

CNEA 474
Informe

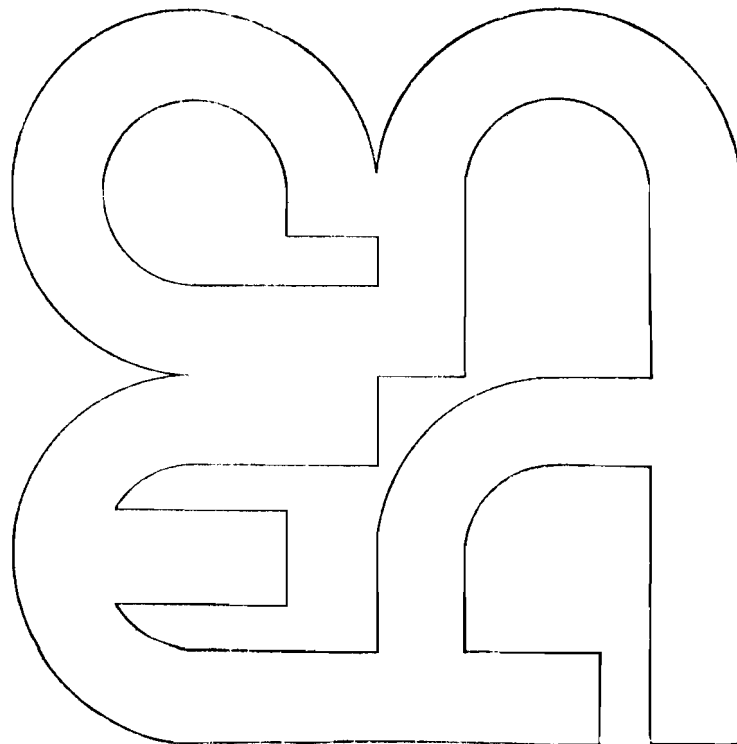
**Equipo Reducido para
Extracción de $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$**

O. H. Pliego
A. E. A. Mitta

**Comisión
Nacional
de Energía
Atómica**

República Argentina

Buenos Aires, 1982



INIS CLASSIFICATION AND KEYWORDS

B13

EXTRACTION APPARATUSES
TECHNETIUM 99
HOURS LIVING RADIOISOTOPES
SOLVENT EXTRACTION
NUCLEAR MEDICINE

COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA
DEPENDIENTE DE LA PRESIDENCIA DE LA NACION

EQUIPO REDUCIDO PARA EXTRACCION DE $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$

O.H. Pliego* y A.E.A. Mitta**

Trabajo presentado en mayo de 1981

RESUMEN

Se describe un equipo no automático destinado a la extracción de $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ por el método de extracción líquido-líquido desarrollado en el Laboratorio de Moléculas Marcadas (CNEA) e instalado en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas "José de San Martín".

ABSTRACT

Compact device for the extraction of $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$

A non automatic device for the extraction of $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ by liquid-liquid extraction method is described. It has been developed at the Laboratory of labelled Molecules of the CNEA and was installed at the Nuclear Medicine Centre of the "Hospital de Clínicas José de San Martín".

* Universidad Nacional de Rosario, Facultad Ciencias Bioquímicas (Argentina).

** CNEA - Grupo Moléculas Marcadas.

INTRODUCCION

Sigue presentándose el ^{99m}Tc como el radionucleido de elección para radiodiagnóstico en medicina nuclear ya que entre sus características resaltan como ventajosas: a) emisor gamma de baja energía, b) período de semidesintegración razonablemente adaptable para preparar radiofármacos en un laboratorio central y luego distribuirlos, incluyendo ciertos controles de calidad, c) por la gran facilidad de cambiar su número de oxidación se pueden preparar con él la línea más completa de radiofármacos, d) reducidas dosis de radiación y rápida depuración sanguínea.

Existen diversas formas de obtención, a saber: a) generadores $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (1,2), b) sublimación a partir de $^{99}\text{MoO}_3$ (3), c) extracción líquido-líquido a partir de soluciones de $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ (3,4, 5,6,7,8,9,10), d) con protones activados de ciclotrón sobre blancos de molibdeno natural o enriquecido (11).

Las demandas del interior de nuestro país no pueden ser adecuadamente satisfechas ya que soluciones de ^{99m}Tc decaerían rápidamente y los generadores que se fabrican no son de altas actividades dado que el reactor nuclear RA3 posee un flujo neutrónico termalizado escaso para poder obtener por reacción (n, γ) $^{99}\text{MoO}_3$ de alta actividad específica, resultando de alto costo el uso de blancos enriquecidos en ^{98}Mo .

Han sido reportados varios métodos que usan la forma operativa denominada extracción con solventes a partir de soluciones de $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$, resaltando las siguientes ventajas: a) el costo del ^{99m}Tc producido es menor que con cualquier otra forma, b) se pueden preparar sin dificultad soluciones de $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ de concentraciones de actividad elevadas, aun usando $^{99}\text{MoO}_3$ de actividad específica no muy elevada (comparándola con las necesaria para los generadores), c) baja o nula contaminación radiactiva y no radiactiva.

Estas características hacen a esta metodología la de elección para las necesidades nacionales debiéndose desarrollar equipos de simple manejo, seguros, económicos y de rendimiento satisfactorio.

PARTE EXPERIMENTAL

El equipo de desarrollo en el Laboratorio de Moléculas Marcadas (Dirección de Investigación y Desarrollo CNEA) y fue instalado en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas "J. de San Martín" (U.B.A. - CNEA) dentro de una campana de acero inoxidable. Se trata de un equipo de operación manual de reducidas dimensiones con dos paredes de ladrillos de plomo (en total 20 ladrillos de 4,5 cm.) y un espejo en la parte posterior, es decir sobre la pared de la campana.

Se opera básicamente según el siguiente esquema: a) extracción del anión $^{99}\text{TcO}_4^-$ en medio alcalino fuerte, usando metil etil cetona (MEC) como solvente extractante, b) evaporación a presión reducida del solvente, recuperación del anión de las paredes del destilador con solución fisiológica.

El equipo cuyo esquema puede verse en la figura N°1 consta de los siguientes elementos: 1/reservorio de MEC, 2/llave de teflón para regulación de la velocidad de goteo de MEC, 3/frasco intermedio diario, 4/destilador de forma cónica que posee a) un orificio esmerilado que comunica con la trompa de agua, b) un tubo de pesca para introducir solución fisiológica y retirar la solución salina de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$; 5/ columna de sedimentación, extracción y lavado (a dosada al destilador) que se comunica con él con llave de teflón 6/ mediante acodadura lateral.

En el interior de la columna se encuentra un elemento esperilado plano de acero inoxidable, 7/ llave de teflón de 3 vías que permite ingresar a la columna de extracción a) la solución alcalina de $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$, b) el solvente MEC; 8/ calefactor 9/ baño de agua a 40°C.

Se opera de la siguiente manera: se ingresa en la columna 25 cm³ de solución de $^{99}\text{MoO}_4\text{Na}/^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$ con actividad inicial de hasta 300 mCi. Se agrega dentro del reservorio una gota de agua oxigenada de 100 volúmenes y 60 cm³ de MEC la que se hará circular por la columna a una velocidad de 1,5 cm³/minuto con lo que se cumplen las etapas de extracción y lavado. En un principio el extracto orgánico del $^{99}\text{TcO}_4^-$ se acumula por encima de la solución acuosa de molibdato, más densa, y luego pasa gota a gota al fondo del destilador por la tubuladura lateral de la columna. Luego de cerrar el destilador con las llaves 6/ y 7/ se destila la MEC a 40°C reduciendo la presión con trompa de agua. Luego de extraer el $^{99}\text{TcO}_4^-$ de las paredes del destilador con 5 cm³ de solución fisiológica.

Se ha sustituido la bomba de vacío (eléctrica) de aceite por una trompa de agua lo que redundo en menor costo salvándose además los inconvenientes que se presentan con las partes constitutivas de la bomba de aceite; la MEC no condensada se elimina con el agua por la cañería. Teniendo en cuenta la curva de presión de vapor de la MEC, aun suponiendo pérdidas, una trompa de agua reduce más que suficientemente la presión para destilar la MEC a no más de 40°C.

Las tubuladuras usadas son de polipropileno que no resulta atacado por el solvente. Este equipo cuenta con patente de invención N°211451 "a favor de la CNEA cesionaria de A.E.A. Mitta y O. H. Pliego".

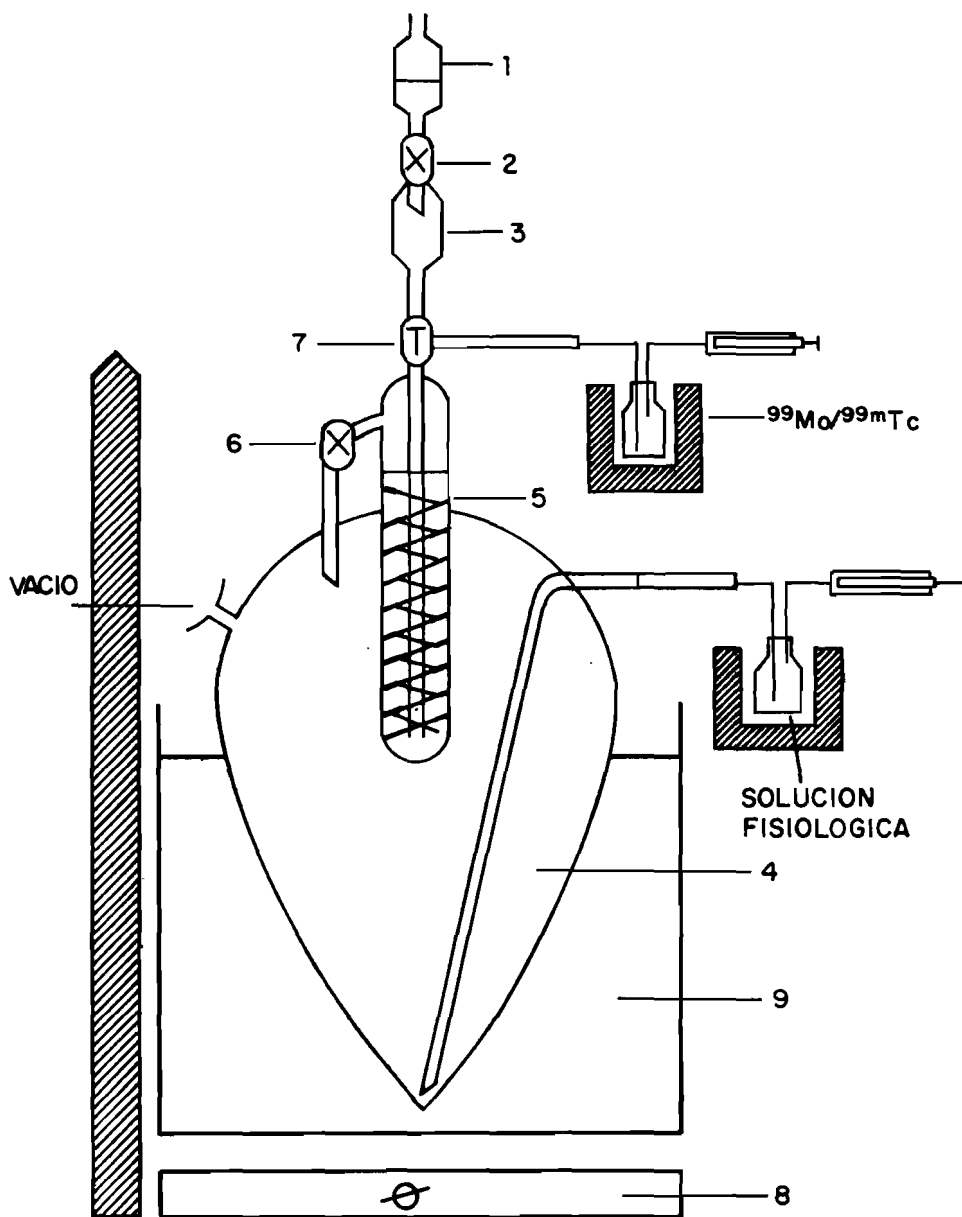


FIGURA 1

ESQUEMA DEL EQUIPO DE EXTRACCION LIQUIDO-LIQUIDO
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ A PARTIR DE SOLUCIONES $^{99}\text{MoO}_4\text{Na}_2$

VARIABLES INVESTIGADAS

Se emplearon soluciones de $^{99}\text{MoO}_4\text{Na}_2$ de procedencia francesa fraccionadas en el CAE (CNEA) oscilando la actividad específica entre 0,7 y 2,1 Ci/g y las concentraciones de actividad 80-285,7 mCi/cm³. Al volumen de solución con una actividad de 300 mCi se lo lleva a 25 cm³ con solución de NaOH 6N conteniendo 0,5 g. de MoO₃ como portador. La concentración de actividad de las soluciones finales oscilaron entre 10 - 12 mCi/cm³.

1.- Influencia del volumen de MEC usado, sobre el rendimiento de extracción: se determinó dicha influencia usando para la extracción soluciones de actividades similares (290 ± 10 mCi) empleando una velocidad de goteo de 1,5 cm³/minutos variando el volumen de MEC en un entorno de 30 a 80 cm³.

Al usar 60 cm³ de solvente se obtiene un rendimiento de extracción del $84,5 \pm 2,0\%$. El rendimiento sigue aumentando luego más lentamente con el aumento de masa de MEC pero se hace a costa de mayores tiempos de extracción y destilación (figura N°2).

2.- Influencia del elemento espiralado sobre el rendimiento de extracción: se compararon los rendimientos de extracción obtenidos para soluciones de actividades similares usando 60 cm³ de MEC a una velocidad de goteo de 1,5 cm³/minuto incluyendo en un grupo de experiencias el elemento espiralado y no haciéndolo en otro grupo. Para el primer grupo del rendimiento osciló entre $84,5 \pm 2,0\%$ y para el segundo entre $40,5 \pm 2,0\%$ debido a que en presencia del espiral las gotas de MEC en su camino ascendente hacia la interfase deben recorrer un camino más largo que si ascendiesen directamente como ocurre sin el elemento espiralado.

3.- Velocidad de goteo de MEC: se usaron para la extracción soluciones de actividades similares, idénticos volúmenes de MEC, usando velocidades de goteo entre 0,5 - 2,0 cm³/minuto (figura N°3). El rendimiento de extracción se mantiene aproximadamente constante al variar la velocidad de goteo entre 0,5 y 1,5 cm³/minuto disminuyendo luego a velocidades mayores. Se opta por la velocidad 1,5 cm³/minuto ya que resultan rendimientos satisfactorios y menor tiempo de extracción.

4.- Necesidad de la columna de Al₂O₃ para asegurar la pureza radiactiva: este equipo opera sin columna de Al₂O₃ intermediaria disminuyendo así a) una operación en el proceso total, b) pérdidas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ por retención en la columna, c) el tamaño del equipo, d) el costo del mismo. Si bien varios autores usan este tipo de intermediario (5,6,7,8,9,10), Boyd (3) indica que no ha sido establecida su necesidad y Baker (4) dice que no es necesaria.

Hemos encontrado una contaminación de $0,09 \pm 0,015$ uCi $^{99m}\text{Tc}/\text{mCi } ^{99m}\text{Tc}$ leído al finalizar la producción. Si bien este valor es algo mayor al obtenido en otros trabajos donde se usan Al_2O_3 (10) la contaminación radiactiva se conserva aún inferior al máximo permitido a la hora de la calibración.

5.- Influencia del volumen de solución fisiológica usada para extracción del $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ de las paredes del destilador. (Figura N°4). Usando extractos de actividades similares se emplearon diferentes volúmenes de solución fisiológica, sobre el destilador luego de la destilación de la MEC; el entorno fue de $3 - 10 \text{ cm}^3$. El porcentaje retenido aumenta rápidamente al usar volúmenes menores a 4 cm^3 . Se obtienen las soluciones de mayor concentración de actividad usando 4 a 5 cm^3 de solución fisiológica.

CONTROLES DE CALIDAD

1.- Controles nucleares:

a) Control de actividad del $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ obtenido: dado el es caso volumen final medimos la actividad total extraída colocando el frasco normalizado de 10 cm^3 (donde se encuentra la producción) dentro de una cámara de ionización de pozo calibrada para ^{99m}Tc . (Nuclear Chicago Inc. model. Mediac Dose Calibrator o Capintec Dose Calibrator CRC).

b) Pureza radiactiva: ninguna producción superó el valor máximo permitido de contaminación con ^{99}Mo . Rutinariamente se determina la relación $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ con la ayuda de un filtro de plomo de 4 mm de espesor calibrado, usando una cámara de ionización de pozo (12) que atenúa 10.000 veces las radiaciones del ^{99m}Tc y a la mitad a las del ^{99}Mo .

2.- Controles químicos:

a) Estimación de pH de las producciones: con papel indicador universal se estima el pH de la solución salina de $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$. No deben superar el valor 8 (ocho) (13); lo contrario indica contaminación con la solución de $^{99}\text{MoO}_4\text{Na}_2$ fuertemente alcalina. Los valores de pH obtenidos oscilaron entre 6-7.

b) Determinación de MEC; en la producción no debe presentarse una concentración, de esta sustancia, superior al 1% P/V (5,13,14).

La determinación empleada por nosotros es la determinación cuantitativa de cetonas que es la formación de Iodoformo en medio alcalino. Hay tiras reactivas que en 15 segundos indican si la muestra tiene o no cetonas pudiéndose en el primer caso hacer la determinación cuantitativa. No hemos encontrado producción en la que se supere el límite máximo.

c) Pureza radioquímica: de los diversos métodos cromatográficos (15,16) hemos usado la cromatografía ascendente, papel Whatmann 1, solvente agua, registrándose en la zona correspondiente a la radiocromatografía al $^{99m}\text{TcO}_4^-$ actividades mayores al 99,9% de la actividad total registrado por el radiocromatógrafo.

3.- Controles biológicos:

Se asegura la correcta esterilización de la producción; la apiretogenia de la misma no puede ser controlada rutinariamente.

CONCLUSIONES

Se trata de un equipo de extracción de reducidas dimensiones, factible de instalar y operar en el Centro de Medicina Nuclear; su rendimiento de extracción es satisfactorio y las producciones que se usaron ya como soluciones de $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ o en diferentes marcaciones de radiofármacos, mostraron ser aptas para ser empleadas en radiodiagnóstico.

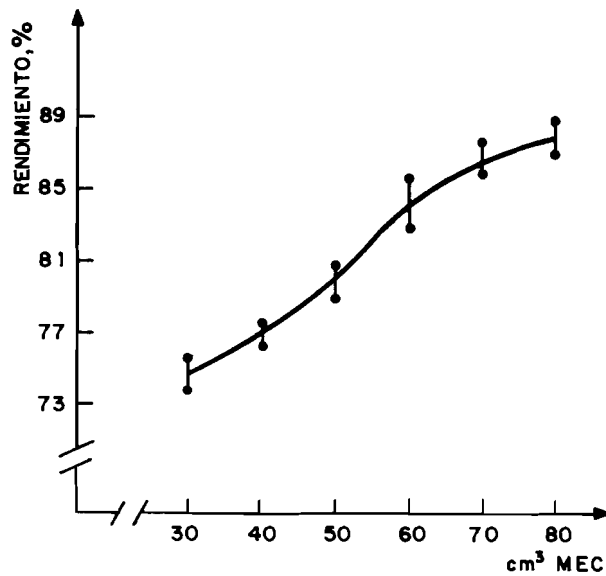


FIGURA 2

INFLUENCIA DEL VOLUMEN DE MEC SOBRE
RENDIMIENTO DE EXTRACCION

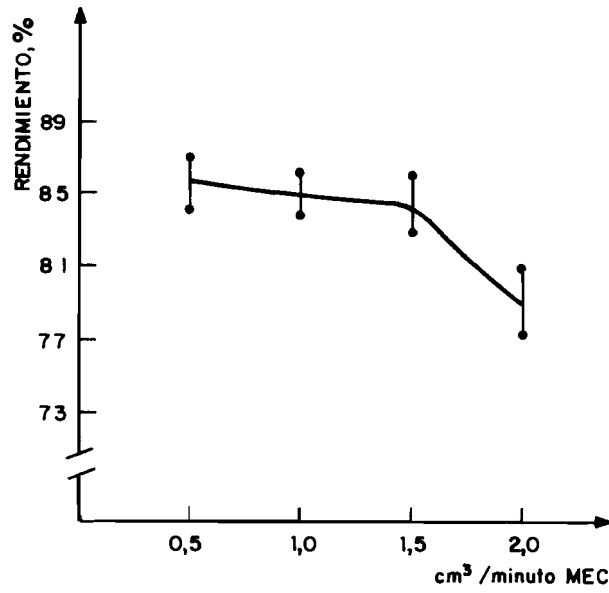


FIGURA 3

INFLUENCIA DE LA VELOCIDAD DE GOTEO DE MEC
SOBRE EL RENDIMIENTO DE EXTRACCION

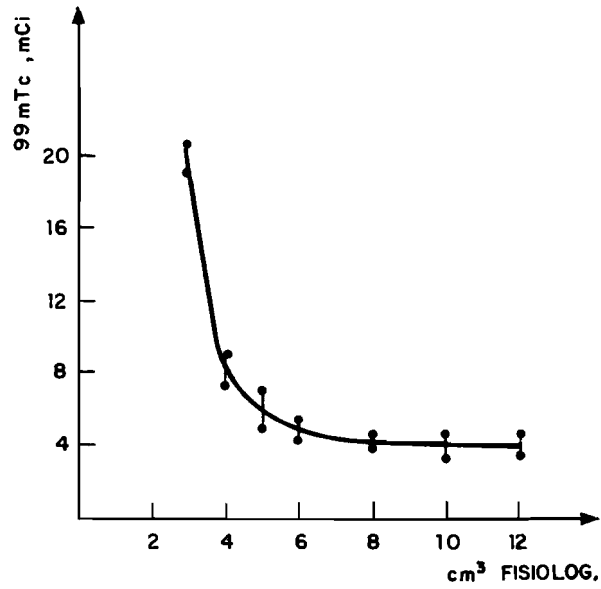


FIGURA 4

ACTIVIDAD RETENIDA EN EL DESTILADOR PARA DISTINTOS
VOLUMENES DE SOLUCION FISIOLOGICA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- RICHARDS, P.; B.N.L. report 9601.
- 2.- RICHARDS, P.; Radiactive Pharmaceuticals 1966, cap. 17. Ed. Andrews.
- 3.- BOYD, G.; IAEA review paper SM 171/94. Proceedings of a symposium 1973.
- 4.- BAKER, R.; Int. J. App. Rad. Isot. 1971, 22, 483 - 485.
- 5.- KARPELES, A.; RIVERO, M.; CNEA 351, 1973.
- 6.- RICHARDS, P.; B.N.L. report 13564, 1969.
- 7.- BELKAS, E.; PERRICOS, D.; Radiochimica Acta 1969, 11, 56 - 57.
- 8.- LATHROP, K.; IAEA Vienna 1971, PL 392/10.
- 9.- ANWARD, M.; LATHROP, K.; J. Nucl. Med. 1968, 9 (6), 298 - 290.
- 10.- PLIEGO, O.; FRAGA, A.; GONCALVEZ, M.; MARQUEZ, R.; GUERRERO, G.; MITTA, A.E.A.; CNEA 460, 1980.
- 11.- BEAVER, J.; HUPF, H.; J. Nucl. Med. 1971, 121, 739 - 741.
- 12.- RICHARDS, P.; O'BRIEN, M.; J. Nucl. Med. 1969, 10 (7), 517 - 519.
- 13.- ANN STELMACH, N.; J. Seminars in Nuclear Medicine 1974, 4 (3), 295 - 303.
- 14.- Views on Quality control of Radiopharmaceuticals, V Congreso latinoamericano de Biología y Medicina Nuclear. La Paz. Bolivia 1974.
- 15.- MITTA, A.E.A.; y col. Acta Bioq. Clin. Lat. 1976, X (1), 53 - 62.
- 16.- FRAGA, A.; PLIEGO, O.; PARERA, V.; MITTA, A.E.A.; V congreso Argentino de Biología y Medicina Nuclear.

