

# COMPARACION DE DOS METODOS DE PRODUCCION DE RADIOFARMACOS Y EVALUACION DE SU CALIDAD

María Celestina Portillo Lemus

Lic. Sergio Rodolfo Rodríguez Jiménez

## SUMARIO

Con el objeto de seleccionar un método de producción, que brinde las mayores ventajas de biodistribución y marcación, así, como la estandarización de un procedimiento de control de calidad para los radiofármacos que serán elaborados en el laboratorio de Radiofarmacia de la Unidad de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, se realizó esta investigación. Para esto se compararon dos métodos de producción de cinco diferentes radiofármacos, determinándose su pureza radioquímica, biodistribución y estabilidad. Además se evaluó un método efectivo para determinar la pureza radioquímica, para ello se compararon los métodos de cromatografía y electroforesis.

Se observó una diferencia significativa en su pureza radioquímica, biodistribución y estabilidad favorable para el método A (Según el Centro de Investigaciones Nucleares, Montevideo, Uruguay), de los siguientes radiofármacos: Azufre coloidal-Tc<sup>99m</sup>, DTPA-Tc<sup>99m</sup> (Dietilén-triamino-pentaacético), Glucoheptonato de calcio-Tc<sup>99m</sup> y pirofosfato de sodio-Tc<sup>99m</sup>, comparados con el método B (Según la Comisión Chilena de Energía Nuclear, Santiago de Chile). No siendo así para el radiofármaco Disida-Tc<sup>99m</sup> (Diisopropilacetanilida-imino-diacético), el cual estuvo a favor del método B.

Se concluyó que para determinar la pureza radioquímica es más efectivo el método de cromatografía que el método de electroforesis.

Se determinó que la biodistribución de los radiofármacos en animales de experimentación sólo se hace indispensable cuando se está investigando un nuevo radiofármaco o variando las formulaciones vigentes; ya que existe correlación de los porcentajes de marcación determinados por el método cromatográfico y los obtenidos por la biodistribución.

## INTRODUCCION

Radiofármaco es toda sustancia radiactiva que por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación emitida, puede usarse en el diagnóstico o tratamiento de las enfermedades de los seres vivos, cualquiera sea la vía de administración empleada (1).

Este trabajo de investigación se realizó con el objeto de determinar un procedimiento de producción y control de calidad de los radiofármacos que se fabricarán en el laboratorio

de Radiofarmacia del Hospital General San Juan de Dios. Para ello se determinó si existe diferencia significativa en el porcentaje de marcación (pureza radioquímica) y la estabilidad, entre el método A de producción de los radiofármacos (Según el Centro de Investigaciones Nucleares, Montevideo, Uruguay), comparado con el método B de producción de radiofármacos (Según la Comisión Chilena de Energía Nuclear, Santiago de Chile) (2,3).

Para evaluar la pureza radioquímica se utilizaron los métodos de cromatografía en capa fina, electroforesis y biodistribución. La determinación se realizó en el momento de la producción de los radiofármacos. El primero de estos métodos resultó ser más efectivo para determinar dicha pureza, por lo cual, con el segundo y tercer método no se consideró necesario repetir dicha evaluación a otros tiempos.

Para realizar el estudio se prepararon 5 radiofármacos con los dos métodos de producción (A y B), los cuales fueron: Azufre coloidal-Tc<sup>99m</sup>, DTPA-Tc<sup>99m</sup> (Dietilén-triamino-pentaacético), Glucoheptonato de calcio-Tc<sup>99m</sup>, Pirofosfato de sodio-Tc<sup>99m</sup> y Disida-Tc<sup>99m</sup> (Diisopropilacetanilida-imino-diacético). Estos compuestos se marcaron con el radionúclido Tecnecio<sup>99m</sup> (metaestable), y se determinó la pureza radioquímica a través de los métodos de electroforesis y cromatografía de capa fina. Al mismo tiempo se hicieron pruebas complementarias de biodistribución en ratas y/o ratones según esté indicado para cada radiofármaco (4,5,6,7).

Se evaluó la estabilidad de los radiofármacos con el método de cromatografía a los tiempos 0, 2, 15 y 30 días de su producción.

Con base a los resultados obtenidos, es conveniente que en el laboratorio de Radiofarmacia del Hospital General San Juan de Dios, se inicie la producción formal de los radiofármacos a través del método de producción que presentaron mayor pureza radioquímica, mayor estabilidad y mejor biodistribución.

## MATERIALES Y METODOS

### MATERIALES

Se usó los equipos de electrónica nuclear e instrumentos del laboratorio de Radiofarmacia del Hospital General San Juan de Dios, que se encuentra funcionando por convenio de cooperación entre la Dirección General de Energía Nuclear y el centro hospitalario mencionado.

## METODOS

- Se prepararon 5 radiofármacos por dos métodos de producción (A y B). Los radiofármacos son los siguientes: Azufre coloidal- $Tc^{99m}$ , DTPA- $Tc^{99m}$  (Dietilén-triamino-pentaacético), Glucoheptonato de calcio- $Tc^{99m}$ , Pirofosfato de sodio- $Tc^{99m}$  y Disida- $Tc^{99m}$  (Diisopropilacetanilida-imino-diacético) (2,3).
- Los anteriores radiofármacos se marcaron con el radionúclido Tecnecio $^{99m}$  (meta estable) (7,8,9).
- Luego se determinó la pureza radioquímica en el momento de producción (tiempo cero) a través de los métodos de electroforesis y cromatografía; al mismo tiempo se hicieron pruebas complementarias de biodistribución en ratas y/o ratones, según esté indicado para cada radiofármaco (4,5).
- Se evaluó la estabilidad de los radiofármacos a través del método de cromatografía capa fina, determinando la pureza radioquímica en los tiempos 0, 2, 15 y 30 días de su producción (11).

## RESULTADOS Y DISCUSION

Los métodos A de producción de los radiofármacos; Azufre coloidal- $Tc^{99m}$ , DTPA- $Tc^{99m}$  (Dietilén-triamino-pentaacético), Glucoheptonato de calcio- $Tc^{99m}$  y Pirofosfato de sodio- $Tc^{99m}$ ; presentaron mayor pureza radioquímica, mayor estabilidad y mejor biodistribución que los métodos B (cuadro No. 1,2,3,4.); no siendo así para el radiofármaco Disida- $Tc^{99m}$  (Diisopropilacetanilida-imino-diacético) que el mejor fue el método B (cuadro No. 5).

En cuanto al análisis estadístico realizado a los radiofármacos; Azufre coloidal- $Tc^{99m}$ , DTPA- $Tc^{99m}$ , Glucoheptonato- $Tc^{99m}$  y Pirofosfato- $Tc^{99m}$ , por los métodos A y B a los diferentes tiempos de estabilidad, se observó que existe diferencia significativa a un nivel de confianza 0.05, favorable para el método A y para el radiofármaco Disida- $Tc^{99m}$  fue favorable la diferencia para el método B.

Las causas de la diferencia en la estabilidad entre los métodos (A y B) de producción de los cinco radiofármacos estudiados, fue que durante el almacenamiento de éstos, su pureza radioquímica se vio afectada por la humedad, temperatura, mal sellado de los frascos, oxigenación, pH, etc. o pudo haber ocurrido descomposición química en el momento de la marcación siendo probablemente la variación de la temperatura, luz, pH, solventes, la cantidad de cloruro estannoso, el tiempo de agitación, lo cual hizo aumentar o disminuir la estabilidad de cada método.

Para determinar la pureza radioquímica a través de los métodos de cromatografía y electroforesis, se observó una diferencia significativa a un nivel de confianza 0.05 a favor del método de cromatografía (cuadro No. 6).

Se observó correlación entre los porcentajes de marcación obtenidos del método de cromatografía y los de biodistribución (cuadros No. 1,2,3,4,5) por lo tanto no es

indispensable determinar en la rutina la biodistribución en animales de experimentación, solo se hace necesario cuando se está investigando un nuevo radiofármaco o variando las formulaciones vigentes.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES:

1. Los métodos A de producción de los radiofármacos; Azufre coloidal- $Tc^{99m}$ , DTPA- $Tc^{99m}$  (Dietilén-triamino-pentaacético), Glucoheptonato de calcio- $Tc^{99m}$  y Pirofosfato de sodio- $Tc^{99m}$  presentaron mayor pureza radioquímica, mayor estabilidad y mejor biodistribución que los radiofármacos producidos por el método B.
2. El método B de producción del Radiofármaco, Disida- $Tc^{99m}$  (Diisopropilacetanilida-imino-diacético), presentó mayor pureza radioquímica, mayor estabilidad y mejor biodistribución que el radiofármaco producido por el método A.
3. Para determinar la pureza radioquímica es más efectivo practicar el método de cromatografía que el método de electroforesis.
4. En un laboratorio rutinario de radiofarmacia se puede prescindir de la biodistribución con animales de experimentación. Esto solo es indispensable cuando se está investigando un nuevo radiofármaco o variando las formulaciones vigentes.

### RECOMENDACIONES

1. Con base a los resultados obtenidos, es conveniente que en el laboratorio de Radiofarmacia del Hospital General San Juan de Dios, se inicie la producción formal de los radiofármacos, a través del método de producción que presentó mayor pureza radioquímica, mayor estabilidad y mejor biodistribución.
2. Es conveniente liofilizar los radiofármacos para aumentar más el tiempo de su estabilidad.

### REFERENCIAS

1. Gotta H. Medicina Nuclear: Aplicaciones clínicas. EE.UU.: Fondo Educativo Interamericano, 1982. VIII + 415 p. (p. 1-10).
2. Manual de controles radiofarmacéuticos. Santiago de Chile: Comisión Chilena de Energía Nuclear, 1985. 182p. (32-49).
3. Manual de producción de radiofármacos. Montevideo, Uruguay; Universidad la República: Centro de Investigaciones Nucleares, 1983. 268p. (22-49).
4. Verdadera Es. Control de calidad en Radiofarmacia. J. Nucl. Med. 1983; 15:183.

5. Noto Mg et al. Química descriptiva. Buenos Aires: Latinoamericana, 1971. X + 612p. (p. 64-66).
6. Mitta AE. La radiofarmacia en la república de Argentina. J Marp Soc Arg Bioq Med Nucl 1981; 5: 145-148.
7. Steigman J et al. Chemistry of Technetium<sup>99m</sup>. Sem Nucl Med 1974; 4: 269-279.
8. Saucedo T et al. Concentración de Tecnecio<sup>99m</sup> deleuído del Generador de <sup>99m</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc. Buenos Aires: Comisión Nacional de Energía Atómica, Doc Tec No. 45, 1976. 269p. (p. 34-37).
9. Colombetti LG. Performance of <sup>99m</sup>Tc generating systems, p. 183-194 (In Rhodes Ba. Quality control in Nuclear Medicina. Sainte Louis: The CV Mosby Company, 1977. XII + 508p.)
10. Kristensen K. The Quality of radiopharmaceuticals: A review of corrent problem XIII International. Annual Muting Society of Nucl Med Domark 1975; 15: 134-136.

CUADRO No. 1						
DETERMINACION DE LA PUREZA RADIOQUIMICA Y BIODISTRIBUCION DEL RADIOFARMACO AZUFRE COLOIDAL-Tc <sup>99m</sup> PRODUCIDOS POR LOS METODOS A y B						
Tiempos días Estabilidad	Pureza Radioquímica (% de marcación)		Biodistribución (% de marcación)			
	A	B	Organo	A	B	Valor Teórico
0	99.84	91.19	Higado	92.12	79.00	80.00
2	95.00	80.10	Pulmán	3.50	8.44	5.00
15	93.00	70.00				
30	37.00	30.00				

Estabilidad Método de producción

F crítica = 9.28 10.13  
F calculada = 13.56 59.05

CUADRO No. 4						
DETERMINACION DE LA PUREZA RADIOQUIMICA Y BIODISTRIBUCION DEL RADIOFARMACO PIROFOSFATO-Tc <sup>99m</sup> PRODUCIDOS POR LOS METODOS A y B						
Tiempos días Estabilidad	Pureza Radioquímica (% de marcación)		Biodistribución (% de marcación)			
	A	B	Organo	A	B	Valor Teórico
0	99.88	90.19	Fémur	10.80	8.00	10.00
2	95.67	80.10	Higado	3.20	12.00	5.00
15	93.15	73.00	Riñón	4.50	6.00	5.00
30	36.50	30.00				

Estabilidad Método de producción

F crítica = 9.28 10.13  
F calculada = 620.14 68.84

CUADRO No. 2						
DETERMINACION DE LA PUREZA RADIOQUIMICA Y BIODISTRIBUCION DEL RADIOFARMACO DTPA-Tc <sup>99m</sup> PRODUCIDOS POR LOS METODOS A y B						
Tiempos días Estabilidad	Pureza Radioquímica (% de marcación)		Biodistribución (% de marcación)			
	A	B	Organo	A	B	Valor Teórico
0	99.48	97.48	Vejiga	98.00	93.00	90.00
2	98.50	95.00	Riñón/ Higado	15.00	12.00	4.00
15	98.00	93.00				
30	95.00	90.13				

Estabilidad Método de producción

F crítica = 9.28 10.13  
F calculada = 142.77 56.45

CUADRO No. 5						
DETERMINACION DE LA PUREZA RADIOQUIMICA Y BIODISTRIBUCION DEL RADIOFARMACO DISIDA-Tc <sup>99m</sup> PRODUCIDOS POR LOS METODOS A y B						
Tiempos días Estabilidad	Pureza Radioquímica (% de marcación)		Biodistribución (% de marcación)			
	A	B	Organo	A	B	Valor Teórico
0	92.00	90.99	Vesicula y sist. intestinal	56.67	83.93	50.00
2	90.00	97.88	Higado	32.40	8.00	10.00
15	80.15	90.00				
30	28.16	41.00				

Estabilidad Método de producción

F crítica = 9.28 10.13  
F calculada = 620.14 68.84

CUADRO No. 3						
DETERMINACION DE LA PUREZA RADIOQUIMICA Y BIODISTRIBUCION DEL RADIOFARMACO GLUCOHEPTONATO-Tc <sup>99m</sup> PRODUCIDOS POR LOS METODOS A y B						
Tiempos días Estabilidad	Pureza Radioquímica (% de marcación)		Biodistribución (% de marcación)			
	A	B	Organo	A	B	Valor Teórico
0	99.00	87.87	Riñón	30.00	7.07	10.00 - 25.00
2	97.00	80.00	Vejiga	98.00	90.44	70.00
15	94.00	79.00	Riñón/ Higado	10.00	6.90	4.00
30	80.00	68.00				

Estabilidad Método de producción

F crítica = 9.28 10.13  
F calculada = 41.23 81.31

CUADRO No. 6						
COMPARACION DE LOS PORCENTAJES DE MARCACION DE LOS RADIOFARMACOS DETERMINADOS POR LOS METODOS DE CROMATOGRAFIA Y ELECTROFRESIS						
Radiofarmaco	So Coloidal-Tc <sup>99m</sup>	dtpa Tc <sup>99m</sup>	Glucuheptonato-Tc <sup>99m</sup>	Pirofosfato-Tc <sup>99m</sup>	Disida Tc <sup>99m</sup>	$\bar{X}$
Método						
Cromatografía	99.84	99.45	99.00	99.88	99.99	99.64
Electroforesis	70.00	75.00	65.00	70.00	70.00	70.00

F crítica = 7.71  
F calculada = 173.44