

ALGUNS ASPECTOS SOBRE GERADORES E RADIOFÁRMACOS DE TECNÉCIO-99m E SEUS CONTROLES DE QUALIDADE*

Fabio Luiz Navarro Marques¹, Miriam Roseli Yoshie Okamoto², Carlos Alberto Buchpiguel³

Resumo Radiofármacos marcados com tecnécio-99m são os principais agentes para diagnósticos utilizados nas clínicas de medicina nuclear, em função de uma série de características físicas do radionuclídeo e pela praticidade dos radiofármacos serem preparados no local de uso, por meio de uma reação de complexação entre um agente complexante (fármaco) e o tecnécio-99m. Entretanto, durante esta reação podem ser geradas algumas impurezas que proporcionam a formação de produtos com baixa qualidade ou com características diferentes das desejadas. No presente trabalho serão apresentados alguns dos fatores que podem interferir na qualidade dos radiofármacos e os controles que podem ser utilizados para garantir sua qualidade.

Unitermos: Radiofármacos. Geradores. Tecnécio-99m. Controles de qualidade.

Abstract *Technetium-99m generators and radiopharmaceuticals and quality control tests. Technetium-99m labeled radiopharmaceuticals are currently the main diagnostic agents used in nuclear medicine. Radiopharmaceuticals are prepared locally through a reaction between a complexant agent (pharmaceutical) and technetium-99m. These reactions may generate impurities resulting into the production of radiopharmaceuticals with substandard quality or with different characteristics from those considered ideal. In this article we discuss some of the factors that may interfere with the preparation of radiopharmaceuticals and the quality control tests that can be used to ensure the quality of the agents.*

Key words: Radiopharmaceuticals. Generators. Technetium-99m. Quality controls.

INTRODUÇÃO

Os radiofármacos de tecnécio-99m (^{99m}Tc) tornaram-se, nos últimos 30 anos, importantes ferramentas para o diagnóstico de várias doenças ou disfunções de órgãos e sistemas que compõem o corpo humano. Atualmente, existem aproximadamente 30 desses compostos sendo utilizados em medicina nuclear^(1,2), gerando um volume de exames correspondente a 80% da rotina clínica de um serviço de medicina nuclear.

O elevado índice de utilização desses compostos é resultado das propriedades físicas e químicas ideais do radioisótopo, tais como: meia-vida física de 6,01 horas; decaimento por emissão de radiação gama pura, com fótons de 140 keV;

a praticidade da obtenção do radioisótopo a partir de um sistema gerador de molibdênio-99/tecnécio-99m (⁹⁹Mo/^{99m}Tc); a possibilidade do metal atingir vários estados de oxidação e de coordenação, dando origem a diferentes radiofármacos, a partir da simples reconstituição de conjuntos de reativos liofilizados (“kits”), conforme apresentado na Figura 1. Também, o baixo índice de reações adversas desses agentes⁽³⁾, quando comparado a outros agentes de contraste, favorecem sua ampla utilização.

No entanto, as reações de complexação do radioisótopo pelo fármaco podem não ser tão eficientes, em consequência da qualidade do eluato, dos componen-

tes dos “kits” ou dos procedimentos utilizados para as marcações. Nesses casos, a ineficiência nos processos pode dar origem a impurezas radioquímicas, como o próprio pertecnato (^{99m}TcO₄⁻), decorrente da sua não-redução; o óxido de tecnécio (TcO₂), também denominado de tecnécio hidrolisado e reduzido (TcHR), decorrente da redução e não-complexação do metal; e outras espécies reduzidas e complexadas com arranjos diferentes do desejado.

Devido aos possíveis problemas que podem ocorrer durante a preparação dos radiofármacos marcados com ^{99m}Tc, é importante que o próprio usuário seja capaz de certificar a qualidade do eluato do gerador e do produto marcado, ainda que caiba à indústria produtora a garantia da qualidade dos geradores de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc e dos “kits” para marcação.

FATORES QUE AFETAM A MARCAÇÃO E A BIODISTRIBUIÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS

O gerador e o eluato de ^{99m}TcO₄⁻

O gerador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc é um sistema composto por uma coluna cromatográfica empacotada com óxido de alumínio

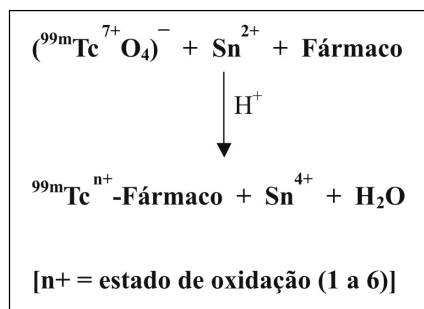


Figura 1. Esquema geral da reação de oxidação e complexação para obtenção dos radiofármacos de tecnécio-99m.

*Trabalho realizado no Centro de Medicina Nuclear (LIM-44) do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP.

1. Mestre em Ciências, Químico do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP.

2. Farmacêutica-Bioquímica do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP.

3. Professor Livre-Docente, Médico, Diretor do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP.

Endereço para correspondência: Dr. Fabio Luiz Navarro Marques, Centro de Medicina Nuclear, Departamento de Radiologia, FMUSP, Travessa Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n°, Cerqueira César, São Paulo, SP, 05403-010. E-mail: fabio.marques@hcnet.usp.br

Aceito para publicação em 8/6/2001.

(Al₂O₃), onde é depositado o molibdato (⁹⁹MoO₄²⁻), o qual decai a ^{99m}TcO₄⁻, conforme se vê na Figura 2.

Estas duas espécies apresentam diferentes afinidades pelo Al₂O₃, possibilitando que o ^{99m}TcO₄⁻, juntamente com seu isômero “não-radioativo” ou carreador (⁹⁹TcO₄⁻), sejam extraídos do gerador. No entanto, algumas vezes também são extraídos excessos de íons Al³⁺, ⁹⁹MoO₄²⁻ e compostos de tecnécio com outros estados de oxidação, que são considerados impurezas presentes no eluato e devem ser quantificados antes da utilização, para que sejam respeitados os limites descritos nas farmacopéias, conforme apresentado na Tabela 1.

Embora a determinação da eficiência de eluição, ou seja, a razão entre a atividade eluída e a atividade teórica esperada para um determinado horário não caracterize nenhuma das impurezas citadas anteriormente, rendimentos inferiores a 90% para geradores de leite seco podem indicar problemas no empacotamento da coluna, com conseqüente aumento nos índices de contaminação. Também, a determinação deste parâmetro pode ser utilizada para indicar o regime de eluição a ser seguido, pois a máxima atividade no

eluato é alcançada em diferentes tempos, em função do ^{99m}TcO₄⁻ remanescente na coluna^(6,7).

A determinação do ⁹⁹Mo, considerado uma impureza radionuclídica, é importante para prevenir a exposição desnecessária do paciente à radiação beta, proveniente do seu decaimento, podendo também prejudicar a qualidade das imagens em função da emissão de radiação gama, com energia de aproximadamente 740 keV. Nos casos de contaminação com índices acima do permitido, existe a possibilidade, pouco usual, de regenerar o eluato passando-o pela coluna de um gerador recém-eluído e que tenha apresentado resultado negativo para ⁹⁹Mo⁽⁸⁾. Do mesmo modo, a determinação de formas de ^{99m}Tc com outros estados de oxidação⁽⁹⁾, considerados impurezas radioquímicas, é importante, porque durante o processo de marcação dos radiofármacos podem dar origem a compostos com características biológicas diferentes daquelas desejadas.

A determinação da concentração de íons Al³⁺, ou pureza química, serve para prevenir o grande número de problemas com a qualidade dos radiofármacos associados à presença deste íon. As principais alterações são: floculação do ^{99m}Tc-enxofre coloidal, levando à retenção do produto nos capilares pulmonares; aglutinação dos ^{99m}Tc-eritrócitos⁽¹⁰⁾; formação de radiocolóide pela interação do íon Al³⁺ com os ^{99m}Tc-difosfonatos, permitindo a visibilização da atividade hepática e esplênica; aumento no tamanho das partículas do ^{99m}Tc-microagregado de albumina, com conseqüente aumento da concentração do produto nos pulmões⁽¹¹⁾; dissociação do complexo ^{99m}Tc-DTPA, aumentando a concentração de tecnécio livre e, portanto, subestimando a taxa da

filtração glomerular; e, ainda, a alteração da captação do ^{99m}TcO₄⁻ pela tireóide em concentrações de Al³⁺ superiores a 4 µg/ml. Nesses casos, constatada a alta concentração do íon no eluato, o gerador deve ser eluído seguidamente até a obtenção de solução dentro dos limites aceitáveis⁽¹⁰⁾. Também, a presença de altas concentrações do íon Al³⁺ no organismo, decorrentes de administrações de medicamentos, pode levar à mudança no comportamento dos radiofármacos, como já observado para o DTPA⁽¹²⁾.

Para o pH, embora as farmacopéias aceitem uma considerável faixa de valores, variando de 4,0 a 7,0, o que se observa, em geradores de diferentes procedências, é um valor médio de pH de 5,5. É provável que eluatos com valor de pH diferente deste possam alterar o pH de marcação dos “kits” e, por conseguinte, prejudicar a eficiência de marcação e a biodistribuição.

Estudos rotineiros com geradores de diferentes procedências⁽¹³⁻¹⁷⁾ têm demonstrado aumento na qualidade dos produtos, com aprovação de todas as unidades avaliadas recentemente. Contudo, o número de amostras é insignificante perto da demanda mundial de geradores, e os resultados não devem ser utilizados como parâmetro para a não-realização dos controles de qualidade.

Além dos aspectos mencionados anteriormente, existe uma característica no eluato de ^{99m}TcO₄⁻ que não faz parte dos controles de qualidade, mas interfere na qualidade dos radiofármacos. Esta característica é a atividade específica, a qual é definida como a relação entre a atividade da espécie radioativa (^{99m}TcO₄⁻) e a massa total da espécie (^{99m}TcO₄⁻ + ⁹⁹TcO₄⁻).

Para melhor entender a importância desta característica, deve-se pensar a atividade e a massa como número de átomos. Nessa circunstância, para geradores não eluídos há 24, 48 e 72 horas, a concentração total da espécie radioativa é de 28%, 14% e 7%, respectivamente. Assim, no uso de eluatos de geradores não eluídos há 72 horas existe grande possibilidade de ocorrerem marcações com baixa pureza radioquímica, por causa das reações concorrentes de oxidação e complexação com o isômero não-radioativo

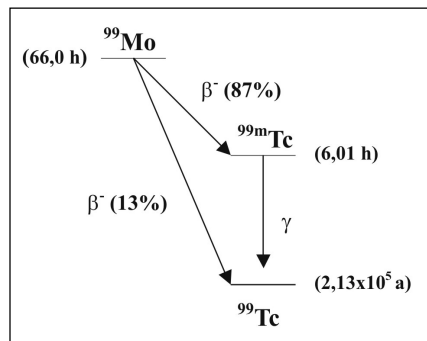


Figura 2. Diagrama do decaimento do ⁹⁹Mo a ^{99m}Tc.

Tabela 1 Limites estabelecidos pela farmacopéia americana (USP-XXIII) e pela farmacopéia européia (EP) quanto à qualidade do eluato do gerador de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc.

Parâmetro	USP-XXIII ⁽⁴⁾	EP ⁽⁵⁾
Eficiência de eluição	90%	90–110%
Pureza radionuclídica (⁹⁹ Mo)	0,15 µCi/mCi	1,0 µCi/mCi
Pureza radioquímica	95%	95%
Pureza química (Al ³⁺)	10 ppm	20 ppm
pH	4,0–7,0	4,0–8,0

USP, United States Pharmacopeia; EP, European Pharmacopoeia.

($^{99}\text{TcO}_4^-$), em detrimento da espécie radioativa ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), já que ambos possuem as mesmas propriedades químicas e este último está em uma concentração muito menor.

A importância da atividade específica na qualidade dos radiofármacos foi enfatizada em estudo realizado na Universidade de Iowa⁽¹⁸⁾, entre 1983 e 1985, onde foram realizados controles de qualidade em 3.775 marcações, das quais 20 (0,5%) foram rejeitadas, sendo que 18 referiam-se a agregados de albumina, os quais possuem baixa concentração de estanho e foram marcados com primeiro eluato dos geradores não eluídos a mais de 24 horas, ou então com eluatos que tinham decaído por mais de 12 horas. Em estudos recentes^(19,20) utilizando muitos dos novos radiofármacos disponíveis, como o HMPAO, o MAG_3 [®], anticorpos monoclonais, etc., todos com baixa concentração de estanho, a taxa de rejeição no controle de qualidade subiu para aproximadamente 7% das marcações.

Assim, é recomendável a eluição rotineira de todos os geradores, mesmo que seus eluatos não sejam utilizados. Esta eluição pode se dar em períodos de 24 horas ou em intervalos inferiores a este, em função das necessidades da rotina de trabalho nas clínicas⁽²¹⁾.

Os componentes dos “kits”

Com relação aos componentes dos “kits”, a qualidade dos radiofármacos de ^{99m}Tc está intimamente relacionada ao agente redutor, em especial o íon estano- Sn^{2+} , que tem a função de gerar os estados de oxidação reduzidos do ^{99m}Tc , com os quais vão ocorrer as ligações com os fármacos. Como a falta ou insuficiência do Sn^{2+} leva à obtenção de radiofármacos com baixa pureza radioquímica, durante a produção do “kit” é adicionado um excesso do íon, para compensar uma possível deterioração deste nesta etapa, ou durante o armazenamento dos “kits”^(22,23), como observado nos “kits” de difosfonatos^(24,25), DTPA⁽²⁶⁾ e ECD⁽²⁷⁾, e também para inibir a decomposição do produto marcado induzida pela radiação⁽²⁸⁾. Contudo, este excesso deve ser cuidadosamente adicionado, para permitir que a reação ocorra a bom termo, uma

vez que um grande excesso pode levar à formação do $\text{TcHR}^{(29)}$ ou de compostos com estrutura química diferente da desejada, como observado nas marcações do DMSA⁽³⁰⁾, ou, ainda, acelerar a decomposição do complexo, como ocorre com o ^{99m}Tc -HMPAO⁽³¹⁾.

Para assegurar a integridade da marcação, algumas vezes são utilizados agentes estabilizantes, mais especificamente o ácido ascórbico ou o ácido gentísico, que funcionam como seqüestradores de ânions ou radicais livres, espécies que atuam na decomposição do agente redutor⁽³²⁾. Entretanto, sua utilização também pode alterar a biodistribuição do radiofármaco, conforme foi verificado quando da utilização de ácido ascórbico para estabilizar “kits” de pirofostato e gluconato⁽³³⁾. Em outro estudo, comparando o uso de ácido ascórbico e ácido gentísico em “kit” de MDP⁽³⁴⁾, foi demonstrado que o ácido gentísico promove a formação de uma espécie com melhor relação tecido ósseo/partes moles, quando comparado ao uso do ácido ascórbico. Outros agentes estabilizantes além do ácido gentísico⁽³⁵⁾, tais como o etanol⁽³⁶⁾, o cloreto de cobalto⁽³⁷⁾ e o azul de metileno⁽³⁸⁾, têm sido utilizados para a estabilização do HMPAO por período de seis horas, sem alterar sua biodistribuição.

Outro fator importante no processo de marcação é o pH. Funcionando como um “guia” ou uma “chave” para as reações, o pH interfere significativamente na eficiência de marcação⁽³⁹⁻⁴³⁾, além de poder ocasionar a formação de complexo com estrutura química e comportamento biológico diferentes daqueles esperados, como o observado para o HMPAO⁽⁴⁴⁾ e para o “kit” de ^{99m}Tc -DMSA⁽⁴⁵⁾, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 Efeito do pH na biodistribuição do ^{99m}Tc -DMSA⁽⁴⁵⁾.

pH	Órgãos	
	Rins	Fígado
2,7	53,9 ± 3,1	3,3 ± 0,9
2,8	50,2 ± 2,7	3,8 ± 1,1
2,9	47,5 ± 2,9	3,1 ± 0,4
3,0	45,8 ± 1,8	4,2 ± 1,3
3,2	41,7 ± 2,3	4,1 ± 0,8
3,9	25,1 ± 1,4	12,9 ± 2,6

Outros fatores que podem alterar a qualidade dos radiofármacos são a pureza dos reagentes utilizados⁽⁴⁶⁾, a temperatura de armazenamento⁽⁴⁷⁾ e a qualidade do material de envase⁽⁴⁸⁾, como os tampões e frascos.

Os procedimentos de marcação

A terceira fonte de problemas na qualidade dos radiofármacos está relacionada aos procedimentos utilizados para o processo de sua marcação. Uma prática que ocorre com frequência em vários serviços de medicina nuclear do Brasil e de outros países^(49,50) é o fracionamento de “kits” liofilizados, ou seja, reconstituí-los em solução fisiológica sem a adição do radioisótopo, fracioná-los e guardá-los em “freezer” até o momento do uso. Esta é uma prática não recomendada, uma vez que altera as formulações originais dos “kits” e, após o fracionamento, dependendo das condições de estocagem, pode haver a degradação do agente redutor, diminuindo a eficiência de marcação⁽⁵¹⁻⁵⁷⁾. Contudo, existem algumas alternativas que podem ser aplicadas para minimizar os efeitos adversos. Para o fracionamento do Ceretec[®] em até cinco doses, por exemplo, é recomendado o uso de solução fisiológica purgada com nitrogênio e, antes da marcação, a adição extra de Sn^{2+} utilizando solução de um “kit” de pirofosfato reconstituído sem a adição do radioisótopo⁽⁵⁸⁾. Outra alternativa para este radiofármaco fracionado é a adição extra de Sn^{2+} , mais uma mistura de ácido gentísico e etanol, o que permite utilizar o produto por até sete horas após a marcação⁽⁵⁹⁾. Para o “kit” de Neurolite[®], cujo frasco contendo o produto liofilizado é reconstituído utilizando-se 3 ml de solução fisiológica, dos quais é utilizado apenas 1 ml para o processo de marcação, os 2 ml restantes podem ser fracionados em volumes de 0,5 ml e congelados por até quatro semanas⁽⁶⁰⁾. Novamente, embora esta seja uma prática não recomendada, as exigências para a sua realização são: que o procedimento seja executado por pessoal qualificado, em área com condições de manter a esterilidade do produto e, após cada preparação, sejam realizados os controles de qualidade dos produtos.

Outra prática comum nas clínicas de medicina nuclear é a utilização de atividades superiores àquelas especificadas pelo fabricante. Isto também é um risco ao processo de marcação, uma vez que, aumentando a atividade, aumenta-se também a quantidade do carreador (^{99}Tc) que irá participar no processo de quelação. Um caso bastante comum é a marcação do Cardiolite[®], para o qual o fabricante recomenda a utilização de atividade máxima de 5,55 GBq (150 mCi), mas tem-se conhecimento do uso de atividades de até 16,65 GBq (450 mCi), a partir da qual começa a ocorrer diminuição na eficiência de marcação do produto⁽⁶¹⁾. Isto é facilmente explicado considerando-se a estequiometria da reação de oxidação, que é de três íons de Sn^{2+} para cada íon de Tc^{7+} . Nos casos de máxima e de mínima concentrações de íons Sn^{2+} especificadas pelo fabricante, e considerando a quantidade total de tecnécio em função da atividade, temos as relações que estão apresentadas na Tabela 3. Observe-se que para a marcação com 18,50 GBq (500 mCi), o excesso de íons Sn^{2+} na situação concentração máxima é menor que o seu excesso quando da concentração mínima para marcações a 5,55 GBq (150 mCi), ou seja, pode ocorrer a falta de íons Sn^{2+} para a redução.

Tabela 3 Relação entre o número de moles de íons Sn^{2+} e Tc total no frasco de Cardiolite[®], em função das concentrações teóricas máxima e mínima do íon Sn^{2+} indicadas na bula do produto e da atividade de marcação para um gerador eluído previamente há 72 horas.

Atividade GBq (mCi)	Excesso de Sn^{2+}	
	Máximo	Mínimo
5,55 (150)	29,3	9,8
11,1 (300)	14,6	4,9
18,5 (500)	8,8	2,9
25,9 (700)	6,3	2,1
37,0 (1.000)	4,4	1,4

Deve-se também ter cuidado na limpeza das rolhas dos frascos dos radiofármacos, não utilizando álcool iodado, já que o iodo pode ser introduzido no frasco e, por ser um agente oxidante, pode reagir com os íons Sn^{2+} , diminuindo a eficiência de marcação do radiofármaco⁽⁶²⁾.

Outros fatores

Uma série de outros fatores, como efeitos de diluição⁽⁶³⁾, temperatura^(43,64,65), origem da solução fisiológica⁽⁶⁶⁾, falha no processo de marcação devido a erro humano⁽⁶⁷⁾, interações com outros medicamentos⁽⁶⁸⁾, efeito de equipamentos na estabilidade da marcação⁽⁶⁹⁾, podem levar a marcações inadequadas ou alteração na biodistribuição do produto.

OS CONTROLES DE QUALIDADE

Para garantir a qualidade do eluato de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ dos radiofármacos e, por conseguinte, dos exames de medicina nuclear, deve-se elaborar um programa de controle rotineiro das espécies envolvidas^(70,71). Para isso, existem vários procedimentos descritos em literaturas, como as farmacopéias^(4,5), as bulas dos medicamentos, ou os livros e revistas especializadas, os quais apresentam técnicas alternativas às duas primeiras fontes, com maior possibilidade de serem utilizadas nas clínicas de medicina nuclear⁽⁷²⁾.

O controle de qualidade do gerador de tecnécio

Para garantir a adequada realização do controle de qualidade do eluato do gerador, deve-se ter certeza que o calibrador de dose utilizado na determinação da eficiência de eluição e da pureza radionuclídica (^{99}Mo) esteja respondendo adequadamente à quantificação dos radioisótopos⁽⁷³⁾, uma vez que esta quantificação deve ser absoluta e não relativa, como ocorre na determinação da pureza radioquímica que é feita por medidas comparativas. A utilização de recursos da informática para processamento e registro dos dados dos controles realizados pode facilitar o trabalho diário⁽⁷⁴⁾.

Com o calibrador ajustado, a eficiência da eluição pode ser facilmente determinada, bastando corrigir adequadamente a atividade esperada, em função da atividade do ^{99}Mo , dos decaimentos do par $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ e do intervalo entre as eluições⁽⁶⁾. Esse valor é importante para permitir calcular o regime de eluição e a quantidade de carreador (^{99}Tc) presente no eluato⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Do mesmo modo, a pureza

da radionuclídica pode ser facilmente determinada, bastando inserir o frasco contendo o eluato em uma blindagem de chumbo de 6 mm⁽⁷⁸⁾ e determinar a atividade de ^{99}Mo existente, lembrando que o valor obtido na leitura representa a meta-de do valor total.

Para avaliar a pureza química existem vários métodos para a determinação quantitativa ou semiquantitativa do teor do íon Al^{3+} , sendo que a maioria faz uso da reação de complexação do íon por agentes quelantes específicos, os quais, no final, levam à formação de um composto colorido. Os agentes complexantes mais utilizados são a Eriocromocianina, para a determinação espectrofotométrica⁽⁷⁹⁾, a Alizarina-S⁽⁷⁸⁾, para a determinação por análise de gota em placa, e o Aluminon⁽⁷⁴⁾, para a determinação por análise de gota em papel. A reação com o Aluminon é bastante simples, bastando aplicar uma gota do eluato no papel impregnado com o reativo; a reação com a Alizarina-S requer a adição de uma série de reagentes para que se observe a reação; e para a utilização da Eriocromocianina é necessário o uso de um espectrofotômetro, que é um aparelho caro e pouco comum nas clínicas de medicina nuclear, mas que fornece resultados mais precisos que os outros dois métodos.

Os controles de qualidade dos radiofármacos

Simultaneamente ao controle de qualidade dos geradores, deve-se garantir a qualidade final dos radiofármacos. A principal técnica utilizada para esse fim é a cromatografia ascendente, em que uma amostra do produto é aplicada sobre um suporte (fase estacionária) e arrastada por um solvente (fase móvel).

Além dos sistemas apresentados nas farmacopéias e bulas dos produtos, vários estudos têm procurado apresentar alternativas quanto aos tipos de fases estacionária e móvel, de modo a permitir a realização dos testes de forma mais rápida, precisa e barata, como já publicado para os radiofármacos de primeira geração, dentre eles o ^{99m}Tc -MDP, o ^{99m}Tc -DTPA, o ^{99m}Tc -DMSA, etc.⁽⁸⁰⁻⁸⁴⁾, assim como para vários derivados de ^{99m}Tc -IDA⁽⁸⁵⁾, para compostos baseados em fosfato⁽⁸⁶⁾ e

para a determinação de colóide em radiofármacos que formam agregados, a exemplo do ^{99m}Tc -enxofre coloidal e dos ^{99m}Tc -agregados de albumina^(87,88). Sistemas alternativos aos oficiais também foram apresentados para os novos radiofármacos, como o uso da ITLC-SG⁽⁸⁹⁾, papel Whatman 3MM⁽⁹⁰⁾ e Whatman IMM⁽⁹¹⁾ para o ^{99m}Tc -MIBI; ITLC-SG para o ^{99m}Tc -MAG₃⁽⁹²⁾; papel Whatman 3MM para o ^{99m}Tc -ECD⁽⁹³⁾; ITLC-SG para o ^{99m}Tc -tetrofosmin⁽⁹⁴⁾.

Contudo, alguns cuidados devem ser tomados, de modo a se evitar ocorrências de artefatos no desenvolvimento da cromatografia, como os observados quando amostras foram aplicadas nas fases estacionárias, deixadas secar e depois desenvolvidas com a fase móvel^(95,96).

Uma outra técnica que tem sido bastante utilizada é a extração por meio de solvente, em que os radiofármacos lipofílicos como o ECD⁽⁹⁷⁾, o HMPAO⁽⁹⁸⁾ e o MIBI⁽⁸⁹⁾ são extraídos da fase aquosa por solventes lipofílicos, como o acetato de etila ou o clorofórmio. Esta técnica, além da praticidade e rapidez, permite que a determinação da atividade nas fases líquidas seja realizada em um calibrador de dose.

Outras técnicas de controle de qualidade utilizadas com menor frequência são a cromatografia de permeação em gel e a eletroforese em papel⁽⁹⁹⁾. No caso da cromatografia de permeação em gel, a técnica é aplicada no controle de radiofármacos como os derivados de ^{99m}Tc -IDA, ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -MDP, entre outros, com a vantagem de a determinação da atividade na coluna poder ser realizada utilizando-se uma gama-câmara⁽¹⁰⁰⁾. Contudo, o tipo de solvente e os fatores de diluição exercem papel fundamental na apresentação dos resultados, podendo não permitir a separação⁽¹⁰¹⁾ do $^{99m}\text{TcO}_4^-$, ou, ainda, aumentando a concentração da espécie TcHR⁽¹⁰²⁾. O uso da eletroforese é um recurso interessante, principalmente para separar diferentes tipos de complexos de um mesmo produto, como no caso do ^{99m}Tc -DMSA, em que foram determinados dois compostos, um neutro e outro aniônico⁽¹⁰³⁾, ou para o HMPAO, no qual, em função do pH, podem ser formados diferentes compostos⁽⁴⁴⁾.

CONCLUSÃO

Apesar da aparente simplicidade com que os radiofármacos de tecnécio são obtidos, ou seja, mediante simples adição de solução de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ao “kit” liofilizado, reações químicas bastante complexas ocorrem entre as espécies reativas, existindo inúmeros fatores que podem interferir no desenvolvimento adequado dessas reações.

Cabe aos profissionais envolvidos com a medicina nuclear conhecer os aspectos relacionados com a preparação e manipulação dos radiofármacos e implantar um programa de controle de qualidade, utilizando as várias técnicas apresentadas na literatura, para identificar e corrigir eventuais problemas, ou mesmo evitá-los. Também, esses profissionais devem ter em mente que o custo operacional da remarcação de um exame pode ser superior à realização de mais de uma centena de controles de qualidade⁽¹⁸⁾.

REFERÊNCIAS

- Dewanjee MK. The chemistry of ^{99m}Tc -labeled radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med* 1990;20:5–27.
- Jurrisson S, Berning D, Jia W, Ma D. Coordination compounds in nuclear medicine. *Chem Rev* 1993;93:1137–56.
- Hesslewood SR, Keeling DH. Frequency of adverse reactions to radiopharmaceuticals in Europe. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1179–82.
- United States Pharmacopeia. The United States Pharmacopeia, 23rd rev., and The National Formulary, 18th ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 1994.
- European Pharmacopoeia. 3rd ed. Strasbourg: Council of Europe, 1997. (European Treaty Series n. 50).
- Husák V, Vlcek J. Some remarks on ^{99m}Mo - ^{99m}Tc generator kinetics. *Eur J Nucl Med* 1982;7:331–2.
- Moore PW. Technetium-99 in generator systems. *J Nucl Med* 1984;25:499–502.
- Lo HH, Berke RA, Potsaid MS. A simple method of correcting ^{99m}Mo breakthrough from a ^{99m}Tc - ^{99m}Mo generator. *Radiology* 1969;93:1198–9.
- Cifka J. Lower-oxidation-state ^{99m}Tc in the generator product – its determination and occurrence. *Int J Appl Radiat Isot* 1982;33:849–55.
- Lin MS, MacGregor-Jr RD, Yano Y. Ionic aluminum (III) in generator eluate as an erythrocyte-agglutinating agent. *J Nucl Med* 1971;12:297–9.
- Chia HL, De Schrijver M. Modified *in vivo* behaviour of ^{99m}Tc -labelled liver-spleen preparations due to ^{99m}Mo / ^{99m}Tc -generator eluate impurities. *Eur J Nucl Med* 1983;8:450–3.
- Specht HD, Belsey R, Hanada J. Aluminemic disturbance of technetium-99m DTPA renal function measurement. *J Nucl Med* 1987;28:383–6.
- Webber MM, Cragin MD, Victory WK. Aluminum

- content in eluents from commercial technetium generators. *J Nucl Med* 1971;12:700.
- Vinberg N, Kristensen K. Fission Mo-99/Tc-99m generators – a study of their performance and quality. *Eur J Nucl Med* 1980;5:435–8.
- Holland ME, Deutsch E, Heineman WR. Studies on commercially available ^{99m}Mo / ^{99m}Tc radionuclide generators-II. Operating characteristics and behavior of ^{99m}Mo / ^{99m}Tc generators. *Appl Radiat Isot* 1986;37:173–80.
- Hammermaier A, Reich E, Bögl W. Chemical, radiochemical, and radionuclide purity of eluates from different commercial fission ^{99m}Mo / ^{99m}Tc generators. *Eur J Nucl Med* 1986;12:41–6.
- Marengo M, Aprile C, Bagnara C, *et al.* Quality control of ^{99m}Mo / ^{99m}Tc generators: results of a survey of the Radiopharmacy Working Group of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN). *Nucl Med Commun* 1999;20:1077–84.
- Ponto JA, Ponto LL. Cost-effectiveness of routine radiochemical quality assurance testing of technetium Tc-99m radiopharmaceuticals. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:1218–22.
- Decristoforo C, Chen F, Riccabona G. [Quality control of radiopharmaceuticals from the clinical aspect – a necessity]? *Nuklearmedizin* 1993;32:144–8. German.
- Decristoforo C, Chen F, Stöger A, Riccabona G. Failure of labelling of anti-granulocyte antibody. *Eur J Nucl Med* 1993;20:565–6.
- Murphy CA. Generator ^{99m}Mo - ^{99m}Tc . In: Murphy CA, ed. *El tecnecio en la medicina nuclear*. México: Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear, 1989:277–90.
- McBride MHD, Shaw SM, Kessler WV. Deterioration of stannous ion in radiopharmaceutical kits during storage. *Am J Hosp Pharm* 1979;36:1370–2.
- Chervu LR, Vallabhajosyula B, Mani J, Chun SB, Blaufox MD. Stannous ion quantitation in ^{99m}Tc -radiopharmaceutical kits. *Eur J Nucl Med* 1982;7:291–3.
- Yano Y, McRae J, Van Dyke DC, Anger HO. Technetium-99m-labeled stannous ethane-1-hydroxy-1 I-diphosphonate: a new bone scanning agent. *J Nucl Med* 1973;14:73–8.
- Kroesbergen J, Wortelboer MR, Rijnsent A, Gelsma WJ, de Ligny CL. ^{99m}Tc bone scanning agents-V. Influence of experimental conditions on the labeling efficiency and gel chromatography of ^{99m}Tc (Sn) HMDP. *Int J Rad Appl Instrum B* 1987;14:37–41.
- Colombetti LG, Barnes WE. Effect of chemical and radiochemical impurities from eluents on ^{99m}Tc -labeling efficiency. *Nuklearmedizin* 1977;16:271–4.
- Afshan A, Jehangir M, Ashraf M, Waqar A, Chio-tellis E. Formulation of a single-component kit for the preparation of technetium-99m labelled ethyl cysteinate dimer: biological and clinical evaluation. *Eur J Nucl Med* 1994;21:991–5.
- Billinghurst MW, Rempel S, Westendorf BA. Radiation decomposition of technetium-99m radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1979;20:138–43.
- Zimmer AM, Pavel DG. Experimental investigations of the possible cause of liver appearance during bone scanning. *Radiology* 1978;126:813–6.
- Ikeda I, Inoue O, Kurata K. Preparation of various Tc-99m dimercaptosuccinate complexes and their evaluation as radiotracers. *J Nucl Med* 1977;18:1222–9.

31. Hung JC, Corlija M, Volkert WA, Holmes RA. Kinetic analysis of technetium-99m d,l-HM-PAO decomposition in aqueous media. *J Nucl Med* 1988;29:1568–76.
32. Berger R. Radical scavengers and the stability of ^{99m}Tc-radiopharmaceuticals. *Int J Appl Radiat Isot* 1982;33:1341–4.
33. Malja S. Characteristics and properties of some Albanian ^{99m}Tc-kits. *J Radioanal Nucl Chem, Letters* 1996;214:187–97.
34. Handeland A, Lindegaard MW, Heggli D-E. Biodistribution of anionic separated MDP complexes from different MDP preparations. *Eur J Nucl Med* 1989;15:609–11.
35. Hung JC, Volkert WA, Holmes RA. Stabilization of technetium-99m-D, L-hexamethylpropylene-amine oxime (^{99m}Tc-D, L-HMPAO) using gentisic acid. *Nucl Med Biol* 1989;16:675–80.
36. Billingham MW, Abrams DN, Lawson MS. Stabilization of [^{99m}Tc] HMPAO-1. Ethanolic preparation. *Int J Rad Appl Instrum [A]* 1991;42:607–12.
37. Mang'era KO, Vanbilloen HP, Schiepers CW, Verbruggen AM. Stabilisation of high-activity ^{99m}Tc-d, l-HMPAO preparations with cobalt chloride and their biological behaviour. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1163–72.
38. Barthel H, Kampfer I, Seese A, *et al.* Improvement of brain SPECT by stabilization of Tc-99m-HMPAO with methylene blue or cobalt chloride. Comparison with Tc-99m-ECD. *Nuklearmedizin* 1999;38:80–4.
39. Billingham MW, Abrams DN, Lawson MS. Chemical aspects of labeling sucralfate with ^{99m}TcO₄⁻. *J Nucl Med* 1989;30:523–30.
40. Hirano T, Tomiyoshi K, Zhang YJ, Ishida T, Inoue T, Endo K. Preparation and clinical evaluation of technetium-99m dimercaptosuccinic acid for tumour scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1994;21:82–5.
41. Bormans G, Cleynhens B, Adriaens P, Vanbilloen H, De Roo M, Verbruggen A. Investigation of the labelling characteristics of ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine. *Nucl Med Biol* 1995;22:339–49.
42. Reyes-Herrera L, Ferro-Flores G, Lezama-Carrasco J, Gonzales-Zavala MA, Ureña-Núñez F, Avila-Ramirez E. An alkaline kit formulation to obtain [^{99m}Tc] MAG₃ in high radiochemical yields. *J Radioanal Nucl Chem, Letters* 1995;199:507–16.
43. Hnatowich DJ, Chang F, Lei K, Qu T, Ruszkowski M. The influence of temperature and alkaline pH on the labeling of free and conjugated MAG₃ with technetium-99m. *Appl Radiat Isot* 1997;48:587–94.
44. Lo J-M, Lin K-S. Chemical characteristics of ^{99m}Tc-labeled amine oximes. *Appl Radiat Isot* 1993;44:1139–46.
45. Jovanovic V. Standardization of quality control methods for ^{99m}Tc radiopharmaceuticals. *J Radioanal Nucl Chem, Letters* 1987;117:23–34.
46. Sharp PF, Smith FW, Gemmill HG, *et al.* Technetium-99m HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: human volunteer studies. *J Nucl Med* 1986;27:171–7.
47. Moretti JL, Rapin JR, Saccavini JC, Lageron A, Poncin ML, Bardy A. 2,3-Dimercaptosuccinic-acid chelates – I. Structure and pharmacokinetic studies. *Int J Nucl Med Biol* 1984;11:270–4.
48. Petry NA, Shaw SM, Kessler WV, Born GS, Belcastro PF. Effect of rubber closures on the stability of stannous ion in reagent kits for radiopharmaceuticals. *J Parenter Drug Assoc* 1979;33:283–6.
49. Lazarus C, Palmer AM, Hesslewood SR. Radiopharmaceutical kit modification. *Nucl Med Commun* 1998;19:613–4.
50. Millar AM. Radiopharmaceutical kit modification. *Nucl Med Commun* 1999;20:105–6.
51. Piera C, Pavia A, Bassa P, Garcia J. Preparation of [^{99m}Tc]-HM-PAO. *J Nucl Med* 1990;31:127–8.
52. Ballinger J. Preparation of technetium-99m-HMPAO. *J Nucl Med* 1990;31:1892.
53. Lerthirunwong C, Cheng KT, Hladik-III WB. A study of the concept of non-radioactive unit-dosed reagent kits [cold unit doses (CUDs)] as an efficient and cost-saving method for ^{99m}Tc radiopharmaceutical preparation. *Int J Rad Appl Instrum B* 1992;19:727–35.
54. Fleming WK, Jay M, Ryo UY. Reconstitution and fractionation of radiopharmaceutical kits. *J Nucl Med* 1992;33:1915.
55. Cheng KT, Spicer KM, Deshpande RV. Preparation and storage of single-dose portions of exametazime: effects on radiochemical purity after labeling. *Am J Hosp Pharm* 1992;49:1950–4.
56. Decristoforo C, Riccabona G. Problems with fractionated cold kits. *J Nucl Med* 1996;37:1912–3.
57. Kumar V. Fractionated cold-kits: address the critical issues to obviate problems. *J Nucl Med* 1997;38:1664.
58. Baker RJ. Preparation and properties of ^{99m}Tc^m-exametazime using stannous ion augmentation of fractionated cold kits. *Nucl Med Commun* 1999;20:287–93.
59. Solanki C, Wraight EP, Barber RW, Sampson CB. Seven-hour stabilization of ^{99m}Tc^m-exametazime (HMPAO) for cerebral perfusion. *Nucl Med Commun* 1998;19:567–72.
60. Verbeke K, Boonen C, Verbruggen A. Usefulness of residual fractions of L,L-ethylcysteinate dimer (NeuroLite®) for the preparation of ^{99m}Tc^m-L,L-ethylcysteinate dimer. *Nucl Med Commun* 1997;18:535–9.
61. Hung JC, Herold TJ, Gibbons RJ. Optimal conditions of ^{99m}Tc eluate for the radiolabeling of ^{99m}Tc-sestamibi. *Nucl Med Biol* 1996;23:599–603.
62. Hung JC, Ponto JA, Hammes RJ. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. *Semin Nucl Med* 1996;26:208–55.
63. Hung JC. Comparison of technetium-99m MAG₃ kit formulations in Europe and the USA. *Eur J Nucl Med* 1992;19:990–2.
64. Sachdev SS, Ramamoorthy N, Nayak UN, *et al.* Preparation and evaluation of ^{99m}Tc-t-butylisonitrile (^{99m}Tc-TBI) for myocardial imaging: a kit for hospital radiopharmacy. *Int J Rad Appl Instrum B* 1990;17:543–52.
65. Hung JC, Chowdhury S, Redfern MG, Mahoney DW. Rapid preparation method for technetium-99m bicisate. *Eur J Nucl Med* 1997;24:655–9.
66. Millar AM, O'Brien LM. Preparation of ^{99m}Tc^m-MAG₃: no confirmation that sodium chloride injections from plastic containers affect radiochemical purity. *Nucl Med Commun* 1998;19:475–7.
67. Lecklitner ML, Benedetto AR, Straw JD. Failure of quality control to detect errors in the preparation of technetium-99m disofenin (DISIDA). *Clin Nucl Med* 1985;10:468–74.
68. Hesslewood S, Leung E. Drug interactions with radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1994;21:348–56.
69. Waldman DL, Weber DA, Oberdorster G, *et al.* Chemical breakdown of technetium-99m DTPA during nebulization. *J Nucl Med* 1987;28:378–82.
70. Kawada TK, Tubis M, Ebenkamp T, Wolf W. Review of nuclear pharmacy practice in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1982;39:266–74.
71. Ramírez de Arellano I, Piera C, Pavia J, Setoain J. Experiences in setting up the first centralized radiopharmacy in Spain. *Nucl Med Commun* 1999;20:279–85.
72. Hung JC, Budde PA, Wilson ME. Testing the radiochemical purity of technetium Tc-99m-labeled radiopharmaceuticals. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:310–3.
73. Williams CC, Kereiakes JG, Grossman LW. The accuracy of ^{99m}Molybdenum assays in ^{99m}Technetium solutions. *Radiology* 1981;138:445–8.
74. Hoory S, Bandyopadhyay D, Vaugeois J-C, Levy LM. Impurities in generator eluates and radiopharmaceuticals: a computerized quality assurance approach. *Health Phys* 1986;50:843–8.
75. Bauer R, Pabst H-W. Tc-generators – yield of ^{99m}Tc and ratio to “inactive” ^{99m}Tc. *Eur J Nucl Med* 1982;7:35–6.
76. Bonnyman J. Effect of milking efficiency on ^{99m}Tc content of ^{99m}Tc derived from ^{99m}Tc generators. *Int J Appl Radiat Isot* 1983;34:901–6.
77. Moore PW. Technetium-99 in generator systems. *J Nucl Med* 1984;25:499–502.
78. Mitta AEA, Robles AM. *Generador de ^{99m}Mo-^{99m}Tc. In: Mitta AEA, Robles AM, eds. Manual de control de calidad de radiofarmacos. Montevideo: ALASBIMN, 1986:17–30.*
79. Van der Walt TN, Fourie PJ. Rapid and sensitive method for the determination of aluminium in ^{99m}Mo-^{99m}Tc generators eluates. *Appl Radiat Isot* 1987;38:74–6.
80. Zimmer AM, Pavel DG. Rapid miniaturized chromatographic quality-control procedures for Tc-99m radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1977;18:1230–3.
81. Van Gansbeke B, Jeghers O, Ermans AM. Comparative study of quality control procedures for ^{99m}Tc radiopharmaceuticals. *J Radioanal Nucl Chem, Articles* 1985;92:323–32.
82. Sanada S, Ando A, Ando I, Hiraki T, Hisada K. A single-strip mini-paper chromatographic method for rapid purity-control of ^{99m}Tc-labeled radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1986;12:390–3.
83. Zucchini GL, Marinelli M, Pozzato R, Garuti P. Comparison of different chromatographic quality-control procedures to determine the radiochemical purity of common ^{99m}Tc-diagnostic agents. *Int J Rad Appl Instrum [A]* 1987;38:283–8.
84. Mallol J, Bonino C. Comparison of radiochemical purity control methods for ^{99m}Tc^m radiopharmaceuticals used in hospital radiopharmacies. *Nucl Med Commun* 1997;18:419–22.
85. Zimmer AM, Majewski W, Spies SM. Rapid miniaturized chromatography for Tc-99m IDA agents: comparison with gel chromatography. *Eur J Nucl Med* 1982;7:88–91.
86. Owunwanne A, Weber DA, O'Mara RE. Factors influencing paper chromatographic analysis of technetium-99m phosphorus compounds: concise communication. *J Nucl Med* 1978;19:534–7.
87. Belkas EP, Archimandritis S. Quality control of colloid and particulate ^{99m}Tc-labeled radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1979;4:375–7.
88. Ercan MT. Rapid determination of hydrolyzed-reduced technetium-99m in particulate radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot* 1992;43:1175–7.

89. Proulx A, Ballinger JR, Gulenchyn KY. Routine determination of radiochemical purity of ^{99m}Tc -MIBI. *Int J Rad Appl Instrum [A]* 1989;40:95–7.
90. Patel M, Sadek S, Jahan S, Owunwanne A. A miniaturized rapid paper chromatographic procedure for quality control of technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1416–9.
91. Pandey PM, Sachdev SS, Ramamoorthy N, *et al.* Formulation and evaluation of a two-components lyophilized kit for Tc-sestamibi: transchelation preparation of Tc-99m-sestamibi. *Nucl Med Biol* 1997;24:697–700.
92. Chen F, Decristoforo C, Rohrbacher B, Riccabona G. A simple two-strip method to determine the radiochemical purity of technetium-99m mercaptoacetyltriglycine. *Eur J Nucl Med* 1993;20:334–8.
93. Amin KC, Saha GB, Go RT. A rapid chromatographic method for quality control of technetium-99m-bicisate. *J Nucl Med Technol* 1997;25:49–51.
94. Gomez JL, Vega F, Penafiel A, *et al.* Un método alternativo para determinar la pureza radioquímica de las preparaciones de ^{99m}Tc -tetrofosmina. *Rev Esp Med Nucl* 1999;18:94–8.
95. Mallot J. Analytical artifacts in quality control of ^{99m}Tc -radiopharmaceutical. *Nucl Med Biol* 1990;6:609–11.
96. Graham D, Millar AM. Artifacts in the thin-layer chromatographic analysis of ^{99m}Tc -tetrofosmin injections. *Nucl Med Commun* 1999;20:439–44.
97. Mitta AEA, Suarez AHF, Troparevsky MLP. Tc-99m.L.L-ECD. *In: Mitta AEA, Suarez AHF, Troparevsky MLP. Anexo del manual de control de calidad de radiofarmacos. Buenos Aires: ALASBIMN, 1992:4.*
98. Ballinger JR, Reid RH, Gulenchyn KY. Radiochemical purity of [^{99m}Tc] HM-PAO. *J Nucl Med* 1988;29:572–3.
99. Pauwels EKJ, Feitsma RIJ. Radiochemical quality control of ^{99m}Tc -labeled radiopharmaceuticals. Some daily practice guidelines. *Eur J Nucl Med* 1977;2:97–103.
100. Darte L, Persson BRR. Quality control of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals. Evaluation of GCS minicolumns in routine clinical work with scintillation cameras. *Eur J Nucl Med* 1980;5:521–7.
101. Jovanovic V, Maksin T, Rastovac M, Bzenic J. Comparative quality control of ^{99m}Tc -pyrophosphate and ^{99m}Tc -diphosphonate radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1983;8:179–82.
102. Vucina JL. Comparative quality control of some bone-seeking ^{99m}Tc radiopharmaceuticals by gel chromatography. *J Radioanal Nucl Chem, Letters* 1995;200:291–8.
103. Jovanovic V, Maksin T, Konstantinovska D, Zmbova B, Cvoric J. Radiochemical quality control of ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceuticals. *J Radioanal Chem* 1980;59:239–43.