

Estabilidad de la ^{99m}Tc -tetrofosmina en función de envase, tiempo y temperatura de incubación

*The influence of storage vessel, incubation time and temperature
on the stability of ^{99m}Tc -tetrofosmin*

PÉREZ J, VADILLO J, PASTOR P, CASTILLO J, MELGAREJO M, BLASCO R.

Red de Unidades de Radiofarmacia de General Electric Healthcare. General Electric Healthcare
Edificio EXPO. C/ Inca Gracilaso, s/n. 41092 SEVILLA. Tf: 954.48.82.37
Correo Electrónico: rafael.blasco@ge.com

RESUMEN

Observar si el almacenamiento de la ^{99m}Tc -tetrofosmina durante el tiempo indicado por el fabricante de estabilidad del radiofármaco, 12 horas, a diferentes temperaturas (18-25° C o T^a ambiente, 32° C y 4-8° C), podría influir en la PRQ del radiofármaco y en su estabilidad, ya sea en los mismos viales del equipo reactivo como en jeringas. Del mismo modo, estudiar si la incubación requerida para la preparación del radiofármaco (20 min) va a afectar a la PRQ de la dosis si ésta ha sido cargada antes o después de ese tiempo. **Material y Métodos:** Los 40 viales de la fosfina se marcaron siguiendo las indicaciones del fabricante. Se estudiaron 3 condiciones de almacenamiento en función de la temperatura en la que mantuviéramos el radiofármaco, para estudiar las condiciones ambientales extremas en las que se puede encontrar una dosis del fármaco. **Resultados:** Los valores medios de la PRQ (%) cuando el radiofármaco se incubaba en vial o en jeringa fueron de 95,79±2,32 y 96,16±2,32 respectivamente, no observándose diferencias en los valores. La estabilidad del radiofármaco a distintas temperaturas, y a diferentes tiempos fueron superiores al 90% en todos los casos. **Conclusiones:** El complejo ^{99m}Tc -tetrofosmina es estable durante 12 horas tanto si la incubación se realiza en el vial original del equipo reactivo como si se realiza en jeringa de insulina con aguja. El radiofármaco es estable durante 12 horas a diferentes temperaturas de almacenamiento.

PALABRAS CLAVE: ^{99m}Tc -tetrofosmina. Pureza radioquímica. Temperatura. Fosfinas.

ABSTRACT

Aim: To determine the stability and radio chemical purity (RCP) of ^{99m}Tc -tetrofosmin kept for different time intervals of up to 12 hours, the maximum recommended by the manufacturers, at different temperatures (18-25° C or room temperature, 32°C & 2-8°C), in both reactive equipment vials or in syringes, and to determine whether shorter or longer incubation times, other than the recommended 20 minute period, could affect the RCP of doses of the radiopharmaceutical. **Materials and Methods:** 40 vials of phosphine were labelled in accordance with manufacturer's recommendations. Three different storage temperature conditions were studied, in order to determine how possible extremes may affect dosages of the drug. **Results:** The average RCP percentages of the radiopharmaceutical incubated in vials and syringes were 95.79±2.32 & 96.16±2.32 respectively, with no significant differences observed. Stability at different temperatures and different time intervals was over 90% in all cases. **Conclusions:** The ^{99m}Tc -tetrofosmin complex remains stable for 12 hours, whether it is incubated in the original reactive equipment or within insulin syringes with needle. Additionally, the radiopharmaceutical also remained stable at the different studied storage temperatures and at all time intervals for up to 12 hours.

KEY WORDS: ^{99m}Tc -tetrofosmin. Radio Chemical Purity (RCP). Temperature. Phosphines.

Fecha de recepción: 21-04-2006

Fecha aceptación: 04-10-2007

INTRODUCCIÓN

Los complejos de fosfinas han sido clásicamente utilizados como radiofármacos por su especial aplicación para la realización de estudios diagnósticos de perfusión miocárdica¹.

Las fosfinas presentan un carácter nucleofílico, así como una gran reactividad, siendo mayor en las fosfinas terciarias que en las secundarias y la de éstas mayor que en las fosfinas primarias. Resultan adecuadas para la formación de complejos con metales, con los que establecen enlaces covalentes coordinados como los formados con el ^{99m}Tc¹.

De todas, la más empleada actualmente es la ^{99m}Tc-tetrofosmina ([^{99m}Tc(tetrofosmina)₂O₂]⁺, donde la tetrofosmina es el 1,2-bis[bis(2-etoxietil)fosfino]etano) es un complejo catiónico, lipofílico, desarrollado como agente para la imagen mediante SPECT de la perfusión miocárdica en estudios de Medicina Nuclear².

La formulación farmacéutica como kit frío liofilizado, permite que el complejo se forme rápidamente a temperatura de ambiente³. En el prospecto del equipo reactivo⁴, su conservación después del proceso de marcaje con pertecnetato sódico (^{99m}TcO₄⁻), recogido a partir de un Generador de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc, debe ser a una temperatura de 2-8° C, pudiéndolo usar durante las 12 horas siguientes a su preparación.

La ^{99m}Tc-tetrofosmina se utiliza normalmente durante la jornada laboral en Centros de producción de radiofármacos tanto descentralizados como centralizados⁵. Estos últimos, debido a su preparación y logística, suministran dichos compuestos en forma de monodosis a varios centros hospitalarios, y requieren de una preparación anticipada de los radiofármacos, pudiendo existir un intervalo de tiempo largo desde la preparación a la administración. Así mismo, el transporte puede realizarse a diferentes temperaturas (entre otras razones a las condiciones atmosféricas) a las que se encuentre almacenada dicha dosis. Se debe, por tanto, disminuir el tiempo de preparación, control y suministro de monodosis en dichos centros de producción, sobre todo centralizados⁵, manteniendo la estabilidad del radiofármaco, que su pureza radioquímica (PRQ) sea la adecuada para la administración al paciente, y la adquisición de las imágenes mediante técnicas tomográficas.

El objeto de este estudio es observar si el almacenamiento de la ^{99m}Tc-tetrofosmina durante

INTRODUCTION

Traditionally, phosphine complexes have been used as radiopharmaceuticals in myocardial perfusion studies¹, due to their diagnostic utility.

Phosphines are nucleophilic by nature and present a high degree of reactivity. Tertiary phosphines are the most reactive species followed by the secondary variety, while primary species are the least reactive of the three. They are appropriate for the formation of metal complexes, with which coordinated covalent bonds are established, such as those formed with ^{99m}Tc¹.

The most commonly used at present is the ^{99m}Tc-tetrofosmin ([^{99m}Tc(tetrofosmin)₂O₂]⁺, in which the tetrofosmin 1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphine]ethane) is a cationic and lipophilic complex, developed as a myocardial perfusion imaging agent using SPECT, in nuclear medicine studies².

The pharmaceutical formulation, in the form of a cold lyophilised kit, enables the complex to be rapidly formulated at room temperature³. The prospectus for the reactive equipment⁴, states that conservation after labelling with sodium pertechnetate (^{99m}TcO₄⁻), collected from a ⁹⁹Mo/^{99m}Tc Generator, should be carried out at a temperature of 2-8°C, and may be used within a period of up to 12 hours.

^{99m}Tc-tetrofosmin is usually used within the hours of a normal working day at centralised or de-centralised radiopharmaceutical production centres⁵. Centralised production centres, may supply such compounds in single dosage form to numerous hospitals. In consequence of the need to prepare such doses in advance, a long period of time between preparation and administration may occur. During transportation, dosages may be subjected to different temperatures (due to atmospheric conditions among other factors). When preparation occurs at centralised production centres⁵, there is a need to reduce preparation times and to control supply processes to ensure that single doses of the radiopharmaceutical are administered to the patient under sufficient conditions of stability and RCP, with the guarantee that good images through tomographic techniques may be obtained.

The aim of this study was to determine if stability and radio chemical purity (RCP) of ^{99m}Tc-tetrofosmin in both reactive equipment vials and in syringes, could be affected by different storage

el tiempo indicado por el fabricante⁴ de estabilidad del radiofármaco, 12 horas⁴ a diferentes temperaturas (18-25° C o T^a ambiente, 32° C y 4-8° C), podría influir en la PRQ del radiofármaco y en su estabilidad, ya sea en los mismos viales del equipo reactivo como en jeringas. Del mismo modo, estudiar si la incubación requerida para la preparación del radiofármaco (20 min) va a afectar a la PRQ de la dosis si ésta ha sido cargada antes o después de ese tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los 40 viales de ^{99m}Tc -tetrofosmina se marcaron siguiendo las indicaciones del fabricante⁴. Para ello, se prepararon entre 4,4-8,8 GBq de ^{99m}Tc como pertecnetato sódico (obtenido a partir de un Generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, Drytec, Amersham Health), al que en todas sus eluciones se comprobó, mediante la realización del control de calidad, su pH (dentro del rango 6-7), la cantidad de Al^{3+} (<10 ppm) y de ^{99}Mo ($\mu\text{Ci } ^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc mCi} < 0,1$) que eran los correctos para la preparación del radiofármaco, y contenidos en un volumen de 4-8 ml de solución salina fisiológica. Después de la colocación una aguja estéril (aguja de ventilación, de tamaño de 19 G), se añadió la cantidad fijada ^{99m}Tc al vial del equipo reactivo, con la siguiente composición: 0,23 mg de tetrofosmina, 30 μg de cloruro de estaño dihidrato, 0,32 mg de sulfosalicilato disódico, 1 mg de D-gluconato sódico y 1,8 mg de bicarbonato sódico. A continuación, antes de retirar la jeringa del vial, se retiraron 5 ml de gas por encima de la solución, tras lo cual se retiró la aguja de ventilación. La mezcla se agitó durante unos segundos para disolver el liofilizado y finalmente, según la metodología del presente estudio, se dejó reposar durante 20 minutos en el vial original o en jeringa de insulina (10-100 UI, *Becton Dickinson*) con aguja (16 x 0,4 G, *Becton Dickinson*).

Para la realización del presente estudio de estabilidad de la ^{99m}Tc -tetrofosmina almacenado a diferentes temperaturas, se realizaron controles del radiofármaco mediante cromatografía sólido/líquido para la detección de la PRQ de la ^{99m}Tc -tetrofosmina frente a sus impurezas ($^{99m}\text{Tc-RH}$ y $^{99m}\text{TcO}_4^-$). Se empleó el siguiente método cromatográfico:

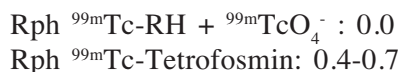
times for up to 12 hours (maximum storage time recommended by the manufacturers) and different temperatures (18-25° C or room temperature, 32°C & 4-8°C), and during preparation, if different incubation times, other than the recommended 20 minutes, affected RCP.

MATERIAL AND METHODS

The 40 vials of phosphine were labelled following the manufacturer's instructions⁴. Between 4,4-8.8 GBq of ^{99m}Tc were prepared as sodium pertechnetate (obtained from a $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Generator, Amersham Health). The resulting elutions were quality control checked to ensure that Ph, and (within range 6-7), Al^{3+} (<10 ppm) and ^{99}Mo ($\mu\text{Ci } ^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc mCi} < 0.1$) content were appropriate for the preparation of the radiopharmaceutical, to be contained within a volume of 4-8ml of physiological saline solution. Following the positioning of a sterile needle (a ventilation needle of 19 G), a fixed quantity of ^{99m}Tc was added to the vial of the reactive equipment, with the following composition: 0.23 mg of tetrofosmin, 30 μg of stannous chloride dihydrate, 0.32mg of disodium sulphosalicylate, 1mg of sodium D-gluconate and 1.8mg of sodium bicarbonate. Subsequently, prior to removing the syringe from the vial, 5ml of gas over the solution was removed followed by the removal of the ventilation needle. The mixture was then shaken for a few seconds, in order to dissolve the lyophilizate and finally, according to the methodology of this study, left to stand for 20 minutes in the original vial, or in the insulin syringe (100 UI, *Becton Dickinson*) with needle (16 x 0,4 G, *Becton Dickinson*).

In the performance of the stability study of ^{99m}Tc -tetrofosmin stored at different temperatures, solid/liquid analyses were carried out, in order to determine RCP and the possible presence of impurities ($^{99m}\text{Tc-RH}$ y $^{99m}\text{TcO}_4^-$). The following chromatographic method was used:

—Mobile phase: Ethyl acetate, stationary phase: Whatman paper 3MM size 1 X 10 cm (Figure 1), with distribution coefficients:



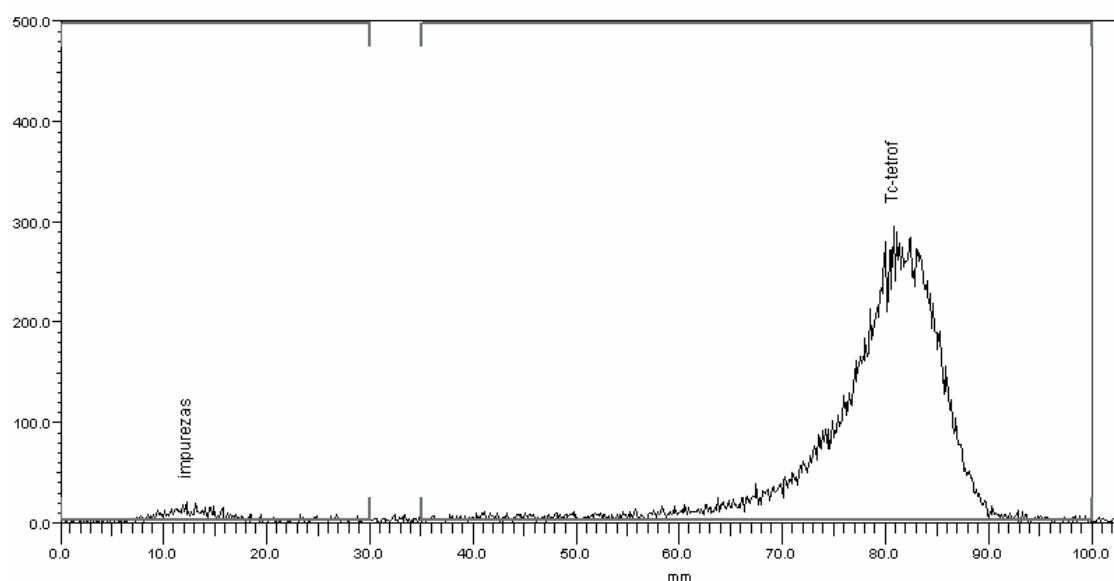
— Fase Móvil : Acetato de Etilo ; Fase Estacionaria : Papel Whatman 3MM de un tamaño de 1 X 10 cm (Figura 1), sus coeficientes de reparto son:

Rf $^{99m}\text{Tc-RH} + ^{99m}\text{TcO}_4^-$: 0,0

Rf $^{99m}\text{Tc-Tetrofosmina}$: 0,4-0,7

FIGURA 1. Radiocromatograma del radiofármaco ^{99m}Tc -tetrofosmina realizado con papel Whatman 3MM/Acetato de etilo

FIGURE 1. Radiochromatogram of radiopharmaceutical ^{99m}Tc -tetrofosmin performed with 3MM/ethyl acetate Whatman paper.



Para el conteaje de las tiras cromatograficas se empleo un cromatógrafo minigita, Raytest con una sonda de INa (TI) (Raytest Isotopenmeßgeräte GMBH, Benzstraße 4, D-75334 Straubenhardt, Germany), con un tiempo de medida, mediante el barrido de la tira cromatográfica, de 15 segundos.

Se estudiaron 3 condiciones de almacenamiento del compuesto en función de la temperatura en la que mantuviéramos el radiofármaco: a una temperatura de 2-8 °C en el frigorífico (temperatura indicada por el fabricante para su optimo almacenamiento), temperatura ambiente en la que se va a encontrar usualmente el laboratorio de radiofarmacia (18-25° C) y una temperatura de 32 °C en una estufa P-Selecta® Incudigil 36 L (J.P. Selecta, S.A., Abrera, Barcelona), para estudiar las condiciones ambientales extremas en las que se puede encontrar una dosis del fármaco durante el desplazamiento desde una

The chromatographic strips were counted using a Raytest miniGITA equipped chromatograph with a INa probe (TI) (Raytest Isotopenmeßgeräte GMBH, Benzstraße 4, D-75334 Straubenhardt, Germany), with an average chromatographic strip scanning time of 15 seconds.

Three different temperature storage conditions of the radiopharmaceutical were studied: Under refrigeration at 2-8°C (manufacturer's recommended optimum storage conditions), at room temperature (18-25°C), normal radiopharmacy laboratory conditions, and at 32°C in P-Selecta® Incudigil 36 (J.P. Selecta, S.A., Abrera, Barcelona), in order to study the possible extreme conditions to which the radiopharmaceutical may be subjected during transportation from the centralised production laboratory to the hospital. All temperature conditions were controlled on a daily basis using a digital thermometer (Foldable digital thermometer with magnetic strip, ST-9222A/B/C, Proycal-Proyectos

radiofarmacia centralizada hasta el hospital para su administración. Todas estas temperaturas fueron controladas diariamente mediante el uso de un termómetro digital (Foldable digital thermometer with magnetic strip, ST-9222A/B/C, Proycal-Proyectos y calibración, S.L., c/Santísima Trinidad nº7, 28010 Madrid), con una resolución de 0.1° C y un campo medido de 5° C a 90° C.

En todos estos casos, se estudia la estabilidad que va a presentar el radiofármaco, tanto si se va a encontrar en el vial donde ha sido preparado, así como si se encuentra cargado en una jeringa de insulina con aguja (pues en general es como suele ser enviadas las dosis desde los lugares de producción centralizados o dispensadas en un hospitalario), empleándose la misma muestra para posibilitar la comparación de las mismas. Para observar si se ve afectada su estabilidad con el tiempo, en función de la temperatura a la que se encuentre, se hicieron determinaciones cromatográficas a lo largo del tiempo hasta las 12 horas, siendo este el límite recomendado por el fabricante para el empleo del compuesto⁴.

Además de la estabilidad, las diferentes temperaturas de almacenamiento podrían modificar la adquisición de las imágenes gammagráficas, perdiéndose resolución en éstas. Para ello se observaron las imágenes adquiridas por dosis de ^{99m}Tc -tetrofosmina almacenadas a diferentes temperaturas (2-8 °C, temperatura ambiente y 32 °C) y se realiza un estudio ciego simple con un facultativo especialista en Medicina Nuclear, para determinar si las imágenes son o no aceptables.

Paralelamente a esta investigación, también se realizó un estudio para evaluar si afecta en la pureza radioquímica del radiofármaco, durante el proceso de marcaje del ^{99m}Tc -tetrofosmina, en la que se requiere incubar el vial durante 20 minutos, éste se realice en el vial original del equipo reactivo o en una jeringa.

En el momento de la incorporación del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ al vial liofilizado, se extrae una pequeña cantidad de muestra del vial mediante el uso de una jeringa y se deja incubar el tiempo requerido al mismo fármaco en ambas condiciones. Tras este tiempo, se realiza el control de calidad para detectar la pureza radioquímica, para lo cual empleamos el método cromatográfico anteriormente expuesto.

y calibración, S.L., c/Santísima Trinidad nº7, 28010 Madrid), with a resolution of 0.1°C and a measurable field of 5°C at 90°C.

In all cases, stability within the two presentation forms was studied; either within the vial, in which the drug was prepared, or within the insulin syringe with needle (the form in which the dose is usually dispatched to hospitals). Identical samples were used in order to enable comparisons to be made. As a means to ascertaining whether stability was affected over time at determined temperatures, chromatographic readings were taken throughout a period of 12 hours, the maximum storage time before administration, according to the manufacturer's recommendations⁴.

In addition to stability, gammagraphic images were analysed, in order to determine whether storage temperature may have influence on resolution. The images obtained from ^{99m}Tc -tetrofosmin at 2-8°C and 32°C were subjected to a single-blind study by a nuclear medicine specialist, to determine whether or not the resulting images were acceptable.

In parallel, a study was carried out to determine whether radio chemical purity was affected during the labelling process, in which incubation for 20 minutes is required, either in the vial of the original reactive equipment or within the syringe itself.

Immediately after introducing $^{99m}\text{TcO}_4^-$ into the lyophilised vial, a small quantity of the vial sample was extracted using a syringe and left to incubate during the required time under both conditions. Analysis was subsequently carried out, in order to determine radio chemical purity, using the previously mentioned chromatographic method.

RESULTS

In order to determine whether or not the distributions of the different data obtained in this study were comparable to normal distributions, a Kolmogorov-Smirnov Test was applied, giving positive results in all cases.

Average RCP values of the radiopharmaceutical incubated in vials or in syringes were 95.79 ± 2.32 & 96.16 ± 2.32 respectively. The values obtained were compared using ANOVA and no significant differences were observed with regard to either incubation method.

RESULTADOS

Para comprobar si las distribuciones de los diferentes datos obtenidos en este estudio se ajustaban o no a una distribución normal, se les realizó el Test de Kolmogorov-Smirnov, dando positivo en todas ellas.

Los valores medios de la PRQ (%) cuando el radiofármaco se incubaba en vial o en jeringa fueron de $95,79 \pm 2,32$ y $96,16 \pm 2,32$ respectivamente. Se compararon las medias mediante la ANOVA, no observándose diferencias en los valores, independientes del lugar de incubación.

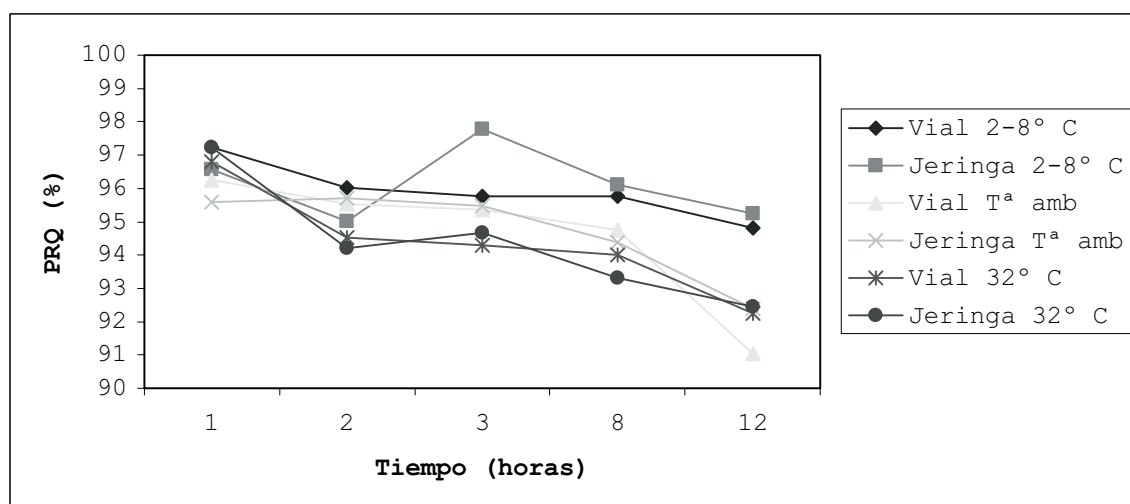
Se utilizó el Test de Wilcoxon como método de comparación de medias de todos los datos. Por tanto, se observó que la incubación del radiofármaco en el vial o en la jeringa no afectaba a la PRQ determinada, comprobando que en todos los casos no existían diferencias significativas ($p < 0,05$). Todos los valores son superiores al 90% autorizado para su administración en pacientes.

Cuando se determinó la estabilidad de la ^{99m}Tc -tetrofosmina a distintas temperaturas, y a diferentes tiempos (1, 2, 3, 8 y 12 horas), los valores fueron superiores al 90% en todos los casos (Figura 2).

The Wilcoxon Test was used as a method of comparison for all the data obtained. No significant differences in RCP ($p < 0.05$) were found among samples incubated in vials or in syringes. All values exceeded the minimum 90% purity required for administration to patients.

Similarly, in the determination of stability at different temperatures and at different time intervals (1, 2, 3, 8 & 12 hours), values exceeded 90% in all cases (Figure 2).

FIGURA 2. Representación gráfica de la PRQ de la ^{99m}Tc -tetrofosmina a diferentes temperaturas de incubación en jeringa y vial, durante 1, 2, 3, 8 y 12 horas
FIGURE 2. Graphic representation of RCP of ^{99m}Tc -tetrofosmin at different incubation temperatures in syringes and vials, at the time intervals of 1,2,3, 8 & 12 hours.



La comparación de las medias de los datos obtenidos de PRQ cuando la incubación se realizó tanto en vial como en jeringa mediante el Test de Wilcoxon, determinó que existen no hay diferencias significativas entre los valores a 1, 2, 3 y 8 horas de incubación ($p < 0,05$), y casi significativo a las 12 horas ($p > 0,05$), aunque los valores fueran superiores al 90% de PRQ.

Por último, las imágenes gammagráficas obtenidas tras la administración de la ^{99m}Tc-tetrofosmina incubada a diferentes temperaturas, fue aceptable, y permitió el diagnóstico de los pacientes según estudio ciego realizado por un médico especialista en Medicina Nuclear.

DISCUSIÓN

A la vista de los resultados obtenidos, hemos observado que la incubación del radiofármaco durante 20 minutos, ya se produzca en jeringa o en el vial original de marcaje, no influye en la estabilidad del radiofármaco a temperatura de ambiente, obteniéndose una PRQ superior al 90% recomendada por el fabricante⁴.

Para observar la estabilidad del radiofármaco a lo largo del tiempo después de ser marcado a diferentes temperaturas, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas si se realiza la incubación en el vial original durante 20 minutos tanto a temperatura de ambiente, a una T^a de 2-8° C o a una T^a de 32° C, a tiempo 1 h, 2 h, 3 h, y 8 h, aunque los valores de PRQ a las 12 horas eran casi significativos. Cagnolini y col⁶, analizaron la estabilidad del ^{99m}Tc-tetrofosmina (entre otros agentes de perfusión miocárdica) a diferentes tiempos mediante el método cromatográfico recomendado por el fabricante⁴ aunque sin utilizar aguja de ventilación en el proceso de marcaje, pero si actividades y volúmenes semejantes a los usados en nuestro estudio, observando un rendimiento de la PRQ inferior al 90% entre las 8 y las 24 horas después del marcaje, provocado por la radiolisis. Nuestros datos indican que a las 12 horas la PRQ permanece estando superior al 90% especificado por el fabricante para su administración a pacientes.

Cuando el almacenamiento de la ^{99m}Tc-tetrofosmina se realizó en jeringa de insulina con aguja, a distintas temperaturas de incubación, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, y por tanto el radiofármaco se

On comparison of the RCP data obtained, using the Wilcoxon test, for both vial and syringe samples, no significant differences were found in RCP values obtained at 1,2,3, & 8 hours of incubation ($p < 0,05$). However, such values were almost significant at 12 hours ($p > 0,05$). Once again, all of the values obtained exceeded the 90% required minimum.

According to the single-blind study carried out by the nuclear medicine specialist, the gammagraphic images obtained from all ^{99m}Tc-tetrofosmin samples incubated at different temperatures, were sufficiently acceptable to enable patient diagnosis.

DISCUSSION

The results obtained indicate that the stability of the radiopharmaceutical, for an incubation period of 20 minutes, either in the original labelling vial or in the syringe, was not affected by room temperatures conditions. The RCP values obtained exceeded the minimum 90% value recommended by the manufacturer⁴.

In the study the stability of the radiopharmaceutical over time, after labelling at different temperatures, no statistical differences were found when incubation in the original vial for 20 minutes was carried out at room temperature, at 2-8°C or at 32°C, at time intervals 1hr, 2hrs, 3hrs, or 8hrs. However, RCP values came close to statistical significance at the 12 hour interval. Cagnolini et al⁶, analysed ^{99m}Tc-tetrofosmin stability, (among other myocardial perfusion agents), at different time intervals using the chromatographic method recommended by the manufacturers⁴. Although a ventilation needle during labelling was not used, similar methods and volumes to those employed in our study were applied. RCP values in this case were found to fall below 90% from time intervals of 8 to 24 hours after labelling, this being attributed to radiolysis. However, our data indicated that at the 12 hour interval, RCP remained sufficiently high, over the minimum 90% value specified by the manufacturer, for administration to patients.

When storage was carried out within the insulin syringe with needle, at different incubation temperatures, no statistically significant differences were found. In consequence, the radiopharmaceutical maybe considered as stable for a period of 12

puede considerar estable durante las 12 horas después del marcaje, cuando se ha realizado la incubación bajo diferentes condiciones de temperatura en jeringa.

Por otra parte, las imágenes obtenidas de los estudios de perfusión fueron todas aceptables para el diagnóstico de la prueba, tanto si la incubación del vial se había realizado a T^a ambiente, en estufa (32° C) o en frigorífico (2-8° C), según nos indicaron los Médicos Nucleares consultados, no modificándose la biodistribución del radiofármaco.

CONCLUSIONES

Por tanto podemos concluir indicando que:

- El complejo ^{99m}Tc-tetrofosmina es estable durante 12 horas tanto si la incubación se realiza en el vial original del equipo reactivo como si se realiza en jeringa de insulina con aguja. En los centros de producción centralizados, se puede agilizar su trabajo, por tanto, produciéndose la incubación de este radiofármaco dentro de las jeringas, una vez añadido el ^{99m}TcO₄⁻ al vial original. Así mismo, en los centros hospitalarios, existen casos en el que este radiofármaco es administrado al paciente en diferente departamento del hospital de donde se prepara. Con lo estudiado, se pudiera aprovechar los 20 minutos de incubación para sacar las dosis y desplazarlas hacia el lugar indicado.
- El radiofármaco es estable durante 12 horas, si se incuba a T^a de ambiente, a 32° C o de 2-8° C, siendo esto importante para las condiciones en la que se realiza el transporte de dosis desde centros de producción. Con esto, no habrá que tener precauciones extras si durante el transporte se pueden alcanzar dichas temperaturas límites.
- El radiofármaco, una vez marcado e incubado a T^a de ambiente, puede ser almacenado también a esa temperatura hasta la dispensación de las dosis y su administración. Para el almacenamiento, no se va a requerir ningún dispositivo especial para mantener el fármaco entre 2-8 °C, pudiéndose mantener este junto al resto de los radiofármacos

hours after labelling at the different temperature conditions studied.

According to the consulted nuclear physicians, all the images obtained from the perfusion studies were found to be of acceptable quality for diagnostic purposes. No alterations in the biodistribution of the radiopharmaceutical were observed in samples obtained from vial incubations carried out at room temperature, in a heater 32°C or under conditions of refrigeration (2-8°C).

CONCLUSIONS

The conclusions that may be drawn from this study are as follows:

- The ^{99m}Tc-tetrofosmin complex remains stable for up to 12 hours both when incubation is carried out in the original reactive equipment and when performed within the insulin syringe with a needle. At centralised production centres, production processes can be expedited by performing incubation within syringes, once the ^{99m}TcO₄⁻ has been added to the original vial. At some hospitals radiopharmaceutical preparation and subsequent administration to patients occur within different departments. According to the results of this study, this 20 minute incubation period can be used to obtain a dosage and its transferral to the department of administration.
- The radiopharmaceutical remains stable for 12 hours, during incubation at room temperature, at 32°C or at 2-8°C. This is an important factor to bear in mind during transportation of the dosage from production centres, given that no extra precautions need to be taken when transport conditions fall within such temperature ranges.
- Once the radiopharmaceutical has been labelled and incubated at room temperature, it can be stored at this temperature until dispensation and administration of the dose. No special storage device is required in order to maintain the radiopharmaceutical between the temperatures of 2-8°C. It can be stored together with other labelled radiopharmaceuticals of the day, without the need for any special treatment.

marcados del día sin necesidad de tratarlo de una manera especial.

- Independientemente a la temperatura que se encuentre almacenado este radiofármaco, se obtenían imágenes en los estudios de perfusión miocárdica óptimas para su interpretación diagnóstica. Es decir, además de mantenerse estable desde el punto de vista radioquímico, también lo hace desde la biodistribución.

AGRADECIMIENTOS

A Manuel M. Cerro Luna, Antonia Laut Martínez, Estefanía Torres Mañosa, José Luis Martínez Soler, Carolina Durán García, Verónica Palma García, Noelia Torres del Río, TEMN por su inestimable ayuda a la hora de realizar este trabajo.

- Optimal myocardial perfusion images were obtained for diagnostic purposes from all doses stored at all of the storage temperature intervals studied. That is to say that the drug remains stable from both a radiochemical and a biodistributional point of view.

ACKNOWLEDGEMENTS

A Manuel M. Cerro Luna, Antonia Laut Martínez, Estefanía Torres Mañosa, José Luis Martínez Soler, Carolina Durán García, Verónica Palma García, Noelia Torres del Río, TEMN for their invaluable help in the carrying out of this work.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Blasco R, Rodríguez Zarauz J, Marcos MP, Gely P, Villares L, La Banda P. Complejo de fosfinas. *Rev Esp Med Nucl.* 1995; 14 (2): 59-65.
2. Nelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Broker FS, Canning LR, Chiu KW, Edwards B, Gil HK, McPartlin M, Nagle KR, Latham IA, Pickett RD, Storey AE, Webbon PM. Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 1993; 34: 222-227.
3. Forster AM, Storey AE, Archer CM, Tagle KR, Broker FS, Edwards B, Gill HK, Nelly JD, McPartlin M. Structural characterization of the new myocardial imaging agent technetium-99m tetrofosmin (^{99m}Tc-P53). *J Nucl Med.* 1992; 33: 850.
4. Package Insert, Mayo 2003. MYOVIEW®. Equipo reactivo para la preparación inyectable de Tetrofosmina y de Tecnecio (^{99m}Tc). Amersham Health. Ronda de Poniente, 12 – Euronova. 28760 Tres Cantos. Madrid. España.
5. Ramirez de Arellano I, Píera C, Pavia J, Setoain J. Experiences in setting up the first centralizad radiopharmacy in Spain. *Nucl Med Commun.* 1999; 20 (3): 270-85.
6. Cagnolini A, Whitener D, Jurisson S. Comparison of the kit performance of three ^{99m}Tc-myocardial perfusion agents. *Nucl Med Biol.* 1998; 25: 435-439.