

DESARROLLO Y ESTABLECIMIENTO DE LA PRIMERA SUSTANCIA DE REFERENCIA PARA PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS

M. Dal Mas ^{1,2*}, E. Pasquini ², R. Saavedra ², V. Soria ², A. Pointner ²,
C. Vallese ², G. Gauna ³, N. Picone ³, A. Moglioni ³, H. Torti ¹, M. J. Salgueiro ¹, M. Zubillaga ¹

¹ Cátedra de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

² Servicio de Sustancias de Referencia-Dto. Laboratorio Nacional de Control. Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo. INAME- ANMAT.

³ Servicio de Resonancia Magnética Nuclear, IQUIMEFA.

* Autor a quien dirigir la correspondencia: dalasmelina@gmail.com

RESUMEN

Las Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas de elaboración y control exigen que los materiales de partida para la elaboración de los radiofármacos, entre los que se encuentran los juegos de reactivos fríos para la preparación de los radiofármacos de ^{99m}Tc, sean controlados para verificar su calidad. Para esta verificación se deben utilizar patrones de referencia adecuados como requerimiento básico para la fabricación del medicamento. Es así como las Sustancias de Referencia constituyen un elemento fundamental para garantizar la calidad del ingrediente farmacéutico activo utilizado en la elaboración del producto radiofarmacéutico. El relevamiento de información y la búsqueda bibliográfica realizada permitió generar lineamientos y luego el desarrollo del estándar de ácido medrónico con el motivo de lograr un impacto positivo en las buenas prácticas de control debido a la disponibilidad de esta Sustancia de Referencia a nivel nacional.

SUMMARY

DEVELOPMENT AND ESTABLISHMENT OF THE FIRST REFERENCE STANDARDS FOR RADIOPHARMACEUTICALS PRODUCTS

Good Radiopharmaceutical Manufacturing and Control Practices require that the starting materials for the manufacture of radiopharmaceuticals products, including cold reagent kits for the preparation of ^{99m}Tc radiopharmaceuticals products, be controlled to verify their quality. For this verification, appropriate reference standards must be used as a basic requirement for the manufacture of the medicine. So, Reference Standards are a fundamental element to ensure the quality of the active pharmaceutical ingredient that are used in the manufacture of the radiopharmaceutical product. The information gathered and the bibliographic search carried out made it possible to generate guidelines and then develop the Medronic Acid Standard with the aim of achieving a positive impact on good control practices due to the availability of this Reference Standard at the national level.

Palabras clave: sustancia de referencia, producto radiofarmacéutico, buenas prácticas de fabricación y control

Key words: reference standards, radiopharmaceutical product, good manufacturing and control practices

INTRODUCCIÓN

Un radiofármaco (RF) o preparación radiofarmacéutica es todo producto farmacéutico que, una vez terminado y listo para ser empleado, contiene uno o más nucleidos radiactivos con un fin de diagnóstico o propósito médico (Farmacopea Argentina, 2003). Estos medicamentos, deben reunir los requisitos de seguridad y eficacia para los fines propuestos. Deben estar inscritos en el Registro de Medicamentos de la Administración de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (Disposición ANMAT 2009/2007). A su vez, la producción de RF debe ser realizada en conformidad con los principios generales de las buenas prácticas de fabricación y control de medicamentos y las especificaciones y los procedimientos de ensayos de control de calidad serán los comprendidos en la Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas o en la autorización de comercialización (Disposición ANMAT 4159/2023).

Para la aplicación de estas metodologías analíticas surge la necesidad de disponer de patrones fisicoquímicos para el control de los medicamentos comercializados.

Una Sustancia de Referencia (SR) o patrón fisicoquímico es un material de uniformidad comprobada cuyo empleo se reserva a ensayos químicos y físicos específicos en los que se comparan sus propiedades con las de un producto en análisis. Además, posee un grado de pureza adecuado para el uso al que se destina (OMS, 2007).

El objetivo de contar con SR es asegurar la calidad y reproducibilidad en los resultados analíticos exigidos por los ensayos codificados en las farmacopeas y el control farmacéutico en general. El uso general de una SR se considera como parte integral de una monografía para dar cumplimiento al procedimiento de prueba utilizado para demostrar la identidad y la pureza de las materias primas y preparaciones farmacéuticas. Cada SR se establece con una finalidad analítica concreta y se especifica además su uso y conservación (FI, 2022).

La Autoridad Regulatoria Nacional establece el uso de patrones de referencia adecuados para el control de calidad de los productos farmacéuticos como requerimiento básico para la fabricación, importación/exportación de medicamentos (Disposición ANMAT 4159/2023). Además, según el Grupo de Trabajo en Buenas Prácticas de Laboratorio de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), se deben emplear SR farmacopeicas cuando estén disponibles y sean apropiadas para el análisis y, en caso de no haber sido establecida, el fabricante debe usar su propia SR desarrollada bajo lineamientos de la Autoridad Sanitaria local (Red PARF, 2010). De esta manera, resulta importante disponer de instrumentos estratégicos que establezcan los requisitos de calidad tanto para las materias primas como para los medicamentos de la región.

Se debe tener en cuenta que el proceso de desarrollo de las SR es un proceso laborioso y crítico en el cual deben cumplirse de manera rigurosa una serie de etapas llevadas a cabo sobre un material homogéneo y de pureza adecuada según el uso que se le destine. Estas etapas incluyen desde la selección de la sustancia a desarrollar, la obtención y homogeneización de la materia prima, su control de aptitud para demostrar que es apta para el fin propuesto, el posterior fraccionamiento en frascos ampollas, el acondicionamiento y rotulado, el control final del producto obtenido y su correcta conservación. Asimismo, las condiciones de conservación elegidas para las sustancias en desarrollo deben ser estudiadas, consignadas y registradas para mantener, en el tiempo, la calidad del material, sus características definidas y su integridad evitando cualquier posible degradación. (OMS, 2007)²

La incorporación y tratamiento de RF en la Farmacopea Argentina (FA) tuvo sus inicios en el año 1983, donde se incorpora el Suplemento sobre Radioactividad, Radiofármacos y Radioesterilización aprobado por la Ley N° 22.729. Luego en el año 2003, con la publicación del Volumen I de la Séptima Edición de la FA se reactiva el trabajo de las Subcomisiones Técnicas, se crea el grupo de trabajo de Radiofármacos reafirmando su condición de medicamento. Actualmente en volumen III de la FA Séptima Edición se encuentra codificado un texto de información general sobre Preparaciones Radiofarmacéuticas y dieciocho monografías de diversos productos radiofarmacéuticos. (Farmacopea Argentina, 2013)

Una parte importante de los RF utilizados en Medicina Nuclear son compuestos marcados con ^{99m}Tc. Las características físicas de la radiación que emite el ^{99m}Tc y su reactividad química lo hacen muy adecuado para indicaciones clínicas. La preparación de RF marcados con ^{99m}Tc suele producirse de manera extemporánea a partir de juegos de reactivos (kits fríos). Estos kits fríos contienen todos los reactivos necesarios para la obtención del RF final al combinarlo con el radionucleido precursor procedente de un generador de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. Cabe destacar que el uso de RF tecneciados es de gran importancia en la práctica clínica dada su aplicación con fines de diagnóstico en estudios óseos, cardiológicos, pulmonares y renales principalmente.

La FA solo brinda algunas de las técnicas necesarias para el control de calidad del producto final, el RF, pero no incluye las especificaciones de los productos comercializados bajo la denominación de juegos de reactivos (kit) para preparaciones radiofarmacéuticas ni de los IFAs que forman parte de ellos. Tampoco existen referencias fisicoquímicas para el control de RF.

Para el caso particular de medronato de tecnecio ^{99m}Tc , la monografía se encuentra codificada en la FA. Allí se menciona el uso de una solución de ácido médrónico como referencia para identificación del ligando pero no hay monografía para este ingrediente farmacéutico codificada y tampoco se encontraba disponible esta SR a nivel nacional.

Por todo lo expuesto, el propósito de este trabajo fue desarrollar y establecer ácido medrónico como SR para controlar productos radiofarmacéuticos tecneciados que lo contienen y brindar lineamientos de control estandarizados para la materia prima utilizada en su formulación.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar la primera SR fisicoquímica nacional para el control de calidad del ingrediente farmacéutico ácido medrónico presente en un producto radiofarmacéutico denominado juego de reactivo (kit) para preparaciones radiofarmacéuticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

A partir del análisis de información obtenida de un estudio descriptivo observacional, cualitativo y transversal, se seleccionó al ácido medrónico como candidato para ser desarrollado como SR. De la información recopilada y teniendo en cuenta los lineamientos del Anexo 4 de la Disposición ANMAT 4159/2023 se seleccionaron los ensayos para caracterizar y evaluar el perfil de pureza de la sustancia y la cantidad de determinaciones independientes a realizar para cada ensayo.

El ácido medrónico se fraccionó en frascos de vidrio inactínico con tapón de bromobutilo y precinto de seguridad utilizando una cámara de guantes bajo condiciones de humedad y temperatura controlada (menos de 10 % de humedad relativa y aproximadamente a 25 °C).

El producto fraccionado fue acondicionado en una caja rotulada para luego ser conservada en la cámara de frío a una temperatura entre 3 y 8 °C.

A partir del muestreo sobre el producto fraccionado, se llevaron a cabo los siguientes ensayos que permitieron obtener el perfil de pureza del estándar en desarrollo:

- › Identificación:
 - Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para la obtención de los espectros ^1H NMR y ^{13}C NMR. Equipo: espectrómetro de resonancia magnética nuclear, marca Bruker Avance. Preparación de la muestra: 30 mg de ácido medrónico en 1 ml de agua deuterada.
 - Espectroscopia Infrarroja (IR) para la obtención de espectros en fase sólida (dispersión de bromuro de potasio) y por reflectancia total atenuada sobre la sustancia tal cual. Equipo: Perkin Elmer FT-IR Spectrum Two. Se realiza el barrido espectral en la región de 1.600 a 400 cm^{-1} .
- › Pérdida de masa por termogravimetría mediante el analizador termogravimétrico TA instruments, modelo TGA Q50. Equipo equilibrado a 35 °C con rampa de calentamiento de 10 °C/min hasta 220 °C bajo corriente de nitrógeno a un flujo constante de 60 mL/min. Se pesó aproximadamente 10 mg de sustancia en canastilla de aluminio.
- › Determinación del rango de fusión mediante el equipo Stanford Research Systems, OptiMelt, modelo MPA 100, con un programa de calentamiento de 1 °C/minuto de 190 a 210 °C y detección automática. La muestra fue reducida a polvo fino y secada durante 24 horas en estufa de vacío a presión no mayor de 5 mm de Hg con sílica gel a temperatura ambiente.
- › Titulación potenciométrica con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) (titulador automático Metrohm, modelo Titrando 904, software Tiamo 2.3 y electrodo combinado unitrode, Metrohm 6.0258.010). Se utilizó biftalato de potasio de calidad patrón primario para contrastar la solución valorante. Para cada muestra se pesó aproximadamente 75 mg de sustancia y se disolvieron en 50 mL de agua libre de dióxido de carbono. Se usó detección de punto final potenciométrico.
- › Absorción ultravioleta con un espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2700, cubetas de 1 cm de paso óptico y soluciones de 0,001 y 0,04 % p/v de la sustancia en agua miliQ.
- › Calorimetría diferencial de barrido con un termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821e, crisoles de aluminio de 40 μL agujereados y crisoles light de aluminio de 20 μL con una masa pesada de aproximadamente 2 a 5 mg, screening de 35 a 240 °C a una velocidad de calentamiento de 20 °C/min y corridas posteriores de 10, 3 y 2 °C/min bajo corriente de nitrógeno de un caudal de 155 mL/min.

RESULTADOS

El desarrollo de la SR de ácido medrónico permitió obtener un total de cincuenta y dos (52) frascos, cada uno con aproximadamente 50 mg de material homogéneo y de pureza apropiada para el uso previsto. A partir de los ensayos realizados se obtuvieron los siguientes resultados:

Mediante el análisis de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se confirmó la identidad de la sustancia. En el espectro de ^1H RMN se detectó la señal característica del grupo $-\text{CH}_2-$ (triplete a 2,32 ppm, J 20,8 Hz) (Figura 1), mientras que el espectro de ^{13}C RMN mostró la presencia del carbono a 26,97 ppm, concordante con la estructura del Ácido Medrónico (Figura 2).

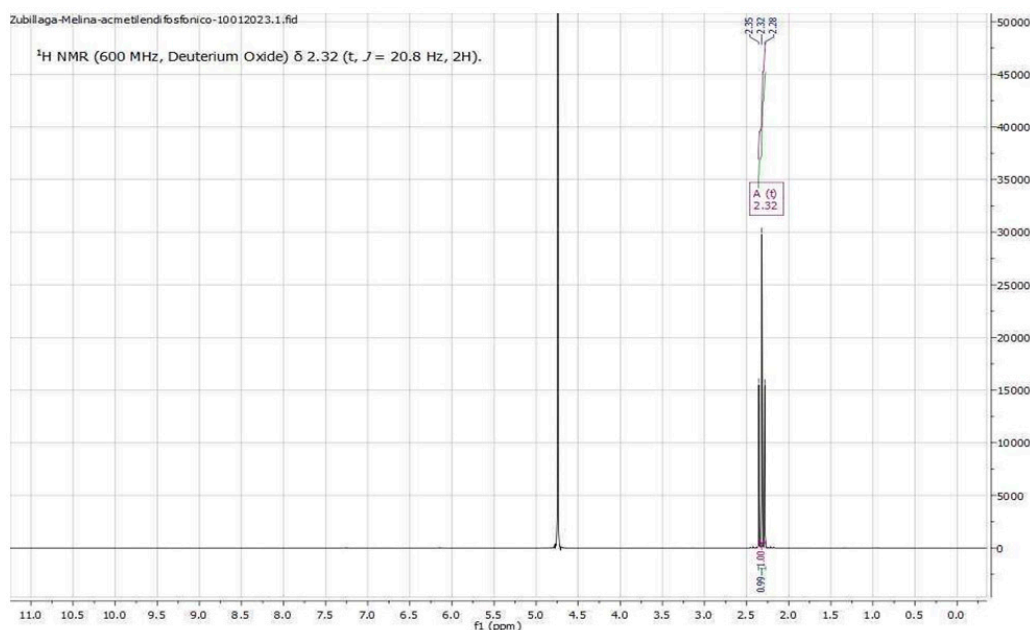


Figura 1. Espectro ^1H RMN a 600 MHz de ácido medrónico. Señal característica triplete a 2,32 ppm, J 20,8 Hz.

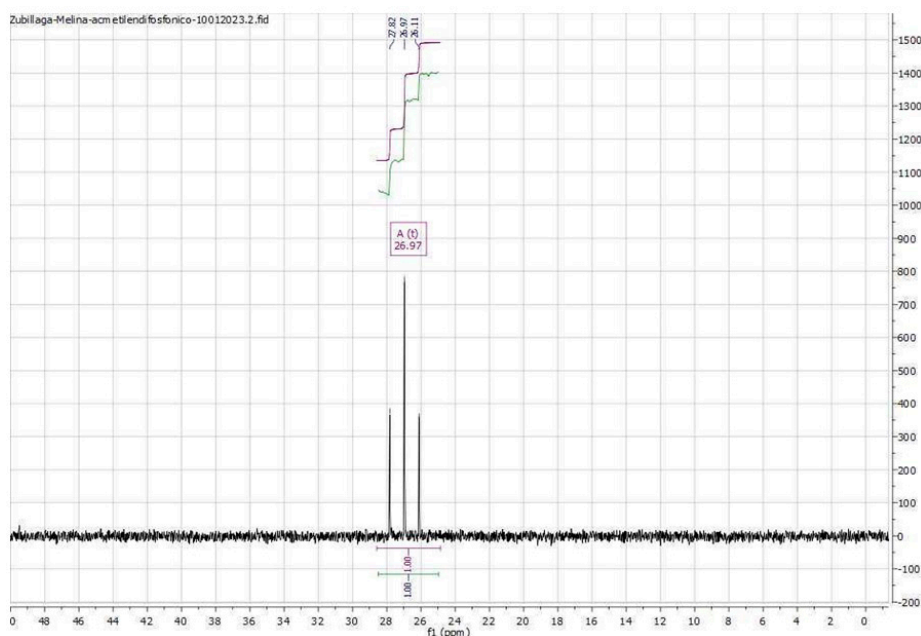


Figura 2. Espectro ^{13}C RMN de ácido medrónico. Señal correspondiente al carbono a 26,97 ppm.

Con los ensayos de espectroscopia infrarroja (IR), tanto en fase sólida, disco de bromuro de potasio como por reflectancia total atenuada sobre la sustancia tal cual se obtiene correlación con la bibliografía de referencia según la Base de Datos de Espectros para Compuestos Orgánicos (SDBS, s.f.). En la Figura 3 y en la Figura 4 se muestran los picos y bandas de absorción características en la zona de 400 a 1200 cm^{-1} confirmando la identidad del compuesto.

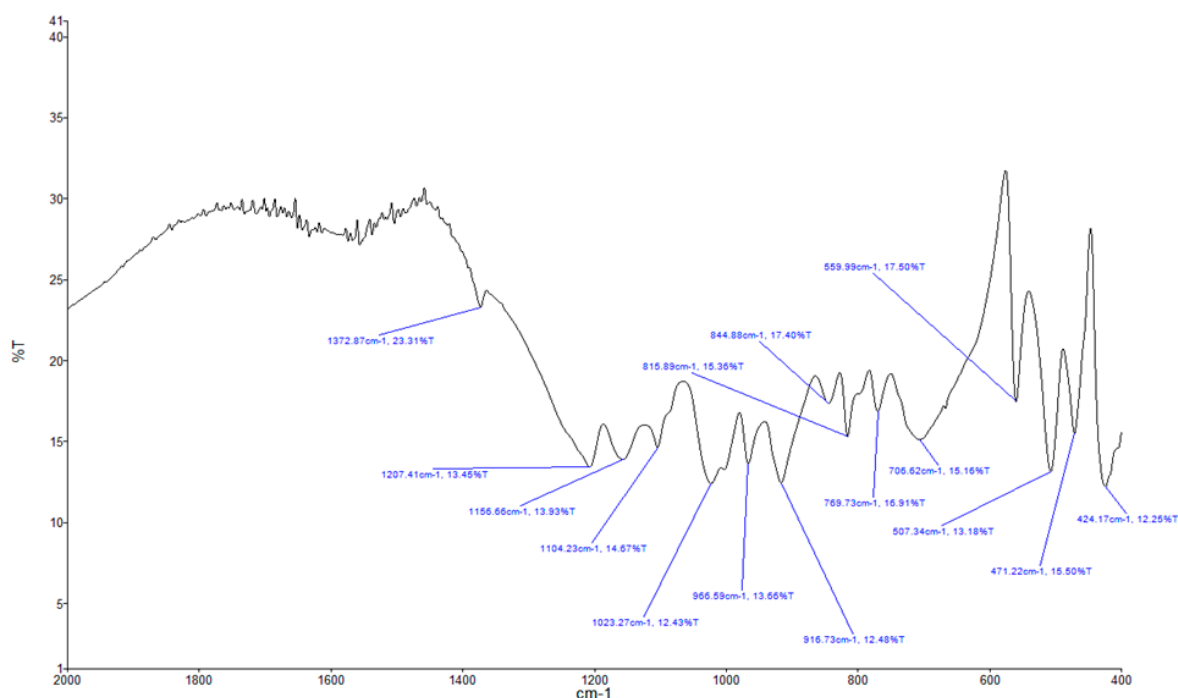


Figura 3. Espectro IR en fase sólida, dispersión en Bromuro de Potasio (KBr) de ácido medrónico en ensayo. Bandas de absorción características.

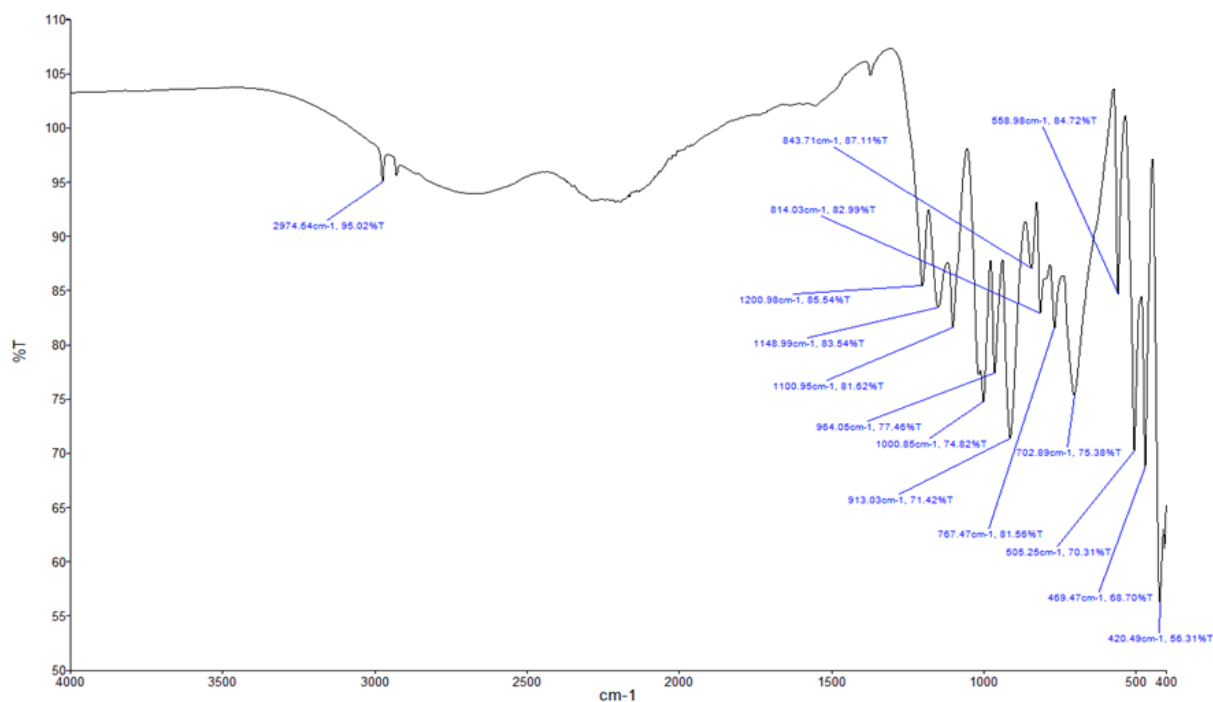


Figura 4. Espectro IR en Reflectancia Total Atenuada de ácido medrónico sobre la sustancia tal cual (SSTC). Bandas de absorción características.

Tabla 1. Porcentaje de pérdida de masa por termogravimetría de ácido medrónico en ensayo.

	Masa inicial (mg)	Masa final (mg)	Diferencia (mg)	% de Pérdida
Canastilla 1	10,526	10,532	-0,006	0,157
Canastilla 2	9,807	9,812	-0,005	0,123
Canastilla 3	9,151	9,154	-0,003	0,141
Canastilla 4	10,731	10,736	-0,005	0,185

% de Pérdida de masa a 105 °C: 0,152 %. DE: 0,026
Factor de humedad: 0,99848

La pérdida de masa por termogravimetría evidenció un valor mínimo, con un promedio de 0,152 % y un desvío estándar de 0,026 (Tabla 1). La pérdida de masa fue calculada a una temperatura de 105 °C sobre 4 muestras independientes.

En el ensayo de rango de fusión se procesaron 3 muestras independientes obteniéndose un intervalo promedio de 201,6 a 203,1 °C por detección automática. No se observó descomposición durante la fusión y luego de unos minutos la sustancia solidificó de color blanquecino. En la Tabla 2 se muestran los valores hallados.

En el termograma obtenido por Calorimetría Diferencial de Barrido se observa la endoterma correspondiente a la fusión de ácido medrónico (Figura 5). No hay presencia de alteraciones, ni otras exotermas o endotermas y el pico demuestra una leve deformación en su lado descendente. La estimación de la pureza cristalina a una velocidad de calentamiento de 20 °C por minuto bajo corriente de nitrógeno fue de 99,50 mol%. La temperatura de fusión de los últimos cristales fue de 202,9 °C.

En el análisis de absorción ultravioleta no se observan máximos de absorción para las dos concentraciones en ensayo, 0,001 y 0,04 % p/v respectivamente según se muestran en la Figura 6. En ambas muestras, la lectura de la absorbancia a 400 nm resultó menor a 0,05 según lo esperado para esta sustancia.

Tabla 2. Intervalo de fusión experimental del Ácido Medrónico en ensayo

Muestra	T inicial (°C)	T final (°C)
1	201,8	203,2
2	201,7	203,2
3	201,3	203,0
Promedio	201,6	203,1

Tabla 3. Porcentaje de pureza de Ácido Medrónico en ensayo

Muestra	Masa (mg)	Volumen consumido de SV (mL)	% pureza (SSTC)	% pureza (SSS)
1	78,44	8,5516	99,1140	99,2648
2	75,25	8,1718	98,7270	98,8774
3	80,13	8,7140	98,8661	99,0166
4	73,91	8,0487	99,0028	99,1535
5	77,33	8,4073	98,8402	98,9907
6	79,00	8,5808	98,7474	98,8977

SSTC: sobre sustancia tal cual
SSS: sobre sustancia seca

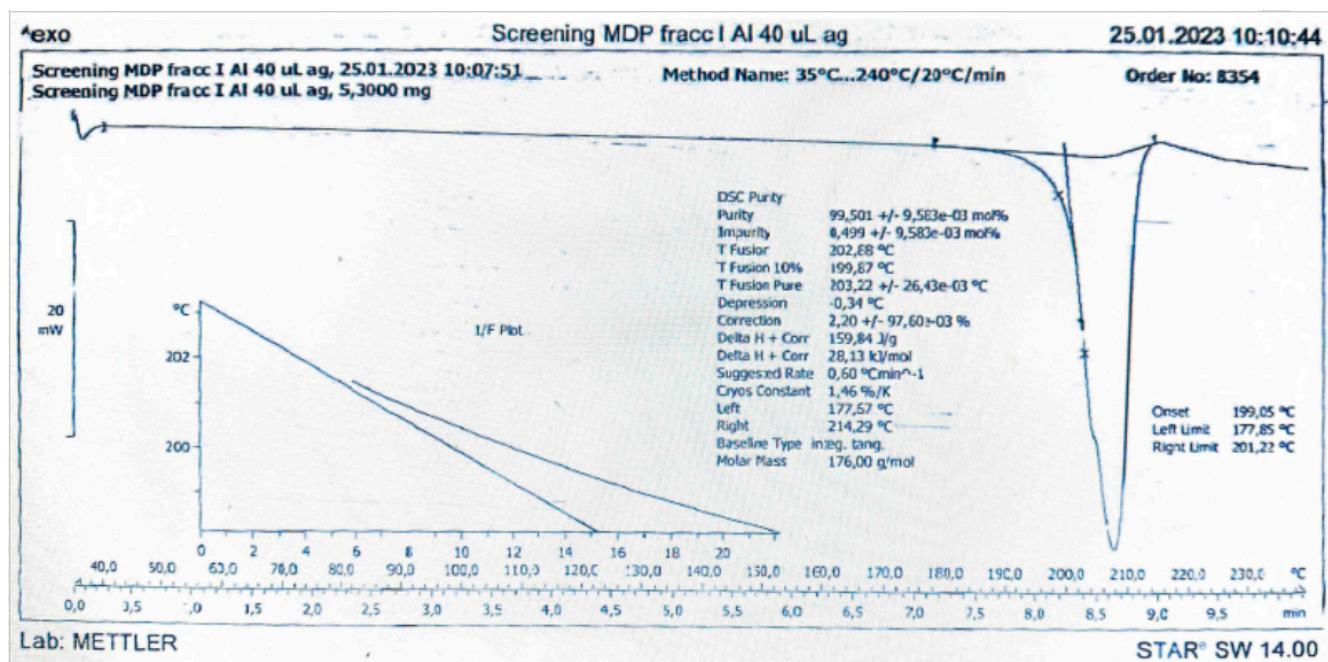


Figura 5. Endoterma de fusión de ácido medrónico en ensayo a una velocidad de calentamiento de 20 °C por min y una pureza cristalina estimada de 99,5 mol %.

Al realizar la valoración por titulación potenciométrica con hidróxido de sodio 0,1 M (SV) se obtiene un valor de pureza de 98,88 % sobre la sustancia tal cual y al corregir por el factor de humedad un valor de 99,03 % (expresado sobre la sustancia seca) con un coeficiente de variación de 0,15 %. En la Tabla 3 se muestra el volumen de titulante consumido según la masa pesada y los valores de pureza obtenidos en seis muestras independientes.

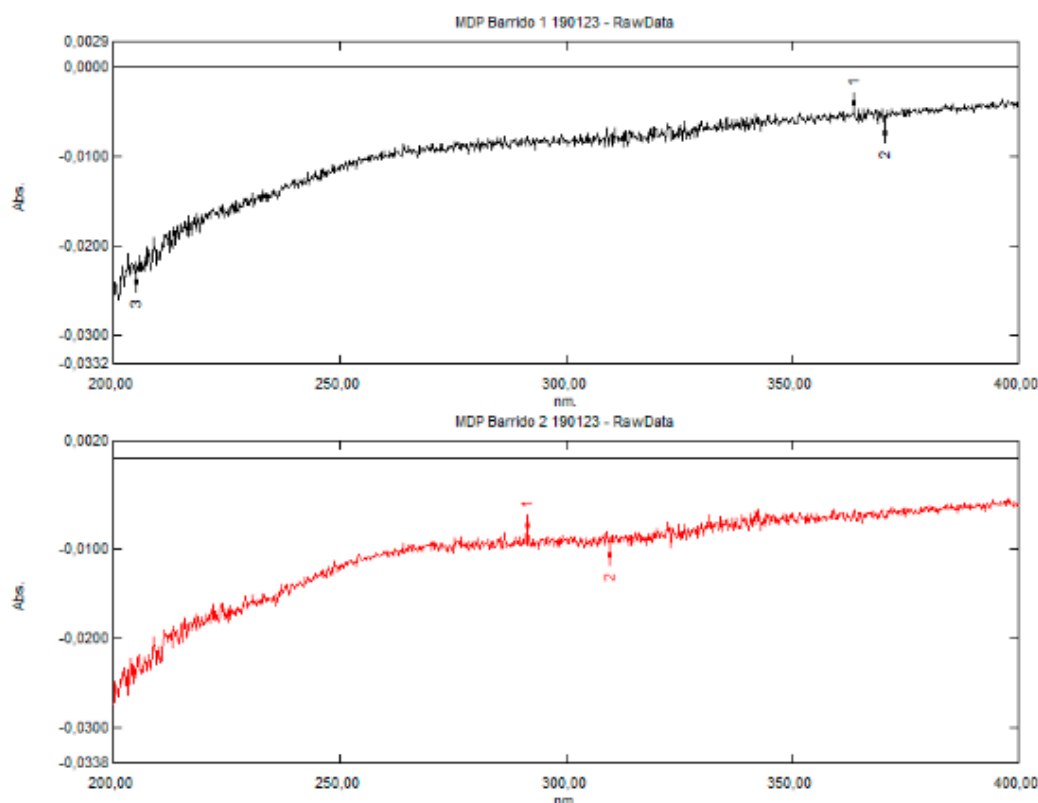


Figura 6. Curva plana de absorción ultravioleta de ácido medrónico en solución acuosa al 0,001 % p/v (espectro superior) y 0,04 % p/v (espectro inferior).

DISCUSIÓN

El establecimiento de SR para ensayos fisicoquímicos es necesario para asegurar la calidad de los resultados que se obtienen al realizar el control de materias primas, como así también de productos terminados que las contengan. También resulta necesaria la existencia y disponibilidad de metodologías estandarizadas y codificadas para garantizar su control por parte de los usuarios.

Teniendo en cuenta la Disposición ANMAT 2009/2007, resulta necesario establecer pautas para el control de calidad de la materia prima empleada en la elaboración de los RF y se hace imperativo que se cumplan con todos los requisitos exigidos a los productos farmacéuticos, además de los específicos por tratarse de sustancias.

Por lo tanto, contar con ácido medrónico como SR nacional para el control del juego de reactivo frío y el RF no sólo resulta importante para asegurar su calidad, sino que también impacta en el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y control. Además, se estaría disponiendo de un insumo para control de calidad de origen nacional que permite no depender de importaciones.

El análisis de riesgo asociado a la fabricación, control de calidad, liberación, adquisición y el uso de un producto farmacéutico, involucra los efectos adversos o no deseados en el paciente. Por esto, el control de calidad de las materias primas, el producto y su estabilidad deben garantizarse durante todo su ciclo de vida. Por lo tanto, un control de calidad eficaz con los SR correspondientes puede, en consecuencia, garantizar al paciente una mayor calidad del medicamento. Una buena gestión de calidad permite identificar y controlar posibles problemas que puedan presentarse durante el desarrollo y la fabricación del producto. Además, contar con referencias e insumos necesarios para el control de calidad permite a la industria farmacéutica tomar decisiones y ofrecer a la Autoridad Regulatoria una garantía proactiva de su capacidad para enfrentar posibles riesgos relacionados con la calidad de los productos que fabrica.

CONCLUSIONES

Se desarrolló la primera SR nacional para el control de calidad de medronato de tecnecio (^{99m}Tc) y de su ligando, ácido medrónico. Esta SR fue establecida mediante la Disposición ANMAT 5596/2025 como Sustancia de Referencia Farmacopea Argentina para ensayos fisicoquímicos, con número de control 123063, envasada en frascos ampollas con un contenido aproximado de 50 mg cada uno y un título de 99,0 %, expresado sobre la sustancia seca.

El establecimiento de esta SR para ensayos fisicoquímicos permitirá asegurar la calidad de los resultados que se obtienen al realizar el control de materias primas, como así también de productos terminados que la contienen contribuyendo de esta manera a resguardar la calidad, seguridad y eficacia para el uso seguro del medicamento en la población.

AGRADECIMIENTOS

La adquisición del material de partida para el desarrollo de la SR se realizó a través de fondos del proyecto de investigación presentado en la Programación Científica 2020 Código 20020190100132BA (UBACYT 2020).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Disposición ANMAT 2009/2007 [ANMAT]. *Boletín Oficial de la República Argentina*. Que establece pautas para productos de diagnóstico. 09 de abril de 2007. Recuperado el 28 de junio de 2023 de <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-2009-2007-127162/texto>.
- Disposición ANMAT 5596/2025 [ANMAT]. *Boletín Oficial de la República Argentina*. Que establece como Sustancia de Referencia FARMACOPEA ARGENTINA. 31 de julio de 2025. Recuperado el 15 de agosto de 2025 de <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/329097/20250731>.
- EDQM (s.f.), Council de Europa. Search database online. *Reference Standards*. Recuperado el 05 de agosto de 2022 de <https://crs.edqm.eu/>
- EP (2023). *Farmacopea Europea 10ma*. Edición. EDQM Consejo de Europa. Estrasburgo, Francia. Monografía Ácido Medrónico para preparaciones radiofarmacéuticas 07/2017:2350 página 1219.
- FA (2003). *Farmacopea Argentina*. ANMAT. Ministerio de Salud. 7ma Ed. Volumen I. Establecido mediante Decreto 202/2003. Recuperado el 02 de abril de 2022 de https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/libro_primer.pdf.
- FA (2013). *Farmacopea Argentina*. ANMAT. Ministerio de Salud. 7ma Ed. Volúmenes II, III y IV. Establecida mediante Disposición ANMAT 6501/2013. Recuperado el 28 de mayo de 2022 de <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacopea-argentina/libro>.
- FI (2022). *Farmacopea Internacional Edición 11*. Sustancias de Referencia y Espectros de Referencia. Recuperado el 12 de julio de <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#d/b.10.1.1>.
- OMS (2007). Organización Mundial de la Salud. Ginebra. Comité de Expertos en especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas. Serie de Reportes Técnicos 943. Informe N° 41. Anexo 3: Guía general para el establecimiento, acondicionamiento y distribución de sustancias químicas de referencia.
- OMS (2007)². Organización Mundial de la Salud. Ginebra. Comité de Expertos en especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas. Serie de Reportes Técnicos 885. Informe N° 35. Introducción.
- Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (2010). Edición 2010. Documento Técnico N°6. Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos. Sustancias de referencia y materiales de referencia. Página 22.
- SDBS (s.f). Base de Datos de Espectros para Compuestos Orgánicos. Instituto Nacional de Ciencia Industrial Avanzada y Tecnología (AIST), Japón. Recuperado el 12 de marzo de 2023 de https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.
- Sigma-Aldrich (s.f). Catálogo online. Protocolo de análisis Sigma Aldrich M9508 - Batch Number BCCD8919. Recuperado el 05 de julio de 2020 de https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/m0240000?lang=es®ion=AR&gclid=Cj0KCQ-jw2IrmBRCJARIsAJZDdxDuj6NxcylJ-UOic-dasfW5zdF22fla30BQsjMNRoOoKobHQTEvKDpkaAs0eEALw_wcB.
- Suplemento Farmacopea Argentina (1983). Sexta Edición. Radiactividad, Radiofármacos y Radioesterilización. Ley N° 22.729/1983. Recuperado el 22 de abril de 2022 de: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/16/072/16072600.pdf.
- Vademecum Nacional de Medicamentos (s.f.). Consulta de productos comercializados en el país. Recuperado el 06 de julio de 2021 de <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>.
- Zolle (2007). Ilse Zolle. Productos farmacéuticos tecniciados (^{99m}Tc). Preparación y Control de Calidad en Medicina Nuclear. Parte 2. Capítulo 12. Monografías de productos farmacéuticos tecniciados (^{99m}Tc). Páginas 173-346.