

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica I



TESIS DOCTORAL

**Control de calidad de generadores de MOLIBDENO-99-
TECNECIO-99m**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Gloria Montero de Espinosa Costa

Director

Manuel Córdoba Borrego

Madrid, 2002

ISBN: 978-84-669-0001-0

© Gloria Montero de Espinosa Costa, 1993

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DPTO. DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

CONTROL DE CALIDAD DE GENERADORES
DE MOLIBDENO-99/TECNECIO-99m
DE COLUMNA SECA

GLORIA MONTERO DE ESPINOSA COSTA
MADRID 1993

**CONTROL DE CALIDAD DE GENERADORES
DE MOLIBDENO-99/TECNECIO-99m
DE COLUMNA SECA**

**Memoria presentada por
GLORIA MONTERO DE ESPINOSA COSTA
para optar al Grado de Doctor, Madrid 1993**

D. JOSE LUIS LASTRES GARCIA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA: Que la presente memoria experimental y bibliográfica elaborada por Da Gloria Montero de Espinosa Costa, ha sido realizada bajo la dirección del Dr. D. Manuel Córdoba Borrego, Profesor Numerario de éste Departamento en colaboración con la empresa ISOTOPOS Y DERIVADOS, S.A.. y hallándose concluida, autorizamos su presentación a fin de que sea juzgada por la comisión correspondiente.



Madrid, 30 de Abril de 1993

Fdo: *Manuel Córdoba Borrego*

Fdo. .

Director de la Tesis

Manuel Lastres Garcia
Director del Departamento

- Deseo hacer constar mi agradecimiento al Profesor Dr. D. Manuel Córdoba Borrego por la Dirección de la presente memoria, así como por su constante estímulo y apoyo.

- A la Empresa ISOTOPOS Y DERIVADOS, S.A., por la utilización de la instalación radiactiva y el material necesario para la realización de la parte experimental.

A mi marido e hijos

INDICE

I	- INTRODUCCION	1
	1 - Objetivo del trabajo.	4
II	- PARTE GENERAL	
	1 - Generadores de radioisótopos .	
	Generalidades.	5
	2 - Principales generadores de	
	radioisótopos.	8
	2.1 Generador ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$	8
	2.2 Generador ^{68}Ge - ^{68}Ga	9
	2.3 Generador ^{87}Y - $^{87\text{m}}\text{Sr}$	9
	2.4 Generador ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	10
	2.5 Generador ^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$	10
	2.6 Generador ^{195}Hg - $^{195\text{m}}\text{Au}$	11
	3 - Generador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$	
	Perspectiva histórica.	12
	4 - Producción de ^{99}Mo	16
	4.1 Activación neutrónica	16
	4.2 Fisión	17
	4.3 Comparación de los métodos	
	de producción de ^{99}Mo	18
	5 - Generador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.	
	Descripción.	21

6 - Generador de 99m Tc.	
Ventajas y desventajas.	24
6.1 Ventajas	24
6.2 Desventajas	24
7 - Estudio cinético del par 99 Mo - 99m Tc. ...	26
8 - Estudio de la adsorción del ión	
Molibdeno en la alúmina.	36
9 - Generadores de 99m Tc. Producción.	46
9.1 Mecanismos de separación.	
Descripción.	46
9.1.1 Extracción por solventes	46
9.1.2 Sublimación	48
9.1.3 Método cromatográfico	48
10 - Generadores de 99m Tc. Control de	
calidad.	50
10.1 Rendimiento de elución.	50
10.1.1 Definición y factores	
determinantes.	50
10.1.2 Cálculo del rendimiento de	
elución.	54

10.2	Curva de elución.	55
10.2.1	Definición y factores determinantes	55
10.2.2	Determinación de la curva de elución	57
10.3	pH de la solución de ^{99m} Tc del eluido.	57
10.3.1	Importancia	57
10.3.2	Determinación del pH	58
10.4	Pureza química.	58
10.4.1	Tipos de impurezas que pueden aparecer en los eluidos	58
10.4.2	Determinación de pureza química	61
10.5	Pureza radioquímica.	64
10.5.1	Definición e importancia ..	64
10.5.2	Determinación de pureza radioquímica	65
10.6	Pureza radionucleídica.	67

10.6.1	Definición e importancia ...	67
10.6.1.1	Generadores fabricados con 99 Mo de irradiación	68
10.6.1.2	Generadores fabricados con 99 Mo de fisión	70
10.6.2	Determinación de pureza radionucleídica	72
10.6.2.1	Test preliminar	72
10.6.2.2	Test definitivo	72
10.7	Marcaje de radiofármacos y distribución biológica.	76
10.7.1	Control de pureza radioquímica del compuesto marcado ..	76
10.7.1.1	Cromatografía en papel	77
10.7.1.2	Cromatografía en capa delgada instantánea	78
10.7.2	Control de distribución biológica del compuesto marcado	80
10.8	Controles biológicos.	80

III - PARTE EXPERIMENTAL

- Cuadro de trabajo	82
- Parámetros evaluados	82
1 - Rendimiento de elución.	83
1.1 Material y método	83
1.1.1 Eluciones simples	83
1.1.2 Rendimiento de elución	85
1.2 Resultados	86
1.2.1 Eluciones simples	86
1.2.2 Rendimiento de elución	87
1.3 Conclusiones	106
2 - Curva de elución.	108
2.1 Material y método	108
2.2 Resultados	108
2.3 Conclusiones	129
3 - Determinación de pH del eluido.	131
3.1 Material y método	131
3.2 Resultados	131
3.3 Conclusiones	132

4 - Determinación de pureza química.	134
4.1 Material y método	134
4.1.1 Kit comercial	134
4.1.2 Método de solución de cromazuro1	134
4.2 Resultados	135
4.3 Conclusiones	136
5 - Determinación de pureza radio-nucleídica.	137
5.1 Determinación previa de 99 Mo en el eluido	138
5.1.1 Material y método	138
5.1.2 Resultados	139
5.1.3 Conclusiones	142
5.2 Determinación de radionúclidos contaminantes	144
5.2.1 Resultados	144
5.2.2 Conclusiones	147
6 - Determinación de pureza radioquímica. .	148

6.1	Material y método	148
6.2	Resultados	151
6.3	Conclusiones	161
7	- Marcaje de radiofármacos y dis- tribución biológica.	162
7.1	Control de rendimiento de marcaje de radiofármacos	162
7.1.1	Material y método	162
7.1.2	Resultados	164
7.1.3	Conclusiones	167
7.2	Distribución biológica	168
7.2.1	Material y método	168
7.2.2	Resultados	169
7.2.3	Conclusiones	171
8	- Controles biológicos	172
8.1	Material y método	172
8.2	Resultados	172
8.3	Conclusiones	173
IV	- DEDUCCION PRACTICA	174
V	- CONCLUSIONES	176
VI	- BIBLIOGRAFIA	178

I - INTRODUCCION

INTRODUCCION

El ^{99m}Tc ha desempeñado un importante papel en el campo del diagnóstico en Medicina Nuclear, de hecho, el crecimiento exponencial que ha experimentado esta especialidad médica en las últimas décadas es claramente atribuible a la disponibilidad de este isótopo que posee unas propiedades "ideales" para la realización de estudios médicos.

Este papel tan prominente del ^{99m}Tc es atribuible tanto a sus excelentes propiedades físicas como a su gran disponibilidad debida a la concepción y desarrollo de generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Los primeros estudios médicos realizados con este isótopo se llevaron a cabo en la década de los años sesenta referidos a la evaluación de la fisiología tiroidea, encontrándose la utilización de ^{99m}Tc ya totalmente establecida en los años setenta. Posteriormente se fueron introduciendo gran variedad de compuestos marcados con este isótopo, ampliándose de esta forma su campo de aplicación a casi todos los órganos y sistemas del organismo.

Los generadores de $^{99}\text{Mo} - ^{99m}\text{Tc}$ están fundamentados en el principio de la relación decay-crecimiento entre un radionúclido padre de periodo de semidesintegración largo (^{99}Mo) y su radionúclido hijo de periodo de semidesintegración corto (^{99m}Tc). Las propiedades químicas del radionúclido hijo deben ser diferentes a las del padre para permitir la separación por métodos rápidos y sencillos.

La principal ventaja de los generadores, radica en la facilidad de transporte y utilización aún en institu-

ciones lejanas de los centros de producción.

En la actualidad existen gran variedad de generadores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ disponibles comercialmente encontrándose su utilización muy extendida en los Servicios de Medicina Nuclear.

El control de calidad de estos productos debe atender tanto a su calidad de producto radiactivo como a su calidad de producto de utilización clínica, encontrándose descritos en las Farmacopeas los requerimientos exigibles para los parámetros que es necesario evaluar.

Concretamente en la segunda edición de la Farmacopea Europea parte II, Volumen 2, se detallan las condiciones requeridas para la disolución inyectable de pertecnetato $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sódico obtenido por fisión bajo el epigrafe de NATRII PERTECHNETATIS $^{99\text{m}}\text{Tc}$ FISSIONE FORMATI SOLUTIO INIECTABILIS.

Por otra parte en la Ley 25/1990 de 20 de Diciembre, del Medicamento, se detalla en la Sección VI Artículos 51, 52 y 53; la consideración de estos productos como medicamentos bajo la siguiente definición;

- Generador: cualquier sistema que incorpore un radionúclido (radionúclido padre) que en su desintegración origine otro radionúclido (radionúclido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

En cuanto a la fabricación se especifica lo siguiente:

" Sin perjuicio de las demás obligaciones que vengán impuestas por disposición legal o reglamentaria, la fabricación industrial y la autorización y registro de los generadores, equipos reactivos, precursores y radiofármacos, requerirá la autorización previa del Ministerio

de Sanidad y Consumo, otorgada de acuerdo con los principios generales de esta ley y según las exigencias y procedimientos que reglamentariamente se establezcan".

En la Actualidad se está efectuando un registro coordinado simultaneo para los países de la Comunidad Económica Europea que permitirá registrarlos de forma rápida ya que se trata de productos que se están utilizando en clínica desde hace mucho tiempo, estando todas sus características muy controladas.

Para facilitar este registro la Asociación Europea de Radiofabricantes ha elaborado una lista de los productos existentes en el mercado europeo que deben ser registrados mediante este procedimiento abreviado, y va a confeccionar una gran parte de la documentación requerida para el registro, teniendo así cada fabricante que encargarse de presentar unicamente la parte referente a la producción.

Entre estos productos se encuentra lógicamente el generador de 99m - Tc cuyas solicitudes de registro ya han sido presentadas y deben ser evaluadas además de por el Ministerio de Sanidad y Consumo, por unos expertos procedentes de Irlanda y Reino Unido.

Mientras se tramitan los expedientes de registro los productos estan presentes en el mercado con un número provisional de registro que se convertirá en definitivo cuando se tramiten los expedientes.

1.- Objetivo del trabajo

El objetivo de este estudio es la evaluación de los parámetros más importantes que definen la calidad de los eluidos de $^{99m}\text{Tc O}_4\text{Na}$ obtenidos de generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Se trata de generadores de producción totalmente española, fabricados con tecnología propia, siendo la primera vez que se fabrican en nuestro país a nivel industrial este tipo de equipos, lo que supone una novedad y además una disminución de la dependencia española de las importaciones exteriores.

Hemos tratado de acercarnos lo máximo posible a los requerimientos y métodos detallados en las Farmacopeas Europea y U.S. P. para que los resultados fueran comparables a los que se refieren en esas publicaciones.

Por otra parte se ha puesto especial énfasis en detectar los errores en la cadena de producción y montaje que produjeron desviaciones en los parámetros evaluados.

Los temas de radiofarmacia se encuentran de plena actualidad ya que como consecuencia de la plena integración de España en la Comunidad Económica Europea se ha hecho imprescindible el registro de los productos radiofarmacéuticos como especialidades farmacéuticas, a través de un proceso especial coordinado de registro en toda la Comunidad. Este proceso está en tramitación y debe concluir a finales de año.

II - P A R T E G E N E R A L

1.- Generadores de radioisótopos; generalidades

Existe una gran variedad de isótopos con aplicaciones en técnicas de diagnóstico y tratamiento en medicina nuclear. Estos isótopos se producen en reactores nucleares y ciclotrones, lo que implica la necesidad de encontrarse cerca de centros que posean estas instalaciones si se quiere disponer de ellos, haciéndose indispensable este supuesto, si se requieren isótopos de periodo de semidesintegración corto.

La utilización de radioisótopos se va desplazando hacia los de periodo de semidesintegración corto, ya que permiten la utilización de dosis más altas con una menor dosis de radiación para el paciente, obteniéndose excelentes imágenes, lo que hace necesario la utilización de sistemas generadores de isótopos de periodo de semidesintegración corto a partir de los de largo, que sean accesibles a la mayor cantidad posible de instituciones.

Los generadores estan constituidos sobre el principio de relación decay-crecimiento entre un radionúclido "padre" de periodo de semidesintegración largo y un radionúclido "hijo" de periodo de semidesintegración corto. Las propiedades químicas de los radionúclidos padre e hijo deben ser diferentes para permitir una separación eficaz, sencillas y rápida.

En un generador, básicamente un radionúclido padre de periodo de semidesintegración largo decae produciendo un radionúclido hijo de periodo de semidesintegración más corto, que es más tarde separado del pa-

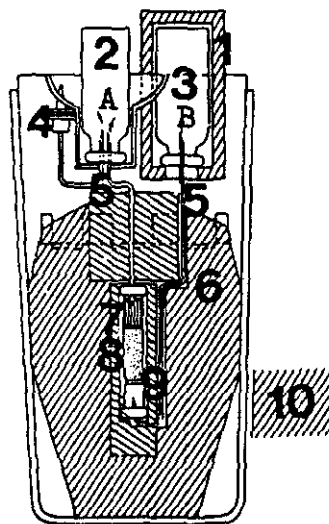
dre mediante un proceso químico. Su importancia radica en que permite el transporte a instituciones alejadas de ciclotrones y reactores, que pueden así disponer de una fuente de radioisótopos de periodo de semidesintegración relativamente corto.

Está constituido por una columna de vidrio o plástico con un disco filtrante en la parte inferior repleta de un material adsorbente como resinas de intercambio iónico o alúmina, donde se adsorbe el radionúclido padre. El radionúclido hijo crece como consecuencia del decaimiento del padre hasta que se alcanza el equilibrio secular o el equilibrio transitorio y a partir de ese momento el hijo parece decaer con el mismo periodo de semidesintegración que el padre.

Debido a las diferentes propiedades químicas de ambos isótopos, puede extraerse el hijo con un solvente apropiado, permaneciendo el padre en la columna. Después de la elución, el isótopo hijo comienza a crecer de nuevo y se puede realizar la elución repetidamente.

En la figura 1.1 mostramos un esquema de los componentes más importantes de un generador.

El vial conteniendo la solución eluyente se conecta en la aguja A y el vial con vacío en la aguja B, permitiendo el flujo del eluyente hacia el vial vacío a través de la columna con material adsorbente arrastrando así el isótopo hijo.



- 1.- Protección de plomo para el vial de elución.
- 2.- Vial de solución salina.
- 3.- Vial de vacío.
- 4.- Filtro de aire.
- 5.- Cánulas.
- 6.- Protección de plomo de la columna.
- 7.- Fibra de cuarzo.
- 8.- Alúmina.
- 9.- Filtro de fibra de vidrio (G3)
- 10.- Envase de plástico para transporte.

Fig. 1.1 - Esquema de un generador de ^{99m}Tc

2.- Principales generadores de radioisótopos

El primer generador de radionúclidos disponible comercialmente fue el generador ^{132}Te ($t_{1/2} = 78 \text{ hr}$) - ^{132}I ($t_{1/2} = 2.3 \text{ hr}$), desarrollado a principios de los años sesenta en Brookhaven National Laboratory. Desde entonces se han diseñado y probado gran número de sistemas de este tipo, pero solo un pequeño número de ellos se han llegado a utilizar en medicina nuclear.

Entre los principales generadores de radioisótopos podemos destacar los siguientes:

2.1 Generador ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$

En este generador el ^{113}Sn , que posee un periodo de semidesintegración de 117 días, decae por captura electrónica produciendo el isótopo hijo $^{113\text{m}}\text{In}$ que decae por transición isómerica con un periodo de semidesintegración de 100 min. Posee un gran periodo de utilización debido al largo periodo de semidesintegración del isótopo padre.

Para su fabricación se utiliza como material adsorbente el óxido de Zirconio hidratado, contenido en una columna de plástico o vidrio. El ^{113}Sn se adsorbe en la columna en forma estánnica y produce $^{113\text{m}}\text{In}$, que se eluye con solución de ácido clorhídrico 0.05 N. (1).

Los contaminantes isotópicos más comunes en este tipo de generador son ^{113}Sn , $^{117\text{m}}\text{Sn}$ y ^{125}Sb , debiendo calcularse sus porcentajes por métodos espectrométricos. También se pueden presentar contaminantes no ra-

diactivos como átomos de Zirconio y Estaño que deben detectarse por métodos analíticos. (2,3).

2.2 Generador $^{68}\text{Ge} - ^{68}\text{Ga}$

El ^{68}Ge posee un periodo de semidesintegración de 280 días y el ^{68}Ga de 68 min., decayendo mediante emisión de positrones y radiación de aniquilación. Se fabrica con alúmina como material adsorbente. El ^{68}Ge disuelto en ácido clorhídrico concentrado y neutralizado en EDTA se adsorbe en la columna y el ^{68}Ga producido se eluye con solución de EDTA 0.005 M.

Este generador puede utilizarse frecuentemente porque el máximo rendimiento se alcanza a las pocas horas de la elución anterior. El $^{68}\text{Ga} - \text{EDTA}$ se utilizó para la obtención de imágenes de tumores cerebrales, pero su utilización en gammagrafía es bastante limitada debido a la alta energía de los fotones de aniquilación y a su corto periodo de semidesintegración, sin embargo sus características son muy apropiadas para las cámaras de positrones. (4).

2.3 Generador $^{87}\text{Y} - ^{87\text{m}}\text{Sr}$

El radionúclido padre ^{87}Y posee un periodo de semidesintegración de 80 horas y el hijo $^{87\text{m}}\text{Sr}$ de 2,8 horas emitiendo fotones de 388 KeV.

Como material adsorbente se utiliza la resina de intercambio aniónico Dowex - 1x8. La columna

se lava primero con solución de bicarbonato sódico 0,15 M produciéndose después la adsorción del ^{87}Y en forma de cloruro, extrayéndose el $^{87\text{m}}\text{Sr}$ mediante elución con solución 0,15 M de bicarbonato sódico. El eluato así obtenido debe acidificarse y descomponer el bicarbonato mediante calentamiento ajustándose el pH a 6, pudiendo ser utilizado para imagen ósea. (5).

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

Es el generador más utilizado en la actualidad debido a la gran difusión que ha alcanzado el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para el diagnóstico en medicina nuclear.

El radionúclido padre ^{99}Mo tiene un período de semidesintegración de 67 hr y decae por emisión β^- produciendo un 87% de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, permaneciendo el 13% restante en forma de ^{99}Tc . Emite fotones de 740 y 780 KeV.

El radionúclido hijo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tiene un período de semidesintegración de 6 h y decae a ^{99}Tc por transición isómerica o emisión γ de 140 KeV.

La gran difusión que han alcanzado este tipo de generadores es debida a las excelentes propiedades del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para generación de imágenes en medicina nuclear.

2.5 Generador de ^{81}Rb - $^{81\text{m}}\text{Kr}$

El $^{81\text{m}}\text{Kr}$ es un radioisótopo de período de semi-

desintegración muy corto (13 segundos) que se produce por decay del ^{81}Rb ($T_{1/2} = 4,7 \text{ hr}$), emite fotones de 190 Kev por lo que es muy adecuado para la detección mediante gammacámaras.

Se eluye del generador con oxígeno humidificado o soluciones acuosas. Se utilizó primero para estudios de ventilación pulmonar y más tarde para medidas de flujo sanguíneo en varios órganos y tejidos. (6).

2.6 Generador de ^{195}Hg - $^{195\text{m}}\text{Au}$

El $^{195\text{m}}\text{Au}$ es un radioisótopo de periodo de semi-desintegración muy corto (30,6 segundos) que se utilizaba para la evaluación de la función miocárdica mediante cuantificación del flujo sanguíneo via primer paso. La alta relación de cuentas de este radionúclido de rápido decay requiere la utilización de gammacámaras especiales (de tipo multicristal) para generar una adecuada estadística de contaje. (7).

3.- Generador de Tc-99m - Perspectiva histórica

El Tc -99m ha representado un importante papel en el desarrollo de los métodos de diagnóstico de medicina nuclear. De hecho, la existencia de dicha especialidad médica está íntimamente ligada a éste radioisótopo, sin el cual muchas de las técnicas utilizadas hoy día serían de difícil ejecución.

La importancia de este radioisótopo radica en sus excelentes propiedades físicas para la práctica de gammagrafías y además en la concepción y desarrollo del generador de Mo-99/Tc -99m, que fue llevada a cabo en los Estados Unidos, concretamente en Brookhaven National Laboratory a finales de los años cincuenta. (8).

El diagnóstico en medicina nuclear, ha experimentado, un crecimiento exponencial durante las últimas décadas, como resultado de la introducción de éste radiotrazador "ideal" , ya que el Tc-99m con sus múltiples aplicaciones se utiliza en varios millones de pruebas diagnósticas anualmente en todo el mundo.

Para hacernos una idea del importante papel del Tc-99m en medicina nuclear, podemos decir que por ejemplo, en Estados Unidos ya en el año 1978, se realizaron 6 millones de estudios con radioisótopos, de los cuales el 88% se realizaron con Tc-99m. (9).

La idea de diseñar un generador de Tc-99m a partir de Mo-99 surgió, de forma casual durante las pruebas que se realizaban a mediados de los años cincuenta en generadores de Te - 132/I-132. Este ge-

nerador consiste en una columna de alúmina cargada con Te-132 obtenido mediante fisión, extrayéndose el I-132 a partir del radionúclido padre de vida más larga (77 h), mediante elución con hidróxido amónico. En los estudios efectuados en el eluido para determinar la pureza radionucleídica, sorprendentemente se detectaron trazas de Tc-99m que resultaron ser consecuencia de una pequeña contaminación de Mo-99 en el radionucleido padre Te-132 utilizado en la fabricación del generador.

Considerando la similitud entre el par padre-hijo Te-I y el par Mo-Tc se comenzaron los estudios para el diseño de generadores de Tc, ya que este radioisótopo presenta características más ventajosas para la utilización médica.

El desarrollo del primer generador Mo-99/Tc-99m fué llevado a cabo por Walter Tucker y Margaret Greene como parte de un programa para el desarrollo de radioisótopos. Este trabajo fué presentado en el Congreso de la Sociedad Americana de Medicina Nuclear, que se celebró en Los Angeles en Junio de 1958. (8).

El generador original que se presentó en este congreso, se muestra en la Fig. 3.1, sin blindaje.

El primer investigador médico que utilizó el Tc-99m, fué el Dr. Claire Shellabarger del departamento médico de Brookhaven National Laboratory, que estudió la captación tiroidea de éste isótopo, mediante la técnica de contaje de tejidos y publicó los resultados en Julio de 1960 en el "Bulletin of the Medical Department".

La primera publicación sugiriendo la utilización

del Tc-99m como radiotrazador, fué presentada en el Séptimo Congreso Internacional electrónico y nuclear por Richards en 1950, (10), y el primer generador comercial disponible fué utilizado en Argonne Cancer Research Hospital.

En los años posteriores, se fué incrementando con gran rapidez el número de generadores que utilizaban los hospitales, mientras continuaba el trabajo en los laboratorios de Brookhaven, dirigidos a perfeccionar la pureza del Mo-99 de fisión utilizado y del Tc-99m producido, así como al diseño de gran número de compuestos marcados con Tc-99m y las técnicas clínicas para su utilización.

Entre los primeros compuestos marcados con Tc-99m que se desarrollaron en este centro, se encuentran el Tc-sulfuro coloidal (11), y Tc-DTPA (12) y el primer Kit instantáneo (13). También se diseñó en éste centro un método de cromatografía en gel para la elucidación de la composición de los compuestos marcados con Tc-99m.

El Tc-99m como perteneciato fué evaluado por Harper y Cols. (14, 15), como posible trazador biológico, abriendo su trabajo un vasto campo en la utilización médica de este radioisótopo en la realización de imágenes tiroideas y en la localización de tumores cerebrales.

El desarrollo de un método de preparación de 99m Tc- sulfuro coloidal por Richards y su evolución clínica por Harper (11, 15), y Atkins, (16), permitió la utilización del Tc-99m como radiotrazador para hígado, bazo y médula ósea, y a partir de este descubrimiento se comenzó el estudio de una extensa gama de radiotrazadores para aplicaciones biomédicas.

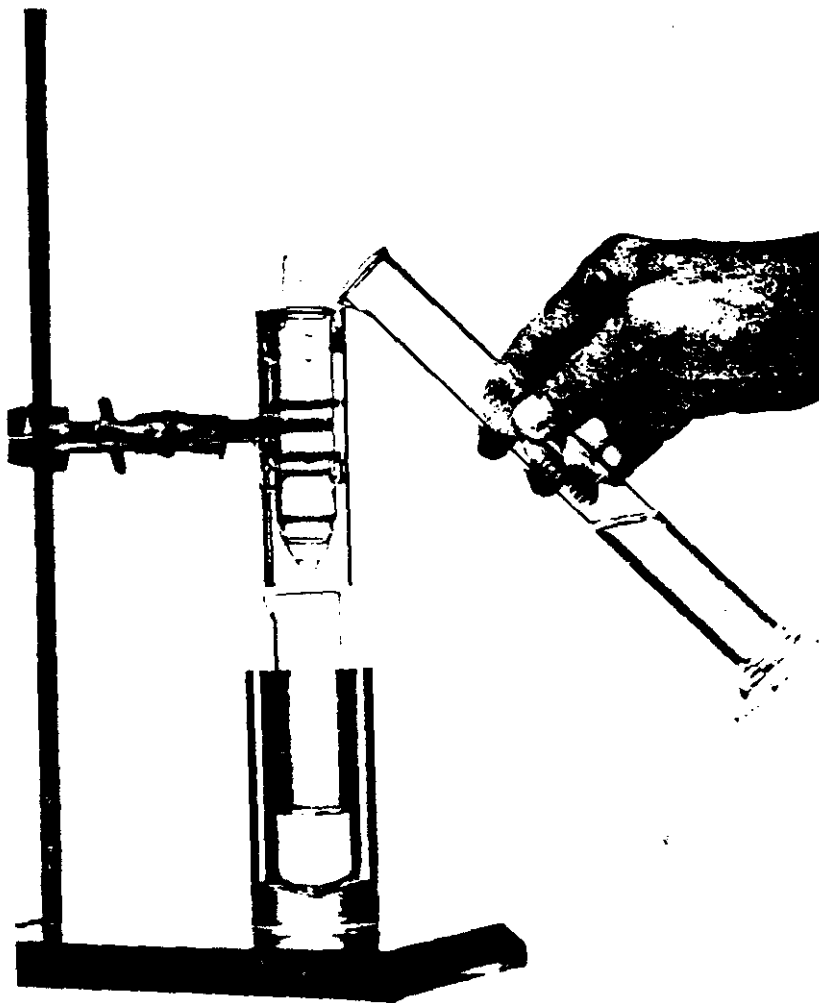


Fig. 3.1 - El generador original de Tc-99m
(mostrado sin blindaje).

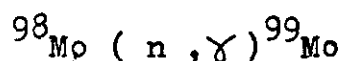
4.- Producción de Mo - 99

El Mo-99 utilizado como materia prima en la producción de generadores de Tc-99m puede obtenerse mediante dos mecanismos diferentes:

- Activación neutrónica
- Fisión

4.1 Activación neutrónica

Consiste en la obtención de Mo-99 mediante irradiación de Mo con neutrones, de acuerdo con la siguiente reacción:



Las actividades específicas que se pueden alcanzar por irradiación del Mo natural en un reactor de alto flujo son de 1 Ci ${}^{99}\text{Mo}/\text{g Mo}$. Si se utiliza como material blanco ${}^{98}\text{Mo}$ enriquecido se produce un incremento de la actividad específica que es proporcional al factor de enriquecimiento y al cambio de la sección eficaz efectiva debido a la modificación de la geometría del blanco y que en el mejor de los casos se incrementa en un factor de 8. (17).

Durante la irradiación del Mo tienen lugar gran variedad de reacciones nucleares, algunas de las cuales pueden producir trazas de contaminantes radionucleídicos que pueden permanecer en el eluido de Tc-99m después del proceso de separación. Los productos de reacciones (n, p) y (n, α) no representan ningún

efecto en la calidad del Tc-99 m, sin embargo las reacciones (n, γ) que se pueden producir en ciertas impurezas asociadas con el Mo pueden producir grandes problemas, y debe por lo tanto disminuirse su presencia en los blancos a irradiar.

El contaminante más abundante en los blancos de Mo es el Renio que está presente incluso en los blancos de Mo O₃ de grado reactivo, por lo que éste material debe ser purificado antes de utilizarse como blanco.

El procesamiento químico del trióxido de Mo irradiado se limita a su disolución en sódico, potásio o hidróxido amónico.

4.2 Fisión

El Mo - 99 puede también producirse mediante fisión del Uranio, siguiendo la reacción:



El rendimiento del proceso de fisión es de 6,1%. Irradiando 1 g de ²³⁵U durante 7 días en un flujo neutrónico de 7×10^{13} n/cm²/s., se producen aproximadamente 142 Ci de ⁹⁹Mo.

La diferencia esencial entre el ⁹⁹Mo producido por fisión o por reacción (n, γ) es la actividad específica que es más elevada en el producido mediante fisión, encontrándose comprendida entre 9×10^3 Ci/g Mo y 5×10^5 Ci/g Mo.

El Uranio utilizado como blanco debe ser enriquecido ya que el Uranio natural contiene únicamente un 0,7% de ^{235}U y ésta cantidad debe ser incrementada a concentraciones cercanas al 100%. La presencia de ^{238}U en el blanco puede contaminar el ^{99}Mo obtenido con ^{239}Pu , producto altamente tóxico.

La obtención de Mo-99 de gran pureza implica la realización de varios ciclos de purificación ya que en el proceso de fisión del ^{235}U se producen otros isótopos siguiendo las reacciones siguientes:

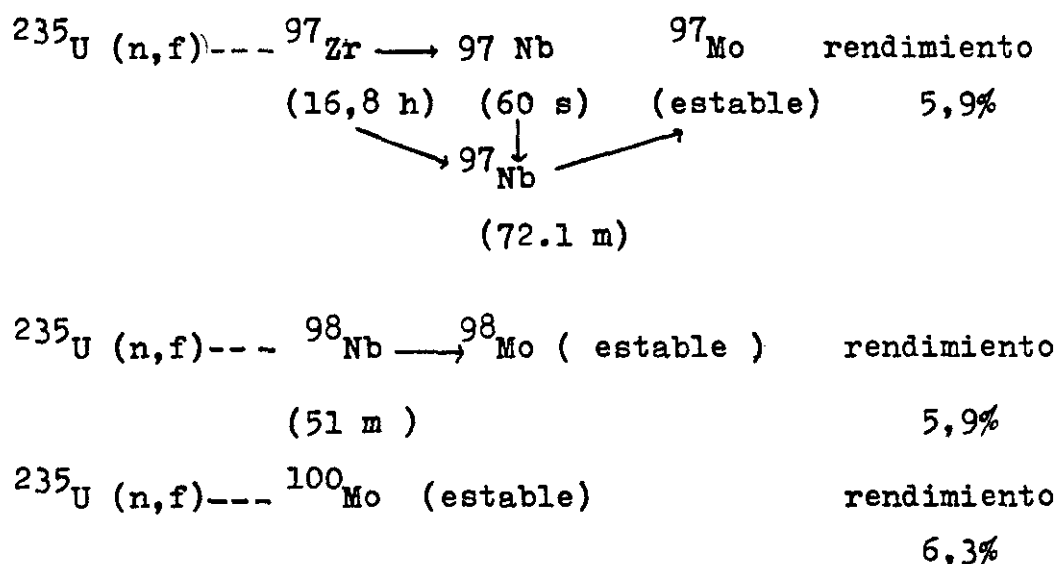


Tabla 4.2.1 - Reacciones de fisión a partir de ^{235}U . (16)

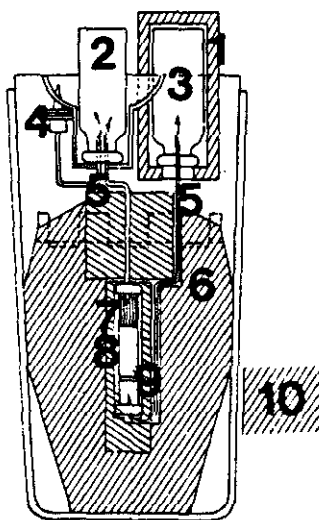
4.3 Comparación de los métodos de producción de ^{99}Mo

El ^{99}Mo producido mediante activación neutrónica requiere un mínimo procesamiento postirradiación, produce poco gasto radiactivo, pero requiere la utilización de gran cantidad de Mo metal o trióxido y presen-

ta una baja actividad específica (< 10 Ci/g Mo).

El ^{99}Mo producido mediante fisión del ^{235}U demanda un elaborado proceso de separación y tiene un alto coste ya que deben extremarse las precauciones para eliminar productos tóxicos. Tiene un rendimiento muy alto de producción y su actividad específica es muy alta ($> 10^4$ Ci/g Mo).

En lo que se refiere a los costes de producción en el proceso de fisión son muy altos, incluso en la fabricación a gran escala, el coste de 1 Ci de ^{99}Mo de fisión resulta 4 veces superior al de 1 Ci de ^{99}Mo producido por irradiación. (18).



- 1.- Protección de plomo para el vial de elución.
- 2.- Vial de solución salina.
- 3.- Vial de vacío.
- 4.- Filtro de aire.
- 5.- Cánulas.
- 6.- Protección de plomo de la columna.
- 7.- Fibra de cuarzo.
- 8.- Alúmina.
- 9.- Filtro de fibra de vidrio (G3)
- 10.- Envase de plástico para transporte.

Fig. 5.1 - Esquema de un generador de Tc-99m de columna seca.

5.- Generador de ^{99m}Tc - Descripción

Los generadores de ^{99m}Tc son un método sencillo y eficaz de separación de dos radionucleidos padre e hijo, en este caso ^{99}Mo y ^{99m}Tc , que permiten una gran disponibilidad de éste último isótopo radioactivo en forma de solución estéril, apirógena y libre de partículas, apta para administración endovenosa.

Consisten en una columna cromatográfica repleta de alúmina (nº 8), con un filtro de fibra de vidrio (nº9) en la parte inferior y fibra de cuarzo en la parte superior, taponada y capsulada por ambos extremos. En los tapones se insertan dos agujas estériles (nº5), una de ellas para la inserción del vial de vacío (nº3) y otra que tiene una bifurcación con un filtro de aire (nº4), para la inserción del vial de solución salina (nº2).

La columna donde se adsorbe el material radioactivo (^{99}Mo) va protegida con un contenedor de plomo (nº6) que reduce la dosis de irradiación al exterior a los niveles permitidos y todo el sistema está protegido con un contenedor de plástico con tapa y asa para facilitar el transporte (Fig. 5.1).

Se suministra junto con un contenedor plomado, para blindaje del vial de vacío que va a contener el eluido de ^{99m}Tc , provisto de una ventanilla de vidrio plomado para visualizar el interior sin problemas de irradiación para el operador.

Además, se necesitan viales de solución salina estéril, apirógena y atóxica de diferentes volúmenes para poder ajustar la concentración de ^{99m}Tc en el

eluido para los generadores de diferentes actividades en los sucesivos días de utilización.

Estos viales se utilizan en los generadores de columna seca, en los que la columna queda exenta de humedad entre una elución y la siguiente, ya que al finalizar la elución fluye aire a través de la columna.

Existe otro tipo de generadores denominados de columna húmeda, en los que los viales de solución salina han sido sustituidos por una única bolsa de solución que se incluye dentro del contenedor plástico y se utiliza para todas las eluciones que se realizan durante el período de utilización del generador (Fig. 5.2).

Para asegurar la esterilidad del sistema se suministran también unos protectores de plástico para las agujas y en algunos casos viales estériles para insertar en las agujas entre una elución y la siguiente.

El peso de un generador es alrededor de 13 Kg., y a efectos de transporte de material radioactivo está considerado como contenedor tipo A, según la normativa vigente dictada por el Consejo de Seguridad Nuclear.

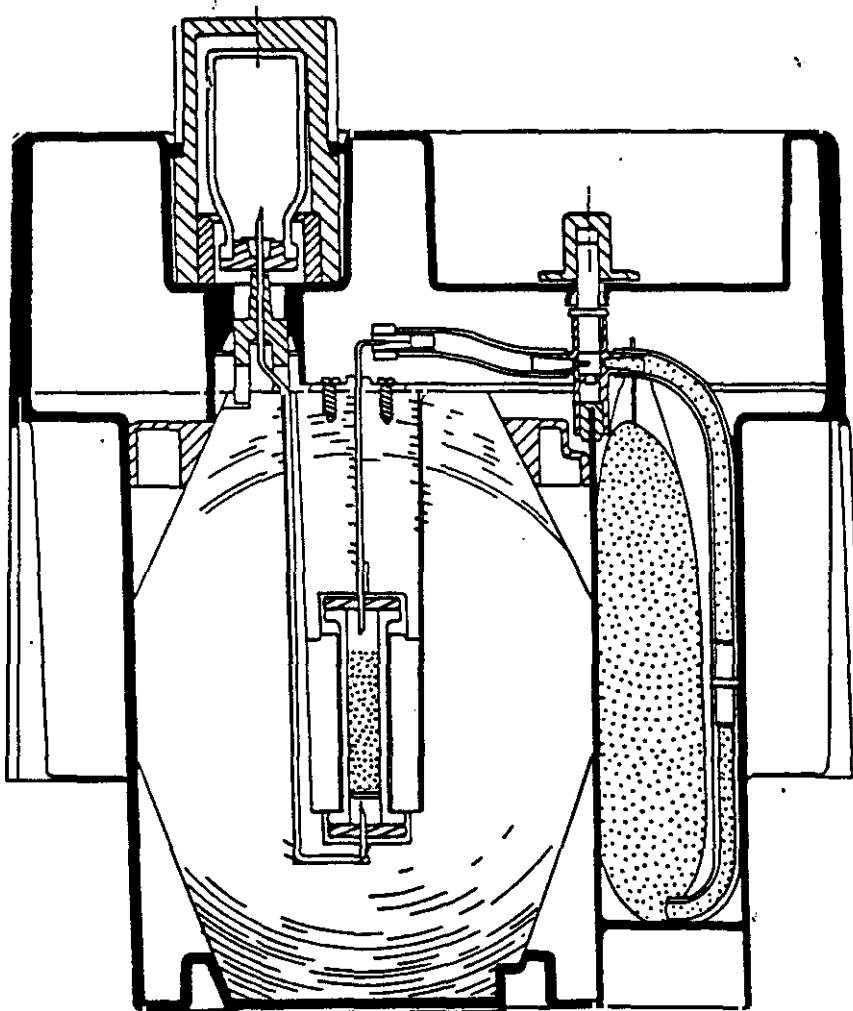


Fig. 5.2 - Esquema de un generador de Tc-99m de columna húmeda.

6.- Generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$: ventajas y desventajas

Los sistemas generadores de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a partir de ^{99}Mo presentan grandes ventajas y algunas desventajas derivadas de sus propiedades físicas y químicas que vamos a detallar a continuación:

6.1 Ventajas

- La emisión γ de 140 KeV emitida por el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es ideal para la detección mediante gamma-cámaras permitiendo una excelente resolución y eficiencia utilizando colimadores para baja energía.

- El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no presenta emisión de partículas, tiene una baja conversión interna de sus rayos γ de 140 KeV.

- Su periodo de semidesintegración corto (6h.), permite el uso de grandes cantidades de este isótopo con baja dosis de radiación para el paciente.

- El radioisótopo padre, ^{99}Mo tiene un periodo de semidesintegración (66h.) lo suficientemente largo como para permitir el envío desde las plantas de producción a los hospitales y la utilización en éstos durante varios días (hasta 15 días dependiendo de la actividad).

- El periodo de semidesintegración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ permite el rápido crecimiento de la actividad permitiendo la elución frecuente del generador.

6.2 Desventajas

- El periodo de semidesintegración del ^{99}Mo requiere la renovación periódica del generador (semanal o quincenalmente), lo que hace imprescindible el envío por aire a los centros distantes de la planta de fabricación.

- La radiación γ de 140 KeV emitida por el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no es la más adecuada para la detección de lesiones profundas.

- El periodo de semidesintegración de 6h., que presenta el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es un inconveniente para la realización de estudios tardíos.

- La química del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no es del todo conocida y sus múltiples estados de valencia hacen difícil el marcado de ciertos compuestos.

7.- Estudio cinético del par $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$

El sistema donde una especie radiactiva decae para formar otra, está definido por expresiones matemáticas que cuantifican las cantidades (átomos o unidades de radiactividad) presentes en cada momento.

El comportamiento del radionúclido padre obedece una simple ley de decaimiento radiactivo.

$$\frac{d N_1}{dt} = -\lambda_1 N_1 \quad (1)$$

ó

$$(N_1)_t = (N_1)_0 \cdot e^{-\lambda_1 t} \quad (2)$$

donde:

$(N_1)_t$ = nº de átomos del padre en un momento t

λ_1 = constante de decay del padre.

El número de átomos radiactivos del hijo en un momento t viene dado por la expresión:

$$(N_2)_t = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (N_1)_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + (N_2)_0 e^{-\lambda_2 t} \quad (3)$$

donde:

$(N_2)_t$ = nº de átomos del hijo en un tiempo t

λ_2 = constante de decay del hijo

Substituyendo en las ecuaciones (2) y (3) el número de átomos por unidades de actividad radiactiva se obtiene:

$$(A_1)_t = (A_1)_0 \cdot e^{-\lambda_1 t} \quad (4)$$

donde $(A_1)_t$ = Radioactividad del padre en un tiempo t

y:

$$(A_2)_t = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot (A_1)_0 \cdot (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + (A_2)_0 \cdot e^{-\lambda_2 t}$$

donde:

$$\lambda = 0,693 / T_{1/2}$$

Si $\lambda_1 \ll \lambda_2$ ($T_{1/2} (1) \gg T_{1/2} (2)$) el sistema se encuentra en equilibrio secular donde la actividad del hijo crece hasta alcanzar la actividad del padre.

Si la relación $\lambda_1 : \lambda_2$ es mayor (entre 0,01 - 1) el sistema entra en el estado de equilibrio transitorio donde:

- La actividad del hijo puede alcanzar un valor superior al del padre.
- El equilibrio entre las actividades del padre y el hijo se alcanza cuando la tasa de decaimiento del hijo es igual a la de su formación a partir del padre. El hijo parece decaer siguiendo el periodo de semidesintegración del padre.

Finalmente si λ_1 es mayor que λ_2 no se alcanza el

equilibrio y el padre decae rápidamente para formar el isótopo hijo.

En la figura 7.1 se muestra un esquema del decaimiento de ^{99}Mo : $^{99\text{m}}\text{Tc}$: ^{99}Tc : ^{99}Ru (estable).

Para el sistema $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc}$ los valores de λ_1 y λ_2 son tales que el estado de equilibrio transitorio se alcanza después de que la actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ alcance un valor máximo. Sin embargo la actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nunca excederá la actividad de ^{99}Mo porque sólo el 87,5% de las desintegraciones de ^{99}Mo producen $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

La energía de las radiaciones emitidas por estos isótopos así como su abundancia se representan en la figura 7.2 y la tabla 7.1.

Substituyendo los valores de λ_1 y λ_2 en la ecuación 5 y corrigiendo el factor de decaimiento, el crecimiento de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ puede calcularse mediante la siguiente ecuación.

$$(A_2)_t = 0,963 (A_1)_0 \cdot (e^{-0,0105t} - e^{-0,1151t}) + (A_2)_0 \cdot e^{-0,1151t}$$

(6)

Considerando $(A_2)_0 = 0$ a $t=0$ y diferenciando se puede calcular el tiempo en el que se alcanza la máxima actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

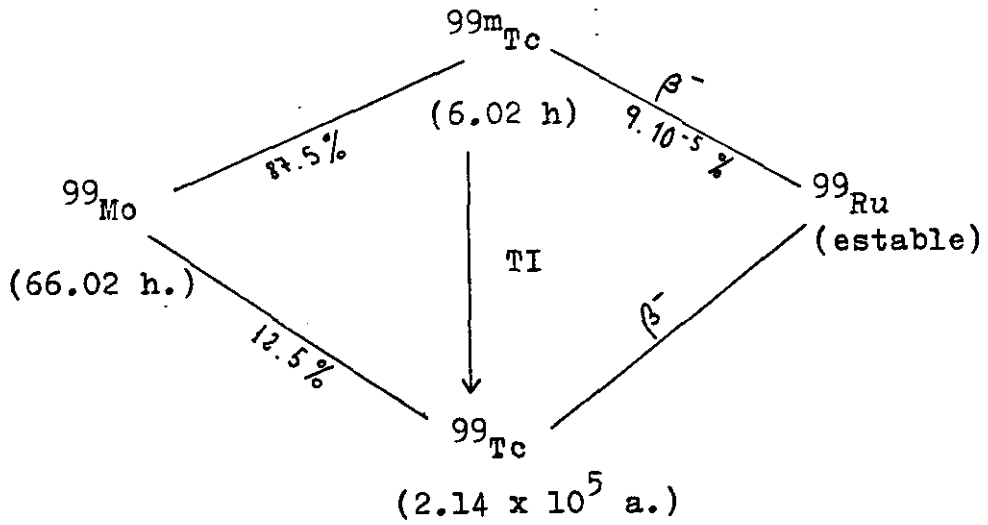


Fig. 7.1 Esquema de decay ^{99}Mo : $^{99\text{m}}\text{Tc}$: ^{99}Tc : ^{99}Ru

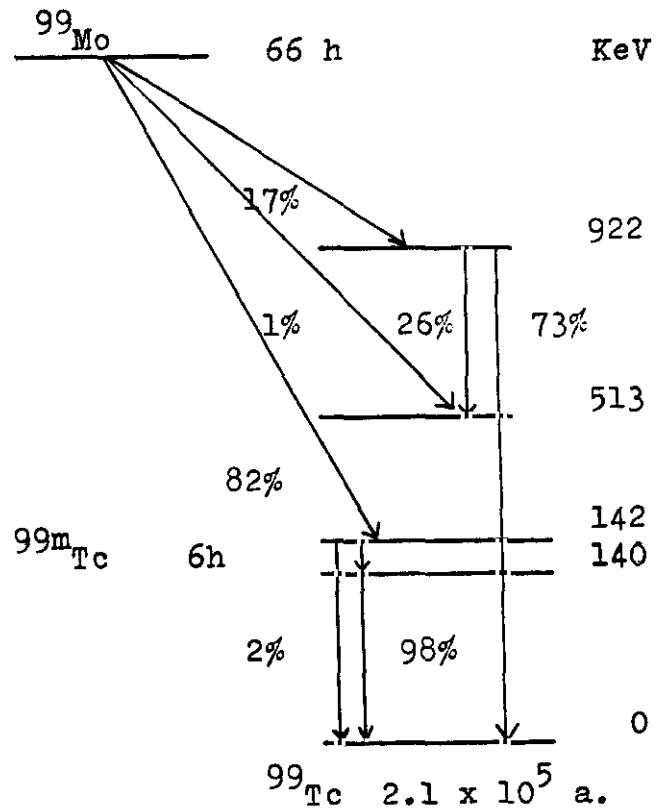


Fig. 7.2 Esquema simplificado de decay del par ^{99}Mo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (19, 20)

<u>Beta</u>	<u>MeV</u>	<u>Abundancia</u>
^{99}Mo	β^- - 0.45	(14%)
	- 0.84	(~2%)
	- 1.214	(84%)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	β^- - 0.0001%	
<u>Gamma</u>		
^{99}Mo	γ - 0.041	(<1%)
	- 0.181	(7%)
	- 0.366	(1%)
	- 0.739	(12%)
	- 0.780	(4%)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	γ - 0.002	-
	- 0.140	(89%)
	- 0.142	-

Tabla 7.1 Energía de las radiaciones emitidas y abundancia de cada una para el par ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (21)

$$\frac{d A_2}{dt} = -0.963 (A_1)_0 (0.0105 \cdot e^{-0.0105t} - 0.1151 e^{-0.1151t}) \quad (7)$$

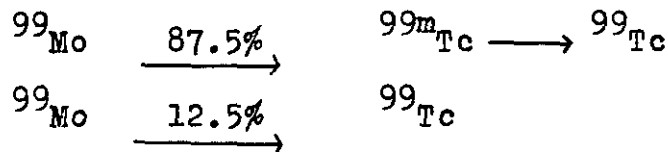
$$A_t \text{ t} = t \text{ max, } \frac{d A_2}{dt} = 0 \quad \text{y}$$

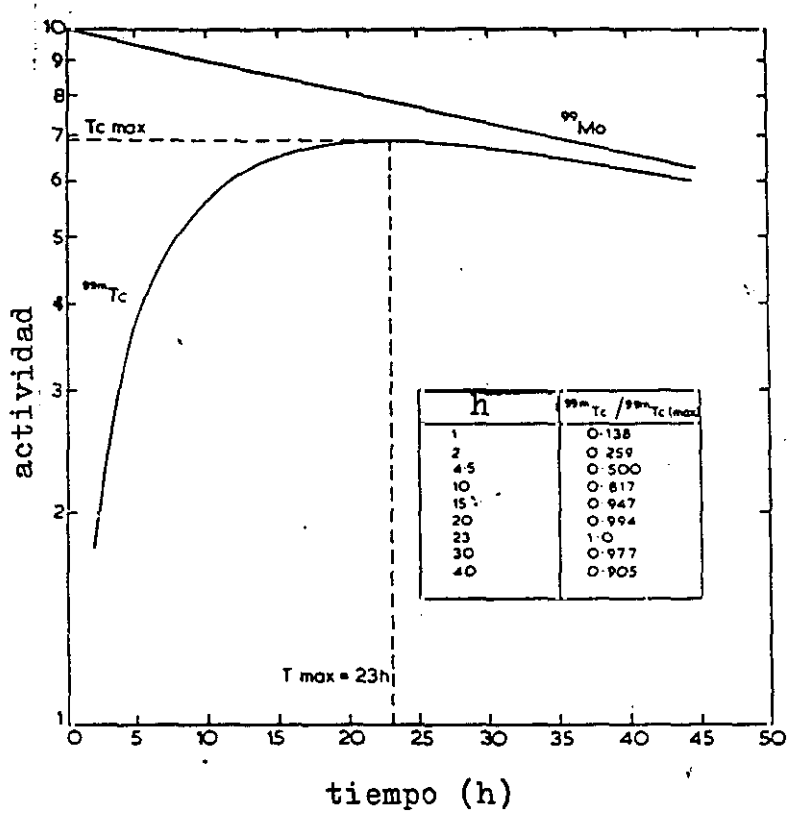
$$t \text{ max} = \frac{\ln (0.0105/0.1151)}{0.0105 - 0.1151} = 22.89 \text{ horas}$$

La relación entre el decay del ^{99}Mo y el crecimiento y decay de ^{99m}Tc se pueden representar como en la gráfica 7.1.

La radioactividad atribuible a ^{99}Tc es insignificante debido a su largo periodo de semidesintegración ($2.14 \cdot 10^{15}$ años). Por ejemplo 1 Ci de ^{99}Mo produce únicamente $4 \cdot 10^{-8}$ Ci de ^{99}Tc . Sin embargo la presencia de ^{99}Tc es crítica en algunas aplicaciones y debe ser calculada (23, 24).

Como ya hemos descrito, este isótopo se produce por dos rutas diferentes:





Gráfica 7.1 - Esquema de decay - crecimiento del sistema ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Si asumimos que inicialmente sólo están presentes átomos de ^{99}Mo , el número de átomos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (N_2) y ^{99}Tc (N_3) vendrán dados por la ecuación:

$$N_2 = \frac{0.875 \cdot \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) N_1^0 \quad (8)$$

y

$$N_3 = N_1^0 \left\{ 0.875 \left[1 + \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot e^{-\lambda_2 t} - \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot e^{-\lambda_1 t} \right] + 0.125 (1 - e^{-\lambda_1 t}) \right\} \quad (9)$$

donde N_1^0 es el número de átomos de ^{99}Mo presentes al inicio. Por supuesto mientras $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{99}Tc se están formando, el número de átomos de ^{99}Mo decaen según la ecuación:

$$N_1 = N_1^0 e^{-\lambda_1 t} \quad (10)$$

y por lo tanto $N_1 + N_2 + N_3 = N_1^0$

Como se muestra en la gráfica (7.1) la cantidad de ^{99}Tc va aumentando según se incrementa el tiempo entre una elución y la siguiente, mientras que la actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ alcanza el máximo a las 23 h, por lo que no es recomendable aumentar en exceso el tiempo entre las eluciones, sobre todo si tenemos en cuenta que a las 2 horas y 4.5 horas se eluye ya el 25 y 50% respectivamente de la actividad máxima que se alcanzaria a las 23 horas.

Para facilitar los cálculos existen tablas en las que se expresan los factores de decay de Mo (tabla 7.2) y la cantidad de ^{99m}Tc presente en la columna del generador a un tiempo t postelución (tabla 7.3) (25)

$$\frac{\% \text{ de actividad remanente}}{\text{original}} = \text{actividad} \times \text{factor de decay}$$

<u>tiempo (h)</u>	<u>factor decay</u>	<u>tiempo (h)</u>	<u>factor decay</u>	<u>tiempo (h)</u>	<u>factor decay</u>
-168	5.76	-48	1.65	36	0.687
-144	4.49	-44	1.58	40	0.659
-124	3.64	-40	1.52	44	0.632
-120	3.49	-36	1.46	48	0.606
-116	3.35	-32	1.40	52	0.581
-112	3.22	-28	1.34	56	0.558
-108	3.08	-24	1.28	60	0.535
-104	2.96	-20	1.23	64	0.513
-100	2.84	-16	1.18	68	0.492
-96	2.72	-12	1.13	72	0.472
-92	2.61	-8	1.09	96	0.368
-88	2.50	-4	1.04	120	0.286
-84	2.40	x 0	1.00	144	0.223
-80	2.30	4	0.959	168	0.174
-76	2.21	8	0.920	192	0.135
-72	2.12	12	0.882	216	0.105
-68	2.03	16	0.846	240	0.082
-64	1.95	20	0.812	264	0.064
-60	1.87	24	0.779	288	0.050
-56	1.79	28	0.747	312	0.039
-32	1.72	32	0.716	336	0.030

Tabla 7.2 - Factores de decay de ^{99}Mo expresados

como $\frac{\% \text{ actividad remanente}}{\text{original}} = \text{actividad} \times \text{factor de decay}$
(factor de decay = $e^{-\lambda t}$)

tiempo (h)	$\frac{A_2}{A_1}$	tiempo (h)	$\frac{A_2}{A_1}$	tiempo (h)	$\frac{A_2}{A_1}$
0.5	0.048	10.0	0.614	27	0.890
1.0	0.094	10.5	0.631	28	0.896
1.5	0.138	11.0	0.647	29	0.901
2.0	0.179	11.5	0.662	30	0.905
2.5	0.218	12.0	0.677	32	0.913
3.0	0.255	13.0	0.704	34	0.919
3.5	0.290	14.0	0.728	36	0.924
4.0	0.324	15.0	0.750	38	0.929
4.5	0.356	16.0	0.769	40	0.932
5.0	0.386	17.0	0.787	44	0.937
5.5	0.414	18.0	0.803	48	0.940
6.0	0.441	19.0	0.817	54	0.943
6.5	0.467	20.0	0.830	60	0.944
7.0	0.492	21.0	0.841	66	0.945
7.5	0.515	22.0	0.852	72	0.946
8.0	0.537	23.0	0.861	78	0.946
8.5	0.558	24.0	0.870	84	0.946
9.0	0.578	25.0	0.877	90	0.946
9.5	0.596	26.0	0.884	96	0.946

Tabla 7.3 - Actividad de ^{99m}Tc presente en el generador expresada como fracción de ^{99}Mo .

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{0.860 \lambda_2}{(\lambda_2 - \lambda_1)} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t})$$

8.- Adsorción del ión Molibdeno en la alúmina

La adsorción del ión Molibdato en la superficie de la alúmina está esencialmente determinada por los valores de pH debido a los cambios que se producen en la estructura química del Molibdato y en la carga eléctrica de la superficie de la alúmina.

En medio ácido la alúmina está positivamente cargada y puede adsorber los iones Molibdato cargados negativamente, no pudiendo realizarse esta adsorción en la región de pH neutro o básico donde esta carga eléctrica es neutra o negativa (fig. 8.1)

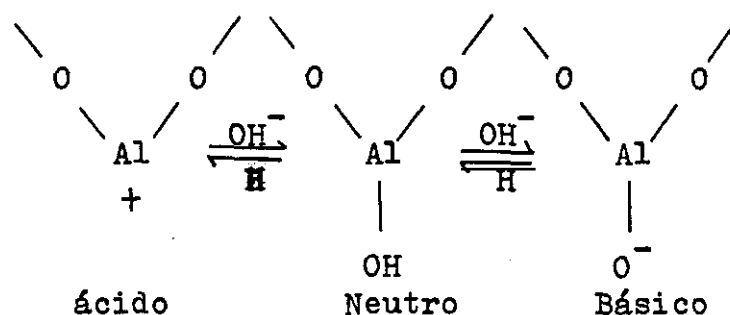
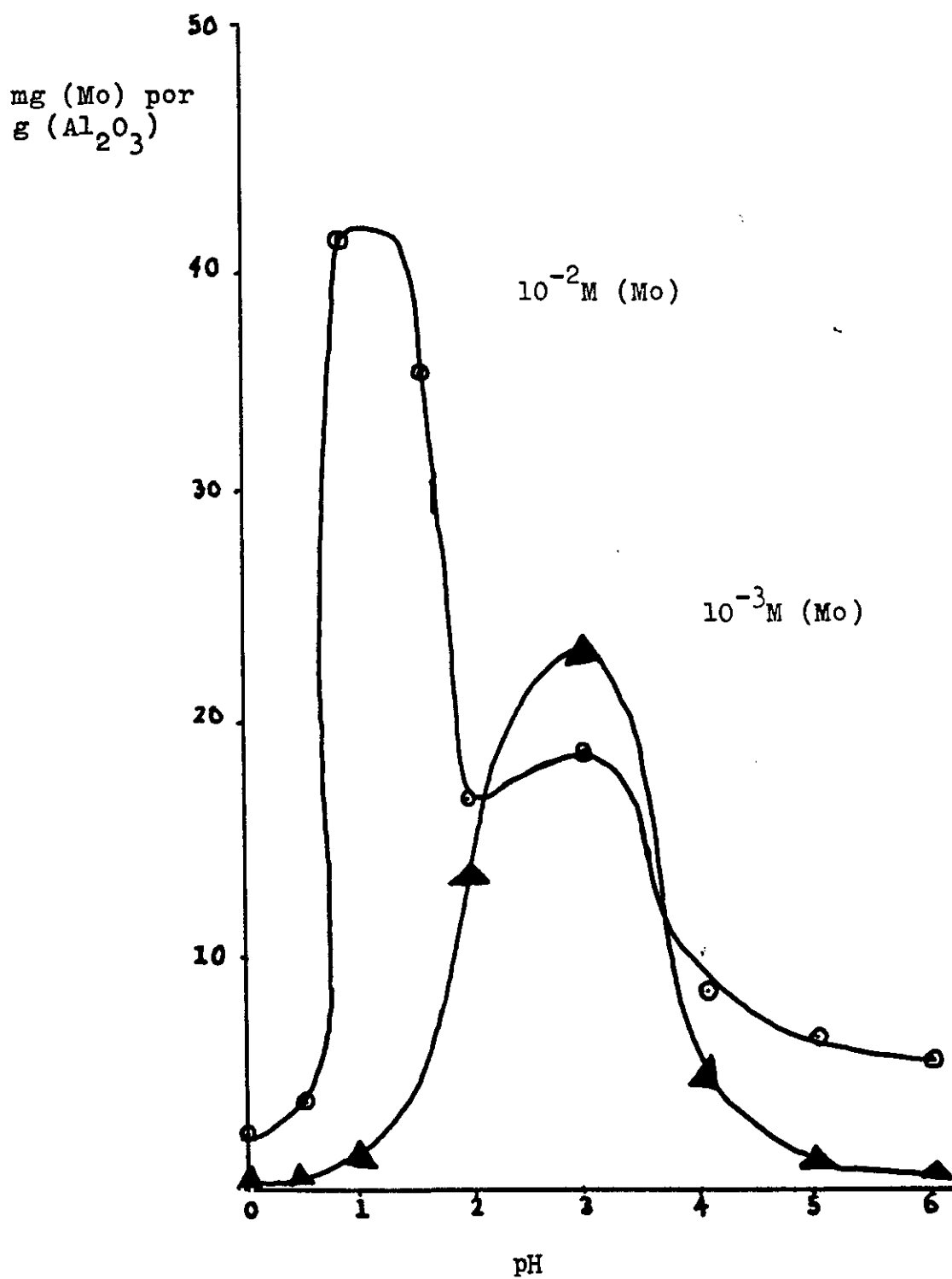


Fig. 8.1 Estructura de las moléculas de alúmina a diferentes pH.

En medio ácido, el número de átomos de Mo en forma de ión molibdato se va incrementando al incrementar la acidez debido a la polimerización de los monómeros de ión molibdato. Todavía no está bien caracterizado este proceso de polimerización, pero el siguiente mecanismo parece ser el más posible (26)

En un estudio publicado por Barnes y Boyd (26) sobre la influencia del pH y la concentración de Mo (IV) se concluyó que la máxima adsorción se obtiene a pH 1 para concentraciones de Mo (IV) de 10^{-2} mol . dm⁻³ y a pH 3 para 10^{-3} mol . dm⁻³. Otro máximo menor se encuentra a pH 3 para soluciones 10^{-2} mol . dm⁻³ de Mo (IV) (gráfica 8.1).



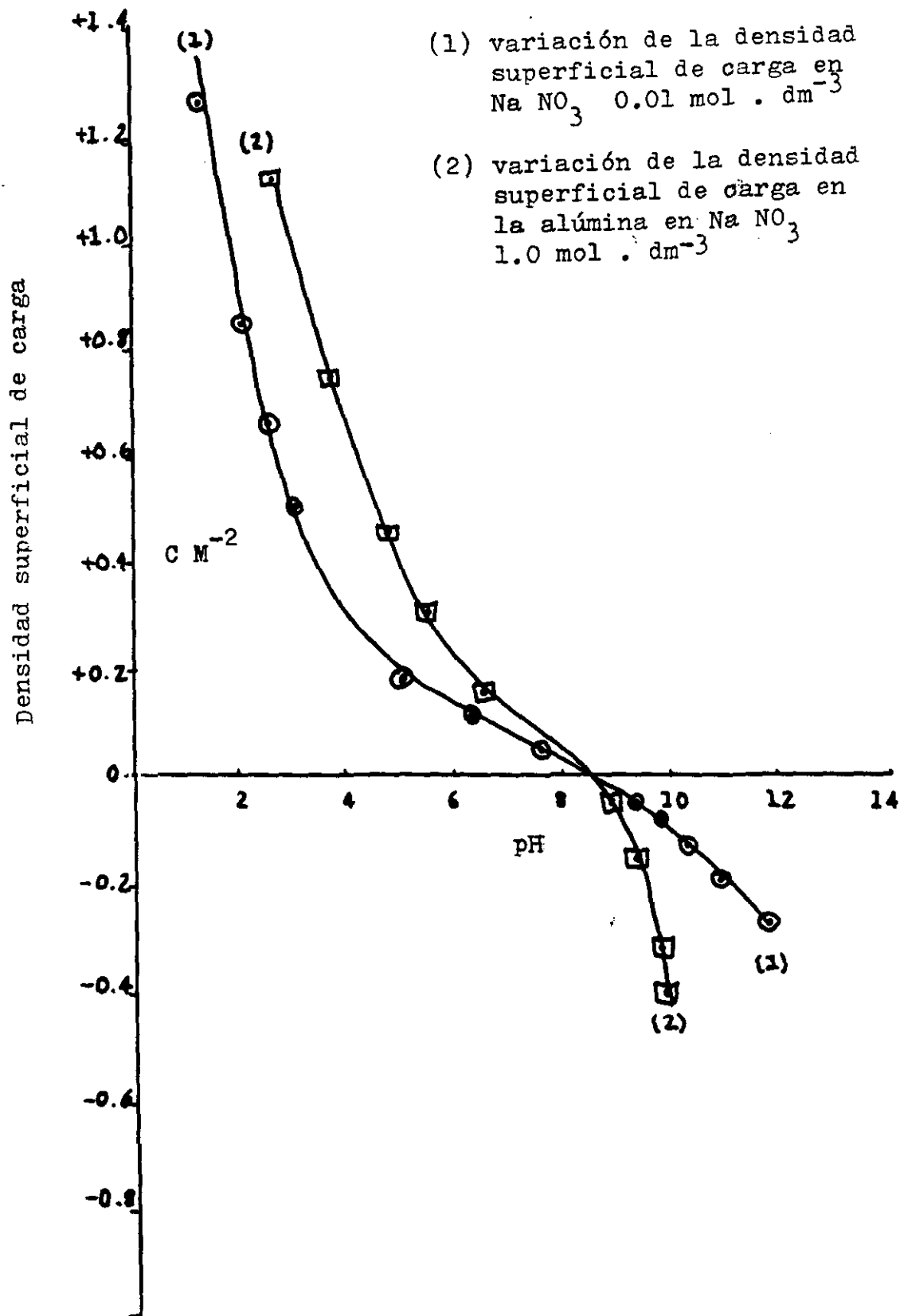
Gráfica 8.1 - Capacidad de adsorción de la alúmina a diferentes pH y concentraciones de Mo (IV).

A valores de pH entre 4.5 - 6 la capacidad de adsorción de la alúmina decrece para ambas concentraciones, hasta el punto de que a pH 6 la capacidad de adsorción de la alúmina es sólo de 0.8 mg Mo/g de alúmina para concentraciones de 10^{-3} mol . dm⁻³.

Los generadores se preparan cargando el Mo (IV) en la columna de alúmina en condiciones de pH ácido, adsorbiéndose el ⁹⁹Mo en la franja superior de la alúmina. Después de la carga, la alúmina debe lavarse con solución salina para arrastrar el ⁹⁹Mo no adsorbido y subir el pH hasta 5 - 6.5.

El mecanismo de adsorción del ⁹⁹Mo en la alúmina viene determinado por la atracción entre las especies negativamente cargadas de los polímeros de ⁹⁹Mo y las cargas positivas de la superficie de la alúmina en condiciones ácidas.

Las cargas de la superficie de la alúmina se incrementan al ir subiendo la fuerza iónica (27, 28), definiéndose el punto de carga cero y el pH para el punto de carga cero que es el pH en el que el número de especies positivamente cargadas en la fase sólida es igual al número de especies negativamente cargadas.



Gráfica 8.2 - Variación de la densidad de carga superficial de la alúmina a diferentes pH.

En la gráfica 8.2 se muestra la relación entre la densidad de carga superficial de la alúmina, encontrándose el pH para el punto de carga 0 en la intersección de la curva con el eje X (pH = 8.6).

La densidad de carga superficial de la alúmina se incrementa desde 0 a pH 8.6 hasta aproximadamente 1.4 C m^{-2} a pH 1. A valores de pH superiores a 8.6 la carga superficial decrece hasta aproximadamente $- 0.5 \text{ C m}^{-2}$ a pH 12.

El pH para carga superficial 0 es muy sensible a la presencia de impurezas, ya que las impurezas de tipo aniónico pueden desplazarlo a valores más ácidos (29). Este punto debe tenerse en cuenta para el mantenimiento de la calidad del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ durante la elución, ya que al modificarse el pH se modifica la densidad de carga y el ^{99}Mo puede prácticamente desprenderse de la columna y arrastrarse con el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el proceso de elución.

Otro factor que interviene en el fenómeno de adsorción es la velocidad de flujo de la solución de Mo a través de la columna, habiéndose comprobado que a velocidad baja el Mo se adsorbe en una franja delgada en la parte superior mientras que a velocidades de flujo más altas el Mo se distribuye por todo el lecho de alúmina debido a una menor eficiencia de adsorción.

Se han realizado estudios preliminares sobre la cinética de este proceso de adsorción, observándose que no se trata de una reacción de orden simple.

Si consideramos una reacción del tipo:



donde:

$A = \left[\text{Mo (IV)} \right]$ en solución.

$B = \text{Mo unido a la superficie sólida.}$

La velocidad de reacción vendrá dada por la expresión:

$$V = K \cdot C_A^n \quad (1)$$

donde:

$K =$ constante de reacción.

$C_A =$ concentración inicial de A.

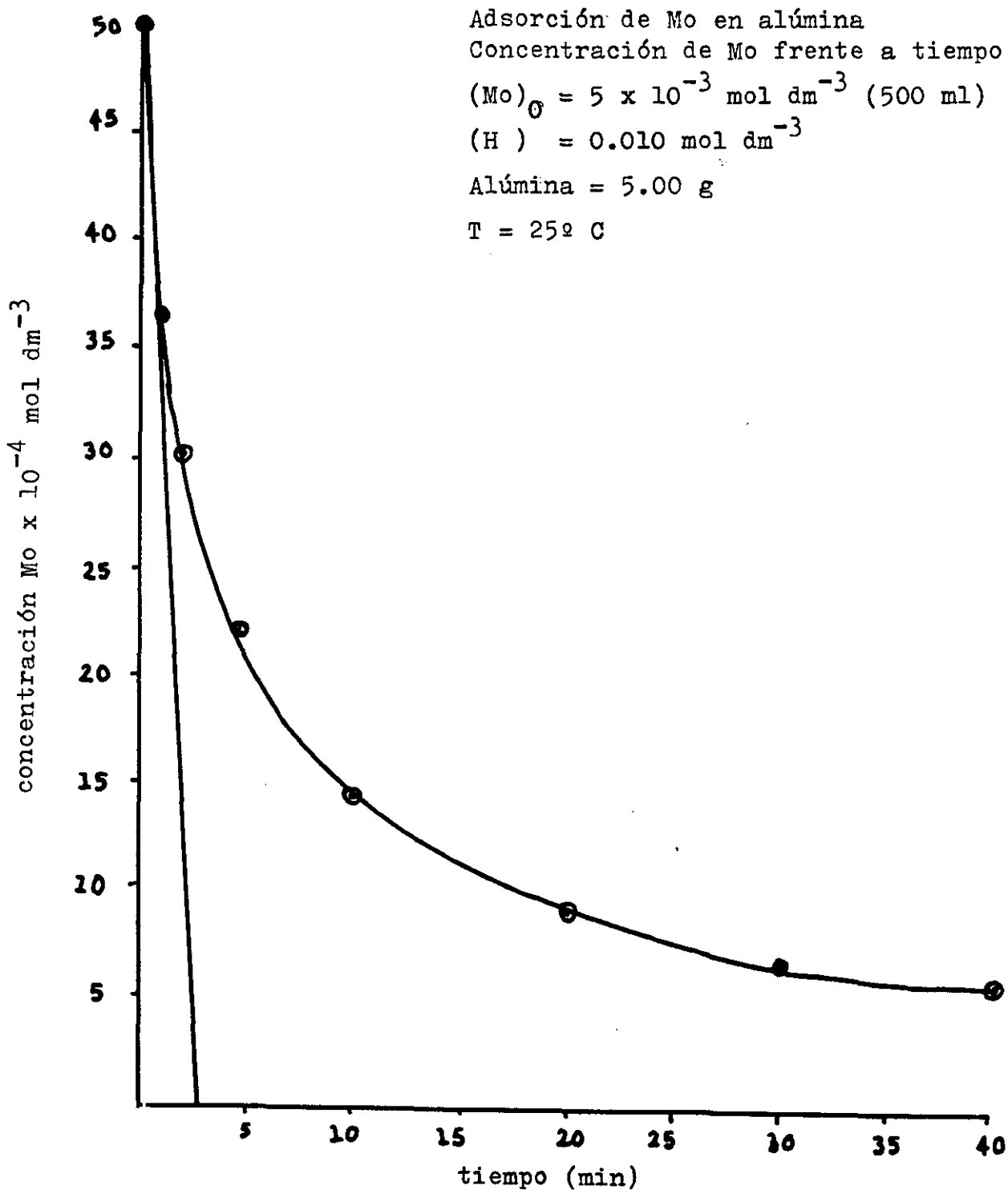
$n =$ orden de reacción.

Tomando logaritmos en la ecuación (1), queda de la siguiente forma :

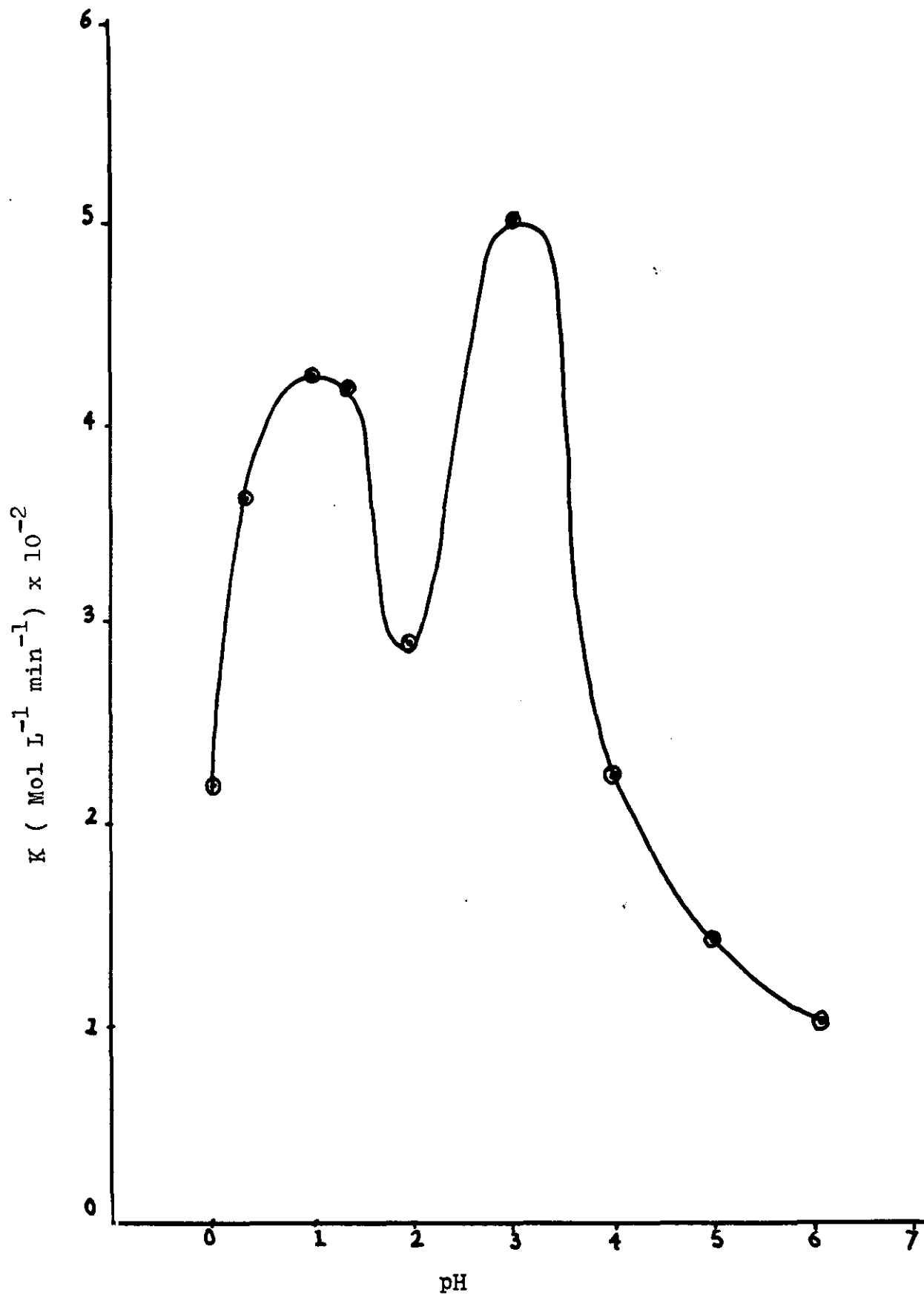
$$\log v = \log K + n \log C_A$$

Barnes, R.K. y Boyd, R.E. (26) realizaron un estudio para diferentes concentraciones C_1, C_2, C_3 , etc., y diferentes tiempos, representando la curva y dibujando la tangente en el momento del inicio de la reacción (gráfica 8.3).

Los estudios preliminares indicaron dos máximos de adsorción a $\text{pH} = 1$ y $\text{pH} = 3$ como se puede observar en la gráfica 8.4 . Los órdenes de reacción calculados experimentalmente se mantuvieron entre 0.6 y 1.



Gráfica 8.3 - Adsorción de Mo en alúmina a distintas concentraciones y tiempos.



Gráfica 8.4 - Cte. de adsorción de Mo frente a pH.

9.- Generadores de ^{99m}Tc - Producción

9.1 Mecanismos de separación - Descripción

Existen tres métodos de separación del ^{99m}Tc del ^{99}Mo :

- Extracción por solventes
- Sublimación
- Método cromatográfico

9.1.1 Extracción por solventes

El mecanismo de extracción mediante solventes orgánicos fué ideado por Gerlit (30), y consiste en una extracción de tipo líquido - líquido, basada en el paso de metil etil cetona a través de una columna de vidrio, donde se encuentra la solución de ^{99}Mo en Na OH al 20%. La metil etil cetona extrae el ^{99m}Tc en forma de $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ persistiendo el ^{99}Mo en la solución acuosa.

La solución de $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ así obtenida es muy pura, pero el protocolo de fabricación presenta dificultades inherentes a la naturaleza inflamable de los solventes orgánicos y a las complejas medidas de protección radiológicas necesarias para las instalaciones de este tipo. No obstante este método se continua utilizando en los lugares donde se utiliza ^{99m}Tc "instantaneo".

En la figura 9.1 mostramos un esquema de una instalación de este tipo.

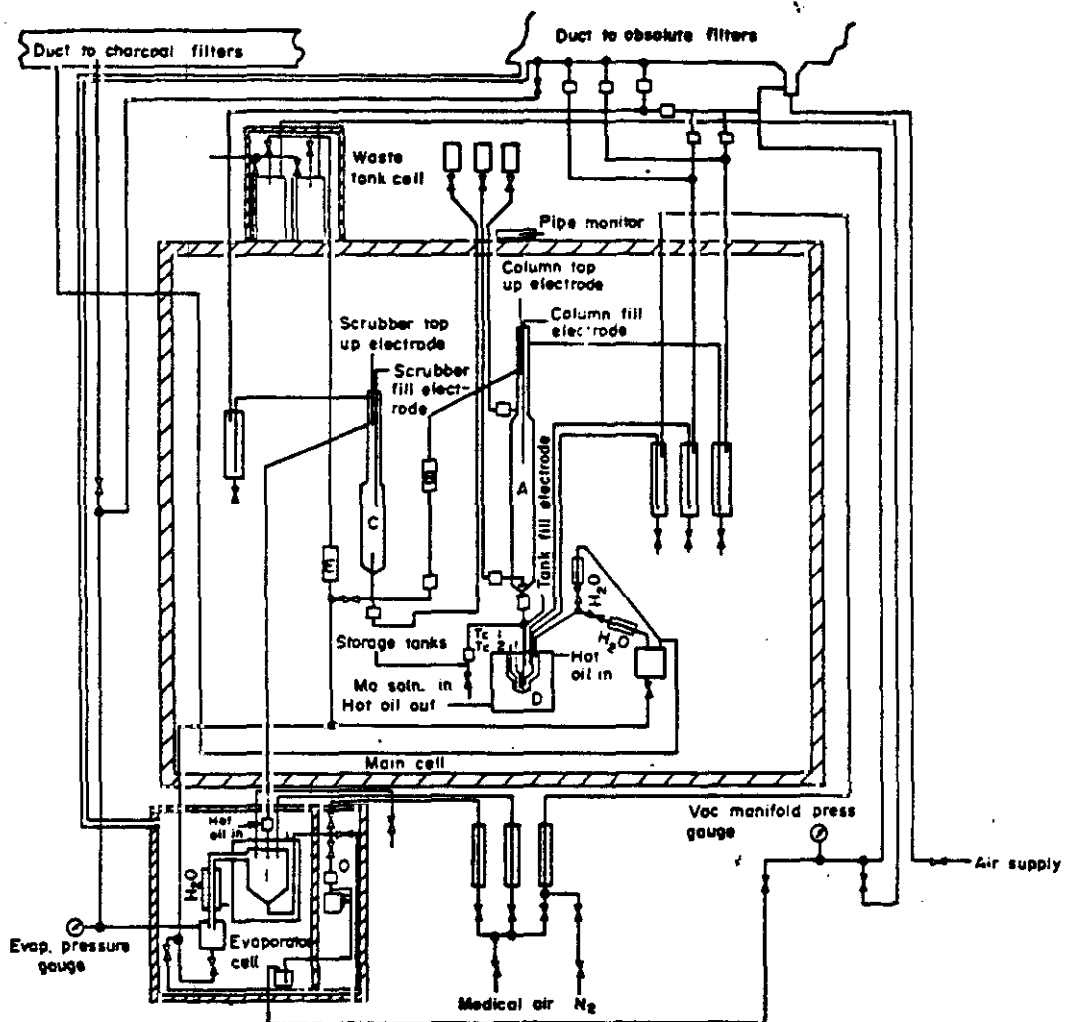


Fig. 9.1 - Esquema de un sistema de extracción mediante solventes.

9.1.2 Sublimación

La volatilidad del Tecnecio fué ya descrita por Perrier y Segré en 1.937 (31). Robson and Boyd (32) teniendo en cuenta las diferentes volatilidades del Tc y el Mo en forma de heptóxido de Tecnecio y trióxido de Molibdeno respectivamente diseñaron un método de separación que se muestra en la figura (33).

Este aparato consiste en el equipamiento adecuado para calentar a 850°C el trióxido de Mo irradiado en una corriente de oxígeno. El ^{99m}Tc separado es condensado en una superficie fría a la salida del aparato. En este tipo de aparato se pueden manejar 200 g. de trióxido de Molibdeno irradiado de baja actividad específica (1 Ci/g Mo) produciéndose 75 Ci de ^{99m}Tc en menos de 20 ml de solución salina.

9.1.3 Método cromatográfico

Está basado en la separación, en una columna cromatográfica, de los dos isótopos y es el método más utilizado en la actualidad, consiste en la elución con suero salino de la columna que contiene la solución de ^{99}Mo adsorbida sobre un soporte sólido.

Como material adsorbente se han utilizado diversos materiales como: óxido de Zirconio, desarrollado por Pinajian (34); dióxido de Manganeso, propuesto por Meloni y Brandone (35); silicagel, estudiado por Maki y Murakami (36); siendo el de uso más extendido actualmente la alúmina propuesta por Tucker.

En el presente estudio vamos a realizar el control de calidad de generadores de ^{99m}Tc , producidos por el

método cromatográfico y de columna seca por lo que en adelante nos referiremos únicamente a este tipo de generadores.

10.- Generadores de ^{99m}Tc - Control de calidad

10.1 Rendimiento de elución

10.1.1 Definición y factores que lo determinan

El rendimiento de elución se define como la proporción de ^{99m}Tc presente en el sistema, que es separado durante el proceso de elución, expresado en porcentaje.

En la práctica la cantidad de ^{99m}Tc separada, es menor que la teóricamente calculada mediante la ecuación:

$$(A_2)_t = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot (A_1)_0 \cdot (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + (A_2)_0 \cdot e^{-\lambda_2 t} \quad (1)$$

Donde: A_1 = Actividad de ^{99}Mo
 A_2 = Actividad de ^{99m}Tc generado

El rendimiento de elución está afectado por muchos factores que han sido estudiados por muchos investigadores (37, 38), pudiéndose destacar entre ellos los siguientes:

Radiolisis

Eluyente deficiente

Problemas mecánicos

Impurezas orgánicas

Pequeño volumen de elución

Abraskin y cols. (39), estudiaron la influencia de la dosis de radiación en el rendimiento de elución

encontrando que en los generadores de columna húmeda al incrementarse la dosis de radiación decrece el rendimiento de elución. La mayor parte de la dosis proviene del ^{99}Mo . Cuando hay una alta actividad de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en la interfase entre la alúmina y la solución acuosa, se producen reacciones químicas inducidas por la radiación.

La radiación descompone las moléculas de agua presentes produciendo radicales libres y especies extremadamente reactivas como H , HO , H_2O_2 , H_2 , electrones solvatados que producen reacciones de oxidación y reducción.

La reacción que más interviene en la reducción del rendimiento de elución, es la reducción del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ del $^{99\text{m}}\text{Tc O}_4^-$ con estado de oxidación 7 a valores de oxidación menores (4 ó 5). Estas especies como Tc O_2 (insoluble) o especies más negativamente cargadas se unen fuertemente a la superficie de la alúmina impidiendo que se arrastren durante la elución.

La experiencia en el uso de generadores de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con alúmina como material adsorbente y solución salina como eluyente, muestra que hay una significativa reducción inducida por la radiación que produce un incremento de las especies de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no eluibles con la consiguiente pérdida de rendimiento de elución.

En algunos estudios se han considerado los electrones hidratados como las especies causantes de la reducción, por lo que se recomienda la utilización de agentes como iones nitrato, iones dicromato, oxígeno y óxido nitroso que han dado buenos resultados en el mantenimiento del rendimiento de elución (40).

Puede utilizarse también otro mecanismo para impedir la pérdida de rendimiento de elución consistente en la adición de sustancias oxidantes en el eluyente con la finalidad de que oxiden las especies reducidas de ^{99m}Tc hasta su máximo estado de valencia. En este sentido se han propuesto sustancias como, dicromato e ión hipoclorito, pero su utilización está restringida por su toxicidad y también iones nitrato (41) pero el mantenimiento de los niveles de estos iones en el generador presenta ciertos problemas técnicos.

Para evitar el efecto nocivo que la presencia de agua en la columna ha demostrado ejercer sobre el rendimiento de elución se han diseñado generadores de columna seca en los que se asegura el secado de la columna entre las eluciones consiguiendo cantidades muy pequeñas de humedad (42).

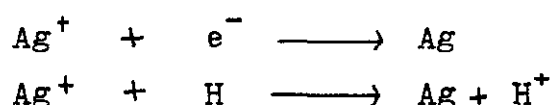
Estudios realizados por Boyd y Matthews (43), confirmaron que la eliminación del suero salino residual de la elución con aire o Nitrógeno aumenta sensiblemente el rendimiento de elución y asombrosamente mostraron también un cierto incremento si se lava la columna con agua, lo que nos inclina a pensar que los iones cloruro también desarrollan un efecto nocivo para el generador.

Esta hipótesis fué confirmada cuando se realizaron estudios con sulfato sódico o perclorato sódico como solución eluyente en lugar de solución salina observandose un alto rendimiento de elución.

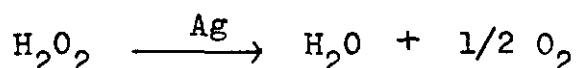
La reducción de las especies de ^{99m}Tc puede también ser causada por los gases reductores, producidos como consecuencia del efecto de la radiación sobre sustan-

cias plásticas que se utilizan en la producción de los generadores, por lo que se recomienda controlar exhaustivamente todos los componentes plásticos con solución de permanganato diluido comprobando si éste se reduce a MnO_2 .

Otra forma de impedir el efecto reductor es la incorporación en el lecho de alúmina de sustancias captadoras de electrones hidratados. En un primer momento se utilizaron iones dicromato y más recientemente Boyd y Matthews (44) propusieron la utilización de nitrato de plata debido a la conocida capacidad de reacción con electrones hidratados y átomos de Hidrógeno para formar Plata metal que exhiben los iones plata:



Además la Plata puede actuar como catalizador de la descomposición del peróxido de hidrógeno produciendo Oxígeno de acuerdo con la ecuación:



De esta forma, cantidades significativas de peróxido de hidrógeno se descomponen produciendo Oxígeno que es altamente beneficioso en el mantenimiento de altas eficiencias de elución.

Los problemas de tipo mecánico como, ensamblado defectuoso de los componentes del generador pueden producir eluciones incompletas por pérdida de la hermeticidad del sistema. También se pueden producir problemas mecánicos en el lecho de alúmina durante el proceso de autoclavado, produciéndose canaliculos que utilizará el eluyente quedando parte de la superficie de alúmina sin acceso para este, permaneciendo el ^{99m}Tc sin eluir.

Los compuestos orgánicos pueden también afectar el rendimiento de elución por lo que se recomienda que la solución salina utilizada para la elución se prepare con agua y cloruro sódico con el máximo grado de pureza posible (45, 46, 47, 48, 49).

Algunos contaminantes orgánicos provienen del material plástico utilizado para la fabricación de algunos componentes del generador como columnas y tapones que tras sufrir el efecto de la radiación, desprenden gases con efecto reductor que afectan en gran medida al rendimiento de elución.

También se puede ver disminuido el rendimiento de elución si se utilizan volúmenes de elución muy pequeños ocasionados por viales de vacío deficientes. En los generadores que se utilizan ^{99}Mo de fisión, este problema no reviste gran importancia ya que en el primer mililitro eluido se extrae gran parte de la actividad, pero la elución debe ser completa si se desea alcanzar el máximo rendimiento y sobre todo para que la columna permanezca seca hasta la siguiente elución.

10.1.2 Cálculo del rendimiento de elución

El rendimiento de elución debe controlarse en cada uno de los generadores de cada lote, ya que viene determinado por algunos factores de tipo individual (mecánicos) además de colectivos (pureza de la solución eluyente, radiolisis, etc.).

Para determinarlo se debe eluir el generador observando si la elución es completa y medir en un calibrador de dosis la actividad de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ obtenida comparandola con la resultante de la aplicación de la fórmula

(1) que se considera el 100%.

10.2 Curva de Elución

10.2.1 Definición y factores determinantes

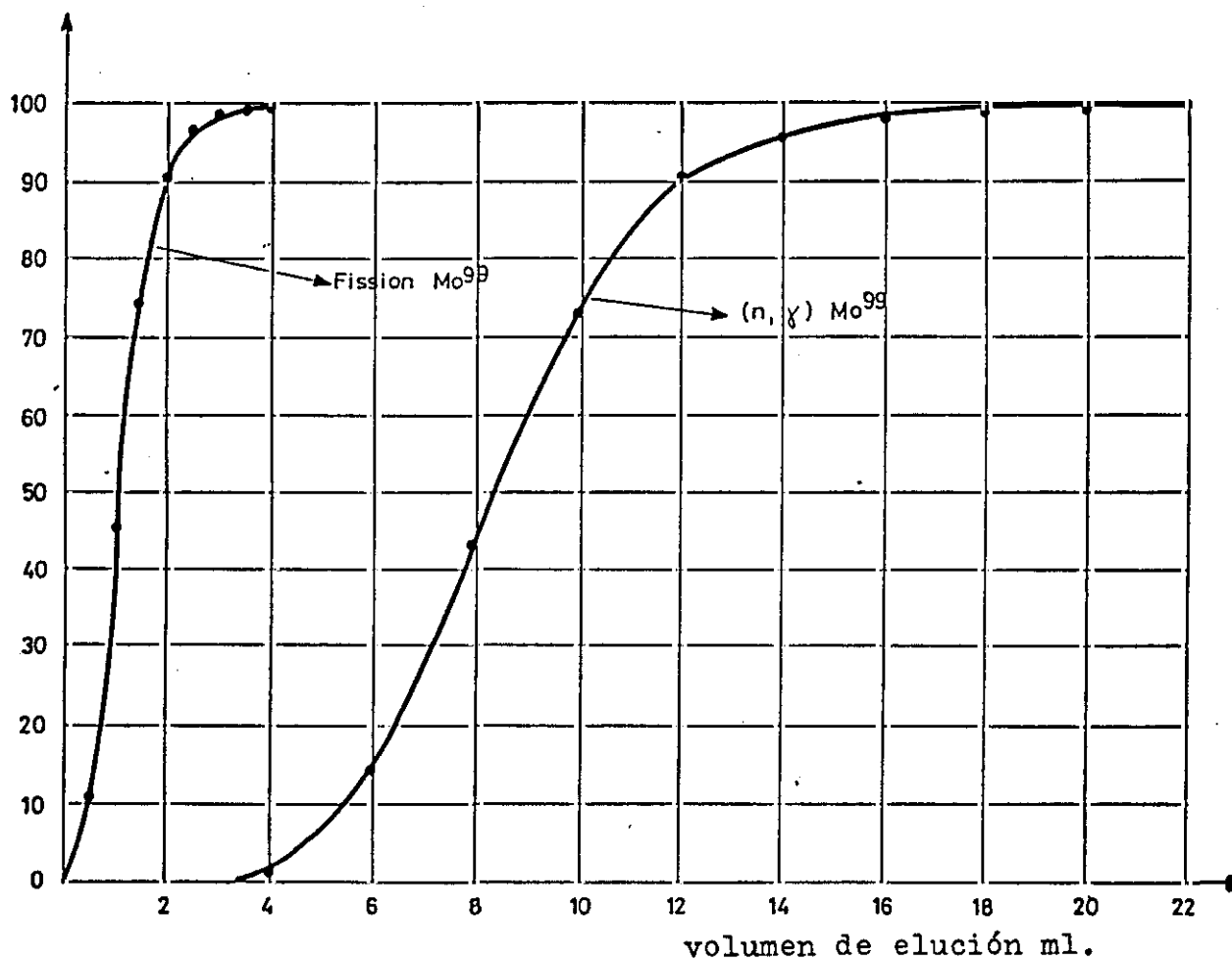
La curva de elución es la representación gráfica de la actividad de ^{99m}Tc extraída con diferentes volúmenes de solución eluyente.

Es un factor importante en la calidad del eluido obtenido ya que de ella depende la concentración radiactiva.

Los generadores fabricados con ^{99}Mo producido por reacción (n, γ) presentan una curva de elución poco favorable, ya que al utilizar ^{99}Mo de actividad específica baja, necesitan una gran cantidad de alúmina para que se lleve a cabo el proceso de adsorción y por lo tanto se necesita un volumen de solución salina elevado, para lavar la columna y extraer el ^{99m}Tc . Todo lo contrario ocurre con los generadores producidos con ^{99}Mo de fisión, ya que al tratarse de ^{99}Mo de actividad específica muy alta se adsorbe en una pequeña cantidad de alúmina que es accesible más fácilmente al eluyente, utilizándose cantidades más reducidas de este (gráfica 10.2.1.1).

En un estudio publicado por Fallais y cols. (50) se observó que utilizando columnas con 20 mm., de altura de alúmina se obtiene el 90% de la actividad de ^{99m}Tc eluyendo con 2.5 ml., de solución salina. La disminución de la altura a 15 mm., no presenta casi ningún efecto sobre la curva de elución, pero si se incrementa a 25 mm., el volumen necesario para extraer el 90% de la actividad

actividad
eluida



Gráfica 10.2.1.1 - Típica curva de elución para
generadores de ⁹⁹Mo de fisión
y ⁹⁹Mo (n, γ)

es de 4ml.

Es importante que los generadores presenten una curva de elución favorable, es decir, que la actividad de ^{99m}Tc se extraiga en el menor volumen posible de eluido, ya que existen técnicas médicas que se realizan con soluciones muy concentradas de ^{99m}Tc .

10.2.2 Determinación de la curva de elución

La curva de elución se determina mediante eluciones consecutivas del mismo generador con cantidades ascendentes de solución salina (1, 2, 3, 15) ml., y representando las actividades de ^{99m}Tc extraídas (las de cada elución y las acumuladas), frente a los ml., de eluyente utilizados. Las fracciones extraídas deben medirse en un corto período de tiempo para evitar diferencias debido al decay, o corregirse este para cada una de las medidas.

10.3 pH de la solución de ^{99m}Tc eluida

10.3.1 Importancia

El pH de la solución de ^{99m}Tc debe encontrarse siguiendo la normativa de la Farmacopea Europea entre 4 y 8 mientras que la Farmacopea Americana especifica que debe estar comprendida entre 4.5 y 7.5 (51, 52).

Es importante controlar el pH de las soluciones de ^{99m}Tc ya que si no se realiza bien el proceso de lavado tras la carga de la solución de ^{99}Mo el pH puede quedar excesivamente ácido.

Si el pH no está comprendido entre estos valores, se pueden producir bajos rendimientos de marcaje de radiofármacos, que se encuentran disponibles en el mercado en forma de " Kits ", (reactivo preparado para que se realice el marcado mediante la simple adición de la solución de ^{99m}Tc), y que influyen en su composición Sn^2 , cuyas propiedades químicas varían mucho con el pH. Por otra parte, el pH puede interferir de manera especial en los radiofármacos que incluyen en su composición sustancias coloidales como coloide de estaño y sulfuro coloidal llegando incluso a producir la precipitación de éstos.

10.3.2 Determinación del pH

El pH suele determinarse en el segundo eluido de dos consecutivos para evitar tomar muchas medidas de protección radiológicas, utilizando para ello pH-metro.

10.4 Pureza química

10.4.1 Tipos de impurezas que pueden aparecer en los eluidos

Las soluciones de ^{99m}Tc pueden contener ciertas impurezas químicas provenientes del lecho de alúmina utilizado, de las soluciones utilizadas en su preparación o del eluyente que pueden actuar en detrimento del efecto de la aplicación clínica del radiofármaco.

La impureza química más común, como es sencillo suponer, es Aluminio. Los cationes de Aluminio se

forman durante la adsorción del ^{99}Mo a la alúmina al someter a esta a condiciones de pH fuertemente ácido. Sin embargo en el posterior lavado de la columna debe eliminarse el Al^{3+} producido, dependiendo la cantidad de residuo remanente de la ejecución del lavado.

Se han propuesto algunos mecanismos de tratamiento de la alúmina antes de su utilización para hacerla más resistente a las condiciones de pH ácido disminuyendo su solubilidad, que incluyen tratamientos a altas temperaturas y modificaciones de tipo químico.

Las concentraciones de Al^{3+} permitidas por la Farmacopea de Estados Unidos son de $20\ \mu\text{g}$ de Al^{3+} / ml de solución para los generadores fabricados con ^{99}Mo de irradiación y $10\ \mu\text{g}$ de Al^{3+} /ml de solución para los fabricados con ^{99}Mo de fisión. En la Farmacopea Europea sólo se hace referencia a niveles de $20\ \mu\text{g}$ de Al^{3+} /ml de solución, sin especificar.

A pesar de estas recomendaciones, ha quedado demostrado que cantidades bastante menores que las mencionadas pueden interferir en ciertas técnicas clínicas.

Weinstein y Smoak (53) descubrieron que contaminaciones muy bajas de Al^{3+} , incluso de $5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ producen aglutinación de hematíes en las técnicas de marcaje "in vitro". Sus observaciones fueron confirmadas por Lin y cols. (54) que incluso sugirieron un posible mecanismo para esta interacción, consistente en la formación de puentes del Al^{3+} entre los hematíes cargados negativamente a pH bajo "in vitro", considerando que la producción de este fenómeno a nivel intravascular es altamente improbable ya que no se dan las condiciones necesarias.

Chaudhuri (55, 56) detectó alteraciones biológicas en la distribución de ^{99m}Tc - difosfonato preparado en presencia de $50\text{ }\mu\text{g/ml}$ de Al. Más recientemente Shukla y cols. (57) han sugerido que la presencia de cantidades de Al^{3+} tan pequeñas como $4\text{ }\mu\text{g/ml}$ producen complejos de "perteneciato - aluminio", presentando también evidencias de alteraciones cromatográficas y en la biodistribución de las especies de perteneciato preparadas en presencia de iones aluminio.

Una posible explicación para los dispares resultados que podemos encontrar en la bibliografía es la posibilidad de hidrólisis de los complejos formados con Tecnecio y Aluminio. Shukla considera que este proceso de hidrólisis se realiza a las 4 horas de su formación volviendo a obtenerse biodistribuciones normales.

Para impedir estos efectos nocivos del Al^{3+} algunos autores han propuesto la utilización de agentes secuestrantes como EDTA (58, 59).

Otras impurezas que pueden encontrarse en las soluciones de ^{99m}Tc son los aditivos añadidos a la columna de alúmina y sustancias adicionadas a las soluciones eluyentes para incrementar el rendimiento de elución como hipoclorito, peróxido de hidrógeno, dicromato, etc.

También se han detectado serios problemas producidos por la presencia de contaminantes de tipo orgánico originados a partir de componentes plásticos. En un estudio publicado por Turco y cols. (60) se comprobó la presencia de diisooctil ftalato que puede reaccionar con las especies de ^{99m}Tc compitiendo con otros ligandos en presencia de agentes reductores, produciendo

do bajos rendimientos de marcaje.

Se han detectado considerables cantidades de contaminación de Al^{3+} en eluidos provenientes de generadores fabricados con ^{99}Mo producido por reacción (n,γ) . En un estudio publicado por Weber y cols. (61), se detectaron concentraciones de hasta 40 ppm, en este tipo de generadores.

Por otra parte un estudio comparativo de generadores de varias casas comerciales realizado por Winberg y Kristensen (62), puso de manifiesto que todos ellos presentaban niveles de Al^{3+} inferiores a 0,2 ppm.

Debido a la amplitud de los efectos nocivos que se pueden derivar de la incorporación de diversas sustancias para mantener altos rendimientos de elución y marcaje, actualmente se tiende a reducirlos al máximo compatible con el buen funcionamiento de los generadores.

10.4.2 Determinación de pureza química

Desde el punto de vista de control de calidad del eluido del generador, sólo se determina la concentración de Al^{3+} , ya que otros contaminantes de tipo químico que se pudieran presentar se valoran previamente, controlando las materias primas y el material auxiliar de fabricación.

Existen varios métodos para determinación de Al^{3+} , todos ellos basados en métodos colorimétricos, ya que el Al^{3+} presenta gran facilidad de formación de compuestos coloreados.

El método propuesto por la Farmacopea Europea está basado en la formación de un compuesto coloreado

de Al^{3+} en presencia de Cromazurol, comparando la intensidad del color producido con el que produce una solución standard de concentración de Al^{3+} conocida. La técnica detallada es la siguiente:

En un tubo de 12 mm de diámetro interno se mezcla 1 ml de solución buffer de acetato a pH 4.6 con 2ml de solución de eluido preparada como dilución 1/10 en agua para inyección. Se adicionan 0.05 ml de solución al 1% de Cromazurol. Pasados 3 minutos se compara la intensidad de la coloración con la producida usando 2 ml de solución standard de 2 ppm tratada de la misma forma que el eluido (20 ppm). Esta técnica así descrita es meramente semicuantitativa, pero puede utilizarse de forma cuantitativa midiendo la absorbancia en un espectrofotómetro y preparando una curva standard con concentraciones conocidas de Al^{3+} .

Existe otro método descrito en la USP XXI que si que es cuantitativo ya que se basa en la medida de la absorbancia del compuesto coloreado producido. Esta técnica consiste en la preparación de dos tubos de 50 ml con 3 gotas de naranja de metilo, 2 gotas de hidróxido amónico 6 N y añadir gota a gota ácido clorhídrico hasta alcanzar un color rojo persistente. A uno de los frascos se adiciona 25 ml de tioglicolato sódico y al otro 1 ml de la sal disódica del ácido etilendiaminotetracético. Se añaden 5 ml de ericromocianina y 5 ml de buffer acetato completando con agua hasta 50 ml. Inmediatamente se debe determinar la absorbancia a 535 nm, en un espectrofotómetro adecuado, de la solución de tioglicolato utilizando la restante como blanco. A continuación se repite la lectura utilizando una alícuota de 1 ml de la solución de eluido y otra de la solución standard. Los g/ml de Al^{3+} se calculan mediante la

formula:

$$\mu\text{g} / \text{ml de Al}^{3+} = 20 \frac{T_u}{T_s}$$

Donde: T_u = absorbancia de la solución con eluido

T_s = absorbancia de la solución standard

La solución standard de Al^{3+} se prepara disolviendo 35,17 mg de Sulfato de Aluminio y Potasio decahidratado y completando hasta 1 litro con agua, de esta forma cada ml de solución contiene 2 μg de Aluminio.

La Farmacopea Americana describe también un método de determinación de metil etil cetona para los eluidos obtenidos de generadores basados en el procedimiento de extracción líquido - líquido que no vamos a detallar aquí, ya que en España no se comercializan este tipo de generadores.

Existen otras técnicas para determinación de Al^{3+} descritas en la bibliografía como la publicada por Finn (63), que se basan como las anteriores en la formación de un compuesto coloreado, en este caso con ácido aurintricarboxílico. Se trata de una técnica más compleja que las anteriores ya que incluye calentamiento de la solución y un gran número de pipeteos. El límite de detección para esta técnica utilizando 1 ml de solución de eluido es de 1 ppm de Al^{3+} .

Actualmente existen Kits ya preparados que incluyen tiras de papel indicador y solución standard de concentración de Al^{3+} conocidas lo que simplifica mucho las técnicas de control rutinario de los generadores fabricados disminuyendo mucho la manipulación de los eluidos y las técnicas de protección radiológica que deben considerarse en el resto de las técnicas an-

teriormente mencionadas. En este caso la determinación consiste únicamente en la comparación del color rosado producido por una gota de eluido sobre el papel indicador con el producido por una gota de la solución standard de concentración de Aluminio conocida que debe ser más intenso.

10.5 Pureza radioquímica

10.5.1 Definición e importancia

Se define como pureza radioquímica la proporción del ^{99m}Tc presente en el eluido que se encuentra en forma de $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

La elución de un generador que consiste en ^{99}Mo adsorbido en una columna supone la separación de ^{99m}Tc en forma de perteneciato. A pesar de que el ^{99m}Tc en forma de perteneciato se encuentra en su estado más estable de valencia (7), se han detectado, en los eluidos, ^{99m}Tc con otros estados de oxidación menores.

Veseley y Cifka realizaron un estudio de pureza radioquímica sobre un gran número de generadores encontrando valores superiores al 90% en todos los casos, pero detectaron especies de ^{99m}Tc reducidas, que quedan sin eluir en la columna, produciendo bajos rendimientos de elución aunque no se detecten en el eluido.

Los generadores que llevan sustancias que protegen al ^{99m}Tc de las reacciones de reducción inducidas radiolíticamente, generalmente presentan una pureza radioquímica superior al 95%.

La pureza radioquímica debe considerarse de gran importancia en la calidad de los eluidos, ya que espe-

cies de ^{99m}Tc diferentes de perteneciato pueden competir con éste en el marcaje de radiofármacos produciendo bajos rendimientos de marcaje y distribuciones biológicas anómalas.

10.5.2 Determinación de pureza radioquímica

Se han descrito muchas técnicas analíticas para determinar la pureza radioquímica, como las propuestas por Shukla (64) y más recientemente por Shen (65), pero vamos a describir más ampliamente las técnicas propuestas por la Farmacopea Europea y Americana U S P XXI que consideramos de más interés.

La Farmacopea Europea describe un método de cromatografía ascendente en papel, aplicando muestras de $5\ \mu\text{l}$ y desarrollando la cromatografía durante 2 horas con metanol al 85% y dejando secar el papel antes de medir la radiactividad de cada una de las fracciones con un detector adecuado. Utilizando esta técnica el $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ presenta un Rf alrededor de 0,6 y el porcentaje de pureza radionucleídica así obtenido debe ser superior al 95% de la actividad total.

El método descrito por la USP XXI es similar. Se utilizan muestras de aproximadamente 20.000 cuentas por minuto depositadas a 25 mm de uno de los extremos de tiras cromatográficas de 25 X 300 mm, desarrollándose la cromatografía con una mezcla de 80 volúmenes de acetona y 20 de ácido clorhídrico 2 N. El Rf para el $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ bajo estas condiciones es de 0,9.

Existen técnicas simplificadas para el control de pureza radioquímica en las que se utilizan tiras cromatográficas de tamaño más reducido y papel cromato-

gráfico que permiten la realización de la cromatografía en un tiempo más reducido.

En este sentido se pueden utilizar tiras de 1,5 x 30 cm de papel Whatman nº 1 o papel impregnado con silicagel con solventes como metanol 85% o suero salino que permiten obtener los resultados en menos de 30 min.

En la tabla se detallan estos métodos junto con los Rf de $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ en cada caso.

<u>Solvente</u>	<u>Soporte</u>	<u>T.Desarrollo</u>	<u>T.Secado</u>	<u>Rf$^{99m}\text{Tc O}_4^-$</u>
Metanol 85%	Whatman nº1	10 min	15 min	0,55
Suero salino	ITCC-SG	20 min	1 hora	1

Tabla 10.5.2.1 - Métodos cromatográficos utilizados para el control de pureza radioquímica.

El procesado de las cromatografías una vez secadas puede realizarse por dos mecanismos diferentes:

- Contaje de pequeñas porciones horizontales de la tira en un calibrador de dosis tradicional.
- Utilización de radiocromatógrafos o analizadores lineales más o menos sofisticados, algunos con sistemas ordenadores e impresoras, que cuentan toda la tira simultáneamente y grafican los resultados calculando el % de pureza radioquímica directamente.

También han sido descritas técnicas cromatográficas que se realizan con tiras de papel de tamaño ex-

tremadamente reducido, llegandose a utilizar papel de 0,5 x 5 cm y viales de 10 ml en lugar de cubeta cromatográfica. Esta técnica es muy rápida sobre todo porque la tira se corta unicamente en dos fragmentos que se cuentan. Esta técnica, si bien se puede considerar válida para controles rutinarios no se puede considerar idónea si se desean obtener valores muy exactos.

10.6 Pureza radionucleídica

10.6.1 Definición e importancia

Se entiende por pureza radionucleídica la proporción de la radiactividad presente en la muestra que corresponde a ^{99m}Tc .

El ^{99m}Tc ha sido seleccionado para su utilización en medicina nuclear debido a sus excelentes propiedades químicas y biológicas que permiten la administración de actividades relativamente altas, sin que esto implique un alto grado de exposición a la radiación para el paciente. La presencia de otros radionúclidos contaminantes en la solución de ^{99m}Tc puede incrementar la exposición del paciente hasta límites inadmisibles por lo que deben ser minuciosamente determinados.

Desafortunadamente las impurezas que más pueden contribuir al incremento de la dosis de exposición son los radionucleídos de emisión α y β que son los más difíciles de detectar y cuantificar. Los productores de ^{99m}Mo deben mantener altos standards de calidad en la producción de este isótopo para evitar la presencia de estos isótopos de características indeseables para

la utilización clínica.

Por otra parte los usuarios del generador pueden influenciar el contenido radionucleídico de los eluidos, si no se atienden estrictamente a las instrucciones de utilización que deben ser especificadas ampliamente por el fabricante en las instrucciones.

En la literatura se encuentran muchos artículos sobre detección de impurezas radionucleídicas en el ^{99m}Tc eluido de generadores cromatográficos, estando en general, la naturaleza de las impurezas determinada por la procedencia del ^{99}Mo utilizado para su fabricación (irradiación o fisión).

10.6.1.1 Generadores que utilizan ^{99}Mo (n, γ)

La pureza radionucleídica de las soluciones de ^{99m}Tc provenientes de ^{99}Mo producido por reacción (n, γ) viene definida por la pureza del Mo utilizado como blanco de la reacción. La presencia de materiales extraños aún en cantidades trazas, en el material blanco, pueden producir tras la activación neutrónica radionúclidos que pueden aparecer contaminando el ^{99m}Tc eluido. Por lo tanto es de vital importancia que se utilicen blancos de extremada pureza para obtener eluidos de alta pureza radionucleídica.

La impureza radionucleídica más común es ^{99}Mo que puede aparecer en el eluido por dos mecanismos diferentes, desadsorción o asociado con fragmentos de alúmina. Estos mecanismos pueden minimizarse pretratando la alúmina a altas temperaturas, adicionando sustancias que favorecen el mecanismo de adsorción ^{99}Mo -

alúmina y utilizando filtros que retienen la alúmina, si bien estos tratamientos no son necesarios en los generadores de ^{99}Mo de fisión.

Si se espera el tiempo necesario para que el ^{99}Mo decaiga hasta un nivel insignificante se pueden identificar impurezas radionucleídicas de periodo de semidesintegración más largo. Se han publicado varios trabajos en este sentido, de los que se deduce que los niveles de contaminantes radionucleídicos difieren en gran medida dependiendo del generador estudiado.

Meinhold y cols. (66) describieron dos diferentes tipos de generadores de ^{99}Mo (n, γ); un tipo donde la impureza radionucleídica predominante es ^{134}Cs y otro donde predomina $^{110\text{m}}\text{Ag}$. Estos autores no se explicaron la aparente mutua exclusión de estos isótopos que por otra parte provenían de generadores de un único fabricante.

Finck y Mattson (67) propusieron una posible explicación basada en la diferente capacidad de elución de estos isótopos dependiendo del volumen de eluyente que atravesase el lecho de alúmina. Algunos radionucleidos como ^{134}Cs son rápidamente eluidos de la columna y su concentración tiende a disminuir si se incrementa el volumen de elución. Sin embargo $^{110\text{m}}\text{Ag}$ alcanza su máximo nivel en el eluato cuando un gran volumen de eluyente ha alcanzado la columna.

Esto explica los resultados obtenidos por Meinhold y cols., ya que la predominancia de ^{134}Cs ó $^{110\text{m}}\text{Ag}$, depende del volumen de eluyente utilizado en el lavado de la columna.

También se ha descrito la presencia de otros conta-

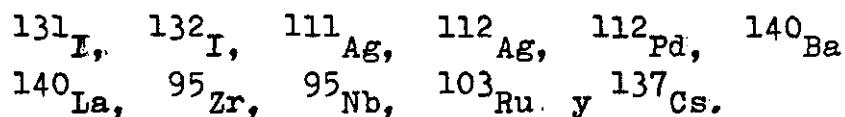
minantes en los generadores de ^{99}Mo (n, γ), como ^{95}Zr y ^{124}Sb cuantificados por Wood y Bowen (68).

Billinghamurst y Hreczuch (69) insistieron en la necesidad de un estricto control de pureza radioquímica al encontrar productos de fisión en los eluidos de generadores de ^{99}Mo (n, γ) producidos por contaminación de Uranio en el blanco de Mo.

10.6.1.2 Generadores que utilizan ^{99}Mo de fisión

Los generadores que utilizan ^{99}Mo de fisión pueden presentar contaminaciones de otros radionúclidos producidos en el proceso de fisión y elementos emisores gamma.

Además de ^{99}Mo , en las soluciones de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se pueden encontrar los siguientes emisores gamma:



El ^{137}Cs es la única de estas impurezas que decae progresivamente al incrementar el volumen de elución debido a la gran facilidad que presenta para eluirse, de forma análoga a lo que ocurre con ^{134}Cs en los generadores de ^{99}Mo (n, γ).

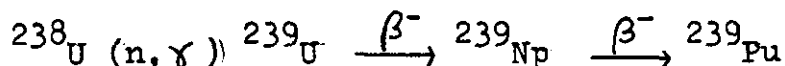
La ^{111}Ag alcanza su máximo de concentración en eluciones más tardías, lo que pone de manifiesto su mayor afinidad por la alúmina.

El ^{103}Re , $^{95}\text{Zr}/^{95}\text{Nb}$, $^{140}\text{Ba}/^{140}\text{La}$ y ^{131}I , incrementan su concentración al aumentar la edad del generador, debido en gran parte al decay del ^{99}Mo lo que supone menos producción de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

La ^{112}Ag y ^{132}I son contaminantes cuya concentración puede verse influenciada por el régimen de elución seleccionado por el usuario y particularmente por el periodo intereluciones. El ^{132}I proviene del ^{132}Te absorbido en lecho del generador; similarmente la ^{112}Ag deriva de ^{112}Pd . El crecimiento y la cantidad de ^{132}I y ^{112}Ag eluible es función del tiempo, existiendo fórmulas matemáticas (70) que predicen las concentraciones de estos isótopos en sucesivas eluciones a partir del valor de pureza nucleídica de la primera elución. Debido a que tanto ^{112}Ag como ^{132}I tienen un periodo de semidesintegración menor al del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, los regímenes de elución frecuente producen eluidos más contaminados.

Los contaminantes β emisores más frecuentes son ^{89}Sr y ^{90}Sr . En un estudio realizado por Sodd y Fortman se detectaron valores de ^{89}Sr y ^{90}Sr inferiores en tres ordenes de magnitud a los niveles considerados aceptables (71).

Los emisores alfa que se pueden detectar en los eluidos provenientes de generadores de ^{99}Mo de fisión son: ^{235}U , ^{238}U y ^{239}Pu . Estos radionúclidos son atribuibles tanto al Uranio utilizado como a los productos de la activación neutrónica, según la reacción:



El procesamiento químico del ^{99}Mo producido, con el fin de separar las impurezas reduce sensiblemente la presencia de éstas, pero persiste la posibilidad de que algunas de ellas persistan y se detecten después en la solución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eluida.

10.6.2 Determinación de pureza radionucleídica

Existe gran variedad de métodos para determinación de la pureza radionucleídica de las soluciones de ^{99m}Tc . Aquí vamos a hacer referencia a los más importantes.

El método descrito por la Farmacopea Europea describe dos tipos de test que deben realizarse:

10.6.2.1 Test preliminar

Se utiliza para obtener una estimación adecuada antes del uso de la solución inyectable. Consiste en determinar el espectro gamma de una muestra de 1 mCi (37 MBq) utilizando un detector de yoduro sódico, blindando el vial que contiene la muestra con plomo de 6 mm de espesor. La respuesta en la región de medida correspondiente a 740 KeV (fotones de ^{99}Mo) no debe exceder de la obtenida utilizando 1 Ci (37 GBq) de solución standard de ^{99}Mo medida en las mismas condiciones, cuando ambas medidas se calculan con referencia al día de administración.

10.6.2.2 Test definitivo

Se debe retener la muestra durante el tiempo necesario para que la actividad de ^{99m}Tc decaiga lo suficiente para permitir la detección de impurezas radionucleídicas.

Se deben determinar los siguientes radionúclidos:

Molibdeno - 99.- Se realiza el espectro gamma de la muestra, en un espectrómetro gamma apropiado calibrado previamente en una solución standarizada de ^{99}Mo .

Los fotones más preeminentes tienen energías de 0,181 MeV, 0,740 MeV y 0,778 MeV.

Iodo - 131.- Mediante determinación del espectro gamma, en un espectrómetro gamma previamente calibrado con una solución standarizada de ^{131}I . Los fotones más abundantes tienen una energía de 0,365 MeV.

Rutenio - 103.- Determinando el espectro gamma de la muestra en un espectrómetro gamma, previamente calibrado con una solución standarizada de ^{103}Ru . Los fotones más abundantes son los de energía 0,497 MeV.

Estroncio - 89.- Se debe determinar mediante un detector apropiado para radiación beta en comparación con una solución standarizada de ^{89}Sr . Generalmente es necesario realizar un proceso de separación química ya que la solución standard y la muestra deben compararse en la misma forma física y química. La emisión beta más abundante es de 1,492 MeV.

Estroncio - 90.- Determinando su presencia mediante un apropiado detector para rayos beta. Para distinguir la actividad de ^{90}Sr de la de ^{89}Sr se compara la radioactividad de ^{90}Y , radionúclido hijo del ^{90}Sr , con una solución standard de ^{90}Y después de separarlo químicamente. El ^{90}Sr y el ^{90}Y decaen por emisión beta de 0,546 MeV y 2,284 MeV respectivamente.

Otros emisores gamma.- Se efectúa el espectro gamma del material decaído, identificando y cuantificando las impurezas que puedan aparecer.

Emisores alfa.- Midiendo la radioactividad del material decaído con un detector alfa adecuado, identificando y cuantificando los radionúclidos que se detecten.

Los porcentajes de contaminación de cada tipo de radionúclidos que permite la Farmacopea Europea son los

siguientes:

Molibdeno - 99	0,1%
Iodo - 131	$5,10^{-3}\%$
Rutenio - 103	$5,10^{-3}\%$
Estroncio - 89	$6,10^{-5}\%$
Estroncio - 90	$6,10^{-6}\%$
Alfa emisores	$1,10^{-7}\%$
Otros emisores gamma	0,01%

La Farmacopea de Estados Unidos (USP XXI) aconseja determinar ^{99}Mo y otros emisores gamma en los generadores de ^{99}Mo de irradiación y para los de ^{99}Mo de fisión, además de los anteriores; ^{131}I , ^{103}Ru , ^{89}Sr , ^{90}Sr y otros radionúclidos contaminantes.

Los valores permitidos para estas impurezas son:

Molibdeno - 99	$0,15 \mu\text{Ci/mCi}$ de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Iodo - 131	$0,05 \mu\text{Ci/mCi}$ de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Rutenio - 103	$0,05 \mu\text{Ci/mCi}$ de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Estroncio - 89	$0,0006 \mu\text{Ci/mCi}$ de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Estroncio - 90	$0,00006 \mu\text{Ci/mCi}$ de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Otros emisores gamma	$0,5 \mu\text{Ci/mCi}$ de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Otros radionúclidos contaminantes	$0,001 \text{ nCi/mCi}$ de $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Aunque las impurezas gamma presentes en una muestra sólo pueden ser medidas exactamente mediante espectroscopia gamma, se han descrito otros métodos que pueden ser útiles en estudios preliminares y en ciertas circunstancias.

Una de estas técnicas fué propuesta por Richards

y O'Brien (72) y consiste en la utilización de una cámara de ionización para medir la muestra con y sin blindaje, deduciendo de esta forma la presencia de ciertas impurezas.

Existe otra técnica que precisa la utilización de una gammacámara (73).

Estos dos métodos presentan la desventaja de que no son discriminatorios y prácticamente sólo indican la presencia de contaminantes gamma de alta energía.

La correcta resolución de la compleja mezcla de radioisótopos únicamente puede alcanzarse mediante la utilización de detectores de alta resolución de Ge (Li) utilizados en conjunción con un analizador multicanal. El espectro producido, puede ser analizado mediante un programa de ordenador (74) que identifica y cuantifica cada uno de los picos.

En cuanto a las impurezas beta, existe un método descrito por Sodd y Fortman (71) que incluye la adición de varios carriers que son precipitados y separados en una secuencia de reacciones. Este método es bastante largo y sujeto a muchos errores ya que incluye una separación gravimétrica que puede ser incompleta (tendencia a subestimar el resultado) y puede haber contaminación con otros radionúclidos (tendencia a sobreestimar los resultados). La sensibilidad de este método está muy influenciada por la presencia de actividad de fondo en el aparato de contaje.

Las impurezas α emisoras pueden determinarse mediante técnicas similares a la propuesta por Vinberg y Kristensen (75), que consiste en mezclar el eluido con 0,05 ml de Extran[®] al 1% y 0,05 ml de agua en un disco de aluminio de 60 mm de diámetro, evaporando has-

ta sequedad. Posteriormente se mide la actividad en un contador adecuado de geometría 2π . La eficiencia del contaje obtenido por estos autores fué de $45 \pm 5\%$ con tiempos de contaje de 1000 s.

10.7 Marcaje de radiofármacos y distribución biológica

Con el fin de evaluar la calidad del eluido de Tc-99m eluido del generador se debe realizar el marcaje de radiofármacos y posterior evaluación del compuesto marcado resultante.

En este sentido se determinan:

- Pureza radioquímica del compuesto marcado.
- Distribución biológica del compuesto marcado.

10.7.1 Control de pureza radioquímica del compuesto marcado

Se define como la proporción de radionúclido presente en la forma química deseada.

Tanto la preparación como la purificación de un radiofármaco influyen en su pureza radioquímica. Las impurezas pueden aparecer debido a la descomposición parcial del compuesto, al medio de preparación, concentración de actividad, temperatura y tiempo de almacenamiento.

Para determinar la pureza radioquímica es necesario separar los componentes radiactivos del sistema, utilizando métodos sencillos y rápidos como son: cromatografía, electroforesis, filtración en gel.

El método más utilizado por ser el más sencillo y rápido es el cromatográfico.

La cromatografía es esencialmente un método físico de separación, en el cual los componentes a separar se distribuyen en dos fases, una de ellas es un lecho estacionario, mientras que la otra se mueve por percolación a través de este lecho. El proceso cromatográfico tiene lugar como resultado de repetidas adsorciones y desorciones durante el movimiento de los componentes de la muestra a lo largo del lecho estacionario, alcanzándose la separación gracias a las diferencias en los coeficientes de distribución de los diferentes componentes de la muestra.

Se define "Relación de frente" (R_f) como la relación entre el camino recorrido por la muestra y el recorrido por el solvente.

Los tipos de cromatografía más utilizados, debido a su fácil realización y al poco tiempo que requieren son las cromatografías en papel y en capa delgada instantánea.

10.7.1.1 Cromatografía en papel

Se trata de un método de partición que utiliza como soporte de la fase estacionaria papel Whatman o Schleider - Schull. La partición se lleva a cabo entre el agua (fase estacionaria) retenida por la celulosa del papel y el solvente de desarrollo (fase móvil). Es decir, que a medida que el solvente se desplaza sobre el papel se verifica una distribución del soluto a cromatografiar, entre el solvente de desarrollo y el agua retenida, lográndose así la separación de los

componentes de la muestra, según sus respectivos coeficientes de partición.

Estas cromatografías se realizan utilizando papel Whatman nº 1 ó 3 MM como fase estacionaria y acetona como fase móvil. De esta forma el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ libre se desplaza siguiendo al solvente, mientras que el compuesto marcado permanece en el lugar de aplicación.

10.7.1.2 Cromatografía en capa delgada instantánea

Es un método de separación que se produce debido a la retención selectiva del compuesto, que depende del tipo de capa empleada. El mecanismo de separación puede ser de adsorción, partición, intercambio iónico, exclusión o una combinación de estos.

La fase fija se trata de microfibras de vidrio impregnadas de un material adsorbente que puede ser silicagel (ITLC - SG) o ácido salicílico (ITLC - SA).

Estas cromatografías presentan la ventaja adicional de permitir la separación del ^{99m}Tc hidrolizado además del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ libre que pudiera contener la preparación.

En la siguiente tabla se exponen los Rf de estos compuestos utilizando diferentes fases móviles y estacionarias:

Fase estacionaria	solvente	Rf		
		$^{99m}\text{TcO}_4^-$	99m Tc-comp.	99m Tc-hidrol.
Whatman nº1	85% metanol	0.6	0.0	0.0
ITLC - SG	85% metanol	1.0	0.0	0.0
Whatman nº1	Sol. salina	0.7	0.9	0.0
ITLC - SG	Sol. salina	0.85	1.0	0.0
ITLC - SG	Acetona	1.0	0.0	0.0

10.7.2 Control de distribución biológica del compuesto marcado

Debido a la necesidad de contar con datos estimativos de la localización biológica de un compuesto radiofarmacéutico, como instrumento de seguridad antes de ser inyectado a un paciente, se efectúan controles de distribución biológica en animales. Estos estudios no son extrapolables a los obtenidos en humanos, pero si ofrecen un buen modelo biológico en el comportamiento de los radiofármacos.

Estos controles se realizan en ratones o ratas de laboratorio, adultos de ambos sexos, con un rango de peso entre 25 - 30 g. y 200 - 300 g. respectivamente.

La inoculación del radiofármaco se realiza con una jeringa del tipo de tuberculina con aguja tipo 26 G x 1/2, en las venas de la cola previamente dilatadas por efecto calórico. Se inyectan entre 0,05 - 0,10 ml en ratones y 0,10 - 0,20 en ratas.

Transcurrido el tiempo prefijado para cada experimento, se sacrifica el animal y se extraen sus órganos, midiéndose la actividad en cada uno de ellos.

Con los valores obtenidos del conteo de la actividad de cada órgano se calculan el % dosis/órgano y el % dosis/g de órgano.

10.8 Controles biológicos

Se deben realizar controles biológicos descritos por las Farmacopeas Europea y Americana, con la salvedad

de que al tratarse de radionúcleidos de periodo de semidesintegración muy corto que deben utilizarse lo antes posible, se permite su distribución y utilización antes de que los controles de esterilidad y pirógenos estén completos.

No nos vamos a extender sobre los detalles de realización de estas técnicas que son de utilización habitual y de todos conocidas ya que no son el objetivo de este estudio, pero sí recalcamos que deben realizarse extremando las medidas de protección radiológica, ya que se manipulan fuentes de radiación.

III - P A R T E E X P E R I M E N T A L

CUADRO DE TRABAJO

Estudios realizados	Parametros evaluados	nº determinaciones			nº determina- ciones totales
		100	200	300mCi	
I	Rendimiento de elución.	60	60	60	180
II	Curva de elución.	60	60	60	180
III	Determinación de pH.	600	600	600	1800
IV	Determinación pureza. química.	600	600	600	1800
V	Determinación de pu- reza radionúcleídica.		Al azar		60
VI	Determinación de pu- reza radioquímica.	60	60	60	180
VII	Determinación de mar- caje de radiofármacos y distribución biológi- ca.		Al azar		60
VIII	Controles biológicos.	60	60	60	180

1.- Rendimiento de elución

1.1 Material y método

Como control preliminar se efectua la elución de cada uno de los generadores fabricados, utilizando como eluyente viales de solución salina de 15 ml, con el fin de descartar posibles problemas de tipo mecánico, que pueden dificultar el proceso de elución e incluso llegar a impedirlo totalmente.

Una vez descartados estos problemas y retirados los generadores que los presenten, se procede al cálculo del rendimiento de elución en tres generadores de cada uno de los 60 lotes estudiados, uno de cada actividad en la fecha de calibración (100, 200 y 300 mCi).

Las determinaciones se efectuaron siguiendo el siguiente esquema:

<u>Tipo de generador</u>	<u>100 mCi</u>	<u>200mCi</u>	<u>300 mCi</u>
Det. de elución simple	600 det.	600 det.	600 det.
Det. de rendimiento elución	60 det.	60 det.	60 det.

Tabla 1.1.1 - Nº de determinaciones de elución simple y rendimiento de elución.

1.1.1 Eluciones simples

Las eluciones se realizaron transcurridas tres horas del lavado de las columnas en el proceso de fabricación, utilizando para ello viales con 15 ml de

solución salina estéril, apirógena y exenta de partículas en vial de 22 ml. Los viales de vacío utilizados son del mismo tipo que los anteriores.

El proceso de elución se efectúa insertando el vial de solución salina en el orificio que contiene dos agujas (una de ellas permite la entrada de aire del exterior a través de un filtro hidrófobo) y a continuación el vial de vacío en el otro orificio.

El vial de vacío se inserta ya blindado en el interior de un contenedor de plomo de 6 mm de espesor provisto de tapa y de ventana plomada que permite apreciar el volumen de solución extraída.

Debe efectuarse la elución siempre insertando primero el vial de solución salina y después el de vacío, ya que de otra forma, entraria aire en el circuito, perdiendose parte del vacío, lo que produciria eluciones incompletas que dan lugar a bajos rendimientos de elución, provocados por los fenómenos de oxidación y reducción que se producen en las columnas húmedas.

El inicio del proceso de elución se aprecia por la presencia de burbujas en el vial de solución salina y se considera concluido el proceso cuando se ha extraído la totalidad del suero salino.

Este proceso dura aproximadamente 1 minuto, no obstante se suele aconsejar esperar al menos 5 minutos para estar completamente seguro de que la columna queda seca.

A continuación se inserta un nuevo vial de vacío para pasar aire a través de la columna eliminando así la humedad.

Por último se colocan protectores en las agujas y se precinta el generador.

1.1.2 Rendimiento de elución

Se efectua mediante eluciones simples de los generadores, comenzando a las 24 horas de la fabricación y continuando diariamente a la misma hora durante 11 días.

De esta manera se alcanza el máximo rendimiento del generador y se reduce la cantidad de Tc - 99m restante de la elución anterior al 1%.

Las eluciones se efectuaron todos los días a las 12 horas, midiendo inmediatamente el Tc - 99m extraído en un calibrador de dosis Capintec modelo C R C - 120 previamente calibrado con una fuente de ^{137}Cs .

Los valores obtenidos se comparan con los valores teóricos para cada tipo de calibración que se obtuvieron mediante ordenador.

Utilizando el valor de la actividad obtenida en la primera elución, se pueden calcular mediante el programa de ordenador los valores que se deben obtener en las siguientes, calculandose así los porcentajes de elución.

El programa está confeccionado aplicando la fórmula:

$$A_{\text{Tc}} = 0.956 (A_{\text{Mo}})_0 \cdot (e^{-0.01034t} - e^{-0.11550t}) + (A_{\text{Tc}})_0 e^{-0.11550t}$$

donde:

A_{Tc} = actividad de Tc - 99m

A_{Mo} = actividad de Mo - 99

t = tiempo transcurrido desde la anterior elución.

De esta forma se puede controlar el rendimiento de cada generador a partir de la primera elución, detectando posibles problemas producidos entre una elución y otra, debido en su mayor parte a fenómenos de radiolisis y oxidación - reducción que tienen lugar en columnas húmedas.

1.2 Resultados

1.2.1 Elución simple

Sobre un total de 1.800 generadores eluidos (600 de cada actividad estudiada), se detectaron 12 generadores que no eluían, lo que representa un 0.6% y 27 generadores con tiempo de elución superior a 5 minutos o elución incompleta (1.5%).

De estos 39 generadores detectados en total deficientes, se consiguieron subsanar los defectos de 20, realizando de nuevo la capsulación de la columna y ensamblado de agujas, blindaje de plomo y contenedor plástico exterior (4 generadores).

Por lo tanto debieron retirarse unicamente 19 generadores con problemas de elución debido a fenómenos de tipo mecánico, lo que representa un 1.05% del total de los generadores producidos.

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

	<u>nº de generadores</u>	<u>%</u>
g.- que no eluyen	12	0.6
g. con elución lenta		
o incompleta	27	1.5
g. recuperados	20	1.1
g. retidados	19	1.05
g. correctos	1.761	97.7
Total generadores	1.800	

Tabla 1.2.1.1 - Resultados obtenidos en el control de elución de generadores.

1.2.2 Rendimiento de elución

Los resultados obtenidos en la elución diaria de los generadores durante 8 días, controlando un generador de cada actividad en la fecha de calibración por lote, en cada uno de los 60 lotes, así como el porcentaje sobre la actividad teórica se expresan en las tablas 1.2.2.1, 1.2.2.2 y 1.2.2.3 para los generadores de 100, 200 y 300 mCi respectivamente.

	A_{Tc}			
	A_{Tc} teórica	A_{Tc} real \pm DS	n	% \pm DS
1 ^{er} día	623.1	622.1 \pm 74.1	60	99.8 \pm 12.1
2 ^o día	479.7	481.7 \pm 57.3	60	100.4 \pm 12.2
3 ^{er} día	369.4	374.4 \pm 45.8	60	101.3 \pm 10.7
4 ^o día	284.4	290.9 \pm 36.3	60	102.2 \pm 11.4
5 ^o día	219.0	225.3 \pm 26.8	60	102.8 \pm 15.3
6 ^o día	168.0	179.2 \pm 22.9	60	106.6 \pm 10.1
7 ^o día	129.8	143.2 \pm 17.3	60	110.3 \pm 15.7
8 ^o día	100.0	110.9 \pm 13.3	60	110.9 \pm 13.3

Tabla 1.2.2.1 - Rendimiento de elución para los generadores de 100 mCi calibrados para el lunes de la semana siguiente (8^o día). Actividades expresadas en mCi.

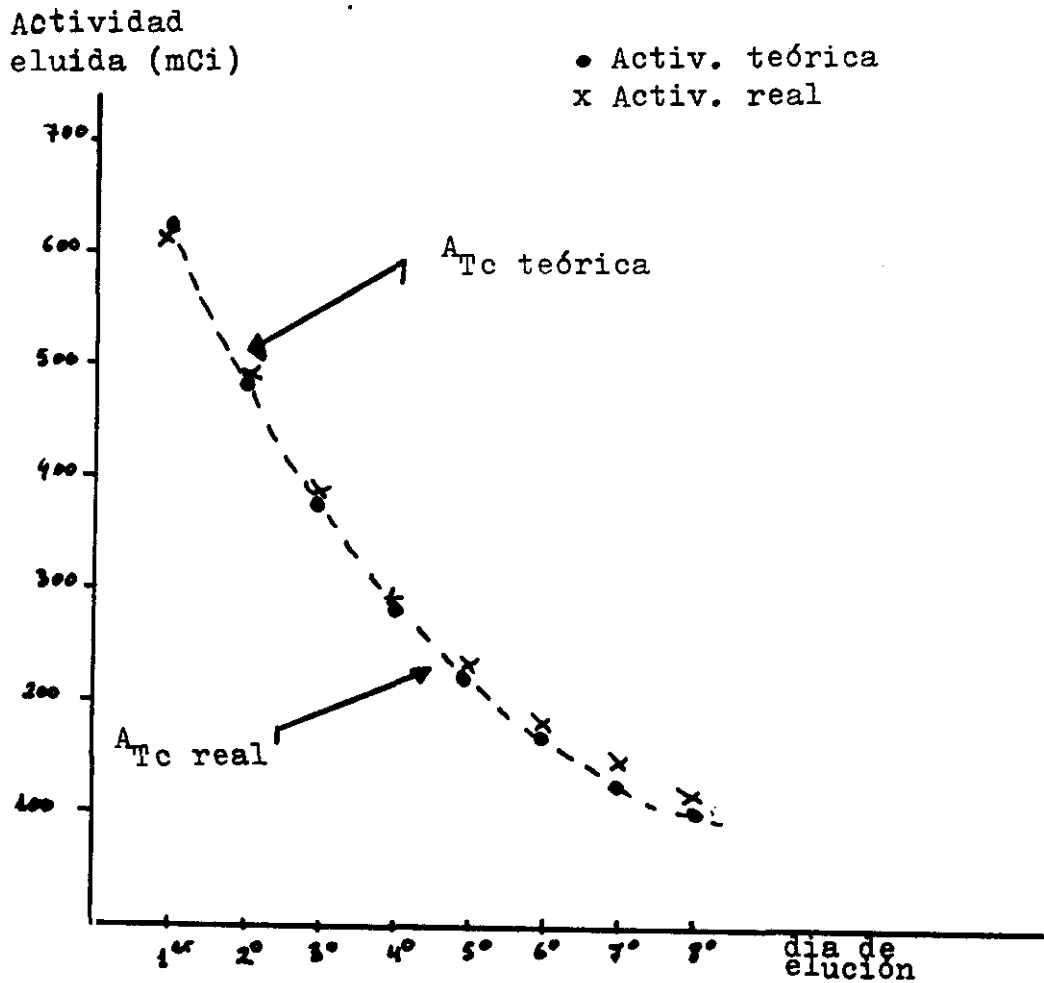
	A_{Tc}		n	% \pm DS
	A_{Tc} teórica	A_{Tc} real \pm DS		
1 ^{er} día	1246.2	1215.1 \pm 106.7	60	97.5 \pm 8.04
2 ^o día	959.5	943.2 \pm 75.9	60	99.0 \pm 8.16
3 ^{er} día	738.8	738.9 \pm 61.3	60	100.0 \pm 8.32
4 ^o día	568.9	572.1 \pm 42.3	60	100.5 \pm 8.27
5 ^o día	438.0	448.2 \pm 37.4	60	102.3 \pm 7.93
6 ^o día	337.3	350.7 \pm 29.1	60	103.9 \pm 8.01
7 ^o día	259.7	278.2 \pm 23.9	60	107.1 \pm 8.12
8 ^o día	200.0	215.0 \pm 15.4	60	107.5 \pm 7.89

Tabla 1.2.2.2 - Rendimiento de elución para generadores de 200 mCi calibrados para el lunes siguiente (8^o día). Actividades expresadas en mCi.

		A_{Tc}			
		A_{Tc} teórica	A_{Tc} real \pm DS	n	% \pm DS
1 ^{er}	día	1869.3	1683.1 \pm 207.1	60	90.0 \pm 11.2
2 ^o	día	1439.3	1319.7 \pm 157.9	60	91.6 \pm 12.0
3 ^{er}	día	1108.3	1102.1 \pm 124.7	60	99.4 \pm 12.7
4 ^o	día	853.4	795.3 \pm 93.2	60	93.2 \pm 11.9
5 ^o	día	657.1	620.4 \pm 75.6	60	94.4 \pm 12.4
6 ^o	día	505.9	485.5 \pm 58.3	60	95.9 \pm 11.8
7 ^o	día	369.6	377.2 \pm 45.0	60	102.0 \pm 12.4
8 ^o	día	300.0	289.3 \pm 32.1	60	96.4 \pm 12.2

Tabla 1.2.2.3 - Rendimiento de elución para generadores de 300 mCi calibrados para el lunes siguiente (8^o día). Actividad expresada en mCi.

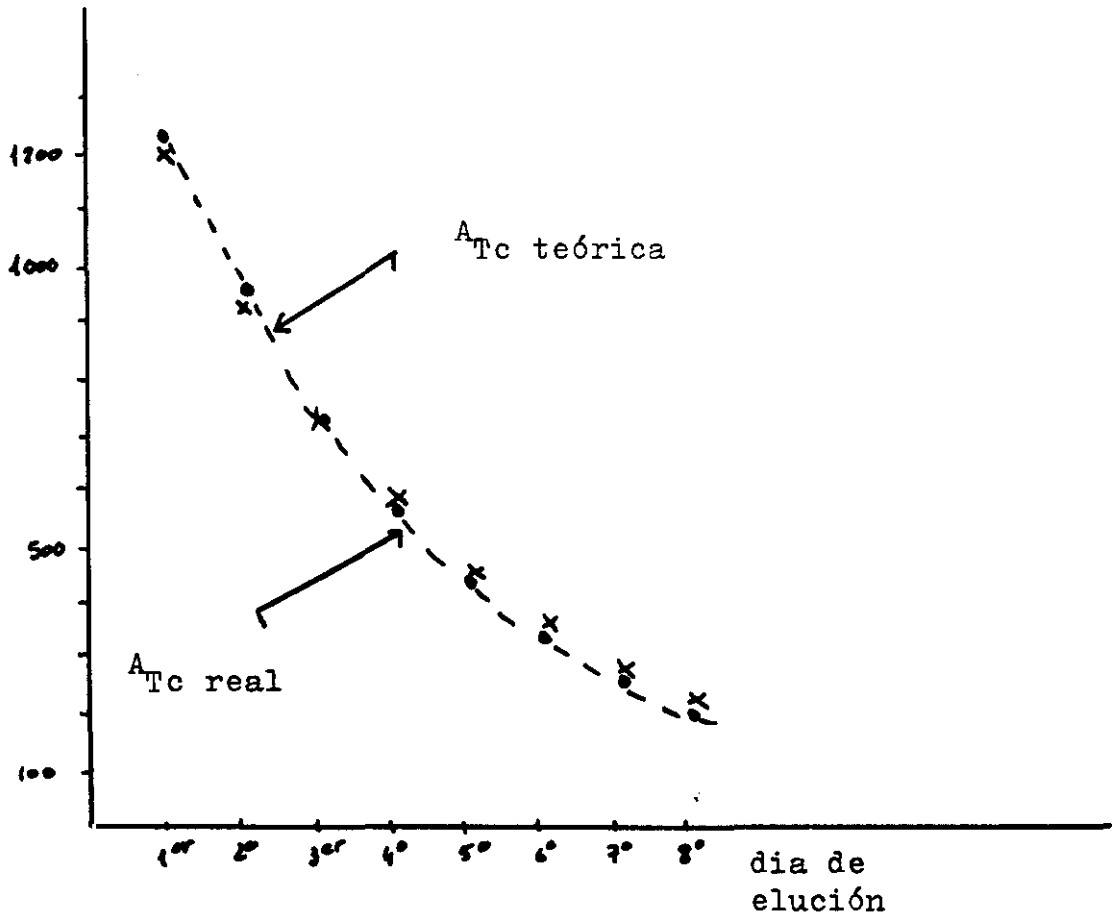
En las gráficas 1.2.2.1 , 1.2.2.2 y 1.2.2.3 se representan las actividades de Tc - 99m eluidas los diferentes días de elución, así como las actividades teóricas esperadas para los generadores de 100, 200 y 300 mCi con una semana de precalibración.



Gráfica 1.2.2.1 - Actividad de Tc - 99m eluida y actividad teórica en mCi para generadores de 100 mCi.

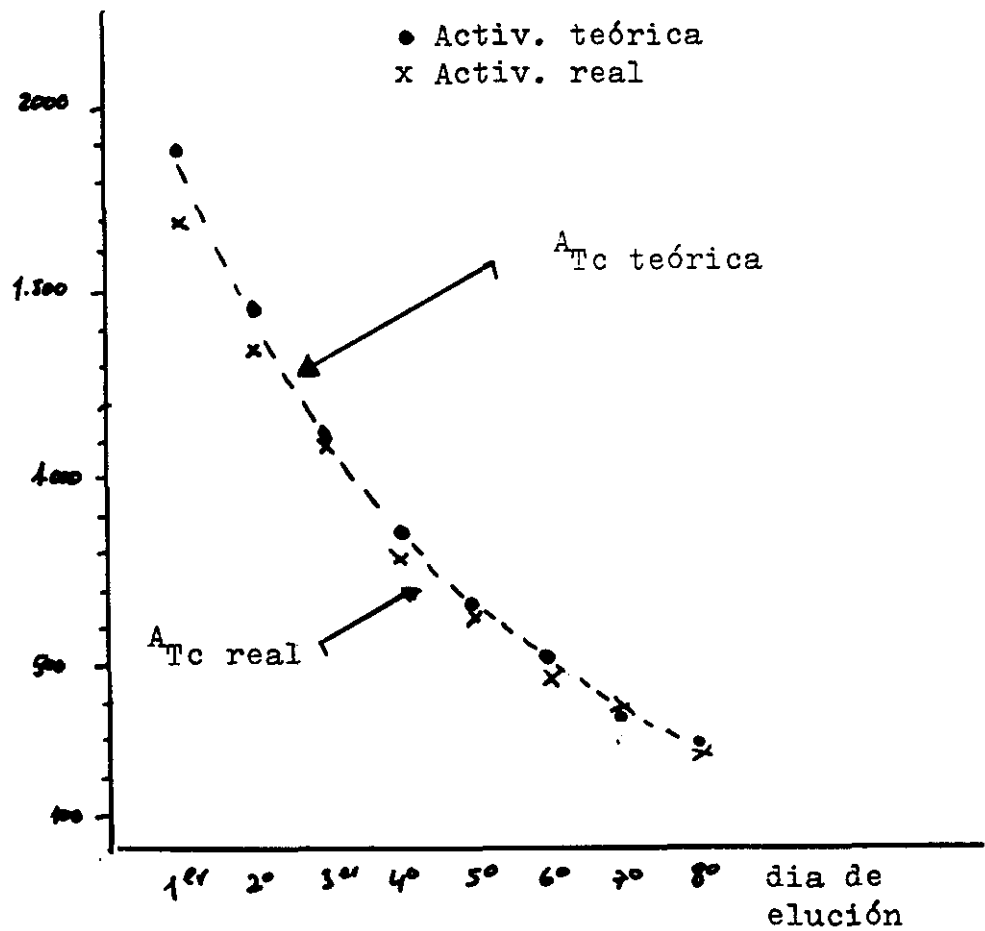
Actividad
eluida (mCi)

● Activ. teórica
x Activ. real



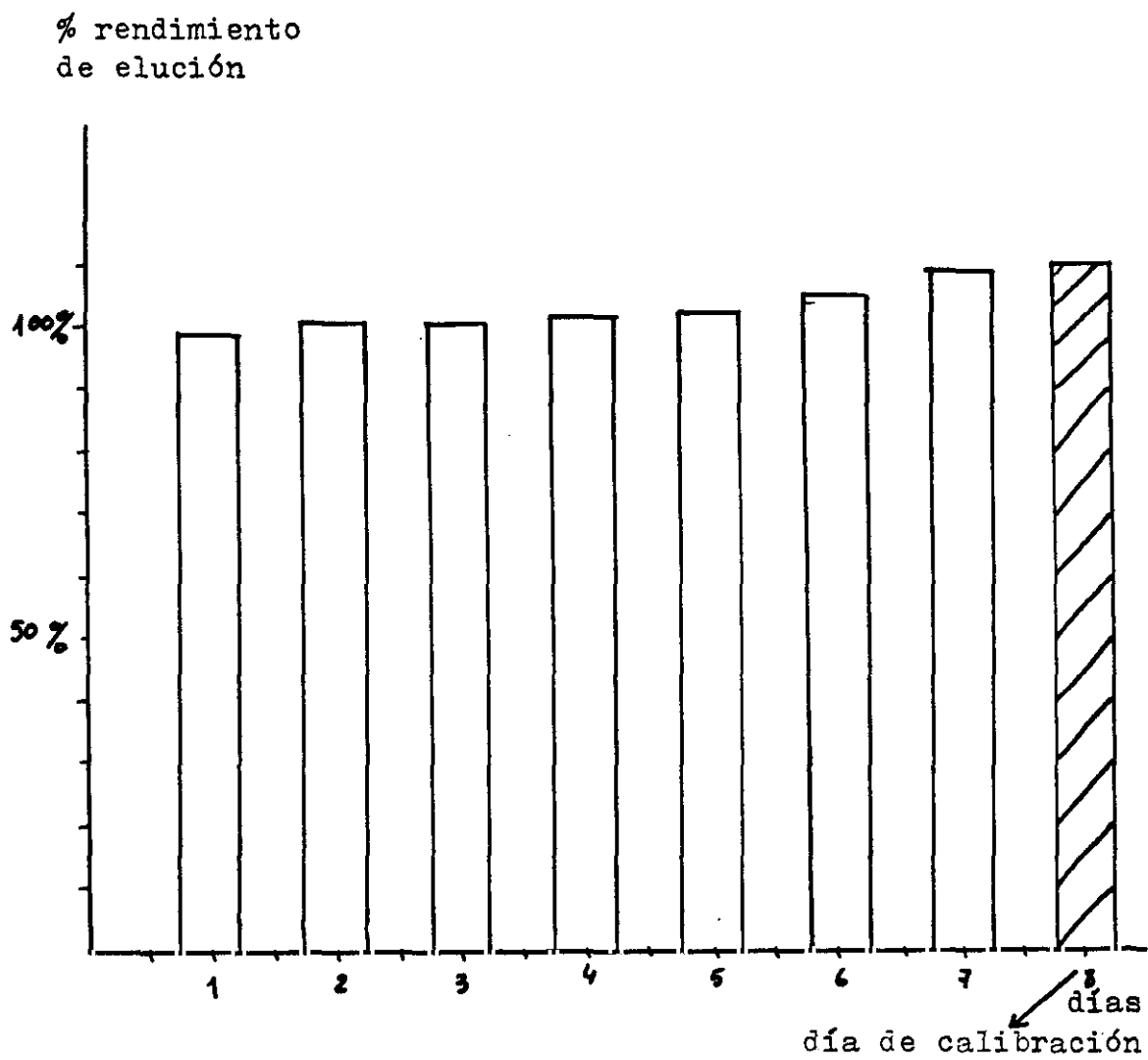
Gráfica 1.2.2.2 - Actividad de Tc - 99m eluida y actividad teórica en mCi para generadores de 200 mCi.

Actividad
eluida (mCi)



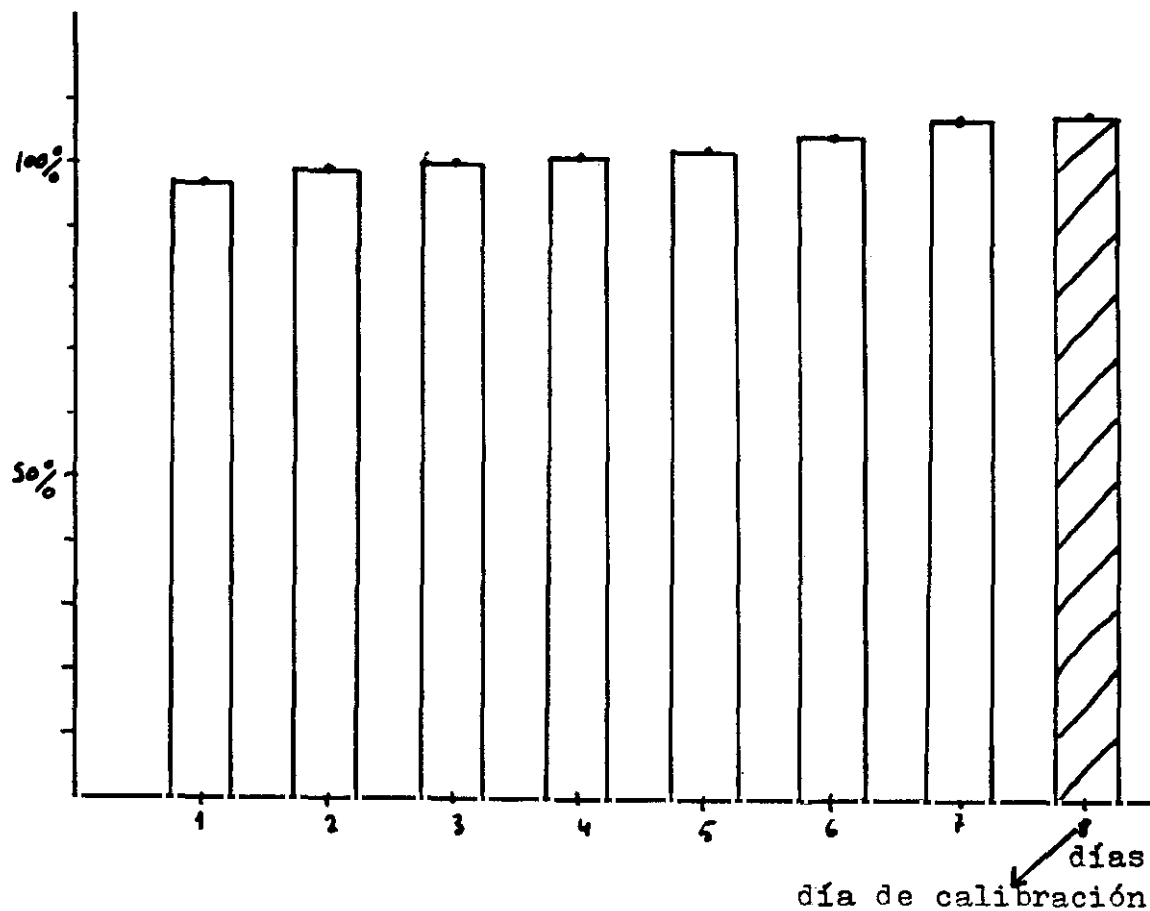
Gráfica 1.2.2.3 - Actividad de Tc - 99m eluida y actividad teórica en mCi para generadores de 300 mCi.

En las gráficas 1.2.2.4 , 1.2.2.5 y 1.2.2.6 se representan los porcentajes de rendimiento de elución para los generadores de 100, 200 y 300 mCi respectivamente.



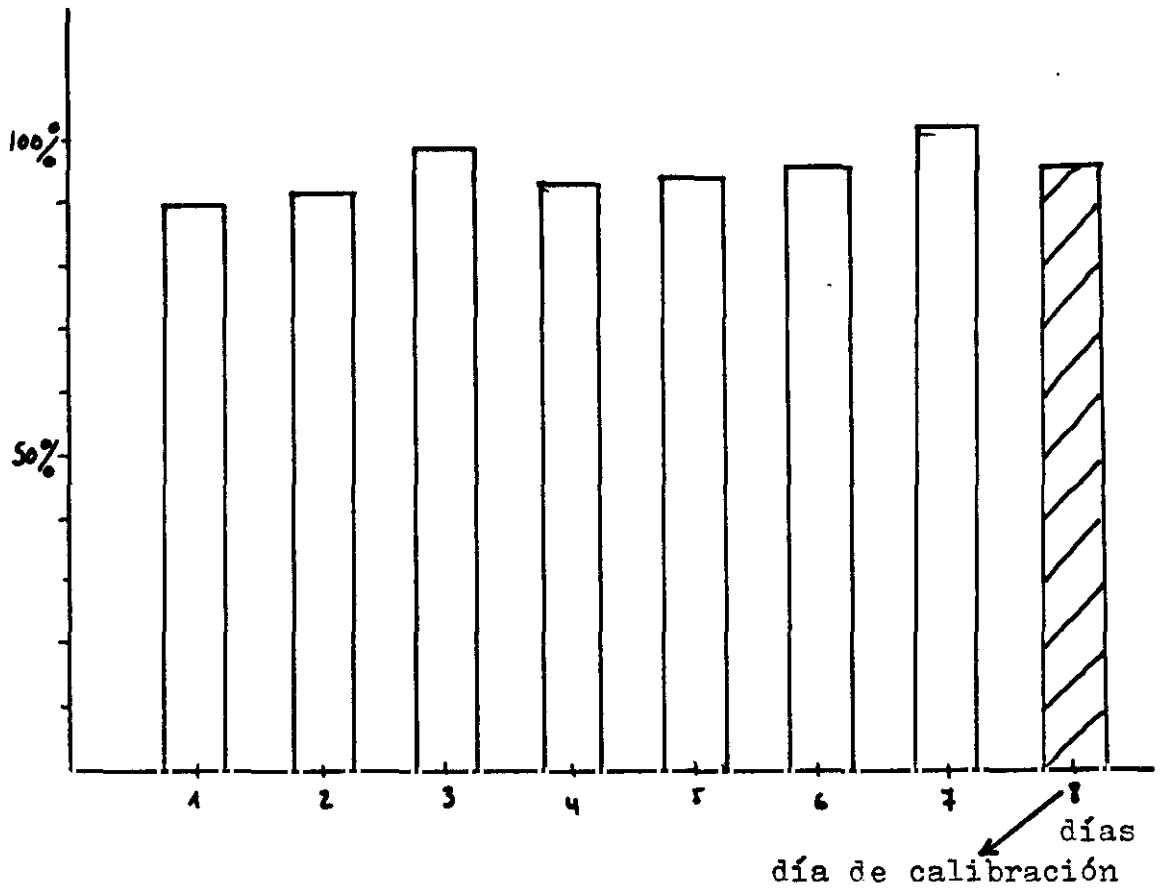
Gráfica 1.2.2.4 - Representación del rendimiento de elución para generadores de 100 mCi en la fecha de calibración (8º día).

% rendimiento
de elución



Gráfica 1.2.2.5 - Representación del rendimiento de elución para generadores de 200 mCi en la fecha de calibración (8º día).

% rendimiento
de elución



Gráfica 1.2.2.6 - Representación del rendimiento de elución para generadores de 300 mCi en la fecha de calibración (8º día).

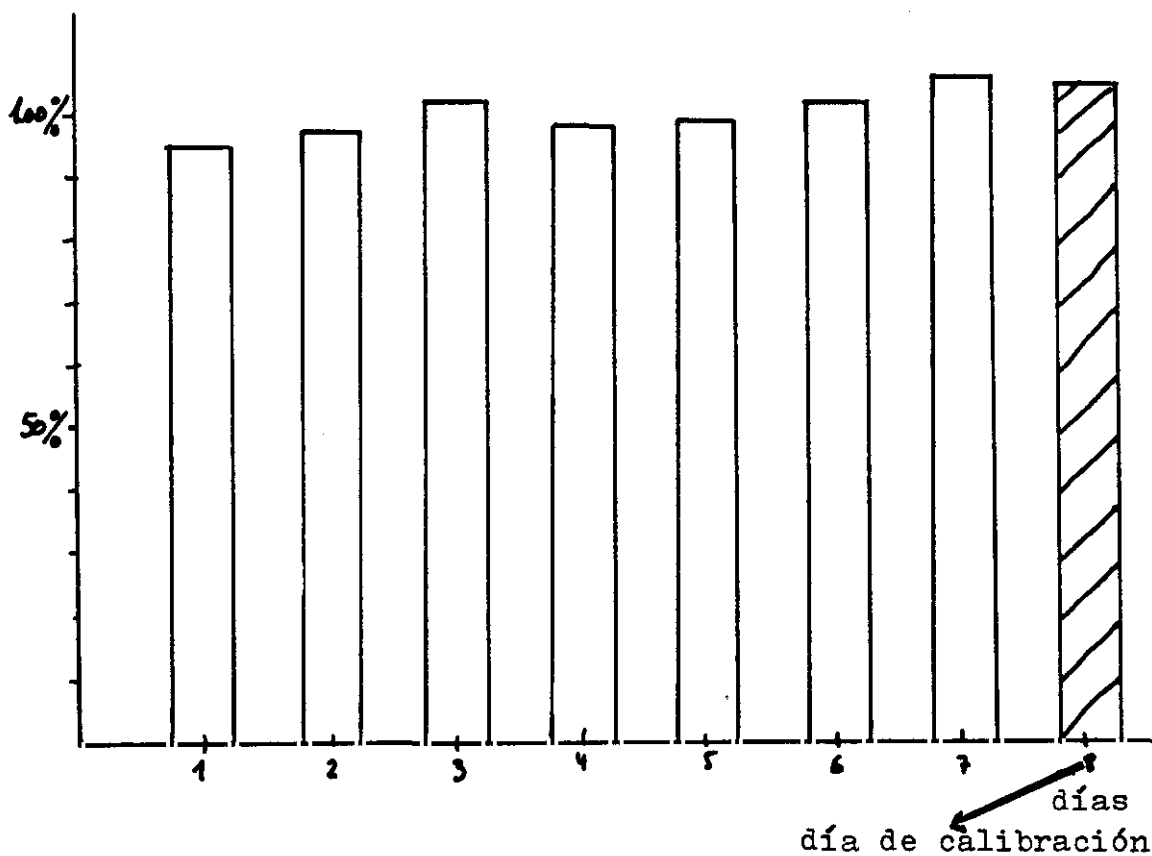
Los valores medios de los porcentajes de elución para los sucesivos días, independientemente de la actividad en la fecha de calibración son:

<u>Día</u>	<u>% rendimiento de elución</u>
1 ^{er}	95.7 ± 5.12
2 ^o	97.0 ± 4.78
3 ^{er}	100.2 ± 0.97
4 ^o	98.6 ± 4.78
5 ^o	99.8 ± 4.71
6 ^o	102.1 ± 5.56
7 ^o	106.4 ± 4.20
8 ^o	104.9 ± 7.58

Tabla 1.2.2.4 - Valor medio del rendimiento de elución para cada día.

En la gráfica 1.2.2.7 se representan estos resultados para los 8 días de precalibración.

% rendimiento
de elución



Gráfica 1.2.2.7 - Representación del rendimiento de elución. Valor medio de los tres tipos de generadores estudiados.

Los valores medios de los rendimientos de elución para cada tipo de generador, considerando las diferentes actividades en la fecha de calibración son:

	<u>% de rendimiento de elución</u>
generador de 100 mCi	104.2 ± 4.40
generador de 200 mCi	102.2 ± 3.68
generador de 300 mCi	95.3 ± 3.96

Tabla 1.2.2.5 - Valores medios de los porcentajes de rendimiento de elución para cada tipo de generador.

El valor medio de rendimiento de elución para todos los generadores estudiados es de 100.5 ± 4.67 .

Respecto a las tablas confeccionadas a partir de la 1ª elución de cada generador, utilizando un programa de ordenador que va imprimiendo las actividades teóricas esperadas para los días sucesivos según la hora de elución, en las tablas 1.2.2.6, 1.2.2.7 y 1.2.2.8 se presenta un ejemplo para generadores de 100, 200 y 300 mCi respectivamente.

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Lunes	Martes
	4/ 7/88	5/ 7/88	6/ 7/88	7/ 7/88	8/ 7/88	9/ 7/88	10/ 7/88	11/ 7/88	12/ 7/88
! 8 H. !	594.1 !	463.0 !	360.8 !	281.1 !	219.1 !	170.7 !	133.0 !	103.7 !	80.8 !
! 9 H. !	588.0 !	458.2 !	357.0 !	278.2 !	216.8 !	169.0 !	131.7 !	102.6 !	80.0 !
! 10 H. !	581.9 !	453.4 !	353.4 !	275.4 !	214.6 !	167.2 !	130.3 !	101.5 !	79.1 !
! 11 H. !	575.9 !	448.8 !	349.7 !	272.5 !	212.4 !	165.5 !	129.0 !	100.5 !	78.3 !
! 12 H. !	569.9 !	444.1 !	346.1 !	269.7 !	210.2 !	163.8 !	127.6 !	99.4 !	77.5 !
! 13 H. !	564.0 !	439.5 !	342.5 !	266.9 !	208.0 !	162.1 !	126.3 !	98.4 !	76.7 !
! 14 H. !	558.2 !	435.0 !	339.0 !	264.1 !	205.8 !	160.4 !	125.0 !	97.4 !	75.9 !
! 15 H. !	552.4 !	430.5 !	335.5 !	261.4 !	203.7 !	158.7 !	123.7 !	96.4 !	75.1 !
! 16 H. !	546.7 !	426.0 !	332.0 !	258.7 !	201.6 !	157.1 !	122.4 !	95.4 !	74.3 !
! 17 H. !	541.1 !	421.6 !	328.6 !	256.0 !	199.5 !	155.5 !	121.2 !	94.4 !	73.6 !
! 18 H. !	535.5 !	417.3 !	325.2 !	253.4 !	197.5 !	153.9 !	119.9 !	93.4 !	72.8 !
! 19 H. !	529.9 !	413.0 !	321.8 !	250.8 !	195.4 !	152.3 !	118.7 !	92.5 !	72.1 !
! 20 H. !	524.5 !	408.7 !	318.5 !	248.2 !	193.4 !	150.7 !	117.4 !	91.5 !	71.3 !

(1) Actividad medida en un millicurmetro CAPINTEC modelo CRC-120

(2) Por razones físicas inherentes a la metodología estos valores pueden oscilar en +/- 10 %.

Tabla 1.2.2.6 - Tabla de elución para un generador de 100 mCi en la fecha de calibración (lunes de la siguiente semana).

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Lunes	Martes
	20/ 6/88	21/ 6/88	22/ 6/88	23/ 6/88	24/ 6/88	25/ 6/88	26/ 6/88	27/ 6/88	28/ 6/88
! 8 H. !	1,132.6 !	898.2 !	699.9 !	545.4 !	425.0 !	331.2 !	258.1 !	201.1 !	156.7 !
! 9 H. !	1,140.7 !	888.9 !	692.7 !	539.8 !	420.6 !	327.8 !	255.4 !	199.0 !	155.1 !
! 10 H. !	1,128.9 !	879.7 !	685.5 !	534.2 !	416.3 !	324.4 !	252.8 !	197.0 !	153.5 !
! 11 H. !	1,117.2 !	870.6 !	678.4 !	528.7 !	412.0 !	321.0 !	250.2 !	195.0 !	151.9 !
! 12 H. !	1,105.7 !	861.6 !	671.4 !	523.2 !	407.7 !	317.7 !	247.6 !	192.9 !	150.4 !
! 13 H. !	1,094.3 !	852.7 !	664.5 !	517.8 !	403.5 !	314.4 !	245.0 !	190.9 !	148.8 !
! 14 H. !	1,083.0 !	843.9 !	657.6 !	512.5 !	399.3 !	311.2 !	242.5 !	189.0 !	147.3 !
! 15 H. !	1,071.8 !	835.2 !	650.8 !	507.2 !	395.2 !	308.0 !	240.0 !	187.0 !	145.7 !
! 16 H. !	1,060.7 !	826.5 !	644.1 !	501.9 !	391.1 !	304.8 !	237.5 !	185.1 !	144.2 !
! 17 H. !	1,049.7 !	818.0 !	637.4 !	496.7 !	387.1 !	301.6 !	235.1 !	183.2 !	142.7 !
! 18 H. !	1,038.9 !	809.5 !	630.8 !	491.6 !	383.1 !	298.5 !	232.6 !	181.3 !	141.3 !
! 19 H. !	1,028.1 !	801.2 !	624.3 !	486.5 !	379.1 !	295.4 !	230.2 !	179.4 !	139.8 !
! 20 H. !	1,017.5 !	792.9 !	617.9 !	481.5 !	375.2 !	292.4 !	227.8 !	177.5 !	138.4 !

(8) Actividad medida en un siliciorintro CAPINTEC modelo CRC-120

(9) Por razones físicas inherentes a la metodología estos valores pueden oscilar en +/- 10 %.

Tabla 1.2.2.7 - Tabla de elución para un generador de 200 mCi en la fecha de calibración (lunes de la siguiente semana).

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo	Lunes	Martes
	27/ 6/88	28/ 6/88	29/ 6/88	30/ 6/88	1/ 7/88	2/ 7/88	3/ 7/88	4/ 7/88	5/ 7/88
! 8 H. !	1,734.5 !	1,351.6 !	1,053.3 !	820.8 !	639.6 !	498.4 !	388.4 !	302.7 !	235.8 !
! 9 H. !	1,716.5 !	1,337.6 !	1,042.4 !	812.3 !	633.0 !	493.3 !	384.4 !	299.5 !	233.4 !
! 10 H. !	1,698.8 !	1,323.8 !	1,031.6 !	803.9 !	626.4 !	488.2 !	380.4 !	296.4 !	231.0 !
! 11 H. !	1,681.2 !	1,310.1 !	1,020.9 !	795.6 !	620.0 !	483.1 !	376.5 !	293.4 !	228.6 !
! 12 H. !	1,663.9 !	1,296.6 !	1,010.4 !	787.3 !	613.5 !	478.1 !	372.6 !	290.3 !	226.2 !
! 13 H. !	1,646.7 !	1,283.2 !	999.9 !	779.2 !	607.2 !	473.2 !	368.7 !	287.3 !	223.9 !
! 14 H. !	1,629.6 !	1,269.9 !	989.6 !	771.1 !	600.9 !	468.3 !	364.9 !	284.4 !	221.6 !
! 15 H. !	1,612.8 !	1,256.8 !	979.4 !	763.2 !	594.7 !	463.4 !	361.1 !	281.4 !	219.3 !
! 16 H. !	1,596.1 !	1,243.8 !	969.2 !	755.3 !	588.6 !	458.6 !	357.4 !	278.5 !	217.0 !
! 17 H. !	1,579.6 !	1,230.9 !	959.2 !	747.5 !	582.5 !	453.9 !	353.7 !	275.6 !	214.8 !
! 18 H. !	1,563.3 !	1,218.2 !	949.3 !	739.8 !	576.5 !	449.2 !	350.1 !	272.8 !	212.6 !
! 19 H. !	1,547.1 !	1,205.6 !	939.5 !	732.1 !	570.5 !	444.6 !	346.4 !	270.0 !	210.4 !
! 20 H. !	1,531.1 !	1,193.1 !	929.8 !	724.5 !	564.6 !	440.0 !	342.9 !	267.2 !	208.2 !

(8) Actividad medida en un millicurmetro CAPINTEC modelo CRC-120

(88) Por razones físicas inherentes a la metodología estos valores pueden oscilar en +/- 10 %.

Tabla 1.2.2.8 - Tabla de elución para un generador de 300 mCi en la fecha de calibración (lunes de la siguiente semana).

Entre todos los generadores se han detectado 23 con rendimiento de elución inferior al 90% y 35 con rendimiento superior al 110%, lo que representa un 3,2% de los generadores que deben ser rechazados ya que los valores permitidos por la Farmacopea U S P XXI deben estar comprendidos entre 90 y 110%.

1.3 Conclusiones

De los resultados obtenidos se deduce que los problemas mecánicos que interfieren la elución de los generadores, imposibilitandola o haciendola lenta o incompleta son de escasa cuantia, en total un 2.1% de los generadores sufren este problema y en su mayor parte 1.1% pueden ser recuperados, teniendo que retirarse unicamente por este concepto el 1.05% de los generadores.

Se observa que en su mayoria estos problemas se deben a deficiencias en el ensamblado de las piezas, lo que permite la entrada de aire en el circuito, perdiendose así el vacío necesario para la elución. Este problema puede subsanarse reensamblando las piezas del generador, siempre que se mantengan las medidas de protección radiológica necesarias para proteger al operador de la radiación emitida por Molibdeno - 99 cargado en la columna y se esteriliza de nuevo el generador para mantener la esterilidad del circuito.

No sucede lo mismo con los problemas debidos al excesivo apelmazamiento del lecho de alúmina o la fibra de cuarzo del interior de la columna, que no pueden ser subsanados ya que la manipulación de la columna produciria posteriores problemas.

Por otra parte, el rendimiento de los generadores es satisfactorio ya que el valor medio es de 100.5%, encontrandose por lo tanto incluido entre el 90 - 110% que son los valores permitidos por la Farmacopea U S P XXI.

En cuanto al rendimiento de elución obtenido en los diferentes días, se observa que se va incrementando

con el transcurso del tiempo y en lo que se refiere a los generadores de diferentes actividades en la fecha de calibración, vemos que disminuye al aumentar la actividad. Estos dos últimos puntos nos llevan a pensar que podrían existir fenómenos de radiolisis en las columnas que provocarían reacciones de oxidación-reducción en las mismas, disminuyendo el rendimiento de elución, siendo estos fenómenos más notables en los generadores y días de más actividad.

De lo anteriormente expuesto se deduce que si bien el rendimiento de elución se mantiene en un valor medio muy aceptable (100.5%) existen fenómenos que lo modifican y dependen directamente de la actividad del generador, sin que en ningún caso provoquen rendimientos incompatibles con los valores exigibles.

2.- Curva de elución

2.1 Material y método

Se han determinado las curvas de elución para tres generadores por lote, uno de cada actividad en la fecha de calibración (100, 200 y 300 mCi), realizando para ello eluciones consecutivas con 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13 y 15 ml de solución salina. Los eluidos así obtenidos se midieron en un calibrador de dosis modelo CRC - 120 previamente calibrado mediante una fuente de ^{137}Cs . A partir de estas actividades de Tc - 99m obtenidas se calcula el porcentaje de actividad eluido con cada volumen.

2.2 Resultados

Las diferentes actividades eluidas para los generadores de 100, 200 y 300 mCi, así como el volumen de eluyente, % de elución, % de elución acumulado, actividad/ml se detallan en las tablas 2.2.1, 2.2.2 y 2.2.3 respectivamente.

<u>Eluyente (ml)</u>	<u>Activ. (mCi)</u>	<u>% Activ.</u>	<u>Activ. acum.</u>	<u>% Activ. acum.</u>
1	3.01 ± 0.23	2.82 ± 0.22	3.01 ± 0.23	2.82 ± 0.23
2	82.50 ± 1.45	79.25 ± 1.39	85.51 ± 1.48	82.07 ± 1.42
3	15.30 ± 0.77	14.69 ± 0.72	100.81 ± 1.72	96.76 ± 1.95
4	1.01 ± 0.06	0.95 ± 0.06	101.82 ± 1.74	97.71 ± 2.02
5	0.80 ± 0.06	0.76 ± 0.06	102.62 ± 1.75	98.47 ± 1.68
7	0.38 ± 0.06	0.36 ± 0.06	103.00 ± 1.81	98.83 ± 1.72
9	0.27 ± 0.04	0.25 ± 0.03	103.27 ± 1.82	99.08 ± 1.72
11	0.30 ± 0.07	0.28 ± 0.07	103.57 ± 1.87	99.36 ± 1.78
13	0.23 ± 0.05	0.22 ± 0.05	103.80 ± 1.86	99.58 ± 1.83
15	0.27 ± 0.02	0.26 ± 0.02	104.07 ± 1.79	99.84 ± 1.73

Tabla 2.2.1 - Tabla de valores medios de elución para generadores de 100 mCi. Valor medio de 60 determinaciones.

Eluyente (ml)	Activ. (mCi)	% Activ.	Activ. acum.	% Activ. acum.
1	6.27 ± 0.50	3.21 ± 0.23	6.27 ± 0.50	3.21 ± 0.23
2	158.95 ± 3.20	81.35 ± 1.42	165.22 ± 3.26	84.56 ± 1.59
3	23.66 ± 1.64	12.11 ± 0.80	188.88 ± 3.40	96.67 ± 2.03
4	2.36 ± 0.11	1.21 ± 0.04	191.24 ± 3.46	97.88 ± 2.08
5	1.44 ± 0.12	0.74 ± 0.06	192.68 ± 3.51	98.62 ± 1.79
7	0.44 ± 0.15	0.23 ± 0.09	193.12 ± 3.72	98.85 ± 1.82
9	0.60 ± 0.09	0.31 ± 0.02	193.72 ± 4.09	99.16 ± 1.89
11	0.60 ± 0.20	0.31 ± 0.10	194.32 ± 3.79	99.46 ± 1.75
13	0.56 ± 0.12	0.29 ± 0.07	194.88 ± 3.74	99.76 ± 1.83
15	0.46 ± 0.06	0.24 ± 0.04	195.34 ± 3.62	100 ± 1.78

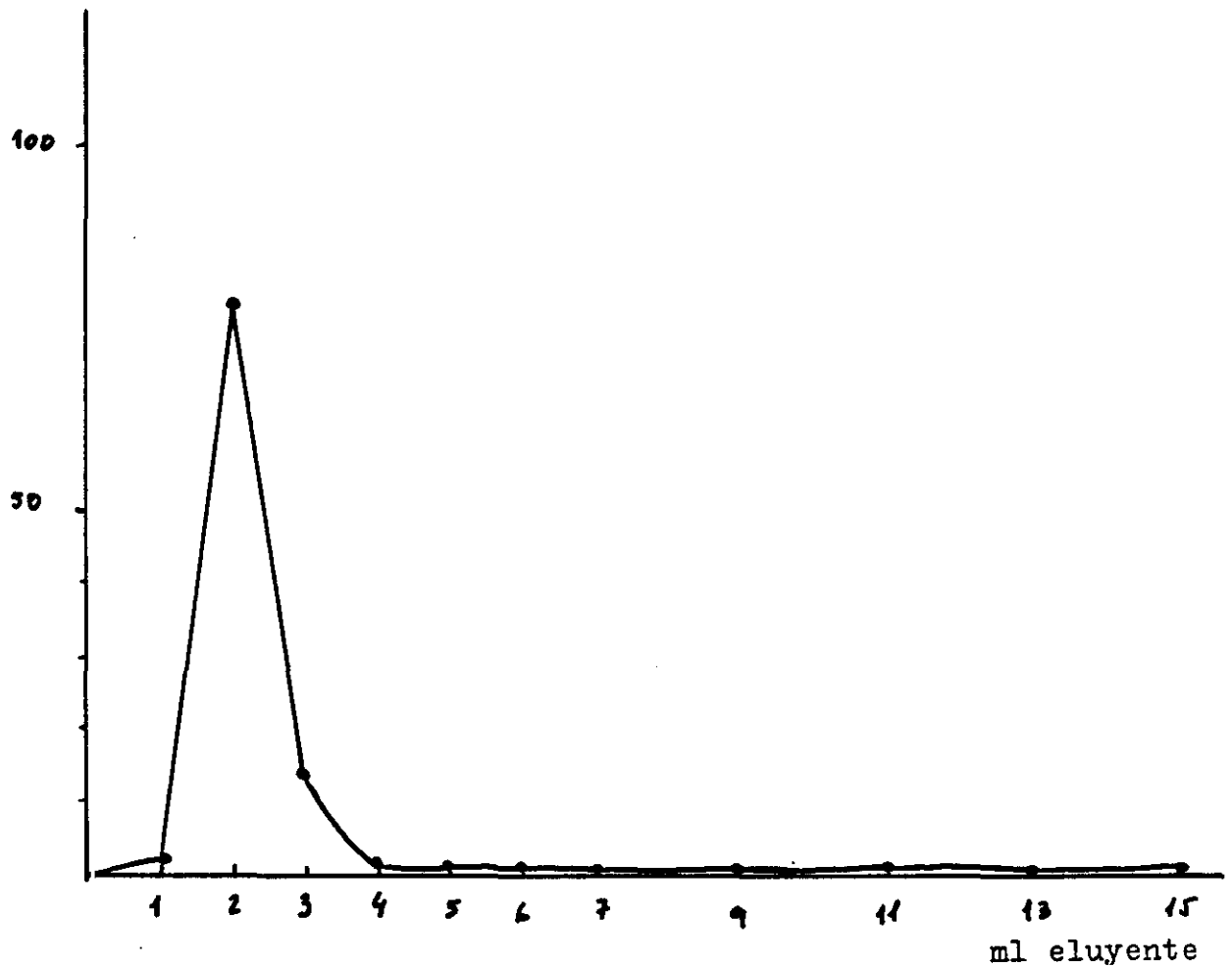
Tabla 2.2.2 - Tabla de valores medios de elución para generadores de 200 mCi. Valor medio de 60 determinaciones.

<u>Eluyente (ml)</u>	<u>Activ. (mCi)</u>	<u>% Activ.</u>	<u>Activ. acum.</u>	<u>% Activ acum.</u>
1	7.31 ± 0.50	2.41 ± 0.31	7.31 ± 0.50	2.41 ± 0.31
2	250.82 ± 4.30	82.32 ± 1.62	285.13 ± 4.44	84.73 ± 1.71
3	40.22 ± 1.69	13.20 ± 0.79	298.35 ± 5.01	97.93 ± 1.79
4	1.52 ± 0.10	0.50 ± 0.07	299.87 ± 5.22	98.43 ± 1.82
5	0.97 ± 0.20	0.32 ± 0.05	300.87 ± 5.27	98.75 ± 1.74
7	0.60 ± 0.18	0.20 ± 0.06	301.44 ± 5.19	98.95 ± 1.95
9	0.63 ± 0.21	0.21 ± 0.04	302.07 ± 5.32	99.16 ± 1.83
11	0.82 ± 0.23	0.27 ± 0.04	302.89 ± 5.28	99.43 ± 1.79
13	0.91 ± 0.21	0.30 ± 0.05	303.80 ± 5.41	99.73 ± 1.93
15	0.82 ± 0.23	0.27 ± 0.03	304.62 ± 5.32	100 ± 1.71

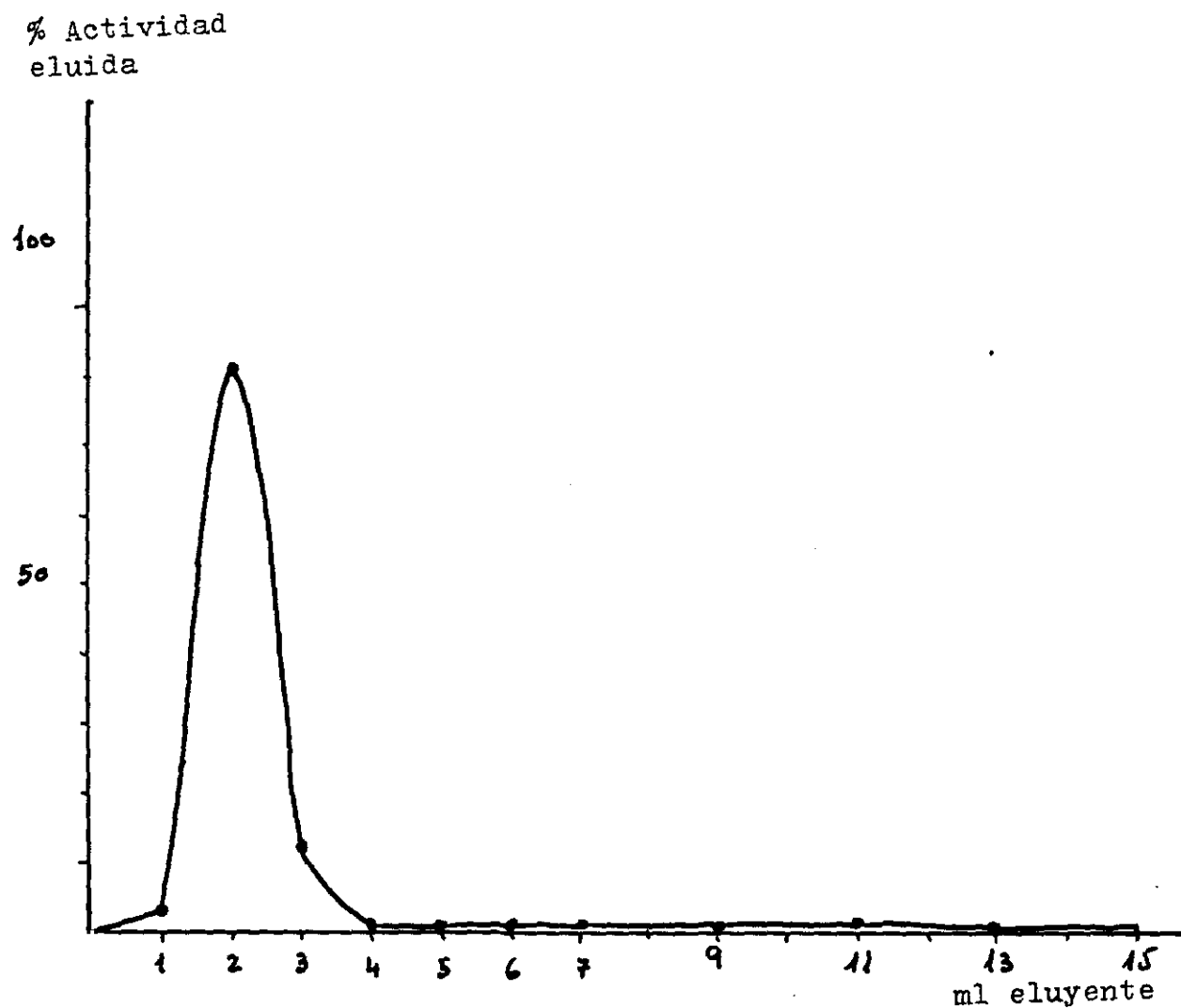
Tabla 2.2.3 - Tabla de valores de elución para generadores de 300 mCi. Valor medio de 60 generadores estudiados.

A partir de estos valores se confeccionan las curvas de elución que representan la actividad de Tc - 99m eluida con los diferentes volúmenes utilizados. Son las gráficas 2.2.1, 2.2.2 y 2.2.3 para los generadores de 100, 200 y 300 mCi respectivamente.

% Actividad
eluida

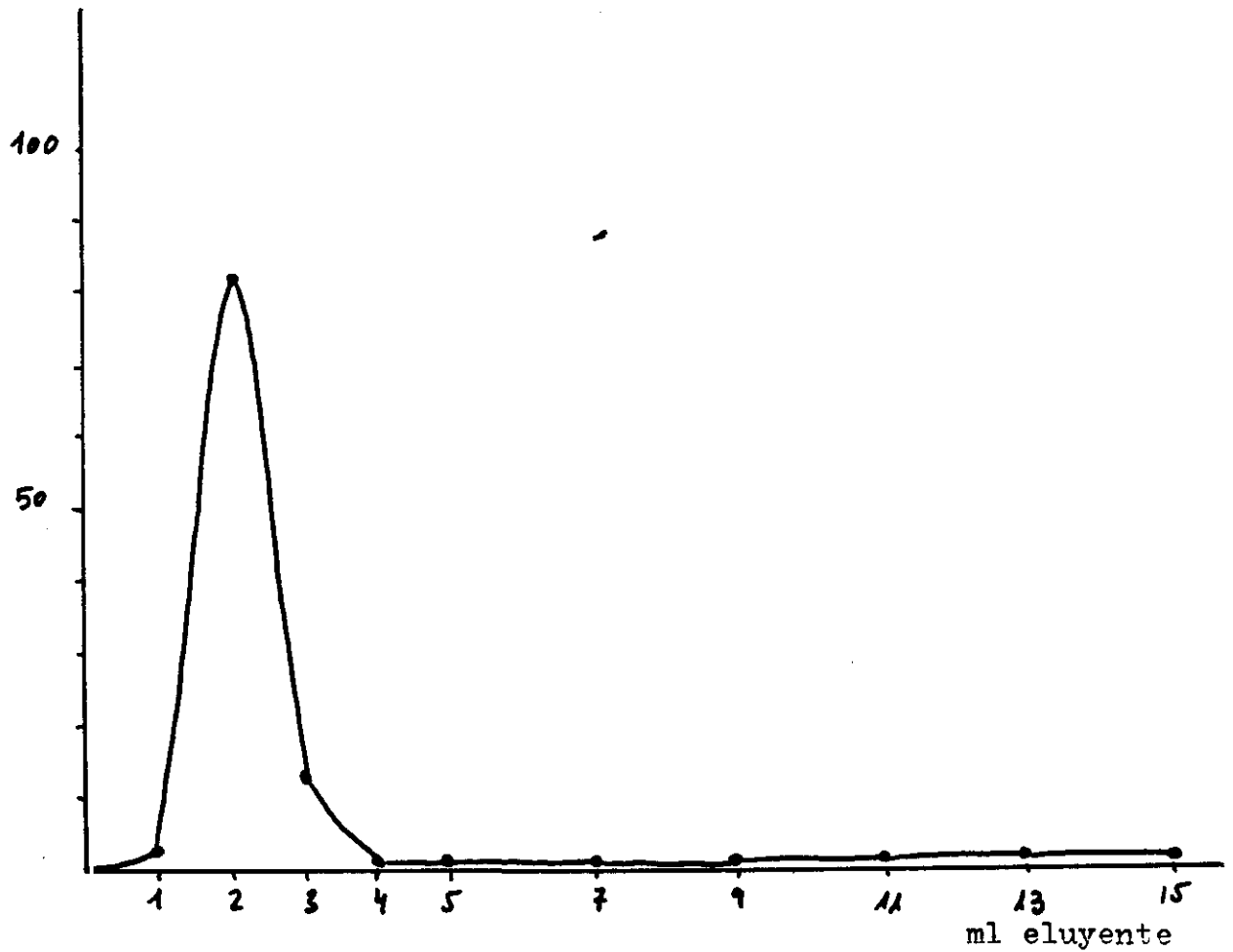


Gráfica 2.2.1 - Representación de los porcentajes de actividad eluida en función del volumen de eluyente para generadores de 100 mCi en la fecha de calibración.



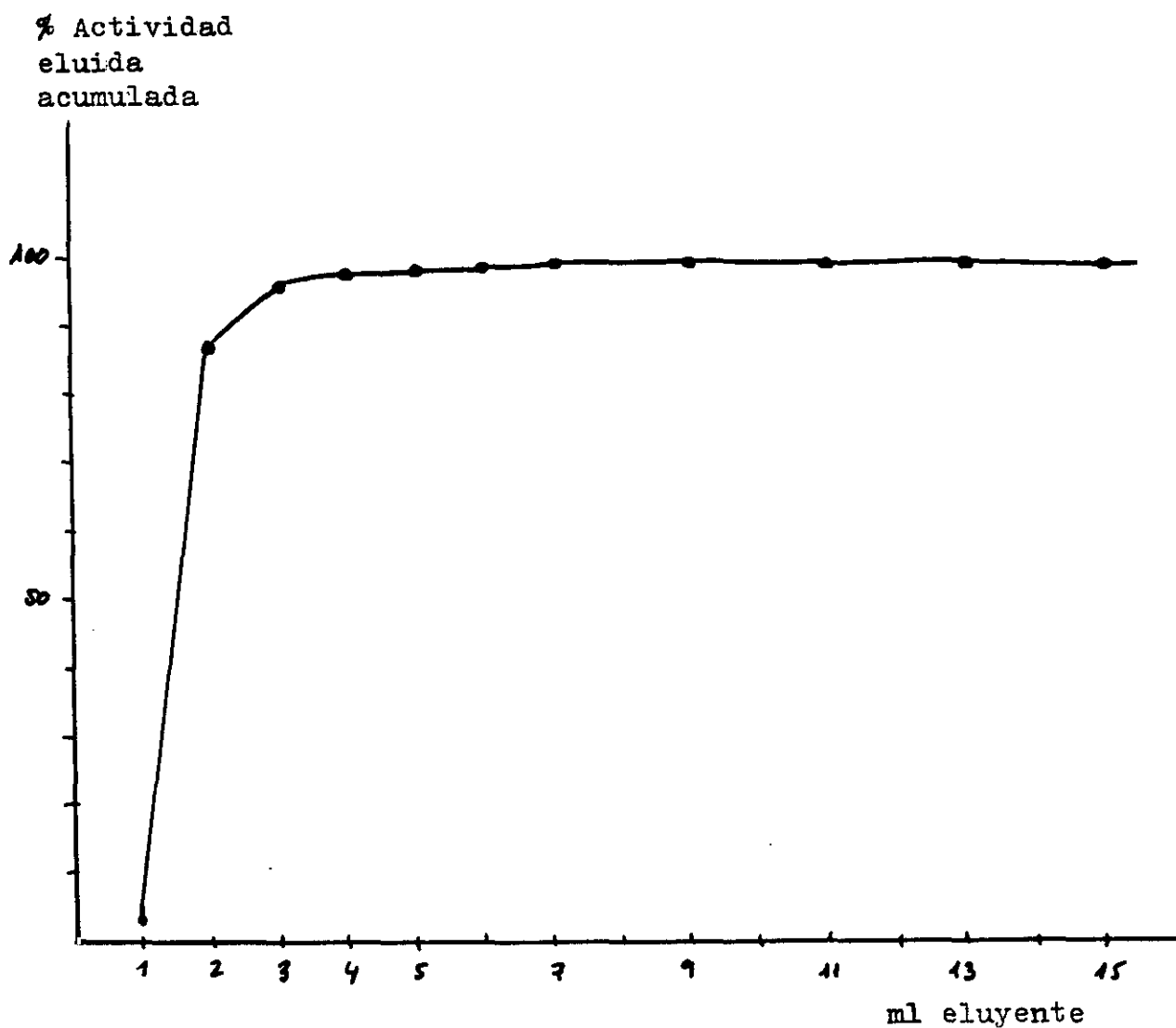
Gráfica 2.2.2 - Representación de los porcentajes de actividad eluida en función del volumen de eluyente para generadores de 200 mCi en la fecha de calibración.

% Actividad
eluida

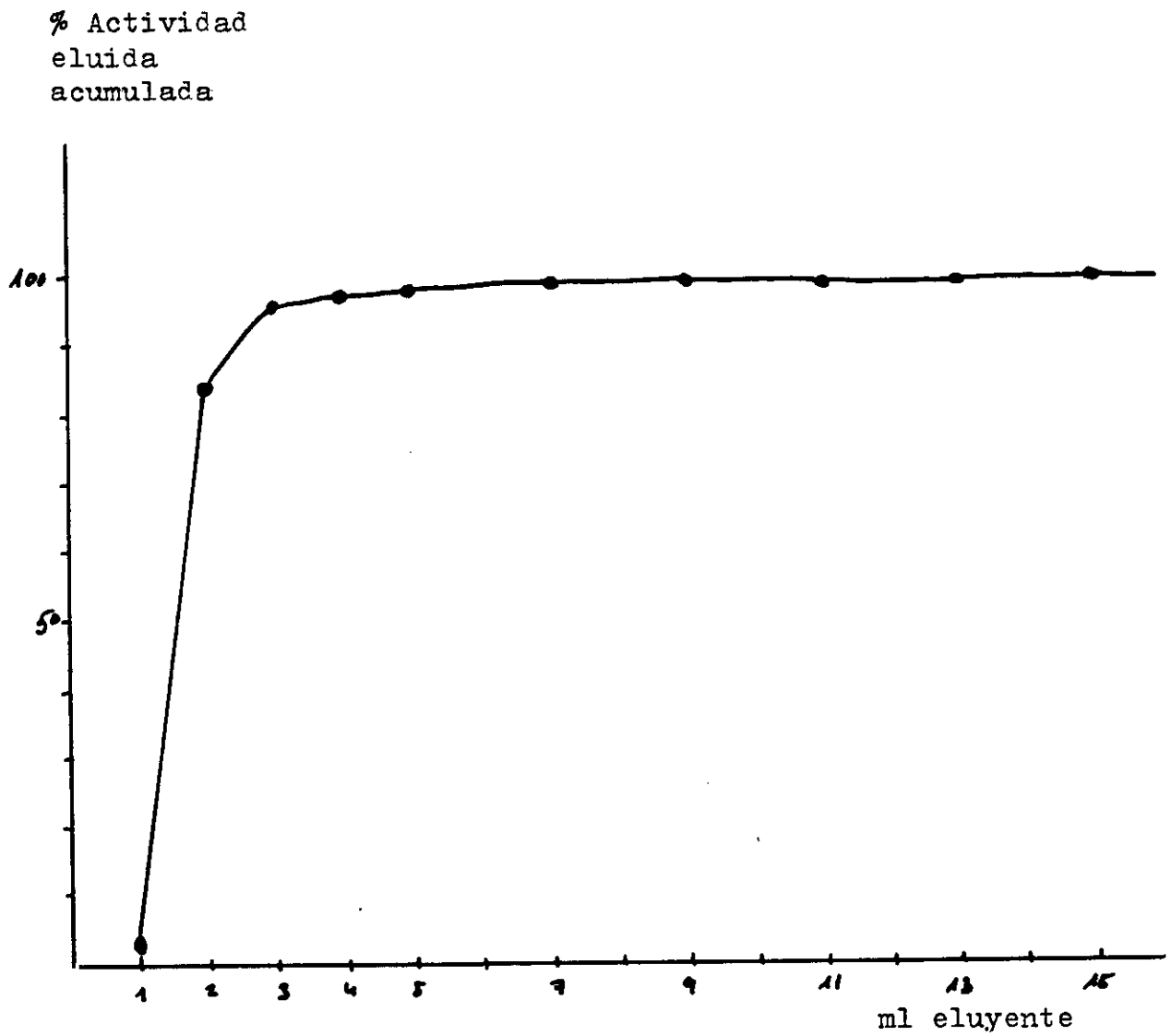


Gráfica 2.2.3 - Representación de los porcentajes de actividad eluida en función del volumen de eluyente para generadores de 300 mCi en la fecha de calibración.

También es importante representar gráficamente los valores de % de actividad acumulada según se va eluyendo con más volumen. Son las gráficas 2.2.4, 2.2.5 y 2.2.6 para los generadores de 100, 200 y 300 mCi respectivamente..

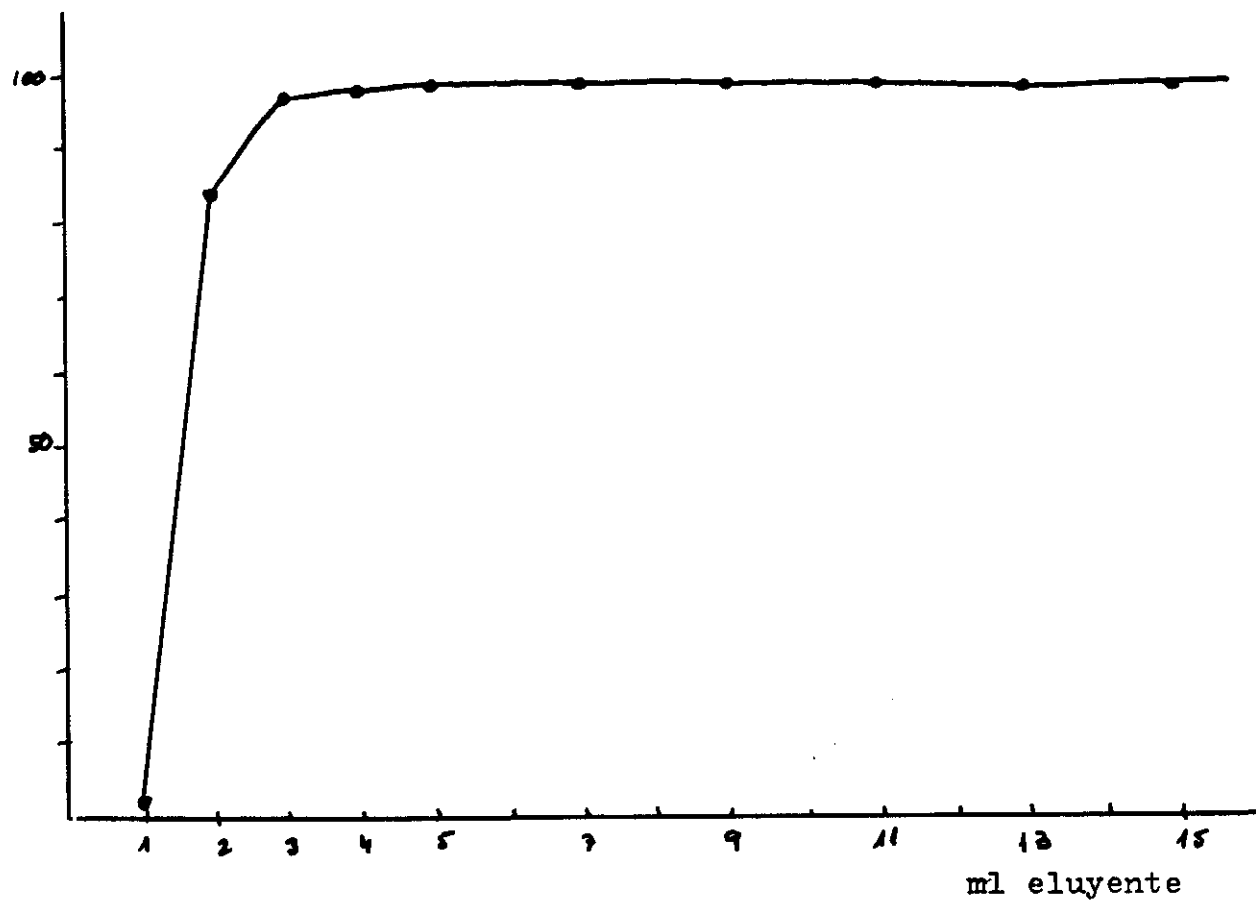


Gráfica 2.2.4 - Porcentajes de actividad eluida acumulada para generadores de 100 mCi en la fecha de calibración.



Gráfica 2.2.5 - Porcentajes de actividad eluida acumulada para los generadores de 200 mCi en la fecha de calibración.

% Actividad
eluida
acumulada



Gráfica 2.2.6 - Porcentajes de actividad eluida acumulada para los generadores de 300 mCi en la fecha de calibración.

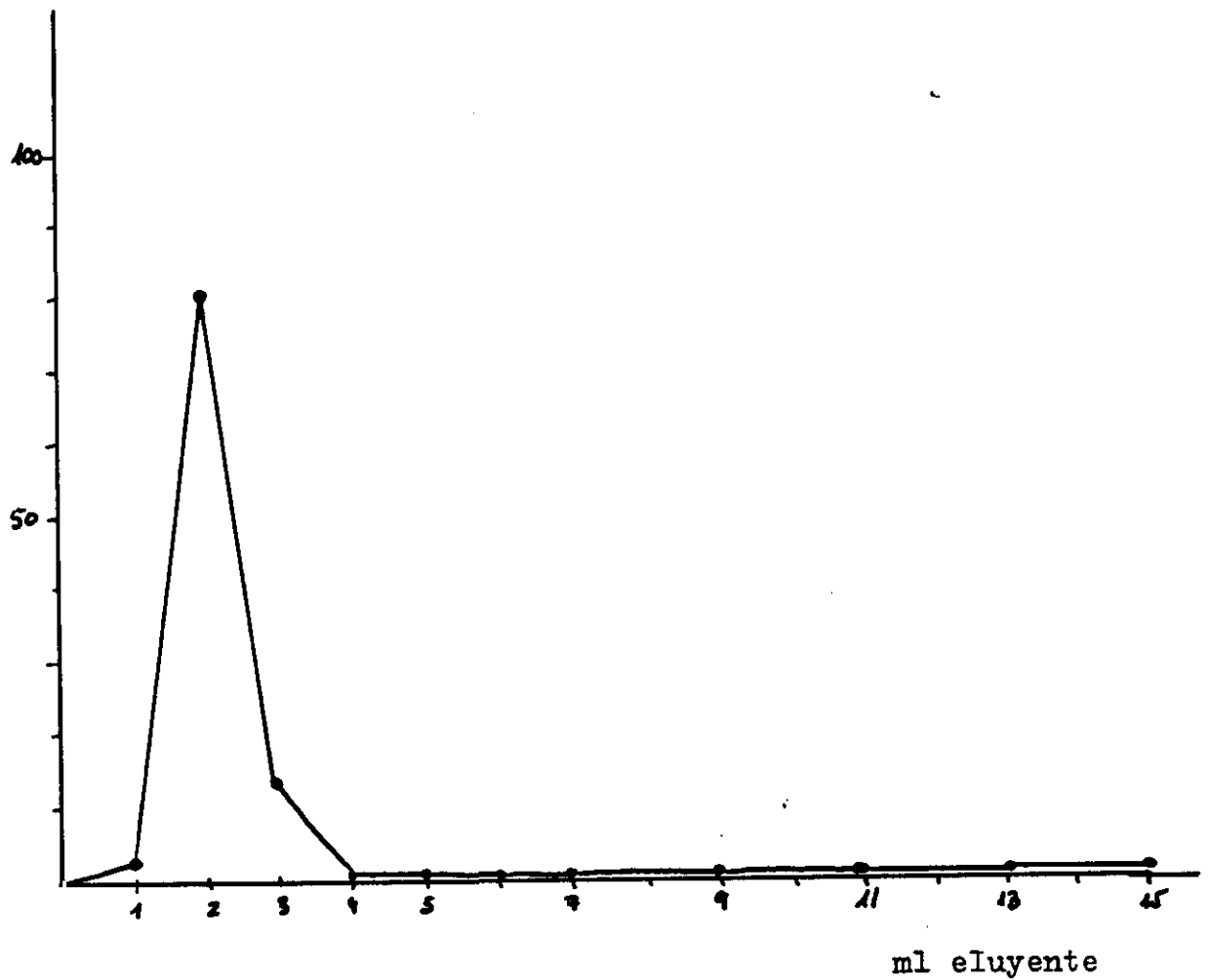
Los valores medios de los porcentajes de actividad eluida y actividad eluida acumulada de todos los generadores estudiados, independientemente de la actividad en la fecha de calibración, son los siguientes: (tabla 2.2.4)

<u>Eluyente (ml)</u>	<u>% Activ. eluida</u>	<u>% Activ. eluida acumulada</u>
1	2.81 ± 0.40	2.81 ± 0.40
2	80.97 ± 1.57	83.78 ± 1.49
3	13.33 ± 1.29	97.12 ± 0.70
4	0.88 ± 0.36	98.00 ± 0.37
5	0.60 ± 0.24	98.61 ± 0.14
7	0.26 ± 0.08	98.87 ± 0.06
9	0.25 ± 0.05	99.13 ± 0.04
11	0.28 ± 0.02	99.41 ± 0.05
13	0.27 ± 0.04	99.69 ± 0.09
15	0.25 ± 0.01	99.95 ± 0.09

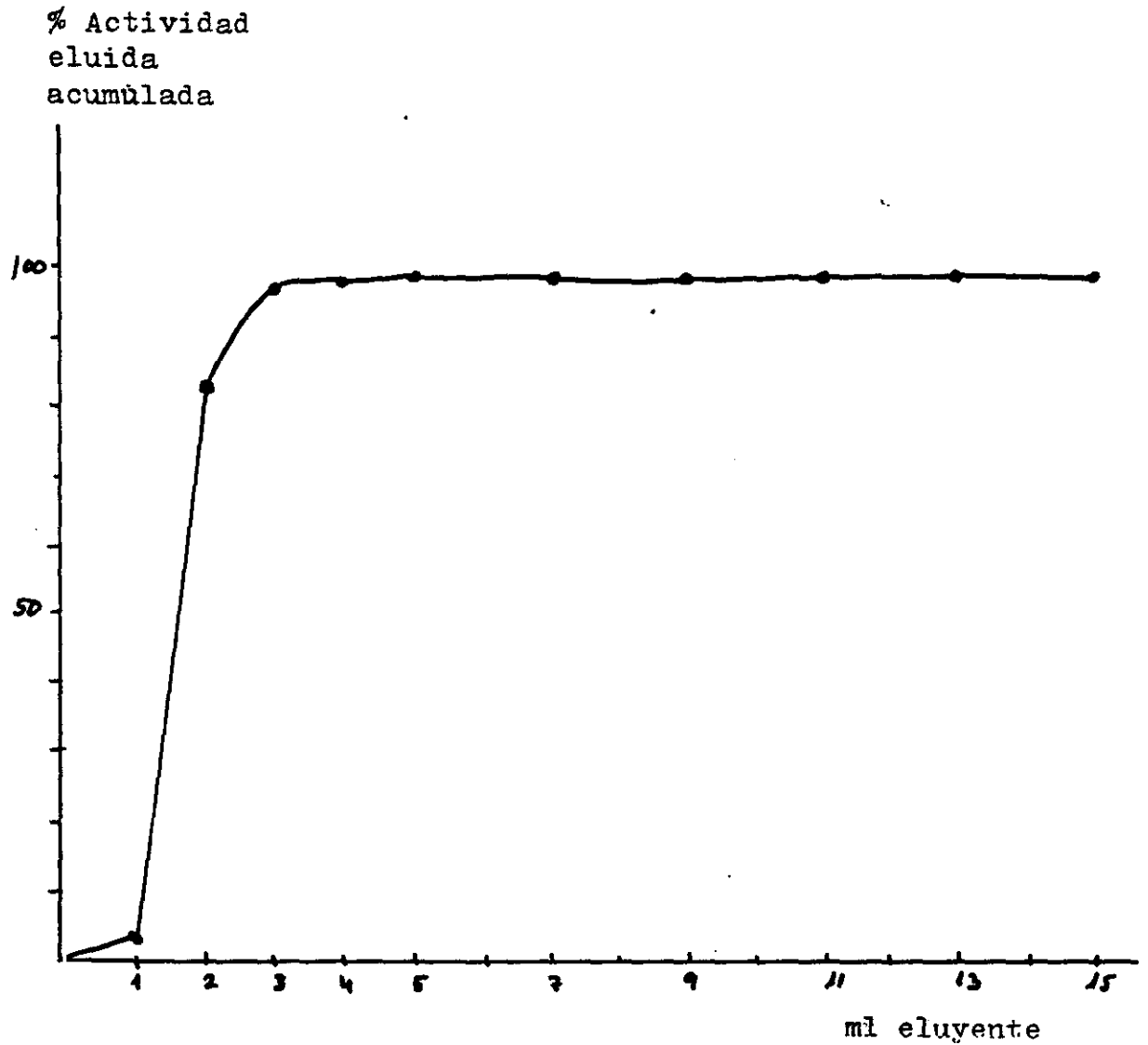
Tabla 2.2.4 - % de actividad eluida y % de actividad eluida acumulada. Valores medios de los 180 generadores estudiados.

Estos valores están representados en las gráficas 2.2.7 y 2.2.8 para el % de actividad eluida acumulada respectivamente.

% Actividad
eluida



Gráfica 2.2.7 - Representación del % de actividad eluida en función del volumen de eluyente. Valores medios de los 180 generadores estudiados.



Gráfica 2.2.8 - Representación gráfica del % de actividad eluida acumulada en función del volumen de eluyente. Valor medio de los 180 generadores estudiados.

En cuanto a la concentración de actividad por ml de eluyente, los resultados obtenidos se detallan en las tablas 2.2.5, 2.2.6 y 2.2.7.

<u>Eluyente (ml)</u>	<u>Actividad acum/ml</u>	<u>% Actividad acum/ml</u>
1	3.01 ± 0.23	2.98 ± 0.23
2	42.75 ± 0.48	41.03 ± 0.71
3	33.60 ± 0.57	32.25 ± 0.65
4	25.45 ± 0.26	24.42 ± 0.50
5	20.52 ± 0.35	19.69 ± 0.33
7	14.71 ± 0.25	14.11 ± 0.24
9	11.47 ± 0.20	11.00 ± 0.19
11	9.41 ± 0.17	9.03 ± 0.16
13	7.98 ± 0.14	7.66 ± 0.14
15	6.93 ± 0.12	6.65 ± 0.11

Tabla 2.2.5 - Concentración de actividad en generadores de 100 mCi. Valores medios de 60 determinaciones.

<u>Eluyente (ml)</u>	<u>Actividad acum/ml</u>	<u>% Actividad acum/ml</u>
1	6.27 ± 0.50	3.21 ± 0.23
2	82.61 ± 1.63	42.28 ± 0.79
3	62.96 ± 1.13	32.22 ± 0.67
4	47.81 ± 0.86	24.47 ± 0.52
5	38.53 ± 0.70	19.72 ± 0.36
7	27.58 ± 0.53	14.12 ± 0.26
9	21.52 ± 0.44	10.01 ± 0.21
11	17.66 ± 0.34	9.04 ± 0.16
13	14.99 ± 0.28	7.67 ± 0.14
15	13.02 ± 0.24	6.66 ± 0.11

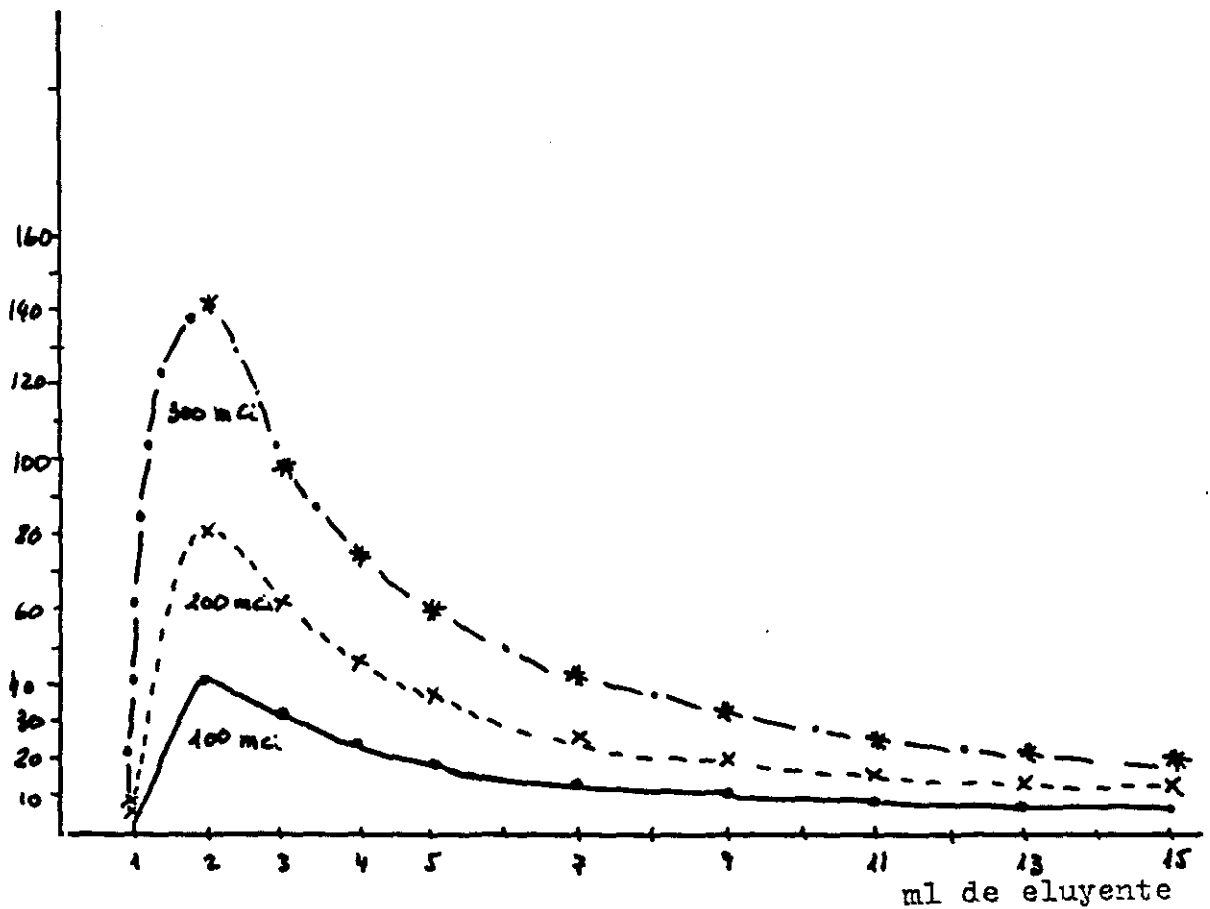
Tabla 2.2.6 - Concentración de actividad en generadores de 200 mCi. Valores medios de 60 determinaciones.

<u>Eluyente (ml)</u>	<u>Actividad acum/ml</u>	<u>% Actividad acum/ml</u>
1	7.31 ± 0.50	2.41 ± 0.31
2	142.56 ± 2.22	42.36 ± 0.85
3	99.45 ± 1.67	32.64 ± 0.59
4	74.96 ± 1.30	24.60 ± 0.45
5	60.17 ± 1.05	19.75 ± 0.34
7	43.06 ± 0.74	14.13 ± 0.15
9	33.56 ± 0.59	11.01 ± 0.20
11	27.53 ± 0.48	9.03 ± 0.16
13	23.36 ± 0.41	7.67 ± 0.14
15	20.30 ± 0.35	6.66 ± 0.11

Tabla 2.2.7 - Concentración de actividad en generadores de 300 mCi. Valores medios de 60 determinaciones.

La representación gráfica de los valores de concentración de actividad acumulada por ml para los generadores de 100, 200 y 300 mCi se detalla en la gráfica 2.2.9.

% Actividad
acumulada
por ml



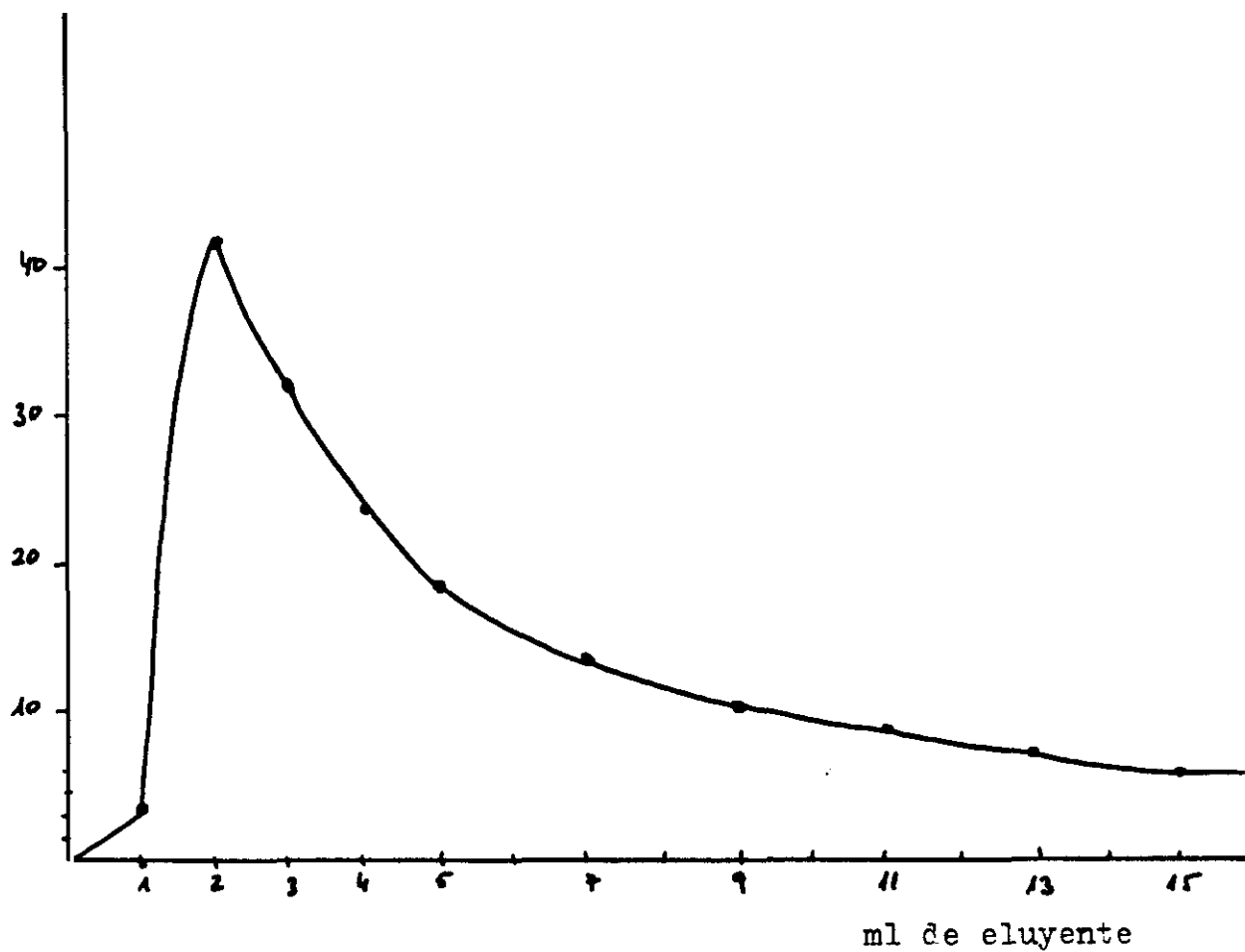
Gráfica 2.2.9 - Concentración de actividad para generadores de 100, 200 y 300 mCi.

Los valores medios de las concentraciones de actividad expresados como % de actividad acumulada por ml de solución eluyente, independientemente del tipo de generador, se detallan en la tabla 2.2.8 y gráfica 2.2.10.

Eluyente (ml)	% Actividad acum/ml
1	2.86 ± 0.41
2	41.89 ± 0.74
3	32.37 ± 0.23
4	24.49 ± 0.09
5	19.72 ± 0.03
7	14.12 ± 0.01
9	10.67 ± 0.57
11	9.03 ± 0.005
13	7.66 ± 0.005
15	6.65 ± 0.005

Tabla 2.2.8 - Valores medios del % de concentración de actividad acumulada por ml. Valor medio de 180 generadores estudiados.

% Actividad
acumulada
por ml



Gráfica 2.2.10 - Representación gráfica de los valores medios de % actividad acumulada por ml.

2.3 Conclusiones

De los datos anteriormente expuestos se deduce que la eficiencia del proceso de elución es muy alta, ya que con volúmenes muy pequeños de eluyente (< 5 ml) se extraen porcentajes muy altos de la actividad total.

Utilizando 5 ml de solución salina, que es el mínimo volumen recomendado por los fabricantes de generadores, se extrae como valor medio un 98.61% de la actividad total, lo que permite la obtención de eluidos con muy altas concentraciones de actividad de Tc - 99m (1843 mCi/ml para el generador calibrado con 300 mCi en el día de calibración, si se eluye el primer día).

Esto es importante ya que existen exploraciones con isótopos que requieren altas concentraciones radiactivas.

Por otra parte se aprecia que los valores de la curva de elución son independientes de la actividad del generador, ya que se mantienen en todos ellos, sin que se aprecien grandes diferencias.

Esto indica que los porcentajes de la curva de elución dependen del tamaño de la columna de alúmina que atraviesa la solución eluyente y no de la actividad contenida en ésta, y por lo tanto mientras se mantenga el tamaño de la columna y la cantidad de alúmina contenida en ésta, se mantienen los porcentajes de elución, independientemente de la actividad de Mo - 99 que se cargue en la columna.

Conociendo con anterioridad los porcentajes de actividad eluida acumulada a diferentes volúmenes de elución y la actividad del generador para cada día, se puede ajustar la concentración radiactiva según las ne-

cesidades diarias utilizando viales de elución con diferentes volúmenes de solución salina. Incluso en caso de concentraciones radiactivas superiores a las necesarias se puede diluir el eluido, después de realizado el proceso de elución, utilizando solución salina antes de proceder el marcado de los radiofármacos.

3.- Determinación de pH del eluido

3.1 Material y método

Se determinó el pH de todos los generadores fabricados en el primer día de elución y además durante 8 días consecutivos en un generador elegido al azar de cada lote.

Para la medida del pH se realizan dos eluciones consecutivas el 1^{er} día de elución, realizando la medición en el segundo eluido mediante pH - metro, para evitar de esta forma la excesiva contaminación del electrodo.

3.2 Resultados

Los resultados obtenidos en la determinación del pH para todos los generadores en el primer día de elución se expresan en la tabla 3.2.1.

<u>Tipo de generador</u>	<u>pH</u>	<u>DS</u>
100 mCi	6.07 ± 0.57	
200 mCi	6.02 ± 0.42	
300 mCi	5.98 ± 0.49	

Tabla 3.2.1 - Resultados de pH en el primer día de elución.

En cuanto a los resultados obtenidos en la determinación de pH en todos los eluidos de un generador

tipo para cada lote, se detallan en la siguiente tabla: (tabla 3.2.2).

<u>días</u>	<u>$\bar{pH} \pm DS$</u>
1 ^{er}	5.7 ± 0.43
2 ^a	5.9 ± 0.38
3 ^a	6.2 ± 0.47
4 ^a	5.8 ± 0.24
5 ^a	6.3 ± 0.32
6 ^a	6.1 ± 0.39
7 ^a	5.7 ± 0.32
8 ^a	6.4 ± 0.41

Tabla 3.2.2 - Resultados de valores de pH en los diferentes días de elución.

El valor medio del pH medido en los eluidos del primer día es de 6.02 ± 0.045 y el valor medio calculado durante los 8 días consecutivos de elución es de 6.01 ± 0.274 .

3.3 Conclusiones

Todos los valores de pH determinados, se encuentran dentro de los límites establecidos por las Farmacopeas Europeas y U S P, sin que se haya detectado ningún generador con pH inferior a 4.5 ni superior a 7.5.

Por otra parte, podemos deducir de los valores ya enunciados, que no existen variaciones de pH debidos a la actividad del generador ni al día de elución, manteniendose los valores de pH en unos valores muy similares.

No obstante, consideramos que si bien el pH depende de factores generales para todos los generadores de un lote (pH de la solución de Mo - 99, utilizada en el cargado de las columnas) intervienen tambien factores de tipo individual (volumen dosificado en cada columna, volumen de solución de lavado, presión y velocidad del lavado) lo que hace conveniente el control de todas las unidades físicas fabricadas.

No consideramos, por otro lado, imprescindible el control de pH diariamente en los generadores, ya que éste permanece inalterado durante los diferentes días de elución, si no se modifican al condiciones de la elución.

4.- Determinación pureza química

4.1 Material y método

Se determinó la presencia de contaminación de Al^{3+} en los eluidos en todos los generadores fabricados, ya que este parámetro depende únicamente de fenómenos de tipo individual para cada columna de generador, como son, el tamaño de poro de la placa filtrante de la columna y las condiciones en que se efectúa el lavado de la alúmina presente en ésta (volumen de solución de lavado, presión, velocidad, etc.).

Las determinaciones se efectuaron mediante dos procedimientos:

4.1.1 Kit comercial

Se utilizó un Kit comercial que contiene tiras de papel de filtro impregnadas con ácido aurintricarboxílico y solución patrón que contiene 10 p.p.m. de Al^{3+} .

El procedimiento consiste en la comparación del color de una gota de eluido y otra de solución patrón sobre el papel impregnado. Si la intensidad del color rosado producido es menor en la gota de eluido, indica que la concentración de Al^{3+} en el eluido sometido a estudio es menor de 10 p.p.m.

4.1.2 Método de la solución cromazurol

Se trata del método descrito en la Farmacopea Europea que permite detectar la presencia de 2 p.p.m. de Al^{3+} .

La reacción coloreada tiene lugar entre la solución de eluido (2 ml de dilución 1/10) con solución de cromazurol (0.05 ml al 1%) en solución buffer acetato a pH = 4.6 (1 ml). La reacción tiene lugar en 3 min., transcurridos los cuales se compara el color producido por la solución de Al^{3+} patrón y el eluido sometido a estudio. Si el color rosado producido es más intenso en la solución patrón que en el eluido denota que éste presenta una concentración de Al^{3+} menor de 2 p.p.m.

Mediante este método se puede cuantificar exactamente la concentración de Al^{3+} en los eluidos, midiendo la absorbancia de la solución en un fotocolorímetro y preparando una curva patrón con soluciones de diferentes concentraciones de Al^{3+} , pero en nuestro caso no se pudo llevar a cabo esta determinación cuantitativa por los problemas de protección radiológica que presenta la manipulación de fuentes de radiación no encapsuladas.

4.2 Resultados

Las determinaciones de Al^{3+} mediante el método de ácido aurintricarboxílico mostraron concentraciones de Al^{3+} inferiores en todos los casos a 10 p.p.m.

En lo que se refiere a las determinaciones mediante reacción con cromazurol, no se detectaron casos de concentraciones superiores a 2 p.p.m.

4.3 Conclusiones

A la vista de los resultados podemos concluir que utilizando el actual procedimiento de producción, no aparecen problemas de contaminación con Al^{3+} en los eluidos, ya que en todos los casos la concentración de Al^{3+} determinada es inferior a 10 p.p.m.

Esto demuestra la buena calidad de la placa filtrante de la parte inferior de la columna que retiene las partículas de alúmina y la efectividad del procedimiento de lavado anterior al cargado de la columna para eliminar el Al^{3+} .

La determinación de la concentración de Al^{3+} en los eluidos es de suma importancia ya que concentraciones superiores a las permitidas (10 p.p.m.) e incluso superiores a 5 p.p.m., interfieren en las aplicaciones médicas de las soluciones de Tc - 99m, debido a que el Al^{3+} interfiere en la preparación de radiofármacos como 99m - Tc - coloide de Sn, 99m - Tc - macroagregados de albúmina produciendo distribuciones biológicas atípicas. La presencia de Al^{3+} también interfiere en el marcaje de hematies con Tc - 99m produciendo fenómenos de aglutinación.

5.- Determinación de pureza radionucleídica

La determinación de pureza radionucleídica debe enfocarse teniendo en cuenta dos aspectos:

5.1 Determinación previa de ^{99}Mo en el eluido

El ^{99}Mo es el contaminante más usual en la soluciones de ^{99}Mo y debe determinarse su concentración antes de proceder a la distribución de los generadores.

5.2 Determinación de otros radionúclidos contaminantes

Exige la realización de procesos complicados mediante la utilización de instrumentos muy sofisticados en instalaciones radiactivas que permitan la aplicación de técnicas de protección radiológica muy amplias.

5.1 Determinación previa de Molibdeno - 99 en el eluido

5.1.1 Material y método

El Mo - 99 presente en los eluidos se midió en un primer momento mediante el método del espesor de semireducción.

Esta determinación se realiza en el primer eluido de todos los generadores de cada uno de los 60 lotes estudiados, resultando por lo tanto un total de 1.800 determinaciones.

El método del espesor de semireducción consiste en la detección en un calibrador de dosis de los fotones de 740 KeV pertenecientes al Mo - 99.

Para la realización del contaje de la muestra debe asegurarse la inexistencia de fuentes de radiación en la proximidades del calibrador de dosis, ya que pequeñas dosis de radiación pueden modificar en gran medida la lectura obtenida e introducir el vial de eluido en un contenedor de plomo de 6 mm de espesor que retiene los fotones de 140 Kev provenientes del Tc - 99m.

La actividad de Mo - 99 medida en estas circunstancias debe multiplicarse por un factor de corrección que depende del tipo de calibrador de dosis utilizado, siendo en el caso del calibrador Capintec C R C - 120 de 3.5. También se debe restar la lectura de fondo, ya que al tratarse de lecturas muy bajas, pequeñas variaciones en el fondo pueden originar grandes variaciones en el porcentaje obtenido.

Para el cálculo del porcentaje de Mo - 99 presente en las muestras de eluido se utilizó la siguiente for-

mula:

$$\% \text{ Mo - 99} = \frac{(A_{\text{Mo - 99}} - F) \cdot 3.5}{A_{\text{Tc - 99m}}} \cdot 100$$

donde:

$\% \text{ Mo - 99}$ = $\%$ de Mo - 99 en el eluido

$A_{\text{Mo - 99}}$ = Actividad de Mo - 99 leida en mCi

F = Fondo del contador

$A_{\text{Tc - 99m}}$ = Actividad de Tc - 99m leida en mCi.

Además se realiza un control diario para un generador elegido al azar en cada lote, lo que representa 480 determinaciones más (8 por generador en cada uno de los 60 lotes).

Una vez calculados los $\%$ de Mo - 99 en los eluidos se procede a retirar los generadores que presenten porcentajes superiores al 0.05% de Mo - 99. Estos generadores pueden ser recuperados efectuando sucesivos lavados de la columna con solución salina hasta que se reduzca la contaminación de Mo - 99 y si esto no es posible se procede a su retirada definitiva.

5.1.2 Resultados

Las actividades de Mo - 99 obtenidas para el control de los eluidos de los generadores en el primer día de elución, así como la actividad de Mo - 99/mCi de Tc - 99m, nº de determinaciones, y porcentaje de Mo - 99m

con desviación standard se expresan en la siguiente tabla:

<u>tipo de generador</u>	<u>n</u>	<u>% Mo - 99 $\pm \frac{1}{\sqrt{n}}$</u>
100 mCi	600	0.006 \pm 0.0001
200 mCi	600	0.009 \pm 0.0003
300 mCi	600	0.008 \pm 0.0002

Tabla 5.1.2.1 - Resultados obtenidos en la determinación previa de Molibdeno en el primer eluido.

En cuanto a los resultados obtenidos en la determinación de Mo - 99 en un generador de cada lote durante ocho días consecutivos, los resultados son los resumidos en la tabla 5.1.2.2.

	<u>n</u>	<u>% Mo - 99 $\pm \frac{1}{\sqrt{n}}$</u>
1 ^{er} día	60	0.009 \pm 0.0007
2 ^a día	60	0.007 \pm 0.0004
3 ^{er} día	60	0.007 \pm 0.0008
4 ^a día	60	0.005 \pm 0.0006
5 ^a día	60	0.007 \pm 0.0010
6 ^a día	60	0.003 \pm 0.0005
7 ^a día	60	0.006 \pm 0.0008
8 ^a día	60	0.008 \pm 0.0009

Tabla 5.1.2.2 - Resultados del control diario de Molibdeno - 99

Como resumen de los datos aportados podemos afirmar que el valor medio del % de Mo - 99 encontrado en los eluidos estudiados es de 0.0076%. Entre los 1.800 generadores estudiados se han detectado 13 generadores con contaminaciones de Mo - 99 superiores al 0.05%, con la particularidad de que estos generadores pertenecían todos a dos lotes que se fabricaron consecutivos.

El porcentaje de Mo - 99m se pudo rebajar hasta niveles permitidos, realizando un lavado de las columnas de los generadores rechazados con 15 ml de solución salina y repitiendo a continuación la determinación.

5.1.3 Conclusiones

El valor medio del porcentaje de Mo -99 en los eluidos está muy por debajo de 0.1% que es valor máximo permitido por la Farmacopea Europea, no apreciándose diferencias entre los diferentes tipos de generadores estudiados ni entre los sucesivos días de elución.

El hecho de que todos los generadores con actividades de Mo - 99 superiores a lo permitido pertenezcan a dos lotes consecutivos y que los niveles se redujeran fácilmente mediante una simple elución, conduce a pensar en algún tipo de problema ocurrido en la producción y concretamente en el proceso de lavado. Efectivamente se detectó este error en el utensilio que se utiliza en este proceso y una vez subsanado no se volvieron a detectar problemas de este tipo.

De lo anteriormente expuesto se puede deducir que en las condiciones actuales de producción no existen problemas de contaminación de Mo - 99 en los eluidos, siempre que las condiciones de lavado de las columnas no se modifiquen.

De todos modos consideramos conveniente el control previo de Mo - 99 en todos los generadores, ya que se trata de un parámetro, que si bien, obedece a factores generales de la producción (pH de la solución de Mo - 99 utilizada en el llenado de las columnas) también refleja factores individuales (lavado de la columna), por lo que en caso de realizar el control de una muestra elegida al azar se corre el riesgo de no detectar generadores defectuosos.

Por otra parte, debe considerarse de suma impor-

tancia la determinación de este contaminante ya que dosis de Mo - 99 superiores a las admitidas produciría una dosis de radiación innecesaria para el paciente, debido a la alta energía de los fotones de 740 KeV emitidos por el Mo - 99, que además presenta un periodo de semidesintegración de 66 h., frente a 140 KeV y 6 h., de Tc - 99m. Además la calidad de las imágenes gammagráficas se ve muy deteriorada debido a este contaminante, lo que puede conducir a imágenes erróneas.

5.2 Determinación de radionúclidos contaminantes

Las técnicas descritas en la bibliografía son difíciles de llevar a cabo en instalaciones radiactivas que no posean una gran infraestructura, en lo referente a instrumentación y medidas de protección radiológica, sobre todo para la determinación de contaminantes beta y alfa que precisan de procedimientos de separación química previa a su cuantificación.

Debido a estas limitaciones, que sufren la mayoría de los usuarios de generadores de ^{99m}Tc , los productores de ^{99}Mo entregan con cada lote suministrado un certificado de pureza nucleídica, en el que se detalla la concentración de cada uno de los radionúclidos contaminantes que las Farmacopeas aconsejan determinar, expresados como porcentaje de la actividad total para el día de calibración.

De esta forma se asegura una buena calidad radionucleídica de las soluciones de ^{99m}Tc partiendo de ^{99}Mo de extremada pureza radionucleídica.

5.2.1 Resultados

En este trabajo hemos considerado los certificados de pureza radioquímica del ^{99}Mo que se utilizó para la fabricación de los generadores que hemos estudiado.

Se utilizó ^{99}Mo de fisión procedente de dos suministradores diferentes, Estados Unidos y Canadá.

Vamos a reseñar aquí un ejemplo de los controles enviados por los fabricantes donde se detallan las cantidades de radionúclidos contaminantes encontrados en las soluciones de ^{99}Mo (tablas 5.2.1.1 y 5.2.1.2).

CERTIFICATE OF COMPLIANCE

CUSTOMER: ██████████ P.S NO.: 89751
SHIPMENT DATE: 87.05.07
PRODUCT NAME: SODIUM MOLYBDATE SHIPMENT NO.: 030
MO-99 FISSION PRODUCT MEASUREMENT DATE: 87.05.13
SPECIFICATION NO: IP6-MO-99-FL TIME: 1200 EDT
STOCK NO.: 8709000

THIS PRODUCT HAS BEEN TESTED BY ISOTOPE QUALITY CONTROL AND
COMPLIES WITH THE SPECIFICATION REQUIREMENTS, AS LISTED BELOW:

SPECIFICATION -----	LIMITS -----
I-131/MO-99	LESS THAN 0.05 MICROCURIE/MILLICURIE MO-99
RU-103/MO-99	LESS THAN 0.05
SR-89/MO-99	LESS THAN 6E-4
SR-90/MO-99	LESS THAN 1.3 E-5
ALPHA/MO-99	LESS THAN 1E-7
OTHER GAMMAS	LESS THAN 0.1

RADIO PURITY REFERENCE DATE: 87.05.11

TIME: 1200 EDT

ISSUED BY: T. BARICH DATE ISSUED: 87.05.13
SUPERVISOR, RADIOCHEMICAL QC
ISOTOPE QUALITY CONTROL

Tabla 5.2.1.1 - Concentraciones de radionúclidos
contaminantes en la fecha de cali-
bración para soluciones de ⁹⁹Mo
expresado en $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$ de ⁹⁹Mo.

CERTIFICATE OF ANALYSIS

SB No: 06-0601

Fission Product Molybdenum-99
Radiochemical in 0.2N NaOH.

Rm. No.: 782-1

Calibration Date: 06-JUL-87

Time: 12:00 Hrs. DST

Material qualified under this SB is intended
for sale as a radiochemical and meets DMF 1727 specifications.

TEST	SPECIFICATION	RESULTS
a. Iodine-131	less than <0.05 uCi/mCi Mo-99	3.82E-03 uCi/mCi Mo-99
b. Ruthenium-103	less than <0.05 uCi/mCi Mo-99	9.78E-04 uCi/mCi Mo-99
c. Strontium-89	less than <6.0E-4 uCi/mCi Mo-99	< 5.12E-04 uCi/mCi Mo-99
d. Strontium-90	less than <6.0E-5 uCi/mCi Mo-99	< 3.43E-06 uCi/mCi Mo-99
e. Total Alpha Impurity	less than <1.0E-6 uCi/mCi Mo-99	< 2.07E-07 uCi/mCi Mo-99
f. Total All Other Gamma Emitting Isotopes	less than <0.1 uCi/mCi Mo-99	2.63E-03 uCi/mCi Mo-99
Specific Concentration (at calibration date/time).		1339 mCi/ml
Total Activity (at calibration date/time).		320 Ci

Date: 3 July 87

By: [Signature]

Tabla 5.2.1.2 - Concentraciones de radionúclidos
contaminantes para soluciones de
⁹⁹Mo en la fecha de calibración.
Valores expresados como $\mu\text{Ci/mCi}$
de ⁹⁹Mo.

5.2.2 Conclusiones

Los datos aportados nos permiten afirmar que las soluciones de ^{99}Mo utilizadas para la fabricación de los generadores de $^{99\text{m}}\text{Tc O}_4^-$ cumplieran en todos los casos con las especificaciones requeridas por las Farmacopeas.

6.- Determinación de pureza radioquímica

6.1 Material y método

La pureza radioquímica se determinó en tres generadores (uno de cada actividad en la fecha de calibración) elegidos al azar en cada lote, utilizando dos métodos cromatográficos que se exponen en la siguiente tabla:

<u>Solvente</u>	<u>Soporte</u>	<u>t.desarrollo</u>	<u>t.secado</u>	<u>Rf</u>	<u>Tc</u>	<u>O_4^-</u>
1-Metanol 85%	Whatman nº1	10 min.	15 min.	0.55		
2-Suero salino	ITLC - SG	20 min.	1 hora	1		

Tabla 6.1.1 - Métodos cromatográficos utilizados para el control de pureza radioquímica.

Las cromatografías se efectuaron en cubeta cromatográfica con 100 ml de solvente. La muestra (1 μ l) se deposita sobre la tira de papel soporte (1.5 x 30 cm) utilizando micropipeta de puntas desechables y se introduce en la cubeta. Una vez transcurrido el tiempo de desarrollo, se extrae la tira cromatográfica de la cubeta y se deja secar al aire.

Las cromatografías así obtenidas se leen en un analizador lineal con ordenador (Berthold modelo LB 283 con sistema de adquisición de datos LB 511) que recoge la actividad emitida por la muestra y mediante un programa de ordenador va imprimiendo las actividades leídas en los diferentes puntos de la tira cromatográfica así como otros parámetros obtenidos.

6.1.1 Método 1

Se efectua con una muestra de solución de $^{99m}\text{Tc } \text{O}_4^-$ diluida hasta aproximadamente 100.000 c.p.m, papel Whatman nº1 como soporte y metanol 85% como solvente. El tiempo de desarrollo son 15 minutos y el Rf de $^{99m}\text{Tc } \text{O}_4^-$ obtenido por este método es de 0.55.

6.1.2 Método 2

En este método se utilizan muestras diluidas hasta 15.000 c.p.m aproximadamente, papel soporte impregnado con silicagel (ITLC - SG) y suero salino como solvente. El tiempo de desarrollo son 20 min. y el de secado 1 hora. El Rf obtenido en este sistema para $^{99m}\text{Tc } \text{O}_4^-$ es de 1.

El analizador lineal LB - 282 consiste en un detector de alta sensibilidad que actua de forma similar a un TLC - sanner, con la diferencia fundamental de que el TLC - scanner unicamente mide la actividad de la porción de cromatograma situada exactamente debajo de la ventana del detector, mientras que los analizadores lineales leen simultaneamente todo el cromatograma permitiendo así una velocidad mucho mayor.

En la figura mostramos un esquema del analizador lineal, donde se expone el sistema de contaje (detector y preamplificadores), situación del cromatograma, fuente de alto voltaje, analizador temporal, convertidor analógico digital, sistema de adquisición de datos LB 511, pantalla e impresora.

El sistema de selección de datos preselecciona los

datos de interés relativos a:

- Tiempo de medida.
- Número de canales.
- Fondo a sustraer de la medida.
- Sensibilidad.
- Número máximo de cuentas.
- Nombre del cromatograma, fecha y otros datos de interés.

También se puede preseleccionar si se desea búsqueda automática de picos e impresión de los valores y/o la gráfica en diferentes escalas. Si se desea hacer la búsqueda de picos de forma manual se dispone de dos cursores móviles para determinar las áreas de interés y efectuar la integral de las mismas.

Los datos obtenidos utilizando el programa de medida con los siguientes datos:

- t de medida = 1 min.
- nº de canales = 9
- sensibilidad = 0.7
- fondo = 100 cts
- búsqueda automática de picos
- ajuste automático de la escala

Se estructuran de la siguiente forma en los resultados obtenidos en la impresora:

- Nº del pico localizado.
- Distancia en cm donde está la actividad máxima.

- Margen derecho e izquierdo en cm.
- Cuentas.
- % sobre el total de cuentas de los picos.
- % sobre el total de cuentas del cromatograma.
- Total de cuentas.
- Total de cuentas en los picos referidos.

La gráfica se puede imprimir tal como se observa en la pantalla del ordenador o en escala 1:1 y en ella se detalla además de la curva de actividades en los diferentes puntos del cromatograma otros factores como:

- Nombre del cromatograma.
- Tipo de escala Y seleccionada.
- Tipo de escala X (si está amplificada).
- Señalización de los picos.

Si se desea modificar las escalas X ó Y puede hacerse modificando los parámetros del programa y también puede hacerse la integral de porciones de los picos señalizándolos manualmente con los cursores.

6.2 Resultados

Debido a la imposibilidad de presentar aquí todas las tablas y gráficas obtenidas mediante ordenador en el control cromatográfico de generadores (180 tablas y gráficas), vamos a exponer un ejemplo de tablas y gráficas para cada tipo de cromatografía y después unas tablas con los valores medios desviación standard de porcentaje de pureza radioquímica obtenida para los ge-

neradores estudiados.

Como ejemplo de los resultados obtenidos en el ordenador presentamos una cromatografía realizada mediante el método 1 (papel Whatman nº 1 y metanol 85%).

En la tabla 6.2.1 se indican:

- Nombre del cromatograma, lote y fecha.
- T. de medida.
- Tipo de cromatografía.
- Nombre de los picos obtenidos.
- Distancia a la que se encuentran.
- Cuentas de cada pico.
- % de cuentas sobre el total de los picos.
- % de cuentas sobre el total de cuentas.
- La búsqueda de picos se realizó con sensibilidad = 0.7, fondo = 100 cts, nº de canales = 9

En este caso se utilizó un tiempo de medida de 1 minuto 2 segundos y aparecieron 8 medidas superiores a 100 cts que es el valor fijado como fondo, pudiendo constatarse la presencia de un solo pico entre 12.1 y 13.9 cm, encontrándose el punto de máxima actividad en 13.3 cm con unas cuentas de 100.065 que corresponden a un 98.4% del total de cuentas adjudicadas a los 8 picos, lo que representa un 96.9% sobre la actividad total. El total de las cuentas del cromatograma es de 103.214 y el total restando el fondo del aparato es de 101.742.

Con los datos anteriormente expuestos el ordenador confecciona una gráfica representando las actividades determinadas en los diferentes tramos del papel cromatográfico. (Gráfica 6.2.1).

Name of Chromatogram .: Generador Lote 0587030 N-3
 Date of measurement ...: 19/5/87
 Smoothings: 0 Runtime = 1 [min] 2 [s]

:Cromatografia Whatman 1/Metanol 85%

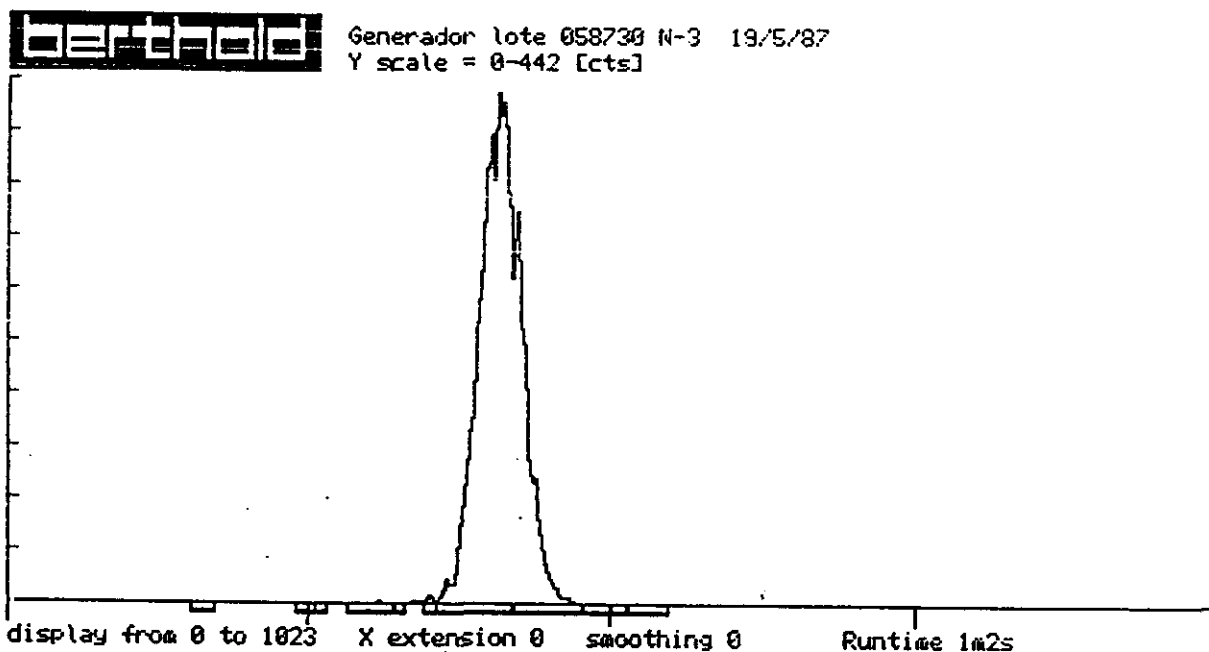
#	Name	from	center	to [cm]	counts	% ROIs	% all
1	Auto 1	11.2	11.4	11.5	149.0	.1%	.1%
2	Auto 2	11.5	11.7	11.7	176.0	.2%	.2%
3	Auto 3	11.8	11.8	11.9	147.0	.1%	.1%
4	Auto 4	12.1	13.3	13.9	100065.0	98.4%	96.9%
5	Auto 5	13.9	13.9	14.0	266.0	.3%	.3%
6	Auto 6	14.0	14.1	14.4	525.0	.5%	.5%
7	Auto 7	14.4	14.5	14.7	225.0	.2%	.2%
8	Auto 8	14.7	14.7	15.0	189.0	.2%	.2%

Total gross-counts : 103214.0
 Total net-counts : 103214.0
 gross-counts in ROI : 101742.0
 Net-counts in ROI : 101742.0

Peaksearch done with :
 Sensitivity = .7 Peak reject = 100. [cts] Nr of channels = 9

Tabla 6.2.1 - Representación gráfica del cromatograma del lote 058730 N-3 realizado por el método 1

CROMATOGRAFIA Whatman 1 / Metanol 85 %



% $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ = 98,4 %

Rf $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ = 0,55

Gráfica 6.2.1 - Tabla obtenida del cromatograma realizado mediante el método 1 (ejemplo del lote 058703 N-3)

En la tabla 6.2.2 se exponen los resultados obtenidos en la cromatografía de un generador del lote 058730 N-3 mediante el método 2 (papel ITLC - SG con solución salina).

Name of Chromatogram .: Generador lote 058730 N-3
 Date of measurement ...: 19/5/87
 Smoothings: 0 Runtime = 1 [min] 2 [s]

:Cromatografia ITLC-SG/SF

#	Name	from	center	to [cm]	counts	% ROIs	% all
1	Auto 1	12.8	13.1	13.2	58.0	.4%	.4%
2	Auto 2	14.8	15.1	15.2	12.0	.1%	.1%
3	Auto 3	15.4	15.6	15.7	10.0	.1%	.1%
4	Auto 4	15.9	16.3	16.4	25.0	.2%	.2%
5	Auto 5	16.6	16.7	16.8	13.0	.1%	.1%
6	Auto 6	16.8	16.9	17.0	22.0	.1%	.1%
7	Auto 7	17.0	18.0	18.1	6016.0	37.4%	37.1%
8	Auto 8	18.1	18.2	18.3	5623.0	34.9%	34.7%
9	Auto 9	18.3	18.4	19.2	4314.0	26.8%	26.6%

Total gross-counts : 16223.0
 Total net-counts : 16223.0
 gross-counts in ROI : 16093.0
 Net-counts in ROI : 16093.0

Peaksearch done with :
 Sensitivity = .7 Peak reject = 10. [cts] Nr of channels = 9

Tabla 6.2.2 - Tabla obtenida del cromatograma realizado
 mediante el método 2 (ejemplo del lote
 058703 N-3)

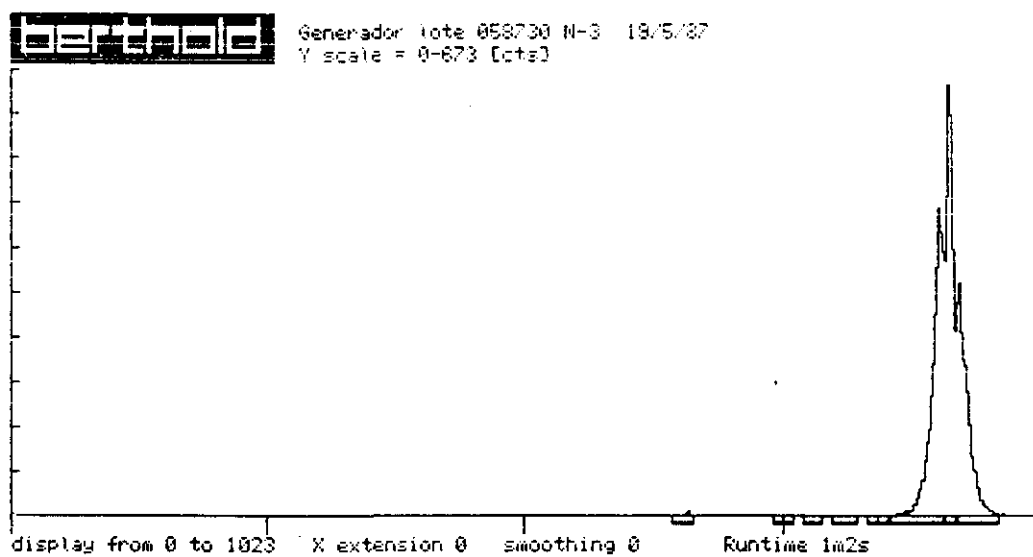
La lectura del cromatograma se realizó en 1 minuto 2 segundos y aparecieron 9 zonas con actividades superiores a 10 cts que se considero como fondo. De estas 9 zonas, unicamente 3 presentan actividades altas, son las zonas 7, 8 y 9 con actividades de 6.016, 5.623 y 4.314 respectivamente, que juntas hacen un total de 15.953 cuentas, lo que corresponde a un 99.1% de la actividad.

Como se puede apreciar en este tipo de cromatografía no permite conseguir un pico tan nítido como el obtenido mediante el método 1.

Los valores de esta tabla están expuestos en la gráfica 6.2.2, donde podemos apreciar la representación de actividades respecto a distancias, apreciando el pico en $R_f = 1$.

CROMATOGRAFIA

ITLC - SG / Solución salina



% $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ = 99,1 %

Rf $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ = 1

Rf $^{99m}\text{Tc O}_2$ = 0

Gráfica 6.2.2 - Representación gráfica del cromatograma del lote 058730 N-3 realizado por el método 2.

Los porcentajes de pureza radioquímica calculados para 3 generadores (uno de cada actividad en la fecha de calibración) en cada uno de los 60 lotes se expresan en la tabla 6.2.3 y 6.2.4 para los porcentajes obtenidos mediante el método 1 (Whatman nº 1 y metanol 85%) y método 2 (ITLC - SG y solución salina) respectivamente.

	<u>% ± DS</u>	<u>n</u>
generador de 100 mCi	98.5 ± 0.90	60
generador de 200 mCi	98.9 ± 0.83	60
generador de 300 mCi	98.2 ± 0.71	60

Tabla 6.2.3 - Porcentajes de pureza radioquímica calculados mediante el método cromatográfico 1.

	<u>% ± DS</u>	<u>n</u>
generador de 100 mCi	99.1 ± 1.03	60
generador de 200 mCi	98.7 ± 0.93	60
generador de 300 mCi	98.5 ± 0.98	60

Tabla 6.2.4 - Porcentajes de pureza radioquímica calculados mediante el método cromatográfico 2.

El valor medio del % de pureza radioquímica calculado por el método 1 es de 98.5 ± 0.35 y por el método 2 es de 98.7 ± 0.30

6.3 Conclusiones

Los porcentajes de pureza radioquímica calculados para los generadores de 100, 200 y 300 mCi en la fecha de calibración están muy por encima de los valores exigidos por las Farmacopeas que son del 95% sin que se aprecien diferencias entre los generadores de las diferentes actividades.

Por otro lado consideramos que debe utilizarse como método cromatográfico el llamado método 1 que utiliza papel Whatman nº1 y metanol 85% ya que produce cromatografías de mejor calidad y con Rf más claro, que el método 2 que es mucho más lento, produce una menor separación de las especies químicas de Tc -99m y además produce más contaminación radiactiva debido a la fácil diseminación de las partículas de silicagel del papel soporte.

7.- Marcaje de radiofármacos y distribución biológica

7.1 Control de rendimiento de marcaje de radiofármacos

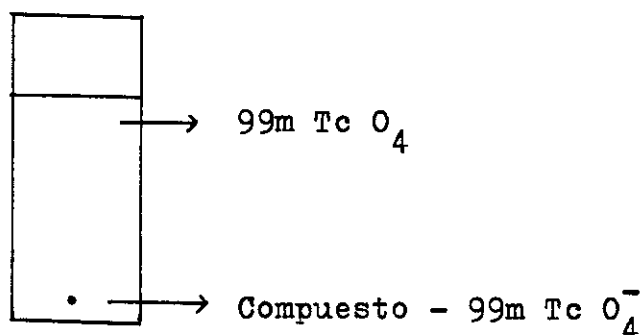
Se eligió como radiofármaco para realizar estos ensayos el metilen difosfonato (MDP), compuesto de muy frecuente utilización para la práctica de gammagrafía ósea en los servicios de medicina nuclear.

7.1.1 Material y método

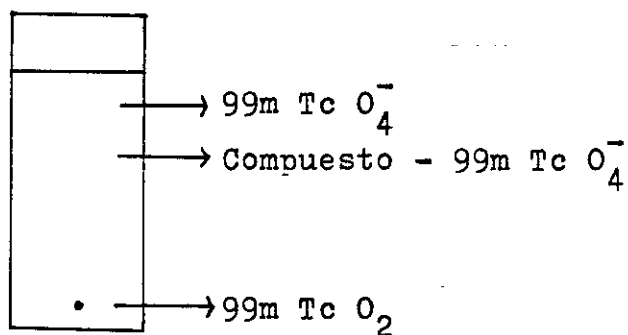
Este estudio se realizó utilizando $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ eluido de un generador de cada lote elegido al azar, marcando un vial multidosis de MDP con 100 mCi de $^{99m}\text{Tc O}_4^- \text{Na}$ en un volumen total de 2 ml.

Se efectuaron cromatografías en papel Whatman 3 MM utilizando acetona como solvente, ya que este producto arrastra con él, el $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ libre, permaneciendo el compuesto marcado en el punto de aplicación.

También se utilizaron tiras de papel impregnado con silicagel (ITLC - SG) con acetona como primer solvente y suero fisiológico como segundo. El primer solvente arrastra el $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ libre elevandolo hasta el frente, posteriormente se corta la cromatografía 1 cm por debajo del frente y se desarrolla de nuevo con suero fisiológico que arrastra el compuesto marcado permaneciendo el $^{99m}\text{Tc O}_2$ en el punto de aplicación.



Whatman 3 MM / Acetona



ITLC - SG

1º Acetona

2º Suero fisiológico

El control cromatográfico en Whatman 3 MM / Acetona se realizó en el momento del marcaje (0 h.) y a las 2, 4 y 6 horas postmarcaje, mientras que el control en ITLC - SG se realizó únicamente a las 2 h. postmarcaje.

Se efectuaron un total de 60 estudios cromatográficos utilizando el eluido de un generador ele-

gido al azar para cada lote.

La lectura de las cromatografías se realizó del mismo modo que la de las soluciones de $99m\text{ Tc } O_4^-$, en un analizador lineal, que calcula los porcentajes de cada una de las especies presentes en la muestra conforme a unos parámetros previamente establecidos.

7.1.2 Resultados

Los resultados obtenidos en el control cromatográficos de MDP - $99m\text{ Tc } O_4^-$ se exponen en la siguiente tabla (tabla 7.1.2.1):

$\% 99m\text{ Tc } O_4^-$				$\% 99m\text{ Tc } O_2$
<u>0 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>6 h</u>	<u>2 h</u>
0.002±0.001	0.008±0.001	0.020±0.009	0.1±0.03	2.84±0.93

Tabla 7.1.2.1 - $\%$ de $99m\text{ Tc } O_4^-$ y $\%$ de $99m\text{ Tc } O_2$ del compuesto MDP - $99m\text{ Tc } O_4^-$ (n = 60).

Debido a la imposibilidad de presentar aquí todas las gráficas obtenidas en el analizador lineal vamos a reseñar como ejemplo una cromatografía en papel Whatman 3 MM / Acetona y otra en ITLC - SG/ solución salina (gráficas 7.1.2.1 y 7.1.2.2).

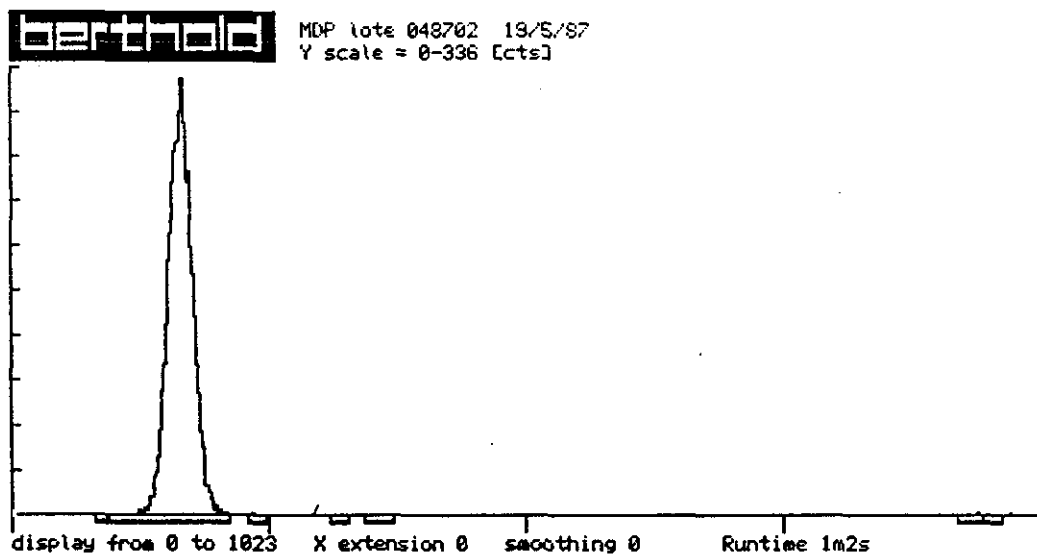
Name of Chromatogram .: MDP lote 048702
 Date of measurement .: 19/5/87
 Smoothings: 0 Runtime = 1 [min] 2 [s]

:Cromatografia Whatman 3mm/Acetona

#	Name	from	center	to [cm]	counts	% ROIs	% all
1	Auto 1	1.6	1.7	1.9	13.0	.1%	.1%
2	Auto 2	1.9	3.3	4.2	8953.0	99.0%	97.3%
3	Auto 3	4.6	4.8	4.9	20.0	.2%	.2%
4	Auto 4	6.2	6.4	6.5	10.0	.1%	.1%
5	Auto 5	6.8	7.3	7.4	12.0	.1%	.1%
6	Auto 6	18.3	18.7	18.8	21.0	.2%	.2%
7	Auto 7	18.8	19.0	19.2	18.0	.2%	.2%

Total gross-counts : 9203.0
 Total net-counts : 9203.0
 gross-counts in ROI : 9047.0
 Net-counts in ROI : 9047.0

Peaksearch done with :
 Sensitivity = .7 Peak reject = 10. [cts] Nr of channels = 9



Gráfica 7.1.2.1 - Control de rendimiento de marcaje
 para MDP - $^{99m}\text{Tc } \text{O}_4^-$ en papel
 Whatman 3 MM/ Acetona.

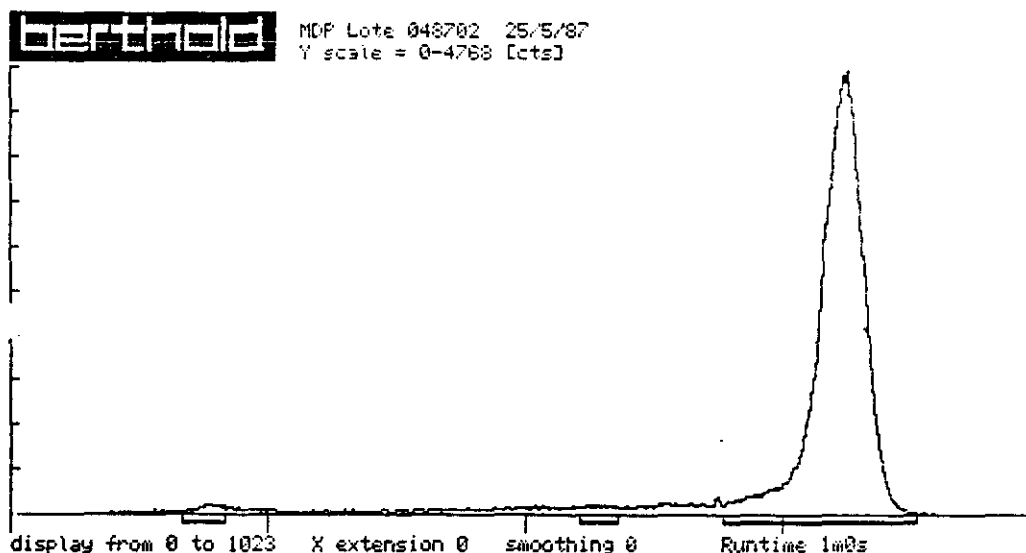
Name of Chromatogram .: MDF Lote 048702
 Date of measurement .: 25/5/87
 Smoothings: 0 Runtime = 1 [min] 0 [s]

:Cromatografia ITLC-SG/SF

#	Name	from	center	to [cm]	counts	% ROIs	% all
1	Auto 1	3.3	4.0	4.2	3518.0	1.4%	1.3%
2	Auto 2	11.0	11.6	11.8	3661.0	1.5%	1.3%
3	Auto 3	13.9	16.2	17.6	237434.0	97.1%	84.4%

Total gross-counts : 281244.0
 Total net-counts : 281244.0
 gross-counts in ROI : 244613.0
 net-counts in ROI : 244613.0

Peaksearch done with :
 Sensitivity = .7 Peak reject = 3000. [cts] Nr of channels = 9



Gráfica 7.1.2.2 - Control de rendimiento de marcaje
 para MDP - $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ en ITLC - SG/
 suero fisiológico.

7.1.3 Conclusiones

De los resultados anteriormente expuestos se deduce que los porcentajes de rendimiento de marcaje se mantienen dentro de los límites exigidos por las Farmacopeas ($> 95\%$), incluso podemos decir que la estabilidad del marcaje se mantiene bien a las 6 h. postmarcaje.

7.2 Distribución biológica

Se efectuaron distribuciones biológicas de MDP - 99m Tc O_4^- , eligiendo un eluido del generador al azar para cada lote, resultando por lo tanto un total de 60 determinaciones.

7.2.1 Material y método

La distribución biológica se realizó en ratones swiss de 25-30 gramos O^7 .

Se inyectó el compuesto marcado previamente controlado en la vena de la cola tras un periodo de incubación de 30 minutos.

La actividad inyectada fué de 50 μ Ci en un volumen de 0.05 ml y los animales se sacrificaron a las 2 horas postinyección que es el tiempo que normalmente se utiliza para hacer la gammagrafía ósea en pacientes.

Se extrajeron los órganos y se depositaron en tubos de contador previamente tarados para determinar el peso del órgano extraído y su actividad.

Los órganos estudiados fueron los siguientes:

- Sangre: para calcular la proporción de radiofármaco circulante.
- Hígado y bazo: para descartar la posible formación de partículas coloidales que quedan retenidas en las células del sistema reticulo-endotelial.

- Riñón: por ser la vía de eliminación preferente.
- Músculo: por tratarse del órgano anatómicamente adyacente al de interés.
- Hueso: órgano de interés.

También se extrae la cola con el fin de cuantificar la cantidad de radiofármaco retenido en el lugar de la inyección. Los órganos se lavan con agua destilada para eliminar la sangre, y se secan con papel absorbente. La sangre se extrae por punción cardiaca.

Las muestras obtenidas se introducen en un contador gamma que cuenta la actividad de la muestra en un tiempo prefijado (30 seg.).

Con los resultados obtenidos en este contaje de las muestras se calcula la actividad /g de tejido y el % de dosis administrada /g de tejido.

7.2.2 Resultados

Hemos expresado los resultados como % de dosis/ g de tejido \pm DS (tabla 7.2.2.1).

<u>Organo</u>	<u>% dosis por g \pm DS</u>
Sangre	0.40 \pm 0.10
Higado	2.51 \pm 1.03
Bazo	1.20 \pm 0.09
Riñón	2.01 \pm 0.91
Músculo	0.18 \pm 0.04
Hueso	5.10 \pm 0.93

Tabla 7.2.2.1 - % dosis inyectada /g de tejido \pm DS
(n = 180).

Con el fin de evaluar la nitidez de la imagen gammagráfica que se obtendría con este compuesto marcado hemos calculado la captación de cada órgano respecto al hueso que es el punto de interés (tabla 7.2.2.2).

Relación

Hueso/ Sangre	12.75
Hueso/ Hígado	2.03
Hueso/ Bazo	4.25
Hueso/ Riñón	2.53
Hueso/ Músculo	28.3

Tabla 7.2.2.2 - Relación de captación hueso/otros órganos para MDP - $^{99m}\text{Tc O}_4^-$.

7.2.3 Conclusiones

De los resultados anteriormente expuestos se puede concluir que la distribución biológica de los compuestos estudiados marcados con los eluidos de $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ sometidos a estudio, se encuentran dentro de los niveles esperados, no apreciándose ningún tipo de desviación sobre los niveles normales que pudiera atribuirse a la calidad del radioisótopo.

8.- Controles biológicos

Los controles de esterilidad y apirogenicidad se realizaron siguiendo las normas dictadas por las Farmacopeas, con la única diferencia de las medidas dictadas por las normas de protección radiológica ya que en estas técnicas se manipula el material radiactivo fuera de sus contenedores con el consiguiente riesgo de irradiación y contaminación del operador.

Además debido al corto periodo de semidesintegración del ^{99m}Tc (6 h.), se permite la distribución y utilización de estos compuestos previamente a la finalización de estos controles lo que implica la aplicación de unas estrictas medidas de seguridad en todo el proceso de fabricación.

8.1 Material y método

Se efectuó el control de esterilidad y pirógenos en un generador de cada lote utilizando los eluidos del primer día y del día 15 de elución para descartar cualquier proceso de contaminación ocurrido durante el proceso de elución.

No nos vamos a extender aquí sobre los métodos utilizados que son los utilizados para el control de cualquier tipo de solución inyectable.

8.2 Resultados

No se detectó ningún caso de contaminación bacteriana, ni presencia de pirógenos en las soluciones estudiadas.

8.3 Conclusiones

Si se mantienen unas estrictas medidas de esterilidad en el proceso de fabricación, no se producen contaminaciones bacterianas ni de pirogénos en los generadores, lo que consideramos de vital importancia ya que estos productos se utilizan antes de la finalización de los controles.

IV - D E D U C C I O N P R A C T I C A

IV - DEDUCCION PRACTICA

A la vista de los resultados obtenidos en la determinación de los parámetros considerados como más significativos en la calidad de los eluidos provenientes de generadores de ^{99m}Tc , podemos afirmar que se han detectado fenómenos anómalos en los siguientes puntos:

- Dificultades en el proceso de elución.
- Concentraciones de ^{99}Mo superiores a lo permitido.

Al realizar la elución de todos los generadores para comprobar el buen funcionamiento mecánico, se detectaron problemas de elución que incluso llegaron a impedir totalmente este proceso.

Consideramos que este fenómeno puede estar motivado por varias causas:

- a) Defectos en el ensamblado de las piezas.
- b) Exclusivo apelmazamiento de la alúmina o la fibra de cuarzo de la parte inferior de la columna.

Los problemas achacables al defectuoso ensamblado de las piezas suelen ser fácilmente subsanables desmontando y volviendo a montar el generador, pero no podemos afirmar lo mismo de los que se deben al mal funcionamiento de la columna ya sea por el excesivo apelmazamiento de la alúmina o de la fibra de cuarzo y al mal funcionamiento del filtro de la parte inferior de la columna.

La manipulación de la columna una vez cargada con ^{99}Mo presenta muchos problemas desde el punto de vis-

ta de protección radiológica ya que implicaría la manipulación de partículas de alúmina contaminadas con ⁹⁹-Mo que fácilmente podrían disgregarse produciendo serios problemas de contaminación radiactiva e irradiación pudiendose contaminar el personal y las instalaciones.

También se detectaron resultados no satisfactorios en la determinación previa de ⁹⁹ Mo en el eluido, apareciendo en algunos casos concentraciones de ⁹⁹-Mo superiores a lo permitido. A la vista de estos resultados tan discrepantes se efectuó una revisión a fondo del aparato donde se efectua el lavado de las columnas, apreciandose problemas en dos de los tubos. Esto nos induce a pensar que estos defectos impidieron la libre circulación del suero salino durante el proceso de lavado de las columnas no eliminandose así la totalidad del ⁹⁹-Mo no adsorbido en la alúmina. Este ⁹⁹-Mo remanente se extrajo en la primera elución del generador, permaneciendo la concentración de ⁹⁹-Mo entre los límites normales en las siguientes eluciones.

En el estudio del resto de los parámetros no se han detectado anomalías ya que todos los valores determinados se encuentran dentro de los límites establecidos.

No obstante recalcamos la necesidad de determinar todos estos parámetros, algunos de ellos en todos los generadores fabricados, para descartar cualquier problema que se pudiera producir, retirar el generador y efectuar las correcciones correspondientes en el proceso de fabricación para evitar así la repetición de estos fenómenos.

V - CONCLUSIONES

V - CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos en el estudio práctico efectuado podemos afirmar lo siguiente:

- 1 - Los factores de elución (rendimiento de elución y curva de elución) determinados son muy satisfactorios cumpliendo con todas las especificaciones requeridas, siendo el valor medio del rendimiento de elución 100,5% y la curva de elución muy favorable.
- 2 - El pH determinado en todos los generadores resultó acorde con los esperados para las soluciones inyectables de $^{99m}\text{Tc O}_4$, resultando el valor medio de 6.02.
- 3 - La pureza química en lo que se refiere a la concentración de Al^3 es totalmente satisfactoria, obteniéndose valores 10 ppm en todos los casos.
- 4 - La concentración de ^{99}Mo salvo en dos casos puntuales que se lograron solucionar está muy por debajo del valor máximo permitido obteniéndose un valor medio de 0.0076%.
- 5 - Los certificados de pureza radionucleídica expedidos por los fabricantes de ^{99}Mo cumplen estrictamente con los niveles requeridos.

- 6 - La pureza radioquímica de los eluidos de $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ también se encuentran en unos valores muy deseables siendo el valor medio del porcentaje de pureza radioquímica 98,5%.
- 7 - En cuanto al marcaje de radiofármacos y el control de distribución biológica del radiofármaco estudiado MDP - $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ los resultados obtenidos en todos los casos resultaron acordes con la normalidad.
- 8 - Los controles biológicos de esterilidad y ausencia de pirógenos fueron siempre favorables.
- 9 - Como conclusión final del estudio realizado podemos añadir que los generadores de $^{99\text{m}}\text{Tc O}_4^-$ estudiados cumplen con las especificaciones técnicas requeridas para este tipo de producto.

VI - BIBLIOGRAFIA

- 1.- Saha G. Fundamentals of Nuclear pharmacy 4; 51-63; (1979)
- 2.- Subramanian G, Mc. Afee J.G; A radioisotope generator of ^{113m}In - In. Int. J. Appl. Radiat. Isot 18; 215; (1967)
- 3.- Subramanian G, Mc. Afee J.G; Radioisotope generator. Tubis M, Wolf W. (Eds), Radiopharmacy 255; (1976)
- 4.- Yano Y, Anger H. O., A Gallium - 68 positron cow for medical use. J. Nucl. Med. 5, 485 (1964)
- 5.- Hillman M, Greene M.W, Bishop W.N, Richards P. Production of ^{87}Y and ^{87m}Sr generator. Int. J. Appl. Radiat. Isot 17, 9; (1966)
- 6.- Chilton H. M., Nuclear pharmacy. The ^{99}Mo - ^{99m}Tc radionuclide generator 7, 54-61.
- 7.- Hnatowich D.J., A review of radiopharmaceutical development with short - lived generator produced radionuclides other than ^{99m}Tc . Int. J. Appl. Rad. Isotop 28; 169 - 181, (1977)
- 8.- Tucker W. D., Greene M. W., Weiss A. J. and Murrenhoff A.P. BNL. 3746. American Nuclear Society Annual Meeting Los Angeles 1958 published in In. J. Appl. Radiat. Isot 33; 793-799; (1982)
- 9.- Mc. Intyre A.B., Paras P. and Grant R.C; J. Nucl. Med 21; 42; (1980)
- 10.- Richards P. Official transactions 5 th Nuclear Cong 7 th. Int. Electronic and Nuclear Symp; 225; (1960)
- 11.- Harper P.V., Lathrop K. and Richards P. J. Nucl. Med. 5; 382; (1964)
- 12.- Richards P. and Atkins H.L. Proc 7 th Annual Meeting Japanese Society Nuclear Medicine; 17 - 18; (1967)
Jpn. Nucl. Med 7; 165; (1968)

- 13.- Eckelman W.C. and Richards P. J. Nucl. Med 11, 761; (1970)
- 14.- Harper P. V., Andros G. and Lathrop K.A. Semiannual report to The Atomic Energy Commission. Ed Jacobson 18; 76-87; (1962)
- 15.- Harper P.V., Beck R., Charleston D. and Lathrop K.A. Nucleonics 22; 50; (1964)
- 16.- Atkins H. L., Richards P. and Schieffer L; Nucl. Appl 2, 27; (1966)
- 17.- Boyd R.E. Australian Atomic Energy Commission Radiochimica Acta 30; 123-145; (1982)
- 18.- Boyd R.E. Technetium - 99m generators, The available options. Int. J. Appl. Radiat. Isot 33; 801-809; (1982)
- 19.- Bauer and Werner P. Tc-generators, yield of 99m-Tc and ratio to inactive 99 Tc. J.Nucl. Med.7; 35-37; (1982)
- 20.- Levender C.M., Hollander J.M., Perlman I (Eds) Table of isotopes. Willey. New York; (1967)
- 21.- Finn R.D..Radionuclide generators for biomedical applications. 99m-Tc from 99 Mo; 71-91; (1983)
- 22.- Husák V. and Vleek J. Some remarks on 99 Mo - 99m-Tc generator Kinetics. Eur. J. Nucl. Med. 7 ; 331-332 (1982)
- 23.- Lamson M., Hotte C.E., Ice R.D. Practical generators Kinetics. J. Nucl. Med. Technol 4; 21-26; (1976)
- 24.- Hetherington E.L.R. Calculation of 99 Tc in generator produced 99m Tc. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 34; 1638 (1983)
- 25.- Chilton H.M. Nuclear pharmacy. The 99 Mo- 99m Tc radio-nuclide generator 7; 54-61

- 26.- Barnes R.K. and Boyd R.E. Some aspects of the chemistry of the molybdenum alumina system. I.A.E.A. -SR 131/38; (1986)
- 27.- Stumm W. Morgan J.J., Aquatic chemistry 2nd Edit. John Wiley and sons 627; (1981)
- 28.- Yopps J.A., Fuerstenan D.W. , J. Colloid Sci 19, (1964)
- 29.- Stumm W. Equilibrium concepts in Natural water systems. Advances in chemistry series. American chemical society 67; 133; (1967)
- 30.- Gerlit J.B. Proc. Int. Conf. Peaceful uses of Atomic Energy 7; 145; (1956)
- 31.- Perrier C. and Segré E. Nature 140; 193; (1937)
- 32.- Robson and Boyd R. E. Report of a study group Meeting on radioisotope production sponsored by the I A E A; 187-189; (1969)
- 33.- Boyd R.E. Australian Atomic Energy Commission Radiochimica Acta 30; 123-145; (1982)
- 34.- Pinajian J. J. Int. Appl. Radiat. Isot 17; 664; (1968)
- 35.- Meloni S. and Brandone A. Int. J. Appl. Radiat Isot; 19; 164; (1968)
- 36.- Maki Y. and Murakami Y. Nippon Kagaku Zasshi 1211; (1971)
- 37.- Verseley P. and Cifka J. I A E A -PL - 393/20 Vienna 71 (1971)
- 38.- Boyd K.E. Hetherington E.L.R. and Wood N.R. Australian Atomic Energy Commission Report AAEC/E 224; (1971)
- 39.- Abraskim S., Heller - Grossman V., Shafferman V. and Davis M.A. Int J. Appl Radiat. Isot 29; 395 (1978)
- 40.- Boyd R.E. Improvements to Technetium - 99m generators Australian Patent Application P.C. 1234; (1975)

- 41.- Charlton J.C., Lyons D. Technetium - 99m generators
Australian Patent 464043 B; (1975)
- 42.- Rhodes B.A., Croft B.Y., Basics of Radiopharmacy C.V.
Mosby Co. St. Louis 120; (1978)
- 43.- Boyd R.E., Mattews R.W. Performance aspects of Technetium-99m generators in radiopharmaceuticals. The proceedings held at The Australian National University. Canberra 98; 103; (1977)
- 44.- Boyd R.E., Mattews R.W. Technetium - 99m generators. Improvements to performance. V.S. patent 4; 206-358; (1978)
- 45.- Cifka J. and Veseley P. Radiochim Acta 16; 30; (1971)
- 46.- Boyd R.E., Hetherington E.L.R. and Moore P.W. Radiopharmaceuticals and labelled compounds (Conf. Proc. Tokyo 1984) I A E A; Vienna 79; (1985)
- 47.- Molinsky V. Int. J. Appl. Radiat. Isot 33, 811; (1982)
- 48.- Deutsch E., Heineman W.R., Zodda J.P., Gilbert T.W. and Craig C.W., Int. J. Appl. Radiat. Isot 33; 843; (1982)
- 49.- Boyd R.E. and Sorby P.J. Int J. Appl. Radiat. Isot 35; 993; (1984)
- 50.- Fallais C.h, Poulain F., Smal F., Baraldi G., Bievez P. Technetium - 99m generator, production versus quality I A E A - SR - 131/48 ; (1986)
- 51.- Sodium Pertechnetate (99m-Tc) injection (fission)
Farmacopea Europea 124; (1981)
- 52.- Sodium Pertechnetate (99m-Tc)injection United States Pharmacopea, official monographs 765 USP XXI
- 53.- Weinstein M.B., Smaak W.M. Technical difficulties in 99m-Tc labelling of erythrocytes. J. Nucl. Med 11; 41; (1970)

- 54.- Lin M.S., MacGregor R.D., Yukio Yano. Erythrocyte agglutination by ionic Al(III) in generator eluate. J. Nucl. Med. 12; 297; (1971)
- 55.- Chaudhuri T.K. The effect of Aluminium and pH on altered body distribution of ^{99m}Tc - EHDP. Int. J. Nucl. Med. Biol 3; 37; (1976)
- 56.- Chaudhuri T.K. Liver uptake of ^{99m}Tc - diphosphate. Radiology 119; 485; (1976)
- 57.- Shukla S.K., Manni G.B., Cipriani C. Effect of Aluminium impurities in the generator produced pertechnetate- ^{99m}Tc ion on thyroid scintigrams. Eur. J. Nucl. Med 2; 137; (1977)
- 58.- Samuels L.D., Hipple T.H.. A Safe rapid preparation method for ^{99m}Tc - sulfur colloid. J. Nucl. Med 11; 182;(1970)
- 59.- Haney T.A., Ascanio I., Gigliotti J.A., Gusmano E.A., Bruno G.A. Physical and biological properties of a ^{99m}Tc - sulfur colloid preparation containing disodium edetate. J. Nucl. Med 12; 64; (1971)
- 60.- Turco S., King R. E. Sterile dosage forms, their preparation and clinical application. Lea and Fibgu. Philadelphia 191; (1979)
- 61.- Weber M.M., Cragin M.D. and Vietyery W.K. J. Nucl. Med 12; 700; (1971)
- 62.- Vingerg N. and Kristensen K. Eur. J. Nucl. Med 1; 219; (1976)
- 63.- Finn R.D. Radionuclide generators for biomedical applications; 71-91; (1983)
- 64.- Shukla S.K. Ion Exchange paper chromatography of Tc(IV), Tc(V) and Tc(VII) in hydrochloric Acid. J. Chromatog 21; 92; (1966)
- 65.- Shen V., Hetzel K.R., Ice R.D. Radiochemical purity of radiopharmaceutical using Gelman Septrachrom (ITLC) Chromatography. Technical bulletin 32. Gelman Instrument Company (1975)

- 66.- Meinhold H., Herzberg B., Kaul A., Roedler H.D..
Radioactive impurities of nuclide generators and estimation of resulting absorbed dose in man. In Radiopharmaceutical and labelled compounds. Proceedings of The symposium on new developments in Radiopharmaceuticals and labelled compounds. Copenhagen 1973, STI / PUB / 344. Vol 1, 39-51; I A E A; Vienna; (1973)
- 67.- Finck R., Mattson S. Long lived radionuclide impurities in eluates from Molybdenum Technetium generators and the associated absorbed dose to the patient. In. J. Nucl. Med. Biol. 3; 89; (1976)
- 68.- Wood D.E., Bowen B.M. 95-Sr and 124-Sb in 99 Mo - 99m Tc J. Nucl. Med. 12; 307; (1971)
- 69.- Billinghamurst M. W., Hreczuch F.N. Contamination from 131 - I, 103 - Ru and 239 - Np in the eluate of 99Mo-99m Tc generators loaded with (n, γ) - produced 99 Mo. J. Nucl. Med 17; 840; (1976)
- 70.- Boyd R.E., Matthews R.W. Performance aspects of Technetium -99m generators in: Radiopharmaceuticals. The proceedings held at The Australian University. Canberra 98, 103; (1977)
- 71.- Sodd V.J., Fortman D.L. Analysis of the 89-Sr and 90-Sr content in eluates of fission produced 99-Mo-99m-Tc generators. Health physics 30; 179 ; (1976)
- 72.- Richards P., O'Brien M.J. Rapid determination of 99-Mo in separated 99m-Tc. J. Nucl. Med 10; 517; (1969)
- 73.- Wilkins H.B., Macey D.J. Gamma camera assay of Molybdenum breakthrough. Phys. Med. Biol 25; 141; (1980)
- 74.- Hetherington E.L.R., Wood N.R. Fortram program for the analysis of 99m-Tc and other gamma spectra in radioisotope quality control environment AAEC/E 319; (1974)
- 75.- Vinberg N. and Kristensen K. Comparative evaluation of 99m-Tc generators. The isotope pharmacy . Copenhagen Eur. J. Nucl. Med 1; 219; (1976)