



Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología
Dpto. Radiología y Medicina Física
Universidad de Málaga (España)

Radiobiología 10 (2010) 211-219

Radiobiología

Revista electrónica

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

Generadores de isótopos emisores de positrones de aplicación biomédica

A. López López*, J.A. Pérez Iruela, P. Cotrina Monroy, A. Gómez Embuena

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital 12 de octubre
Avda. Córdoba s/n. 28041 Madrid (España)

Resumen

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen que emplea radiofármacos emisores de positrones. La obtención de los radionucleidos más utilizados hasta ahora en la tomografía por emisión de positrones, se lleva a cabo por medio de ciclotrones. La mayoría de radiofármacos emisores de positrones son de vida media muy corta y no es posible su uso clínico en centros donde no disponen de ciclotrón. Existe la posibilidad de utilización de generadores, lo que posibilitaría el acceso a diversos radiofármacos en centros PET sin ciclotrón, promoviendo los estudios PET y haciendo posible la expansión de la técnica. El objetivo de éste trabajo es dar a conocer los generadores de mayor interés clínico para obtención de radiofármacos emisores de positrones disponibles. Revisamos cada uno de los generadores disponibles comercialmente en la actualidad: el generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, el generador $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ y el generador $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$.

INTRODUCCIÓN

La tomografía por emisión de positrones (PET) se trata de una técnica no invasiva de diagnóstico e investigación por imagen que permite medir y visualizar la concentración de emisores de positrones en un ser vivo mediante detecciones externas. Se basa en la detección por coincidencia de los dos fotones emitidos en la reacción de aniquilación entre los positrones y los electrones del paciente. Las exploraciones se realizan con radiofármacos emisores de positrones (I. Peñuelas Sánchez, 2009).

Un generador puede definirse como un sistema constituido por dos radionucleidos con relación genética (padre e hijo) y que, al no ser isótopos, poseen propiedades químicas diferentes, permitiendo mediante procedimientos químicos no complejos la separación selectiva del hijo. Después de la separación comienzan a generarse nuevos átomos de radionucleido hijo, permaneciendo en el generador hasta una nueva separación (M. Roca Engronyat, 2009).

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 48 define un generador como: "cualquier sistema que incorpore un radionucleido (radionucleido padre) que en su desintegración origine otro radionucleido (radionucleido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco".

*Autor para correspondencia. Tel.: 915603893

Las características ideales que un generador debe cumplir se pueden resumir en:

- Que el eluido sea estéril y apirógeno.
- Que los eluyentes sean salinos, compatibles con la administración en humanos.
- El almacenamiento se realice en condiciones de temperatura ambiente y en una atmósfera normal.
- Que la eficacia de separación sea elevada sin presencia de radionucleido padre en el eluido.
- Que el periodo de semidesintegración del padre sea lo suficientemente corto para facilitar la regeneración del hijo y lo suficientemente largo para que el generador tenga una duración adecuada.
- Las propiedades químicas del radionucleido hijo deben permitir la preparación de radiofármacos por medio de equipos reactivos o kits fríos.
- Que de la desintegración del radionucleido hijo deriven nucleidos estables o radionucleidos de periodo de semidesintegración muy largo.
- La protección del sistema padre-hijo debe ser sencilla y el sistema fácilmente recargable.
- Que el procedimiento de separación se debe llevar a cabo sin gran intervención del operador, evitando exposiciones innecesarias a la radiación.

En la Tabla I se presentan los generadores desarrollados en estudios biomédicos.

Tabla I. - Emisores de positrones producidos mediante un sistema generador.

Generadores	T _{1/2} radionúclido padre	T _{1/2} radionúclido hijo	Forma de desintegración (%) KeV (%) hijo	Aplicación del radionúclido hijo
⁴⁴ Ti / ⁴⁴ Sc	48,2 años	3,9 horas	EC (5), β+ (95) 511 (190), 1157 (99,9)	Enfermedades óseas
⁶⁸ Ge / ⁶⁸ Ga	271 días	68,3 min	EC(10), β+ (90) 511 (180), 1077 (3)	BHE, localización tumoral
⁷² Se / ⁷² As	8,4 días	26 horas	EC (23), β+ (77) 511 (154), 834 (80)	Estudios toxicológicos
⁸² Sr / ⁸² Rb	25 días	1,3 min	EC (4), β+ (96) 511 (192), 776 (15,5)	Perfusión miocárdica
¹¹⁸ Te / ¹¹⁸ Sb	6 días	3,5 min	EC (24), β+ (76) 511 (152)	Angiografía de primer paso
¹²⁸ Ba / ¹²⁸ Cs	2,4 días	3,6 min	EC (39), β+ (61) 511 (132), 443 (25,8)	Perfusión miocárdica

T_{1/2} = Periodo de semidesintegración.

GENERADORES EMISORES DE POSITRONES

Los generadores de isótopos emisores de positrones que se encuentran comercializados actualmente son:

1. Generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

El generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ha sido objeto de desarrollo e investigación durante al menos 50 años, se encuentra disponible comercialmente desde hace tiempo en EEUU y en la actualidad en Europa (Vilkyan, 2008). El ^{68}Ge es un isótopo de un periodo de semidesintegración relativamente largo ($T_{1/2} = 270,95$ días) y produce en su desintegración ^{68}Ga con un periodo de semidesintegración corto ($T_{1/2} = 68,3$ min), el cual a su vez decae a ^{68}Zn que es estable. El ^{68}Ga es un excelente emisor de positrones, con un 89% de emisión de positrones acompañado de una emisión de un fotón (1,077 KeV, 3,22%) (Zhernosekov, 2007).

Hoy en día, el generador disponible comercialmente está basado en una columna cromatográfica de intercambio aniónico con una fase sólida de TiO_2 (Zhernosekov, 2007; Meyer, 2004), y donde se encuentra adsorbido el ^{68}Ge en forma de óxido. El $^{68}\text{Ga}^{3+}$ iónico es eluido con una solución de ClH 0,1 N y el rendimiento de ^{68}Ga es de más del 60%, con una contaminación de ^{68}Ge que no excede de $5 \cdot 10^{-3}\%$ (Zhernosekov, 2007). Los rendimientos de marcaje y las actividades específicas pueden no lograr valores máximos debido a la presencia de impurezas metálicas (Zn, Cu, Pb, Co, Cr, Cd, Ni, Fe, Mn, Al, Nb) (Zhernosekov, 2007; IAEA, 2009; Meyer, 2004). Por ejemplo, cantidades significativas de Zn(II) son generadas a partir del decaimiento del ^{68}Ga (Zhernosekov, 2007). En cualquier caso esta contaminación puede no comprometer el marcaje de elementos sanguíneos, péptidos y agentes quelantes, lo cual hace que puedan ser usadas en cantidades de miligramos (Meyer, 2004).

Para la síntesis de los diferentes radiofármacos es necesaria la retirada del ClH , que se puede conseguir por evaporación o bien mediante métodos de intercambio iónico, consiguiendo una solución concentrada de ^{68}Ga de alto rendimiento. Existen descritos (Azhdarinia, 2007) métodos de manipulación semiautomáticos para la preparación y producción de radiofármacos marcados con ^{68}Ga en un tiempo no superior a los 20 minutos, como por ejemplo, sistemas que permiten el marcaje de múltiples péptidos, como es el caso del DOTA (ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético).

La forma química estable en solución en condiciones fisiológicas es el catión Ga^{3+} , que puede formar complejos estables con los quelantes, solos o conjugados con macromoléculas o con pequeñas moléculas orgánicas (Vilkyan, 2008), entre estos agentes quelantes se encuentra el DOTA. Este compuesto acoplado a la molécula de octreótido da lugar al $\text{DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-octreotido}$ que marcado con ^{68}Ga , da como resultado un radiopéptido que no solo muestra una afinidad de unión 5 veces mayor por el subtipo 2 del receptor de la somatostatina, sino también unas 2,5 veces mayor por la captación tumoral en un modelo murino, así como una baja captación en riñón (Maecke, 2005; Breeman, de Jong et al, 2005).

Los receptores de somatostatina se encuentra sobreexpresados en una gran variedad de tumores neuroendocrinos (Froidevaux, 2002). Esto ha provocado el desarrollo de distintos radiofármacos con afinidad por estos receptores (como el caso del Octreoscan[®]). Se ha observado mediante PET que estos nuevos radiofármacos pueden tener una afinidad alta hacia determinados receptores, en concreto los subtipos 1-5 del receptor de la somatostatina, de un amplio número de tumores (páncreas, adrenales, pituitaria y estómago), aunque no en todos los subtipos se ha presentado la misma capacidad de unión (Anunes, 2007). La mayoría de los tumores estudiados expresan el subtipo 2 del receptor de somatostatina, aunque algunos datos recientes sugieren que también el subtipo 1, 3 y 5 pueden presentarse en algunos tumores humanos (Win, 2007).

En la Tabla II se presentan los valores de IC₅₀ (perfiles de afinidad a receptor) para los diferentes radiofármacos marcados con ⁶⁸Ga y los subtipos de receptores de somatostatina humanos.

Tabla II. - Perfiles de afinidad de los DOTA-octapéptidos (IC₅₀) para los diferentes subtipos de receptores de somatostatina

Compuestos	hsst 1	hsst 2	hsst 3	hsst 4	hsst 5
Ga- DOTA- NOC	> 10,000	1.9 ± 0.4	40 ± 5.8	260 ± 74	7.2 ± 1.6
Ga- DOTA- BOC	700 ± 300	1.7 ± 0.2	10.5 ± 0.5	ND	4.4 ± 1.2
Ga- DOTA- NOC- ATE	> 1,000	2.6 ± 0.3	11.3 ± 80	53 ± 30	25 ± 4
Ga- DOTA- BOC- ATE	> 1,000	2.0 ± 0.2	33 ± 23	35 ± 24	19.5 ± 13.0
Ga- DOTA- TOC	> 10,000	2.5 ± 0.5	613 ± 140	> 1,000	73 ± 21
Ga- DOTA- OC	> 10,000	7.3 ± 1.9	120 ± 45	> 1,000	60 ± 14
Ga- DOTA- TATE	> 10,000	0.20 ± 0.04	> 1,000	300 ± 140	377 ± 18
Somatostatina- 28	3.8 ± 0.3	2.5 ± 0.3	5.7 ± 0.6	4.2 ± 0.3	3.7 ± 0.4

El uso de este generador en medicina nuclear es muy atractivo por varios motivos (Breeman, Verbruggen et al, 2007):

- El periodo de semidesintegración del radionúclido padre, permite el uso del generador por un largo periodo de tiempo, potencialmente más de un año.
- El periodo de semidesintegración del ⁶⁸Ga permite que la farmacocinética de muchos péptidos y otras pequeñas moléculas debido a la rápida difusión, localización en la diana y el rápido aclaramiento sanguíneo, puedan ser empleados en estudios diagnósticos.
- El ⁶⁸Ga se encuentra disponible a un coste razonable a partir del generador de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga para ser utilizado en los centros sin ciclotrón.
- Además se están desarrollando moléculas análogas de DOTA-somatostatina, así como otros péptidos, tales como la bombesina, sustancia P, neurotesina y CCK. El DOTA es un ligante excelente para unirse al galio, y como consecuencia, los DOTA-péptidos pueden ser marcados de una forma rápida y eficiente con ⁶⁸Ga y altas actividades específicas, implicando que la masa del péptido administrada sea muy baja. Esto es de particular interés en el caso de péptidos con efectos farmacológicos, incluyendo la sustancia P, bombesina y CCK.

Todavía queda un largo camino antes de que los compuestos marcados con ⁶⁸Ga se conviertan en radiofármacos habituales para el uso diario rutinario en medicina nuclear. La razón se tiene que buscar fundamentalmente en los requisitos impuestos por la legislación farmacéutica. Para otorgar una autorización de marketing, entre otros muchos requisitos, se encuentran los relacionados con la

pureza química, radioquímica y radionucleídica del eluido del generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, dependientemente de las condiciones en las que es fabricado siguiendo las Prácticas de Buena Fabricación (*Good Manufacture Practices, GMPs*) (Breeman, Verbruggen et al, 2007). De hecho, el eluido de ese generador debe ser considerado como una sustancia activa usada como material de comienzo para un producto medicinal de uso humano.

Aparte de la necesidad de la autorización de generador de galio con calidad medicinal, el uso de agentes marcados con ^{68}Ga como radiofármacos es dependiente de muchas condiciones, normas y leyes. A la vista de ausencia de monografías en la Farmacopea Europea de los compuestos marcados con ^{68}Ga hasta la fecha, la única posibilidad de usar tales trazadores en la actualidad parece ser en forma de preparación magistral bajo la responsabilidad de un médico prescriptor. Según las definiciones legales, los trazadores marcados con ^{68}Ga usados como preparación magistral (o en el futuro oficinal) necesariamente deben realizarse bajo la responsabilidad de un Facultativo (Farmacéutico, Químico, Biólogo o Bioquímico) Especialista en Radiofarmacia, solo usadas para un paciente y dispensadas en una radiofarmacia. El Radiofarmacéutico al cargo de esa preparación tiene toda la responsabilidad de la calidad del radiofármaco final y debería contar con las especificaciones que se describan en la farmacopea u otras monografías aprobadas.

Actualmente no hay todavía monografías en la Farmacopea Europea sobre el eluido de los generadores de ^{68}Ga , sobre ligantes para su unión al ^{68}Ga ni para los radiofármacos finales de ^{68}Ga . Esto significa que cada fabricante productor de generadores de ^{68}Ga o de cada ligante que se usen para una preparación radiofarmacéutica así como cada responsable radiofarmacéutico del radiofármaco de ^{68}Ga , tiene que desarrollar y recibir la aprobación de su propia monografía (Breeman, Verbruggen et al, 2007).

En Europa existen en la actualidad 40 centros que ya han introducido este generador en su asistencia cotidiana (Vilkyn, 2008). La introducción de equipos reactivos basados en el ^{68}Ga que no requieren ciclotrón, aunque si requieren la presencia de Especialistas en Radiofarmacia que preparen, controlen y dirijan la síntesis de dichos radiofármacos, podría acelerar la expansión de la medicina nuclear y promovería los estudios PET.

2. Generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$

En la actualidad existe disponible comercialmente un generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ productor de un isótopo útil como trazador del flujo sanguíneo (Schwaiger, 1991).

El ^{82}Sr es un isótopo complicado de conseguir. Se produce por la irradiación de molibdeno con fotones de 800 MeV (Mausner, 1987). En su producción se obtiene a la vez ^{85}Sr ($T_{1/2} = 64,8$ días), ^{89}Sr ($T_{1/2} = 50,5$ días) y ^{90}Sr ($T_{1/2} = 28,5$ años) en el material de ^{82}Sr . Existen estudios que han demostrado una alta producción práctica de ^{82}Sr a partir de una diana de RbCl , mediante la reacción $\text{Rb}(p,xn)^{82}\text{Sr}$. El periodo de semidesintegración del ^{82}Sr es de $25,342 \pm 0,053$ días (Judge, Privitera et al, 1987). A su vez, el decaimiento del ^{82}Rb produce ^{82}Kr , que es estable (Gennaro, 1987).

El ^{82}Rb , se trata de un isótopo aprobado desde hace años en Estados Unidos por la *Food and Drugs Administration* (FDA) para la evaluación del flujo sanguíneo miocárdico mediante PET (Schwaiger, 1991; Judge, Woods et al, 1987).

Se trata de un catión metálico alcalino, que se comporta fisiológicamente como el ión potasio (Mausner, 1987; Jones, 1987), pudiéndose concentrar en el miocardio (Mausner, 1987), su extracción por primer paso es alto (70-80%) para la mayoría de los tejidos (Jones, 1987). También muestra un rápido aclaramiento sanguíneo ayudado por su corto periodo de semidesintegración ($T_{1/2} = 75,45 \pm 0,03$ seg) (Woods, 1987; Mausner, 1987). El ^{82}Rb puede también puede ser utilizado como un trazador difusible para el flujo sanguíneo cerebral (Mausner, 1987).

Hay estudios (Jones, 1987) que han evaluado el empleo del ^{82}Rb en el estudio de la filtración en la barrera hematoencefálica, capitalizando la permeabilidad normal de este catión en el parénquima cerebral.

El ^{82}Rb , como otros marcadores de flujos catiónicos como el ^{201}Tl y el $^{13}\text{NH}_4$, es solo parcialmente extraído por el miocardio durante el paso capilar. La extracción de ^{82}Rb por el miocito es inversamente y no linealmente proporcional al flujo sanguíneo (Herrero, 1992).

El corto periodo de semidesintegración ofrece una dosis de radiación significativamente menor para los pacientes y el personal, así como mejora la sensibilidad a partir del gran flujo de fotones, y ofrece la posibilidad de estudios secuenciales repetidos y/o rápidos para monitorizar los efectos de una intervención médica (Mausner, 1987). También, debido a que el ^{82}Rb es un emisor de positrones, su uso permite todas las ventajas de la PET, incluyendo la cuantificación de la imagen con alta resolución y sensibilidad (Mausner, 1987).

De las diferentes combinaciones que han sido estudiadas para el generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, las columnas de dióxido de estaño (SnO_2) (4.8, 4.9) y alúmina (Al_2O_3) (Yano, 1987) han demostrado ser las más eficaces cuando se realizan las eluciones con una solución salina al 1% o al 2% respectivamente. Se ha observado que la alúmina eluida con solución salina al 2% da unos rendimientos del 80% de ^{82}Rb mediante una velocidad de flujo de 60 ml/min (Yano, 1987). Aunque parece ser que el SnO_2 es un intercambiador de iones más útil para este generador (Brihaye, 1987), así pues el uso de este sistema permite la elución con una solución salina comercial en forma de infusión continua sin la necesidad de neutralizar la solución antes o después de la elución, e incluso se puede pasar un volumen de hasta 30 litros a través del generador sin alterar las propiedades del sistema.

En relación con el control de calidad realizado al eluido de $^{82}\text{RbCl}$ incluyen: la inspección visual, medida de pH, pureza radionucleídica (^{82}Sr y contaminación de ^{85}Sr), pureza química, esterilidad y test de pirógenos (Alvárez-Diez, 1999).

Cuando el control de calidad ha finalizado, el generador se conecta a un sistema de inyección automatizado. Debido al corto periodo de semidesintegración del ^{82}Rb , se requiere la conexión de la infusión intravenosa del eluido de $^{82}\text{RbCl}$ al paciente (Alvárez-Diez, 1999). El sistema de inyección es una bomba peristáltica controlada por un ordenador con una monitorización directa de la radiactividad del eluido. La función primaria del sistema de inyección es la exactitud en la llegada de la dosis al paciente del ^{82}Rb , durante el tiempo que dure la infusión. Esto se consigue variando la relación de la infusión de ^{82}Rb a un máximo de 50 ml/min y mediante la monitorización de la radiactividad eluida. El sistema de infusión también guarda el volumen actual del ^{82}Rb administrado (<100 ml) así como la presión de la infusión y los perfiles de la dosis administrada a lo largo del tiempo. La presión de la columna del generador se encuentra limitada a 30 psi. El sistema también posee un botón de parada de emergencia por si el paciente sufre algún problema o por una mala función mecánica (Alvárez-Diez, 1999). A la salida de la válvula se coloca un filtro de 0,22 μm para esterilizar la solución que sale de la válvula de salida hacia el paciente.

Los requisitos fundamentales (Yano, 1987) para la utilidad clínica del generador de ^{82}Rb son los siguientes:

- Un precio adecuado y razonable de suministro de ^{82}Sr .
- Reemplazamiento de columnas de intercambio iónico inorgánico cargadas con 100-200 mCi de ^{82}Sr .
- Rendimientos del 60-70% de ^{82}Rb por elución en *bolus* rápida.
- Bajo fondo del $^{82,85}\text{Sr}$ por elución (cantidades de nCi).
- Operaciones fiables y simples del generador sobre volúmenes de elución grandes y utilizados durante largo tiempo.
- Mantenimiento de un eluido estéril y apirógeno para una inyección intravenosa segura.

El corto periodo de semidesintegración del radionúclido hijo permite la administración intravenosa de 5-50 mCi de actividad por dosis. Cuando el periodo de semidesintegración es <3,8 min, el decaimiento rápido de la actividad dentro del sujeto y la rápida regeneración del radionúclido hijo permite una serie de estudios en el mismo paciente cada 5-30 min (Yano, 1987).

El generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ es entregado con regularidad una vez al mes, con una actividad nominal de ^{82}Sr de 110 mCi, y el ^{82}Rb es recogido mediante la elución con solución salina fisiológica (Saha, 1990).

Existen estudios que han demostrado que la exactitud del PET con ^{82}Rb es superior en imagen al SPECT con ^{201}Tl , así como su utilidad como marcador cuantitativo de la necrosis/viabilidad miocárdica (Alvárez-Diez, 1999; Herrero, 1992; Anagnostopoulos, 2008). Debido a su periodo de semidesintegración pueden realizarse estudios repetidos en el mismo paciente en un corto periodo de tiempo en el mismo día (Saha, 1990), en la columna del generador, el ^{82}Rb existe en niveles de equilibrio con el ^{82}Sr y es regenerado a los 10 minutos después de la elución, haciéndolo conveniente para dichos estudios seriados (Klein, 2007).

3. Generador de $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$

La producción del isótopo padre ^{62}Zn (vida media 9'3 h) se obtiene mediante irradiación de cobre natural usando las reacciones $^{63}\text{Cu}(\text{p},2\text{n})$ y $^{65}\text{Cu}(\text{p},4\text{n})$ de 13'1 y 33 MeV respectivamente y minimizando la producción de subproductos no deseados como ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{63}Zn , ^{58}Co y ^{57}Ni . Esto se consigue mediante la separación del ^{62}Zn del cobre final por el proceso de cromatografía en columna de intercambio aniónico (Hidehiko, 1995; Neal, 2000)

El concepto de éste generador de $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ fue desarrollado en 1980 (Robinson, 1980) y se ha demostrado muy útil para sintetizar compuestos del tipo ^{62}Cu -Piruváldihido-bis- N^4 -metiltiosemicarbazona (^{62}Cu -PTSM) para estudios de perfusión clínicos. Más recientemente, el generador de $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ha perfeccionado las técnicas de radiosíntesis rápida de ^{62}Cu -PTSM para su comercialización (Robinson, 1980; Wallhaus, 2000; Haynes, 2000). Los generadores pueden ser programados durante la noche para ser entregados al día siguiente, día de la realización de la imagen. Por tanto la realización de estudios clínicos con estos agentes es una realidad. (Terence, 2008)

El generador $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ hace posible obtener mediante un procedimiento simple el eluido de ^{62}Cu . El uso de ^{62}Cu marcado se emplea para la evaluación de flujo sanguíneo miocárdico y cerebral mediante PET (Hidehiko, 1995).

Los radiotrazadores de ^{62}Cu más empleados para obtener imágenes de perfusión son los componentes de la familia de las Bis-Tiosemicarbazonas (BTS). De ellos el más ampliamente extendido es el ^{62}Cu -PTSM usado como trazador de perfusión, para realizar medidas de flujo miocárdico y cerebral. Para las imágenes de pool sanguíneo se emplea albúmina sérica humana-ditiosemicarbazona (^{62}Cu -HSA-DTS) y bencil-1,4,8,11-tetraazaciotetradecan-N, N', N'', N'''-ácido tetraacético de albúmina (^{62}Cu -TETA-HSA) (Hidehiko, 1995; Eiji, 1996; Zhiwei, 2008)

Los componentes BTS son una clase de moléculas que comparten la misma estructura bis(tiosemicarbazona) y la propiedad química de quelación por el cobre. Son quelantes muy selectivos del Cu^{2+} ($\log K > 17$) y han sido ampliamente utilizados con agentes de radiocobre para estudios de imagen PET. Estos ligandos tienen una alta extracción de primer paso celular, debido a que son componentes altamente lipofílicos. Una ventaja adicional es su reacción instantánea con el Cu^{2+} sin necesidad de calor. Una vez dentro de la célula, $\text{Cu}(\text{II})$ es reducido a $\text{Cu}(\text{I})$, a través de un mecanismo mediado por tiol, que se disocia del ligando y captura el Cu^{2+} intracelularmente. La disociación del ligando no es significativa en el plasma. La captación es rápida y constante alrededor de los 5 minutos, y la vida media del lavado celular supera la hora en la mayoría de los tejidos.

La familia de componentes de BTS proporciona pequeñas entidades moleculares con un alto potencial de aplicación en la imagen de perfusión- hipoxia (Zhiwei, 2008).

Entre las ventajas de este generador se encuentra:

- Que puede ser producido de forma económica y distribuido de manera sencilla.
- Se aplica para realizar estudios PET sin la necesidad de un ciclotrón en el puesto de trabajo (Eiji, 1996).
- Los 9'74 minutos de periodo de semidesintegración del ^{62}Cu lo hacen ideal para repetir estudios así como para combinar estudios en el mismo paciente con otros radiofármacos como la FDG.
- Las diferentes combinaciones químicas del cobre hacen de éste isótopo uno de los emisores β^+ más adaptables de la Farmacopea (Neal, 2000)

Por otra parte, la mayor crítica al generador $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ha sido el periodo de semidesintegración del isótopo padre (9'3 horas) que limita la utilidad del generador a un día. Pero durante el mismo día tiene la capacidad de producir dosis útiles cada 30 minutos (Neal, 2000).

Eliminando el elevado coste de un ciclotrón intrahospitalario y el personal asociado, el coste de la imagen PET se convierte en tan competitivo como con trazadores miocárdicos como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi y ofrece una calidad diagnóstica superior, incluyendo mejoras en la resolución y la corrección de atenuación.

La capacidad que un sitio clínico pueda disponer de un generador sólo para los días que lo necesita ofrece una ventaja añadida sobre el generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ que se debe procurar para un uso mensual (Neal, 2000).

Referencias

- Álvarez-Díez TM, deKemp R, Beanlands R, Vincent J. Manufacture of strontium-82/rubidium-82 generators and quality control of rubidium-82 chloride for myocardial perfusion imaging in patients using positron emission tomography. *Appl Radiat Isot.* 1999; 50: 1015-1023.
- Anagnostopoulos C, Almonacid A, El Fakir G, Curillova Z, Sitek A, Roughton M, Dorbala S, Popma JJ, Di Carli MF. Quantitative relationship between coronary vasodilator reserve assessed by ^{82}Rb PET imaging and coronary artery stenosis severity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35: 1593-1601.
- Anunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, Maecke H. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 982-993.
- Azhdarinia A, Yang DJ, Chao C, Mourtada F. Infrared-based module for the synthesis of ^{68}Ga -labeled radiotracers. *Nucl Med Biol.* 2007; 34: 121-127.
- Breeman WAP, de Jong M, de Blois E, Bernard BF, Konijnenberg M, Krenning EP. Radiolabelling DOTA-peptides with ^{68}Ga . *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32: 478-485.
- Breeman WAP, Verbruggen AM. The $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator has high potencial, but when can we use ^{68}Ga -labelled tracers in clinical routine?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 978-981.
- Brihaye C, Guillaume M, O'Brien HA, Raets D, De Landsheere C, Rigo P. Preparation and evaluation of a hydrous tin (IV) oxide $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ medical generator system for continuous elution. *Appl Radiat Isot.* 1987; 38 (3): 213-217.
- Chapter 2: Germanium-68. En: Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods. IAEA, Viena, 2009. Austria.
- Eiji Tadamura, Nagara Tamaki, Hidehiko Okazawa, Yasuhisa Fujibasyashi, Takashi Kudoh, Yoshiharu Yonekura et al. generator- Produced copper- 62- PTSM as a Myocardial PET perfusion tracer compared with Nitrogen- 13- Ammonia. *J Nucl Med* 1996; 37: 729-735.
- Froidevaux S, Eberle AN, Christe M, Sumanovski L, Heppeler A, Schmitt JS, Eisenwiener K, Beglinger C, Mäcke HR. Neuroendocrine tumor targeting: study of novel gallium-labeled somatostatin radiopeptides in a rat pancreatic tumor model. *Int J Cancer.* 2002; 98: 930-937.

- Gennaro GP, Bergner BC, Haney PS, Kramer RH; Loberg MD. Radioanalysis of ^{82}Rb generator eluates. *Appl Radiat Isot.* 1987; 38 (3): 219-225.
- Haynes NG, Lacy JL, Nayak N, et al. Performance of a $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ generator in clinical trials of PET perfusion agent ^{62}Cu -PTSM. *J Nucl Med* 2000; 41:309–314.
- Herrero P, Markham J, Shelton ME, Bergmann SR. Implementation and evaluation of a two-compartment model for quantification of myocardial perfusion with rubidium-82 and positron emission tomography. *Circulation Research.* 1992; 70: 496-507.
- Hidehiko OKAZAWA, Yasuhisa FUJIBA Y ASHI, Yoshiharu YONEKURA, Nagara TAMAKI, Sadahiko NISHIZAWA, Yasuhiro MAGARA et al. Clinical application of Zn/ Cu positron generator: Perfusion and plasma pool images in normal subjects. *Annals of Nuclear Medicine* Vol. 9, Ns 2, 81-87, 1995.
- I. Peñuelas Sánchez, G. Quincoces Fernández. Radiofármacos para estudios PET. A. Soriano Castrejón, J. Martín- Comín, A. M^a García Vicente (Eds). *Medicina Nuclear en la Práctica Clínica.* Grupo Aula Médica; Madrid, 2009; 87- 103.
- Jones T. Clinical uses of $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generators. *Appl Radiat Isot.* 1987; 38 (3): 171-173.10.
- Judge SM, Privitera AM, Woods MJ. The half-life of ^{82}Sr . *Appl Radiat Isot.* 1987; 38 (3): 193-194.
- Judge SM, Woods MJ, Waters SL, Butler KR. A partial decay scheme study of ^{82}Rb and consequences for radiation dose measurements. *Appl Radiat Isot.* 1987; 28 (3): 185-190.
- Klein R, Adler A, Beanlands RS, deKemp RA. Precisión-controler elution of a $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator for cardiac perfusion imaging with positron emission tomography. *Phys Med Biol.* 2007; 52: 659-673.
- M. Roca Engronyat, F. Iglesias Allende. Conceptos básicos. Radiofármacos tecneciados. A. Soriano Castrejón, J. Martín-Comín, A. M^a García Vicente (Eds). *Medicina Nuclear en la Práctica Clínica.* Grupo Aula Médica; Madrid, 2009; 59- 72.
- Maecke HR, Hofmann M, Haberkorn U. ^{68}Ga -labeled peptides in tumor imaging. *J Nucl Med.* 2005; 46: 172S-178S.
- Mausner LF, Prach T, Srivastava SC. Production of ^{82}Sr by proton irradiation of RbCl . *Appl Radiat Isot.* 1987; 38 (3): 181-184.
- Meyer GH, Mäcke, Schuhmacher J, Knapp WH, Hofmann M. ^{68}Ga -labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31: 1097-1104.
- Neal G. Haynes, Jeffrey L. Lacy, Nisha Nayak, Chris S. Martin, Dayang Dai, Carla J. Mathias, and Mark A. Green. Performance of a $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ generator in clinical trials of PET perfusion agent ^{62}Cu -PTSM. *J Nucl Med* 2000; 41: 309-314.
- Robinson GD, Zielinski FW, Lee AW. The zinc- $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ generator: a convenient source of copper-62 for radiopharmaceuticals. *Int J Appl Radiat Isot* 1980; 31:111–116.
- Saha GB, Go T, Macintyre WJ, Marwick TH, Beachler A, King JL, Neumann DR. Use of the $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generator in clinical PET studies. *Nucl Med Biol.* 1990; 17 (8): 763-768.
- Schwaiger M, Muzik O. Assessment of myocardial perfusion by positron emission tomography. *Am J Cardiol.* 1991; 67: 65D-43D.
- Terence Z. Wong, Jeffrey L. Lacy, Neil A. Petry, Thomas C. Hawk, Thomas A. Sporn, Mark W. Dewhirst and Gordana Vlahovic. PET of Hypoxia and Perfusion with ^{62}Cu -ATSM and ^{62}Cu -PTSM Using a $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ Generator. *AJR.* 2008; 190:427–432.
- Vilkayan I, Maecke H, Langstrom B. Convenient preparation of ^{68}Ga -based PET-Radiopharmaceuticals at room temperature. *Bioconjugate chem.* 2008; 19: 569-573.
- Wallhaus TR, Lacy J, Whang J, Green MA, Nickles RJ, Stone CK. Human biodistribution and dosimetry of the PET perfusion agent copper-62-PTSM. *J Nucl Med* 1998; 39:1958–1964.
- Win Z, Al-Nahhas A, Rubello D, Gross MD. Somatostatin receptor PET imaging with Gallium-68 labeled peptides. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 51: 244-250.
- Woods MJ, Judge SM, Lucas SEM. The half-life of ^{82}Rb . *Appl Radiat Isot.* 1987; 38 (3): 191-192.
- Yano Y. Essentials of a Rubidium-82 generator for nuclear medicine. *Appl Radiat Isot.* 1987; 38 (3): 205-211.
- Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, Jahn M, Jennewein M, Rösch F. Processing of Generator-Produced ^{68}Ga for medical application. *J Nucl Med.* 2007; 48: 1741-1748.
- Zhiwei Yue, Avery Stephens, Huong Bui, Thomas Thrash and Jeffrey Lacy. QC performance of a $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ microgenerator system for use in PET imaging. *J Nucl Med.* 2008; 49 (Supplement 1):95P.