

C. N. E. A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
NO 2	AÑO 1982

06.82.15

PRACTICAS DE RADIOFARMACIA

EDITORES: C.O. CAÑELLAS
M.G. ARGÜELLES
M.G. NOTO
A.E.A. MITTA

CATEDRA DE RADIOISOTOPOS

FACULTAD DE CIENCIAS
EXACTAS Y NATURALES

— REPUBLICA ARGENTINA —

1982

PROLOGO

Desde hace 5 años se dictan, en la República Argentina, cursos de Radiofarmacia. Primero en la F.C.E.N (Facultad de Ciencias Exactas y Naturales) luego en la F.F.B (Facultad de Farmacia y Bioquímica) y en estos dos últimos años nuevamente en la F.C.E.N.

A raíz de que no existen grandes posibilidades de trabajo, la cátedra no ha aceptado más de 10 alumnos por curso. No obstante ello, estos cursos cuentan con un Director, un Coordinador, 10 profesores y 5 Jefes de Trabajos Prácticos.

Debido a que la F.C.E.N no cuenta, por el momento, con los medios necesarios para la realización de los trabajos prácticos, los mismos se llevan a cabo en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas "José de San Martín".

La experiencia adquirida en estos años, ya sea en la cátedra como en nuestro trabajo en la C.N.E.A (Comisión Nacional de Energía Atómica) y en los viajes al exterior que, como expertos en el tema, ha realizado alguno de nosotros, nos ha inducido a publicar estas "Prácticas de Radiofarmacia" que creemos serán de gran utilidad en países en desarrollo. Sin lugar a dudas éstas pueden ser mejoradas, por lo tanto, con gusto aceptaremos toda crítica que conduzca a su logro.

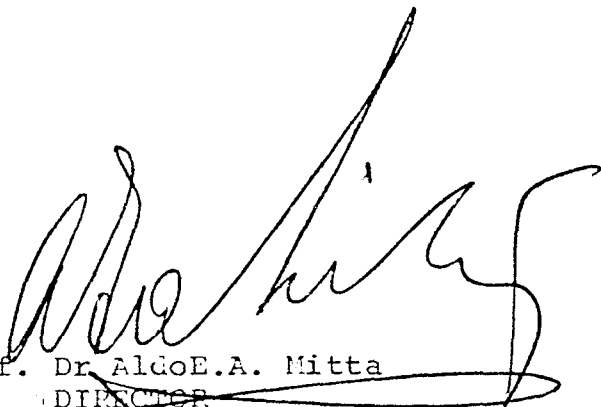
Finalmente queremos expresar nuestro agradecimiento a los colegas que colaboraron en su realización.

LOS EDITORES

Durante años, desde 1960 hemos dado cursos de Radiofarmacia, tanto en el país como en latinoamérica. En estos últimos años, se han dado con regularidad en la Universidad de Buenos Aires, como cursos de postgrado. Al mismo tiempo através de la Comisión de Energía Atómica, asesoramos diversos hospitales del país y latinoamérica en la instalación de Laboratorios de Radiofarmacia, preparación y control de radiofármacos, siendo actualmente alrededor de treinta (30), incluyendo algunas facultades.

PRACTICAS RADIOFARMACEUTICAS,pretenden cumplir en no sólo mejorar las condiciones docentes del curso, sino también ser útil a los Laboratorios de Radiofarmacia instalados y ha instalarse en el país y latinoamérica. Al igual que el MANUAL DE CONTROLES RADIOFARMACEUTICOS, esperamos que otros países preparen el suyo, de acuerdo a sus medios.

En cada tema hemos elegido a profesionales con experiencia, cuya desinteresada colaboración agradecemos. Tambien debo añadir que gracias al esfuerzo de C.O.Cañellas, M.G. Argüelles y M.G.Noto que me acompañaron como editores ha sido posible presentar este año PRACTICAS RADIOFARMACEUTICAS,del cual esperamos una segunda edición 1983, que ya se encuentra en marcha.



Prof. Dr. Aldo E. A. Mitta
DIRECTOR

CURSO:Agentes para radiodiagnóstico
de Uso en medicina nuclear
(RADIOFARMACOS)

I N D I C E

- 1.- LABORATORIO DE RADIOFARMACIA (A) ————— S.M.de Castiglia
A.H.F. de Suárez
- ORGANIZACION RADIOFARMACEUTICA
 - ESQUEMA DE UN LABORATORIO
 - MATERIALES MINIMOS PARA UN LABORATORIO DE RADIOFARMACIA,
 - LIMPIEZA DE FRASCOS Y TAPONES,
- 2.- LABORATORIO DE RADIOFARMACIA (B) ————— A.E.A.Mitta
- REGLAS GENERALES PARA EL MANEJO DE LOS MATERIALES,
 - PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO,
 - MONITOREO DEL PERSONAL,
 - ANÁLISIS DE ORINA,
 - DEPOSITO DE MATERIALES RADIOACTIVOS,
- 3.- INSTRUMENTACION
- CALIBRADOR DE ACTIVIDAD ————— M.Cabreras
 - DETECTOR DE CENTELLEO SOLIDO Y ESPECTRÓMETRO, ————— M.T.Viirsoo
 - USO DEL MULTICANAL, ————— C.J.Rocco
 - MEDICION EN EL ESPECTROMETRO DE CENTELLEO LIQUIDO. M.L.P.de Troparensky
- 4.- GENERADORES
- UTILIZACION DE LOS GENERADORES, ————— R.Marqués
 - CONTROL DE CALIDAD DE GENERADORES DE Tc-99m, ————— L.Valiente
- 5.- JUEGOS DE REACTIVOS ————— A.E.A.Mitta
M.G.Argüelles
C.O.Cañellas
- NACIONALES,
 - EXTRANJEROS,
- 6.- PREPARACION DE RADIOFARMACOS ————— A.E.Mitta
- Tc-99m: MACROAGREGADOS DE ALBUMINA,
D.T.P.A,
AZUFRE COLOIDAL,

- In-113m: COLOIDE
E, D, T, M, P.
- I-31: BROMOSULFATALEINA
O-iodo HIPURATO DE SODIO,
- Tl-201 Y GA-67: CLORURO DE TALIO-201
CITRATO DE GALIO-67

- 7.- PREPARACION DEL D.T.P.A. Ca Na₃ _____ A. E. A. Mitta
- 8.- CONTROL DE CALIDAD DE LOS RADIOFARMACOS
 - INSPECCION VISUAL DE UN RADIOFARMACO _____ A. E. A. Mitta
M. G. Noto
 - EXAMEN DE UN RADIOFARMACO AL MICROSCOPIO _____ A. E. A. Mitta
M. G. Argüelles
M. G. Noto
 - DETERMINACION DE LA PUREZA RADIOQUIMICA _____ M. G. Argüelles
M. G. Noto
 - BIODISTRIBUCION DE UN RADIOFARMACO _____ C. O. Cañellas
M. G. Argüelles
 - CONTROL DE ESTERILIDAD DE UN RADIOFARMACO _____ C. O. Cañellas
 - DETERMINACION DE SUSTANCIAS PIRETOGENAS _____ H. T. Araldi
B. D' Amore
 - CONTROL DE TOXICIDAD _____ C. O. Cañellas
- 9.- BIBLIOGRAFIA
- 10.- AGRADECIMIENTOS

LABORATORIO DE RADIOFARMACIA (A)Organización Radiofarmacéutica

El objetivo de la radiofarmacia consiste en la preparación, distribución y control de compuestos marcados de calidad farmacéutica que son usados en Medicina Nuclear con fines de investigación, diagnóstico o tratamiento.

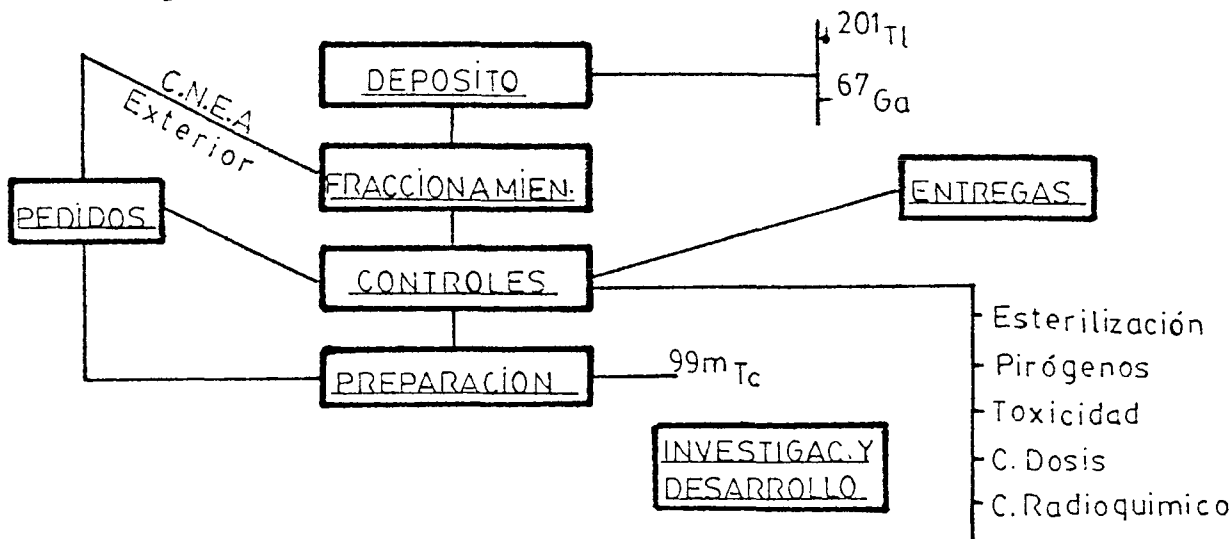
Los radiofármacos deben ser preparados de manera conveniente en lo que respecta a su pureza, especificidad, esterilidad, toxicidad y características radiactivas.

Por lo tanto el laboratorio de radiofarmacia debe cumplir varias e importantes funciones como ser:

- Preparación, control y distribución de los radiofármacos.
- Recepción, registro, inventario y distribución de material radiactivo.
- Fraccionamiento y depósito de material radiactivo.
- Formulación de pedidos de material radiactivo (en el país o exterior).
- Tareas de investigación y desarrollo.

Los objetivos enunciados deberán estar a cargo de un profesional radiofarmacéutico bien entrenado y con conocimientos interdisciplinarios que aseguren la bondad del producto que se administrará al paciente.

Estas ideas pueden ser resumidas en el siguiente esquema de organización radiofarmacéutica:

Esquema de un laboratorio

El lugar físico del laboratorio debe reunir los requisitos necesarios para asegurar la obtención de productos estériles, apirógenos y debe brindar además la protección radiológica adecuada al personal que en él trabaja.

Las dimensiones del laboratorio serán función del objetivo del Servicio de Medicina Nuclear del que forma parte.

En los planos que se observan en las páginas siguientes se detallan dos plantas tipo de laboratorio para un servicio hospitalario de reducido a mediano número de pacientes.

Para facilitar la distribución de los radiofármacos y evitar el desplazamiento innecesario de fuentes radiactivas, el laboratorio de Radiofarmacia deberá estar situado en un lugar próximo al de su aplicación, en un área considerada controlada o restringida.

Sus características son similares a las de un laboratorio químico convencional aunque para su construcción deberán emplearse materiales de fácil decontaminación para casos de accidentes con material radiactivo. Por lo tanto, las mesadas serán de acero inoxidable, laminados plásticos u otro material no poroso. Es aconsejable el uso de bandejas cubiertas con papeles absorbentes intercambiables que delimiten el área de trabajo. Se debe tener en cuenta además el tipo de revestimiento de paredes y piso. Se preferirán piletas de lavar profundas donde se manipulee material contaminado a fin de evitar salpicaduras en mesadas o en el piso.

Equipamiento: Materiales mínimos para un laboratorio

El laboratorio debe contar con una campana de extracción de gases radiactivos con prefiltro y filtro de alta eficiencia y con una velocidad de extracción que asegure el rápido movimiento del aire e impida el reflujo de gases al interior del ambiente.

Las fuentes radiactivas en uso deberán ser colocadas dentro de castillos de plomo y para guardar las fuentes en decaimiento se utilizarán cofres o cajas de ese material.

También se deberá disponer de protectores de frascos (blindaje), jeringas y vidrios plomados, estos últimos para proteger la vista del operador.

El material volátil y gaseoso se la almacenará bajo campana extractora con blindaje adecuado.

Se dispondrá de un refrigerador para la mejor conservación del material que se altera a temperatura ambiente. Como siempre el material radiactivo se guardará con el blindaje correspondiente.

Se contará con una balanza analítica que asegure una exactitud de pesada del orden de la décima de miligramo (Semi-microbalanza).

Se dispondrá, además, de una centrífuga de mesa, de un baño termostático regulable y del material de vidrio de uso corriente en un laboratorio de química.

Se aconseja disponer de un equipo liofilizador para una conservación más prolongada de las soluciones inactivas.

Se deberá contar con frascos tipo penicilina y sus respectivos tapones de goma perfectamente limpios (ver más adelante).

También se contará con un cilindro de nitrógeno con su respectivo manómetro para trabajar en ambiente libre de oxígeno.

A: Deposito y Fraccionamiento.

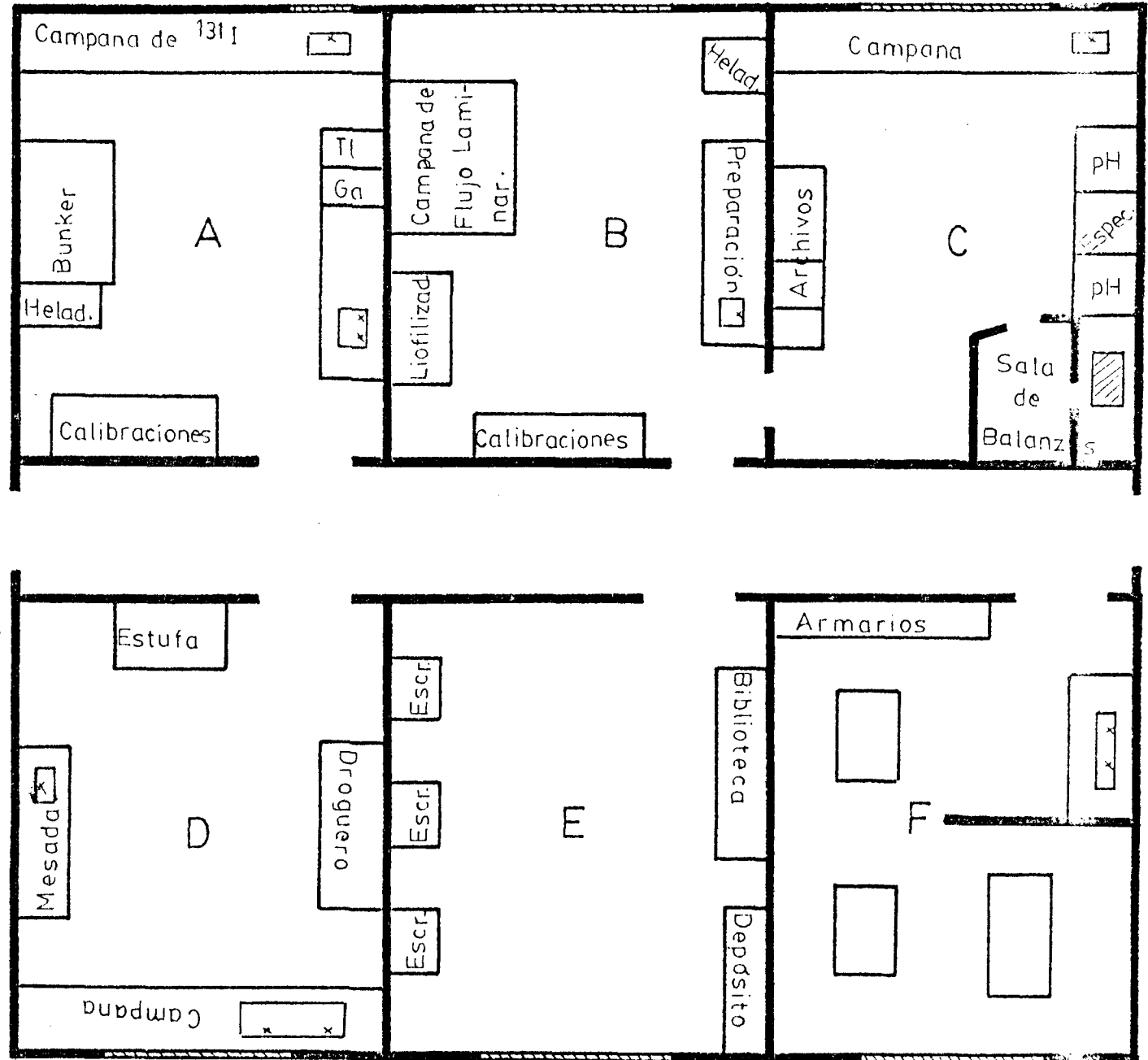
B: Preparaciones.

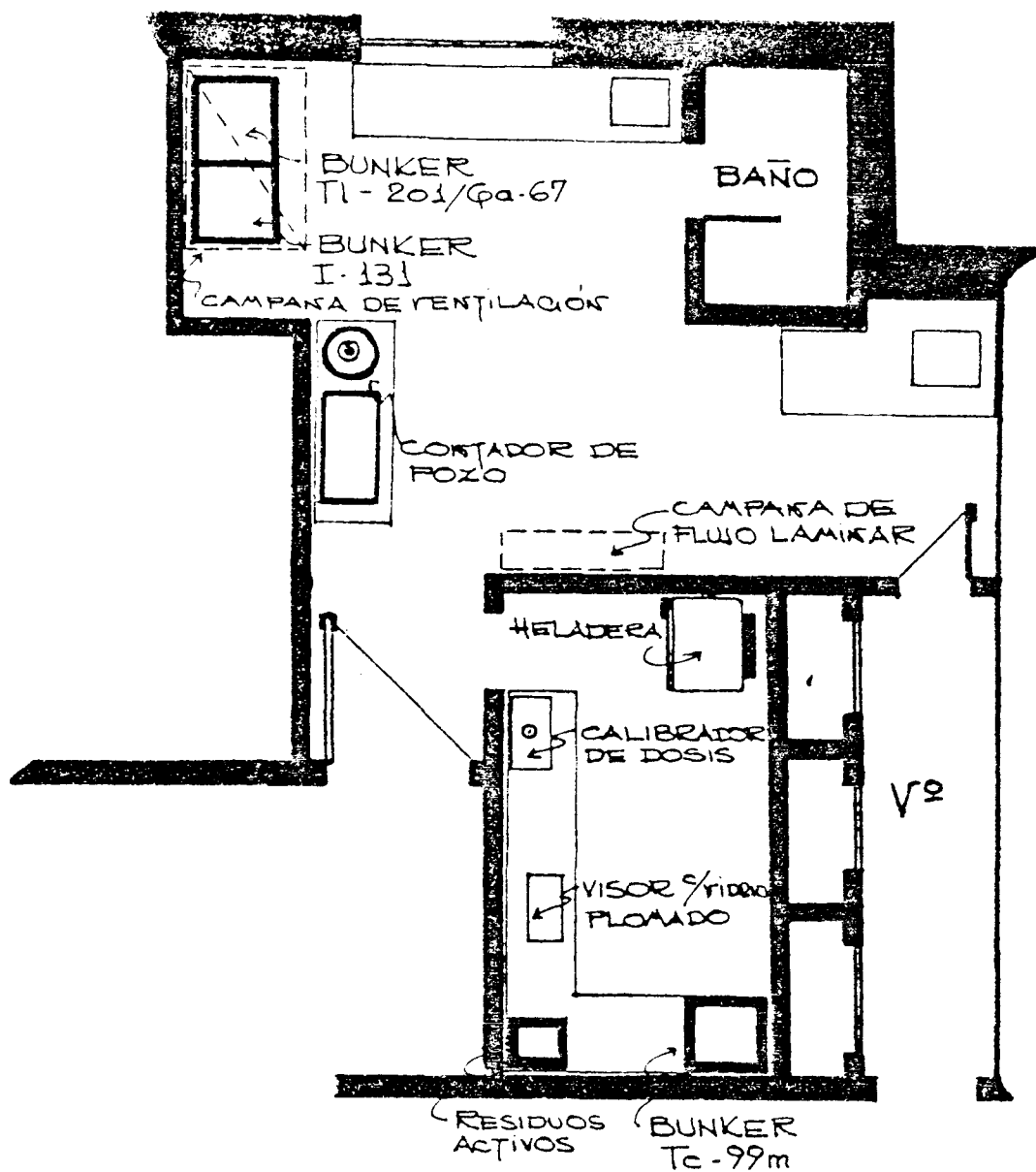
C: Controles.

D: Decontaminacion Lavado de Material

E: Escritorios y Biblioteca.

F: Cuarto de Medicion.





HOSPITAL AERONAUTICO CENTRAL
 LABORATORIO DE RADIOFARMACOS

JEFE: FARM. MIGUEL A. RAMOS

ESCALA: 1:50

Se usarán etiquetas autoadhesivas para el rotulado de frascos y contenedores. Además se contará con pinzas abridoras y cerradoras de frascos, guantes descartables, servilletas de papel, etc.

La preparación de radiofármacos inyectables deberá cumplir con las exigencias de los productos parenterales, por lo que el manipuleo del material deberá efectuarse en condiciones de asepsia.

Con ese fin será aconsejable la instalación de una campana de flujo laminar en la cual se preparará el material y se marcarán los diferentes productos.

El principio usado en este sistema se basa en lo siguiente: el aire, forzado a pasar a través de un sistema de filtros de alta eficiencia (HEPA, HIGH EFFICIENCY PARTICULATE AIR FILTERS) sale en forma de flujo laminar, es decir con velocidad y dirección uniformes. En esas condiciones puede remover las partículas, incluyendo bacterias, del área de trabajo, impidiendo que se depositen sobre el material cuya asepsia se desea mantener.

Se deberá efectuar un control periódico (service) del estado de los filtros que serán reemplazados en el caso de falla o rotura. Los prefiltros se cambiarán cada 3 o 6 meses según su uso. Hay que tener en cuenta que la campana de flujo laminar no esteriliza pero mantiene la esterilidad si se usa correctamente.

Su instalación deberá hacerse en un lugar del laboratorio donde haya poco movimiento de personas. No deberá instalarse en un lugar donde se realiza la recepción de material radiactivo o su distribución ya que la apertura de cajas y el manipuleo de cartón y papeles contaminarán el ambiente.

Para mantener bajo el número de partículas del medio ambiente se deberán observar una serie de indicaciones, como ser:

- Mantener la campana de flujo laminar cubierta mientras no esté en funcionamiento.
- Ponerla en funcionamiento por lo menos 15 minutos antes de usarla.
- Limpiar la superficie de trabajo antes y después de usarla con materiales de limpieza que no depositen partículas. Limpiarla luego con un desinfectante (etanol al 70%) que se pasará por la mesada de trabajo y por los paneles laterales.
- También se desinfectarán con alcohol los objetos que se van a depositar en la campana.
- El operador deberá usar guardapolvos y guantes cortos para manipular material radiactivo y no radiactivo.
- Antes de comenzar a trabajar, el operador se lavará las manos y los brazos y procederá a quitarse el reloj y anillos o algún otro elemento que pudiera ser una fuente de contaminación.
- Para el lavado se usará una solución compuesta por etanol, glicerina y agua (1:1:2) puesto que en las manos secas se depositan muchas partículas.
- Se evitará colocar papel o elementos que contengan, dentro de la campana y tampoco se usarán lápices.
- Se deberá trabajar con movimientos lentos y se mantendrán las manos dentro de la campana todo el tiempo que dure la operación.

- Se evitará colocar fuentes de calor dentro de la campana y si fuera imprescindible hacerlo se las situará en el frente de la misma.
- Se debe limitar al mínimo el número de objetos dentro de la campana tratando de colocar los más pequeños cerca del filtro.
- Hay que tener presente que los elementos esterilizados o limpios que se sacan de cajas o envoltorios llevan contaminantes que se depositan sobre la mesada y los objetos colocados en el área del banco producen una sombra de aire contaminado del lado opuesto al que reciben el flujo de aire. Por lo tanto no deben colocarse elementos en ese sector.
- Es aconsejable reducir al mínimo los movimientos hacia y desde el equipo.

Preparación de frascos y tapones

Es requisito indispensable en la preparación de radiofármacos contar con frascos estériles y libres de pirógenos.

Para lograrlo deberán ser sometidos al siguiente procedimiento:

- Dejar los frascos 24 horas en ácido clorhídrico al 20%.
 - Lavarlos con abundante agua y limpiarlos utilizando un detergente no jabonoso cepillando enérgicamente.
 - Luego se procede a enjuagarlos con agua corriente, con agua destilada y finalmente con agua de calidad farmacológica.
 - Es importante vigilar que los frascos no queden secos en ningún momento del proceso.
 - Los frascos así preparados se colocarán en un canasto de malla metálica y se secan invertidos en estufa a 105°C durante 3 horas.
 - A continuación, en una campana de flujo laminar, se procede a cubrir cada frasco con aluminio, acomodándolos en cajas envueltas también en aluminio y finalmente se esterilizan a 160°C durante 3 horas.
 - Para esterilizar los frascos cerrados se agrega una gota de agua estéril a cada frasco limpio y seco utilizando para esa operación la campana de flujo laminar. Luego se los tapa con un tapón de goma y se los cierra con un capuchón de aluminio.
 - Así se procede a esterilizarlos por autoclave calentándolos a 121°C durante 20 minutos.
 - En el caso que no fuera conveniente agregar agua, los frascos secos se preparan asépticamente usando tapones estériles y trabajando siempre dentro de la campana de flujo laminar.
- En el caso de ser posible se pueden esterilizar por radiación.

Los tapones de goma se preparan, para su uso, de la siguiente manera:

- Se calientan con agua destilada con un surfactante hasta ebullición y se dejan 5 minutos.
- Luego se enjuagan con agua en contracorriente hasta que el agua salga límpida.
- Luego se calientan a ebullición en agua destilada durante

unos minutos y se repite el proceso.

- Finalmente se lavan con agua estéril o recientemente destilada,

- Los tapones se colocan en bolsas pequeñas realizando esta operación en la campana de flujo laminar.

- Se autoclavan a 121°C durante 20 minutos y finalmente se secan en estufas a 100°C.

Es importante tener en cuenta que todo material de vidrio que se utilice en la preparación de los radiofármacos debe estar recientemente lavado y esterilizado.

LABORATORIO DE RADIOFARMACIA (E)

Preparaciones Radiofarmaceuticas

Reglas generales para el manejo de los materiales

- 1.- El personal que colabora en dicha área debe estar previamente instruido en el uso de material radiactivo.
- 2.- Todo el personal debe utilizar en el cuerpo, la muñeca y los dedos detectores de actividad badges o dosímetros, guardapolvo y protección plástica en los zapatos.
- 3.- Está prohibido comer o fumar en el laboratorio de radiofarmacia (no se pondrán cosméticos en la cara dentro del mismo).
- 4.- Utilizar guardapolvo durante el tiempo de permanencia en el laboratorio y guantes cuando se manejen materiales radiactivos. Quitarse los guantes, guardapolvo y la protección de plástico de los zapatos al salir del laboratorio.
- 5.- En la superficie donde se trabaja colocar bandejas con papeles absorbentes que luego se monitorean y se cambian si es necesario.
- 6.- Manejar el material radiactivo con pinzas y mantener los contenedores de plomo tapados cuando no se usan.
- 7.- Marcar con etiquetas autoadhesivas (con símbolo radiactivo) los frascos y contenedores (indicando concentración, volumen, actividad, hora, etc).
- 8.- Utilizar un vidrio de plomado como protección cuando se trabaja con material radiactivo.
- 9.- Los frascos y jeringas se transportan en contenedores de plomo para su medición en el calibrador de dosis. Se colocarán en bolsitas de plástico para su medición.
- 10.- Depositar los desechos radiactivos en canastos de plásticos forrados con bolsas de polietileno e indicación de los nucleidos utilizados.
- 11.- Limpiar las salpicaduras de material radiactivo de inmediato y cubrir con papeles, si aún queda radiactividad.
- 12.- Nunca pipetear con la boca material radiactivo, usar, para ello, una pipeta provista de una goma o jeringa con protección.
- 13.- Todo material volátil (p.ej. I-131) debe ser manejado bajo

una campana de buen tiraje.

14.- No permanecer cerca del generador mientras se eluye y tapar el contenedor de inmediato.

15.- Esta totalmente prohibida la entrada a las áreas de trabajo inactivas con material radiactivo.

16.- Se debe realizar un periódico control de pisos, mesadas y equipos utilizados en el lugar de trabajo.

17.- Todo material radiactivo que se saque del depósito debe ser hecho con una orden para su posterior control.

18.- No abrir las cajas de envíos sin un previo monitoreo.

19.- Se debe realizar un control periódico del personal que trabaja con material radiactivo.

Procedimiento de Trabajo

1.- Para acortar los tiempos saber antes lo que se va hacer y realizarlo en el menor tiempo.

2.- No conversar mientras trabaja.

3.- Evitar irradiar a otro personal del área.

4.- Ponerse guantes antes de usar material radiactivo.

5.- Trabajar detrás de ladrillos de plomo o de un vidrio plomado.

6.- Cubrir con la tapa de plomo el contenedor luego de haber extraído el radiofármaco.

7.- Las jeringas y frascos deben ser transportados con protección de plomo. Retirar el material, a controlar, de la cámara de ionización antes de hacer los cálculos.

8.- Minimizar la exposición al operador; poner etiquetas antes de comenzar a trabajar. Poner etiquetas dobles cuando resulte necesario.

9.- Tener cerca un recipiente de residuos radiactivos, marcado con el signo de radioactividad.

10.- No trabajar con más de un frasco a la vez.

11.- Reemplazar el papel absorbente, después de varios usos.

12.- Medirse con un contador luego de realizar el trabajo.

13.- Monitorear las superficies de trabajo y los equipos al concluir las operaciones.

14.- Si el piso esta contaminado cubrirlo con papel absorbente previo lavado.

Monitoreo del Personal

Todo operario que manipulea material radioactivo deberá estar provisto de monitores de manos y films badges.

Además es aconsejable realizar en forma rutinaria los siguientes controles:

1.- Estudio de tiroides: Así se evalúa el iodo radioactivo captado por el individuo.

2.- Análisis de orina: En una alícuota de orina se controla la presencia de actividad procediéndose luego a determinar cual es el radionucleido y su concentración. Así es posible evaluar el Tc-99m.

3.- Control de cuerpo total: Es la manera de detectar cualquier emisor gamma alojado en el organismo.

TRABAJO PRACTICO N°1 A

ANALISIS DE ORINA

Materiales

- .- Espectrómetro.
- .- Patrón de Tc-99m.
- .- Tubos para coleccionar orina.

Metodología

Este ensayo se hará cada fin de semana en individuos que manipulan Tc-99m. Poner 10 ml de orina en un tubo y medir con un espectrómetro gamma. Si las cuentas netas son mayores que el doble del fondo, la orina está contaminada.

Si ello ocurre repetir el ensayo cada día hasta que la orina vuelva a nivel del fondo. Revertir los procedimientos usados para la manipulación de Tc-99m para así determinar como tuvo lugar la contaminación.

Si las cuentas son mucho mayores que el doble del fondo, juntar la orina de 24 horas, determinar el volumen total y contar una porción contra un patrón calculando los μCi eliminados. El operador no trabajará con Tc-99m durante todo este tiempo. Corregir por decaimiento radioactivo.

D.M.P.C (dosis máxima permisible del cuerpo) en Tc-99m ($200 \mu\text{Ci}$) el 70% se excreta en la orina.

Fecha	Hora	Actividad en orina	Fondo	Actividad - Fondo.

LABORATORIO RADIOFARMACIA

Centro Med. Nucl:

etiqueta
pegar aquí

Radionucleído: F. Química:

<u>Proveedor</u>	<u>Fecha</u>	<u>Activ.</u> (mCi)	<u>Volu.</u> (ml)	<u>Volu.</u> <u>Restan.</u>	<u>Firma</u>

TRABAJO PRACTICO N°1 BDEPOSITO DE MATERIALES RADIATIVOSIntroducción Teórica

Todo material radiactivo que llegue al laboratorio de radiofarmacia se pondrá en una habitación "caliente" .

El material se inspeccionará tan pronto se haya recibido, se abrirán los paquetes teniendo las manos cubiertas con guantes descartables y se controlarán con un equipo medidor de radioactividad. Se abrirá el paquete y se verificará que el material está en buen estado. Si ello es así se guardará detrás del blindaje de plomo con los colores convencionales según el radionucleído. Se anotará en un cuaderno de depósito lo que ha llegado : radionucleído, fabricante, volumen, fecha de envío, actividad, etc.

Si la caja, embalaje, etc. no está contaminada tirar a la basura, caso contrario guardar y dejar decontaminar distintos tiempos según el radionucleído.

Materiales

- .- 3 cajas de cartón, una de ellas contaminada.
- .- Equipo de-tector de actividad.

Metodología

- 1.- Poner las tres cajas sobre la mesada y detectar cual está contaminada.
- 2.- Tirar las cajas^{no} contaminadas a la basura.
- 3.- Dejar decaer la caja contaminada.
- 4.- Volver a medir transcurrido el tiempo necesario.

Nota: I-131 dejar pasar 1 mes.
In-113m dejar pasar 48 horas.
Tc-99m dejar pasar 3 días.

TRABAJO PRACTICO N°2

CALIBRADOR DE DOSIS

Introducción Teórica

Un calibrador de dosis es un instrumento utilizado para medir la actividad dispensada por el radiofarmacéutico. Básicamente la mayoría de los calibradores de actividad consisten en cámaras de ionización unidas a un circuito electrónico que convierte las corrientes de ionización producidas por la fuente radiactiva a la lectura digital en unidades de submúltiplos del Curie.

Es importante calibrar el equipo, conocer los parámetros que lo caracterizan y efectuar el control de calidad periódico.

Materiales

- .- Calibrador de actividad.
- .- Fuente de Tc-99m.
- .- Fuente de Ra-226 ó de Cs-117.
- .- Serie de fuentes de Tc-99m de 10,25,50,100,250 y 500 mCi.

Metodología

Determinación de los parámetros que caracterizan al calibrador de dosis.

1.- Lectura de Fondo (en la escala de Tc-99m)

Se determina para verificar la existencia de ruido electrónico o contaminación radiactiva (ambiental o del equipo). Para ello se debe medir el fondo diez veces, determinar el valor medio (\bar{F}), determinar la desviación estándar σ_F y expresar el resultado como $\bar{F} \pm \sigma_F$.

N	X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^{10} X_i}{10}$$

$$\sum_{i=1}^{10} (X_i - \bar{X})^2$$

$$\sigma_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{10} (X_i - \bar{X})^2}{n}}$$

En caso que el fondo dé mayor de lo habitual se debe sacar la camisa protectora y repetir la medición, si el fondo se redujo será necesario decontaminar la camisa. En el caso de que el fondo no se reduzca verificar que no haya otras fuentes radiactivas cerca del calibrador de dosis, si el fondo es alto aún se debe notificar al servicio.

2.- Sensibilidad del equipo al Tc-99m

Por definición sensibilidad es igual a $10 \times \sqrt{X}$.
Calcular con los datos del punto 1.

3.- Precisión de la escala

Medir diez veces una fuente de Tc-99m de 5 mCi en la escala correspondiente. Calcular $X \pm \sqrt{X}$.
Por definición precisión es:

$$(\%) = \frac{\sqrt{X}}{X} \cdot 100$$

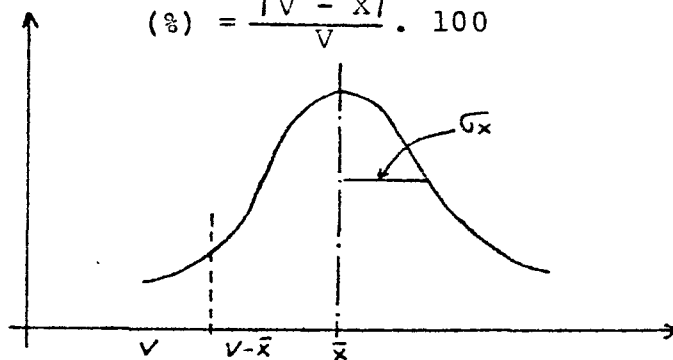
Nota : La fuente debe ser suficientemente activa como para que el fondo sea despreciable.

4.- Exactitud de la escala

Si se conoce el valor verdadero de una fuente de Pa-226 ó Co-57 se puede determinar el error en la exactitud. Medir esta fuente 10 veces y determinar $X \pm \sqrt{X}$.

Por definición error porcentual de la escala es:

$$(\%) = \frac{|V - \bar{X}|}{V} \cdot 100$$



El error no debe ser mayor que + 10% (considerando que el error de la fuente calibrada es del 5%).

Nota : Observar que el equipo que uno dispone puede medir

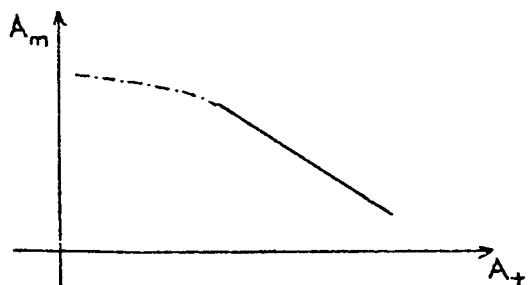
a.- Con buena precisión y poca exactitud.

b.- Con buena precisión y mucha exactitud.

c.- Con poca precisión y mucha exactitud.

5.- Linealidad del equipo

Además de calibrar el equipo es necesario estar seguro que el calibrador tiene una respuesta lineal a la radiactividad. Para ello medir una serie de muestras de Tc-99m de 10, 25, 50, 100, 250 y 500 mCi y representar las actividades teóricas (A_t) en función de la actividad medida (A_m).



Si el equipo se comporta linealmente debe dar una recta, analizar qué pasa con actividades altas.

TRABAJO PRACTICO N°3

DETECTOR DE CENTELLEO SOLIDO Y ESPECTROMETRO

Introducción Teórica

Para la detección y medición de radiación gamma son particularmente útiles los detectores de centelleo, siendo los más difundidos los cristales de ioduro de sodio activados con talio NaI(Tl).

La radiación gamma que interactúa con el cristal produce centelleos que se transforman electrónicamente en pulsos de tensión que son registrados, al mismo tiempo que se mide su número. La observación y medida de los centelleos producidos en los centelladores por partículas individuales constituyen la base de los contadores de centelleo. Un contador de centelleo comprende básicamente una sonda de tectora más el equipo electrónico asociado.

La sonda está constituida por detector de NaI(Tl), que puede ser de forma cilíndrica, con o sin orificio central (pozo), adosado a un fotomultiplicador y en general un preamplificador. Mediante el primero se logra que el centelleo de luz sea transformado en un pulso eléctrico, cuya altura es proporcional a la energía dejada por el rayo gamma en el cristal.

En cuanto al equipo electrónico, uno de los más sencillo sería un espectrómetro monocanal que incluye además una fuente de alta tensión, amplificador, control de ganancia o atenuador, analizador de altura de pulsos, mediante discriminadores y sistema de registro. Mediante el preamplificador y amplificador los pulsos que salen del fotomultiplicador son amplificados lo suficiente como para poder ser registrados. El control de ganancia permite trabajar en ganancia total, o bien reducir la amplitud del pulso a la mitad, a la cuarta parte, etc. La etapa discriminadora actúa como un filtro electrónico, analizando y clasificando los pulsos de acuerdo a su tamaño. Generalmente se dispone de dos discriminadores: uno que fija el nivel inferior del pulso y otro que discrimina por la altura máxima del mismo; la tensión asignada al discriminador inferior se denomina base del discriminador (V), en tanto que la diferencia entre la tensión del discriminador superior e inferior se conoce como ventana o ancho de canal.

Un equipo que consta de detector y espectrómetro permite obtener el espectro integral de un radionucleído: el espectro a la entrada de los discriminadores es similar al de la salida del fotomultiplicador, dado que tanto la etapa amplificadora como el control de ganancia son lineales. Habitualmente se representa gráficamente la actividad medida en función de la tensión aplicada a la base del discriminador (altura del pulso).

Materiales

- Detector de centelleo INa(Tl), tipo cilíndrico o de pozo
- Espectrómetro monocanal
- Fuentes radiactivas emisores gamma (Cr-51, Cs-137, Na-22)

Metodología

Calibrar un detector más espectrómetro en energías significa encontrar la correspondencia entre la energía absorbida y la amplitud del pulso al que dió origen. La altura de los pulsos que originaron el fotopico es proporcional a la energía de la radiación gamma del radionucleído. Disponiendo de varios radionucleídos con energías conocidas, se obtiene un gráfico que relaciona el tamaño del pulso (abscisas) con la energía del rayo gamma que lo originó (ordenadas). Para la calibración se usa la amplitud del pulso más frecuente en la distribución fotopico, ya que hay una distribución gaussiana alrededor de ese valor. Esta dispersión determina la resolución en energías del instrumento, que se define como la desviación estándar porcentual de la distribución fotopico:

$$R \% = \frac{\Delta V}{V} \times 100 = \frac{\Delta l}{l} \times 100$$

Δl : ancho del pico a mitad de altura, en unidades de longitud

l: amplitud del pulso de mayor abundancia en la distribución fotopico, en unidades de longitud.

Para calibrar el equipo contador hay que fijar ciertas condiciones de trabajo, manteniendo constantes tres controles:

- a) Tensión de trabajo (TT); la tensión aplicada al fotomultiplicador.
- b) Ganancia o atenuación.
- c) Ventana.

1. Espectro de un radionucleído

Colocar una fuente emisor gamma, por ejemplo Cr-51 o Cs-137 frente a una sonda detectora conectada a un espectrómetro. Fijar la tensión aplicada al fotomultiplicador, de modo que al variar ésta afecte mínimamente la actividad medida.

Trabajar con ganancia total y ventana mínima.

Variando la tensión de base del discriminador a pequeños intervalos regulares registrar la actividad medida.

Representar en papel milimetrado la actividad medida (cuentas /minuto) en función de la tensión de base del discriminador (V).

Observar en el espectro obtenido el fotopico, la distribu -

ción Compton y el pico de dispersión.

2. Calibración en energías

En las condiciones del punto 1) obtener los fotopicos de tres radionucleídos, por ejemplo Cr-51, Cs-137, y Na-22.

Manteniendo constantes la tensión de trabajo y la ventana, modificar el control de ganancia y repetir los fotopicos de los mismos nucleídos del punto anterior.

Representar en papel milimetrado actividad medida (cuentas / minuto) en función de la tensión de base del discriminador (V) y luego en otro gráfico las energías de los nucleídos (E) en función de la amplitud del pulso, que es la del más frecuente en la distribución fotopico dado por la tensión de base del discriminador.

Las rectas de calibración obtenidas para las dos atenuaciones deben tener un mismo origen.

3. Cálculo de la resolución en ambas atenuaciones para los tres radionucleídos utilizados.

4. Estudio de la actividad de muestras líquidas en función del volumen

Si el cristal de centelleo cilíndrico tiene un orificio central (pozo) donde se coloca la muestra a medir, la eficiencia del centellador aumenta considerablemente.

Fijar las condiciones de trabajo: tensión aplicada al fotomultiplicador, ganancia y ventana.

Medir el fondo. Medir una muestra incógnita de pequeño volumen: 0,1 ml a 0,5 ml. Diluir con agua destilada a 1 ml, 2 ml, 4 ml, 6 ml, 8 ml, 10 ml, y registrar la actividad en cada caso.

Representar en papel milimetrado la actividad medida en función del volumen.

5. Determinación de la actividad de una muestra por comparación con un patrón

Fijar las condiciones de trabajo: tensión, ganancia y ventana. Medir el fotopico del patrón, canal por canal.

Medir el fotopico de la muestra y fondo en iguales condiciones.

Determinar la actividad de la muestra, comparando las áreas de los fotopicos del patrón y de la muestra:

$$\frac{A_m}{A_p} = \frac{\text{área } m}{\text{área } p}$$

A_p : actividad absoluta o relativa del patrón

Am: actividad absoluta o relativa de la muestra
siendo $\text{área} = h \times a$
h: altura del fotopico (del pulso)
a: ancho del fotopico a mitad de altura.

Otro método consiste en comparar la suma de las lecturas en los distintos canales que constituyen el fotopico del patrón y de la muestra. Para ello se traza la bisectriz del pico, se observa el número de una de las dos partes en que queda dividida la superficie del pico. Luego se suman las lecturas de esos canales, más las lecturas de un número igual de canales en la otra parte.

Es importante que patrón y muestra sean del mismo radionucleído, preparados en igual forma.

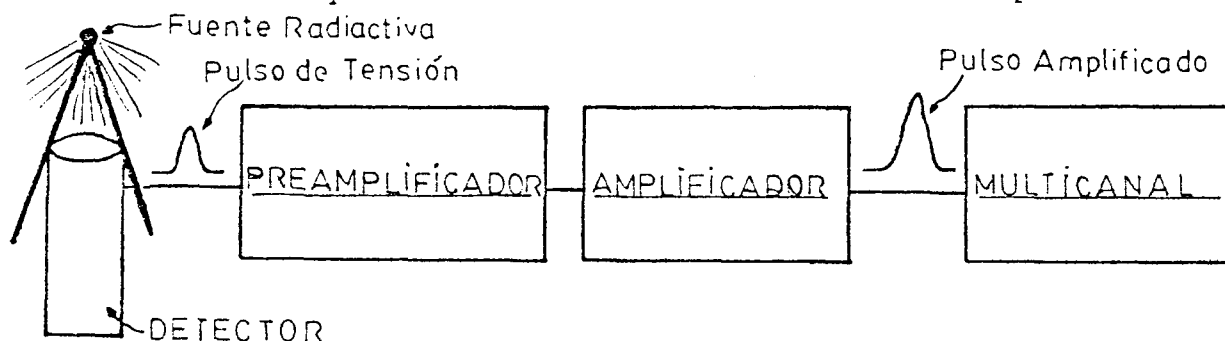
TRABAJO PRACTICO N°4

USO DEL MULTICANAL

Introducción Teórica

El multicanal es un equipo utilizado para el estudio de materiales radiactivos emisores gamma, de gran utilidad en física nuclear, como también en radiofarmacia que es el caso que nos ocupa.

Este equipo se halla asociado a un detector Ge(Li), NaI(Tl), etc., del cual recibe la información que luego analizará. Dicha información no es más que los pulsos de tensión provocados por la interacción de la radiación gamma con el cristal. Un esquema nos muestra las diferentes etapas:



El multicanal se halla dividido en regiones, denominadas canales, y el número de canales depende de cada equipo en particular. Siempre se realiza lo que se llama una calibración en energía, la cual consiste en dar valores de energía a cada uno de los canales, así por ejemplo, si la unidad de energía es el keV, la calibración es entre 0 keV y tantos keV como canales tenga el multicanal. De esta forma según cual sea la energía del rayo gamma cedida al cristal se anotará una cuenta en dicho valor de energía, conformándose de esta manera el espectro de desintegración del radionucleído estudiado.

Como es sabido toda sustancia radiactiva, que emite rayos gamma, tiene un espectro particular que la identifica y la diferencia de todas las demás. En esto radica la importancia del equipo multicanal, pues en forma muy sencilla nos presenta en su pantalla el espectro de desintegración de la muestra analizada. He aquí la utilidad que le brinda al radiofarmacéutico, ya que le permite analizar la pureza de un radiofármaco. Observando el mencionado espectro se puede detectar la presencia de otros materiales activos que aparecen como contaminantes, que pueden provenir como consecuencia del proceso mismo de elaboración. Mencionaremos que dichas impurezas aparecen en proporciones pequeñas.

Metodología

Determinación de la pureza radionucleídica

Se realizará la observación y detección de posibles impurezas en algunos radiofármacos, por ejemplo Hg-197 Neohidrina, en la que siempre existe una pequeña proporción de Hg-203. Así se puede determinar en qué proporción se encuentra el Hg-203 en el Hg-197 teniendo en cuenta los picos de energía y sus respectivas abundancias.

	<u>pico</u>	<u>abundancia</u>
Hg-197	191 keV	0,56%
Hg-203	279 keV	81,50%

Se entiende por abundancia el porcentaje de rayos gamma producidos por cada cien desintegraciones. Para ello se determina el área de ambos picos, esto es el número de cuentas detectadas durante un cierto tiempo fijado arbitrariamente.

Ejemplo: se analizó una muestra de Hg-197-Neohidrina durante 1000 segundos, obteniéndose:

	<u>abundancia</u>	<u>n° de cuentas</u> (área)	<u>n° total de des.</u> (100%)
Hg-197	0,56 %	13457	2403035
Hg-203	81,50 %	35149	43127

$$\text{Relación Hg-203/Hg-197} = 43127/2403035 = 0,018$$

Por lo tanto la proporción será de 1,8 % de Hg-203 en Hg-197.

TRABAJO PRACTICO N°5MEDICIÓN EN EL ESPECTROMETRO DE CENTELLEO LÍQUIDOIntroducción teórica

El conteo por centelleo líquido se usa generalmente para medir nucleidos emisores β débiles.

No obstante también pueden medirse algunos como el I-125 que emite sólo radiación electromagnética y otros como el Fe-55 que tienen captura electrónica, ya que se miden los rayos X emitidos.

La propiedad descubierta por Kallman y Reynolds (1950) que tienen las soluciones de sustancias fluorescentes en solventes aromáticos como detectores de radiaciones, es la que se usa en la detección de partículas β en el contador de centelleo líquido. Aquí el cristal está reemplazado por una solución de una sustancia fluorescente o varias en tolueno y otro solvente. En esa solución se disuelve la sustancia radiactiva; las partículas β emitidas interactúan con el cantellador líquido produciendo pequeños destellos de luz muy débiles. Para detectarlos, el equipo consta, en su versión más simple, de un preamplificador, un amplificador, un analizador de altura de pulsos y un escalímetro.

En líneas generales la luz interactúa con el fotocátodo del tubo fotomultiplicador y da origen a un pulso eléctrico que es amplificado, analizado, clasificado de acuerdo a su tamaño y registrado.

Materiales

- Espectrómetro de centelleo líquido
- Viales para muestras
- Líquido centellador: PPO (2,5 difeniloxazol), POPOP (2,2' p-fenilen-bis-(5-feniloxazol)), tolueno.
- Estándares de C-14 y H-3.
- Estándares de Quenching de C-14 y H-3.

MetodologíaParte A: Determinación de la ganancia óptima para C-14 y H-3

Para la construcción de las curvas de actividad aparente en función de la ganancia se utilizan patrones cuya actividad absoluta se conoce, sin quenching, de C-14 y H-3.

El espectrómetro que se utilizará permite variar la ganancia del equipo de 1 % a 100 %. Usando un vial con estándar de cada uno de estos isótopos y empleando una ven

tana de 50:1000.

Se busca la ganancia óptima haciéndola variar de la siguiente manera:

de 1 % a 10 %	variar de a 1 %
de 10% a 20 %	variar de a 2 %
de 20% a 100%	variar de a 5 %

Alrededor del punto en que se observa mayor número de cuentas se repiten las mediciones variando de a 1 %. Se grafica la actividad aparente (en ordenadas) en función de la ganancia (en abscisas).

Se calcula la eficiencia por ciento para esa ganancia

$$Ef \% = \frac{\text{Actividad aparente} - \text{fondo}}{\text{Actividad absoluta}} \times 100$$

Utilizando esta eficiencia, calcular la Cifra de Mérito

$$CM = \frac{(Ef \%)^2}{\text{fondo}}$$

Parte B: Método del Estándar interno

Se fija en el centellador la ganancia obtenida para C-14 en el punto anterior.

Se prepara una solución de centellador usando: 5 g de PPO, 0,3 g de POPOP y 1 litro de tolueno.

Se pasa la muestra a medir conteniendo C-14 en el vial y se le agregan de 10 a 15 ml de solución de centellador. Se coloca en el aparato y se mide (A_m). Se saca el vial del espectrómetro y se le agregan 50 μ l de tolueno C-14 estándar de actividad conocida (A_{est}). Se vuelve a medir en el espectrómetro, teniéndose, así la suma de las actividades medidas de la muestra y el estándar ($A_m + A_{est}$). Se calcula luego la eficiencia (Ef) de la medición:

$$Ef = \frac{A_{est}}{A_{est}} = \frac{(A_m + A_{est}) - A_m}{A_{est}}$$

Con la eficiencia calculamos, luego, la actividad real de la muestra (A):

$$Ef = \frac{A_{est}}{A_{est}} = \frac{A_m}{A} \quad A = \frac{A_m}{Ef}$$

Donde:

A_m : actividad medida de la muestra
 A_{est} : actividad medida del estándar
 A_{est} : actividad del estándar
 A : actividad de la muestra

Parte C: Método de la Relación de Canales

Se determinará la eficiencia para distintos grados de quenching mediante el método de relación de canales para una muestra de C-14.

Para ello se preparan 5 viales conteniendo igual cantidad de estándar de tolueno C-14 y se agregan cantidades crecientes de Cl_4C (quencher). Al primer vial 0,2 ml, al segundo 0,4 ml y así sucesivamente; luego se mide la actividad aparente de cada uno de ellos usando 2 canales con discriminador entre 50 : 1000 y el otro entre 50 : 60 y la ganancia en el valor óptimo encontrado en parte A.

En todas las mediciones debe descontarse el fondo.

Se repiten las mediciones para las siguientes posiciones de canal más cerrado: 50 - 70; 50 - 80; 50 - 90 y 50 - 100; 50 - 120. En cada caso se determina la relación entre las cuentas por minuto registradas en el canal chico divididas por las cuentas por minuto del canal 50 - 1000.

$$Rc = \frac{Amest (50 - X)}{Amest (50 - 1000)}$$

Siendo X = 60, 70, 80, 90 y 100.

A continuación se calculan las eficiencias de todas las mediciones usando las cuentas por minuto del estándar agregado y las cuentas por minuto del canal más abierto:

$$Ef = \frac{Amest (50 - 1000)}{Aest}$$

Con estos datos se trazan las curvas colocando en abscisas Rc y en ordenadas Ef. Se elige la que se aproxime más a una recta y se coloca el canal chico en los valores correspondientes.

Para medir una muestra incógnita se usan los dos canales; se determina la relación de canales, en las condiciones elegidas (X).

$$Rc = \frac{Am (50 - X)}{Am (50 - 1000)}$$

Se entra al gráfico por Rc y se determina Ef en ordenadas. Luego con la eficiencia así determinada, se calcula directamente al actividad real de la muestra, evitando errores de apagamiento:

$$Ef = \frac{Am (50 - 1000)}{A} \qquad A = \frac{Am (50 - 1000)}{Ef}$$

Parte D: Método del Estándar Externo (Relación de Canales)

Se construirán las curvas de Ef en función de distintos grados de "Quenching". Se usarán los patrones de C-14 y H-3 sin quenching y la serie de patrones con "Quenching" de los dos nucleídos.

a) Se mide cada muestra en un canal que tenga las condiciones óptimas para ese nucleído.
Por ejemplo : C-14 Canal Rojo; Ganancia 7 %; ventana 50 : 1000.

Se calcula la eficiencia

$$L_f \% = \frac{\text{cpm C-14 en canal rojo}}{\text{Actividad absoluta C-14}} \times 100$$

b) Luego se mide en las condiciones de medición del estándar externo, primero sólo y luego con el estándar externo.

Las condiciones para el estándar externo se fijan:
Canal verde, Ganancia 3 %, ventana 100 : 1000
Canal azul, Ganancia 3 %, ventana 300 : 1000

c) Se calcula la relación de canales del estándar externo (RAEE) correspondiente a cada muestra.

$$RAEE = \frac{2 \times (A_{m+est} - A_m) \text{ canal verde}}{(A_m + I_e - A_m) \text{ canal rojo}}$$

D) Se representa gráficamente la eficiencia en función del valor correspondiente a la PAEE. In todas las mediciones debe descontarse el valor del fondo.

Se opera en igual forma con los patrones de H-3 y se construye la curva correspondiente .

TRABAJO PRACTICO N° 6

UTILIZACION DE GENERADORES

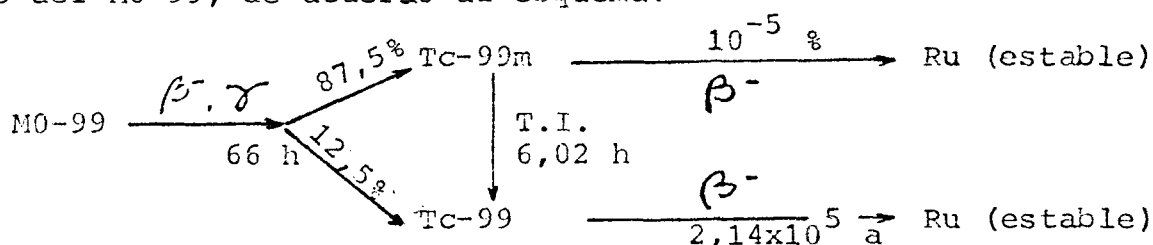
Introducción Teórica

El Tc-99m debido a sus propiedades químicas (que le permiten combinarse con un gran número de compuestos orgánicos e inorgánicos utilizables en el diagnóstico clínico) y a sus propiedades físicas (período de semidesintegración y energía de la radiación emitida), se transformó en el radio-nucleído de preferencia dentro de la medicina nuclear. Es por ello que analizaremos como ejemplo, un generador de Mo-99 - Tc-99m.

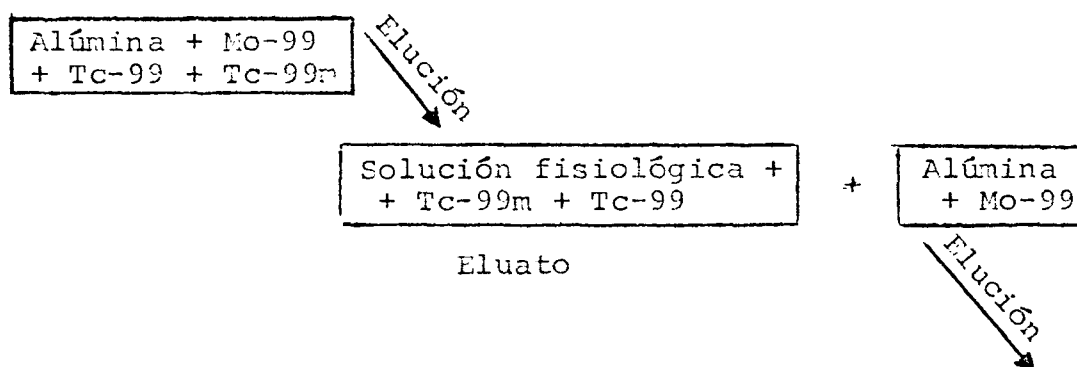
De una manera general, podemos decir que el funcionamiento de un generador está basado en dos aspectos principales:

- 1) la diferencia entre los períodos de semidesintegración del nucleído madre y del nucleído hijo y
- 2) en la diferencia relativa de los coeficientes de distribución de ambos en un soporte cromatográfico adecuado.

El Tc-99m es generado en el decaimiento radiactivo del Mo-99, de acuerdo al esquema:



Para la preparación del generador se fija el Mo-99 en forma de Molibdato sobre alúmina y posteriormente el Tc-99m es eluido con solución fisiológica. Algunos centros productores añaden a la misma un agente oxidante para favorecer dicha elución. El Mo-99 queda retenido en la alúmina y se vuelve a generar Tc-99m y se repite el ciclo. Esquemáticamente podría ser representado por:



Los distintos centros productores presentan modelos de generadores basados en encapsular la columna cromatográfica que contiene el Mo-99 en un blindaje adecuado. En caso de tratarse de generadores de alta actividad el Mo-99 es obtenido de productos de fisión del uranio, o por irradiación con neutrones de molibdeno enriquecido. La principal diferencia entre los diferentes modelos de generadores, es que la columna cromatográfica puede ser húmeda (es decir siempre estará embebida en la solución eluyente) o seca (deberá ser "secada" por pasaje de aire luego de cada elución).

La Tabla I presenta el decaimiento del Mo-99 y la Tabla II el decaimiento del Tc-99m. Por aplicación de las leyes del equilibrio radiactivo puede calcularse que la máxima actividad del Tc-99m se alcanza a las 23 h de haberse eluido el sistema.

Materiales

- Generador de Mo-Tc
- viales tarados
- blindajes
- solución fisiológica

Metodología

Atención: Debe trabajarse con guantes y pinzas que permitan en lo posible el contacto directo con los frascos que contengan el eluato.

1) Determinación del perfil de elución

Pesar ocho viales de elución numerados. Pesar el blindaje a usar en las eluciones. Efectuar ocho eluciones sucesivas de aproximadamente un mililitro, registrar la hora. Pesar nuevamente los frascos con el eluido, debidamente blindados.

Medir la actividad de cada frasco con un calibrador de dosis. Calcular el peso de cada eluido según:

1 peso del vial con el eluato y blindaje de elución =.....g
2 peso del vial y blindaje de elución =g
peso del eluato (diferencia 1 - 2) =.....g

El volumen será aproximadamente igual al peso obtenido. Registrar los datos en la tabla siguiente:

N°de elución	Volumen de elución (ml)	Actividad medida de Tc-99m (mCi)	Actividad corregida por decaimiento (mCi)

Representar los datos en un gráfico Actividad de Tc-99m versus N°de elución. Determinar entre qué volúmenes es obtenida la elución del máximo de actividad.

Determinación de la concentración de actividad

$$1) \text{ Concentración de } = \frac{\text{Actividad eluída (mCi)}}{\text{Volumen eluato (ml)}} = \text{ mCi/ml (A)}$$

Sumar las actividades y los correspondientes volúmenes, de acuerdo al perfil obtenido. Calcular la concentración de actividad de acuerdo a la relación (A).

2) Dejar recuperar el generador y efectuar una única elución de acuerdo al perfil determinado. Tomar con una jeringa blindada 0,5 ml del eluato y colocar en un vial pesado, el peso del eluato será aproximadamente igual al volumen. Determinar la actividad con un calibrador de actividades. Aplicar la relación (A).

$$C. \text{ Act. } = \frac{\text{Actividad mCi}}{\text{Volumen ml}} = \text{ y mCi/ml}$$

Si se determina el volumen total eluído la actividad total será y mCi/ml x volumen total eluído = B mCi.

3) Tomar 0,5 ml de la solución original y medir la actividad en un calibrador de actividades. Aplicar la relación (A).

Comparar los resultados de concentración de actividad obtenidos según 1, 2, y 3.

Rendimiento de elución:

Efectuar durante una semana una elución diaria. Determinar la actividad en un calibrador de actividades y registrar los valores según la tabla siguiente. Todos los valores de actividad deben ser consignados a la misma hora de elución. Determinar, en base al decaimiento del Mo-99, la

actividad del Tc-99m teórica de elución (consignado por el productor) y en base a ello evaluar el comportamiento del generador.

Día	Fecha y hora	Actividad eluía Tc-99m (mCi)	Actividad corregida Tc-99m (mCi)	Actividad teórica Tc-99m (mCi)	Rendimiento de elución %

Tabla 1

Decaimiento del ^{99}Mo ($T_{1/2}$: 66 h)

H %	H %	H %	H %	H %
	Fecha de calibrac.			
3d 72 213.01	0 100.00	3d 72 48.95	6d 144 22.04	9d 216 10.35
70 208.58	2 97.92	74 45.97	146 21.58	218 10.13
68 204.25	4 95.89	76 45.02	148 21.13	220 9.92
66 200.00	6 93.89	78 44.08	150 20.69	222 9.72
64 195.84	8 91.94	80 43.16	152 20.26	224 9.51
62 191.77	10 90.03	82 42.27	154 19.84	226 9.32
60 187.79	12 88.16	84 41.39	156 19.43	228 9.12
58 183.88	14 86.33	86 40.53	158 19.03	230 8.93
56 180.06	16 84.53	88 39.69	160 18.63	232 8.75
54 176.32	18 82.78	90 38.86	162 18.24	234 8.56
52 172.65	20 81.05	92 38.05	164 17.86	236 8.39
50 169.06	22 79.37	94 37.26	166 17.49	238 8.21
2d 48 165.55	1d 24 77.72	4d 96 36.49	7d 168 17.13	10d 240 8.04
46 162.11	26 76.10	98 35.73	170 16.77	242 7.87
44 158.74	28 74.52	100 34.99	172 16.42	244 7.71
42 155.44	30 72.97	102 34.26	174 16.08	246 7.55
40 152.21	32 71.46	104 33.55	176 15.75	248 7.39
38 149.05	34 69.97	106 32.85	178 15.42	250 7.24
36 145.95	36 68.52	108 32.17	180 15.10	252 7.09
34 142.91	38 67.09	110 31.50	182 14.79	254 6.94
32 139.94	40 65.70	112 30.84	184 14.48	256 6.80
30 137.04	42 64.33	114 30.20	186 14.18	258 6.66
28 134.19	44 63.00	116 29.57	188 13.88	260 6.52
26 131.40	46 61.69	118 28.96	190 13.60	262 6.38
1d 24 128.67	2d 48 60.40	5d 120 28.36	8d 192 13.31	11d 264 6.25
22 125.99	50 50.15	122 27.77	194 13.04	266 6.12
20 123.37	52 57.92	124 27.19	196 12.77	268 5.99
18 120.81	54 56.72	126 26.63	198 12.50	270 5.87
16 118.30	56 55.54	128 26.07	200 12.24	272 5.75
14 115.84	58 54.38	130 25.53	202 11.99	274 5.63
12 113.43	60 53.25	132 25.00	204 11.74	276 5.51
10 111.07	62 52.15	134 24.48	206 11.49	278 5.40
8 108.76	64 51.06	136 23.97	208 11.25	280 5.28
6 106.50	66 50.00	138 23.47	210 11.02	282 5.17
4 104.29	68 48.96	140 22.99	212 10.79	284 5.07
2 102.12	70 47.94	142 22.51	214 10.57	286 4.96
				+12d 288 4.86

TABLA 2

Decaimiento del ^{99m}Tc ($T_{1/2}: 6,02 \text{ h}$)

H. MIN.	%	H. MIN.	%	H. MIN.	%	H. MIN.	%	H. MIN.	%	H. MIN.	%
0.05	99.05	2.05	78.67	4.05	62.49	6.05	49.64	8.05	39.43	10.05	31.32
0.10	98.10	2.10	77.92	4.10	61.89	6.10	49.16	8.10	39.05	10.10	31.02
0.15	97.16	2.15	77.18	4.15	61.30	6.15	48.69	8.15	38.68	10.15	30.72
0.20	96.23	2.20	76.44	4.20	60.72	6.20	48.23	8.20	38.31	10.20	30.43
0.25	95.32	2.25	75.71	4.25	60.14	6.25	47.77	8.25	37.94	10.25	30.14
0.30	94.41	2.30	74.99	4.30	59.56	6.30	47.31	8.30	37.58	10.30	29.85
0.35	93.50	2.35	74.27	4.35	58.99	6.35	46.86	8.35	37.22	10.35	29.57
0.40	92.61	2.40	73.56	4.40	58.43	6.40	46.41	8.40	36.87	10.40	29.28
0.45	91.73	2.45	72.86	4.45	57.87	6.45	45.97	8.45	36.51	10.45	29.00
0.50	90.85	2.50	72.16	4.50	57.32	6.50	45.53	8.50	36.17	10.50	28.73
0.55	89.98	2.55	71.47	4.55	56.77	6.55	45.10	8.55	35.82	10.55	28.45
1.00	89.12	3.00	70.79	5.00	56.23	7.00	44.66	9.00	35.48	11.00	28.18
1.05	88.27	3.05	70.12	5.05	55.69	7.05	44.24	9.05	35.14	11.05	27.91
1.10	87.43	3.10	69.45	5.10	55.16	7.10	43.82	9.10	34.80	11.10	27.64
1.15	86.60	3.15	68.78	5.15	54.64	7.15	43.40	9.15	34.47	11.15	27.38
1.20	85.77	3.20	68.13	5.20	54.11	7.20	42.98	9.20	34.14	11.20	27.12
1.25	84.95	3.25	67.48	5.25	53.60	7.25	42.57	9.25	33.82	11.25	26.86
1.30	84.14	3.30	66.83	5.30	53.09	7.30	42.17	9.30	33.49	11.30	26.60
1.35	83.33	3.35	66.19	5.35	52.58	7.35	41.76	9.35	33.17	11.35	26.35
1.40	82.54	3.40	65.56	5.40	52.08	7.40	41.36	9.40	32.86	11.40	26.10
1.45	81.75	3.45	64.94	5.45	51.58	7.45	40.97	9.45	32.54	11.45	25.85
1.50	80.97	3.50	64.32	5.50	51.09	7.50	40.58	9.50	32.23	11.50	25.60
1.55	80.20	3.55	63.70	5.55	50.60	7.55	40.19	9.55	31.92	11.55	25.36
2.00	79.37	4.00	63.09	6.00	50.12	8.00	39.81	10.00	31.62	12.00	25.12

TRABAJO PRACTICO N°7CONTROL DE CALIDAD DE GENERADORES DE Tc-99mIntroducción Teórica

El generador producido por la CNIA, GENTEC; así como los fabricados por Mallinckrodt, New England Nuclear, Squibb, Union Carbide, etc son controlados por los propios fabricantes. Asegurando que la solución eluída es estéril, apirógena, que no contiene alúmina ni Al iónico y que su concentración en Mo-99 es inferior al 1 %.

Pero además de estos ensayos, es necesario controlar el comportamiento del generador cada vez que se realiza la elución. Estos controles que se realizan en los laboratorios de preparación de radiofármacos de los centros de medicina nuclear, deben ser rápidos, sencillos, exactos y seguros.

Los ensayos periódicos del generador son:

- pH
- contenido de ión aluminio
- pureza radioquímica
- pureza radionucleídica

Materiales

- eluido de un generador de Tc-99m
- papel pH
- solución de Aluminón
- regulador de pH: ácido acético/acetato de sodio 1M, pH 4,5
- patrón de Al de 10 ppm
- papel de filtro
- cámara de ionización
- tiras de ITLC (SG) de 10x1 cm
- metanol 85%

Metodología1. Determinación del pH

Se determina simplemente colocando una gota del eluido en papel pH. Este debe colocarse sobre una tira de papel absorbente para no contaminar la mesada.

El pH de la solución eluída puede estar comprendido entre 4,5 y 7,0.

2. Determinación del Al³⁺

Se realiza por un ensayo a la gota. En presencia

de ión aluminio y del reactivo se forma una laca coloreada. La intensidad del color aumenta con la cantidad de aluminio presente en la solución. La cantidad de Al^{3+} tolerada en la solución eluída es de 10 ppm (10 $\mu g/ml$).

- Procedimiento A

Colocar una gota de la solución patrón del Al^{3+} de 10 ppm sobre el papel de filtro, dejar secar. Agregar una gota del reactivo y dejar secar. Finalmente poner una gota de solución reguladora de pH y observar el color de la mancha una vez seca.

Comparar esta coloración con la producida cuando se agrega una gota de la solución eluída del generador.

Nota: Se debe cuidar que el diámetro de las manchas sea similar, para ello las gotas deben ser de aproximadamente el mismo volumen.

- Procedimiento B

Se utiliza la técnica del papel reactivo. Para prepararlo se impregna el papel de filtro con una solución formada por el reactivo aluminón y el regulador de pH 4,5. Se deja secar en posición vertical sin que toque ninguna superficie. Luego se lo corta en tiras.

Para realizar el ensayo se coloca en zonas diferentes del papel una gota de la solución patrón de aluminio y del eluído del generador.

Se deja secar muy bien y se compara el color obtenido con la solución eluída y el patrón.

3. Pureza radionucleídica. Determinación de Mo-99

Esa determinación se basa en la diferencia de energía entre el Mo-99 (cuyo fotón más abundante es de 739,7 keV) y la energía del Tc-99m (cuyo fotón es de 140 keV).

De esta manera utilizando un blindaje de Pb apropiado, 6 mm de espesor (paredes, tapa y fondo) 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 (que tenga la misma geometría que la muestra proveniente del generador) y se mide la actividad con y sin blindaje. El cociente de esas mediciones es el factor de atenuación del Mo-99 (R). Luego se mide la solución eluída del generador con el blindaje (sólo se registra el Mo-99) dividiendo esta actividad por R se obtiene la actividad total debida al Mo-99.

$$\mu Ci \text{ Mo-99}_{\text{total}} = \frac{\mu Ci \text{ eluído}}{R} = \mu Ci \text{ eluído} \times \frac{\mu Ci \text{ Mo-99 sin}}{\mu Ci \text{ Mo-99 con}}$$

Se mide también la actividad del eluido sin blindaje.

La cantidad de Mo-99 se expresa como μCi de Mo-99 / mCi de Tc-99m, siendo el límite aceptado de 1 μCi Mo-99 / mCi Tc-99m. Además se debe tener en cuenta que no deben suministrarse al paciente más de 5 μCi de Mo-99.

Algunas firmas comerciales usan para la determinación de Mo-99 fuentes de referencia de otros radionucleidos para simular la fuente de Mo-99 ($t_{1/2}=66,7$ h), para calibrar la cámara. Así NEN usa Cs-137 ($t_{1/2}=30$ a) y Mallinckrodt usa Co-57 ($t_{1/2}=270$ d).

El Mo-99 se determina de la siguiente manera:

- . Se determina la actividad de la fuente de referencia (de igual geometría que la solución del eluido).
- . Se halla el cociente entre la actividad real de esa fuente de referencia calibrada y la actividad medida en la cámara.
- . Se determina la actividad del eluido con el blindaje de Pb.
- . Se halla la cantidad de Mo-99 como:

$$\mu\text{Ci Mo-99} = \text{Act. eluido con blind.} \times \frac{\mu\text{Ci fuente calibrada}}{\text{Act. medida fuente}}$$

4. Pureza Radioquímica

Se controla por cromatografía en placa delgada instantánea.

Se utiliza como soporte tiras de ITLC (SG) y como solvente metanol 85%. El tiempo de corrida es de 5 minutos. Los R_f correspondientes son:

Tc VII: 1,00
Tc V : 0,3
Tc IV : 0,0

Se miden las actividades de cada una de las distintas especies y se determina Tc VII como sigue:

$$\% \text{TcO}_4^- = \frac{\text{Act. en el frente}}{\text{Act. en toda la tira}} \times 100$$

Debe haber por lo menos 95% de la actividad total como TcO_4^- (Tc VII).

TRABAJO PRACTICO N° 8

CONTROL DE CALIDAD DE GENERADORES DE In-113m

Introducción teórica

Los controles periódicos de estos generadores son:

- . Pureza química: a) contenido de Zr (si la columna del generador es de óxido de Zr hidratado); b) contenido de silicio (si la columna es de SiO_2) y c) contenido de metales pesados.

- . Pureza radioquímica
- . Pureza radionucleídica

Materiales

- Eluido del generador de In-113m
- papel de filtro
- solución de ácido p-dimetilaminofenilazobencenoarsónico 0,1%
- soluciones patrones de Zr de 2, 5 y 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- HCl 1N
- solución de molibdato de amonio (5 g en 100 ml de una solución preparada con 65 ml de agua y 35 ml de HNO_3 1:2)
- solución de bencidina (0,05 g de bencidina en 10 ml de AcOH (c), y se lleva a 100 ml con agua)
- soluciones patrones de Si de 10, 25 y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- solución de acetato de amonio al 10%
- solución de Na_2S al 20%
- soluciones patrones de Pb de 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$
- tiras de ITLC (SG) de 10x1 cm
- metanol 85 %

Metodología

1. Pureza química

Determinación del contenido de Zr

Se impregna un trozo de papel Whatman N°1 con una solución de ácido p-dimetilaminofenilazobencenoarsónico y se deja secar bajo campana.

Luego se coloca sobre el papel una gota del eluido sin neutralizar y una gota de cada una de las soluciones patrones de Zr.

Una vez que las gotas están secas se lava el papel con tres porciones de 50 ml cada una de HCl 1N, calentando a 50-60°C. El color rojo del papel se desvanece y aparecen manchas pardas donde estaban las gotas. Se compara el eluido con los patrones. La concentración de Zr en el eluido es normalmente inferior a 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nunca debe exceder los 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Determinación del contenido de Si

Se determina tomando una gota del eluido y una gota de solución de molibdato de amonio, se calienta en un crisol de porcelana. Una vez frío se añade una gota de solución de bencidina. La aparición de color indica silicio, se compara con las soluciones patrones.

Determinación de metales pesados

Se coloca en un tubo de ensayos 0,5 ml del eluido, más 0,25 ml de solución de acetato de amonio y luego una gota de Na_2S . La coloración obtenida se compara con la de las soluciones patrones. No debe exceder de 10 ppm.

2. Pureza radionucleídica

Determinación de Sn-113

Se mide la actividad con un contador de actividades, utilizando la diferencia de períodos: Sn-113 ($t_{1/2} = 116$ días) y In-113m ($t_{1/2} = 1,7$ horas).

Se mide la solución recién eluida y se mide luego a las 48 horas.

El contenido de Sn-113 debe ser inferior al 0,1%.

3. Pureza radioquímica

Se determina por cromatografía en capa delgada instantánea. Se utilizan tiras de ITLC (SG) como soporte y metanol 85% como solvente. El tiempo de corrida es de 5 minutos. Los Rf correspondientes son:

$^{113\text{m}}\text{InCl}_3$: 1,0

$^{113\text{m}}\text{In}(\text{OH})_3$: 0,0

FORMULACION DE JUEGOS DE REACTIVOS

Si bien la mayoría de los juegos de reactivos utilizados en radiofarmacia son radiofármacos del Tc-99m, también en algunos lugares, por razones de economía, aún se utilizan juegos de reactivos marcados con In-113m.

Los juegos de reactivos son preparados por entes gubernamentales, firmas comerciales o en el laboratorio de radiofarmacia del hospital. Contienen todos los ingredientes necesarios salvo el radionucleído que se añadirá en el momento de usar y pueden dispensarse como frascos, ampollas, jeringas, etc.

INDICACIONES

- 1.- Es necesario leer el folleto que acompaña al juego de reactivos antes de comenzar la preparación.
- 2.- Los juegos de reactivos pueden venir liofilizados o en solución.
- 3.- Verificar al recibir los juegos de reactivos la fecha de expiración, para asegurarse que no están vencidos y guardarlos según se indique: freezer, heladera o a temperatura ambiente.
- 4.- Antes de añadir el radionucleído el vial se colocará en un contenedor de plomo etiquetado (etiquetas autoadhesivas).
- 5.- Para reconstituir el liofilizado utilizar solución fisiológica que no contenga preservativos.
- 6.- Antes de introducir la aguja en el frasco pasar un algodón con alcohol sobre el tapón y dejar secar.
- 7.- Registrar el radiofármaco en el cuaderno.
- 8.- Conocer la cantidad máxima y mínima de actividad y volumen para el juego de reactivo, como también para la dosis.
- 9.- Trabajar con un juego de reactivo por vez, para evitar errores.
- 10.- Hacer en todos los casos el control de calidad y verificar cuál es el tiempo necesario mínimo entre la preparación y la entrega (p.ejem. para los macroagregados de albúmina se aconseja dejar pasar 15 minutos)
- 11.- Cada radiofármaco luego de preparado tiene un tiempo de vida útil, no entregar si está vencido, salvo que previamente se haya controlado.
- 12.- Evitar salpicaduras de la jeringa que se ha utilizado para inyectar el radionucleído.
- 13.- Utilizar jeringas protegidas con blindajes de plomo.
- 14.- Añadir el radionucleído sin diluir, agitar y luego adicionar solución fisiológica (en juegos de reactivos liofilizados).

JUEGOS DE REACTIVOS NACIONALES - CNEA - R. ARGENTINA

- A.- Coloide de Polivinilpirrolidona-Bicarbonato-In-113m.
Código: In-J.3
Fórmula: Solución al 1% de P.V.P en CO_2Na al 1% .
Uso y dosis: Imágenes hepatoesplénicas. Para su uso en centellógrafo lineal marcar con 1-3 mCi; con cámara gamma 3-5 mCi.
- B.- Macroagregados de albúmina-In-113m .
Código: In-J.1
Fórmula: 2,0 mg de seroalbúmina humana.
 1,6 mg de Tween 80.
 80 mg de acetato de sodio.
 0,2 mg de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.
Uso y dosis: Imágenes² de pulmón. Para su uso en centellógrafo lineal marcar con 1-2 mCi; para cámara gamma 3-5 mCi.
- C.- Acido Dietilentriamino penta acético (DTPA)-In-113m .
Código: In-J.4
Fórmula: 2,5 ml de solución de DTPA al 0,4% en buffer fosfato al 0,5 M .
Uso y dosis: Imágenes de cerebro. Para su uso en centellógrafo lineal marcar con 10-15 mCi; para cámara gamma 15-20 mCi.
- D.- Etilendiaminotetrametil fosfórico (EDTMP)-In-113m
Código: In-J.6
Fórmula: 30 mg de EDTMP .
Uso y dosis: Imágenes óseas. Para cada estudio marcar con 25 mCi en un volumen no mayor de 10 ml.
- E.- Macroagregados de albúmina-Tc-99m .
Código: Tc-J.1
Fórmula: 2,0 mg de seroalbúmina humana.
 1,6 mg de Tween 80.
 80,0 mg de acetato de sodio.
 0,2 mg de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.
pH final: 6-8
Uso y dosis: Imágenes de pulmón. Para su uso en centellógrafo lineal marcar con 1,5 mCi; para cámara gamma 3,0 mCi.
- F.- Gluconato-Estaño-Tc-99m .
Código: Tc-J.2-1
Fórmula: 100 mg de gluconato de calcio.
 0,15 mg de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.
pH final: 6,0-7,0
Uso y dosis: Imágenes renales. Para su uso en centellógrafo lineal marcar con 1,0 mCi; para cámara gamma con 3-5 mCi.
- G.- Fitato-Estaño-Tc-99m .
Código: Tc-J.3-2
Fórmula: 20 mg de fitato de sodio
 2 mg de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

Uso y dosis: Imágenes hepáticas. Para su uso en centelló-grafo lineal marcar con 10-15 mCi; para cámara gamma 15-20 mCi.

H.- Dietylendiaminopentaacetato monocálcico trisódico-Istaño-Tc-99m

Código: Tc-J.4

Fórmula: 20 mg de DTPA Ca Na₃
1 mg de Cl₂Sn.2 H₂O

pH final: 5,0-6,0

Uso y dosis: Imágenes de cerebro. Para su uso en centelló-grafo lineal marcar con 10-15 mCi; para cámara gamma 15-20 mCi

I.- Pirofosfato-Istaño-Tc-99m .

Código: Tc-J.6

Fórmula: 33 mg de pirofosfato de sodio.
0,79 mg de Cl₂Sn.2 H₂O .

pH final: 4,5-5,5

Uso y dosis: Imágenes óseas. Para su uso en centellógrafo lineal marcar con 10-15 mCi; para cámara gamma 15-20 mCi.

J.- Acido Dimercaptosuccínico-Estaño-Tc-99m.

Código: Tc-J.2-2

Fórmula: 0,547 mg de ácido 2,3 dimercapto succínico.
0,190 mg de Cl₂Sn.2 H₂O .

pH final: 3,0-4,0

Uso y dosis: Imágenes renales. Para su utilización marcar con 1-20 mCi.

K.- Diisopropil IDA-Istaño-Tc-99m .

Código: Tc-J.9

Fórmula: 20 mg de diisopropil IDA
0,2 mg de Cl₂Sn.2 H₂O .

pH final: 6,0-6,5

Uso y dosis: Imágenes de vías biliares. Para su uso marcar con 1-5 mCi.

JUGOS DE REACTIVOS EXTRANJEROS

A.- Glucoheptonato-Istaño-Tc-99m. (Glucoscan)

Fabricante: New England Nuclear. USA .

Fórmula: 200 mg de glucoheptonato de sodio.
0,06 mg de Cl₂Sn.2 H₂O .

Vida útil del radiofármaco: 6 horas.

Uso y dosis: Imágenes renales. Marcar con 10 mCi. Para imágenes de cerebro marcar con 20 mCi.

B.- Azufre coloidal-Tc-99m . (Techné Coll)

Fabricante: Mallinckrodt. USA .

Fórmula: Jeringa 1: 1,6 ml conteniendo 12 mg de gelatina,
9,0 mg de NaCl y 6,0 mg de tiosulfato de sodio.

Jeringa 2: 1,6 ml conteniendo 544 mg de acetato de sodio, 4,0 mg EDTA y 9,0 mg NaCl.

Junio de 1979

Ficha Técnica N°

PIROFOSFATO-ESTAÑO (Tc-99m)

USO DIAGNOSTICO: CENTELLOGRAFIA OSEA

Código Tc-J6

Período de semidesintegración del radioisótopo: 6 horas.

Radiación emitida en MeV: Gamma 0,140 (100%).

Presentación:

Reactivo para marcar con Tc-99m.

El juego no es radiactivo y consta de 5 frascos, conteniendo cada uno, en forma liofilizada, 33 mg de pirofosfato de sodio y 0,79 mg de cloruro estannoso dihidratado, en ambiente de nitrógeno.

Un frasco provee en forma estéril y apiretógena, la cantidad de reactivo necesaria para una preparación.

Conservación:

Puede conservarse a temperatura ambiente.

Apto para su utilización durante tres (3) meses.

Pedidos:

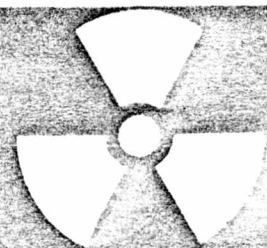
Deben realizarse con dos (2) semanas de anticipación.

Instrucciones para el uso:

El pirofosfato-estaño en forma liofilizada puede ser marcado fácilmente con Tc-99m pertechnetato en solución fisiológica y libre de agentes oxidantes. La solución de pertechnetato puede ser de alta concentración de actividad obtenida por extracción o bien ser eluída de un generador.

Técnica de marcación:

- 1) Todas las operaciones deben realizarse en forma aséptica evitando la entrada de aire (*) y teniendo la precaución de utilizar un blindaje de plomo de un espesor no menor de 1 mm.



- 2) Agregar al frasco de reacción para el estudio centellográfico de un paciente, la cantidad requerida de Tc-99m en 2-3 ml de solución fisiológica estéril.
- 3) Agitar aproximadamente un minuto hasta la disolución total. No utilizar el preparado en el caso en que la solución aparezca coloreada, turbia o presente partículas en suspensión.
- 4) La solución debe ser usada durante los treinta minutos siguientes a la marcación.

Características del compuesto marcado:

Solución estéril y apiretógena.
Volumen final: 2-3 ml
pH final: 4,5 - 5,5
Rendimiento de marcación: mayor de 95%.

Empleo:

Administración endovenosa del radiofármaco marcado para centellografía ósea. En el caso de utilizar centellografía lineal, marcar con 10 a 15 mCi y efectuar el barrido entre la 2ª y 4ª hora. En el caso de utilizar cámara gamma marcar con 15 a 20 mCi y efectuar el barrido entre la 2ª y 4ª hora. La velocidad de incorporación del complejo al tejido óseo, depende de la edad del paciente y del tipo de lesión. Su eliminación se hace por vía urinaria. Es aconsejable que el paciente evacúe la vejiga antes de comenzar la centellografía.

Observaciones:

* El rendimiento de marcación disminuye si el estaño no se mantiene en el estado reducido (Sn^{+2}). La presencia de cualquier oxidante en la solución de Tc-99m pertechnetato o la entrada de oxígeno en el frasco pueden afectar la preparación.



PULMOLITE™

TECHNETIUM Tc 99m AGGREGATED ALBUMIN KIT

For diagnostic use

This radiopharmaceutical preparation should not be administered to children or to pregnant or lactating women unless the expected benefits to be gained outweigh the potential risks.

Ideally, examinations using radiopharmaceuticals, especially those elective in nature, of a woman of childbearing capability should be performed during the first few (approximately 10) days following the onset of menses.

PRECAUTIONS: In case of right-to-left cardiac shunt, additional risk may exist due to the rapid entry of aggregated albumin into the systemic circulation.

The contents of the kit are not radioactive. However, after the sodium pertechnetate Tc 99m is added, adequate shielding of the final preparation must be maintained.

The labeling reactions involved in preparing the agent depend on maintaining tin in the reduced state. Any oxidant present in the sodium pertechnetate Tc 99m supply may thus adversely affect the quality of the prepared agent. Hence, sodium pertechnetate Tc 99m containing oxidants, or other additives, should not be employed without first demonstrating that it is without adverse effect on the properties of the resulting agent.

The contents of the vial are sterile and non-pyrogenic. It is essential that the user follow the directions carefully and adhere to strict aseptic procedures during preparation of the radiodiagnostic.

Technetium Tc 99m aggregated albumin is physically unstable and as such the particles will settle with time. Failure to mix the vial contents adequately before use may result in non-uniform distribution of radioactivity.

It is also recommended that, because of the increasing probability of agglomeration with aging, a batch of Technetium Tc 99m aggregated albumin not be used after eight hours from the time of reconstitution. Refrigerate at 2° to 8° C after reconstitution. If blood is withdrawn into the syringe, unnecessary delay prior to injection may result in clot formation in situ.

The contents of the vial are under a nitrogen atmosphere and should be protected from air. Do not use if clumping or foaming of the contents is observed.

Adequate reproduction studies have not been performed in animals to determine whether this drug affects fertility in males or females, has teratogenic potential, or has other adverse effects on the fetus. Technetium Tc 99m aggregated albumin should be used in pregnant women only when clearly needed.

It is not known whether this drug is excreted in human milk. As a general rule, nursing should not be undertaken while a patient is on a drug since many drugs are excreted in human milk.

Safety and effectiveness in children have not been established.

As in the use of any radioactive material, care should be taken to minimize radiation exposure to the patient, consistent with proper management, and to insure minimum radiation exposure to the occupational worker.

Radiopharmaceuticals should be used only by physicians who are qualified by training and experience in the safe use and handling of radionuclides and whose experience and training have been approved by the appropriate governmental agency authorized to license the use of radionuclides.

ADVERSE REACTIONS: The literature contains reports of deaths occurring after the administration of aggregated albumin to patients with pre-existing severe pulmonary hypertension. Instances of hemodynamic

or idiosyncratic reactions to preparations of Tc 99m-labeled aggregated albumin have been reported.

Hypersensitivity reactions are possible whenever protein-containing materials such as Tc 99m-labeled aggregated albumin are used in man. Epinephrine, antihistamines and corticosteroid agents should be available for use.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: The recommended intravenous dose range for the average patient (70kg) is 1 to 4 millicuries. The volume of the dose may vary from 0.2 to 1.3ml.

The recommended number of aggregated albumin particles to be administered per dose is 200,000-700,000 with the suggested number being approximately 350,000.

For ease and accuracy in dispensing the prepared agent, it is recommended that prior to reconstitution, concentrated sodium pertechnetate Tc 99m be further diluted to a volume of 8ml with fresh, preservative-free sodium chloride injection (U.S.P.)

Table 4. Particles/Dose x 10** (x = 5 x 10⁴ particles/vial)

Reconstitution Activity (mCi)	Dose			
	1mCi	2mCi	3mCi	4mCi
20	0.25	0.50	0.75	1.0
30	0.17	0.33	0.50	0.67
40	0.13	0.25	0.38	0.50
50	0.10	0.20	0.30	0.40

*The particles per millicurie dose will increase in relation to the physical decay of Tc 99m such that at six hours (one half-life) after preparation, the values in the table will increase by a factor of two.

In cases of right-to-left cardiac shunt the number of aggregated albumin particles administered per dose should be reduced to the minimum feasible.

The patient dose should be measured by a suitable radioactivity-calibration system immediately prior to patient administration. Re-suspend particles by repeated inversion of the syringe immediately prior to injection. (If blood is drawn into syringe, any unnecessary delay prior to injection may lead to clot formation in situ). Do not backflush the syringe, slow injection is recommended, and for optimum results, imaging should begin as soon as possible after injection.

RADIATION DOSIMETRY: The estimated absorbed radiation doses (1) to an average patient (70kg) from an intravenous injection of 4 millicuries of Tc 99m aggregated albumin as shown in Table 5.

Table 5. Radiation Doses

Tissue	Radiation Absorbed Dose (rads/4mCi)
Lungs	1.04
Whole Body	0.06
Liver	0.12
Spleen	0.11
Bladder Wall 2 hour void	0.08
4.8 hour void	0.11
Ovaries	0.08
Testes	0.07

(1) Method of Calculation: A Schema for Absorbed-Dose Calculations for Biologically Distributed Radionuclides. Supplement No. 1. MIRD Pamphlet No. 1, p. 7, (1968).

HOW SUPPLIED: PULMOLITE™ Technetium Tc 99m Aggregated Albumin Kit is supplied in kits of five (5) or thirty (30) vials, sterile and non-pyrogenic, each vial containing in lyophilized form:

Aggregated albumin (human) — 1.0mg
Normal human serum albumin — 10mg
Sodium chloride — 10mg
Stannous chloride dihydrate, maximum — 0.07mg

Each vial contains 3.6-6.5 x 10⁸ aggregated albumin particles. PULMOLITE contains no preservative; after reconstitution the shielded vial should be stored at 2° to 8° C.

Included in each five (5) vial kit is one (1) package insert and six (6) radiation labels. Included in each thirty (30) vial kit is one (1) package insert and thirty-six (36) radiation labels.

DIRECTIONS: Aseptically inject approximately 8ml of sodium pertechnetate Tc 99m, containing about 20 to 50 millicuries (pre-diluted with sterile, preservative-free saline as necessary) into a shielded vial of PULMOLITE.

NOTE: Enter the vial septum with the needle at an oblique angle and add the pertechnetate solution in such a way that it first strikes the vial wall. Shake vigorously for at least 30 seconds before use. Complete the Radiation Label provided and apply to shield. Prior to withdrawing an aliquot, re-suspend the particles by repeatedly inverting the shielded vial for 15 seconds. After reconstitution, store at 2° to 8° C and use the preparation within eight hours.

This reagent kit is approved for use by persons licensed by the U.S. Nuclear Regulatory Commission pursuant to Section 35.14 and 35.100 Group III of 10CFR35 or under licenses of Agreement States.

Catalog Number NRP-415

- Quick—inject into vial, shake thirty seconds, ready-to-use
- Convenient—lyophilized preparation, no defrosting or transfer of materials
- Complete—no additional reagents or equipment required

NEN's PULMOLITE™ Technetium Tc 99m Aggregated Albumin Kit is designed for use as a lung imaging agent to be used as an adjunct in the evaluation of pulmonary perfusion. Prepare on site, only as required. An average of 8-10 scans may be performed from a single vial. Long shelf life permits economical buying patterns.

NEN's PULMOLITE Technetium Tc 99m

Aggregated Albumin Kit is the answer to lung imaging, STAT or routine.

ORDERING INFORMATION

- NRP-415** NEN PULMOLITE™ Technetium Tc 99m Aggregated Albumin Kit (5 vials)
- NRP-415C** NEN PULMOLITE™ Technetium Tc 99m Aggregated Albumin Kit Convenience Pack (30 vials)

PACKAGE INSERT REPRINT
PULMOLITE™
TECHNETIUM Tc 99m
AGGREGATED ALBUMIN KIT
 DIAGNOSTIC — FOR INTRAVENOUS USE

August, 1976

DESCRIPTION: Each vial of PULMOLITE™ Technetium Tc 99m Aggregated Albumin Kit contains a sterile, pyrogen-free, lyophilized mixture of 10mg of aggregated albumin (Human), 10mg of normal serum albumin, 10mg of sodium chloride, and 0.07mg (maximum) of stannous chloride dihydrate. PULMOLITE is prepared from albumin that was non-reactive when tested for hepatitis B antigen (HB Ag) by radioimmunoassay. Each vial contains $3.6-6.5 \times 10^8$ aggregated albumin particles. The particle size distribution of the aggregated albumin is such that not less than 85% are within the range of 15-90 microns in size. There are no aggregated albumin particles greater than 150 microns in size. Reconstitution of PULMOLITE with sodium pertechnetate Tc 99m provides an aqueous suspension of technetium Tc 99m aggregated albumin, with a labeling efficiency of $\geq 90\%$.

PHYSICAL CHARACTERISTICS: Technetium Tc 99m decays by isomeric transition with a physical half-life of 6.03 hours (1). Photons that are useful for detection and imaging are listed in Table 1.

Table 1. Principal Radiation Emission Data

Radiation	Mean %/ Disintegration	Mean Energy (keV)
Gamma-2	87.9	140.5

(1) Dillman, L.T. and Von der Lage, F.C. Radionuclide Decay Schemes and Nuclear Parameters for Use in Radiation-Dose Estimation. MIRD Pamphlet No. 10, p. 62, (1975).

EXTERNAL RADIATION: The specific gamma ray constant for Tc 99m is 0.8R/mCi-hr at 1cm. The first half value thickness of lead (Pb) for Tc 99m is 0.2mm. A range of values for the relative attenuation of the radiation emitted by this radionuclide that results from interposition of various thicknesses of Pb is shown in Table 2. For example, the use of 2.7mm of Pb will decrease the external radiation exposure by a factor of about 1,000.

Table 2. Radiation Attenuation by Lead Shielding

Shield Thickness (Pb) mm	Coefficient of Attenuation
0.2	0.5
0.95	10^{-1}
1.8	10^{-2}
2.7	10^{-3}
3.6	10^{-4}
4.5	10^{-5}

To correct for physical decay of this radionuclide, the fractions that remain at selected time intervals after the time of calibration are shown in Table 3.

Table 3. Physical Decay Chart; Tc 99m Half-Life 6.03 Hours

Hours	Fraction Remaining	Hours	Fraction Remaining
0*	1.000	8	.399
1	.891	9	.355
2	.795	10	.317
3	.708	11	.282
4	.631	12	.252
5	.563		
6	.502		
7	.447		

*Calibration Time

CLINICAL PHARMACOLOGY: Within 5-10 minutes of intravenous injection, over 90% of Tc 99m aggregated albumin is trapped in the arterioles and capillaries of the lung.

Organ selectivity is a direct result of particle size. Below 1-10 microns the aggregates are taken up by the reticuloendothelial system. Above 10-15 microns the aggregates become lodged in the lung capillaries by a purely mechanical process. Distribution of particles in the lungs is a function of regional pulmonary blood flow.

Lung to liver ratios of about 19:1 are obtained within the first few minutes. Elimination of the Tc 99m aggregated albumin from the lungs occurs with a half-life of about 5.6 hours. Cumulative urinary excretion studies show an average of 20% elimination of the injected Tc 99m dose 24 hours post administration.

INDICATIONS AND USAGE: Technetium Tc 99m aggregated albumin is indicated as a lung imaging agent to be used as an adjunct in the evaluation of pulmonary perfusion.

CONTRAINDICATIONS: Technetium Tc 99m aggregated albumin should not be administered to patients with severe pulmonary hypertension.

The use of Tc 99m aggregated albumin is contraindicated in persons with a history of hypersensitivity reactions to products containing human serum albumin.

WARNINGS: The possibility of allergic reactions should be considered in patients who receive multiple doses.

Theoretically, the intravenous administration of particulate material such as aggregated albumin imposes a temporary small mechanical impediment to blood flow. While this effect is probably physiologically insignificant in most patients the administration of aggregated albumin is possibly hazardous in acute cor pulmonale and other states of severely impaired pulmonary blood flow.

Vida útil de radiofármaco: 6 horas.

Uso y dosis: Imágenes hepatoesplénicas y de médula ósea.
Para su uso marcar con 1-8 mCi.

C.- Diisopropil IDA-Estaño-Tc-99m . (Hepatolite)

Fabricante: New England Nuclear . USA .

Fórmula: 20 mg de diisopropil IDA.

0,24 mg de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

Vida útil del radiofármaco: 6 horas.

Uso y dosis: Imágenes de la vías biliares. Para su uso marcar con 1-5 mCi. Para pacientes con ictericia (nivel de bilirrubina superior a 5 mg/dl) marcar con 8 mCi.

D.- Dietilindiaminopentaacetato monocálcico trisódico-Estaño-Tc-99m

Fabricante: Union Carbide. USA.

Fórmula: Unidosis : 3 mg DTPA Ca Na_3

0,15 mg $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

pH 4,0 antes de la liofilización.

Multidosis: 10 mg DTPA Ca Na_3

0,5 mg $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

pH antes de liofilizar 4,0 .

Vida útil del radiofármaco: 6,0 horas.

Uso y dosis: Imágenes renales marcar con 3-5 mCi. Imágenes de cerebro marcar con 10-20 mCi.

E.- Macroagregado de albúmina-Tc-99m (Pulmonite)

Fabricante: New England Nuclear. USA .

Fórmula: 1,0 mg de agregados de albúmina.

10,0 mg de suero normal de albúmina.

10,0 mg de NaCl

0,07 mg de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

Vida útil del radiofármaco : 8 horas.

Uso y dosis: Imágenes de pulmón. Para su uso marcar con 1-4 mCi. El volumen puede variar entre 0,2 y 1,3 ml.

F.- Metilendifosfonato-Estaño-Tc-99m . (Osteolite)

Fabricante: New England Nuclear. USA .

Fórmula: 10,0 mg de medronato de sodio (MDP)

0,85 mg de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$.

Vida útil del radiofármaco : 6 horas.

Uso y dosis: Imágenes óseas. Marcar con 15-20 mCi.

G.- Etidronato-Estaño-Tc-99m .

Fabricante: Medi+physics. USA .

Fórmula: 1,54 mg HEDSP hidratado.

0,42 mg de Cl_2Sn

3,87 mg de ácido ascórbico.

pH 2,5-5,0

Volumen final 2,2 ml

Vida útil del radiofármaco: 6 horas.

Uso y dosis: Para imágenes óseas marcar con 15-5 mCi. Comenzar el estudio luego de 2 a 4 horas.

H.- Etidronato de sodio-Estaño-Tc-99m.

Fabricante: Union Carbide . USA .

Fórmula: 2,5 mg de etidronato de sodio.

0,58 mg de tartrato de estaño.

pH 4,0 con HCl.

Vida útil del radiofármaco: 6 horas.

Uso y dosis: Imágenes óseas. Para su uso marcar con 15 mCi.

I.- Fitato-Estaño-Tc-99m.

Fabricante: C.E.Frost . Canadá .

Fórmula: Frasco A : 100 mg de fitato de sodio.

1 mg de $Cl_2Sn.2F_2O$.

Frasco B : 12,5 mg de Cl_2Ca .

2,5 ml de biftalato de potasio (12,5 mg)

Vida útil del radiofármaco: 8 horas.

Uso y dosis: Imágenes de hígado, bazo y médula ósea . Para su uso marcar con 1-8 mCi.

TPABAJO PRACTICO N°9PREPARACION DE LA SUSPENSION INYECTABLE DE MACROAGREGADOS DE ALBUMINA - Tc-99m

Es un radiofármaco utilizado en centellografía pulmonar. Se inyecta por vía intravenosa 1 - 3 mCi (37 - 111 MBq) del preparado.

MATERIALES

- .- Solución de albúmina al 20 %
- .- Acetato de sodio anhidro
- .- Agua bidestilada
- .- $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
- .- Solución de HCl 1 N
- .- Tween 80 , solución estéril, al 10 %
- .- Solución de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$
- .- Frascos tipo penicilina estériles
- .- Agitador magnético
- .- Filtros tipo Millipore o semejante de 0,22 μm de poro
- .- Nitrógeno gaseoso
- .- Papel pH o peachímetro
- .- Baño termostatzado
- .- jeringas
- .- Pipetas de 1, 5 y 20 ml

METODOLOGIA

1.- Solución A : Se toman 50 mg de albúmina (0,25 ml de una solución al 20%) y se colocan en un frasco tipo penicilina de 30 ml de capacidad, estéril y provisto de un agitador magnético.

Se añaden 500 mg de acetato de sodio anhidro disuelto en 5 ml de agua bidestilada; esta solución se pasa a través del filtro Millipore de 0,22 μm .

2.- Solución B : Se pesan 10 mg de $\text{Cl}_2\text{Sn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y se disuelven en 2 ml de solución de HCl 1 N. Se nitrogena unos minutos y se pasa a través del filtro de 0,22 μm .

3.- A 5 ml de la solución A se añaden, en forma estéril, 19 ml de agua bidestilada y 1 ml de la solución B.

4.- Comprobar que el pH resulte entre 5,2 y 5,5.

5.- Añadir en forma estéril, 15 ml de solución al 10 % de Tween 80.

6.- Colocar el frasco en un baño de agua a $80 \pm 1^\circ\text{C}$. El baño se prepara antes de comenzar la técnica de forma tal que se encuentre estabilizado en el momento de utilizarlo.

7.- Agitar el frasco aproximadamente diez minutos.

8.- Terminado el calentamiento se continúa agitando hasta enfriar.

9.- Medir el tamaño de la partículas, según la técnica descrita.

10.- Fraccionar en alícuotas de 2 ml, cerrar los frascos y nitrogenarlos.

11.- Para marcar se agrega la cantidad requerida de solución de pertecneciato, se agita y se deja 5 minutos antes de utilizarlo.

Observación: las operaciones 10 y 11 deben realizarse en forma estéril. Trabajar en campana de flujo laminar.

CONTROL DEL RADIOFARMACO

Soporte	Solvente	Tiempo de corrida	Rf coloide	Rfcomp	Rf TcO_4^-
ITLC (SG)	acetona	5 minutos	0,0	0,0	1,0
Whatman 1	acetona	15 minutos	0,0	0,0	1,0

TRABAJO PRACTICO N°10PREPARACION DEE DTPA - Tc-99m

Quando se utiliza este radiofármaco para la realización de estudios renales se inyecta, por vía intravenosa, 3 - 5 mCi (111 - 185 MBq), mientras que para los estudios de cerebro 10 - 20 mCi (370 - 74- MBq).

MATERIALES

- .- Agua bidestilada
- .- DTPA. Ca. Na₃
- .- Cl₂Sn. 2H₂O
- .- Solución de HCl 0,5 N
- .- Solución de HCl 0,05 N
- .- Solución de NaOH 0,05 N
- .- Solución de ^{99m}TcO₄Na
- .- Acetona
- .- Contenedor de plomo
- .- Vidrio plomado
- .- Papel pH o peachímetro;
- .- Nitrógeno gaseoso
- .- Filtros estériles de 0,22 µm (tipo Millipore)
- .- Frascos estériles
- .- Refrigerador
- .- Jeringas de 5 y 20 ml
- .- Balanza
- .- Tiras de ITLC (SG)
- .- Cubas cromatográficas

METODOLOGIA

- 1.- Se pesan 200 mg de DTPA.Ca.Na₃ en un frasco de 30 ml y se le añade 1 ml de agua bidestilada.
- 2.- Se nitrogena la solución.
- 3.- Se añade 10 mg de Cl₂Sn. 2H₂O, que se disolvieron previamente en 0,6 ml de solución de HCl 0,5 N.
- 4.- Se lleva a un volumen final de 20 ml, controlando que el pH sea de 4,0. Corregir de ser necesario con soluciones de NaOH 0,05 N y HCl 0,05 N.
- 5.- Se vuelve a nitrogenar la solución .
- 6.- Se filtra por un filtro de tamaño de poro de 0,22 µm, al tiempo que se lo fracciona en viales estériles, 1 ml por frasco.
- 7.- Cerrar herméticamente los viales y guardarlos en la heladera.
- 8.- Se puede utilizar la preparación durante una semana.

- 9.- Para marcar este radiofármaco se toman 10 - 30 mCi (370 - 111- MBq) de solución de pertecneciato en un volumen no mayor de 3 ml y se agregan al vial.
- 10.- Agitar durante un minuto.

CONTROL DEL RADIOFARMACO

Se realizan corridas cromatográficas según el siguiente detalle:

Soporte	Solvente	Tiempo de corrida	Rf comp.	Rf coloide	Rf TcO_4^-
ITLC(SG)	acetona	5 minutos	0,0	0,0	1,0
ITLC(SG)	solución fisiológica	10 minutos	1,0	0,0	1,0

TRABAJO PRACTICO N°11

PREPARACION DE LA SUSPENSION INYECTABLE DE AZUFRE COLOIDAL - Tc-99m (Sulfuro de Tecnecio)

Es un radiofármaco muy utilizado en la obtención de imágenes hepatoesplénicas y de médula ósea. Se inyecta 1 - 6 mCi (37 - 222 MBq) por vía intravenosa. Es posible administrarlo por vía oral dado que no es absorbido por el tracto gastrointestinal.

MATERIALES

- .- Tiosulfato de sodio
- .- Manitol
- .- Agua bidestilada
- .- Solución fisiológica
- .- Solución de HCl 0,5 N
- .- Solución de citrato de sodio 1 M
- .- Acetona
- .- Solución de $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$
- .- Tiras de ITLC(SG)
- .- Tiras de papel Whatman N°1
- .-Papel pH o peachímetro
- .- Contenedor de plomo
- .- Frascos estériles
- .- Mechero
- .- Trípode y tela metálica
- .- Cuba cromatográfica
- .- Vidrio plomado
- .- Jeringas de 1 ml

METODOLOGIA

1.- En un frasco estéril cerrado conteniendo 12,5 mg de tiosulfato de sodio y 300 ml de manitol, en 2 ml de agua bidestilada, añadir 2 ml de $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ (5- 15 mCi, 185 - 555 MBq). De ser necesario es posible completar el volumen final con solución fisiológica.

2.- Agregar 0,5 ml de HCl 0,5 N.

3.- Colocar el vial así preparado en un baño de agua hirviente durante 5 minutos, agitando ocasionalmente.

4.- Colocar una aguja quitando así la presión del frasco y dejar enfriar.

5.- Añadir 0,3 ml de solución de citrato de sodio 1 M.

6.- Controlar el pH final, que debe ser aproximadamente 5 - 5,5.

CONTROL DEL RADIOFARMACO

Se realizan corridas cromatográficas:

Soporte	Solvente	Tiempo de corrida	Rf coloide	Rf TcO_4^-
ITLC (SG)	acetona	5 min.	0,0	1,0
Whatman 1	solución fisiológica	20 min.	0,0	1,0

TRABAJO PRACTICO N°12PREPARACION DE LA SUSPENSION INYECTABLE DE COLOIDE DE In-113m

Se trata de un radiofármaco utilizado para la obtención de imágenes hepáticas. Se inyecta, por vía intravenosa, de 3 a 5 mCi (111 - 185 MBq) del preparado.

MATERIALES

- .- Solución de NaHCO₃ 1 M
- .- Solución de Cl₃In-113m
- .- Metanol 85 %
- .- Fibra de vidrio GFA o tiras de ITLC(SG)
- .- Papel pH o peachímetro
- .- Cuba cromatográfica
- .- Contenedor de plomo
- .- Vidrio plomado
- .- Frascos tipo penicilina estériles

METODOLOGIA

En un frasco tipo penicilina estéril añadir, en forma estéril 1 ml de la solución de NaHCO₃ 1 M.

Agregar de 7 a 8 ml de la solución de Cl₃In-113m.

Controle que el pH sea 5,0 - 8,0.

CONTROL DEL RADIOFARMACO

Se realizan corridas cromatográficas:

Soporte	Solvente	Tiempo de corrida	Rf comp.	Rf Cl ₃ In
ITLC(SG)	metanol 85%	10 min.	0,0	1,0

TRABAJO PRACTICO N°13

PREPARACION DE UNA SOLUCION INYECTABLE DE EDTMP - In-113m

Es un radiofármaco utilizado para la visualización ósea. Se inyecta, por vía intravenosa, de 10 a 20 mCi (370 - 1110 MBq) del preparado.

MATERIALES

- .- Etilendiaminotetrametilfosfórico (EDTMP)
- .- Solución de NaHCO₃ 0,5 M
- .- Solución de NH₄OH 0,1 N
- .- Solución fisiológica
- .- Solución de Cl₃In-113m
- .- Papel pH o peachímetro
- .- Filtros de tamaño de poro de 0,22 µm (tipo Millipore)
- .- Contenedor de plomo
- .- Frascos tipo penicilina estériles
- .- Tiras de ITLC(SG) o Fibra de Vidrio GFA
- .- Cubas cromatográficas
- .- Vidrio plomado

METODOLOGIA

Pesar 300 mg de EDTMP.
Agregar 15,5 ml de solución de NaHCO₃ 0,5 M.
Filtrar por filtro de tamaño de poro de 0,22 µm.
Fraccionar en frascos estériles a razón de 1,5 ml en cada uno.
Agregar de 1 a 8 ml de solución de Cl₃In-113m y controlar el pH (7,0 - 8,0).

CONTROL DEL RADIOFARMACO

Soporte	solvente	Tiempo de corrida	Rf comp.	Rf Cl ₃ In
ITLC(SG)	NaCl 0,9%	10 min.	1,0	0,0
ITLC(SG)	NH ₄ OH 0,1N	10 min.	1,0	0,0

TRABAJO PRACTICO N°14BROMOSULFATALEINA - I-131

Se utiliza para centellografía hepática. Se inyecta, por vía intravenosa, alrededor de 300 μ Ci (11,1 MBq).

MATERIALES

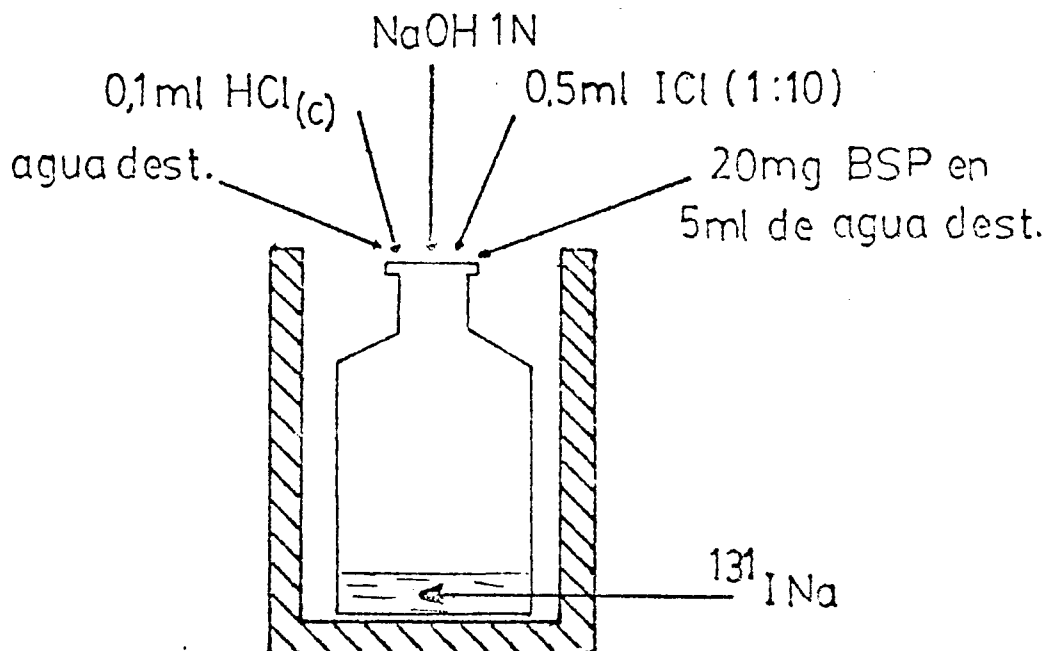
- .- Bromosulfataleína
- .- Ioduro de potasio
- .- Iodato de sodio monohidratado
- .- Agua destilada
- .- HCl (c)
- .- NaOH 1 N
- .- Tetracloruro de carbono
- .- Solución de NaI-131
- .- Acido acético
- .- Cloroformo
- .- Tir as de ITLC(SG)
- .- Frascos tipo penicilina
- .- Pipetas
- .- Pipetas Pasteur con tetina
- .- Tapones, virolas
- .- Cerrador de frascos
- .- Erlenmeyer
- .- Varillas de vidrio
- .- Autoclave u olla a presión
- .- Cubas cromatográficas
- .- Contenedor de plomo

METODOLOGIAPreparación de la solución de cloruro de iodo

En un pequeño erlenmeyer o tubo de ensayo se disuelven en 2,5 ml de agua destilada 166 mg (1mM) de ioduro de potasio y 108 mg (90,5 mM) de iodato de sodio monohidratado, luego gota a gota y agitando continuamente se añaden 2,4 ml de HCl concentrado (\sim 28 mM) y se continúa agitando hasta disolución del precipitado del cloruro de iodo inicialmente separado. Finalmente se agregan 5 ml de agua y 2 ml de tetracloruro de carbono y se agita bien para quitar el iodo de la fase acuosa.

Marcación de la Bromosulfaleína

Dentro del mismo frasco que contiene el radioiodo (15 - 20 mCi) se colocan 0,5 ml de cloruro de iodo (dilución 1:10) y luego 20 mg de Bromosulfaleína disuelta en 5 ml de agua destilada. A continuación se acidifica con 0,1 ml (3 gotas) de HCl (c) y luego se ajusta con NaOH 1 N hasta aparición de color violeta (pH 7,0-7,5) y llevando a 10 ml con agua destilada se esteriliza en autoclave 30 minutos a una atmósfera. Rendimiento radioquímico 100 %.



CONTROL DEL RADIOFARMACO

Se realiza la siguiente corrida cromatográfica:

Soporte	Solvente	Tiempo de corr.	Rf comp.	Rf ioduro
ITLC (SG)	Cl ₃ CH:AcOH 9 : 1	6 min.	0,8	0,0

TRABAJO PRACTICO N°15iodo - o - HIPURATO DE SODIO - I-131

Se utiliza para estudio de limpieza renal. Se inyecta, por vía intravenosa, 30 μ Ci (1110 kBq).

MATERIALES

- .- 0-iodo hipurato de sodio (hipurán), solución de 240mg/ml
- .- Solución de NaI-131
- .- Iodato de potasio 0,2 %
- .- HCl 0,5 N
- .- Tiosulfato de sodio, solución 0,1 M
- .- Cloroformo
- .- Acido acético
- .- Tiras de ITLC(SG)
- .- Soporte con agarradera
- .- Tubo de centrífuga con tapón esmerilado
- .- Papel pH
- .- Autoclave u olla a presión
- .- Lámpara incandescente de 150 watios
- .- Vaso de precipitados
- .- Mechero
- .- Trípode y tela metálica
- .- Cubas cromatográficas

METODOLOGIA

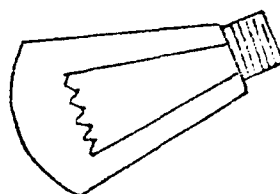
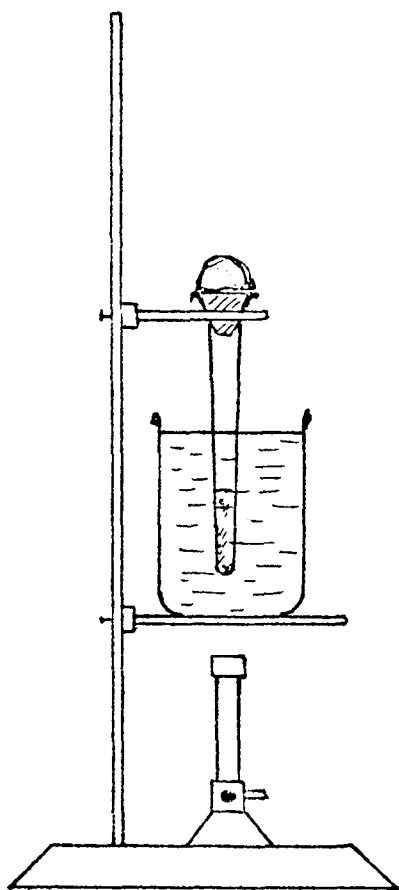
En un tubo de centrífuga de 5 ml de capacidad provisto de tapón esmerilado, se colocan 1,5 ml de una solución acuosa de o-iodohipurato de sodio (240 mg/ml). Se agrega ioduro de sodio radiactivo (3 - 20 mCi) sin reductor ni portador (50 mCi/ml) y 0,03 ml de iodato de potasio al 0,2 %. Se ajusta a pH 5,6 con HCl 0,5 N, se tapa y calienta a Baño María 90 minutos, iluminando con una lámpara incadescente colocada a 15 cm de distancia del tubo de reacción. Finalizado el calentamiento se añade una gota de solución de tiosulfato de sodio 0,1 M, se ajusta el pH a 8,0 y esteriliza 30 minutos en autoclave a vapor fluente.

Rendimiento radioquímico 98 - 100 %.

CONTROL DEL RADIOFARMACO

Se realiza la siguiente corrida cromatográfica:

Soporte	solvente	Tiempo de corrida	Rf comp.	Rf ioduro
ITLC(SG)	$\text{Cl}_3\text{CH}:\text{AcOH}$ 9:1	6 min.	1,0	0,0



TRABAJO PRACTICO N°16RADIOFARMACOS DEL Tl-201 Y Ga-67

El Tl-201 y el Ga-67 son radionucleídos obtenidos en ciclotrón, generalmente se adquieren en firmas comerciales y se utilizan como cloruro y citrato respectivamente.

ClTl-201 (Cloruro de talio) New England Nuclear - USA

Uso y dosis

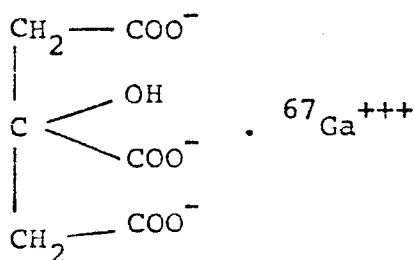
Imagen de perfusión de miocardio; para diagnóstico y localización de infarto de miocardio. Se inyecta por vía intravenosa 37 - 59,2 MBq (1 - 1,5 mCi).

Descripción

Solución salina isotónica, estéril, no pirógena, al tiempo de calibración contiene 37 MBq (1 mCi)/ml de cloruro de talio-201, ajustado a pH 4,5 - 6,5 con HCl/NaOH.

Se hace isotónico con NaCl 0,9 % y se preserva con 0,9 % de alcohol bencilíco. El Tl-201 tiene un período de semidesintegración de 73,1 horas y es producido en un ciclotrón. Es libre de portador y contiene menos de 0,25 % de Pb-203 y menos de 1,9 % de Tl-202. Solución límpida incolora.

Citrato de Ga-67 (Citrato de galio) New England Nuclear - USA

Uso y dosis

Carcinoma broncogénico. Enfermedad de Hopkins y linfoma. Se inyecta por vía intravenosa 74 - 185 MBq (2 - 5 mCi), inyectar lentamente pues el citrato induce a hipocalcemia.

Descripción

Solución salina, isotónica, estéril, no pirógena. Cada mililitro contiene 74 MBq (2 mCi) de Ga-67 a la fecha de calibración, como complejo formado de 9 mg de cloruro de galio, 2 mg de citrato de sodio, 6,8 mg de cloruro de sodio

y 0,9 % de alcohol bencílico; pH 4,5 a 7,5, ajustado con HCl o NaOH. El galio tiene un período de semidesintegración de 78 horas. La solución es límpida e incolora.

METODOLOGIA

MATERIALES

- .- Cloruro de Talio, Tl-201
- .- Citrato de Galio, Ga-67
- .- Cloroformo
- .- Acido acético
- .- Acetona
- .- Metiletilcetona (MEC)
- .- Tiras de ITLC(SG)

CONTROL DEL RADIOFARMACO

Cloruro de Tl-201

Soporte	Solvente	Tiempo de corrida	Rf Tl ⁺	Rf Tl ⁺⁺⁺
ITLC(SG)	MEC o acetona	5 min.	0,0	1,0

Citrato de Ga-67

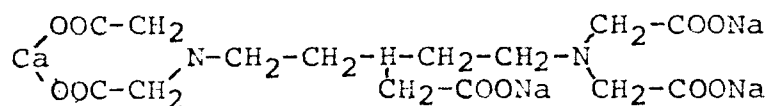
Soporte	Solvente	Tiempo de corrida	Rf comp.	Rf impureza
ITLC(SG)	Cl ₃ CH:CH ₃ COOH 9 : 1	5 min.	0,1	1,0

TRABAJO PRACTICO N°17PREPARACION DE DTPA.Ca.Na₃MATERIALES

- .- Acido dimetilentriaminopentacético (DTPA)
- .- Carbonato de calcio
- .- Agua bidestilada
- .- Solución de NaOH 1N
- .- Etanol
- .- Papel de filtro
- .- Papel pH o peachímetro
- .- Embudo
- .- Desecador
- .- Vasos de precipitados
- .- Mechero
- .- Trípode y tela metálica
- .- Balanza

METODOLOGIA

- 1.- Pesar en un vaso de precipitados 20 g de DTPA.
- 2.- Añadir 5 g de carbonato de calcio y la mínima cantidad de agua bidestilada de forma tal de lograr un solución límpida.
- 3.- Calentar hasta disolución total, enfriar y añadir solución de NaOH 1N hasta pH 7,2.
- 4.- Concentrar en baño de agua hirviendo hasta lograr una considerable raducción del volumen.
- 5.- Enfriar y agregar alcohol etílico.
- 6.- Dejar en la heladera toda una noche y al día siguiente filtrar, lavando con alcohol etílico.
- 7.- Dejar secar al aire o en un desecador al vacío.



DTPA.Ca.Na₃

TRABAJO PRACTICO N° 18

INSPECCION VISUAL DE UN RADIOFARMACO

Es condición necesaria que un radiofármaco no posea partículas en suspensión.

Evaluaremos en esta práctica la metodología a utilizar en el caso de estar trabajando con radiofármacos que poseen ya el núcleo radioactivo y cuales son las medidas de seguridad que se deben emplear. Se comprobará cual es la exposición de radiación asociada con esta técnica de control de calidad.

MATERIALES

- Una caja iluminada
- Un vidrio plomado
- Contenedor de plomo
- Pinzas para tomar los frascos
- 3 dosímetros
- 12 frascos de radiofármacos conteniendo distinto tenor de partículas.
- Patrones conteniendo distintas cantidades de partículas.

METODOLOGÍA

- 1.- El estudiante dispone de tres dosímetros a los que rotulará "A", "B" y "C".
- 2.- Se anota la lectura registrada en cada uno de los dosímetros en la planilla adjunta.
- 3.- El dosímetro "A" será utilizado por el estudiante.
- 4.- El dosímetro "B" se asegura a una de las pinzas empleadas para tomar los frascos de radiofármacos.
- 5.- El dosímetro "C" se coloca sobre una de las manos del operador.
- 6.- Se observan los distintos frascos de radiofármacos evaluando en cada uno de ellos el tenor de partículas presentes, comparándolos con los patrones provistos.

7.- Se registra en la planilla adjunta utilizando la siguiente notación + con partículas de regular tamaño.

++ con partículas de mayor tamaño.

+ - regular cantidad de partículas.

- no existen partículas.

8.- Luego de la experiencia se registran los valores de los tres dosímetros en la planilla anterior.

<u>DOSIMETRO</u>	<u>LECTURA INICIAL</u>	<u>LECTURA FINAL</u>	<u>EXPOSICION</u>
"A"			
"B"			
"C"			

<u>FRASCO N°</u>	<u>TENOR DE PARTICULAS PRESENTES</u>
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

- 1.- ¿ Cuántos frascos observa con partículas ? Comparemos resultados con los del resto del curso.
- 2.- Según los datos obtenidos de los dosímetros jué conclusiones saca con respecto a la seguridad del operador?

TRABAJO PRACTICO N°19

EXAMEN DE UN RADIOFARMACO AL MICROSCOPIO

Algunos radiofármacos tales como: macroagregados de albúmina, microesferas, etc. deben tener un tamaño de partículas dentro de ciertos límites y deben inyectarse dentro de ciertas cantidades.

Uno de los métodos más comunes de medición de partículas es el que utiliza el microscopio provisto de ocular micrométrico.

MATERIALES

- 1.- Macroagregados de albúmina
- 2.- Rosa de Bengala
- 3.- Microscopio óptico
- 4.- Ocular micrométrico
- 5.- Porta y cubre objetos
- 6.- Pipetas Pasteur .

METODOLOGIA

- 1.- Es necesario conocer a cuanto equivale cada una de las divisiones del ocular micrométrico del microscopio que se va a utilizar, para tal fin de utilizar un porta objeto graduado.
- 2.- Colocar en un porta objeto una gota de macroagregados de albúmina, cubrir con un cubre objeto, cuidando que el preparado quede homogéneo.
- 3.- Ajustar las condiciones de luminosidad del microscopio y medir los macroagregados observando através del ocular micrométrico.
- 4.- Registrar los valores en la planilla adjunta.
- 5.- Si se desea mejor visualización junto con la gota de macroagregado de albúmina poner una gota de rosa de bengala (no radiactivo).

Medición	N° de divis.	Factor	Tamaño μm	Medición	N° de divis.	Factor	Tamaño μm
1				9			
2				10			
3				11			
4				12			
5				13			
6				14			
7				15			
8				16			

Nota: De no disponer de un ocular micrométrico se puede utilizar una cámara cuenta glóbulos o hematocitómetro.

TRABAJO PRACTICO N°20

INTRODUCCION TEORICA

La pureza radioquímica es la proporción del radio-nucleído presente en una forma química determinada. Las técnicas usuales para su determinación son la cromatografía y la electroforesis.

La cromatografía es una técnica que permite separar una mezcla en sus componentes. Su fundamento, en forma muy simplificada, es la migración de una sustancia a través de un medio fijo, fase estacionaria, arrastrada por una fase móvil, a una velocidad que depende, entre otras cosas, de la estructura de la sustancia y de la naturaleza de las fases estacionaria y móvil. Los procesos intervinientes son, entre otros, adsorción, partición, solubilidad, presión de vapor, tamaño molecular y carga iónica.

En la cromatografía líquida intervienen una fase fija, sólida, y una fase móvil, líquida. Existen cuatro mecanismos mediante los cuales una sustancia se desplaza en esos sistemas: adsorción, partición, intercambio iónico y tamiz molecular. Conviene aclarar que en la mayoría de las separaciones cromatográficas intervienen simultáneamente más de uno de los procesos mencionados.

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

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

El R_f depende de la sustancia y del sistema utilizado en la cromatografía.

La electroforesis es la migración de partículas bajo la influencia de un campo eléctrico, esto permite la separación de los componentes de una mezcla aprovechando sus distintas movilidades en un determinado sistema. Puede llevarse a cabo en solución en ausencia de soporte, o sea por el método de límite móvil, o en presencia de un medio estabilizante, como ser papel, agar, acetato de celulosa, almidón, gel de poliacrilamida, etc.

MATERIALES

A. Cromatografía ascendente en papel

- .- Papel Whatman 1 o papel fibra de vidrio GFA
- .- Cubas cromatográficas de 15 cm de altura, con tapa
- .- Jeringas Hamilton o micropipetas
- .- Radiocromatógrafo o contador de pozo

- .- Acetona
- .- Solución fisiológica
- .- DTPA - Tc-99m
- .- Solución de TcO_4Na (Tc-99m)

B Cromatografía por filtración en gel

- .- Tubo de vidrio con llave (30 x 1 cm)
- .- Vaso de precipitados de 250 ml
- .- Embudo
- .- Varilla de vidrio
- .- Calefactor
- .- Tubos de ensayo
- .- Pipetas
- .- Lana de vidrio
- .- Sephadex G-25 medium
- .- Solución fisiológica
- .- Azul de xtrano 2000 (2 mg/ml)
- .- Radiocromatógrafo o contador de pozo

METODOLOGIA

A. Cromatografía en papel

Cortar tiras de papel Whatman o fibra de vidrio de aproximadamente 2 cm de ancho por 15 cm de largo.

Marcar con lápiz de grafito a 1,5 cm de uno de los extremos una raya que indicará el punto de siembra, y a 10 cm de ésta otra que indicará el frente de solvente (Fig. 1).

Preparar las cubas cromatográficas, colocando en una de ellas acetona y en otra solución fisiológica (el solvente deberá alcanzar una altura de 1,5 cm aproximadamente). Tapar y dejar saturar con los vapores del solvente.

Con la jeringa o micropipeta, sembrar una gota del radiofármaco en dos tiras (tiras 1 y 2) y en otras dos, una gota de solución de TcO_4Na (Tc-99m) (tiras 3 y 4).

Introducir las tiras 1 y 3 en la cuba que contiene la acetona y las tiras 2 y 4 en la cuba con solución fisiológica, cuidando que el solvente no toque el punto de siembra.

Cuando el solvente haya alcanzado la marca que indica el frente, retirar las tiras y colocar sobre papel absorbente para su secado.

Una vez secas, introducir las tiras en bolsas de polietileno y leer el cromatograma en un radiocromatógrafo. Si no se dispone de éste, proceder de la siguiente manera:

Cortar las tiras 1 y 3 a 4 cm de la siembra y las otras dos a 2 cm de la siembra. (Fig.2).

Introducir cada trozo en una bolsita de polietileno y leer en un contador de pozo.

Para la valoración de los datos proceder de la si-

guiente manera:

Si se trabajó con radiocromatógrafo se tendrá el cromatograma correspondiente y se tendrá que evaluar el área correspondiente a cada pico, ya que ésta será proporcional a la actividad medida. Para ello se realiza la planimetría de los picos, con el auxilio de un planímetro y los datos se expresan así:

$$\% \text{ Pureza radioquímica} = \frac{\text{superficie del pico del radiof.}}{\text{sup. del pico del radiof.+impur.}} \times 100$$

Si el papel del registrador del radiocromatógrafo es de espesor constante, se pueden recortar los picos obtenidos y calcular el porcentaje de impureza por pesada.

$$\% \text{ Pureza radioquímica} = \frac{\text{peso del "área" del radiofármaco}}{\text{peso del "área" del radiof.+impur.}} \times 100$$

Para el caso de haberse utilizado un contador de pozo, se procederá como sigue:

$$\% \text{ Hidrolizado o coloide} = \frac{\text{actividad de B}}{\text{actividad de (A+B)}} \times 100$$

$$\% \text{ oxidado o Tc libre} = \frac{\text{actividad de C}}{\text{actividad de (C+D)}} \times 100$$

$$\% \text{ Pureza radioquímica} = 100 - \% \text{ hidrolizado} - \% \text{ oxidado}$$

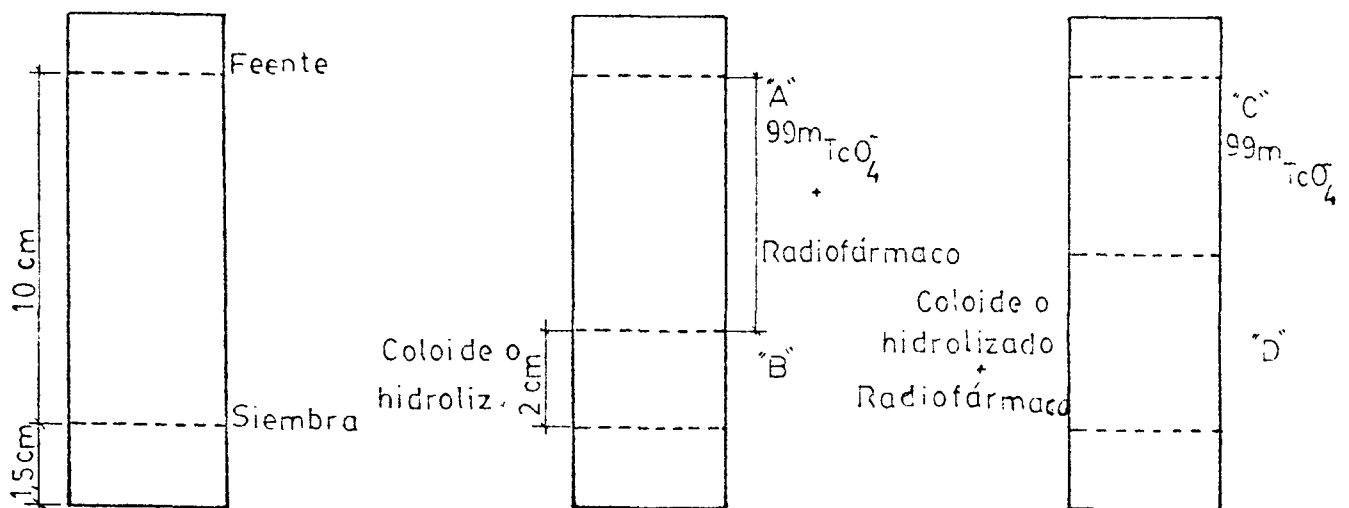


Fig 1

Fig 2

Fig 2

B. Filtración en gel

Agregar 2,5 g de Sephadex G-25 a 150 ml de solución fisiológica contenida en un vaso de precipitados y agitar suavemente. Dejar una hora a 90 °C o tres horas a temperatura ambiente para permitir el hinchado del gel.

Dejar decantar y desechar el exceso de solvente de tal manera que quede una suspensión con la mínima cantidad de líquido sobrenadante posible.

Colocar en el tubo de vidrio, que hará las veces de columna cromatográfica, una pequeña cantidad de lana de vidrio en la base para impedir pérdidas de resina. Colocar 10 ml solución fisiológica en la columna y al mismo tiempo que se abre la llave, comenzar a volcar el gel en ella, con la ayuda de un embudo. Una vez introducida la cantidad de resina suficiente para alcanzar una altura de 20 cm pasar aproximadamente 50 ml de solución fisiológica para equilibrar el lecho.

La columna debe quedar uniformemente empaquetada, sin burbujas ni quebraduras. Para comprobar ésto y calcular el volumen muerto se usará la solución de azul dextrano.

Eliminar la solución fisiológica sobrenadante y sembrar con la ayuda de la micropipeta, 0,2 ml de la solución de azul dextrano. Abrir la llave para permitir la entrada en el gel de la siembra y comenzar a eluir la columna agregando, con pipeta, solución fisiológica, cuidando de no provocar turbulencias.

Desarrollar el cromatograma hasta que el colorante alcance la base de la columna. Medir el volumen de eluyente utilizado. A éste se lo denomina "volumen muerto".

Lavar la columna con 10 ml de solución fisiológica. Desechar el sobrenadante. Sembrar 0,1 ml de solución de DTPA-Tc-99m, cuidando de no producir turbulencias. Abrir la llave y desarrollar el cromatograma con un volumen de solución fisiológica igual al volumen muerto.

Determinar la distribución de actividad a lo largo de la columna empleando un radiocromatógrafo adecuado o bien colectando fracciones de 1 ml en sendos tubos de ensayo. Medir la actividad en un contador de pozo. Construir el histograma correspondiente o sea actividad medida en función del volumen de elución.

Los resultados se evalúan en igual forma que en "cromatografía en papel". Calcular el porcentaje de pureza radioquímica.

TRABAJO PRACTICO N°21

BIODISTRIBUCION DE UN RADIOFARMACO

Introducción Teórica

Este dato es de suma importancia pues permite evaluar el comportamiento "in vivo" del radiofármaco inyectado.

Para determinar este parámetro se deben emplear organismos de fisiología perfectamente conocida como ser ratones, ratas, conejos, etc. Como es lógico el modelo biológico varía con el producto a ensayar, de forma tal de lograr una perfecta correspondencia entre resultado y modelo.

En los diferentes organismos varía la vía de administración, así por ejemplo en los ratones será la vena dorsal de la cola, en ratas la vena del pene o la vena femoral, en conejos la vena marginal de la oreja, etc.

Después de inyectar el radiofármaco se debe esperar el tiempo prefijado y se sacrifica el animal. Este tiempo varía según el compuesto a ensayar y está determinado por el momento en el cual la actividad en el órgano blanco presenta la menor variación en función del tiempo.

Materiales

- .- Ratones blancos de 25 a 30 g de peso.
- .- Ratas blancas de 250-350 g de peso.
- .- Conejos blancos de 2500 a 4500 g de peso.
- .- Jaulas.
- .- Brete para ratones.
- .- Brete para conejos.
- .- Jeringas y agujas.
- .- Etil carbonato (uretano)
- .- Bandeja de disección.
- .- Instrumental de cirugía.
- .- Recipientes para la medición de órganos.
- .- Tubos heparinizados.
- .- Balanza.
- .- Centrífuga.
- .- Cámara de ionización.
- .- Macroagregados de alúmina Tc-99m o Macroagregados de alúmina In-113m.
- .- Coloide de sulfuro de Tc-99m.
- .- Solución de $Cl_2Sn \cdot 2H_2O$.

Metodología

1.- Ratones

Colocar el ratón en un brete y dilatar las venas de la cola mediante calor.

Tomar con una jeringa de 1 ml, provista de una aguja 26 G x 1/2 , 0,3 ml de coloide de sulfuro de Tc-99m, cuidando de desalojar completamente el aire.

Insertar la aguja en la vena de la cola y con cuidado inocular 0,1 ml del radiofármaco. La limitada capacidad del sistema circulatorio del ratón requiere que cualquier inyección no sobrepase los 0,3 ml. Repetir la operación con dos ratones más.

Los animales inyectados se colocan en jaulas metálicas y se dejan trascorrir 30 minutos. Durante este tiempo las jaulas deberán permanecer en un área convenientemente blindada para proteger al operador.

Transcurrido este tiempo se procede al sacrificio de los animales de la siguiente manera: se toma al ratón por la cola y se presiona su cuello con una pinza; se coloca debajo del animal una capa de algodón o papel absorbente para coleccionar la orina que se elimina en el momento del sacrificio. Así preparado el animal se tira de la cola, produciéndose la muerte por desnucamiento.

Fijar el ratón sobre la bandeja de disección con la zona ventral hacia arriba y proceder a abrir la cavidad torácica y la intestinal cuidando de no cortar los órganos interiores.

Extirpar y remover el hígado, hazo, pulmones, riñones, estómago e intestinos.

Lavar los órganos con agua y secar con papel absorbente; colocarlos en recipientes adecuados, de geometría constante, y medirlos en una cámara de ionización. Simultáneamente, y en idénticas condiciones medir la orina proveniente de la jaula metabólica y del momento del sacrificio y el resto del animal, al que se le ha cortado la cola.

Calcular el porcentaje de actividad en cada uno de los órganos, teniendo en cuenta que la dosis inyectada surge de la siguiente expresión:

$$\text{Dosis Inyectada: } A_{\text{(hígado)}} + A_{\text{(hazo)}} + A_{\text{(orina)}} + A_{\text{(riñones)}} + A_{\text{(pulmones)}} + A_{\text{(estómago)}} + A_{\text{(intestinos)}} + A_{\text{(resto)}}$$

2.- Ratas

Colocar la rata en un brete e inyectarle por vía intraperitoneal la solución de uretano, a razón de 1 g por Kg de peso corporal; para esto es aconsejable trabajar con animales de peso comprendido entre 250 y 300 g .

Una vez anestesiado el animal, pesarlo, anotando este dato en la planilla adjunta.

A continuación colocarlo en la bandeja de disección, en la que se le administrará el radiofármaco.

Tomar con una jeringa de 1 ml, provista de una aguja de 26 G x 1/2, 0,5 ml del macroagregado de albúmina, marcado con Tc-99m o con In-113m, cuidando de desalojar totalmente el aire.

A continuación colocar la jeringa en un recipiente adecuado y transportarla hasta la cámara de ionización, medir la actividad y registrar el dato en la planilla.

Inyectar por la vía adecuada, vena del pene en machos y femoral en hembras, 0,3 ml del preparada .

Colocar la jeringa en el recipiente blindado y llevarlo hasta la cámara de ionización donde se mide la actividad; registrar el dato en la planilla.

Repetir esta operación con dos ratas más.

Colocar los animales inyectados en jaulas metalógicas adecuadas. Dejar transcurrir 15 minutos. Durante este tiempo las jaulas deberán permanecer en un área convenientemente blindada para proteger el operador.

Transcurrido este tiempo proceder al sacrificio de los animales de la siguiente manera; se coloca la rata en la bandeja de disección con la zona ventral hacia arriba y se procede a abrir la cavidad torácica, dejando expuesto el corazón. Con una jeringa de 10 ml provista de una aguja adecuada se extrae una muestra de sangre del corazón la cual se coloca en un recipiente previamente tarado.

Luego con cuidado de no cortar ningún órgano, se abre la cavidad intestinal y se extraen el hígado, bazo, riñones, pulmones, vejiga, estómago e intestino. Si el animal utilizado fuera una ratona macho remover el pene para determinar la actividad retenida en el lugar de la inyección.

Lavar los órganos con agua y secarlos con un papel absorbente; colocarlos en recipientes adecuados de geometría constante y medirlos en la cámara de ionización. Simultáneamente, y en idénticas condiciones, medir la orina proveniente de la jaula metalógica.

Calcular el porcentaje de la actividad inyectada en cada uno de los órganos, teniendo en cuenta que:

- 1.- La dosis inyectada surge de considerar la diferencia entre las dos mediciones realizadas con la jeringa.
- 2.- Esta debe ser corregida multiplicando por el factor de decaimiento correspondiente al tiempo transcurrido entre la administración del radiofármaco y la medición de los órganos (tabla 1).
- 3.- Se debe descontar, en el caso de ratas machos, la actividad retenida en el pene.

Es aconsejable expresar el dato de sangre, músculo o hueso como el porciento de la dosis inyectada por gramo de tejido. De lo contrario se puede considerar que la volemia de un animal es aproximadamente el 7% del peso corporal, el músculo el 40% y el esqueleto un 10%.

TABLA 1

Foras	Minutos									
	0	12	24	36	48	60	72	81	96	108
0	-	0,977	0,955	0,933	0,912	0,891	0,871	0,851	0,831	0,812
2	0,794	0,776	0,753	0,741	0,724	0,707	0,691	0,675	0,660	0,645
4	0,630	0,616	0,602	0,588	0,574	0,501	0,548	0,536	0,524	0,512
6	0,500	0,489	0,477	0,467	0,456	0,445	0,435	0,425	0,416	0,406

3.- Conejos

Colocar el conejo en un brete y dilatar la vena marginal de la oreja mediante fricción con xilol o mediante calor.

Tomar con una jeringa de 1 ml, provista de una aguja de 26 G x 1/2, 0,3 ml de la solución del $\text{Cl}_2\text{Sn}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, cuidando de desalojar totalmente el aire. Insertar la aguja en la vena e inocular 0,1 ml de la solución.

Dejar pasar de 3 a 5 minutos y administrar por igual vía 0,1 ml de la solución de Tc-99m (2 a 3 mCi).

Colocar el animal inyectado tras un blindaje para proteger al operador. Mediante una cánula heparinizada se introduce en la vena de la oreja, extraer dos muestras de sangre. La primera se extrae a los 10 minutos post inyección del nucleído y la segunda a los 20 minutos.

Las alícuotas así obtenidas se colectan en tubos de centrifuga heparinizados, que se introducen en la centrifuga después de haber igualado sus pesos.

Centrifugar 10 minutos.

Separar el plasma de los glóbulos rojos. Estas operaciones deben realizarse tras un vidrio plomado.

Medir con una cámara de ionización cada una de las fracciones anotando la actividad en la planilla adjunta.

Expresar el porcentaje de marcación de los glóbulos rojos.

Radiofármaco :

Operador :

Fecha :

Hs Inyección :

Hs Disección :

<u>Organo</u>	<u>$\bar{X} \pm DE$</u>
<u>Hígado</u>	
<u>Bazo</u>	
<u>V.Bil.+ Duo.</u>	
<u>Riñones</u>	
<u>Orina</u>	
<u>Pulmones</u>	
<u>Estómago</u>	
<u>Intestinos</u>	

<u>ORGANO</u>	<u>RATON</u>					
	<u>1</u>		<u>2</u>		<u>3</u>	
	<u>Actividad</u>	<u>% D.I</u>	<u>Actividad</u>	<u>% D.I</u>	<u>Actividad</u>	<u>% D.I</u>
<u>HIGADO</u>						
<u>BAZO</u>						
<u>V.Biliar + Duo</u>						
<u>RIÑONES</u>						
<u>ORINA</u>						
<u>PULMONES</u>						
<u>ESTOMAGO</u>						
<u>INTESTINO</u>						
<u>RESTO</u>						
<u>D.I</u>						

	<u>RATA</u> 1	<u>RATA</u> 2	<u>RATA</u> 3	<u>RATA</u> 4
<u>FONDO</u>				
<u>JERINGA 1 - FONDO</u>				
<u>JERINGA 2 - FONDO</u>				
<u>ACTIVIDAD</u>				
<u>FACTOR DE DECAIMIENTO</u>				
<u>ACTIVIDAD CORREGIDA</u>				
<u>ACTIVIDAD EN EL SITIO DE INYECCION</u>				
<u>DOSIS INYECTADA</u>				

RADIOFARMACO :

OPERADOR :

FECHA :

Hs. INYECCION:

Hs. DISECCION:

Hs. LECTURA :

	<u>RATA</u> 1	<u>RATA</u> 2	<u>RATA</u> 3	<u>RATA</u> 4
<u>PESO CORPORAL</u>				
<u>VOLEMIA</u> 7% peso corporal				
<u>MUSCULO TOTAL</u> 40% peso corporal				
<u>ESQUELETO</u> 10% peso corporal				

TRABAJO PRACTICO N°22CONTROL DE ESTERILIDAD DE UN RADIOFARMACOINTRODUCCION TEORICA

Esterilidad se define como la total ausencia de microorganismos. Existen diversas formas de lograrla, entre las más importantes podemos mencionar la filtración por membranas de tamaño de poro controlado, esterilización por calor húmedo y esterilización por radiaciones.

Filtración por membranas: es un método ideal para aquellos radiofármacos que sufren alteraciones con la temperatura. Para ello se emplean membranas filtrantes de tamaño de poro de 0,22 μm , realizando todo el proceso en área estéril.

Esterilización por calor húmedo: basta poseer para ello una olla a presión o autoclave. Dentro del recipiente se colocan los envases a autoclavar disponiéndolos en forma uniforme. El proceso de calentamiento debe durar 30 minutos y alcanzar una temperatura de 121 °C.

Esterilización por radiaciones: este método podrá ser utilizado sólo cuando ensayos fisicoquímicos y toxicológicos demuestren que durante la irradiación no se verifican descomposiciones o alteraciones del producto que lo convertirían en tóxico. Para lograr esto se emplean equipos especiales que emiten una dosis de radiación gamma de 2,5 MRad.

MATERIALES

- .- Medio de cultivo sabouraud sólido
- .- Medio de cultivo de tioglicolato sólido
- .- Medio de cultivo nutritivo sólido
- .- Agua bidestilada
- .- Tubos de ensayo
- .- Tapones
- .- Autoclave u olla a presión
- .- Estufa de cultivo
- .- Caja de guantes estéril o flujo laminar
- .- Mechero a gas
- .- Jeringas y agujas estériles

METODOLOGIA

Preparación de los medios de cultivo líquidos

- .- Medio de Sabouraud
 - 1.- Pesar 30 g de medio sólido y disolverlos en

750 ml de agua bidestilada.

- 2.- Completar a 1000 ml con agua bidestilada.
- 3.- Fraccionar a razón de 5 ml en cada tubo.
- 4.- Tapar los tubos y autoclavarlos en recipientes adecuados a 121 °C por 15 minutos.

.- Medio de tioglicolato

- 1.- Pesar 30 g de medio sólido y disolverlos en 750 ml de agua bidestilada.
- 2.- Completar a 1000 ml con agua bidestilada.
- 3.- Fraccionar a razón de 5 ml en cada tubo.
- 4.- Tapar los tubos y autoclavarlos en recipientes adecuados a 121 °C por 15 minutos.

.- Medio nutritivo

- 1.- Pesar 13 g de medio sólido y disolverlos en 750 ml de agua bidestilada. Mexclar hasta obtener una suspensión homogénea.
- 2.- Completar a 1000 ml con agua bidestilada.
- 3.- Fraccionar a razón de 5 ml en cada tubo.
- 4.- Tapar los tubos y autoclavarlos en recipientes adecuados a 121 °C por 15 minutos.

Siembra de la muestra a investigar

- 1.- En un área estéril lograda por el uso de una campana de flujo laminar, caja de guantes estéril o en la zona próxima a un mechero de gas, se procede a la siembra de la muestra a investigar.
- 2.- Tomar con una feringa, en forma estéril, 0,9 ml del radiofármaco.
- 3.- Introducir 0,3 ml en cada uno de los medios, cuidando en todo momento no producir contaminaciones.
- 4.- Colocar los tubos en la estufa de incubación: tioglicolato y medio nutritivo a 37°C y el sabousaud a 26°C.
- 5.- Controlar los tubos a los 2, 5, 7 y 10 días posteriores a la siembra, anotando los resultados en la planilla adjunta.
- 6.- Realizar un control positivo y otro negativo de los medios de cultivo. Para ello sembrar, tal como se indicó antes, una muestra contaminada e incorporar a la estufa tres tubos sin sembrar (control positivo y negativo respectivamente).
- 7.- Controlar simultáneamente con los anteriores y volcar el resultado en la planilla adjunta.

TRABAJO PRACTICO N°23

DETERMINACION DE SUSTANCIA PIRETOGENAS

Introducción Teórica

Las sustancias piretógenas son productos del metabolismo microbiano, termoestables y filtrables, que no se eliminan por una esterilización convencional por el calor.

La casi totalidad de las reacciones piretogénicas se deben a la presencia de piretógenos bacterianos. Estos son endotoxinas de bacterias Gram negativas constituidas por un lipopolisacárido complejo unido a una proteína.

A.- Prueba en conejos: Para investigar la presencia de piretógenos, se realiza el ensayo oficial en conejos siguiendo la metodología que está descrita en todas las farmacopeas.

Para la prueba de piretógenos en conejos, inyecte un mínimo de 10 veces la dosis indicada por Kg de peso. Si es necesario, diluya con solución fisiológica.

El volumen total inyectado por conejo, será no menor de 1 ml ni mayor de 10 ml de solución.

B.- Limulus Test : Los amebocitos, únicas células que circulan por la hemolinfa del Limulus polyphemus, contienen una proteína coagulable que gelifica cuando se pone en contacto con endotoxinas.

Este fenómeno fue la base de la aplicación del lisado de amebocitos de Limulus (LAL) como indicador de endotoxinas.

En 1969, Cooper y colaboradores, deciden aplicar estos conocimientos al control de sustancias piretógenas en inyectables y describen una prueba de gelificación, in vitro, producida por la mezcla del LAL con productos farmacéuticos pirogénicos.

Si bien el LAL tiene una gran sensibilidad para detectar endotoxinas, está sujeto a un grado considerable de variabilidades en su actividad biológica, a menos que los métodos de aislamiento, preparación y uso estén cuidadosamente controlados.

El Limulus test no es sustituto de la prueba en conejos. Ha demostrado ser muy útil para el control de agua destilada, pero tiene la desventaja que muchos componentes de productos farmacéuticos interfieren todavía con el sistema. Además, el uso de diferentes preparaciones del lisado y endotoxinas, lleva indudablemente a una considerable discrepancia entre los resultados de diferentes laboratorios.

El LAL es una prueba in vitro que no requiere animales de laboratorio ni laboratorios especializados, pero si condiciones específicas.

1.- Temperatura óptima de reacción de 36° a 38°. La sensibilidad disminuye a 25°C y es destruida a 45°C.

2.- pH óptimo entre 6 y 8. Llevar las muestras a pH con NaOH 0,1 N o con HCl 0,1 N apirógenos.

3.- Material de vidrio perfectamente limpio y despirogenizado a 250°C durante 30 minutos o bien 170°C 2 horas.

4.- Incubación de las muestras en un baño de agua sin agitación. Una agitación inadecuada puede destruir irreversiblemente el gel y dar falsos negativos.

5.- Controles positivos. Hay drogas que inhiben la reacción de gelificación. El control positivo permite evidenciar este fenómeno.

6.- Control negativo, para detectar contaminantes. La mezcla es incubada durante una hora a 37°C : A medida que transcurre el tiempo, se ve un aumento de la viscosidad y opacidad, finalmente se forma el gel.

MATERIALES

- .- Lisado de amebocitos de la hemolinfa del cangrejo Limulus poliphemus (adecionado de NaCl y CaCl₂) .
- .- Control positivo :preparado a partir de endotoxina aislada de Escherichia coli .
- .- Control negativo : agua libre de piretógenos.
- .- Tubos de ensayos libres de piretógenos para preparar las diluciones de la endotoxina.
- .- Agua para inyectables para diluir la endotoxina.
- .- Pipetas de 1-5 y 10 ml libres de piretógenos.
- .- Estufa de 250°C para despirogenizar.
- .- HCl 0,1 N e NaOH libres de pirógenos para ajustar el pH.
- .- Agitador tipo Vortex.
- .- Baño serológico de 37°C.
- .- Parafilm.
- .- Potenciómetro de microelectrúdo o papeles pH.

METODOLOGIA

El método consiste en mezclar una alícuota de solución de muestra a controlar, del control positivo y del control negativo, con el LAL a pH 6 a 8 e incubar a 35°C durante una hora.

Transcurrido este tiempo, los tubos se invierten 180° en forma suave; la formación de un gel que permanece intacto al invertir el tubo indica la presencia de sustancias piretógenas en la solución.

Preparación del control positivo: La endotoxina se reconstituye con agua libre de pirógenos en la cantidad indicada por el productor y se agita en Vortex 1 minuto. Cada ml de esta solución madre, tiene una determinada concentración de endotoxina. El control positivo liofilizado almacenado tal cual, es estable hasta la fecha de vencimiento indicada en el rótulo. Una vez reconstituido, es estable 1 mes a 2-8°C.

Diluciones posteriores que se preparen de la endotoxina reconstituida, se descartan en el día.

Previo al análisis de muestras, se debe determinar la sensibilidad y compatibilidad de los reactivos.

Determinación de la sensibilidad del lisado: A partir del control positivo reconstituido, se prepara diluciones de la endotoxina con agua libre de piretógenos; la concentración final de endotoxina obtenida en cada tubo, resulta de la serie de diluciones que indique realizar el productor. Una alícuota de cada dilución, se mezcla con el lisado, agregando en la batería de tubos, un control negativo. Se tapan con parafilm y se incuban 1 hora a 37°C en un baño sin agitación. Finalizada la incubación, se invierten los tubos 180°, uno por uno, muy suavemente y se observa la presencia o no de gelificación. Se considera positivo al gel que al invertir el tubo, permanece firme e intacto.

La sensibilidad del reactivo, está dada por la mayor dilución con la que se obtiene un gel firme y fijo, es decir, es la menor concentración de endotoxina detectable.

Determinación de compatibilidad de la muestra con el lisado y la endotoxina
Para determinar si existe algún tipo de interferencia del producto a analizar, se procede como sigue:

Se reconstituyen dos frascos de endotoxina, uno con el producto a analizar y otro con agua destilada apirógena, y a partir de ellos, se preparan dos series de diluciones, usando agua destilada apirógena, de manera tal de obtener en cada dilución la misma concentración final de endotoxina de la prueba de sensibilidad.

Se hacen diluciones hasta la menor concentración de endotoxina detectable, dato proporcionado ya, por la curva de sensibilidad.

Se agrega el lisado, una alícuota de endotoxina reconstituída con el producto y de endotoxina reconstituída con agua libre de pirógenos, en dos concentraciones, siendo una de ellas, la menor concentración de endotoxina detectable.

En otros dos tubos se mezclan con el lisado alícuotas del producto (previo ajuste de pH entre 6 y 8) y agua destilada apirógena. La batería de tubos se tapa con parafilm y se procede como se indicó en la prueba de sensibilidad.

Si no se observa gelificación al cabo de una hora, indica inhibición por parte del producto.

Un resultado positivo (gelificación con la endotoxina reconstituída con el producto, indica que dicho producto a analizar, no interfiere en la prueba a esas concentraciones de endotoxina.

Análisis de la muestra

Todos los reactivos y soluciones a utilizar, deben tomar la temperatura ambiente. Las muestras se llevan a pH utilizando un potenciómetro de microelectrodo o papeles pH y se procede por duplicado.

A los tubos del lisado, se agrega alícuotas correspondientes indicadas por el productor de : la muestra a analizar; de dos concentraciones del control positivo (endotoxina) diluído con agua libre de piretógenos; y del control negativo (agua libre de piretógenos). Se sigue la metodología indicada anteriormente y se observa el resultado. Un gel fijo y firme en los tubos que contienen la muestra, indica la presencia de sustancia piretógenas .

Alícuotas a agregar a los tubos con el lisado

	1	2	3	4	5
Muestra
Control positivo
Control negativo
Resultados

RADIOFARMACOS INCOMPATIBLES CON TEST DE LIMULUS

- .- Acetato de zinc (Zn-69m)
- .- Coloide de citrato de Y-90
- .- Cloruro de Hg-197
- .- Rosa de bengala-I-131
- .- 19 iodocolesterol-I-131
- .- Bromosulfaleina-I-131

RADIOFARMACOS COMPATIBLES CON EL TEST DE LIMULUS

- .- Cromato de sodio (Cr-51)
- .- Cloruro crómico(Cr-51)
- .- Citrato de galio (Ga-67)
- .- Bromuro de amonio (Br-82)
- .- Seleniomietionina (Se-75)
- .- Sulfato de sodio (S-35)
- .- Cloruro Férrico (Fe-59)
- .- Citrato de Hierro (Fe-59)
- .- Bleomicina (Co-57)
- .- Vitamina B-12 (Co-57 y Co-58)
- .- Seroalbúmina humana - I-131 o I-125
- .- Ioduro de sodio (I-131)
- .- Polividona (I-131)
- .- Oro coloidal (Au-198)
- .- Cloromerodrina (Hg-197)
- .- Citrato de Er-169
- .- DTPA-In 111
- .- DTPA-Yb 169
- .- DTPA-In 113m
- .- DTPA-Tc 99m
- .- Seroalbúmina humana Tc-99m
- .- Pirofosfato de sodio Tc-99m
- .- Macroagregados de albúmina Tc-99m
- .- Azufre coloidal Tc-99m
- .- Fitato de sodio Tc-99m

TRABAJO PRACTICO N°24

ENSAYO DE TOXICIDAD EN LOS RADIOFARMACOS

Introducción Teórica

Variaciones en las cantidades de las drogas utilizadas en la preparación del radiofármaco o la introducción accidental de sustancias ajenas a la composición pueden producir efectos tóxicos en el paciente cuando se le administra el radiofármaco.

Para evitar esto se realiza el test de toxicidad; el mismo consiste en la inyección del radiofármaco en ratones y la posterior observación de los mismos por 6 horas como mínimo.

MATERIALES

- .- Ratones blancos de 25 a 30 g de peso.
- .- Jaulas.
- .- Jeringas y agujas.
- .- Mechero.
- .- Brete para ratones.
- .- Algodón.
- .- Pinzas.

METODOLOGIA

- 1.- Colocar un ratón blanco en el brete adecuado y dilatar las venas de la cola mediante calor.
- 2.- Inyectar por la vena marginal de la cola 0,1 a 0,15 ml de la sustancia en estudio sin diluir.
- 3.- Repetir la operación con 4 ratones más.
- 4.- Colocar los animales en una jaula bien ventilada.
- 5.- Aguardar 6 horas como mínimo para considerar no tóxica la solución administrada, no debiendo para ello morir ningún animal.
- 6.- De ocurrir alguna muerte se deberá repetir el proceso utilizando para ello un lote de 10 ratones que deberán sobrevivir 24 horas como mínimo.
- 7.- Consideraciones generales: Debe tenerse sumo cuidado de no inocular burbujas de aire al inyectar la solución porque se produciría una rápida muerte del animal por embolia gaseosa.
La cantidad de droga inyectada a los ratones por kilo de peso deberá ser varias veces superior a la empleada en los seres humanos (200 a 500 veces más).

GLOSARIO

Absceso: Acumulación localizada de pus en una cavidad formada por la desintegración de los tejidos circundantes.

Angiografía: Imágen de los vasos sanguíneos obtenida por radiología o mediante el empleo de radiotrazadores (angiografía radioisotópica).

Aquinesia: Falta de movimiento.

Artritis: Inflamación de una articulación.

Barrera Hematoencefálica: Estructuras que separan el parénquima del sistema nervioso central del torrente sanguíneo. Está constituida por el endotelio de los plexos coroideos y el endotelio de los vasos sanguíneos.

Bocio: Hipertrofia de la glándula tiroides que produce un abultamiento en la región anterior del cuello.

Bronquitis: Inflamación de la mucosa bronquial.

Carótida: Arteria principal del cuello que irriga los sectores anterior y medio del cerebro.

Cirrosis: Inflamación intersticial crónica del hígado producida por tóxicos, alcohol, anticuerpos, insuficiencia cardíaca, etc.

Cístico: Conducto que proveniente de la vesícula biliar al unirse con el hepático forman el conducto colédoco.

Colecistitis: Inflamación de la vesícula biliar.

Colédoco: Conducto formado de la unión de los conductos cístico hepático y que desemboca en el duodeno.

Coleperitoneo: Derrame de bilis en la cavidad peritoneal proveniente de la perforación de la vesícula biliar ó de una fístula biliar.

Colestasis: Detención del flujo biliar por obstrucción.

Conducto Hepático: Formado de la unión de los conductos intrahepáticos, desciende y al unirse con el cístico forman el colédoco.

Conductos Lagrimales: Cada uno de los que en número de dos, uno para el párpado inferior y otro para el superior. Se dirigen hacia adentro por el borde libre de los párpados hasta el seno lagrimal donde desembocan en un conducto que drena en las fosas nasales.

Coronarias: Arterias que irrigan el músculo cardíaco.

Diastole: Dilatación o fase de dilatación del corazón en especial de los ventrículos.

Disquinesia: Alteración de un movimiento.

Dorso: Parte posterior del cuerpo.

Duodeno: Porción primera o proximal del intestino delgado, llamada así por que mide unos doce traveses de dedo.

Embolia: Bloqueo súbito de una arteria o vena ocasionado por un coágulo o tapón que ha sido llevado a ese sitio por la corriente sanguínea.

Epidermitis: Inflamación del epidídimo, órgano alargado situado sobre el borde posterosuperior del testículo.

Escroto: Bolsa compuesta por la piel y las tunicas dartos, celular, muscular fibrosa y vaginal, que contiene los testículos y sus órganos accesorios.

Esplenomegalia: Agrandamiento del bazo que puede ser causado por múltiples afecciones (hepáticas, metabólicas, sanguíneas, infecciosas, etc).

Fagocitosis: Facultad de algunas células de englobar y a veces digerir microorganismos, células o partículas extrañas.

Fístula: Trayecto congénito o adquirido que comunica anormalmente dos órganos entre sí o estos con el exterior.

Flebitis: Inflamación de las paredes de una vena con infiltración de sus capas. Se acompaña de edema y dolor.

Fracción de eyección: Se dice de la fracción de sangre que cada ventrículo es

capaz de expulsar en un latido y se expresa como un porcentaje del contenido ventricular en el fin de diástole.

Hepatomegalia: Agrandamiento hepático causado por múltiples afecciones (metabólicas, tóxicas, infecciosas, tumorales, etc).

Hernia Hiatal: Forma habitual de hernia diafragmática en la cual parte del estómago protuye a la cavidad torácica.

Hipertiroidismo: Actividad funcional excesiva de la glándula tiroides.

Hipotiroidismo: Función tiroidea disminuida.

Infarto: Área de necrosis de un tejido por anemias local. Se debe a la obstrucción de la circulación en esa zona.

Linfoma: Cualquier tumor formado por un tejido linfoide (ganglios)

Linfografía: Imágen de los conductos y ganglios linfáticos que pueden obtenerse mediante el empleo de medios de contraste radiológicos y/o radio-trazadores.

Metastasis: Transferencia de una enfermedad de un órgano o zona a otros no directamente relacionados con ellos. Puede ser debido a la colonización de microorganismos o células como en las infecciones o tumores malignos.

Miocardio: Gruesa capa de fibras musculares estriadas involuntarias que constituyen la pared del corazón.

Necosis: Muerte celular o hística local que ocurre rápidamente.

Nódulo: En anatomía, tumefacción circunscripta ó conglomerado de estructuras elementales.

Orquitis: Inflamación aguda o crónica de los testículos.

Osteomielitis: Inflamación de un hueso causada por un microorganismo piógeno con propagación a la médula ó la superficie del mismo.

Paget: Variedad de osteítis que al cursar con rarefacción provoca incurvación de los huesos largos y deformación de los huesos planos con graves alteraciones estructurales de los mismos.

Pelvis Renal: Conducto membranoso aplanado que se origina dentro del riñon por confluencia de los conductos intrarrenales y que se estrecha a medida que desciende continuándose con el ureter.

Perfusión: Acto de verter sobre o a traves.

Plexos Coroideos: Retículos formados por apéndices lobulados donde se produce el líquido cefalorraquídeo.

Quiste: Cualquier cavidad o formación sacular normal o patológica especialmente la que contiene líquido o sustancia semisólidas.

Reflujo: Retroceso de un flujo o de un líquido.

Síndrome: Conjunto de signos y síntomas que se presentan simultáneamente y caracterizan clínicamente a un estado morbooso.

Sístole: Contracción cardíaca que alterna con la diástole y durante la cual se impulsa la sangre en el organismo.

Tromboembolismo: Bloqueo de un vaso sanguíneo por un trombo que se ha desprendido de su lugar de formación.

Ureter: Conducto fibromuscular que transporta la orina desde la pelvis renal a la vejiga.

Ventilación: Provisión constante de oxígeno a traves de pulmones.

Ventral: Anterior.

Vertebro Basilar: Sistema arteriovenoso que irriga la parte posterior del cerebro y el cerebelo.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Radioactive Pharmaceuticals
Ed. G.A.ANDREWS, P.M.FINILLY y E.N.WAGNER
U.S.Atomic Energy Commission - 1966.
- 2- Analytical Controls of Radiopharmaceuticals
O.I.E.A. - IUB. 250 - Viena - 1970
- 3- Radiopharmaceuticals from Generator Produced Radionuclides
O.I.E.A. - PUB. 294 - Viena - 1971.
- 4- Radioisotope Production and Quality Control
O.I.E.A. - Techn Reports Series N° 128 - Viena - 1971.
- 5- Manual de Controles Radiofarmacéuticos
Ed. Comisión Nacional de Energía Atómica (R.Argentina) y Junta
de Energía Nuclear (España) 1972.
- 6- Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds
O.I.E.A. - PUB. 344 - Viena 1973 (Vol. I y II).
- 7- Pharmacopea Européenne - 1975
- 8- Radiopharmaceuticals
Ed. G.SUBRAMANIAN, I.A. RHODES, J.F.COOPER, V.J.SODD (Society of
Nuclear Medicine) 1975.
- 9- M.TULIS y W. WOLF
Radiopharmacy
John Wiley & Sons Inc. - 1976.
- 10- Biophysical Aspects of the Medical Use of Technetium 99m
Ed. G.KERLIANLS y K.R.CORRY
American Association of Physicist in Medicine. Committee on Nuclear
Medicine 1976.
- 11- 1er. Internacional Symposium on Radiopharmaceuticals - 1976
Brookhaven Nat. Laboratory - U.S.A.
- 12- Quality Control in Nuclear Medicine
Ed. B.A.RHODES
Mosby, St. Louis - U.S.A. - 1977.
- 13- J.L.SERVIAN
Report of an International Atomic Energy Agency. Meeting on Qua-
lity Control of Radiopharmaceuticals.
Int. J.Appl. Rad. Isot. 28, 653 - 1977.
- 14- Y.COHEN
Le Controle de Qualité et la Reglementation des Produits Marqués

- par Isotopes a Vie Courte. La Doctrine des Pharmacopées et les Projets d'amelioration des Monographies . Universita Catolica dal Sacro Cuore . Policlinico
A. Gemellie - Roma - 1977.
- 15- A.VIVIAN, R.D.ICE, V. SHEN y R. HETZEL
Radiochemical Purity of Radiopharmaceuticals Using Gelman Sepra-
chron (ITLC) Chromatography
Technical Bulletin 32 - 1977.
- 16- Farmacopeia Brasileira 3a. Ed. - 1977.
- 17- B.A.RHODES Y B.Y.CROFT
Basic of Radiopharmacy
The C.V.Mosby C. - St.Louis - U.S.A. - 1978
- 18- The Chemist of Radiopharmaceuticals
Ed. N.D.HEINDEL, H.D.BURNS, T.HONDA y L.W.BRADY.
Masson PUB. U.S.A. - 1978.
- 19- M.NOTO y A.L.A.MITTA
Control de Calidad de los Radiofármacos
Acta Bioq. Clín. Latin. 13, 69, 1979.
- 20- K.KRISTENSEN
Preparation and Control of Radiopharmaceuticals in Hospitals -
Technical Report Serie N° 194 -
Int.Atomic Energy Agency - Viena - 1979.
- 21- A.T.BALABAN, I.GALATEANU, G.GEORGESCU y L. SIMONESCU.
Compusi Marcati Si Radiofarmaceutici Cu Applicate In Medicine
Nucleare
Ed. Academici Republica Sociliste Rumania
Bucarest - 1979
- 22- P.T.TFAN y R.WASNICH
Practical Nuclear Pharmacy
Banyan Enterprises Honolulu - 1979
- 23- E.G.SAMA
Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Springer Verling - New York -
Heidelberg - Berlin - 1979
- 24- A.F.GONÇALVES DA ROCHA y J.C.HARBEPT
Medicina Nuclear (Bases)
Guanabara - Koogan - 1979
- 25- Radiopharmaceuticals II - 2nd. Internacional Symposium on Radio-
pharmaceuticals 19 - 22 March 1979.
Seattle - Washington (U.S.A.)

- 26- G. SUBRAMANIAN
 Preparation and Quality Control of Radiopharmaceuticals
 División of Nuclear Medicine -
 Dept of Radiology, Upstate Medical Center - Syracuse N.Y. 13210
 U.S.A. - 1979.
- 27- A.E.A.MITTA
 Preparación de Radionucleidos y Radiofármacos en Latinoamérica.
 Ed. O.E.A. - 1979
- 28- Manual de Controles Radiofarmacéuticos.
 Ed. Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear - Comité
 de Radiofarmacia - Argentina - 1980.
- 29- Quality Assurance of Radiopharmaceuticals A Guide in Hospital
 Practice.
 Ed. M. FRIEP y S.R. HESSLEWORD - 1980.
- 30- N.B. LEVIT. W. JORDAN y E.A. RHODES
 Laboratory Manual for Nuclear Medicine Technologist
 University of New México - U.S.A. College of Pharmacy - 1980.
- 31- British Pharmacopeia - 1980.
- 32- The United States Pharmacopeia 20 Ed. - 1980
- 33- S.G.CASTIGLIA, A.H.F. DE SUAREZ y A.E.A.MITTA
 Controles de Calidad de Radiofármacos Usados en Medicina Nuclear
 Inf. CNEA N° 470 - 1981.
- 34- Control de Calidad de Radiofármacos
 Ed. Instituto Peruano de Energía Nuclear (I.P.E.N.) 1981.
- 35- A.M.ROBLES, S.LEON y E.S. VERDERA
 Manual de Controles Radiofarmacéuticos
 Centro de Investigaciones Nucleares - Uruguay - 1981.
- 36- G.ARAYA, M.C. GIL y P.MENA
 Manual de Controles Radiofarmacéuticos
 Comisión Chilena de Energía Nuclear - 1981
- 37- Radiopharmaceuticals
 Structure - Activity Relation Ships
 Ed. R.P.APENCER - Gnune E. Stratton - 1981.
- 38- Medicina Nuclear
 H. GOTTA
 Fondo Educativo Interamericano S.A. 1981.

- 39- The International Pharmacopeia 3a. Ed. - 1981.
- 40- Third International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry
Washington University - St.Louis Missouri - U.S.A.
J.Lab.Comp and Radiopharm. Vol. XVII 1-2 - 1981
- 41- Manual de Controles Radiofarmacéuticos ALASBIMN - CIEN 1982.
- 42- M.NOTO , M.G.ARGUELLES, C.O.CANELLAS y A.E.A.MITTA.
Control de Calidad de los Radiofármacos - 1982.
- 43- Farmacopea Nacional Argentina
Suplemento Radioactividad, Radiofármacos y Radioesterilización -
1982.
- 44- 4nd. International Symposium on Radiopharmaceuticals 21-31 Au-
gust 1982 - Julich - Germany.
- 45- A.E.A.MITTA
Radiofarmacia de Hospitales en la R.Argentina.
Acta Bioq. Clín. Lat. 1982 (en prensa).

AGRADECIMIENTOS

- .- Al Prof. Dr. Y.Cohen "Decano de la Universidad de Paris-Sud" por los valiosos datos aportados sobre el comportamiento de los distintos radiofármacos con el Limulus Test.

- .- Al Dr. O.R. Abella por la confección del glosario.

- Al Lic. A.E. Moran por los valiosos consejos e incondicional ayuda para lograr la confección de estas Practicas de Radiofarmacia.