, el ensayo en conejos se considera aún indispensable y el único reconocido oficialmente como test de pirógenos en general.

#### 4.0 Distribución Biológica

Permite estimar el comportamiento "in vivo" de un radiofármaco antes de ser administrado a un paciente. Está íntimamente relacionada con la pureza radioquímica ya que alteraciones de los parámetros de biodistribución en un animal son generalmente consecuencia de la presencia de impurezas radioquímicas in deseables que presentan una ruta diferente de distribución.

Para la evaluación de los parámetros de biodistribución se utilizan generalmente animales de fisiología conocida como ser ratas, ratones, conejos, etc.

El modelo biológico seleccionado varía con el producto a ensayar siendo los animales antes mencionados los que se emplean para el control de la mayoría de los radiofármacos conocidos hasta el presente.

Las técnicas utilizadas pueden ser invasivas o no invasivas. Las técnicas no invasivas consisten en colocar el animal (generalmente conejos o perros), previamente sedado, bajo una cámara gamma y efectuar el estudio procediendo en forma similar que con humanos.

En cambio las técnicas invasivas, implican el sacrificio del animal (generalmente ratas o ratones) en cada determinación y medida de la radiactividad concentrada en los órganos y tejidos disecados o autorradiografía del cuerpo entero.

Los detalles prácticos de cómo proceder en la realización de este control se describen en el Capítulo 14.

Existen diferentes formas de expresar los resultados siendo algunas de ellas:

- porcentaje de dosis en el tejido
- porcentaje de dosis/gramo de tejido
- porcentaje de dosis/1% del peso corporal
- relación órgano blanco/no blanco la que se define como

$$\frac{\% \text{ dosis/g en } \underline{\text{órgano específico}}}{\% \text{ dosis/g en } \underline{\text{órgano no específico}}}$$

o también

$$\frac{\underline{\text{cpm/mg en } \underline{\text{órgano específico}}}}{\underline{\text{cpm/mg en } \underline{\text{órgano no específico}}}}$$

## CAPITULO 5

Estabilidad5.1 Estabilidad de radiofármacos

Debido a la gran variedad estructural de los compuestos usados como radiofármacos, se pueden esperar varios tipos de descomposición, siendo los principales la hidrólisis, óxido-reducción y la autorradiólisis.

Los procesos hidrolóticos se ven afectados principalmente por la temperatura y pH.

La descomposición por oxidación se ve afectada básicamente por oxígeno, agentes oxidantes, iones metálicos y factores ambientales como la luz.

Los procesos de oxidación tienen lugar tanto en soluciones acuosas como en no acuosas, así como también en cierta medida en estado sólido. Para atenuar la descomposición por oxidación se recomienda purgar los envases y soluciones con nitrógeno para eliminar el oxígeno y almacenar los productos en frascos al abrigo de la luz.

Por otra parte, los precursores activos empleados en el proceso de marcación, ya sea un eluido de generador o una solución trazadora dada, pueden afectar la calidad del radiofármaco así como su estabilidad por la presencia de contaminación químicos o un pH inadecuado.

La descomposición por autorradiólisis comprende la disminución de estabilidad de los radiofármacos debido a la acción de las radiaciones emitidas por los radionucleidos incorporados en ellos.

Esta es producida por:

- Efecto primario interno: Si una molécula contiene dos o más átomos radiactivos, al desintegrar se uno de ellos, los efectos del retroceso hacen que la molécula original se fragmente dando lugar a nuevos compuestos radiactivos.
- Efecto primario externo: Un mecanismo importante 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.
- Efectos secundarios: Es la acción sobre las moléculas del medio, formándose especies al

tamente reactivas. Por ejemplo, soluciones acuosas producen radicales libres tales como  $H^*$  y  $OH^*$ . Estos al reaccionar con las moléculas marcadas producirán una alteración de la misma. La descomposición depende de la cantidad de moléculas alteradas o descompuestas por cada 100 eV de energía ionizante absorbida. Los radiofármacos, generalmente, se preparan y almacenan a bajas concentraciones químicas por lo que es probable que se produzca descomposición química por efecto de la radiación, especialmente en soluciones de alta actividad específica. La descomposición por radiación depende de las características físicas del radionucleido incorporado, siendo mayor para los emisores beta que para los gamma, especialmente beta débiles por su total absorción dentro del sistema.

### 5.2 Estabilidad de Juegos de Reactivos

Cuando se trata de radiofármacos marcados con radionucleidos de corto período de semidesintegración, se utilizan preferentemente precursores inactivos para marcación instantánea "in situ" conocidos como "Juegos de Reactivos".

En este caso la calidad del radiofármaco es altamente dependiente de la composición de su precursor al tiempo de marcación.

Ya que la vida útil del precursor no marcado es independiente del decaimiento radiocleídico, es recomendable la elección de formulaciones que posean la mayor resistencia a la desradación química y alteración física.

Cada componente de una preparación, su interacción con el envase, factores ambientales como temperatura, luz, aire (específicamente oxígeno y anhídrido carbónico) y humedad pueden influir en la estabilidad de los "Juegos de Reactivos".

La estabilidad de dispersiones coloidales se ve reflejada en la conservación de las características físicas de la preparación.

En el caso particular de los "Juegos de Reactivos" para marcación con  $Tc-99m$ , cuya característica común, en la mayoría de ellos, es la presencia de  $Sn(II)$  como agente reductor, éste constituye un factor determinante en la estabilidad de los mismos.

## CAPITULO 6

Generador de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 

En radiofarmacia se denomina generador a un sistema que permite obtener un radionucleído hijo, de vida relativamente corta, en forma simple, reproducible, eficiente y libre de contaminación del radionucleído padre.

Los sistemas más difundidos están basados en separaciones cromatográficas en columna. El radionucleído padre es retenido por adsorción en la columna, en tanto que es posible separar el hijo cada vez que se requiere, mediante extracción, al hacer pasar a través de la columna un disolvente adecuado.

La vida útil de un generador habitualmente está determinada por el período de semidesintegración del padre, por lo que en tanto su radiactividad sea suficiente para el fin a que se destina, el generador podrá seguir siendo utilizado. Otros factores que en ocasiones limitan la vida útil de un generador están relacionados con variaciones en la composición de los eluidos, ya que con el transcurso del tiempo puede crecer la relación de impurezas radionucleídicas con respecto a la actividad del hijo y también puede aumentar la cantidad de impurezas químicas provenientes del lecho de la columna.

Los diferentes sistemas generadores se clasifican de acuerdo a la familia de la Tabla Periódica a la que pertenece el radionucleído hijo. Así el par  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  pertenece al Grupo VII de la Tabla de Elementos.

El sistema cromatográfico de separación empleado es el propuesto por Richards en 1965, es decir una columna de alúmina ácida de 100 a 300 Mesh de tamaño de poro. La elución se efectúa mediante pasaje de solución acuosa de  $\text{NaCl}$  (0,9%).

Se obtiene  $\text{Tc-}^{99\text{m}}$  bajo forma de anión pertechnetato en el estado de valencia (VII).

Otros métodos de separación han sido desarrollados por diferentes autores.

La separación del par por extracción por solventes desarrollada por Gerlitz (1956) se basa en la extracción del  $\text{Tc-}^{99\text{m}}$  de una solución fuertemente alcalina mediante el empleo de un solvente orgánico parcialmente polar como la 2-Butanona.

Otro método de separación desarrollado principalmente por Boyd en Australia (1973) es la separación por diferencias en sus puntos de sublimación. La separación del óxido de  $\text{Tc-}^{99\text{m}}$  (VII) se efectúa por arrastre con una corriente de gas, generalmente oxígeno, que atraviesa un lecho caliente de óxido molibdenico.

La eficiencia de separación es baja, del orden de 25 a 30% aunque el costo global es económico debido a que se puede colocar

Mo-99 de muy baja actividad específica.

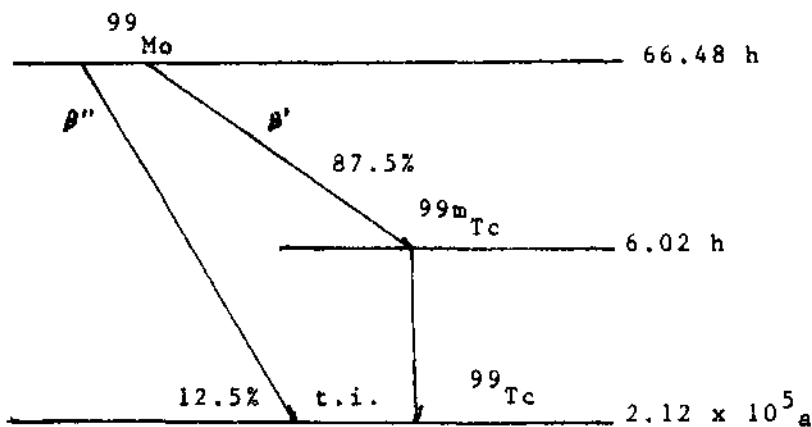
Las temperaturas de separación andan en un orden de 300 grados centígrados aunque los rendimientos mejores se obtienen a temperaturas superiores sin alcanzar los 700 grados (temperatura de sublimación del óxido molibídico).

El problema más grande se encuentra en la estructura cristalina del trióxido de molibdeno, que forma cristales ortorrómicos transparentes, laminar en planos paralelos con sus octaedros unidos por las aristas. La sublimación favorece el crecimiento de los cristales disminuyendo así la superficie de contacto y por tanto el rendimiento de separación de Tc-99m.

También la pureza radionucleídica varía con la edad del óxido, el número de sublimaciones efectuadas y la temperatura alcanzada en ellas. De otras impurezas presentes, importa la de Re-188. El Mo-99, como impureza es prácticamente retenido en su totalidad por filtración.

#### 6.1 Equilibrio del Par $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

La desintegración del  $^{99\text{m}}\text{Mo}$  se puede representar de modo simplificado mediante un esquema con dos ramificaciones principales de decaimiento beta:



según el cual el 12.5% de los átomos se convierten directamente en  $^{99}\text{Tc}$ , que tiene un período de semidesintegración de 212.000 años, en tanto que el 87.5% produce  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , con 6,02 horas de período de semidesintegración, que se transforma también en  $^{99}\text{Tc}$  a través de una transición isométrica. Por lo tanto, el producto que se extrae de un generador de tecnecio contiene los dos isómeros nucleares ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y  $^{99}\text{Tc}$ ) en una proporción variable, que cambia constantemente con el tiempo transcurrido entre una separación y otra del padre y del hijo

La figura 6.1 ilustra la desintegración del Mo-99 en función del tiempo, así como también el crecimiento y el decaimiento simultáneos del Tc-99m, que son los tres factores que relacionan el estado del equilibrio de estos radionucleidos. El período en que se alcanza la máxima actividad del Tc-99m es a las 23 horas, aproximadamente, después de cada elución.

En ese momento la actividad del Tc-99m es igual a una fracción de 0.6775 de la actividad del Mo-99 original o bien, en el caso de extracciones subsecuentes, a 0.6775 de la actividad de Mo-99 en el instante de la última separación. El equilibrio se alcanza a las 72 horas, aproximadamente, cuando la relación de actividad se vuelve una constante igual a 0.9462 y las líneas que representan las actividades del Mo-99 y Tc-99m se hacen paralelas permaneciendo así hasta que se realiza una nueva elución.

En la tabla 1 se muestran la fracción mol (átomos de Tc-99/átomos de Tc-99+Tc-99m), la relación de moles totales y la relación de gramos totales por mCi. Cuando se realizan dos extracciones sucesivas, con un intervalo menor a las 10 horas, los átomos que predominan son los de Tc-99m, dado que la fracción molar es superior a 0.50.

Las tablas siguientes pueden ser útiles para estimar la actividad del Mo-99 y del Tc-99m en un generador. La tabla II contiene los factores de desintegración del Mo-99 en intervalos crecientes de 2 horas. Así si el generador contenía, inicialmente, 500 mCi de Mo-99 pasadas 34 horas la actividad es de:

$$500 \times 0,7 = 350 \text{ mCi}$$

La tabla 6.3 indica los valores de la actividad del Tc-99m (A<sub>2</sub>) en función de las horas transcurridas entre dos eluciones y en función de la actividad del Mo-99 al tiempo  $t$ . Así un generador de 350 mCi, 17 horas después de la última elución resultará:

$$350 \times 0.800 = 280.5 \text{ mCi de Tc-99m}$$

La tabla 6.4 es semejante a la tabla 6.3 y puede utilizarse en vez de ella; pero la actividad del  $^{99m}\text{Tc}$  está expresada en función del tiempo transcurrido desde la última extracción y de la actividad del  $^{99}\text{Mo}$  en ese mismo momento (puede ser la fecha de calibración o cualquiera otra).

Así, por ejemplo, si el generador contenía 500 mCi de  $^{99}\text{Mo}$  y han transcurrido 51 horas desde que se extrajo, cuando se concluyó su fabricación, en el generador hay:

$$500 \times 0.561 = 280.5 \text{ mCi de } ^{99m}\text{Tc}$$

## 6.2 Control de Calidad de Generadores de $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$

Dadas las características de un generador de Mo-99(Tc-99m), el control de calidad se efectúa sobre los eluidos por una parte y de parámetros de rendimiento y distribución de actividad eluida en el generador.

## 6.3 Control de Calidad de los Eluidos

Los eluidos de generadores de Mo-99(Tc-99m) son soluciones de Na-Cl(0,9%), estériles, de pH 4,5-7,5, que cumplen con las condiciones exigidas para soluciones inyectables, conteniendo cantidades del orden de los N $\text{\$}$  de Tc-99m bajo forma de pertecneciato de sodio e impurezas de Mo-99 (menos de 0,15 KBq/MBq), otras impurezas radionucleídicas emisores gamma, provenientes del Mo-99 (en total no más de 0,5 KBq/MBq), I-131 y Ru-103 (actividad máxima de cada radionucleido, no mayor de 0,05 KBq/MBq), Sr-89 y Sr-90 (actividad máxima de ambos radionucleidos no mayor de 0,6 Bq/MBq, emisores alfa (menos de 0,001 Bq/MBq).

### 6.3.1 Determinación de pH

Se determina con pH-metro con papel indicador de pH de rango adecuado.

### 6.3.2 Determinación de Aluminio (+3)

Ensayo a la gota sobre placa de toque de porcelana o vidrio. El reactivo indicador es Alizarina-S(1%)

Se preparan soluciones patrón de Al(+3) conteniendo 5, 10 y 20 ppm de Al(+3).

El procedimiento es como sigue:

A 4 gota de eluido, soluciones patrón y blanco de agua bidestilada, se adiciona 4 gota de NaOH 1N y 4 gota de solución de Alizarina-S(1%).

Se agrega solución de ácido acético 1N agitando suavemente hasta decoloración del reactivo. La presencia de Al(+3) se cuantifica por comparación con soluciones estándares.

### 6.3.3. Determinación Espectrofotométrica de Al(+3)

El método se basa en la formación de un complejo con eriocromo cianina R en medio levemente ácido de solución reguladora de acetato pH 6. Se mide la absorbancia a 535 nm.

La sensibilidad es 0,02 ppm de Al(+3). Otros elementos como Ni, Pb y Cd no interfieren. Si la cantidad de Al(+3) presente es menor o igual a 0,002% molestan: Mn( en cantidad superior al 1%), P(mayor a 0,15%), Cu(mayor a 0,3%), Cr (mayor a 0,5%), Ti, Nb, Ta, V, Zr, y Fe(III) pueden ser eliminados agregando cupferrón y separación por precipitación, Fe(II) no interfiere si el tenor es inferior a 20 veces la cantidad presente de Al(+3), Fe (III) puede ser eliminado por formación de complejo con tioglicolato.

Más detalles de la técnica deben consultarse en los textos específicos.

### 6.3.4 Determinación Química de Molibdeno

Se efectúan dos tipos de ensayos a la gota, con indicador etilxantato de potasio y con indicador tiocianato de potasio y Cloruro estañoso.

a) Etil-xantato de Potasio: Sobre papel encerado o en placa excavada de vidrio se coloca 1 gota del eluido, neutro o levemente ácido. Se agregan granos de etil-xantato de potasio y 11 gotas de HCl 2 N. La intensidad del color rosado depende de la concentración de Mo presente. Se compara con el patrón de Molibdeno.

b) Tiocianato de Potasio y Cloruro Estañoso: Sobre papel encerado o placa excavada de vidrio, se colocan 25 microlitros de la solución de eluido. 1 gota de Tiocianato de Potasio al 10% y 1 gota de Cloruro Estañoso al 10%. Se obtiene una coloración café oscuro. Se compara con el patrón de Molibdeno.

En todos los casos se prepara una solución patrón de 100 ppm y diluciones así como un blanco de agua bidestilada.

### 6.3.5 Pureza Radionucleídica

Se determina Mo-99 mediante atenuación gamma en el calibrador de dosis, como método de estimación aproximada y por espectrometría gamma en un analizador multicanal con detector de NaI (TI) o Ge(Li) como método de mayor exactitud y precisión. Las impurezas radionucleídicas aportadas por el Mo-99 se determinan sobre muestras de Mo-99 decaídas (en caso de que sea posible disponer del Mo-99 empleado en la fabricación de los generadores en uso) o en generadores exhaustos y en eluidos decaídos.

a) Determinación de Mo-99 mediante atenuación gamma en calibrador de dosis

Se basa en las diferencias de energías entre el Mo-99 (739.7 KeV) y la energía del Tc-99m (140 KeV).

De esta manera utilizando un blindaje de plomo adecuado, 6 mm de espesor, se registra la radiación del Mo-99, mientras que la del Tc-99m es frenada totalmente. Se toma una muestra de referencia de Mo-99, con idéntica geometría que la muestra proveniente del generador, y se mide la actividad con y sin blindaje. El cociente entre estas dos mediciones es el factor de atenuación del Mo-99. Luego se mide la elución con el blindaje y dividiendo esta actividad por el factor de atenuación se obtiene la actividad total debida al Mo-99.

$$(Fa) = \frac{\text{Actividad con blindaje}}{\text{Actividad sin blindaje}}$$

Sobre un eluido del generador se hacen medidas de actividad total con y sin blindaje de plomo, tal como se determinó el Fa.

$$\text{Actividad de Mo-99} = \frac{\text{Actividad total con blindaje}}{\text{Factor de atenuación}(Fa)}$$

$$\text{Relación Mo-99/Tc-99m} = \frac{\text{Actividad de Mo-99 total}}{\text{Actividad sin blindaje}}$$

Algunos autores utilizan fuentes simuladas de Mo-99 y de Tc-99m para la calibración de las cámaras (Ba-137m en equilibrio con Cs-137 para Mo-99 y Co-57 para el Tc-99m)

La actividad de Mo-99 con estas fuentes, se determina aplicando la siguiente relación:

$$\text{Act}(\text{Mo-99}) = \text{Act. eluido con blindaje} \times \frac{\text{Act. calibrador Cs-137}}{\text{Act. medida de Cs-137}}$$

#### b) Espectrometría gamma

La tabla 6.4 muestra las energías de partículas beta y emisiones gamma, así como abundancia de fotones de Mo-99 y Tc-99m respectivamente.

TABLA 6.1

MASA TOTAL DE TECNECIO POR mCi DE  $^{99m}\text{Tc}$   
EN FUNCION DEL TIEMPO TRANSCURRIDO

Horas	Fracción mol	Moles/mCi	Gramos/mCi
1	0,8127	$2.3645 \times 10^{-12}$	$2.3408 \times 10^{-10}$
2	0,7683	$2.5012 \times 10^{-12}$	$2.4762 \times 10^{-10}$
4	0,6885	$2.7912 \times 10^{-12}$	$2.7633 \times 10^{-10}$
8	0,5588	$3.4391 \times 10^{-12}$	$3.4047 \times 10^{-10}$
10	0,5060	$3.7974 \times 10^{-12}$	$3.7594 \times 10^{-10}$
12	0,4599	$4.1786 \times 10^{-12}$	$4.1369 \times 10^{-10}$
18	0,3520	$5.4591 \times 10^{-12}$	$5.4045 \times 10^{-10}$
24	0,2769	$6.9391 \times 10^{-12}$	$6.8697 \times 10^{-10}$
30	0,2232	$8.6086 \times 10^{-12}$	$8.5225 \times 10^{-10}$
36	0,1838	$1.0457 \times 10^{-11}$	$1.0353 \times 10^{-9}$
48	0,1311	$1.4663 \times 10^{-11}$	$1.4517 \times 10^{-9}$
60	0,0984	$1.9534 \times 10^{-11}$	$1.9339 \times 10^{-9}$
72	0,0766	$2.5099 \times 10^{-11}$	$2.4848 \times 10^{-9}$
84	0,0612	$3.1423 \times 10^{-11}$	$3.1109 \times 10^{-9}$
96	0,0498	$3.8597 \times 10^{-11}$	$3.8211 \times 10^{-9}$

TABLA 6.2

DESINTEGRACION DE MOLIBDENO 99

$T_{1/2} = 66.0 \text{ h}$        $k = (\ln 2)/66.0$        $A_0 = 1$        $A_t = A_0 e^{-kt}$

HORAS	$A_t$	HORAS	$A_t$	HORAS	$A_t$	HORAS	$A_t$	HORAS	$A_t$	HORAS	$A_t$
2	0.979	78	0.441	154	0.198	230	0.089	306	0.04	382	0.018
4	0.959	80	0.432	156	0.194	232	0.087	308	0.039	384	0.018
6	0.939	82	0.423	158	0.19	234	0.086	310	0.039	386	0.017
8	0.919	84	0.414	160	0.186	236	0.084	312	0.038	388	0.017
10	0.9	86	0.405	162	0.182	238	0.082	314	0.037	390	0.017
12	0.882	88	0.397	164	0.179	240	0.08	316	0.036	392	0.016
14	0.863	90	0.389	166	0.175	242	0.079	318	0.035	394	0.016
16	0.845	92	0.381	168	0.171	244	0.077	320	0.035	396	0.016
18	0.828	94	0.373	170	0.168	246	0.076	322	0.034	398	0.015
20	0.811	96	0.365	172	0.164	248	0.074	324	0.033	400	0.015
22	0.794	98	0.357	174	0.161	250	0.072	326	0.033	402	0.015
24	0.777	100	0.35	176	0.157	252	0.071	328	0.032	404	0.014
26	0.761	102	0.343	178	0.154	254	0.069	330	0.031	406	0.014
28	0.745	104	0.335	180	0.151	256	0.068	332	0.031	408	0.014
30	0.73	106	0.328	182	0.148	258	0.067	334	0.03	410	0.013
32	0.715	108	0.322	184	0.145	260	0.065	336	0.029	412	0.013
34	0.7	110	0.315	186	0.142	262	0.064	338	0.029	414	0.013
36	0.695	112	0.308	188	0.139	264	0.063	340	0.028	416	0.013
38	0.671	114	0.302	190	0.136	266	0.061	342	0.028	418	0.012
40	0.657	116	0.296	192	0.133	268	0.06	344	0.027	420	0.012
42	0.643	118	0.29	194	0.13	270	0.059	346	0.026	422	0.012
44	0.63	120	0.284	196	0.128	272	0.057	348	0.026	424	0.012
46	0.617	122	0.278	198	0.125	274	0.056	350	0.025	426	0.011
48	0.604	124	0.272	200	0.122	276	0.055	352	0.025	428	0.011
50	0.591	126	0.266	202	0.12	278	0.054	354	0.024	430	0.011
52	0.579	128	0.261	204	0.117	280	0.053	356	0.024	432	0.011
54	0.567	130	0.255	206	0.115	282	0.052	358	0.023	434	0.01
56	0.555	132	0.25	208	0.113	284	0.051	360	0.023	436	0.01
58	0.544	134	0.245	210	0.11	286	0.05	362	0.022	438	0.01
60	0.533	136	0.24	212	0.108	288	0.049	364	0.022	440	0.01
62	0.521	138	0.235	214	0.106	290	0.048	366	0.021	442	0.01
64	0.511	140	0.23	216	0.103	292	0.047	368	0.021	444	9.0E-03
66	0.5	142	0.225	218	0.101	294	0.046	370	0.021	446	9.0E-03
68	0.49	144	0.22	220	0.099	296	0.045	372	0.02	448	9.0E-03
70	0.479	146	0.216	222	0.097	298	0.044	374	0.02	450	9.0E-03
72	0.469	148	0.211	224	0.095	300	0.043	376	0.019	452	9.0E-03
74	0.46	150	0.207	226	0.093	302	0.042	378	0.019	454	8.0E-03
76	0.45	152	0.203	228	0.091	304	0.041	380	0.018	456	8.0E-03

TABLA 6.3

$^{99m}\text{Tc}$  EN FUNCION DEL  $^{99}\text{Mo}$  PRESENTE EN LA ULTIMA ELUCION.

---

$$A_1 = 1 \quad k_1 = (\ln 2)/66.0 \text{ h} \quad k_2 = (\ln 2)/6.02 \text{ h}$$

$$A_2 = [ 0.875 k_2 (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) A_1 ] / (k_2 - k_1)$$

HORAS	A2	HORAS	A2	HORAS	A2	HORAS	A2
1	.095	25	.686	49	.572	78	.424
2	.178	26	.685	50	.566	84	.398
3	.251	27	.682	51	.561	90	.374
4	.316	28	.679	52	.555	96	.351
5	.372	29	.676	53	.550	102	.330
6	.422	30	.672	54	.544	108	.310
7	.465	31	.668	55	.539	114	.291
8	.502	32	.664	56	.533	120	.273
9	.534	33	.659	57	.528	126	.256
10	.562	34	.655	58	.522	132	.241
11	.586	35	.650	59	.517	138	.226
12	.607	36	.644	60	.512	144	.212
13	.624	37	.639	61	.507	150	.199
14	.639	38	.634	62	.501	156	.187
15	.651	39	.628	63	.496	162	.176
16	.661	40	.623	64	.491	168	.165
17	.669	41	.617	65	.486	174	.155
18	.676	42	.612	66	.481	180	.145
19	.681	43	.606	67	.476	186	.137
20	.684	44	.600	68	.471	192	.128
21	.686	45	.595	69	.466	198	.120
22	.688	46	.589	70	.461	204	.113
23	.688	47	.583	71	.457	210	.106
24	.688	48	.578	72	.452	216	.100

TABLA 6.4

ACTIVIDAD DEL  $^{99m}\text{Tc}$  EN EL GENERADOR EN FUNCION DEL  $^{99}\text{Mo}$  ACTUAL

---

$$A_1 = 1 \quad k_1 = (\ln 2)/66.0 \text{ h} \quad k_2 = (\ln 2)/6.02 \text{ h}$$

$$A_2 = [ 0.875 k_2 (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) A_1 ] / [ (k_2 - k_1) (e^{-k_1 t}) ]$$

HORAS	A2	HORAS	A2
-----	-----	-----	-----
1	.096	29	.917
2	.182	30	.921
3	.259	31	.925
4	.329	32	.929
5	.392	33	.932
6	.449	34	.935
7	.500	35	.938
8	.546	36	.941
9	.587	37	.943
10	.625	38	.945
11	.658	39	.947
12	.689	40	.948
13	.716	41	.950
14	.740	42	.951
15	.762	43	.952
16	.782	44	.953
17	.800	45	.954
18	.816	46	.955
19	.831	47	.956
20	.844	48	.956
21	.856	54	.959
22	.866	60	.961
23	.876	66	.962
24	.885	72	.962
25	.892	78	.963
26	.899	84	.963
27	.906	90	.963
28	.911	96	.963

TABLA 6.5

Mo-99

Beta: 0,25 MeV (0,3%)	Gamma: 0,018
0,448 (17%)	0,021 Rayos X característicos del Tc
0,88 (1%)	0,041 (2,6%) IC(e/g 0,7)
1,234 (82%)	0,140 (2,6%) IC(e/g 0,1)
	0,181 (10%) IC(e/g 0,13)
	0,372 (1,3%)
	0,41 (0,2%)
	0,62 (0,1%)
	0,74 (12,4%)
	0,78 (4,4%)
	0,94 (0,2%)

Tc-99m

IT (100%) (*)	Gamma: 0,002 (99%) IC(e/g muy grande)
	0,018
	0,021 (Rayos X característicos de Tc: 5.7%)
	0,1405(99%) IC(e/g 0,11)
	0,1426(1%) IC(e/g 30)

(\*) El Tc-99m tiene una pequeña contribución de emisión beta ( $9,7 \times 10^{-7}\%$ ) cuya evidencia fue presentada por L.D. Jones; H.C. Griffin.- Radiochem. Radioanalyt. Letters 4(1970) 381.

En un analizador multicanal con detector de NaI(Tl) o de Ge(Li), se determina cuali y cuantitativamente el contenido de Mo-99 sobre una muestra puntual del eluido depositada en un papel de filtro.

Mediante una fuente polienergética de referencia se controla la calibración del analizador y la eficiencia.

Se mide la muestra durante un tiempo suficiente como para obtener una buena estadística de conteo en la región correspondiente al fotopico de 740 KeV del Mo-99.

Debido a la elevada cantidad de pulsos del Tc-99m no se considera, generalmente, el fotopico de 181 KeV a pesar de que, por tener una mayor eficiencia, daría una mayor información.

Se integran las áreas correspondientes a los fotopicos de 740 KeV y de 140 KeV. Se hacen correcciones por abundancia de los mismos y eficiencia determinándose la relación Mo-99/Tc-99m

( $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$ ) como la relación:

$$\frac{\text{área fotopico de 740 KeV (corregida)}}{\text{área fotopico de 140 KeV/1000 (corregida)}}$$

### 6.3.6 Pureza Radioquímica

Se determina la ausencia de otras formas químicas de Tc-99m (bajo forma de anión pertechnetato).

Se siguen las indicaciones de la monografía correspondiente a Pertechnetato de sodio  $\langle {}^{99m}\text{TcO}_4^- \rangle$

Por lo menos el 95% de la actividad total de la cromatografía debe encontrarse en el Rf correspondiente a esta forma química.

## 6.4 Control de Calidad de Parámetros de Elución

### 6.4.1 Determinación del Perfil de Elución de los Generadores

Debido a que un generador es una columna conteniendo un material adsorbente del cual se extrae por arrastre el Tc-99m se debe conocer la forma como se distribuye la actividad eluida desde el comienzo al final de la elución.

Se deben recoger por lo menos ocho fracciones en frascos de elución numerados con aproximadamente 1 ml cada fracción.

El control de volumen eluido se puede hacer por pesada o por comparación con una escala (aproximado).

Se mide la actividad de cada fracción y se efectúan correcciones por decaimiento si fuera necesario.

Se representa gráficamente la actividad de las fracciones en función del volumen acumulado.

### 6.4.2 Determinación del Rendimiento de la Elución

Es la relación entre la actividad extraída del generador en una elución y la actividad teórica que se espera obtener por cálculo a partir de la actividad de calibración a la misma hora de elución.

Generalmente se determina el rendimiento promedio a lo largo de la vida útil del generador ya que una determinación aislada no es representativa del comportamiento del mismo.

### 6.4.3 Recomendaciones

En una publicación de la Agencia Internacional de Energía Atómica sobre Preparación y Control de Radiofármacos en hospitales, se describen algunas recomendaciones de uso de los generadores.

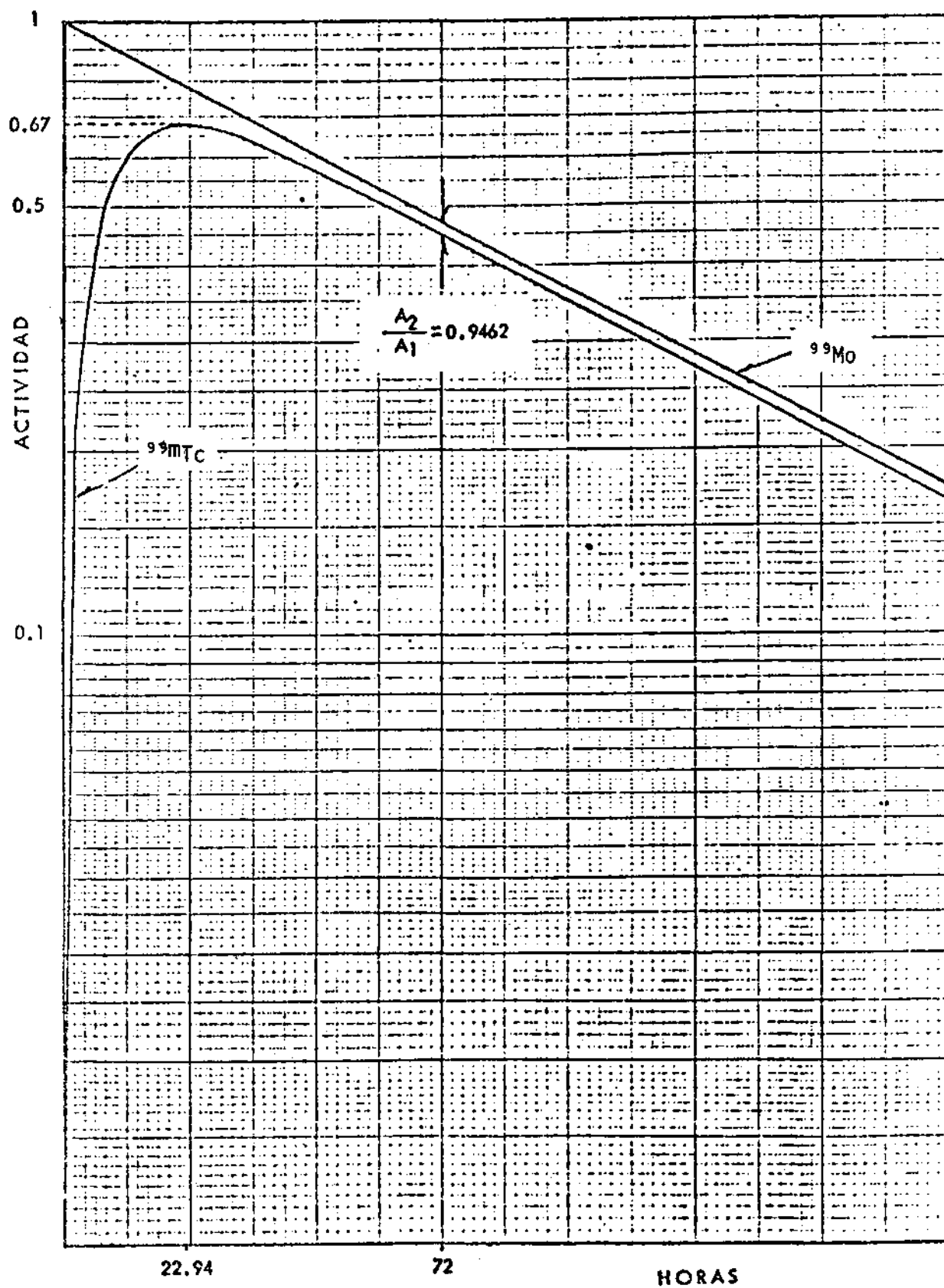


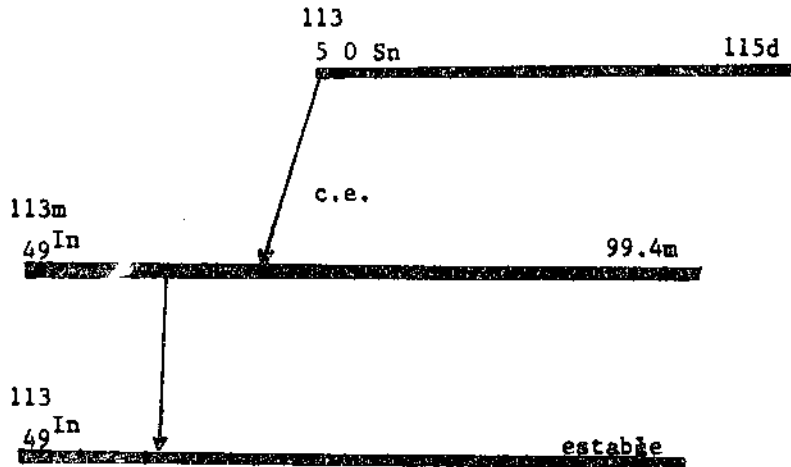
Figura 6.1- Actividad del  $^{99m}\text{Tc}$  en función del tiempo transcurrido



## CAPITULO 7

Generadores de  $^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$ 

El  $^{113}\text{Sn}$  decae por captura de electrones y se transforma en  $^{113\text{m}}\text{In}$  que, mediante una transición isomérica, se convierte en  $^{113}\text{In}$ , estable, según el siguiente esquema simplificado:



La relación de las constantes de desintegración del  $^{113}\text{Sn}$  y del  $^{113\text{m}}\text{In}$  determina que la máxima actividad del  $^{113\text{m}}\text{In}$  se obtenga al cabo de 18 horas transcurridas desde la última separación del padre y el hijo, pero el equilibrio radiactivo se alcanza a las 48 horas, aproximadamente, cuando la relación de las actividades del hijo y el padre se vuelve una constante igual a 1.0006. Al terminar cada extracción, la actividad del  $^{113\text{m}}\text{In}$  comienza a crecer de nuevo, rápidamente al principio y más lentamente a medida que transcurre el tiempo, hasta alcanzar otra vez el equilibrio a las 48 horas. El rápido crecimiento permite, cuando es necesario, efectuar varias extracciones en el mismo día.

La radiactividad del  $^{113\text{m}}\text{In}$  contenido en un generador en un momento dado puede ser estimada si se conocen la radiactividad del  $^{113}\text{Sn}$  y el tiempo transcurrido desde la separación previa del padre y el hijo. La tabla 7.1 muestra una lista de factores de desintegración del  $^{113}\text{Sn}$  al cabo de diversos intervalos, que puede ser utilizada para calcular la actividad remanente de este radionucleido. La tabla 7.2 contiene algunos factores para estimar la cantidad de  $^{113\text{m}}\text{In}$  presente en el generador, en función del tiempo transcurrido desde la separación anterior y de la actividad remanente de  $^{113}\text{Sn}$ .

Ejemplo. Se dispone de un generador que originalmente contenía 50 mCi de  $^{113}\text{Sn}$ . Han transcurrido 5 semanas a partir de la fecha de calibración, 12 horas desde la última extracción y se desea estimar la actividad de  $^{113\text{m}}\text{In}$ .

De la tabla 7.1 factor para 5 semanas = .80981  
 $50 \times .80981 = 40.49 \text{ mCi de } ^{113}\text{Sn}$

De la tabla 7.2 factor para 12 horas = .99098  
 $40.49 \times .99098 = 40.12 \text{ mCi de } ^{113\text{m}}\text{In}$

La separación química de  $^{113\text{m}}\text{In}$  y  $^{113}\text{Sn}$  se lleva a cabo habitualmente mediante elución de un generador basado en una columna cromatográfica, la cual contiene óxido de circonio hidratado o gel de sílice. El indio se extrae al hacer pasar a través de la columna una solución de ácido clorhídrico 0.04 o 0.05N, en tanto que el estaño permanece adsorbido.

También se han utilizado columnas con resinas intercambiadoras de iones, pero el óxido de circonio ha sido el material que más se ha empleado.

La presencia de  $^{113}\text{In}$ , estable, en la solución de  $^{113\text{m}}\text{In}$  que se obtiene de un generador y la alta toxicidad del elemento químico, que es aproximadamente igual a la del mercurio, ha dado origen a recomendaciones contradictorias, emitidas por diversas fuentes, acerca de la conveniencia de desechar el primer eluido de un generador de  $^{113\text{m}}\text{In}$  que no ha sido utilizado durante determinado período que, según la fuente, puede ir desde varios días a tan sólo unas cuantas horas. Ha existido el temor infundado de administrar una dosis tóxica de indio. La tabla 7,3 contiene la fracción mol(átomos de  $^{113\text{m}}\text{In}$ /átomos totales de ( $^{113\text{m}}\text{In} + ^{113}\text{In}$ ), así como la masa de indio ( $^{113\text{m}}\text{In} + ^{113}\text{In}$ ) expresada en moles y en gramos por mCi de  $^{113\text{m}}\text{In}$ . Con esta información puede demostrarse que, aún en un caso extremo, al administrar una dosis de  $^{113\text{m}}\text{In}$  obtenida de un generador, sería decenas de veces menor que la dosis letal media.

TABLA 7,1

Desintegración del  $^{113}\text{Sn}$ 

$$K_1 = (\ln 2)/115d$$

$$A_1 = A_0 e^{-K_1 t} \quad (A_0 = 1)$$

<u>Días</u>	<u>A<sub>1</sub></u>	<u>Semanas</u>	<u>A<sub>1</sub></u>
1	.99399	5	.80981
2	.98802	6	.77635
3	.98208	7	.74428
4	.97618	8	.71353
5	.97031	9	.68405
6	.96448	10	.65579
7	.95869	11	.62870
8	.95293	12	.60272
9	.94720	13	.57782
10	.94151	14	.55395
11	.93585	15	.53106
12	.93023	16	.50912
13	.92464	17	.48809
14	.91908	18	.46792
15	.91356	19	.44859
16	.90807	20	.43006
17	.90261	21	.41229
18	.89719	22	.39526
19	.89179	23	.37893
20	.88644	24	.36327
21	.88111	25	.34827
22	.87581	26	.33388
23	.87055	27	.32008
24	.86532	28	.30686
25	.86012	29	.29418
26	.85495	30	.28203
27	.84981	31	.27038
28	.84471	32	.25921
29	.83963	33	.24850
30	.83458	34	.23823

TABLA 7.2

FACTORES DE CRECIMIENTO DEL  $^{113m}\text{In}$  EN FUNCION DEL  $^{113}\text{Sn}$  EN LA

ULTIMA ELUCION

$$k_1 = (\ln 2)/2760 \text{ h} \quad k_2 = (\ln 2)/1.657 \text{ h}$$

$$A_2 = [k_2 (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})] / (k_2 - k_1)$$

<u>HORAS</u>	<u>A2</u>
0.25	0.09929
0.5	0.18872
0.75	0.26926
1	0.34180
2	0.56667
3	0.71458
4	0.81185
5	0.87578
6	0.91777
7	0.94532
8	0.96336
9	0.97516
10	0.98283
11	0.98780
12	0.99098
13	0.99299
14	0.99423
15	0.99495
16	0.99535
17	0.99552
18	0.99555
19	0.99548
20	0.99535
21	0.99518
22	0.99499
23	0.99477
24	0.99454
25	0.99431
26	0.99407
27	0.99383
28	0.99358
29	0.99333
30	0.99309
31	0.99284
32	0.99259
33	0.99234
34	0.99209
35	0.99184
36	0.99159

Tiempo en que A2 alcanza su máximo valor = 17.74366601 horas.

(A2 = 0.99555379)

TABLA 7.3

FRACCION MOL DE  $^{113m}\text{In}$  y MASA TOTAL DE INDIO POR mCi

Horas	Fracción Molar	Moles/mCi	Gramos/mCi
.25	.949	$5.570 \times 10^{-13}$	$6.294 \times 10^{-11}$
.5	.902	$5.861 \times 10^{-13}$	$6.623 \times 10^{-11}$
1	.817	$6.472 \times 10^{-13}$	$7.313 \times 10^{-11}$
2	.677	$7.806 \times 10^{-13}$	$8.821 \times 10^{-11}$
4	.485	$1.089 \times 10^{-12}$	$1.231 \times 10^{-10}$
8	.288	$1.835 \times 10^{-12}$	$2.074 \times 10^{-10}$
12	.198	$2.675 \times 10^{-12}$	$3.023 \times 10^{-10}$
18	.132	$3.991 \times 10^{-12}$	$4.510 \times 10^{-10}$
24	$9.934 \times 10^{-2}$	$5.323 \times 10^{-12}$	$6.015 \times 10^{-10}$
36	$6.613 \times 10^{-2}$	$7.997 \times 10^{-12}$	$9.036 \times 10^{-10}$
48	$4.952 \times 10^{-2}$	$1.068 \times 10^{-11}$	$1.207 \times 10^{-9}$
72	$3.291 \times 10^{-2}$	$1.607 \times 10^{-11}$	$1.815 \times 10^{-9}$
<b>Semanas</b>			
1	$1.394 \times 10^{-2}$	$3.794 \times 10^{-11}$	$4.288 \times 10^{-9}$
2	$6.821 \times 10^{-3}$	$7.752 \times 10^{-11}$	$8.760 \times 10^{-9}$
4	$3.267 \times 10^{-3}$	$1.619 \times 10^{-10}$	$1.829 \times 10^{-8}$
8	$1.496 \times 10^{-3}$	$3.535 \times 10^{-10}$	$3.995 \times 10^{-8}$
16	$6.229 \times 10^{-4}$	$8.489 \times 10^{-10}$	$9.593 \times 10^{-8}$

## PRECISIONES A LOS CAPITULOS 8-13

Las monografías que se presentan a continuación, corresponden a los radiofármacos de empleo más generalizado.

Se presenta la fórmula estructural de la molécula marcada o de los precursores de los radiofármacos y la forma farmacéutica correspondiente.

Se mencionan los controles que deben efectuarse sobre el radiofármaco preparado.

Los controles de pureza indicados son los que han demostrado ser más adecuados por su facilidad de realización y reproducibilidad, aunque pueden emplearse otros.

En todos los casos en que se hace referencia a cromatografía de papel, se entiende que el soporte empleado es Papel Whatman 1; cromatografía rápida en capa delgada corresponde a ITLC Gelman SG y cromatografía en fibra de vidrio se refiere a Fibra de Vidrio GF/A de Whatman. Otros materiales pueden dar resultados diferentes.

Los controles biológicos cuyos resultados se presentan para cada radiofármaco, fueron realizados siguiendo las instrucciones del Capítulo 14, lo cual no invalida el empleo de otras técnicas.

Respecto a los límites establecidos, se han indicado los límites que, en las condiciones de control del Manual, son admitidos. Esto no obsta que, cada país tenga límites más estrictos ya que, por su naturaleza, el Manual no sustituye ninguna Farmacopea Nacional o Reglamentación de Control a nivel de cada país.

La determinación de actividad, en los emisores gamma, se lleva a cabo en un Calibrador de Dosis tipo cámara de ionización calibrada cuyo coeficiente de variación sea no mayor del 3% y sobre la que se apliquen los criterios de Control de Calidad indicados en el Capítulo 14.

La frase "Determinación de Actividad" que aparece en todas las monografías se ha puesto a fin de alertar al técnico o al radiofarmacéutico respecto a la realización de este control.

Con referencia a "Uso y Dosis" se describen los usos más corrientes aunque los mismos pueden estar sujetos a variaciones.

Las dosis están referidas al kg. como unidad de masa corporal de un adulto.

En casos específicos se han sugerido dosis pediátricas y dosis mínimas.

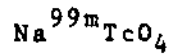
Al igual que en el caso de límites de control, los niveles de dosis señalados en el Manual pueden ser modificados de acuerdo con la eficiencia de detección de los equipos y criterios de cada país.

Se mencionan las posibles vías de administración del radiofármaco.

## CAPITULO 8

1. Radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$ 

- $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  (pertechnetato de sodio)
- $^{99m}\text{Tc}$  - Albúmina (albúmina humana)
- $^{99m}\text{Tc}$  - Azufre Coloidal
- $^{99m}\text{Tc-Sb}_2\text{S}_3$  (sulfuro de antimonio)
- $^{99m}\text{Tc}$ -Fitato (inositol-hexafosfato)
- $^{99m}\text{Tc}$ -MicAA (microagregados de albúmina humana)
- $^{99m}\text{Tc}$  - MAA (macroagregados de albúmina humana)
- $^{99m}\text{Tc}$  - DTPA (dietilentriaminopentacético)
- $^{99m}\text{Tc}$  - Gluconato
- $^{99m}\text{Tc}$  - Glucoheptonato
- $^{99m}\text{Tc}$  - Acido tiomálico
- $^{99m}\text{Tc}$  - DMSA (ácido dimercapto-succínico)
- $^{99m}\text{Tc}$  - Pirofosfato
- $^{99m}\text{Tc}$  - MDP (metilendifosfonato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - IDP (imidodifosfonato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - HEDSP (hidroxietiliden-difosfonato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - PG (piridoxilidenglutamato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - HJDA (dimetilacetanilidaiminodiacetato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - EHIDA (dietilacetanilidaiminodiacetato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - DISIDA (diisopropilacetanilidaiminodiacetato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - PIPIDA (p-isopropilacetanilidaiminodiacetato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - BIDA (p-butilacetanilidaiminodiacetato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - Mebrofenin (trimetil-Br-acetanilidaiminodiacetato)
- $^{99m}\text{Tc}$  - Dextranox500 o  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextranox70



Solución salina de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato de sodio, límpida, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 4,5 - 7,5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SA	Papel de cromatografía
Solvente:	ác. clorhídrico 0.3N	Cloruro de sodio 0.9% o agua
Tiempo:	30 minutos	20 - 30 minutos
Rf $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ :	0.9 - 1.0	0.7 - 0.8
Rf $^{99\text{m}}\text{Tc}$ reducido:	0.0	0.0

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas Bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía de cerebro por administración intravenosa de 10.7 MBq/kg. de peso corporal;
- centellografía de tiroides por administración intravenosa de 5.2 MBq/kg. de peso corporal; dosis mínima 37 MBq;
- centellografía de glándulas salivares por administración intravenosa de 5.2 MBq/kg. de peso corporal; dosis mínima 37 MBq;
- investigación de divertículo de Meckel por administración intravenosa de 5.2 MBq/kg. de peso corporal; dosis mínima 37 MBq;
- estudio dinámico cardíaco por administración intravenosa de 12,9 MBq/kg. de peso corporal;
- estudio de flujo cerebral por administración intravenosa de 12,9 MBq/kg. de peso corporal;
- centellografía testicular por administración intravenosa de 11,1 MBq/kg. de peso corporal;

Notas:

- En centellografía de cerebro y flujo cerebral debe administrarse previamente al paciente 300 - 500 mg. de perclorato de potasio, con el fin de bloquear los plexos coroideos.

$^{99m}\text{Tc}$ -Albúmina

Solución de  $^{99m}\text{Tc}$ -albúmina humana, límpida, ligeramente amarilla, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de actividad

pH 2,5 - 5,0

Pureza Radioquímica

La cantidad de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato debe ser menor del 5% de la radioactividad total, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	ITLC SG o fibra de vidrio
Solvente	:	metanol 85%
Tiempo	:	5 min.
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -albúmina	:	0,0
$R_f$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	:	1,0
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -reducido	:	0,0

También puede utilizarse papel de cromatografía con el mismo solvente. Tiempo= 20 - 30 min.

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica

Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 60 minutos post-inyección. El porcentaje en sangre debe ser mayor del 50% de la dosis inyectada.

- Esterilidad

- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para pool sanguíneo por administración intravenosa de 13 MBq/kg. de peso corporal.

$^{99m}\text{Tc}$  - Azufre Coloidal

Suspensión de sulfuro de  $^{99m}\text{Tc}$  adsorbido sobre azufre coloidal, ligeramente blanco opalescente, estéril, apropiado para administración intravenosa. Partículas de tamaño inferior a  $1\ \mu\text{m}$ .

Determinación de Actividad

pH : 4.5 - 7.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 92%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte : ITLC SG o fibra de vidrio

Solvente : metanol 85%

Tiempo : 5 min.

$R_f^{99m}\text{TcO}_4^-$  : 1,0

$R_f^{99m}\text{Tc-reducido}$  : 0,0

También puede utilizarse papel de cromatografía con el mismo solvente.

Tiempo = 20 - 30 min.

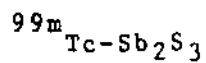
Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 20 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en hígado debe ser superior al 80% de la dosis inyectada y no más del 5% en pulmón.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía hepato-esplénica por administración intravenosa de:
  - 1.6 MBq/kg. de peso corporal en adultos
  - 2.0 MBq/kg. de peso corporal en niños; dosis mínima 18,5 MBq
- centellografía de médula ósea por administración intravenosa de 6,3 MBq
- estudio de tránsito esofágico por administración oral de:
  - 37 MBq en adultos
  - 17 MBq en niños
- estudio de reflujo gastro-esofágico por administración oral de:
  - 185 MBq en adultos
  - 37 MBq en niños
  - 17 MBq en lactantes
- cisternocentellografía por administración intratecal de 111 MBq  
pH: 7.0 - 7.5
- centellografía pulmonar por inhalación de 1.8 GBq (en un volumen de 5 ml). mediante nebulizador.



Suspensión de  ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$  adsorbido sobre coloide de sulfuro de antimonio, color anaranjado, ligeramente opalescente, estéril, apropiado para su administración intravenosa.

#### Determinación de Actividad

pH: 5.0 - 6.0

#### Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	ITLC SG o fibra de vidrio
Solvente	:	metanol 85% o cloruro de sodio 0.9%
Tiempo	:	5 - 10 min.
$R_f$ ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ -coloide:	:	0.0
$R_f$ ${}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	:	1.0

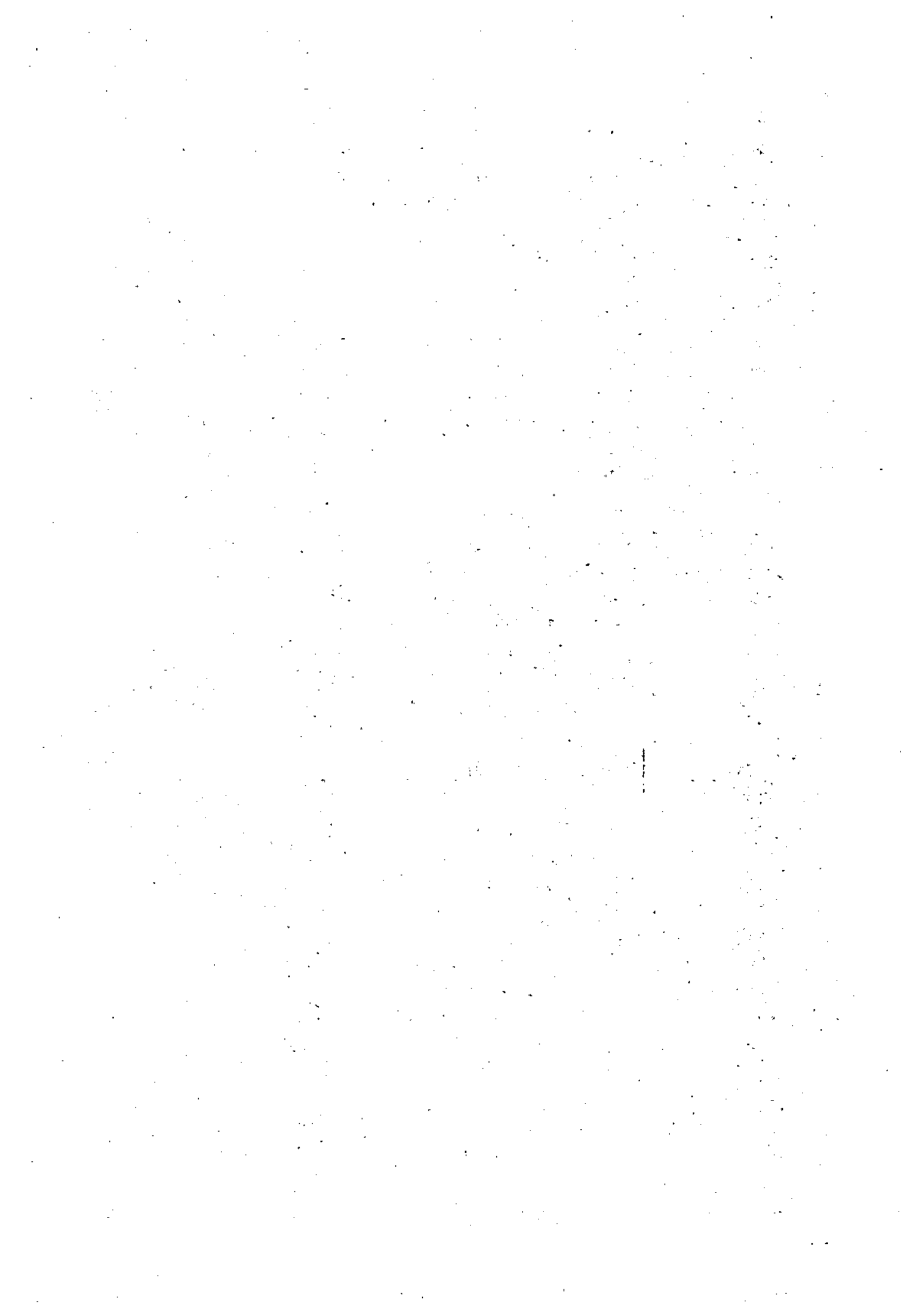
#### Controles Biológicos

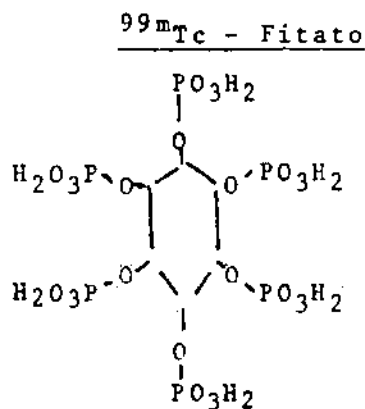
- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 20 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en hígado debe ser superior al 76% de la dosis inyectada y no más del 5% en pulmón.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

#### Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía hepato-esplénica por administración intravenosa de:
  - 1.6 MBq/kg. de peso corporal en adultos
  - 2.0 MBq/kg. de peso corporal en niños; dosis mínima 18.5 MBq
- centellografía de médula ósea por administración intravenosa de 6.3 MBq.
- linfografía por administración subcutánea de 8,1 MBq/kg. de peso corporal.





Solución de complejo de  $^{99m}\text{Tc}$ -hexafosfato de inositol (sal sódica), límpida, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

#### Determinación de Actividad

pH: 5.0 - 7.0

#### Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte : ITLC SG o fibra de vidrio

Solvente : acetona o MEC

Tiempo : 5 min.

$R_f$   $^{99m}\text{Tc}$ -fitato : 0.0

$R_f$   $^{99m}\text{TcO}_4^-$  : 1.0

$R_f$   $^{99m}\text{Tc}$ -reducido : 0.0

También puede utilizarse papel de cromatografía con el mismo solvente.

Tiempo = 20 minutos.

#### Controles Biológicos

- Afinidad biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en hígado debe ser superior al 80% de la dosis inyectada y no más del 5% en pulmón.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

#### Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía hepática por administración intravenosa de 1.6 MBq/kg. de peso corporal; dosis mínima 18.5 MBq.

$^{99m}\text{Tc}$ -Mic. AA

Suspensión de  $^{99m}\text{Tc}$  adsorbido a microagregados de albúmina humana, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 7.0 - 7.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	Papel de cromatografía
Solvente	:	metanol 85%
Tiempo	:	20 min.
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -Mic.AA	:	0.0
$R_f$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	:	0.7
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -reducido	:	0.0

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de la actividad captada en hígado debe ser mayor del 90%.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía hepática por administración intravenosa de 1.6 MBq/kg. de peso corporal; dosis mínima 18,5 MBq.

$^{99m}\text{Tc}$  - MAA

Suspensión de  $^{99m}\text{Tc}$ -macroagregados de albúmina, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 3.8 - 8.0

Tamaño de partículas

Realizar la determinación por microscopía óptica utilizando un ocular micrométrico calibrado o una cámara cuentaglóbulos. Agitar bien el contenido del frasco y determinar el tamaño de no menos de 100 partículas de una muestra diluída a una concentración de aproximadamente 1000 partículas por mililitro. No menos del 90% de las partículas deben tener un tamaño comprendido entre 10 y 90  $\mu\text{m}$  y no se deberá observar ninguna partícula de tamaño mayor de 150  $\mu\text{m}$ .

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	ITLC SG o fibra de vidrio
Solvente	:	metanol 85%
Tiempo	:	5 min.
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -MAA	:	0.0
$R_f$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	:	1.0
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -reducido:	:	0.0

También puede utilizarse papel de cromatografía con el mismo solvente.

Tiempo = 20 - 30 minutos.

Concentración de proteínas

La concentración de proteínas no debe ser mayor de 1 mg. como agregados de albúmina, por 37 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$  al momento de su administración determinada según ensayo descrito en la USP XXI.

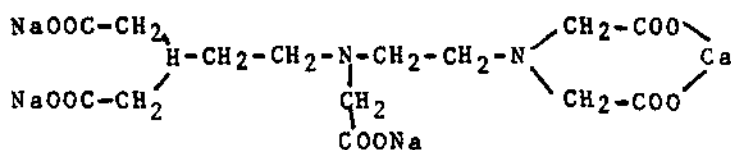
Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en pulmón deberser superior al 80% de la dosis inyectada y no más del 5% en hígado.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas.

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía pulmonar por administración intravenosa de 1.6 MBq/kg. de peso corporal; dosis mínima 18.5 MBq.

<sup>99m</sup>Tc - DTPA



Solución de complejos de <sup>99m</sup>Tc-dietilentriaminopentacético (sal trisódica monocálcica), límpida incolora estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 3.8 - 7.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	ITLC SG o fibra de vidrio	ITLC SG o fibra de vidrio
Solvente	:	acetona o MEC	cloruro de sodio 0.9% o agua
Tiempo	:	5 min.	5 - 10 min.
R <sub>f</sub> <sup>99m</sup> Tc-DTPA	:	0.0	1.0
R <sub>f</sub> <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	:	1.0	1.0
R <sub>f</sub> <sup>99m</sup> Tc-reducido:		0.0	0.0

También puede utilizarse papel de cromatografía con los mismos solventes.

Tiempo = 15 - 20 minutos

Controles Biológicos

- Afinidad biológica

Para este ensayo se propone la administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 60 minutos postinyección. El porcentaje de actividad excretado por sistema urinario debe ser superior al 90% de la dosis inyectada.

- Esterilidad

- Endotoxinas bacterianas.

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía de cerebro por administración intravenosa de 12.9 MBq/kg. de peso corporal.
- control de derivación extracraneana de líquido cefalorraquídeo por administración.
- estudios dinámicos de riñón por administración intravenosa de 6.5 MBq/kg. de peso corporal
- centellografía pulmonar por inhalación de 1.8 GBq(en un volumen de 5 ml.) mediante nebulizador.

$^{99m}\text{Tc}$ -Gluconato

Solución de complejos de  $^{99m}\text{Tc}$  gluconato (sal cálcica) límpida, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de actividad

pH: 4.0 - 8.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	ITLC-SG o fibra de vidrio	ITLC-SG o fibra de vidrio
Solvente	acetona o MEC	Cloruro de sodio 0,9% o agua
Tiempo	5 minutos	5 -10 minutos
$R_f$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	1.0	1.0
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -reducido	0.0	0.0
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -complejo	0.0	1.0

También puede utilizarse papel de cromatografía con los mismos solventes.

Tiempo - 15-20 minutos.

Controles Biológicos

## - Afinidad biológica

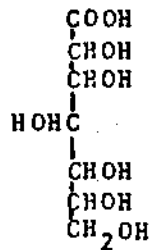
Administración intravenosa del radiofármaco en ratas y estudio de la distribución a los 120 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en riñón debe ser superior al 25% de la dosis inyectada, mientras que la dosis remanente en sangre debe ser inferior al 3%, en gastrointestinal menor del 5% y en hígado menor del 5%.

## - Esterilidad

## - Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía de riñón por administración intravenosa de 2,8 MBq/kg. de peso corporal; dosis mínima 18,5 MBq.

$^{99m}\text{Tc}$ -Glucopheptonato

Solución de complejos de  $^{99m}\text{Tc}$ -D-glicero D glucoheptonato (sal cálcica) límpida, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 4.0-8.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	ITLC SG o fibra de vidrio	ITLC o fibra de vidrio
Solvente	:	acetona o MEC	cloruro de sodio 0.9% o agua
Tiempo	:	5 minutos	5 a 10 minutos
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -complejo	:	0.0	1.0
$R_f$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	:	1.0	1.0
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -reducido	:	0.0	0.0

También puede utilizarse papel de cromatografía con los mismos solventes.

Tiempo= 15 - 20 minutos.

Controles biológicos

## - Afinidad biológica

Administración intravenosa del radiofármaco en ratas y estudio de la distribución a los 120 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en riñón debe ser superior al 25% de la dosis inyectada, mientras que la dosis remanente en sangre debe ser inferior al 3%, en gastrointestinal menor del 5% y en hígado menor del 5%.

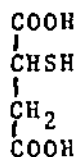
## - Esterilidad

## - Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía de riñón por administración intravenosa de 2,8 MBq/kg de peso corporal; dosis mínima 18,5 MBq.



$^{99m}\text{Tc}$ -Acido tiomálico

Solución de complejo de  $^{99m}\text{Tc}$ -ácido tiomálico límpida, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 2.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95 % determinándose por cromatografía ascendente:

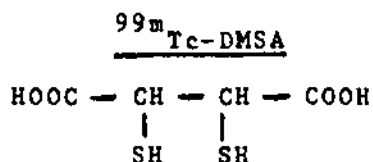
Soporte:	Papel de cromatografía
Solvente:	metanol 85%
Tiempo:	30 minutos
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -tiomálico:	0.0
$R_f$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$ :	0.7
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -reducido:	0.0

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 60 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en riñón debe ser superior al 35% de la dosis inyectada.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía de riñón por administración intravenosa de 2,8 MBq/kg. de peso corporal; dosis mínima 18,5 MBq.



Solución de complejos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido dimercapto-succínico, límpida, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

#### Determinación de Actividad

pH: 2-3

#### Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	ITLC o fibra de vidrio*	Silicagel
Solvente	:	acetona o MEC	cloruro de sodio 0.9%
Tiempo	:	5 minutos	30 minutos
$R_f$ $^{99\text{m}}\text{Tc-DMSA}$	:	0.0	0.7-1.0
$R_f$ $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	:	1.0	0.8-1.0
$R_f$ $^{99\text{m}}\text{Tc reducido}$ :		0.0	0.0

\* También puede utilizarse papel de cromatografía con los mismos solventes. Tiempo de corrida 15 a 20 minutos.

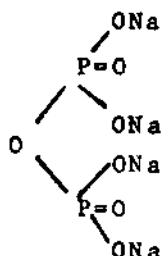
#### Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 120 minutos post-inyección. El porcentaje de la actividad captada en riñón debe ser superior al 32% de la dosis inyectada.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

#### Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía de riñón por administración intravenosa de 1,6 MBq/kg. de peso corporal; dosis mínima 18,5 MBq.

## $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfato



Solución de complejo de  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato (sal sódica) límpida, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

### Determinación de Actividad

pH: 4.0-7.5

### Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	: ITLC SG o fibra de vidrio*	ITLC SG o fibra de vidrio*
Solvente	: acetona o MEC	cloruro de sodio 0.9% o agua
Tiempo	: 5 minutos	5 minutos
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato:	0.0	1.0
$R_f$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$	: 1.0	1.0
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ - reducido	: 0.0	0.0

\* También puede utilizarse papel de cromatografía con los mismos solventes. Tiempo de corrida 15 ~ 20 minutos.

### Controles Biológicos

- Afinidad Biológicas
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas y estudio de distribución a los 120 minutos post-inyección. El porcentaje de la actividad inyectada captada por fémur debe ser superior al 1.0%

Criterio alternativo:

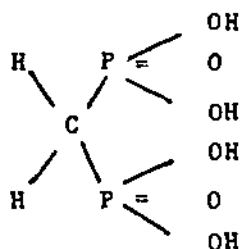
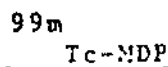
Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 60 minutos post-inyección. El % de actividad captada por gramo de fémur debe ser superior al 10% de la dosis remanente al momento del sacrificio y no más del 5% de la actividad en hígado o riñones.

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía ósea por administración intravenosa de 90 MBq/kg. de peso corporal.
- estudio de infarto al miocardio por administración intravenosa de 11.1 MBq/kg. de peso corporal.



Solución de complejo de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  metilendifosfonato límpida, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

#### Determinación de Actividad

pH: 4.0-7.8

#### Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	ITLC SG o fibra de vidrio	ITLC SG o fibra de vidrio
Solvente	:	acetona o MEC	cloruro de sodio 0.9% o agua
Tiempo	:	5 minutos	5 - 10 minutos
$R_f$ $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$	:	0.0	1.0
$R_f$ $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$	:	1.0	1.0
$R_f$ $^{99\text{m}}\text{Tc-reducido}$	:	0.0	0.0

#### Controles Biológicos

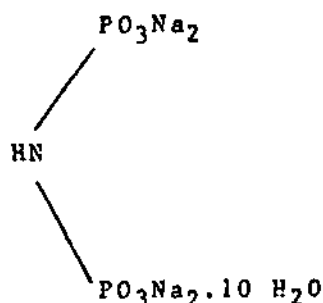
- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas y estudio de la distribución a los 120 minutos post-inyección. El porcentaje de la actividad inyectada, captada por fémur debe ser superior al 1.0%.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

#### Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía ósea
  - estudio de infarto al miocardio
- por administración intravenosa de 11,1 MBq/kg. de peso corporal.

<sup>99m</sup>Tc-IDP



Solución de complejo de <sup>99m</sup>Tc-imidodifosfonato límpida, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 5.0-6.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG	ITLC SG
Solvente:	acetona o MEC	cloruro de sodio 0.9%
Tiempo:	5 minutos	5-10 minutos
R <sub>f</sub> <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup> :	1.0	1.0
R <sub>f</sub> <sup>99m</sup> Tc reducido:	0.0	0.0
R <sub>f</sub> <sup>99m</sup> Tc-IDP:	0.0	1.0

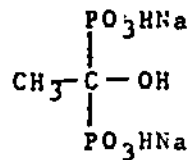
Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas y estudio de la distribución a los 120 minutos post inyección. El porcentaje de la actividad inyectada, captada por fémur debe ser superior al 1.0%
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía ósea
- estudio de infarto al miocardio
- por administración intravenosa de 11.1 MBq/kg. de peso corporal.

$^{99m}\text{Tc}$  HEDSP

Solución de complejos de  $^{99m}\text{Tc}$ -hidroxi-etilidendifosfonato límpida, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 2.5-7.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG o fibra de vidrio*	ITLC 6G o fibra de vidrio*
Solvente:	acetona o MEC	cloruro de sodio
Tiempo:	5 minutos	5 - 10 minutos
$R_F$ $^{99m}\text{Tc}$ -HEDSP:†	0.0	0.0
$R_F$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$ :	1.0	1.0
$R_F$ $^{99m}\text{Tc}$ reducido:	0.0	0.0

\* También puede utilizarse papel de cromatografía con los mismos solventes. Tiempo de corrida 15 a 20 minutos.

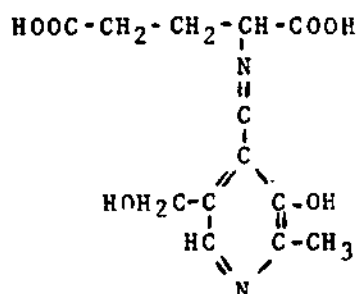
Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración del radiofármaco en forma intravenosa en ratas y estudio de la distribución a los 120 minutos post-inyección. El porcentaje de la actividad inyectada, captada por fémur debe ser superior al 1.0%.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía ósea
- estudio de infarto al miocardio
- por administración intravenosa de 11.1 MBq/kg. de peso corporal.



Solución de complejo de  ${}^{99m}\text{Tc}$ -piridoxilidenglutamato marrón clara, estéril, apropiada para administración intravenosa.

#### Determinación de Actividad

pH: 8.0-9.0

#### Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95% determinándose por cromatografía ascendente

Soporte:	ITLC SG	Papel de cromatografía
Solvente:	propanol 70%	acetona o MEC
Tiempo:	5 - 10 minutos	20 minutos
R <sub>f</sub> ${}^{99m}\text{Tc-PG}$ :	0.5	0.0
R <sub>f</sub> ${}^{99m}\text{Tc-Piridoxal}$ :	0.3	0.0
R <sub>f</sub> ${}^{99m}\text{TcO}_4^-$ :	1.0	0.9-1.0

#### Electroforesis:

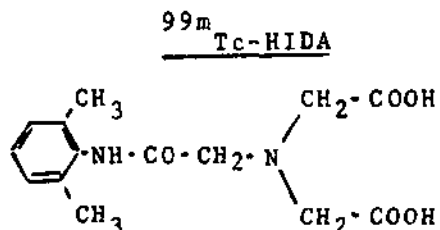
Soporte:	Whatman N° 1
Solución reguladora:	Veronal/Veronal sódico 0.05 M, pH: 8.6
Tiempo:	60 minutos
Intensidad:	2 mA/tira
Migración ${}^{99m}\text{Tc-PG}$ :	0.0 cm.
Migración ${}^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ :	11.0 cm.

#### Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post inyección. El porcentaje de actividad captada por vesícula biliar más intestinos delgado y grueso debe ser superior al 50% de la dosis remanente en el animal en el momento de sacrificio, y no mayor del 6% en hígado.
- Esterilidad
  - Endotoxinas bacterianas

#### Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía hepatobiliar por administración intravenosa de 5.5 MBq.



Solución de complejo de  $^{99m}\text{Tc}$ - (2,6 dimetilacetanilida) iminodiace-  
tato, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

#### Determinación de Actividad

pH: 5.5 6.0

#### Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95% determinándose por cromatografía ascenden-  
te:

Soporte:	ITLC SG o fibra de vidrio*	ITLC SG
Solvente:	metanol 85%	benceno-MEC (1.2:1.0)
Tiempo:	5-10 minutos	5-10 minutos
R <sub>f</sub> $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ :	1.0	0.0
R <sub>f</sub> $^{99m}\text{TcO}_4^-$ :	1.0	1.0
R <sub>f</sub> $^{99m}\text{Tc}$ reducido:	0.0	0.0

\* También puede utilizarse papel de cromatografía con solvente  
metanol 85%. Tiempo de corrida 20-30 minutos.

#### Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estu-  
dio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El por-  
centaje de actividad captada por vesícula biliar más duodeno  
debe ser igual o mayor del 2% de la dosis inyectada y no supe-  
rar el 7% en el hígado.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

#### Utilidad clínica, vías de administración y dosis

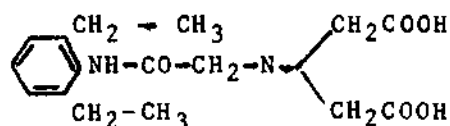
Se utiliza para:

- centellografía hepatobiliar por administración intravenosa de:
  - 2.6 - 5.2 MBq/kg. de peso corporal para adultos (\*)
  - 2.6 MBq/kg. de peso corporal para niños (\*)

(\*) dependiendo del nivel de bilirrubina en sangre

- estudio de reflujo enterogástrico por administración intraveno-  
sa de:
  - 185 MBq para adultos
  - 74 MBq para niños
  - 37 MBq para lactantes

$^{99m}\text{Tc}$ -EHIDA



Solución de complejo de  $^{99m}\text{Tc}$  -(2.6 dietilacetanilida) iminodiace-  
tato incolora, límpida, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 5.5-6.0

Pureza Radioquímica

Debe ser superior del 95% determinándose por cromatografía ascen-  
dente:

Soporte	:	ITLC SG o fibra de vidrio*	ITLC SG o fibra de vidrio
Solvente	:	metanol 85%	cloruro de sodio 20%
Tiempo	:	5-10 minutos	5 minutos
$R_f^{99m}\text{Tc-EHIDA}$	:	1.0	0.0
$R_f^{99m}\text{TcO}_4^-$	:	1.0	1.0
$R_f^{99m}\text{Tc reducido}$	:	0.0	0.0

\* También puede utilizarse papel de cromatografía . Tiempo 20 - 30  
minutos.

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio  
de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcenta-  
je de actividad captada por la vesícula biliar más el duodeno de  
be ser igual o mayor del 5% y no superior al 5% en el hígado.

Criterio alternativo:

Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio  
de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcenta-  
je de actividad captada en vesícula biliar y sistema intestinal  
debe ser superior al 50% de la dosis remanente al tiempo de sa-  
crificio y no mayor de 5% en hígado.

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía hepatobiliar por administración intravenosa de:

2,6 - 5,2 MBq/kg. de peso corporal para adultos (\*)

2,6 MBq/kg. de peso corporal para niños (\*)

(\*) dependiendo del nivel de bilirrubina en sangre;

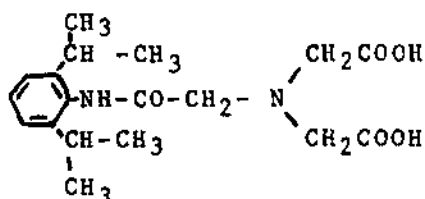
- estudio de reflujo entero-gástrico por administración intraveno-

sa de:

185 MBq para adultos

74 MBq para niños

37 MBq para lactantes

$^{99m}\text{Tc}$  - DISIDA

Solución de complejo de  $^{99m}\text{Tc}$  -(2.6 diisopropilacetanilida)imino-diacetato incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 5.5-6.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	ITLC SG o fibra de vidrio	Papel de cromatografía tratado*
Solvente	:	metanol 85%	MEC
Tiempo	:	5 minutos	10 minutos
R <sub>f</sub> $^{99m}\text{Tc}$ -DISIDA	:	1.0	0.0
R <sub>f</sub> $^{99m}\text{TcO}_4^-$	:	1.0	1.0
R <sub>f</sub> $^{99m}\text{Tc}$ reducido	:	0.0	0.0

\* Tratamiento con  $\text{NaHCO}_3$  0.3 M y secado a 85°C durante 45 minutos.

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada por la vesícula biliar más el duodeno debe ser igual o mayor del 5% de la dosis inyectada y no superar el 10% en hígado.

Criterio alternativo:

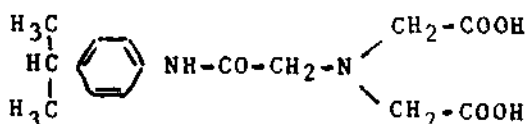
Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en vesícula biliar y sistema intestinal debe ser superior al 50% de la dosis remanente al tiempo de sacrificio y no mayor al 10% en hígado.

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía hepatobiliar por administración intravenosa de:
  - 2.6 - 5.2 MBq/kg. de peso corporal para adultos(\*)
  - 2.6 MBq/kg. de peso corporal para niños (\*)
- (\*) dependiendo del nivel de bilirrubina en sangre
- estudio de reflujo entero-gástrico por administración intravenosa de:
  - 185 MBq para adultos
  - 74 MBq para niños
  - 37 MBq para lactantes

$^{99m}\text{Tc}$ - PIPIDA

Solución de complejo de  $^{99m}\text{Tc}$ -(p-isopropilacetanilida) iminodiace-  
tato incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 5.5-6.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascenden-  
te:

Soporte:	: ITLC SG o fibra de vidrio*	ITLC SG o fibra de vidrio*
Solvente:	: metanol 85%	acetona o MEC
Tiempo:	: 5-10 minutos	5 minutos
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ -PIPIDA:	: 1.0	0.0
$R_f$ $^{99m}\text{TcO}_4^-$ :	: 1.0	1.0
$R_f$ $^{99m}\text{Tc}$ reducido:	: 0.0	0.0

\* También puede utilizarse papel de cromatografía. Tiempo 20-30 mi-  
nutos.

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada por vesícula biliar y sistema intestinal debe ser superior al 50% de la dosis remanente al tiempo de sacrificio y no mayor al 5% en hígado.

Esterilidad

Endotoxinas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis:

Se utiliza para:

- centellografía hepatobiliar por administración intravenosa de:

2.6 - 5.2 MBq/kg. de peso corporal para adultos (\*)

2.6 MBq/kg. de peso corporal para niños (\*)

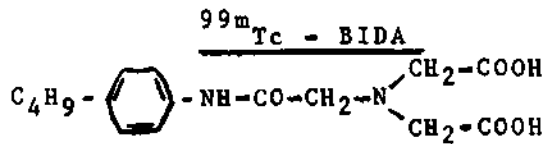
(\*) dependiendo del nivel de bilirrubina en sangre;

- estudio de reflujo entero-gástrico por administración intraveno-  
sa de:

185 MBq para adultos

74 MBq para niños

37 MBq para lactantes



Solución de complejo de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - (p-dutilacetanilida) iminodiacetato incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

#### Determinación de Actividad

pH: 5.5-6.0

#### Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	ITLC SG o fibra de vidrio*	ITLC SG o fibra de vidrio
Solvente	:	metanol 85%	cloruro de sodio 20%
Tiempo	:	5-10 minutos	5 minutos
R <sub>f</sub> $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -BIDA	:	1.0	0.0
R <sub>f</sub> $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$	:	1.0	1.0
R <sub>f</sub> $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -reducido:	:	0.0	0.0

\* También puede utilizarse papel de cromatografía. Tiempo 20-30 minutos.

#### Controles Biológicos

##### - Afinidad Biológica

- Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada por la vesícula biliar más el duodeno debe ser igual o mayor al 4% de la dosis inyectada y no superior al 30% en hígado.

Criterio alternativo:

Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post inyección. El porcentaje de actividad captada en vesícula biliar y sistema intestinal debe ser superior al 50% de la dosis remanente al tiempo de sacrificio y no superior al 30% en hígado.

##### - Esterilidad

##### - Endotoxinas bacterianas

#### Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía hepatobiliar por administración intravenosa de:

2,6 - 5.2 MBq/kg. de peso corporal para adultos (\*)

2.6 MBq/kg. de peso corporal para niños (\*)

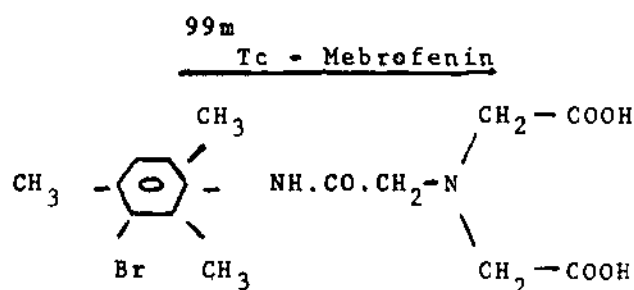
(\*) dependiendo del nivel de bilirrubina en sangre;

- estudio de reflujo entero-gástrico por administración intravenosa de:

185 MBq para adultos

74 MBq para niños

37 MBq para lactantes



Solución de complejo de <sup>99m</sup>Tc-(2,4,6 - trimetil 3-bromo acetanilida) iminodiacetato incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

#### Determinación de la Actividad

pH: 5.5-6.0

#### Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95% determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	: ITLC SG o fibra de vidrio	papel de cromatografía tratado *	ITLC SG
Solvente	: metanol 85%	MEC	cloruro de sodio 20 %
Tiempo	: 5-10 minutos	10 minutos	5-10 minutos
R <sub>f</sub> <sup>99m</sup> Tc-Mebrofenin	: 1.0	0.0	0.0
R <sub>f</sub> <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	: 1.0	1.0	1.0
R <sub>f</sub> <sup>99m</sup> Tc-reducido:	0.0	0.0	0.0

\* Tratamiento con NaHCO<sub>3</sub> 0.3 M y secado a 85°C durante 45 minutos.

#### Controles Biológicos

- Afinidad biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en vesícula biliar más duodeno debe ser mayor al 3% de la dosis inyectada y no debe superar al 4% en el hígado.

Criterio alternativo:

Administración intravenosa del radiofármaco en ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad de la dosis inyectada y no mayor al 4% en hígado.

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

#### Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía hepatobiliar por administración intravenosa de:

2.6 - 5.2 MBq/kg. de peso corporal para adultos (\*)

2.6 MBq/kg. de peso corporal para niños (\*)

(\*) dependiendo del nivel de bilirrubina en sangre;

- estudio de reflujo entero-gástrico por administración intravenosa de:

185 MBq para adultos

74 MBq para niños

37 MBq para lactantes

$^{99m}\text{Tc}$ -Dextranox500 o  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextranox70

Solución de complejos de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextrano x 500 o x 70, viscosa, incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 6.0-6.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor de 98 %, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte	:	Papel de cromatografía
Solvente	:	metanol 85%
Tiempo	:	20 minutos
R <sub>f</sub> $^{99m}\text{Tc}$ -Dx500	:	0.0
R <sub>f</sub> $^{99m}\text{Tc}$ -Dx70	:	0.0
R <sub>f</sub> $^{99m}\text{TcO}_4^-$	:	1.0

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxina bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para linfocentellografía abdominal, por administración subcutánea de 2.6 MBq/kg. de peso corporal.

## CAPITULO 9

2. Radiofármacos de  $^{113m}\text{In}$
- $^{113m}\text{In}$ -Iónico
  - $^{113m}\text{In}$ -DTPA - dietilentetraminpentacético
  - $^{113m}\text{In}$ -EDTA - etilendiamintetracético
  - $^{113m}\text{In}$ -coloide
  - $^{113m}\text{In}$  - MAA (macroagregados de albúmina humana)
  - $^{113m}\text{In}$  - EDTMP (etilendiaminotetrametilenfosfonato)
  - $^{113m}\text{In}$  - PEN (penicilamina)

$^{113m}\text{In}$   
In Iónico

Solución clorhídrica 0.05 N de  $^{113m}\text{In}$  iónico, límpida, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 1.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte: ITLC SG o fibra de vidrio

Solvente: metanol 85%

Tiempo: 5 minutos

$R_f$   $^{113m}\text{In}^{+++}$ : 1.0

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para estudios de pool sanguíneo, por administración intravenosa de 8 MBq/kg. de peso corporal.

También puede utilizarse para centellografía de placenta, por administración intravenosa de 37 MBq. Este empleo únicamente se justifica ante la falta de disponibilidad de equipo de ultrasonido para diagnóstico de placenta previa.

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

Solución de complejos de  $^{113m}\text{In}$  dietilentriaminopentacético, en solución reguladora de fosfato o citrato, límpida, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de la Actividad

pH: 5.5-7.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor al 90% determinándose por Cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG o fibra de vidrio
Solvente:	Cloruro de sodio 0.9% o hidróxido de amonio 0.1 N
Tiempo:	5 minutos
$R_f$ $^{113m}\text{In-DTPA}$	1.0
$R_f$ $^{113m}\text{In}^{3+}$	0.0

También puede utilizarse papel de cromatografía o TLC en los mismos solventes.

Tiempo - 15 a 30 minutos.

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía de cerebro por administración por vía intravenosa de 13 MBq/kg. de peso corporal;
- centellografía de riñón por administración por vía intravenosa de 5 MBq/kg. de peso corporal.

<sup>113m</sup>In-EDTA

Solución de complejos de <sup>113m</sup>In-etilendiaminotetracético en solución de fosfatos (pH 7.4) límpida, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de la Actividad

pH: 7.0-7.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor al 90%, determinándose por cromatografía ascendente.

Soporte:	ITLC SG
Solvente:	Cloruro de sodio 0.9% o hidróxido de amonio 0.1 N
Tiempo:	5 minutos
R <sub>f</sub> <sup>113m</sup> In-EDTA:	1.0
R <sub>f</sub> <sup>113m</sup> In <sup>3+</sup> :	0.0

También puede utilizarse papel de cromatografía o TLC en los mismos solventes.

Tiempo = 15 a 30 minutos.

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía cerebral por administración por vía intravenosa de 13 MBq/kg. de peso corporal.

$^{113m}\text{In}$ -Coloide

Suspensión de  $^{113m}\text{In}$ -coloidal en bicarbonato de sodio y polivinilpirrolidona o fosfato manitol, estéril, apropiada para administración intravenosa. Partículas de tamaño inferior a  $1\ \mu\text{m}$ .

Determinación de la Actividad

pH: 6.0-6.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor al 95%, determinándose por cromatografía ascendente

Soporte: ITLC SG o fibra de vidrio

Solvente: metanol 85%

Tiempo: 5 minutos

$R_f$   $^{113m}\text{In}$ -coloide: 0.0

$R_f$   $^{113m}\text{In}^{3+}$ : 1.0

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y la distribución a los 20 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en el hígado debe ser superior al 80% de la dosis inyectada y no más del 5% en pulmón.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para la centellografía hepato-esplénica por administración intravenosa de:

1,6 MBq/kg. de peso corporal en adultos;

2,0 MBq/kg. de peso corporal en niños; dosis

mínima 18.5 MBq.

$^{113m}\text{In-MAA}$

Suspensión de  $^{113m}\text{In}$  macroagregados de albúmina humana, estéril, apropiada para administración intravenosa. Tamaños de las partículas entre 20 y 80  $\mu\text{m}$ .

Determinación de la Actividad

pH: 6.0-7.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor al 95%, determinándose por cromatografía ascendente.

Soporte:	ITLC SG <sup>o</sup> fibra de vidrio
Solvente:	metanol 85%
Tiempo:	5 minutos
R <sub>f</sub> $^{113m}\text{In-MAA}$	0.0
R <sub>f</sub> $^{113m}\text{In}^{3+}$	1.0

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en pulmón debe ser superior al 80% de la dosis inyectada y no más del 5% en hígado.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Controles Físicos

La determinación del tamaño y número de partículas se realiza por microscopía óptica, utilizando para ello un ocular micrométrico y una cámara cuentaglobulos. Debe registrarse el número de partículas por mililitro; el 90% de las partículas deben tener de 10-90  $\mu\text{m}$  y ninguna deber ser mayor de 150  $\mu\text{m}$ .

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía pulmonar por administración intravenosa de:

- 1.6 MBq/kg. de peso corporal en adultos
- 2.0 MBq/kg. de peso corporal en niños; dosis mínima
- 18.5 MBq.

El número de partículas por dosis no debe ser mayor de  $2.5 \times 10^5$ .



$^{113m}\text{In}$  PEN

Solución de complejo de  $^{113m}\text{In}$  penicilamina en bicarbonato de sodio al 2% estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de la actividad

pH: 7.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor al 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG o fibra de vidrio
Solvente:	Cloruro de sodio 0.9%
Tiempo:	5 minutos
R <sub>f</sub> $^{113m}\text{In}$ PEN:	0.65
R <sub>f</sub> $^{113m}\text{In}^{3+}$ :	0.0

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
- Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 120 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en el sistema urinario (riñón vejiga-orina colectada) debe ser superior al 70% de la actividad remanente en el animal en el momento del sacrificio.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía de riñón por administración intravenosa de 2.6 MBq/kg. de peso corporal.

## CAPITULO 10

3 - Radiofármacos de  $^{131}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

- Na  $^{131}\text{I}$  (No inyectable)
- Na  $^{131}\text{I}$  (inyectable)
- $^{131}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$  - Albúmina (albúmina humana)
- $^{131}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$  - Fibrinógeno
- $^{131}\text{I}$  - MAA (macroagregados de albúmina humana)
- $^{131}\text{I}$  - Aprotinina
- $^{131}\text{I}$  - Bromosulfaleína
- $^{131}\text{I}$  - o - Iodohipurato de sodio
- $^{131}\text{I}$  - 19- Iodocolesterol
- $^{131}\text{I}$  - 6 - Iodometil-19-norcolesterol (NP-59)
- $^{131}\text{I}$  - Iodotalamato de sodio
- $^{131}\text{I}$  - Rosa de Bengala

131  
Na I (No injectable)

Solución acuosa incolora.

Determinación de Actividad

pH: 7.5-9.0

Pureza Química

- Determinación de Te

En un tubo de ensayo con tapa, contenido en un blindaje, se colocan 0.5 ml de la solución de  $\text{Na}^{131}\text{I}$ , se agrega una gota de  $\text{Na}_2\text{S}$  al 20% y luego una gota de  $\text{H}_2\text{SO}_4 4\text{N}$ , se tapa inmediatamente y se compara la coloración parda producida con una solución estándar de Te de 10 ppm, tratada igualmente. Puede aparecer un precipitado blanco de S, pero la solución de  $\text{Na}^{131}\text{I}$  no debe ennegrecerse. Se debe trabajar en campana.

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor de 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	Papel de cromatografía	ITLC SG
Solvente:	metanol 85%	metanol 85%
Tiempo:	4 horas	5 minutos
$R_f^{131}\text{I}^-$ :	0.85	0.9-1.0
$R_f^{131}\text{IO}_3^-$ :	0.50	0.2

Se coloca como portador una gota de solución al 0.1% de KI, 0.2% de  $\text{KIO}_3$  y 1% de  $\text{NaHCO}_3$  en el lugar de la siembra.

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- captación tiroidea de Yodo por administración oral de 370-740 kBq
- centellografía de tiroides por administración oral de 3.7 MBq

Na-<sup>131</sup>I (inyectable)

Solución acuosa incolora, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de actividad

pH: 7.5-9.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	papel de cromatografía	ITLC SG
Solvente:	metanol 85%	metanol 85%
Tiempo:	4 horas	5 minutos
R <sub>f</sub> <sup>131</sup> I <sup>-</sup> :	0.85	0.9-1.0
R <sub>f</sub> <sup>131</sup> IO <sub>3</sub> <sup>-</sup> :	0.50	0.2

Se coloca como portador una gota de una solución al 0.1% de KI, 0.2% de KIO<sub>3</sub> y 1% de NaHCO<sub>3</sub>, en el lugar de la siembra.

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- centellografía de tiroides por administración intravenosa u oral de 3.7 MBq;
- determinación de captación tiroidea por administración oral de 370-740 kBq.
- terapia por administración intravenosa:
  - \* dosis trazadoras de cáncer diferenciado de tiroides: 370 MBq
  - \* dosis ablativa para completar tiroidectomía: 3.0-4.4 GBq
  - \* dosis terapéutica en metástasis ganglionares: 5.5 GBq
  - \* dosis terapéutica en metástasis pulmonares : 6.4 GBq
  - \* dosis terapéutica en metástasis óseas : 7.4 GBq

Pureza Química

--Cumple con idénticas condiciones que el Na-<sup>131</sup>I no inyectable

$^{131}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$ -Albúmina

Solución acuosa de  $^{131}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$  - Albúmina humana, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 7.0-8.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 97%, determinándose por cromatografía ascendente:

SopORTE:	ITLC SG	Papel de cromatografía
Solvente:	metanol	metanol 85%
Tiempo:	5 minutos	4 horas
$R_f$ $^{131}\text{I}$ o $^{125}\text{I}$ - Albúmina:	0.00	0.00
$R_f$ $^{131}\text{I}^-$ o $^{125}\text{I}^-$ :	0.90-1.0	0.85
$R_f$ $^{131}\text{IO}_3^-$ o $^{125}\text{IO}_3^-$ :	0.20	0.50

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- determinación de volumen sanguíneo por administración intravenosa de 185 MBq;
- cisternocentellografía por administración intratecal de 148 kBq/kg. de peso corporal, con una actividad específica mayor de 7.4 GBq/g. de albúmina.

$^{131}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$  - Fibrinógeno

Solución acuosa de  $^{131}\text{I}$  o  $^{125}\text{I}$  - Fibrinógeno, estéril apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 7.0-8.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	Papel de cromatografía
Solvente:	metanol 85%
Tiempo:	4 horas
$R_f$ $^{131}\text{I}$ o $^{125}\text{I}$ Fibrinógeno:	0.0
$R_f$ $^{131}\text{I}^-$ o $^{125}\text{I}^-$ :	0.85
$R_f$ $^{131}\text{IO}_3^-$ o $^{125}\text{IO}_3^-$ :	0.5

Controles Biológicos:

- Afinidad Biológica
- Se determina en sangre de conejo. El porcentaje de actividad en el trombo después de una hora de incubación a 38°C debe ser superior al 85%.
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilización clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para detección de trombosis en venas profundas por administración por vía intravenosa de:

- 148 kBq/kg. de peso corporal de  $^{131}\text{I}$ -Fibrinógeno o
- 174 kBq/kg. de peso corporal de  $^{125}\text{I}$ -Fibrinógeno

$^{131}\text{I}$  - MAA

Suspensión de  $^{131}\text{I}$  - Macroagregados de albúmina humana, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 5.0-6.0

Tamaño de partículas

- Realizar la determinación por microscopía óptica utilizando un ocular micrométrico calibrado o una cámara cuentaglóbulos. Agitar bien el contenido del frasco y determinar el tamaño de no menos de 100 partículas de una muestra diluida a una concentración de aproximadamente 100 partículas por mililitro. No menos del 90% de las partículas deben tener un tamaño comprendido entre 5 y 90  $\mu\text{m}$  y no se deberá observar ninguna partícula de tamaño mayor de 100  $\mu\text{m}$ .

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 94%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG	Papel de cromatografía
Solvente:	metanol 85%	metanol 85%
Tiempo:	5 minutos	3 horas
$R_f$ $^{131}\text{I}$ -MAA:	0.00	0.00
$R_f$ $^{131}\text{I}^-$ :	0.90-1.00	0.85

Controles Biológicos

- Afinidad Biológica
  - . Administración intravenosa del radiofármaco en ratas o ratones y estudio de la distribución a los 30 minutos post-inyección. El porcentaje de actividad captada en pulmón debe ser mayor de 80% de la dosis inyectada y no más del 5% en hígado.
- Esterilidad
- Endotixinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía pulmonar, administración por vía intravenosa de 148 kBq/kg. de peso corporal. El número de partículas por dosis no debe ser mayor de  $2.5 \times 10^5$ .

131

I - Aprotinina

Solución acuosa de  $^{131}\text{I}$ -Aprotinina, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 6.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

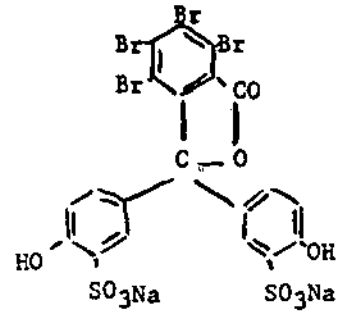
Soporte:	papel de cromatografía
Solvente:	metanol 85%
Tiempo:	3 horas
$R_f$ $^{131}\text{I}$ - Aprotinina:	0.00
$R_f$ $^{131}\text{I}^-$ :	0.85
$R_f$ $^{131}\text{IO}_3^-$ :	0.50

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía renal, administración por vía intravenosa de 148 kBq/kg. de peso corporal.

$^{131}\text{I}$  - Bromosulfaleína

Solución acuosa de  $^{131}\text{I}$ -Bromosulfaleína, estéril, azul violácea, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 6.0-8.0

Almacenamiento

En la oscuridad a 4°C.

Pureza Radioquímica

Debe ser superior a 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	papel de cromatografía
Solvente:	ácido clorhídrico 1N
Tiempo:	45 minutos
R <sub>f</sub> $^{131}\text{I}$ -Br-sulfaleína:	0.0
R <sub>f</sub> $^{131}\text{I}^-$ :	0.9-1.0

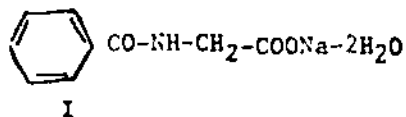
Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía hepática por administración por vía intravenosa de 148 kBq/kg. de peso corporal.

131  
I-o-Iodohipurato de sodio



131  
Solución acuosa de I-o-Iodohipurato de sodio, estéril, apropiada para la administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 7.0-8.5

Almacenamiento  
En oscuridad a 2-8°C

Pureza Radioquímica  
Será superior al 97% determinandose por:

cromatografía	ascendente	descendente
Soporte	ITLC(SG)	Papel de cromatografía
Solvente	cloroformo:áci.acético (9:1)	benceno:áci.acético: H <sub>2</sub> O (2:1:1) fase superior
Tiempo	6 minutos	2 horas
Rf <sup>131</sup> I-hipurato	1.0	0.5
Rf <sup>131</sup> I-benzoico	1.0	0.9
Rf <sup>131</sup> I	0.1	0.1

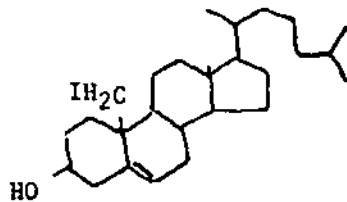
Se coloca como portador una gota de solución al 0.2% de IK, 1% de NaHCO<sub>3</sub> y 1% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> en el lugar de la siembra.

3 2 2 3  
Contrôles biológicos

-Esterilidad  
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vía de administración y dosis

Se utiliza para estudios de funcionabilidad renal por administración por vía intravenosa de 148 kBq/Kg de peso corporal.

$^{131}\text{I}$  19 Iodocolesterol

Solución de  $^{131}\text{I}$  -19 iodocolesterol incolora o ligeramente amarillenta, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 3.0 - 5.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG
Solvente:	cloroformo
Tiempo:	5 minutos
$R_f$ $^{131}\text{I}$ - 19 iodocolesterol:	0.6
$R_f$ $^{131}\text{I}^-$ :	1.0
$R_f$ $^{131}\text{I}$ -impurezas:	0.1

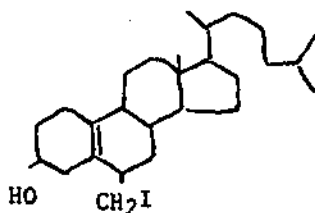
Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía de glándulas adrenales por administración intravenosa de 37 - 74 MBq.

$^{131}\text{I}$ -6 $\beta$  Iodometil-19-norcolesterol (Np 59)



Solución de  $^{131}\text{I}$ -6 $\beta$  Iodometil-19-norcolesterol, incolora o levemente amarillenta, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 3.5-6.0

Pureza Radioquímica

Debe ser superior a 90%, determinándose por cromatografía ascendente:

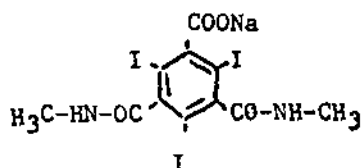
SopORTE:	ITLC SG
Solvente:	cloroformo
Tiempo:	5 minutos
R <sub>f</sub> $^{131}\text{I}$ -Np 59:	1.0
R <sub>f</sub> $^{131}\text{I}$ iodocolesterol:	0.6
R <sub>f</sub> $^{131}\text{I}^-$ :	0.1

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía de glándulas adrenales por administración intravenosa de 55.5-74 MBq.

$^{131}\text{I}$  Iodotalamato de sodio

Solución acuosa de  $^{131}\text{I}$  Iodotalamato de sodio incolora o levemente amarillenta, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Almacenamiento

Debe guardarse en la oscuridad a 4°C.

Determinación de Actividad

pH: 7.0-8.0

Pureza Radioquímica

Debe ser superior a 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

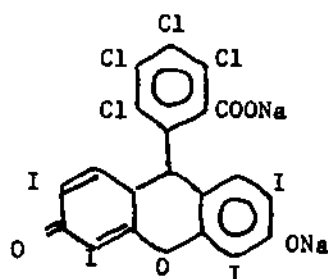
Soporte:	Silicagel G
Solvente:	ácido clorhídrico 1N
Tiempo:	15 minutos
R <sub>f</sub> $^{131}\text{I}$ -iodotalamato:	0.0-0.4
R <sub>f</sub> $^{131}\text{I}^-$ :	0.9-1.0

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para estudios de funcionalidad renal, por administración por vía intravenosa de 148 kBq/kg. de peso corporal.

$^{131}\text{I}$  Rosa de Bengala

Solución acuosa de  $^{131}\text{I}$ -Rosa de Bengala roja oscura, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 7.0-8.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG	Papel de cromatografía
Solvente:	cloroformo-ác.acético (9:1)	ác.acético 1 N(*)
Tiempo:	5 minutos	2 horas
R <sub>f</sub> $^{131}\text{I}$ R.de Bengala:	0.8	0.0
R <sub>f</sub> $^{131}\text{I}^-$ :	0.1	1.0

(\*) Se coloca como portador una gota de solución al 0.1% de KI, 0.2% de  $\text{KIO}_3$  y 1% de  $\text{NAHCO}_3$  en el lugar de la siembra.

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía hepática, administración por vía intravenosa de 148 kBq/kg. de peso corporal.



## CAPITULO 11

4 - Radiofármacos de Radionucleídos de Ciclotrón

- $^{67}\text{Ga}$  - Citrato
- $^{111}\text{In}$  - DTPA (dietilentriaminopentacético)
- $^{201}\text{TlCl}$
- $\text{Na}^{123}\text{I}$  (no inyectable)

$^{67}\text{Ga}$  Citrato

Solución de complejos de  $^{67}\text{Ga}$  Citrato estéril, apropiada para administración intravenosa.

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG
Solvente:	cloruro - ácido acético (9:1)
Tiempo:	5 minutos
R <sub>f</sub> $^{67}\text{Ga}$ -Citrato:	0.1
R <sub>f</sub> $^{67}\text{Ga}^{3+}$ :	1.0

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Determinación de Actividad

pH: 4.5-7.5

Utilidad diagnóstica, vías de administración y dosis

Se utiliza para demostrar la presencia y extensión de la enfermedad de Hodgkin, linfoma y carcinoma broncogénico, por administración por vía intravenosa de 185-296 MBq.

$^{111}\text{In DTPA}$

Solución de complejos de  $^{111}\text{In}$ -diétilentriaminopentacético estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 7,4

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG
Solvente:	hidróxido de amonio 0.1 N
Tiempo:	5 minutos
R <sub>f</sub> $^{111}\text{In-DTPA}$ :	1.0
R <sub>f</sub> $^{111}\text{In}^{+++}$ :	0.0

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad diagnóstica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- cisternocentellografía y centellografía de cerebro, por administración por vía intratecal, raquídea o intravenosa de 74 185 MBq.

<sup>201</sup>TlCl

Solución de <sup>201</sup>TlCl, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 4.5-6.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG
Solvente:	acetona
Tiempo:	5 minutos
R <sub>f</sub> <sup>201</sup> TlCl:	0.0
R <sub>f</sub> <sup>201</sup> Tl <sup>3+</sup> :	1.0

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza en:

- centellografía de miocardio, visualización del área isquémica y necrótica del infarto al miocardio (área fría).
- centellografía de paratiroides

Administración por vía intravenosa de 92.5 MBq.

Na<sup>123</sup>I (no inyectable)

Solución acuosa de Na<sup>123</sup>I.

Determinación de Actividad

pH: 7.5-9.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG	Papel de cromatografía
Solvente:	metanol 85%	metanol 85%
Tiempo:	5 minutos	4 horas
R <sub>f</sub> <sup>123</sup> I <sup>-</sup> :	0.9 1.0	0.85
R <sub>f</sub> <sup>123</sup> IO <sub>3</sub> <sup>-</sup> :	0.2	0.5

Se coloca como portador una gota de solución al 0.1% de KI, 0.2% de KIO<sub>3</sub> y 1% de NaHCO<sub>3</sub> en el lugar de la siembra.

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para estudio de captación tiroidea de yodo y centellografía de tiroides por administración oral de 3.7 14.8 MBq.



## CAPITULO 12

5 - Radiofármacos de:

$^{57}\text{Co}$  -  $^{51}\text{Cr}$  -  $^{32}\text{P}$  -  $^{197}\text{Hg}$  -  $^{198}\text{Au}$  -  $^{59}\text{Fe}$  -  $^{75}\text{Se}$  y  $^{169}\text{Yb}$

- $^{57}\text{Co}$  - Cianocobalamina
- $^{51}\text{Cr}$  - Cromato de sodio
- $^{51}\text{Cr}$  - Acido etilendiaminotetracético
- $^{32}\text{P}$  - Fosfato crómico
- $^{32}\text{P}$  - Fosfato de sodio
- $^{197}\text{Hg}$  3-cloromercuri-2-metoxipropilurea (Neohidrina)
- $^{198}\text{Au}$
- $^{59}\text{Fe}$ -Citrato ferroso
- $^{75}\text{Se}$ -Seleniometionina
- $^{169}\text{Yb}$

<sup>57</sup>Co-Cianocobalamina

Cápsulas o solución de <sup>57</sup>Co-cianocobalamina incolora o rosada, apropiada para administración oral.

Almacenamiento

Protegido de la luz

Determinación de Actividad

La actividad específica debe ser mayor de 18.5 kBq/  $\mu$ g de cianocobalamina. pH: 4.0-5.5

Pureza Radioquímica

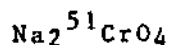
Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	ITLC SG
Solvente:	Cloruro de Sodio 1.0%
Tiempo:	5 minutos
R <sub>f</sub> <sup>57</sup> Co-cianocobalamina:	0.20-0.50
R <sub>f</sub> <sup>57</sup> Co <sup>3+</sup> :	1.00

Se coloca una gota de Co-cianocobalamina como portador en el lugar de la siembra.

Utilidad clínica, vías de administración y dosis.

Se utiliza en el ensayo de Schilling por administración oral de 18.5 kBq.

$^{51}\text{Cr}$  - Cromato de Sodio

Solución de  $^{51}\text{Cr}$ -Cromato de sodio ligeramente amarilla, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad Específica

A un volumen exactamente medido de solución de  $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$  que contenga entre 1-5  $\mu\text{g}$  de Cr se agregan 9.4 ml de agua y 0.5 ml. de solución de difenilcarbazida recién preparada (a 10 mg de difenil carbazida se añade 5 ml. de etanol y luego 20 ml. de solución de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1.5N). Después de 15 minutos se mide la absorbancia a 540 nm contra un blanco de agua destilada. Se calcula la concentración de Cr por medio de una curva patrón. Conociendo la concentración de actividad se calcula la actividad específica que debe ser mayor de 370 GBq/g (10 Ci/g) en el momento de utilización.

pH: 6.0-7.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90%, determinándose por cromatografía

Soporte:	papel de cromatografía
Solvente:	agua, etanol, amoníaco (5:2:1)
Tiempo:	2 h.
$R_f$ $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ :	0.9
$R_f$ Cr(+3) :	0.0

Controles Biológicos- Afinidad Biológica

Se determina la afinidad en glóbulos rojos, utilizando sangre de conejo. La sangre heparinizada se incuba a 38°C con 9.25 MBq (250  $\mu\text{Ci}$ ) de  $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ , durante 60 minutos y se centrifuga separando el plasma. La actividad en plasma debe ser menor del 20% de la dosis empleada.

- Esterilidad- Endotoxinas bacterianasUtilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para:

- determinación de la volemia y sobrevida eritrocitaria, por administración por vía intravenosa de: 4.4 MBq para adultos  
74 kBq/kg. de peso corporal en niños (dependiendo de la sensibilidad del equipo)
- determinación de pérdida sanguínea intestinal, por administración por vía intravenosa de 9.2 MBq.

$^{51}\text{Cr}$  - EDTA

Solución de complejos de  $^{51}\text{Cr}$ - etilendiaminotetracético de color rosado, suave, estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 6.0-8.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 97 % determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	papel de cromatografía	ITLC SG
Solvente:	etanol, ácido clorhídrico, agua (50:25:125)	hidróxido de amonio
Tiempo:	60 minutos	5 minutos
R <sub>f</sub> $^{51}\text{Cr}$ -EDTA:	0.0	0.9-1.0
R <sub>f</sub> $^{51}\text{Cr}^{3+}$ :	0.7	0.0

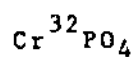
Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para estudios de filtración glomerular, por administración por vía intravenosa de 74 kBq/kg. de peso corporal.

$^{32}\text{P}$  - Fosfato Crómico Coloidal "B" y "C"



Suspensión coloidal de  $^{32}\text{P}$ -fosfato de cromo estéril, apirógena.  
Partículas de 30-70 nm en "B" y 10-30 nm en "C".

Determinación de Actividad:

pH: 6.0-7.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía ascendente:

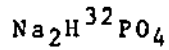
Soporte:	papel de cromatografía
Solvente:	ácido clorhídrico 1N
Tiempo:	1 hora
$R_f$ $^{31}\text{PO}_4\text{Cr}$ :	0.0-0.1
$R_f$ $^{32}\text{PO}_4^{3-}$ :	0.8-0.9

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica

Se utiliza como agente terapéutico.

$^{32}\text{P}$  - Fosfato de Sodio

Solución de  $^{32}\text{P}$ -Fosfato de sodio estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 5.0-6.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte:	papel de cromatografía
Solvente:	75 ml. isopropanol, 5 g. ácido tricloro acético y 0.3 ml. de amoníaco (o (20°C) =0.921)
Tiempo:	16 horas
R <sub>f</sub> $^{32}\text{P}$ -ortofosfato:	0.75
R <sub>f</sub> $^{32}\text{P}$ -pirofosfato:	0.45
R <sub>f</sub> $^{32}\text{P}$ -metafosfato:	0.00
R <sub>f</sub> $^{32}\text{P}$ -polifosfato:	0.35

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas.

Utilidad clínica

Se utiliza como agente terapéutico.

$^{197}\text{Hg}$ -Neohidrina

Solución acuosa de  $^{197}\text{Hg}$ -3-cloromercuri-2-metoxipropilurea estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

pH: 5.5-8.5

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 95%, determinándose por cromatografía

Soporte:	papel de cromatografía	papel de cromatografía
Solvente:	metanol-butanol-amoniaco 0.15N-agua(7:5:3:1)	agual-etanol-amoniaco.(5:2:1)
Tiempo:	4 horas	90 minutos
$R_f$ $^{197}\text{Hg}$ -Neohidrina:	0.5	0.7
$R_f$ $^{197}\text{Hg}^{++}$ :	0.0	0.0

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía de riñón y cerebro por administración intravenosa de 3.7-7.4 MBq.

198

Au-coloidal

198

Suspensión rojo violácea de Au-coloidal protegido con polivinilpirrrolidona (PVP) o con gelatina, estéril apropiada para administración intravenosa.

Tamaño de partículas entre 3-6 nm para el llamado "coloide germen" y entre 20-30 nm para el "coloide crecido".

Determinación de actividad

pH: 4,3-7.5

Pureza radioquímica

Debe ser mayor del 99%, determinadose por cromatografía.

	coloide germen papel de cromatografía	coloide crecido papel de cromatografía
Soporte		
Solvente	Acetona:agua (3:1)	acetona:agua:HCl (7:2:1)
Tiempo	1 hora	1 hora
Rf <sup>198</sup> Au-coloidal	0.0	0.0
Rf <sup>198</sup> Au <sup>3+</sup>	1.0	1.0

Controles físicos

Se determina el tamaño de partículas por espectrofotometría o por microscopía electrónica.

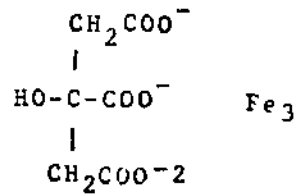
Contrles biológicos

- esterilidad
- endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica

se emplea como agente terapéutico

59  
Fe-citrato



Solución de Fe-59 citrato férrico, límpida, incolora o ligeramente anaranjado parduzco, en solución reguladora de citrato, apropiada para la administración intravenosa.

Almacenamiento

En la oscuridad a 4°C

Determinación de la actividad

Ph: 3.5-8.0

Pureza radioquímica

Debe ser mayor del 90% determinandose por cromatografía ascendente

Soporte: papel de cromatografía

Solvente: hidróxido de amonio:acetona:agua

Tiempo: 3 horas

Rf: el citrato férrico se identifica revelandolo con solución etanólica de alfa nitroso beta naftol

Controles biológicos

- esterilidad
- endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

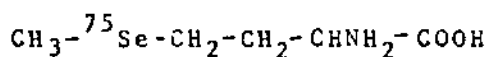
Se utilizá para:

- determinación de la depuración sanguínea (\*)
- estudio de recambio plasmático(\*)

(\*) por administración intravenosa u oral de 4.1 kBq/kg de peso corporal.

- localización de tejido eritropoyético, por administración intravenosa de 25.9 kBq/kg de peso corporal.

La actividad específica no debe ser mayor de 185 MBq/mg mg de citrato férrico en la fecha de preparación.

<sup>75</sup>Se-Seleniometionina

Solución acuosa de <sup>75</sup>Se-seleniometionina estéril, apropiada para administración intravenosa.

Almacenamiento

En la oscuridad, a 4°C.

Determinación de Actividad

pH: 3.5-8.0

Pureza Radioquímica

Debe ser mayor del 90%, determinándose por cromatografía ascendente:

SopORTE:	ITLC SG
Solvente:	isopropanol-butanol-agua(1:3:1)
Tiempo:	15 minutos
R <sub>f</sub> <sup>75</sup> Se-seleniometionina:	0.4
R <sub>f</sub> <sup>75</sup> Se-metionina:	1.0

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para centellografía de páncreas y paratiroides por administración intravenosa de 7.4-12.9 MBq.

La actividad específica no debe ser menor de 37 MBq/mg. de Selenio en el momento de fabricación.





## CAPITULO 13

6 - Radiofármacos de  $^{14}\text{C}$  y  $^3\text{H}$ 

- $^3\text{H}$  - Agua
- $^{14}\text{C}$  - Glicolato de sodio
- $^1\text{-}^{14}\text{C}$ -Glicina



Solución estéril, apropiada para administración intravenosa.

Determinación de Actividad

Pureza Radioquímica

Se determina por espectrometría de masa o por cromatografía gaseosa.

Controles Biológicos

- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza para la determinación de agua corporal total, por administración intravenosa de 3.7 MBq.

1-<sup>14</sup>C - Glicocolato de sodio

Solución acuosa de 1-<sup>14</sup>C-glicocolato de sodio conteniendo 2% de etanol.

Almacenamiento

A 20°C

Determinación de ActividadPureza Radioquímica

Debe ser mayor del 99%, determinándose por cromatografía ascendente:

Soporte: Silicagel (capa delgada)  
Solvente: acetato de etilo-metanol-ác.acético(7:2:1)  
Tiempo: 30 minutos

Utilidad clínica, vías de administración y dosis

Se utiliza en la investigación de la contaminación bacteriana intestinal, por administración oral de 185 kBq.

1-<sup>14</sup>C-Glicina

Solución acuosa de 1-<sup>14</sup>C-Glicina estéril, apropiada para administración intravenosa.

Almacenamiento

A 4°C.

Determinación de Actividad

pH: 7.0

Pureza Radioquímica

Soporte:	papel de cromatografía
Solvente:	Butanol-Ac.Acético-Agua (12:3:5)
Tiempo:	16 horas
R <sub>f</sub> :	Debe desarrollarse simultáneamente con un testigo de glicina pura usando como revelador solución de ninhidrina al 0.2% en acetona. El fijador se prepara disolviendo 1 ml. de nitrato cúprico saturado y dos gotas de ácido nítrico en 100 ml. de metanol.

Controles Biológicos

- Esterilidad

Uso

- Investigación

## CAPITULO 14

### Detalles Técnicos de Procedimientos de Análisis

#### 14.1 Muestreo y Control de Envases

El control de calidad se expresa de una forma cuantitativa por el nivel de calidad, que a su vez está determinado por los valores de un cierto número de parámetros llamados características de calidad.

El análisis estadístico ofrece la posibilidad de lograr una mejor uniformidad de los productos. Además permite realizar planes de inspección mediante toda una teoría de muestreo que incluye número de muestras a extraer, forma de extracción, etc.

La muestra debe ser representativa y aleatoria. Su extracción es la que ha de determinar la mayor o menor utilidad de los trabajos posteriores. El tamaño de la muestra deberá crecer con el lote, pero nunca tan rápidamente como el lote correspondiente.

#### Métodos generales de Control

Existen dos métodos generales de control:

1. Control a 100%: Es el que se realiza en el total de una partida.
2. Control Parcial: Es el que se realiza de acuerdo al criterio estadístico. Debe reunir una serie de condiciones:
  - a) Los porcentajes de muestras a controlar deben determinarse de una manera rigurosa y científica. Para cada tipo de material, las farmacopeas indican el volumen de muestra a tomar.
  - b) Los resultados obtenidos deben ser analizados estadísticamente de modo de obtener un diagrama de control que ponga en evidencia la calidad del lote total.

El control a 100%, para ser eficaz, no debe hacerse más que sobre dos o tres caracteres como máximo de cada pieza del lote examinado (por ejemplo: apariencia de los frascos de vidrio). En cambio, el control estadístico permite estudiar en detalle todas las características de cada unidad de la muestra.

Estos principios son ciertos siempre que las muestras con que se trabaja en el control de calidad, sean representativas del total del lote.

#### Control de Envases

Para obtener radiofármacos de alta calidad, es esencial el uso de material limpio y libre de cualquier traza de deter-

gente o partícula. Para lograr esto es primordial que, tanto los tapones de goma como los frascos tipo penicilina sean tratados previamente.

#### Tapones de Goma

1. El agua utilizada debe ser purificada y filtrada por filtros bacteriológicos de 0.22 micrometros.
2. Los tapones se hierven durante 2-3 minutos con agua con solución surfactante. Se colocan hacia arriba la parte que queda en contacto con el producto.
3. Se lavan durante 10 minutos con agua, a través de un tubo plástico que llega al fondo del recipiente(contracorriente). Repetir este proceso unas tres veces hasta que el agua salga clara.
4. Lavar los tapones con agua hirviendo, Repetir dos veces.
5. Enjuagar con agua estéril o recién destilada.
6. Fraccionar los tapones en bolsas autoclavables, selladas por calor. Previo a esto se coloca en su interior algodón para secar los tapones.
7. Autoclavar a 121 grados centígrados por 20 minutos hasta que los tapones queden secos. Remover el algodón y repetir.

#### Frascos

1. El agua utilizada debe ser purificada y filtrada a través de filtros bacteriológicos de 0.22 micrometros
2. Dejar reposar los frascos durante toda la noche en HCl al 20%.
3. Lavar con agua varias veces (alrededor de 5 veces), luego con detergente y finalmente con agua destilada.
4. Secar y esterilizar los frascos a 160 grados centígrados durante 3 horas en cajas de acero inoxidable o en canastos tapados con hojas de aluminio.

## 14.2 Control Periódico de Cámaras de Ionización o Calibradores de Dosis

El uso de un calibrador de dosis para medir la actividad de un radiofármaco que se administra a un paciente en un procedimiento de medicina nuclear, es en sí mismo un componente de garantía de calidad, que incluye la protección del paciente.

El funcionamiento incorrecto de un calibrador de dosis conduce a la administración de dosis diferentes a las establecidas para cada estudio.

Los procedimientos más importantes para efectuar el control periódico son: la verificación del nivel de fondo, la linealidad de la respuesta, la exactitud y precisión de las actividades para todos los radionucleídos de uso corriente.

Se hace notar que estas normas son de índole general, debiéndose adaptarlas a cada equipo en particular, de acuerdo con los características de fábrica.

Desde el punto de vista práctico debe contarse con fuentes calibradas de período de semidesintegración largo ( $^{57}\text{Co}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{133}\text{Ba}$ , y  $^{137}\text{Cs}$ - $^{137\text{m}}\text{Ba}$ ) y fuentes no calibradas de período de semidesintegración corto ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{113\text{m}}\text{In}$ )

Las calibraciones periódicas que se realicen, deben registrarse en planillas especiales que se archivarán. De esta manera se podrá apreciar variaciones mínimas, comparando con las calibraciones efectuadas anteriormente y con las realizadas inicialmente al recibir el equipo.

En dichas carpetas deberá archiversse, además, una planilla de mantenimiento, donde consten los desperfectos que se presenten y el informe de mantenimiento periódico.

Los controles periódicos que deben efectuarse son los siguientes:

### 1. Prueba de Estabilidad

Diariamente deberá medirse una fuente de período de semidesintegración largo, no necesariamente calibrada. Los valores se consignarán en una planilla.

### 2. Verificación del Nivel de Fondo

Diariamente deberá medirse el fondo en la escala de los radionucleídos comúnmente usados y los valores se registrarán en la misma planilla. Si el fondo es alto, sacar la camisa protectora y repetir la medición. Si el fondo se redujo, será necesario decontaminar la camisa. Si el fondo no se redujo, poner la cámara de ionización donde el fondo ambiental sea el adecuado para la medición.

### 3. Prueba de Nivel de Confiabilidad

El objetivo de esta prueba es verificar el correcto funcionamiento de las escalas del calibrador y de los factores de calibración.

Dado que, desde el punto de vista práctico, es difícil disponer siempre de fuentes calibradas de cada uno de los radionucleídos, se emplearán tres fuentes patrones, tales como  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{133}\text{Ba}$  y  $^{137}\text{Cs}$ - $^{137}\text{Ba}$ , por ser radionucleídos de período de semidesintegración largo y por cubrir el rango deseado de energías. Las fuentes deben ser de  $3.7 \text{ MBq} \times 10 \text{ GBq}$  ( $100 \mu\text{Ci}$ ). Sin embargo, en caso de no disponer de las tres fuentes, también es posible llevar a cabo esta prueba en forma menos rigurosa, con una única fuente.

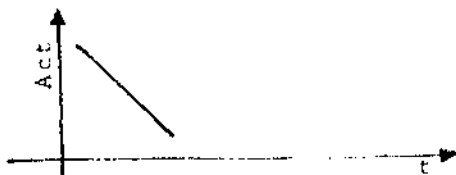
Para conocer el equivalente de las fuentes estándares, en las escalas respectivas, es necesario medir por lo menos una vez al principio (test de aceptación del equipo) una fuente calibrada de cada uno de los radionucleídos que figuran en la escala, simultáneamente con la fuente estandar que va a ser empleada para controlar dicha escala.

#### Procedimiento

- Calcular la actividad real del estandar, teniendo en cuenta el decaimiento.
- Fijar la escala de medición para el radionucleído y la geometría a utilizar.
- Ubicar la muestra y efectuar más de 30 mediciones, Registrar en la planilla  $X \pm \text{DS}$ . El promedio debe estar dentro de  $\pm 5\%$  del valor de la fuente calibrada (la total incertidumbre de una fuente calibrada generalmente no es mayor de 4.8%). Esta prueba debe repetirse mensualmente, utilizando siempre las mismas fuentes. Las mediciones promedios de los distintos meses no deben variar entre sí en más del 1%. Si las lecturas varían en más de este valor, debe recalibrarse el equipo.

### 4. Prueba de Linealidad de la Respuesta

Debe realizarse con una fuente activa,  $1.85 \text{ GBq}$  ( $500 \text{ mCi}$ )  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  o  $^{113\text{m}}\text{In}$ . Dicha fuente será medida con distintos intervalos de tiempo, registrando la actividad en un gráfico semilogarítmico. Se recomienda medir durante 8-10 vidas medias, para cubrir todos los rangos de actividad.



La respuesta debe ser lineal si el equipo funciona correctamente.

### 14.3 Medida de Radiación Beta

Debido a las características de la radiación beta desde el punto de vista de alcance y energía en un medio dado, la determinación de pureza de los emisores beta mediante espectrometría se realiza en contadores proporcionales con cámara tipo 4 PI PILL-BOX, detectores de centelleo sólido tipo NaI(Tl) y detectores de barrera de superficie de tipo Si(Li) de alta resolución.

Los contadores proporcionales requieren una técnica especial de preparación de la muestra y se emplean principalmente con fines de calibración de actividad.

El análisis de pureza de un emisor beta y la determinación de la energía, se puede efectuar también en un contador Geiger de ventana delgada de mica, mediante la determinación de una curva de absorción en aluminio u otro material liviano como plástico. Interponiendo espesores calibrados de dicho material entre la muestra y el detector, es posible determinar el alcance de la radiación beta o lo que es mejor el espesor de semi-reducción. Con éste se estima el coeficiente de absorción y mediante ecuaciones empíricas se determina la energía de la partícula.

Para medida de emisores beta de baja energía se emplean los contadores de centelleo líquido ya que por las características del detector (solución centelladora que se mezcla íntimamente con la muestra) presentan una elevada eficiencia.

La solución centelladora consiste en una disolución de una sustancia fluorescente en un solvente orgánico aromático que por interacción con la radiación producen destellos de luz débiles. Estos son amplificados, analizados y registrados como pulsos y contados. Debido a la propiedad de las emisiones beta de ser emitidas en un espectro continuo de energías entre un valor máximo hasta casi cero, los diferentes equipos disponen de discriminadores con anchos de ventana prefijados para registrar con la mayor eficiencia las emisiones beta de un determinado radionucleído. Se determina la ganancia de los amplificadores que corresponde a esa máxima eficiencia en una fuente patrón. Además se determina, para diferentes soluciones centelladoras y tipos de muestras, la disminución de la eficiencia de transmisión de las señales luminosas a través de dicho medio ya sea por producción de calor, absorción, interacción con el solvente, etc. (quenching).

Existen varias técnicas de determinación de quenching para lo que se sugiere remitirse a los manuales de los equipos y a textos que desarrollan el tema.

Este procedimiento de medida es importante porque puede ser en

pleado para radiación electromagnética de baja energía como las emitidas por el I-125 o rayos X emitidos en procesos de captura como en el Fe-55.

#### 14.4 Procedimientos de Determinación de Pureza Química

Métodos basados en la interacción de una sustancia con la energía radiante:

Se refiere a los procedimientos instrumentales que se basan en la medida de la energía radiante absorbida por una sustancia dada, en relación con otra que se toma como referencia. Estos instrumentos utilizan como haz incidente, luz monocromática seleccionada con dispositivos especiales, por ejemplo los empleados en espectrofotometría de absorción en el intervalo de luz visible y ultravioleta.

Cuando un rayo luminoso atraviesa un medio absorbente, ocurre un fenómeno que se rige cuantitativamente por la Ley de Lambert y Beer (1852). La expresión matemática de esta ley relaciona la absorbancia (o la transmitancia, extinción o densidad óptica) con la concentración de una sustancia en solución:

$$A = a \cdot b \cdot C$$

donde A: es la absorbancia (extinción, densidad óptica, etc)

a: es el coeficiente de extinción molar o específica según las unidades en que se exprese la concentración. Es una constante para cada solvente, longitud de onda y temperatura y es independiente de la concentración (teóricamente).

b: es la distancia recorrida en la dirección del haz de luz dentro de la solución

c: es la concentración expresada en moles/litro o gramos/litro.

La espectroscopía de absorción atómica, se basa en la medida del número de átomos que permanecen en el estado fundamental cuando se hace pasar a través de ellos un haz de luz de la misma longitud de onda que la emitida por los átomos en el estado excitado.

Consiste principalmente en la elección de un plasma para contener los átomos libres de los elementos que se van a determinar (que existen tanto al estado fundamental como excitado) y en hacer pasar a través del mismo un haz de luz de la misma longitud de onda que la emitida por los átomos en el estado excitado. La intensidad de dicho haz se mide antes y después de haber pasado a través del medio absorbente.

La absorbancia es directamente proporcional al número de áto

mos en el estado fundamental por ml., para una fuente de línea (ejemplo, una lámpara de cátodo hueco).

La colorimetría es un tipo de análisis espectrofotométrico que emplea haces de luz que caen en el rango visible. Permite la identificación de sustancias por la coloración que toman sus soluciones cuando por el agregado de un reactivo específico se forma un producto coloreado. La concentración de una muestra problema se determina por comparación de la intensidad de color obtenida con la de una solución de concentración conocida.

Los ensayos a la gota son reacciones de identificación de sustancias que se realizan sobre una placa excavada (placa de toque, crisol de porcelana, vidrio reloj), sobre papel de filtro, papel encerado, etc., que requieren una toma de muestra de solamente una gota de solución, generando con los reactivos apropiados la formación de lacas, precipitados coloreados o turbiedad característica, función de la concentración.

El análisis por activación es un método analítico basado en la identificación y cuantificación de los radionucleídos producidos en una muestra como consecuencia del bombardeo con proyectiles nucleares.

Los nucleídos presentes en la muestra sufren reacciones nucleares que conducen a la formación de especies radiactivas cuyo análisis espectrométrico cuali y cuantitativo nos permite identificar los componentes de una muestra. Los radionucleídos son perfectamente identificables por el tipo y energía de las radiaciones emitidas y por su período de semi-desintegración.

Existen diferentes métodos de análisis por activación:

método absoluto

método del patrón o estandar y

método del estandar interno

En la práctica el más utilizado es el método del patrón o estandar que consiste en irradiar, simultáneamente con la muestra, una masa conocida del elemento o elementos a determinar y medir la actividad relativa de la muestra y del patrón con el mismo detector y en las mismas condiciones geométricas experimentales.

La relación de actividades del estandar y la muestra es igual matemáticamente a la relación de masas.

$$\frac{A_m}{A_e} = \frac{W_m}{W_e}$$

donde  $A_m$ : es actividad de la muestra

$A_e$ : es actividad del estandar,

$W_m$ : es masa de elemento en la muestra y

$W_e$ : es masa de elemento en el estandar.

#### 14.5 Procedimientos Cromatográficos

##### Cromatografía de adsorción

La fase estacionaria es un adsorbente y la separación se basa en repetidas etapas de adsorción positiva y negativa.

##### Cromatografía de partición

La separación se basa en la partición del soluto entre dos solventes inmiscibles, uno de los cuales está fijo y el otro es la fase móvil. La fase estacionaria está químicamente unida al soporte inerte, empaquetada en la columna y la fase móvil pasa a través de la columna (cromatografía líquido-líquido). Se denomina fase normal cuando la fase estacionaria es más polar que la fase móvil y fase inversa si la fase móvil es más polar que la fase estacionaria.

##### Cromatografía de intercambio iónico

El lecho estacionario tiene una superficie cargada iónicamente con carga contraria a la de la muestra. Esta técnica se usa casi exclusivamente con muestras iónicas o ionizables.

Cuanto mayor sea la carga de la muestra más fuertemente será atraída hacia la superficie iónica y, por lo tanto, más tardará en ser eluída.

La fase móvil es una solución acuosa reguladora de pH que se utiliza para controlar el tiempo de elución.

##### Cromatografía de exclusión

La fase estacionaria consiste en un sólido cuya superficie está compuesta de microporos de tamaño bastante homogéneo y que tiene la capacidad de retener moléculas en función de su tamaño molecular. Esta técnica también se llama filtración en gel aunque en la actualidad la fase estacionaria no está restringida a un gel.

##### Cromatoenfoque

Es una técnica de cromatografía en columna de intercambio iónico que puede utilizarse en la separación de proteínas y péptidos basándose en las diferencias de sus puntos isoeléctricos. La columna se eluye en un gradiente de pH lineal elegido de acuerdo con el punto isoeléctrico de la muestra.

##### Cromatografía en papel

Es un método de partición que utiliza como soporte de fase estacionaria, papel de filtro especial. La partición se lleva a cabo entre agua retenida por la celulosa del papel (fase estacionaria) y el solvente de desarrollo (fase móvil). A medida que el solvente se desplaza sobre el papel se verifica una distribución del soluto a cromatografiar entre el solvente de de

sarrollo y el agua retenida, lográndose así la separación de los componentes de una mezcla según sus respectivos coeficientes de partición. Como consecuencia de esto, los componentes de la mezcla se moverán con diferentes velocidades detrás del frente del solvente.

#### Cromatografía en capa delgada

Es un método de separación que se basa en la retención selectiva por efecto de mecanismos de adsorción, partición, intercambio iónico, exclusión o combinación de ellos.

El adsorbente (óxido de aluminio, gel de sílice, celulosa, poliacrilamida, etc.) se aplica en forma de capa delgada sobre planchas de vidrio. Luego de secadas en estufa a aproximadamente 100 grados centígrados, quedan en la superficie del adsorbente, centros activos en los que se produce la adsorción de las sustancias que han de ser separadas. En la actualidad existen cromatoplasmas que se comercializan ya preparadas y activadas sobre soportes de aluminio o poliester.

#### Cromatografía en capa delgada de alta precisión

Son placas delgadas en las que mediante la aplicación adecuada de la muestra y con un flujo controlado de la fase móvil se logra una alta resolución. La distancia de migración y el tiempo de desarrollo del cromatograma son significativamente mayores que en una cromatografía en capa delgada convencional.

#### Cromatografía líquida de alta precisión

La separación se basa en las interacciones específicas entre las moléculas de la muestra y las fases estacionaria y móvil. Como la fase móvil no es inerte en lo que concierne a dichas interacciones, la cromatografía líquida presenta una variable adicional, que puede seleccionarse adecuadamente para mejorar el poder de resolución del sistema.

Características de la Cromatografía líquida de alta precisión:

- \* Columnas reutilizables de pequeño diámetro (2-5 mm.)
- \* Rellenos de columnas constituidos por partículas muy pequeñas (5-50 micrometros)
- \* Presiones de entrada altas (5000 lb) y flujo controlado de la fase móvil.
- \* Introducción precisa de la muestra empleando pequeños volúmenes.
- \* Detectores continuos especiales, capaces de operar a caudales muy bajos y de detectar cantidades muy pequeñas.
- \* Análisis rápido y alta resolución.

#### Electroforesis

La electroforesis puede efectuarse en tiras, columnas, tubos,

placas delgadas, etc., dependiendo de la naturaleza del soporte. Se han descrito diferentes tipos de medios estabilizantes: perlas, polvo y papel de vidrio, polvo de celulosa, acetato de celulosa, gel de albúmina y gelatina, cloruro de polivinilo y copolímeros de cloruro y acetato de vinilo, sili cagel, asbesto, agar, agarosa, granos y gel de almidón, gel de poliacrilamida, sephadex, gradientes de densidad y papel de filtro.

Los sistemas más comunes por su sencillez y bajo costo son la electroforesis en papel y en agar-acetato de celulosa.

El pH seleccionado para el desarrollo de la electroforesis debe ser tal que exista la máxima diferencia entre las movi- lidades de las distintas especies que se desea separar. Es importante que el pH no varíe durante la corrida para lo que se usa una solución reguladora.

#### 14.6 Métodos de Esterilización

La esterilización por calor húmedo consiste en el tratamien- to con vapor saturado a 1.02 atmósferas manométricas (15 li- bras por pulsada cuadrada) durante 20 minutos como mínimo. Se realiza en un autoclave o una olla a presión adaptada. La temperatura del vapor saturado a 1.02 atm. es de 121 grados centígrados.

Los envases a esterilizar se disponen en forma uniforme den- tro del recinto efectuando el control del proceso de esterili- zación por medio de indicadores de tipo físico, químico y biológico que se colocan en puntos críticos del mismo.

La esterilización por calor seco consiste en el tratamiento de la muestra en estufa a 160-200 grados centígrados durante 2-4 horas dependiendo del tipo de sustancia.

La filtración es un procedimiento ideal para aquellos radio- fármacos termolábiles cuya forma farmacéutica no consista en suspensiones coloidales o agregados de cualquier tipo.

Se utilizan membranas filtrantes de tamaño de poro de 0.22 micrometros y la filtración se realiza en área estéril.

La irradiación gamma consiste en la inhibición de crecimen- to bacteriano por acción de las radiaciones sobre los micro- organismos. Se emplea corrientemente en la esterilización del material a utilizar pero para sustancias es menos frecuente.

Podrá ser utilizado solamente cuando, mediante ensayos físi- co-químicos y toxicológicos; se demuestre que durante la irra- diación no se produjeron alteraciones de carácter tóxico en el producto. La dosis de radiación máxima permitida es de 2.5 Mrad.

#### 14.7 Micronúcleo in Vitro de Determinación de F.E.

En la determinación de pirógenos por el micrométodo se utilizan portaobjetos de vidrio y una caja de Petri como cámara húmeda. En cada laminilla se colocan dos gotas de 10 microlitros cada una, de la muestra a estudiar. A una de ellas se le agrega 10 microlitros de la endotoxina de E.coli debidamente diluida y a ambas se les adiciona 10 microlitros del lisado de amebocitos del Limulus, reconstituído según las indicaciones del fabricante.

El portaobjetos con las muestras se incuban en la cámara húmeda a 37 grados centígrados durante 30 minutos.

Si la muestra es positiva para pirógenos se observa un gel transparente firmemente adherido al vidrio. En cambio si la muestra es negativa, la gota fluirá libremente al oscilar el portaobjetos.

Es importante que cada muestra tenga su propio testigo positivo para asegurar la ausencia de sustancias inhibitoras así como también testigos negativos para descartar falsos positivos.

#### 14.8 Distribución Biológica

La administración del radiofármaco generalmente es intravenosa realizándose en los ratones, por la vena dorsal de la cola, en las ratas por la vena del pene o por descubierta de la vena femoral, en los conejos por la vena marginal de la oreja, etc.

El peso promedio de los ratones utilizados para biodistribución es de 25-30 g y el volumen de radiofármaco administrado es de 0.1-0.2 ml.

Para las ratas el peso promedio es de 250 a 300 g y los volúmenes administrados son de aproximadamente 0.3 ml.

En los conejos se administra un volumen de 0.1-0.3 ml/kg. de peso corporal.

Luego de administrado el radiofármaco se coloca el animal en una jaula metabólica y se espera un tiempo suficiente para permitir que el radiofármaco se equilibre en el órgano blanco (establecido por estudios farmacocinéticos) antes de proceder al sacrificio.

El mismo puede efectuarse por método físico (desnucamiento) o químico (sobredosis de anestésico).

Se recoge la orina eliminada y se la coloca en un tubo de peso conocido.

Se fija el animal a un cepo con la zona ventral hacia arriba y se abre superficialmente la cavidad torácica y la intestinal para no dañar los órganos.

Se hace punción cardíaca y se coloca la sangre colectada en

un tubo de peso conocido.

Se extraen los órganos de interés cortando las terminaciones musculares, nerviosas y venosas y cuidando de no dañarlo.

Cada órgano se lava con agua y se seca en un papel absorbente. Luego se coloca en tubos previamente pesados.

La carcaza se coloca en una bolsa de plástico previa extirpación de la cola, que se mide separadamente. Los residuos generados por el animal en el tiempo de espera también se miden.

Cada uno de los órganos extraídos, además de muestras de orina, sangre y carcaza son medidos en una cámara de ionización con corrección de geometría.

La dosis administrada se estima por la suma de las actividades de todos los órganos por separado, orina, sangre y carcaza.

Cuando se trabaja con ratas macho y se hace la administración por vía del pene, se debe medir éste para determinar la actividad retenida en el lugar de la administración. Además es conveniente efectuar la extracción de sangre por punción cardíaca.

## CAPITULO 15

TABLA 15.1

CONSTANTES DE CONVERSION1. Temperatura

° Celsius	=	(°F-32) 5/9
° Farenheit	=	9/5 °C + 32

2. Masa

1 kilogramo	=	2,2	libras
1 gramo	=	15,4	granos
1 libra	=	0,454	kilogramos
1 grano	=	0.065	gramos
1 onza	=	28,35	gramos

3. Longitud

1 pulgada	=	2,54	centímetro
1 centímetro	=	0,3937	pulgadas
1 pie	=	0,3048	metros

4. Volumen

1 galón americano	=	3.785	litros
1 galón imperial	=	0.546	litro
1 litro	=	0.264	galón americano

5. Presión

1 atmósfera	=	14.7	psi
-------------	---	------	-----

6. Actividad

1 becquerel	=	1.00	$\times 10^0$	desintegraciones/s
1 becquerel	=	2,7027	$\times 10^{-11}$	Ci
1 curie	=	3.7	$\times 10^{10}$	Bq
1 roentgen	=	2.58	$\times 10^{-4}$	C/kg.
1 gray	=	1.00	$\times 10^0$	J/kg. (dosis absorbida)
1 rad	=	1.00	$\times 10^{-2}$	Gy
1 sievert	=	1.00	$\times 10^2$	rems
1 sievert	=	1.00	$\times 10^0$	J/kg. (dosis equivalente)

7. Energía

1 caloría	=	4.184	$\times 10^0$	J
1 electron volt	=	1.602	$\times 10^{-19}$	J
1 MeV	=	160,20	fJ	
1 erg	=	1,00	$\times 10^{-7}$	J

8. Prefijos

d	deci	:	$10^{-1}$	da	deca	:	$10^1$
c	centi	:	$10^{-2}$	h	hecta	:	$10^2$
m	mili	:	$10^{-3}$	k	kilo	:	$10^3$
$\mu$	micro	:	$10^{-6}$	M	mega	:	$10^6$
n	nano	:	$10^{-9}$	G	giga	:	$10^9$
p	pico	:	$10^{-12}$	T	tera	:	$10^{12}$
f	femto	:	$10^{-15}$	P	peta	:	$10^{15}$
a	atto	:	$10^{-18}$	E	exa	:	$10^{18}$

TABLA 15.2

TABLA DE CONVERSION

Ci	GBq
mCi	MBq
$\mu$ Ci	kBq
0,1	3,7
0,2	7,4
0,3	11,1
0,4	14,8
0,5	18,5
0,7	25,9
1,0	37,0
1,2	44,4
1,4	51,8
1,6	59,2
1,8	66,6
2,0	74,0
2,5	92,5
3,0	111,0
4,0	148,0
5,0	185,0
6,0	222,0
7,0	259,0
8,0	296,0
9,0	333,0
10,0	370,0
15,0	555,0
20,0	740,0
25,0	925,0
30,0	1.110,0
40,0	1.480,0
50,0	1.850,0
75,0	2.775,0
100,0	3.700,0
150,0	5.550,0
200,0	7.400,0
250,0	9.250,0
300,0	11.100,0
400,0	14.800,0
500,0	18.500,0
750,0	27.750,0
1.000,0	37.000,0

$$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq} = 37 \text{ GBq}$$

$$1 \text{ mCi} = 3.7 \times 10^7 \text{ Bq} = 37 \text{ MBq}$$

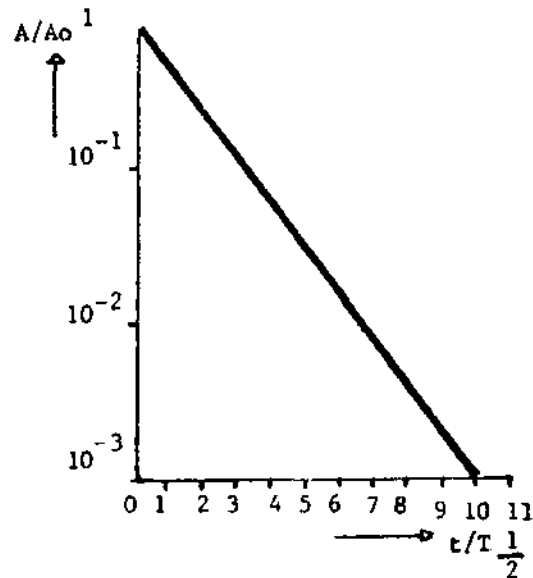
$$1 \mu\text{Ci} = 3.7 \times 10^4 \text{ Bq} = 37 \text{ kBq}$$

TABLA 15.3

## CONSTANTES FISICAS

Radionucleido	Decaimiento	Producto	Periodo de Semidesintegración	Energía del fotón (keV)	Abundancia (% gamma)
<sup>51</sup> Cr	CE	<sup>51</sup> V	27,70 d	320,10	9,8
<sup>57</sup> Co	CE	<sup>57</sup> Fe	270,00 d	122,07 136,43 14,41	85,6 10,6 9,5
<sup>67</sup> Ga	CE	<sup>67</sup> Zn	3,30 d	93,31 184,60 300,20 393,60	37,8 20,4 10,0 4,1
<sup>75</sup> Se	CE	<sup>75</sup> As	120,40 d	264,50 135,90 279,50	58,5 58,0 25,0
<sup>99m</sup> Tc	gamma	<sup>99</sup> Tc	6,03 h	121,10 140,51	16,5 85,0
<sup>111</sup> In	CE	<sup>111</sup> Cd	2,80 d	245,35 171,29	94,0 91,0
<sup>113m</sup> In	gamma	<sup>113n</sup> In	1,65 h	391,71	64,1
<sup>123</sup> I	CE	<sup>123</sup> Te	13,30 h	159,10 (Te Rx)	83,0
<sup>125</sup> I	CE	<sup>125</sup> Te	60,14 d	35,46 (Te Rx)	6,7
<sup>131</sup> I	beta(336,606 KeV) gamma	<sup>131</sup> Xe	8,06 d	364,49 636,90 284,31 80,16 63,50	82,4 6,9 5,8 2,4 45,0
<sup>169</sup> Yb	CE	<sup>169</sup> Tm	32,00 d	197,80 177,00 130,70 77,35	40,0 22,0 11,0 19,5
<sup>197</sup> Hg	CE	<sup>197</sup> Au	64,10 h	411,80	95,0
<sup>198</sup> Au	beta(961,290 KeV)	<sup>198</sup> Hg	2,70 d	167,43 (Hg Rx)	8,8
<sup>201</sup> Tl	CE	<sup>201</sup> Hg	3,10 d		

## 15.1

CALCULO DE DESINTEGRACION DE UN RADIONUCLEIDO

En el gráfico se representa  $A/A_0$  en función de  $t/T_{1/2}$  donde:

- $A_0$  : Actividad inicial del radionucleído  
 $A$  : Actividad del radionucleído después de un tiempo  $t$   
 $t$  : Tiempo transcurrido  
 $T_{1/2}$  : Período de semidesintegración del radionucleído.

Ejemplo:

¿Cuál es la actividad de una muestra de 111 MBq (3 mCi) de  $^{32}\text{P}$  después de 50 días ?

- $A_0$  : 111 MBq (3 mCi)  
 $t$  : 50 días  
 $T_{1/2}$  : 14,3 días  
 $t/T_{1/2}$  : 3,5

Se busca en el eje de las abscisas el valor 3,5 y se lee en el eje de las ordenadas el correspondiente valor de  $A/A_0$ , en este caso igual a 0,09. Luego:

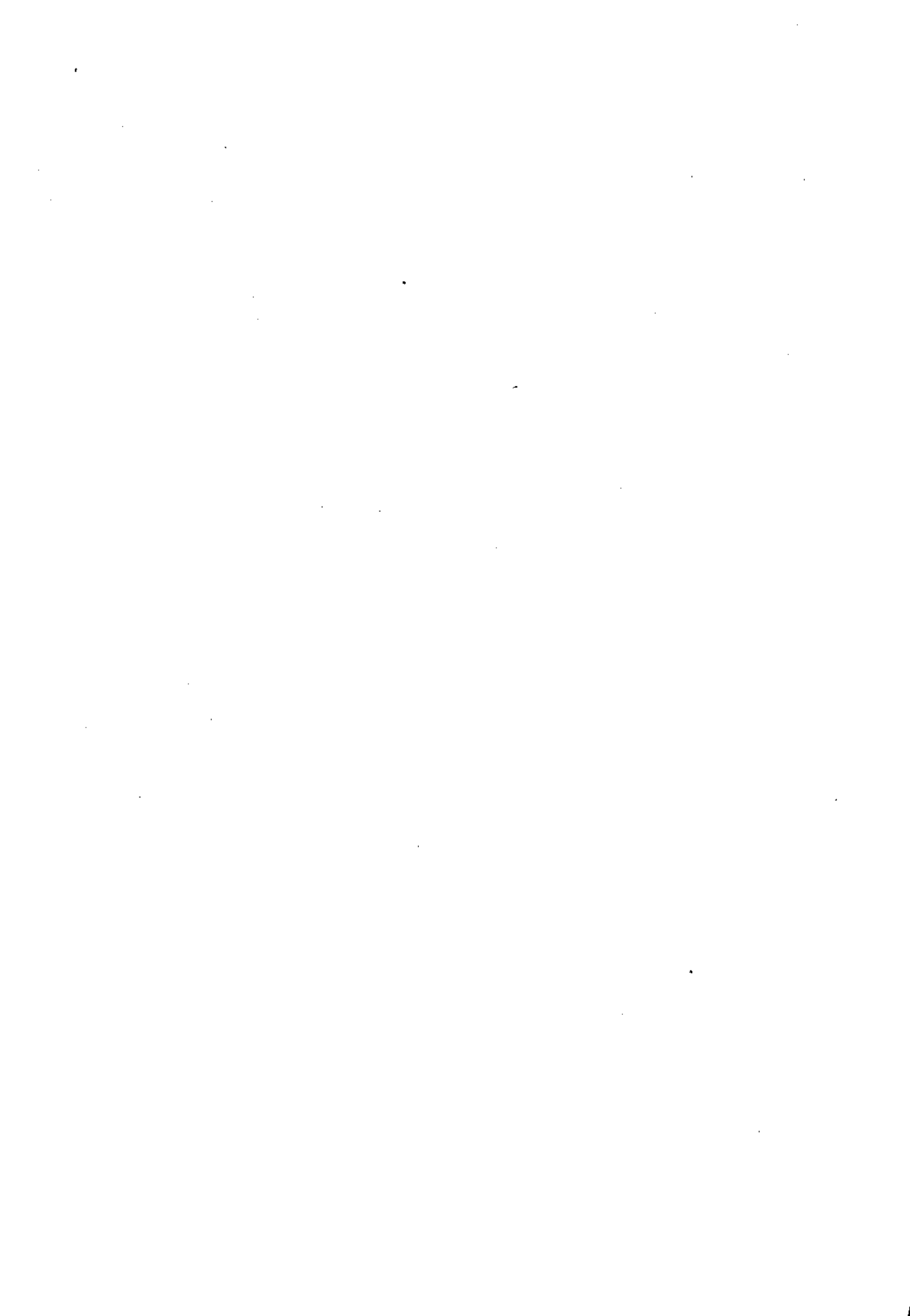
- $A$  :  $0,09 \times A_0$   
 $A$  : 9,99 MBq (0,27 mCi)

TABLA 15.4

SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES (S.I.)

(Abreviaturas)

A°	:	amstrong
atm	:	atmósfera
bar	:	bar
b	:	barn
Bq	:	becquerel
C	:	coulomb
Ci	:	curie
°K	:	grado kelvin
°C	:	grado centígrado (Celsius)
eV	:	electrón voltio
F	:	faraday
g	:	gramo
Gy	:	gray
m	:	metro
J	:	joule
l	:	litro
kg	:	kilogramo
d	:	día
h	:	hora
min	:	minuto
s	:	segundo
rad	:	rad
R	:	roentgen
Sv	:	sievert
u	:	unidad de masa atómica
V	:	voltio
W	:	vatio



## CAPITULO 16

Referencias Bibliográficas

- 1- A Handbook of Radioactivity Measurements Procedures, ICRP, Report #58, 1978.
- 2- Alvarez, J.; Cortés, F.: On the evaluation of stable indium in generator eluates. Radiochem. Radionucl. Letters 28: 123-128, 1977.
- 3- Alvarez, J.; Cortés, F.; Pérez, T.: Rapid estimation of technetium in  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  generators. J. Radioanal. Chem. 52: 471-475, 1979.
- 4- Byk-Mallinckrodt Chemische Producte GmbH: Indium-113m in Nuclear Medicine. Frankfurt/Main, 1972.
- 5- Caro, R.A.; Nicolini, I.O.; Radicella, R.-Determinación espectrofotométrica de la concentración de coloides de oro. Inf. CNEA N°200, Buenos Aires, 1967.
- 6- Caro, R.A.; Ciscato, V.A. y Piccini, Z.F.: La Metodología de Radioisótopos en el Laboratorio Moderno. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1974.
- 7- Castagnino, J.M.: Electroforesis. Eudeba, Buenos Aires, 1968.
- 8- Castiglia, S.G.; Sgarez, A.F. de; Mitta, A.: Control de Calidad de Radiofármacos usados en Medicina Nuclear. Revista de Biología y Medicina Nuclear, XII, 18, 1980.
- 9- CEA, CEN, SORIN.: Conseils pour l'élution sous vide des générateurs steriles d'indium-113m. Saclay, Feb. 1970.
- 10- Chase, G.D. and Rabinowitz, J.L.: Principles of Radioisotopes Methodology, Burgess Publishing Co., Minneapolis, 1968.
- 11- Cloutier, R.J., Coffey, J.L.; Snyder, W.S. and Watson, E.E.: Proceeding of a Conference Held at Oak Ridge, 1978.
- 12- Consultant's Meeting on: Chemistry and Biochemistry of Radiopharmaceuticals. IAEA. Viena, Austria, 1975.
- 13- Connors, K.A.; Amidon, G.L. and Wemnon, L.: Chemical Stability of Pharmaceuticals. A Handbook for Pharmacist, John Wiley and Sons Inc., 1979.
- 14- Control de Calidad de Radiofármacos. Centro de Investigaciones Nucleares de Uruguay. CINU, 1981.
- 15- Control de Calidad de Radiofármacos. Instituto Peruano de Energía Nuclear, IPEN, 1981.
- 16- Davis, R. and Adams, F.: Gamma Ray Energies of Radionuclides Formed by Neutron Capture Determined by Ge(Li) Spectrometry, Radiochem. Acta, 10, 1968.

- 17- De Land, F.N. and Wagner, H.N.: Early Detection of Bacterial Growth with Carbon- 14 Labelled Glucosa, Radiology, 92, 154, 1969.
- 18- Enciclopedia of Science and Tecnology. Mc Graw-Hill Inc., 3 y 12, 1977.
- 19- Erdtmann G.; Soyka, W.; Die y Linien der Radionuklides, Band 2, Als Manuskript Gedruckt. Jülich, Deutschland, 1974.
- 20- Especificaciones y Normas de Radiofármacos-Publicación Conjunta JEN(España) y CNEA (R.Argentina), 1972.
- 21- Farmacopea Nacional Argentina, Suplemento 1981.
- 22- Feigl, F. and Anger, V.: Spot Test in Inorganic Analysis Elsevier Publishing Co., VI.Ed., 1972.
- 23- Frier M. and Hesslewood S.R.: Quality Assurance of Radio pharmaceuticals. A Guide to Hospital Practice, Ed.Frier M., 1980.
- 24- García, E. y Mitta, A.: Guía de Trabajos Prácticos de Agen tes de Radiodiagnóstico, 1978.
- 25- Heindel, N.D.; Burns, H.D.; Honda, T. and Brady, L.W.: The Chemistry of Radiopharmaceuticals, Masson Publishing Inc., 1977.
- 26- Heyman, S.; Toxicity and Safety Factor Associated with Lung Perfusion Studies with Radiolabelled Particles. J.Nucl.Med., 20, 1098-1099, 1979.
- 27- IAEA Report MC-64 of a Consultants' Meeting on chemistry an Biochemistry of Radiopharmaceuticals. Vienna, 15-17 Dec., 1975.
- 28- Johnson, E.L.; Stevenson, R.: Basic Liquid Chromatography, Varian Associates Inc., 1978.
- 29- Kerieckes, J.G. and Corey, K.R.: Biophysical Aspects of the Medical Use of Technetium-99m, American Association of Physicists in Medicine, 1976.
- 30- Knez, Y.; Nuñez, O; Montrasi, C.; Stohr, E.: Control de Cali dad de Generadores de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  y  $^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$ . Actas de la VIII Reunión Científica de la Asociación de Tecnolo gía Nuclear, 1979.
- 31- Kristensen, K.: The Quality of Radiopharmaceuticals. A Re view of Current Problem. XIII International Annual Meet ing, Vol II, Society of Nuclear Medicine, Denmark, 1975.
- 32- Kristensen, K.: Preparation and Control of Radiopharmaceu ticals in Hospitals. Technical Report Series-IAEA Nr.194, Vienna, 1979.

- 33- Kruger, P.: Principles of Activation Analysis. John Wiley and Sons Inc., 1971.
- 34- Laboratory Manual for Nuclear Medicine Technologists Ed. Levit, N. Jordan, W. and Rhodes B. University of New Mexico, College of Pharmacy, 1980.
- 35- Lathrop, K.A. and Harper, P.V.: Quantification of  $^{99m}\text{Tc}$  Localization in Stomach and Intestine after Intravenous Administration of  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$  in Humans. J.Nucl.Med. Technol., 9, 332-333, 1968.
- 36- Lederer, C.M. and Shirley, V.S.: Table of Isotopes, VII Ed. John Wiley and Sons Inc. 1978.
- 37- Levine, G.; Mazzetty, C. and Mahli, B.: A Methodology for Preparing Pediatric Doses of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA for Pulmonary Perfusion Studies, J.Nucl.Med. 22, 94-96, 1980.
- 38- Levine, G. and Malhi, B.: Theoretical Considerations in the Preparation of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA for Pulmonary Perfusion Studies, J.Nucl.Med. Technol., 9, 37-39, 1981.
- 39- Manual de Controles Radiofarmacéuticos. Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear, 1980.
- 40- Manual de Controles Radiofarmacéuticos. Comisión Chilena de Energía Nuclear. CChEN, 1981.
- 41- Medical Research Council. Cyclotron Unit. Hammersmith Hospital London W120HS. Western General Hospital. Edinburgh EH4-2XU.
- 42- Murata, H.: Sensitivity of the Limulus Test and Inhibitory Factors in the Radiopharmaceuticals, J.Nucl.Med., 17, 1088-1092, 1972.
- 43- Nass H.W.: New Mo-99 nuclear decay data. J.Nucl.Med. 19: 1365, 1978.
- 44- Noto, M. y Mitta, A.E.A.: Control de Calidad de los Radiofarmacos. Acta Biol.Clin.Lat., XIII, 69, 1979.
- 45- On the Nature of Technetium Compounds. A Semiquantitative Biological Model System to Assay  $^{99m}\text{Tc}$ -Complexes/Radiopharmaceuticals, Eur.J.Nucl.Med., 6, 121-129, 1981.
- 46- Physician's Desk Reference for Radiology and Nuclear Medicine, Ed. Freedman, L.M. and Blaufox M.D., 1976/77.
- 47- Ponto, J. J.Nucl.Med. Technol. 9, 40-41, 1981.
- 48- Radiochemical Purity of Radiopharmaceuticals Using Gelman Sephrachrom (ITLC) Chromatography, Technical Bulletin, 32, 1977.

- 49- Radioisotopes Production and Quality Control, IAEA Technical Report Serie #128, Viena, Austria, 1974.
- 50- Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds, IAEA. STI/PUB/344 Vol. II, 1973.
- 51- Rey, A.; Társila; Murphy, A. Normas de Calidad en la preparación de los Radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$ : Detección de Pirógenos por LAL.
- 52- Rhodes, B.A.; Quality Control in Nuclear Medicine. The C.V. Mosby Co., St. Louis, 1977.
- 53- Rhodes, B.A.; Basics of Radiopharmacy. The C.V. Mosby Co. St. Louis, 1978.
- 54- Richard, P.: The Technetium Generator. Brookhaven National Laboratory Report #9032, 1965.
- 55- Rocha, A.F.G. y Harbert, J.C. Medicina Nuclear: Bases Guanabara-Koogan S.A., 1979.
- 56- Rodríguez Pasques, R.H.: Introducción a la Tecnología Nuclear. Eudeba, Buenos Aires, 1978.
- 57- Salas, G.N.B de; Arciprete, A.; Mitta, A.E.A. Preparación de Generadores de  $^{113}\text{Sn}/^{113m}\text{In}$  en la CNEA de la República Argentina.
- 58- Servián, J.L.: Production of Radionuclides and Labelled Compounds From Accelerators. Int. J. Appl. Rad. and Isot. 26, 763, 1975.
- 59- Servián, J.: Quality Control of Radiopharmaceuticals. Report of an International Atomic Energy Agency Meeting, Int. J. of Appl. Rad. and Isotop. 28, 653, 1977.
- 60- Siegbahn, K.; Alpha, Beta and Gamma Ray Spectroscopy, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1966.
- 61- Snyder, L.R. and Kirkland, J.J.: Introduction to Modern Liquid Chromatography, John Wiley and Sons Inc., 1979.
- 62- Spencer, R. Radiopharmaceuticals: Structure Activity Relationship. Ed. Grune and Stratton, 1981.
- 63- Subramanian, Gopal: Radiopharmaceuticals. Society of Nuclear Medicine, New York, 1975.
- 64- Subramanian, G.: Preparation and Quality Control of Radiopharmaceuticals, Division of Nuclear Medicine, Dept. of Radiology, Upstate Medical Center, Syracuse, New York, 1978.
- 65- Tewson, J.J. and Welch, M.J.: Terminology Concerning Specific Activity of Radiopharmaceuticals, J. Nucl. Med. 22, 392, 1981.

- 66- Thakur, M.L.: Gallium-67 and Indium-111 Radiopharmaceuticals, J. Appl. Rad. and Isot. 28, 183, 1977.
- 67- The United States Pharmacopeia, XX Edition, 1980.
- 68- Tomicic, M.: Separation of  $^{99m}\text{Tc}$  from  $^{99m}\text{MoO}_3$ . A high performance sublimation Generator. CChEN, RISO-M-1973, Denmark, 1977.
- 69- Travesi, A.: Análisis por Activación Neutrónica. Ed. Junta de Energía Nuclear de España, 1975.
- 70- Tubis, M. and Wolf, W. : Radiopharmacy, John Wiley and Sons Inc., 1976.
- 71- Wagner, H. : Principles of Nuclear Medicine. Ed. Saunder W.B. Co. 1968.
- 72- Wolf, N.P.; Christman, D.R.; Fowler, J.B. and Lambrecht, R.M.: Synthesis of Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds Using Short-Lived Isotopes, Chemistry Department, Brookhaven National Laboratory, Report.
- 73- Wolf, A.P. and Fowler, J.S.: Radiopharmaceuticals II. 2nd International Symposium on Radiopharmaceuticals. Seattle Washington, Society of Nuclear Medicine, New York, 1979.
- 74- Yost, R.W.; Ettore, L.S.; Conlon, R.D.: Introducción a la Cromatografía Líquida Práctica, Perkin Elmer Co., 1980.
- 75- Zweig, G. and Sherma, J. : CRC Handbook of Chromatography The Chemical Rubber Co., 2, 1977.

