

03.76.05

| | |
|------------------------|------|
| C. N. E. A. Biblioteca | |
| ARCHIVO PUBLICACIONES | |
| Nº 1 | 1976 |

Normas para la preparación y control de radiofármacos de ^{99m}Tc *

A. H. F. DE SUÁREZ; S. G. DE CASTIGLIA; M. G. DE PALMUCCI; M. MORA;²
T. SAUCEDO;¹ B. GALIMBERTI¹ y A. E. A. MITTA

RADIOQUÍMICA

(Trabajo original)

Normas para la preparación y control de radiofármacos de ^{99m}Tc *

A. H. F. DE SUÁREZ; S. G. DE CASTIGLIA; M. G. DE PALMUCCI; M. MORA;¹
F. SAUCEDO;¹ B. GALIMBERTI¹ y A. E. A. MITTA

* Trabajo realizado en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas José de San Martín.

¹ Becarios de Colombia, Paraguay y Argentina.

Resumen

Se presenta una recopilación de los diferentes métodos utilizados para la preparación de radiofármacos, con ^{99m}Tc , en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas José de San Martín. La mayoría de estos métodos fueron tomados de la literatura existente (ver referencias). Respecto a los métodos de control, algunos de los cuales son fruto de nuestra propia experiencia, se trató de utilizar aquellos que brindaran resultados en forma rápida y sencilla. Además hemos agregado un método de concentración de ^{99m}Tc , del eluido de generadores agotados, que creemos de gran utilidad, para trabajar con la actividad requerida en un pequeño volumen. Estos métodos, sin duda, han de ser modificados en un futuro, o serán reemplazados por otros y quizás nuevos radionuclidos desplazarán al ^{99m}Tc , aunque por el momento sigue siendo el de preferencia para la centellografía de distintos órganos.

Summary

Different methods used for the preparation of radiopharmaceuticals with Technetium 99 m were reviewed and assayed at The Nuclear Medicine Center of the "Hospital de Clínicas José de San Martín". Most of the methods tried were selected from published papers although fast control methods based in our experience were also developed.

Cantidad química de Tecnecio 99m en Soluciones de Tecnecio 99m

10 mCi de Tecnecio 99m dan:

$10 \times 3,7 \times 10^7$ desintegraciones por segundo

$$A = \lambda \cdot N : N = \frac{A}{\lambda} = \frac{A}{\frac{0,693}{T/2}}$$

$$N = 10 \times 3,7 \times 10^7 \times 6 \times 60 \times 60 \times 1,443$$

$$N = 1,153 \times 10^{13}$$

Como este radionuclido está libre de portador en el tiempo que se lo separa del ^{99m}Mo , el número de átomos puede calcularse a partir del número de Avogadro ($6,06 \times 10^{23}$ átomos) por el peso atómico en gramos (p. ej. 99 gramos para ^{99m}Tc).

ACTA BIOQUÍMICA CLÍNICA LATINOAMERICANA, Vol. X, N° 1, 53-62, 1976:
Incorporada al Chemical Abstract Service. Código bibliográfico: **BOCLAW**.

10 mCi de ^{99m}Tc = 1,153 × 10¹³ átomos

$$\frac{1,153 \times 10^{13} \times 99}{6,06 \times 10^{23}} = 1,9 \text{ nanogramos de } ^{99m}\text{Tc.}$$

Cuando esta cantidad de ^{99m}Tc decae completamente a ⁹⁹Tc; 1,9 nanogramos representan

$$\frac{1,153 \times 10^{13}}{2,5 \times 10^5 \times 366 \times 24 \times 60 \times 60 \times 1,443} = 1,023 \text{ dps o}$$

$$\frac{1,013}{3,7 \times 10^4} = 2,74 \times 10^{-5} \mu\text{Ci de } ^{99}\text{Tc}$$

Resumiendo:

$$\begin{aligned} 10 \text{ mCi de } ^{99m}\text{Tc} &= 1,9 \text{ nanogramos de } ^{99m}\text{Tc} \\ &= 2,74 \times 10^{-5} \mu\text{Ci de } ^{99}\text{Tc} \end{aligned}$$

COLUMNA DE MOLIBDENO

Tecnecio 99m (Vida media: 6.04 horas. Emisor γ 140 Kev)

A partir de una columna de ⁹⁹Mo, cuya vida media es de 67 horas, por elución con solución fisiológica, se obtiene tecnecio 99m como ^{99m}Tc O₄Na.

El Molibdeno 99 se encuentra absorbido en alúmina o sílice, contenida/o en una columna de vidrio o plástico, con sus extremos cerrados por tapones tipo penicilina, estéril y protegida por plomo a su alrededor.

Por decaimiento β negativo el ^{99m}Mo da ^{99m}Tc y después de eluida la columna, se necesitan 23 h para establecer el equilibrio radiactivo. Si se eluyera la columna a las 6 h, el rendimiento será 50 %.

Ensayo químico rápido para determinar la presencia de ⁹⁹Mo en el eluato de TC 99m

El contenido de ⁹⁹Mo en el eluato de ^{99m}Tc es normalmente menor de 0,001 % de la actividad de ^{99m}Tc. Cada día conviene hacer un ensayo que asegure esto. La reacción que se hace se basa en que el molibdeno reacciona en medio ácido con el etilxantato de potasio, para formar un complejo que tiene un color que va del rosado al violeta profundo, de acuerdo con la concentración.

Técnica: A 1 ml del eluato de ^{99m}Tc se añaden unas gotas de ácido clorhídrico 2N y algunos miligramos de etilxantato de potasio, la aparición de un color rosado indica la presencia de molibdeno en el eluato; 2 μg Mo/ml dará alguna coloración. Si esto se observa, la relación ⁹⁹Mo/^{99m}Tc deberá ser controlada radiométricamente, para verificar que está debajo de 0,1 %.

DECAIMIENTO DEL Mo 99 (T 1/2: 67 horas)

| | | | | | | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Días | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Factor | 0,78 | 0,61 | 0,48 | 0,37 | 0,29 | 0,23 | 0,18 | 0,14 | 0,11 | 0,9 |

DECAIMIENTO DEL Tc 88m (T 1/2: 6 horas)

| | | | | | | | | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Horas | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 | 2.5 | 3.0 | 3.5 | 4.0 | 4.5 | 5.0 | 5.5 | 6.0 |
| Factor | 0,94 | 0,89 | 0,84 | 0,79 | 0,75 | 0,71 | 0,67 | 0,63 | 0,60 | 0,56 | 0,53 | 0,50 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Horas | 6.5 | 7.0 | 7.5 | 8.0 | 8.5 | 9.0 | 9.5 | 10 | 10.5 | 11 | 11.5 | 12.0 |
| Factor | 0,47 | 0,44 | 0,42 | 0,40 | 0,38 | 0,36 | 0,34 | 0,32 | 0,30 | 0,28 | 0,27 | 0,25 |

BIBLIOGRAFIA

1. RICHARDS, P., B. N. L. 13564, Brookhaven N. L.
2. RICHARDS, P., *Radioactive Pharmaceuticals* Editor G. A. Andrews y col., U. S. Atomic Energy Commission, cap. 17, 323, 1966.

PERTECNETATO DE SODIO-TECNECIO

99m (^{99m}TcO₄Na)₊

Inyectado por vía endovenosa, se utiliza para centellografía de cerebro (5-15 mCi), tiroides (1 mCi), glándulas salivares (2 mCi) y gamma angiografía (10-20 mCi).

También puede utilizarse para preparar los diferentes radiofármacos.

PREPARACIÓN

El eluido del generador se recibe directamente en un frasco tipo penicilina, estéril. También puede utilizarse pertecnetato de sodio ^{99m}Tc obtenido por extracción con metiletilcetona producido por CNEA.

CONTROL

Ascendente

Soporte: Whatman N° 1
 Solvente: ClNa 0,9 % o H₂O
 Tiempo de corrida: 20 min
 Rf: ^{99m}TcO₄⁻: 1,0

Descendente

Soporte: Whatman N° 1
 Solvente: Metanol H₂O (4:1)
 Tiempo de corrida: 20 min.
 Rf: ^{99m}TcO₄⁻: 0,6

BIBLIOGRAFIA

1. MCAFEE, J. G.; FUEGER, C. F.; STERN, H. S.; WAGNER, H. N. Jr. y MIGITA, T., *J. Nucl. Med.*, 5, 811, 1964.
2. WITCOFSKI, R.; MAYNARD, D. y MERCHANT, I., *J. Nucl. Med.*, 6, 121, 1965.
3. MITTA, A. E. A.; ÁLVAREZ, J. y RABAN, P., *Int. J. Appl. Rad. and Isot.*, 22, 223, 1971.
4. CASTIGLIA, S. G. de y col., *Informe N° 327*, CNEA, 1972.
5. *Farmacopea Británica*, 437, 1973.
6. KARPELES, A. y RIVERO, M., *Informe N° 351*, CNEA, 1973.

SULFURO DE TECNECIO 99m

(S^{99m}Tc₂)

Se utiliza para centellografía hepática, hazo y médula ósea.

Se inyectan 5-10 mCi por vía endovenosa.

PREPARACIÓN

Se toman 4 ml de pertecnetato de sodio ^{99m}Tc y se colocan en un frasco de 15 ml, estéril, tipo penicilina. Si el vo-

lumen no fuera suficiente, se completa con ClNa 0,9 %. Luego se añaden 0,2 ml de tiosulfato de sodio (8 mg/0,2 ml); 1,25 ml de manitol; y 0,5 ml de ácido clorhídrico 0,3 N.

Inmediatamente después de añadido el ácido, se hierve durante 4,5 min. Una vez enfriado bajo chorro de agua, se añaden 2,5 ml de solución reguladora de fosfatos pH 6,8. El pH final es de 5,8.

CONTROL

Soporte: Whatman N° 1
 Solvente: ClNa 0,9 % o agua
 Tiempo de corrida: 20 min
 Rf: ^{99m}TcO₄⁻: 1,0
 Rf: ^{99m}TcS₂: 0,0

ITLC (Gelman SG)

Solvente: MEC
 Tiempo de corrida: 5 min
 Rf: ^{99m}TcO₄⁻: 1,0
 Rf: ^{99m}TcS₂: 0,0

BIBLIOGRAFIA

1. PATTON, D. P.; GARCÍA, E. N. y WEBBER, M. M., *Am. J. Reontgenol.*, 97, 880, 1966.
2. BENNETT, D. J., *Comunicación Personal*, 1969.
3. HUNTER, W. W. Jr., *J. Nucl. Med.*, 10, 607, 1969.
4. WAGNER, N. N. Jr., *Principles of Nuclear Med.*, 854, 1968.
5. GUNES, N. E. y RICHARDS, L., *J. Nucl. Med.*, 11, 175, 1970.
6. QUINN, K., *III Comunicación Personal*, 1969.
7. HARPER, P. V.; LATHROP, P. V. y GOTTSCHALK, A., *Rad. Pharm.*, Ed. Andrews y col., U. S. A. E. C., Oak Ridge, 343, 1966.
8. SAMUELS, L. D. y HIPPLE, T. H., *J. Nucl. Med.*, 11, 4, 182, 1970.
9. MITTA, A. E. A.; ÁLVAREZ, J. y RABAN, P., *Informe N° 265*, CNEA, 1970.
10. MITTA, A. E. A.; ÁLVAREZ, J. y RABAN, P., *J. Appl. Rad. Isot.*, 22, 223, 1971.
11. CASTIGLIA, S. G. de y col., *Informe N° 327*, CNEA, 1972.
12. STERN, H. S.; MCAFEE, J. C. y SUBRAMINIAN, G., *J. Nucl. Med.*, 7, 665, 1966.
13. YEH, S. H.; DELAHAY, J. E. y KRIS, J. P., *Int. J. Appl. Rad. Isot.*, 19, 885, 1968.

14. BLUM, A., *J. Nucl. Med.*, **8**, 692, 1968.
15. JOHNSON, A. E. y GOLLAN, F., *J. Nucl. Med.*, **11**, 564, 1970.
16. ASARD, P. E. y BOIS-SVENSSON, I., *Acta Rad.*, **11**, 240, 1972.
17. GULLESPIE, P. J. y ALEXANDER, J. L., *British J. Rad.*, **46**, 729, 1973.
18. DEUTSCH, M. E.; REDMOND, M. L. y HEAD, L. M., *Radiopharm and Labelled Compounds*, OIEA-AMS, Viena, 189, 1973.
19. CIFKA, J. y VESEL, P., *Radiopharm and Labelled Compounds*, OIEA-OMS, Viena, 53, 1973.

FITATO DE SODIO (Sn) ^{99m}Tc TECNECIO 99m

Se utiliza para centellografía de hígado y bazo. Se inyectan 1-8 mCi por vía endovenosa.

PREPARACIÓN

Se colocan en frasco tipo penicilina 20 mg de fitato de sodio y 2 mg de cloruro estannoso ($\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$); se añade 3-7 ml de pertecnetato de sodio y se esteriliza por milliporo 0,22 μ .

CONTROL

ITLC (Gelman SG)

Solvente: Metanol 85 %

Tiempo de corrida: 8 min

Rf: ^{99m}TcO₄⁻: 1,0

Rf: Fitato: 0,0

ITLC (Gelman SG)

Solvente: Metiletilcetona

Tiempo de corrida: 4 min

Rf: ^{99m}TcO₄⁻: 1,0

Rf: Fitato: 0,0

BIBLIOGRAFIA

1. SUBRAMANIAN, G. y col., *J. Nucl. Med.*, **14**, 459, 1973.
2. CASTIGLIA, S. G. y MITTA, A. E. A., *Comunicación Personal*, 1974.

GLUCOHEPTONATO (Sn) ^{99m}Tc TECNECIO 99m

Se utiliza para imagen de riñón y estudios de perfusión. Por vía endovenosa 10-15 mCi.

PREPARACIÓN

De acuerdo a las indicaciones de New England:

Sodio glucoheptonato: 200 mg

Cloruro de estaño: 0,1 mg

3-7 ml ^{99m}TcO₄Na

CONTROL (1)

ITLC (Gelman SG)

Solvente: MEC metiletilcetona

Tiempo de corrida: 5 min

Rf G: 0,0

Rf ^{99m}TcO₄⁻: 1,0

ITLC (Gelman SG)

Solvente: agua

Tiempo de corrida: 5 min

Rf G: 1,0

Rf ^{99m}TcO₄⁻: 1,0

Rf ^{99m}TcO: 1,0

BIBLIOGRAFIA

1. CASTIGLIA, S. G. de y MITTA, A. E. A., *Comunicación Personal*.

PIROFOSFATO DE SODIO (Sn) ^{99m}Tc

Se utiliza para centellografía ósea. Se inyectan por vía endovenosa 5 mCi por paciente.

PREPARACIÓN

Solución A: 13 mg de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se disuelven en 0,3 ml de ClH concentrado. Se lleva a 10 ml con agua destilada, se burbujea nitrógeno durante unos minutos.

Solución B: 1 g de pirofosfato de sodio ($\text{P}_2\text{O}_5 \cdot \text{Na}_2 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$) se disuelven en 20 ml de agua destilada. Se burbujea nitrógeno durante unos minutos.

Se mezcla una parte de la solución (A) con 2 partes de la solución (B). Filtrar por milliporo de 0,22 μ , pH 6-6,5. Se toman 3 ml de la solución estéril y se le añaden de 15-20 mCi de pertecnetato ^{99m}Tc.

CONTROL

ITLC (Gelman SG)

Solvente: MEC

Tiempo de corrida: 5 min

Rf Pirof.: 0,0

Rf ^{99m}TcO₄⁻: 0,9-1,0

ITLC (Gelman SG)

Solvente: agua

Tiempo de corrida: 5 min

Rf coloide: 0,0

Rf pirof.: 0,6

Rf ^{99m}TcO₄⁻: 0,0

BIBLIOGRAFIA

1. HEGESIPPE, M.; BEYDON, J.; BARDY, A. y PANNECIERE, C., *J. Nucl. Biol. and Med.*, **17**, 93, 1973.
2. NOTO, M.; CASTIGLIA, S. G. de; PALCOS, M. C. y MITTA, A. E. A., *Informe Nº 378*, CNEA.
3. HEGESIPPE, M.; BEYDON, J.; BARDY, A. y PANNECIERE, C., *Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds*, IAEA, Viena, Vol. 1, 109, 1973.
4. HOSAIN, P., *British J. Rad.*, **46**, 724, 1973.

^{99m}Tc - MACROAGREGADOS

Se utilizan en centellografía pulmonar. Se inyectan 1-3 mCi por vía endovenosa.

PREPARACIÓN

A 0,2 ml de solución de $\text{SO}_4\text{Fe} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,5 g en 30 ml de ClH 0,1 N) colocados en un frasco estéril con agitador mag-

nético en su interior, se le agregan 4 ml de solución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ y 1,4-1,6 ml de HONa 0,05 N. El álcali se agrega lentamente y agitando, observándose la aparición de un precipitado de color verde oscuro. El pH es de 7-7,4. Luego se añaden 2 ml de solución de manitol al 25 %.

Con el agregado de cada reactivo se aconseja extraer todo el aire posible del interior del frasco para evitar la oxidación del ión ferroso.

CONTROL

ITLC (Gelman SG)
Solvente: CINA 0,9 % o agua
Tiempo de corrida: 3 min
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0
Rf M.A. ^{99m}Tc : 0,0
Whatman N° 1
Solvente: agua
Tiempo de corrida: 15 min
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0
Rf M.A. ^{99m}Tc : 0,0

BIBLIOGRAFÍA

1. YANO, Y.; McRAE, J.; HOMBO, D. S. y ANGER, H. O., *J. Nucl. Med.*, **10**, N° 11, 683', 1969.
2. CRAGIN, M. D.; WEBBER, M. M.; VICTERY, W. K. y PINTANRO, D., *J. Nucl. Med.*, N° 10, 621, 1969.
3. BRUNO, F.; BROOKERMAN, V. A.; ARBORELIUS, M. y WILLIAMS, C. M., *J. Nucl. Med.*, **11**, N° 3, 134, 1969.
4. SUÁREZ, A. F. de; CASTIGLIA, S. G. de y MITTA, A. E. A., *Comunicación Personal, Informe N° 285*, CNEA, 1970.
5. BOYD, R. E. y ACKERMAN, S. A., *J. Nucl. Med.*, **10**, 737, 1969.
6. BOYD, R. E., *J. Nucl. Med.*, **11**, 617, 1970.
7. BENNETT, J., *Comunicación Personal*, 1969.
8. CHAPMAN, C.; LONSDALE, M. D. y HAYTER, C. J., *Int. J. Appl. Rad. Isot.*, **21**, 679, 1970.
9. DAVIS, M. A., *Radiology*, **95**, 347, 1970.

^{99m}Tc - MACROAGREGADOS

Se utilizan en centellografía pulmonar. Se inyectan 1-3 mCi por vía endovenosa.

PREPARACIÓN

A 0,2 ml de solución de $\text{SO.FE.7H}_2\text{O}$ (1,5 g en 30 ml de CIH 0,1 N) colocados en un frasco estéril con agitador magnético en su interior, se le agregan 4 ml de solución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, 1,4-1,6 ml de HONa 0,05 N. El álcali se agrega lentamente y agitando, observándose la aparición de un precipitado de color verde oscuro. El pH es de 7-7,4. Luego se añaden 2 ml de solución de manitol al 25 %.

Con el agregado de cada reactivo se aconseja extraer todo el aire posible del interior del frasco para evitar la oxidación del ión ferroso.

CONTROL

ITLC (Gelman SG)
Solvente: CINA 0,9 % o agua
Tiempo de corrida: 3 min
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0
Rf M.A. ^{99m}Tc : 0,0
Whatman N° 1
Solvente: agua
Tiempo de corrida: 15 min
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0
Rf M.A. ^{99m}Tc : 0,0

BIBLIOGRAFÍA

1. YANO, Y.; McRAE, J.; HOMBO, D. S. y ANGER, H. O., *J. Nucl. Med.*, **10**, N° 11, 683, 1969.
2. CRAGIN, M. D.; WEBBER, M. M.; VICTERY, W. K. y PINTANRO, D., *J. Nucl. Med.*, N° 10, 621, 1969.
3. BRUNO, F.; BROOKERMAN, V. A.; ARBORELIUS, M. y WILLIAMS, C. M., *J. Nucl. Med.*, **11**, N° 3, 134, 1969.
4. SUÁREZ, A. F. de; CASTIGLIA, S. G. de y MITTA, A. E. A., *Comunicación Personal, Informe N° 285*, CNEA, 1970.
5. BOYD, R. E. y ACKERMAN, S. A., *J. Nucl. Med.*, **10**, 737, 1969.
6. BOYD, R. E., *J. Nucl. Med.*, **11**, 617, 1970.
7. BENNETT, J., *Comunicación Personal*, 1969.
8. CHAPMAN, C.; LONSDALE, M. D. y HAYTER, C. J., *Int. J. Appl. Rad. Isot.*, **21**, 679, 1970.
9. DAVIS, M. A., *Radiology*, **95**, 347, 1970.

D.T.P.A. Ca Na₂(Sn) Tecnecio 99m

Se utiliza para centellografía de riñón y cerebro. Se inyectan por vía endovenosa 1-3 mCi en el primer caso y 5-10 mCi en el segundo.

PREPARACIÓN

Solución stock: A 1 ml de una solución de D.T.P.A. calcio sodio (100 mg/ml) agregar 5 ml de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y calentar a 100 °C por unos minutos. Luego diluir a 18 ml con agua. Ajustar el pH a 4 con CIH 0,5 N y llevar a 20 ml con agua. Esterilizar por milliporo de 0,22 μ .

Tomar 1 ml de la solución stock y agregarle igual o menos de 3 ml de una solución de $^{99m}\text{TcO}_4^-$. Agitar durante 1 minuto.

CONTROL

ITLC (Gelman SG)
Solvente: MEC
Tiempo de corrida: 4 min
Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0
Rf comp.: 0,0
ITLC (Gelman SG)

Solvente: agua
 Tiempo de corrida: 5 min
 Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0
 Rf comp.: 1,0
 Rf coloide: 0,0

BIBLIOGRAFIA

1. TKNIS, H. L. y col., BNL 13400, Brookhaven NL.
2. MITTA, A. E. A.; ÁLVAREZ, J. y RABAN, P., *Informe N° 265*, CNEA, 1970; *Int. J. Appl. Rad. and Isot.*, **22**, 223, 1971.
3. RICHARDS, P. y ATKINS, H. L., BNL 11831, Brookhaven NL, 1967.
4. CASTIGLIA, S. F. de y col., *Informe N° 327*, CNEA, 1972.
5. ECKELMAN, W. y RICHARDS, P., *J. Nucl. Med.*, **11**, 761, 1970.
6. ECKELMAN, W.; MEINKEN, G. y RICHARDS, P., *J. Nucl. Med.*, **13**, 577, 1972.
7. ATKINS, H. L. y col., *Radiology*, **98**, 674, 1971.
8. ECKELMAN, W. y RICHARDS, P., *Nuclear Medizin*, **3**, 245, 1971.
9. RAMOS, E. y col., a publicar, 1974.

GLUCONATO DE Ca(Sn) ^{99m}Tc

Se utiliza para centellografía de riñón. Se inyectan 5 mCi por vía endovenosa.

PREPARACIÓN

A 1 ml de gluconato de calcio al 10 % se le añaden 0,1 ml de una solución de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 mg/ml). Se burbujea nitrógeno por 10 minutos. Finalmente se agregan 20 mCi de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (en un volumen de 3,5 ml) y 1 ml de solución fisiológica. Se esteriliza por milliporo de 0,22 μ o autoclave. El pH final es de 6.

CONTROL

ITLC: (Gelman SG)
 Solvente: MEC
 Tiempo de corrida: 5 min
 Rf gluc.: 0,0
 Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0
 ITLC (Gelman SG)
 Solvente: agua
 Tiempo de corrida: 5 min
 Rf coloide: 0,0
 Rf gluc.: 1,0
 Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0

BIBLIOGRAFIA

1. BOYD, R. E., *Comunicación Personal*, 1972.
2. BOYD, R. E. y col., *British J. Rad.*, **46**, 604, 1973.
3. SALAS, G. N. B. de; CASTIGLIA, S. G. de; PALCOS, M. C. y MITTA, A. E. A., *III Congreso Arg. y Ira. Jornada Regional de ALASBIMN*, octubre de 1973.
4. CHARANZA, O. y BUDIKOVA, M., *Nucl. Med.*, **8**, 302, 1969.

MICROESFERAS Y MILIMICROESFERAS TECNECIO ^{99m}Tc

Se utilizan para centellografía de pulmón (30-50 μ) y para estudios de circulación.

PREPARACIÓN

Se preparan según indicación del C. E.

CONTROL

ITLC (Gelman SG)
 Solvente: MeOH 85 %
 Tiempo de corrida: 8 min
 Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0
 Rf Micr.: 0,0
 ITLC
 Solvente: H₂O
 Tiempo de corrida: 7 min
 Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 1,0
 Rf Micr.: 0,0

BIBLIOGRAFIA

1. RHODES, B. A. y STERN, H. S., *J. Nucl. Med.*, **10**, 368, 1969.
2. QUINN, A., *III Comunicación Personal*, 1970.
3. ZOLLE, I.; RHODES, B. A. y WAGNER, H. N. Jr., *Int. J. Appl. Rad. and Isot.*, **21**, 155, 1970.
4. PASQUALINI, R.; PLASSIO, G. y SOSSI, S., *J. Biol. Nucl. Med.*, **13**, 80, 1969.
5. CEA-IRE-SORIN TCK-5, 1973.

ALBÚMINA TECNECIO ^{99m}Tc

Se utiliza para centellografía de páncrea y corazón, determinación de volumen sanguíneo, etc. Se inyecta por vía endovenosa 2-5 mCi.

PREPARACIÓN

A 0,3 ml de albúmina al 20 % (60 mg) se le añade 0,5 ml de cloruro de estaño ($\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2,5 mg/ml) en HCl 0,1 N. Se añade 2,5 ml $^{99m}\text{TcO}_4^-$ Na; se deja 15 min y se añade, finalmente, 0,2 ml $\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$ 0,8 M, pH final 5,6.

CONTROL

Whatman N° 3 MM
 Solvente: metanol 85 %
 Tiempo de corrida: 30 min
 Rf $^{99m}\text{TcO}_4^-$: 0,60
 Rf albúmina: 0,0

BIBLIOGRAFIA

1. BENJAMIN, P. P., *J. Nucl. Med.*, **11**, 49, 1970.
2. BENJAMIN, P. P., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **20**, 187, 1969.
3. BENJAMIN, P. P.; REJALI, A. y FRIEDEL, H., *J. Nucl. Med.*, **11**, 147, 1970.
4. BENJAMIN, P. P.; VOELKER, W. y FRIEDEL, H., *J. Nucl. Med.*, **12**, 325, 1971.
5. LIN, M. C.; WINCHELL, M. S. y SHIPLEY, S. A., *J. Nucl. Med.*, **204**, 1971.
6. STERN, M. S.; ZOLLE, I. y McAFEE,

- J. C., *Int. J. Appl. Rad. Isot.*, **15**, 283, 1965.
7. STERN, H. S.; ZOLLE, I. y MCAFEE, J. G., *Int. Appl. Rad. Isot.*, **16**, 283, 1965.
 8. PERSSON, R. B. R. y LIDEN, K., *Int. J. App. Rad. Isot.*, **20**, 241, 1969.
 9. KAZEM, I. y MAYER-BORST, W., *Nucl. Med.*, **5**, 285, 1966.
 10. KAZEM, I. y MAYER-BORST, W., *Nucl. Med.*, **5**, 404, 1966.
 11. RICHARDS, P., ENL, 11831.
 12. MCAFEE, J. C.; STERN, M. S.; FUEGER, G. F.; BASSISH, M. S.; HOLZMAN, G. B. y LOLLE, O., *J. Nucl. Med.*, **5**, 93, 1964.
 13. ECKELMAN, W. C. y RICHARDS, P., *Radiology*, 1971.

CITRATO DE Ca-Na(Sn) ^{99m}Tc

Se utiliza en diagnóstico de tumores en cerebro (15-20 mCi), en huesos (5-15 mCi), se inyecta por vía endovenosa. También sirve para estudios de riñones 3-8 mCi.

PREPARACIÓN

Se toma 1 mg de citrato de calcio, 13 mg de citrato de sodio y se le añaden 0,2 ml de Cl₂Sn.2H₂O (1 mg/ml) disueltos en HCl 0,5 N. Se añade 2-4 ml de ^{99m}TcO₄Na y, finalmente, 0,5 ml de TRIS (maleato), pH final 3-4.

CONTROL

ITLC

Solvente: MEC

Tiempo de corrida: 5 min

Rf ^{99m}TcO₄⁻: 1,0

Rf citrato: 0,0

ITLC

Solvente: metanol 85 %

Tiempo de corrida: 10 min

Rf ^{99m}TcO₄⁻: 1,0

Rf citrato: 0,0

BIBLIOGRAFIA

1. SOLCOCTRAN, Salco Basle Ltda, Ruhrbestrasse 21, CH 4127 Birsfelden, Basle.
2. MITTA, A. E. A., por publicar.

2,3 DIMERCAPTOSUCCINICO ^{99m}Tc

Se utiliza para centellografía renal. Se inyectan 5 mCi por vía endovenosa.

PREPARACIÓN

Se prepara una solución acuosa de DMS (0,547 mg/ml) y otra de Cl₂Sn.2H₂O (0,23 mg/ml). Se mezclan volumen a volumen. El pH de la mezcla es 2-3. Se añade un volumen igual al de la mezcla de pertechnetato de sodio (10-15 mCi). Se deja incubar a temperatura ambiente entre 10-30 min.

CONTROL

Soporte: ITLC

Solvente: metiletilcetona

Tiempo de corrida: 3-5 min

Rf ^{99m}TcO₄⁻: 1,0

Rf DMS: 0,0

BIBLIOGRAFIA

1. ENLANDER, D. et al., *J. Nucl. Med.*, **15**, 743/1, 1974.

^{99m}Tc - BLEOMICINA

Se utiliza en centellografía de tumores. Se inyecta por vía endovenosa entre 6-10 mCi.

PREPARACIÓN

Se prepara una solución de Cl₂Sn.2H₂O (2,6 mg/10 ml) ClH (0,1 N) y se mezclan en proporción 1:3 en volumen con solución de ^{99m}TcO₄Na.

Se toman de 1-1,5 ml de la mezcla y se agregan a 15 mg de bleomicina. El pH que es de 1,8 se sube a 2,4 con HONa 0,1 N.

Se pasa nitrógeno durante 30 min.

Luego se pasa por columna de resina Dowex 1X-10 o bien Amberlite IRA 400 eluyendo con ClH 0,008 N. El filtrado se esteriliza por milliporo de 0,22 μ.

CONTROL

Cromatografía ascendente en Whatman N° 1.

Solvente: metanol 85 %

Rf Bleom.: 0,0

Rf ^{99m}TcO₄⁻: 0,67

BIBLIOGRAFIA

1. LIN, MAX S. et al., *J. Nucl. Med.*, **15**, 338, 1974.

CONCENTRACIÓN DE TECNECIO ^{99m} DEL ELUATO DE GENERADORES DE ⁹⁰Mo-^{99m}Tc

Material y método

Se utilizó el eluato de diversos generadores de ⁹⁰Mo-^{99m}Tc de distinta procedencia (CEN-SORIN, AMERSHAM-SEARLE y nacionales) y de di-

ferentes actividades (200 y 50 mCi), obtenido después de varios días de uso.

La técnica seguida puede resumirse en la siguiente forma:

- 1) Se coloca el eluato (~ 20 ml) en un frasco de penicilina estéril.
- 2) Se añaden 0,2 ml de una solución recientemente preparada de cloruro estannoso (2,5 mg $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{ml}$).
- 3) Se lleva a pH 6-6,5 con HONa 0,5 N (aproximadamente 4 gotas). En este momento la solución se torna opalescente. Se agita y se calienta a baño de maría durante unos 10 min. Se enfría bajo chorro de agua y se centrifuga 10 min a 3.500 r.p.m.
- 4) Se separa cuidadosamente el sobrenadante con una aguja estéril y el precipitado se redisuelve en un volumen mínimo de ácido clorhídrico de normalidad adecuada, según el compuesto que se quiere preparar. En el precipitado queda retenida más del 95 % de la actividad inicial.

I. Preparación de DTPA $\text{Na}_3\text{C}(\text{Sn})^{99\text{m}}\text{Tc}$

El precipitado obtenido por tratamiento de eluato del generador en la forma descrita, se redisuelve con dos gotas de ClH 2 N. Se añaden luego 0,5 ml de una solución de DTPA. Na_3Ca (10 mg/ml). Se lleva a pH 4-4,5 con 5 gotas de HONa 0,5 N.

II. Preparación de Gluconato de $\text{Ca}(\text{Sn})^{99\text{m}}\text{Tc}$

Al precipitado disuelto con dos gotas de ClH 2 N se le agrega 1 ml de gluconato de Ca al 10 %, y 1 ml de solución fisiológica. Se lleva a pH a 5,5 con 5 gotas HONa 0,5 N.

III. Preparación de Pirofosfato $(\text{Sn})^{99\text{m}}\text{Tc}$

Al precipitado disuelto con 5 gotas de ClH 2 N se le añade 1 ml de una solución de pirofosfato de sodio (30 mg/ml).

El pH obtenido es de 5,8-6,1.

IV. Preparación de Macroagregados de Albúmina $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Al precipitado se le añaden 3 gotas de ClH 0,3 N. Luego se le agrega 1 ml de acetato de sodio al 2 % y 0,2 ml de una solución de albúmina al 5 % (10 mg). Se calienta en autoclave durante 10 min a 1,5 atmósferas. La suspensión se pasa por una aguja de 21 G y se centrifuga a 600 r.p.m. durante 5 min. Se descarta el sobrenadante y el precipitado se resuspende en un volumen adecuado de solución fisiológica.

V. Preparación de Fitato de Sodio $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Al precipitado se le añaden 2 gotas de ClH 2 N y luego 1 ml de una solución de fitato de sodio (20 mg/ml). El pH obtenido es aproximadamente 7.

VI. Preparación de Albúmina $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Al precipitado se le añaden 2 gotas de HCl 2 N y luego 0,3 ml de albúmina humana (20 %) que representa 60 mg pH final 4,6; se deja 3 min y añade o no 0,2 ml de solución amortiguadora de fosfato 0,8 M.

Resultados

Se realizaron los controles radioquímicos de los diversos compuestos preparados con el concentrado del eluato obtenido por el método descrito.

Para determinar el porcentaje de ^{99m}Tc libre en los compuestos DTPA. $\text{Na}_3\text{Ca}(\text{Sn})^{99m}\text{Tc}$, Gluconato de Ca. $(\text{Sn})^{99m}\text{Tc}$, Fitato de Sodio ^{99m}Tc , Macroagregados de Albúmina ^{99m}Tc y Pirofosfato $(\text{Sn})^{99m}\text{Tc}$, se hicieron corridas cromatográficas ascendentes en I.T.L.C. usando M.E.C. y H_2O como solventes; para Albúmina ^{99m}Tc se hizo electroforesis y metanol 85 %.

ESTERILIDAD

Todo material inyectable debe ser estéril. Existen diversos métodos de esterilización, según la naturaleza de la sustancia por esterilizar: autoclave, radiación, milliporos.

Los ensayos que permiten comprobar la esterilización, consiste en utilizar medios de cultivo.

Caldo simple (microorganismos aeróbicos), caldo de tioglicolato (microorganismos anaeróbicos), medio de Sabouraud (hongos). Se siembran 2 ó 3 gotas del material en los diferentes medios y se incuban en estufa a $32\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$, observando los resultados a las 24 h y controlando nuevamente a las 48 horas.

En la actualidad han aparecido métodos radiométricos (2).

BIBLIOGRAFIA

1. *Farmacopea Argentina*, V Edic., 909, 1966.
2. CHEN, M.; RODHES, B. A.; LARSON, S. M. y WAGNER, H. N. (h.), *J. Nucl. Med.*, **15**, 1.142, 1974.

PIRÓGENOS Y PREVENCIÓN DE REACCIONES DE PIRÓGENOS

Pirógenos

1. Soluble, filtrable, producto termo estable de crecimiento de bacterias, fermentos, hongos; especialmente bacilos grahm negativos.
2. Polisacáridos o proteínas, cuyo tamaño va de $50\ \mu$ a $1\ \mu$.

Fuentes de pirógenos

1) agua; 2) solutos; 3) químicos; 4) material de vidrio, agujas, tubos y jeringas de polietileno.

Reacción de pirógenos

Latente y aparece en intervalos de 45-90 min, luego de la inyección intravenosa.

Inicial: a) Sensación de frío; b) Piel fría; c) Pupilas dilatadas; d) Hipertensión; e) Leucopenia.

Luego: a) Fiebre pico a las 2-3 h; b) Rubor-Transpiración; c) Pupilas contraídas; d) Hipotensión; e) Leucocitosis.

Aparte de esto, náuseas, dolor en la espalda y piernas, dolor de cabeza y algunas veces hipoglucemia.

Ensayos de pirógenos

Tres conejos; mantenidos en el laboratorio durante una semana y con peso de más de 1.500 g, inyectados a través de la vena de la oreja

1,0 ml de producto por kg de peso. Es importante calentar el producto si es necesario a 37 °C.

El aumento de temperatura rectal de 0,6 °C sobre los valores (38,9 a 39,8 °C) dentro de las 3 h en un animal de 1,3 °C en tres animales es positivo.

Existen hoy día métodos *in vitro* que permiten una rápida determinación de pirógenos (4).

Prevención de reacciones de pirógenos

Las reacciones de pirógenos pueden prevenirse utilizando técnicas químicas meticulosas y alta calidad de las soluciones. Los puntos siguientes deben tenerse en cuenta:

- 1) Usar siempre agua destilada para inyecciones, para hacer las soluciones.
- 2) Usar sólo resinas de intercambio de calidad química farmacéutica.
- 3) Usar sólo preparados radiofarmacéuticos frescos.
- 4) Usar jeringas, agujas y tubos descartables.
- 5) Cuando las soluciones están en stock, mantenerlas fuertemente ácidas o alcalinas por ejemplo: HCl a 6 N. HONa 10 N.
- 6) Usar siempre pipetas Pasteur nuevas para tomar muestras (ensayos, pH, etc.).
- 7) Usar en todos los casos posibles esterilización final de aparatos y soluciones.
- 8) Se recomienda ensayo de pirógenos en las soluciones stock y radiofármacos (siempre que sea posible).

BIBLIOGRAFIA

1. *Farmacopea Argentina*, V Edic., 1966.
2. HELLMAN, J., *Pirógenos Bacterianos*. Ed. Bissipnandi, Córdoba, Argentina, 1962.
3. SUBRAMANIAN, G., *^{99m}Tc Labelled Radiopharmaceuticals A Compilation Procedures*. Upstate Med. Center-Syracusa, N. Y., 13210, Irving Ave, USA.
4. COOPER, J. F.; LEVIN, J. y WAGNER, H. N. (Jr.), *The J. Lab. Clin. Med.*, **78**, 138, 1971.

PREPARACIÓN DE D.T.P.A.Ca Na.

Se prepara a partir del ácido dietilentriaminopentaacético (D.T.P.A.) 20 g, al que se le añaden 5 g de carbonato de calcio y la mínima cantidad de agua, para hacer una solución límpida; se le añade HONa 1N hasta pH 7,2, se concentra el menor volumen y se precipita con alcohol etílico, se deja en heladera durante la noche y al día siguiente se filtra y lava con alcohol y se pone a secar al aire o en desecador al vacío.