

**“Análisis de la Producción y controles de calidad  
aplicados a los fármacos de  $^{18}\text{F}$ ”**

$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$

**CARRERA: ESPECIALIZACIÓN EN RADIOQUÍMICA Y APLICACIONES  
NUCLEARES**

Alumno: Jenny Carolina Parada Acosta

Director: Lic. Adrián Pablo Duran

Diciembre 2011



**UNSAM**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DE  
SAN MARTÍN

## Índice

<b>Agradecimientos</b> .....	4.
<b>Resumen</b> .....	5.
<b>Introducción</b> .....	6.
<b>Objetivos</b> .....	8.
<b>Capítulo 1:</b> Introducción a la Producción de Radiofármacos con $^{18}\text{F}$ para uso PET.....	9.
1.1. Generalidades de Síntesis de Radiofármacos con $^{18}\text{F}$ .....	10.
<b>Capítulo 2:</b> Características de una instalación radiofarmacéutica para PET.....	15.
2.1. Automatización del proceso de producción .....	20.
<b>Capítulo 3:</b> Aspectos de producción de radioisótopos en ciclotrón.....	28.
<b>Capítulo 4:</b> Aspectos básicos de protección radiológica.....	30.
4.1. Protección radiológica referente a las instalaciones de un centro de radiofarmacia PET.....	30.
4.2. Protección radiológica relacionada a la aplicación de los procesos de producción y control de calidad de los radiofármacos PET.....	32.
<b>Capítulo 5:</b> Análisis de la producción de [F]FDG.....	36.
5.1. Análisis General del proceso de síntesis.....	36.
5.2. Etapas de la producción de [F]FDG.....	37.
5.3. Análisis químico descriptivo de la síntesis de FDG.....	41.
<b>Capítulo 6:</b> Aspectos de la producción de NaF.....	49.
<b>Capítulo 7:</b> Dispensado ascéptico de radiofármacos.....	52.
<b>Capítulo 8:</b> Control de calidad de radiofármacos PET.....	55.

8.1. Controles de calidad para la [ <sup>18</sup> F]FDG.....	59.
8.2. Controles de Calidad para [ <sup>18</sup> F]NaF.....	61.
<b>Capítulo 9:</b> Transporte de material radioactivo.....	63.
<b>Capítulo 10:</b> Mantenimiento de módulos de síntesis.....	67.
10.1. Mantenimiento preventivo de módulos.....	67.
10.2. Mantenimiento correctivo de Módulos.....	70.
<b>Conclusiones</b> .....	71.
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	73.

## Agradecimientos

Para poder realizar el presente trabajo de la mejor manera posible fue necesario el apoyo de muchas personas a las cuales quiero agradecer.

En primer lugar a DIOS, por regalar a mi vida tantas oportunidades, alegrías y buenas personas que acompañan mi camino.

A mi familia, por apoyarme desde de la distancia en cada percance y alegría vivida lejos de ellos.

A la comisión Nacional de Energia Atomica, por brindarme la oportunidad de desarrollar esta especialización.

Al Instituto de ciencia y tecnología nuclear Dan Beninson, en especial a Kary, quien me guio en todo el proceso administrativo y me animo en cada momento.

Al Lic. Adrian Duran, quien con toda la disposición dirigió el presente trabajo, compartiendo sus amplio conocimientos en los diferentes temas involucrados y su experiencia adquirida con los años de trabajo e investigación científica en el campo de la radioquímica.

A la Fundación Centro Diagnostico Nuclear, especialmente al Tec. Federico Müller por guiarme y enseñarme los procesos involucrados en el laboratorio de radiofármacos PET.

A la Fundación Centro Diagnostico Nuclear, especialmente a la Bqa. Silvana Martinez y a la Tec. Mariana Diaz, por guiarme y enseñarme los procesos involucrados en el control de calidad de los radiofármacos.

A los todos los profesores que hicieron parte de la Especialización en Radioquímica, por compartir sus conocimientos en el área.

Y a todas aquellas personas y amigos que hicieron de mi estadía en la Argentina no solo productiva profesionalmente sino emocionalmente, nunca los olvidare.

## Resumen

El presente trabajo está basado en observaciones y reconocimientos prácticos y teóricos de las metodologías realizadas en la *Fundación Centro Diagnostico Nuclear*, teniendo en cuenta los registros teóricos y desarrollos experimentales realizados en diferentes centros PET del mundo.

En este trabajo se describen las características principales de producción de radiofármacos marcados con  $^{18}\text{F}$ , está enfocado a la síntesis de la  $[\text{}^{18}\text{F}] \text{FDG}$  y  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{NaF}$ , mostrando con detalle los procesos radioquímicos involucrados en su desarrollo. Además se exponen los aspectos prácticos necesarios para la realización de los controles de calidad requeridos en producción de radiofármacos PET.

Teniendo en cuenta que los radiofármacos PET son considerados medicamentos, por lo que se requieren especial cuidado en su producción, el presente trabajo describe cuales son las principales características de las instalaciones donde se desarrollan los radiofármacos a si como la forma utilizada para logra el dispensado aséptico que permite su uso médico.

## Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET), es una técnica de diagnóstico por imagen cuyos principales usos están dentro de la oncología, la neurología y la cardiología, proporcionando imágenes tomográficas de la distribución tridimensional en el organismo de radiofármacos marcados con radionucléidos emisores de positrones, mediante PET se pueden visualizar numerosas funciones biológicas como son el metabolismo de la glucosa, el transporte de aminoácidos, el flujo sanguíneo, y la densidad y ocupación de neuroreceptores entre otros.

La mayor parte de los estudios PET se llevan a cabo con radiofármacos marcados con  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ , y  $^{18}\text{F}$ , siendo el  $^{18}\text{F}$  el más empleado. La obtención del  $^{18}\text{F}$  se realiza en un ciclotrón anexo al laboratorio de producción, a partir del isótopo estable  $^{18}\text{O}$  mediante una reacción nuclear. Dentro de los radiofármacos de  $^{18}\text{F}$  usados en medicina nuclear se encuentra la  $^{18}\text{F}$ FDG y el  $^{18}\text{F}$ NaF, los cuales serán estudiados en el presente trabajo.

De estos dos radiofármacos la  $^{18}\text{F}$ FDG, es el más usado, ya que al ser un análogo de la glucosa permite realizar valoraciones del metabolismo de esta en el corazón, los pulmones y especialmente el cerebro. La FDG se queda atrapada en la célula después de la acción de la hexoquinasa, esto permite evaluar la actividad glucolítica que es más elevada en células neoplásicas comparada con células normales [1].

El  $^{18}\text{F}$ NaF a pesar de no contar con un uso aun muy reconocido se considera un excelente agente para obtención de imágenes del metabolismo óseo, este puede remplazar el uso de los difosfonatos marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , teniendo en cuenta las crisis en el suministro de Molibdeno-99 y el auge de las cámaras PET, esto hace que se presente hoy día como una auténtica alternativa a los mismos [2].

Para la detección de la distribución de los radiofármacos en el organismo se utiliza un tomógrafo. El tomógrafo PET permite la detección de los fotones producidos en la aniquilación de los positrones gracias a un sistema de múltiples bloques detectores con una disposición en anillo, que rodean al paciente en los 360°.

A través del tiempo desde los primeros usos de esta técnica, se han realizado importantes avances tecnológicos, los cuales han hecho que su uso sea imprescindible en la medicina nuclear, es por ese motivo que muchos países están entrando en el área de la tomografía por emisión de positrones, dentro ellos esta Colombia que pesar de no poseer la capacidad académica para la formación de profesionales en el área de la radioquímica, si requiere entrenar personal en las diferentes áreas del conocimiento que se involucran la aplicación de la técnica. Teniendo en cuenta lo anterior el presente trabajo tiene como objetivo principal reconocer los principios generales de la producción y controles de calidad de radiofármacos PET, especialmente la [<sup>18</sup>F]FDG y [<sup>18</sup>F]NaF, conociendo el desarrollo tecnológico que implica y las características de las instalaciones. Los reconocimientos prácticos en el área se desarrollaron en la Fundación Centro Diagnostico Nuclear, FCDN, adjunto a la Comisión Nacional de Energía Atómica de la Republica de Argentina, CNEA.

## OBJETIVOS

### 3.1 GENERAL

Conocer y analizar los procesos de síntesis y controles de calidad aplicados a la producción de radiofármacos marcados con  $^{18}\text{F}$ , exclusivamente  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ .

### 3.2 ESPECÍFICOS

Analizar la radioquímica involucrada en los procesos de síntesis de la  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ .

Adquirir el conocimiento básico para la aplicación de la síntesis de radiofármacos marcados con  $^{18}\text{F}$ , exclusivamente  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ , según procedimientos aplicados en la *Fundación Centro Diagnostico Nuclear*.

Estudiar los procedimientos involucrados para la realización del control de calidad de los radiofármacos PET, detallando en los referentes a  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ .

Precisar las condiciones y procedimientos en cuanto a protección radiológica necesarios para trabajar con seguridad dentro de un centro de radiofarmacia PET.

Conocer las instalaciones y equipamiento necesario para la aplicación de radiofarmacia PET, tanto en producción como en control de calidad.

## Capítulo 1

### Introducción a la Producción de Radiofármacos con $^{18}\text{F}$ para uso PET.

La tomografía por emisión de positrones, PET, es una técnica no invasiva de diagnóstico en la que se utilizan radiotrazadores marcados que son administrados en pequeñas cantidades a los pacientes a tratar, lo que evita la producción de efectos farmacodinámicos. Esta técnica se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones que permiten visualizar *in vivo* diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos. De este modo, es posible monitorizar la evolución temporal de la distribución regional de un radiofármaco tras la administración del compuesto marcado.

Para su aplicación *in vivo*, las características ideales que debe presentar un radiofármaco PET son:

- Fácil penetración en el tejido a estudiar.
- Baja absorción inespecífica.
- Vida media específica baja
- Elevada afinidad por su sitio de unión.
- Metabolización escasa (o nula) para facilitar el modelado matemático.

Dentro de los isótopos de uso más frecuente en la radiofarmacia PET se encuentra el  $^{18}\text{F}$ , debido a que las características particulares del átomo de flúor hacen que su inclusión en moléculas análogas a las naturales haga de ellas verdaderos antimetabolitos (esto solo hablando de moléculas análogas a las naturales, ya que en otro tipo de compuestos el comportamiento es diferente). Estos compuestos son incorporados por la célula debido a su analogía con el sustrato natural, e inician las vías metabólicas correspondientes, pero la presencia del átomo de flúor provoca de

uno u otro modo un bloqueo metabólico reteniendo la molécula dentro de la célula específica, lo que facilita el estudio diagnóstico [3].

### **1.1. Generalidades de Síntesis de Radiofármacos con $^{18}\text{F}$ .**

La síntesis de radiofármacos PET marcados con  $^{18}\text{F}$  u otros radionúclidos emisores de positrones, presenta unas características muy peculiares que la diferencian notablemente de los procedimientos de preparación de radiofármacos en Medicina Nuclear convencional.

En primer lugar está el tiempo de síntesis, ya que al trabajar con isótopos de vida media muy corta, deben buscarse necesariamente procedimientos en los que se reduzca al máximo el número de pasos, en los que cada uno de ellos transcurra con una gran eficiencia, y en los que la reacción de incorporación del isótopo tenga lugar en los pasos finales de la síntesis. De este modo se consiguen dos objetivos: reducir el tiempo total de síntesis y disminuir el número de sustancias obtenidas como producto secundario de la reacción que podrían llegar a ser impurezas que dificulten la purificación del producto final o que no permitan su aplicación en pacientes [4].

Como ya mencione las síntesis de radiofármacos con  $^{18}\text{F}$  y otros radionucleidos PET se llevan siempre a cabo a pequeña escala desde el punto de vista de la cantidad del compuesto producido, lo que implica que siempre va a existir un gran exceso del precursor, y que por lo tanto es necesario utilizar un sistema de purificación adecuado del producto final.

El flúor-18 es sin duda el radionucleido de mayor uso en tomografía de emisión de positrones. No obstante, este hecho se debe casi exclusivamente a la utilización de la  $^{18}\text{F}$ FDG, el radiofármaco que ha posibilitado el salto del PET del ámbito de la investigación a la aplicación clínica diaria con gran impacto en el manejo del paciente. A pesar de esto existen otros radiofármacos de gran importancia en el área de

diagnostico medico dentro de los que se encuentran  $^{18}\text{F}$  – Colina,  $^{18}\text{F}$  – FLT,  $^{18}\text{F}$ -FMISO y  $^{18}\text{F}$ -NaF (estudiado en este trabajo).

Las características nucleares, físicas y químicas que llevan al  $^{18}\text{F}$ , a ser el radioisótopo más utilizado en la técnica de tomografía por emisión de positrones, se reducen a los siguientes aspectos:

1. Es posible llegar a producciones en cantidades de hasta varios curios sin dificultad.

2. La energía del positrón emitido por el  $^{18}\text{F}$  es de tan sólo 0,64 MeV, la cual es la menor comparada con otros emisores de positrones usados en la técnica PET, por lo cual los radiofármacos sintetizados con este radioisótopo presentan las siguientes características:

- La dosis recibida por el paciente será menor que en los casos en que la energía de emisión del positrón sea mayor; dado que la energía depositada hasta la aniquilación será menor en el caso del  $^{18}\text{F}$ , la dosis absorbida será también inferior.

- La distancia recorrida por el positrón hasta su aniquilación será asimismo reducida, lo que permitirá obtener imágenes con mayor resolución porque la incertidumbre entre el punto de desintegración del radionúclido y de aniquilación del positrón será menor.

3. Al no ser emisor gamma el  $^{18}\text{F}$  no presenta interferencias en la detección de los fotones de aniquilación, ni partículas ( $\beta^-$ ,  $\alpha$ ) que puedan suponer un incremento en la dosis recibida por el paciente.

4. También se debe destacar el periodo de semidesintegración del  $^{18}\text{F}$  (109,8 minutos), pues permite:

- Realizar procesos de síntesis complejas.

- Aplicar protocolos de estudio mediante PET que se prolonguen varias horas, lo que facilita la realización de estudios de farmacocinéticos (estudios dinámicos) y análisis de metabolitos.
- Comparado con otros isótopos emisores de positrones de uso frecuente para estudios PET como el  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{O}$ , que deben usarse únicamente en el lugar de producción debido a su corto período de semidesintegración, el  $^{18}\text{F}$  puede transportarse a centros PET satélites, esto quiere decir que su producción puede beneficiar a centros de medicina nuclear que no posean un ciclotrón. Dado que en una instalación PET el mayor costo se debe al ciclotrón y los laboratorios de síntesis y control de calidad, la existencia de los mencionados centros satélites hacen de la PET un procedimiento diagnóstico cada día más extendido no solo por la mayor disponibilidad de la técnica, sino también por el favorable costo-beneficio que su aplicación ha venido demostrado en la aplicación de un sistema global de salud.

Además de las características mencionadas anteriormente un factor de gran importancia a tener en cuenta es el biológico, por lo que se debe destacar que el flúor no es un átomo frecuente en las moléculas biológicas; a pesar de esto, dentro de los radiofármacos utilizados muchos contienen flúor, puesto que la introducción de este elemento en la estructura de una molécula pequeña lleva por lo general a una prolongación de la vida media de ésta en el organismo (tiempo medio biológico) debido a que se dificulta su metabolización mediante reacciones de hidroxilación o conjugación, ya que el enlace C-F es más fuerte que el C-H, lo que lo hace más estable *in vivo*.

Por otra parte, el átomo de flúor y el de hidrógeno tienen un radio muy similar (ligeramente mayor el primero), por lo que el cambio de H por F no conlleva habitualmente modificaciones sustanciales en la estructura molecular por impedimentos estéricos. La electronegatividad del átomo de flúor es bien distinta de la del H (4,0 frente a 2,1), por lo que la presencia del F sí que va a afectar sustancialmente a

muchas de las propiedades fisicoquímicas de la molécula en cuestión: efecto sobre los pKa de grupos cercanos, reactividad, posibilidad de formar puentes de hidrógeno (con todo lo que esto conlleva), etc. Además de esto, la introducción de un átomo de flúor aumenta generalmente la lipofilicidad del compuesto, por lo que la repercusión en la biodistribución del radiotrazador va a ser notable, especialmente en lo que a la incorporación cerebral se refiere.

Por lo descrito anteriormente no es del todo correcto asumir que el comportamiento biológico de una molécula con respecto a su análogo fluorado vaya a ser idéntica, pues es posible que se altere su biodistribución, unión a proteínas, afinidad por receptores y/o transportadores específicos, metabolización, entre otros procesos a que se pueda ver sometido. A pesar de esto, en muchos casos estas modificaciones son beneficiosas desde el punto de vista de la utilización del análogo fluorado como radiofármaco PET, dado que el cambio de H por F, que es probablemente la forma más sencilla de diseñar un nuevo radiofármaco fluorado, con frecuencia lleva a la producción de un compuesto que se comporta como un antimetabolito, el cual sufre atrapamiento metabólico y por lo tanto presenta una farmacocinética que puede asimilarse a un modelo matemático sencillo que permita la cuantificación.

El flúor-18 puede obtenerse en dos formas químicas diferentes: ion fluoruro y flúor molecular, que poseen características químicas bien distintas y que van a utilizarse para la síntesis de radiofármacos fluorados mediante estrategias de síntesis diferentes.

Los procedimientos de síntesis deben además ser fácilmente automatizables, dado que el manejo de actividades muy elevadas hace inviable la utilización de procesos manuales; de ahí la importancia del establecimiento de procesos de manipulación adecuados a las actividades manejadas y la necesidad de utilizar sistemas de protección apropiados.

A todo esto debe añadirse que los radiofármacos deben ser estériles y apirógenos, ya que se van a administrar a los pacientes por vía endovenosa, por lo que todo el sistema

de síntesis debe estar diseñado para obtener un producto final de las características referidas.

Con todas estas consideraciones previas, es imprescindible la necesidad de un equipamiento complejo tecnológicamente avanzado para la síntesis de radiofármacos con  $^{18}\text{F}$ , a lo que hay que añadir los requerimientos de personal formado en los campos de la radiofarmacia, radioquímica, química orgánica, bioquímica, farmacología, gestión de calidad, etc **[5,6]**.

## Capítulo 2

### **Características de una instalación radiofarmacéutica para PET.**

La obtención de los radiofármacos PET se realiza en laboratorios farmacéuticos dedicados a la producción y comercialización de estos radiofármacos, y que debido al período de semidesintegración tan corto de estos radioisótopos suelen estar junto a la instalación de diagnóstico donde se ubica el equipo tomógrafo o próximos a estas en el caso de los centros PET “satélites”, que no posean la infraestructura y tecnología adecuada para la producción y control de calidad.

El diseño de un laboratorio farmacéutico dedicado a la producción y comercialización de radiofármacos PET se debe realizar siguiendo los requisitos establecidos en la legislación vigente en cuanto a protección radiológica según normativa del país donde se ubicara la instalación, y cumpliendo los requisitos relacionados con la preparación de sustancias con calidad farmacéutica por el que se regula los radiofármacos de uso humano según la farmacopea adoptada por cada país, y las buenas prácticas de manufactura.

Las buenas prácticas de manufactura son la parte del sistema de Garantía de Calidad que asegura que los productos se producen de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuados a su uso previsto, en estas se detallan las condiciones mínimas que deben reunir el personal, las instalaciones, el equipamiento, la documentación, las materias primas, el material de acondicionamiento, la producción, el control de calidad y la dispensación del producto que se esté o que se desee producir.

La aplicación de las Normas de Correcta Fabricación a los radiofármacos PET significa el cumplimiento de todos los requisitos comunes a los medicamentos, además de aquellos específicos correspondientes a los medicamentos estériles y a los radiofármacos.

La producción, manipulación y realización de controles de calidad de los radiofármacos PET presentan un riesgo potencial. Los tipos de radiación emitida y la vida media de los isótopos radioactivos utilizados son parámetros que contribuyen al nivel de riesgo. Por su corta vida media, algunos radiofármacos se liberan antes de la finalización de determinadas pruebas de control de calidad, por lo que adquiere mucha importancia la evaluación continua de la efectividad del sistema de Garantía de Calidad.

Las instalaciones de la “*Fundación centro diagnóstico nuclear*”, donde se realizaron las observaciones que fundamentan el presente trabajo, se rigen por la normativa en cuanto a protección radiológica de la ARN (Autoridad Regulatoria Nuclear de la Argentina), y teniendo en cuenta los requisitos relacionados con la preparación de sustancias con calidad farmacéutica según lo establecido por ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y tecnología Médica) y la Farmacopea Nacional Argentina.

Aplicando la normativa general que rige las instalaciones radiofarmacéutica para PET, y las observaciones llevadas a cabo en la “*Fundación Centro Diagnóstico Nuclear*”; a continuación se describirán las condiciones generales que debe cumplir esta clase de instalaciones para su funcionamiento.

Los locales deben emplazarse, diseñarse, construirse, adaptarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que deban realizarse. Su disposición y diseño deben tender a minimizar el riesgo de errores y a permitir una limpieza y mantenimiento efectivos para evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

Su diseño se adaptará también a las medidas de protección radiológica correspondientes, ya sea mediante el blindaje de paredes o autoblandaje de los equipos o en la misma distribución del lugar, de forma que se permita que los productos

radiactivos se almacenen, procesen, acondicionen y controlen en instalaciones especiales e independientes.

Todas las salas estarán señalizadas de acuerdo a las normas establecidas en el Reglamento sobre Protección Radiológica contra las Radiaciones Ionizantes del país donde se encuentre la instalación.

Teniendo en cuenta lo anterior una unidad de producción de radiofármacos PET dispondrá, al menos, de las siguientes dependencias:

- Búnker del ciclotrón: Se refiere al lugar donde se encuentra el ciclotrón y sistemas relacionados con este. Debe de tener las paredes blindadas con un grosor que dependerá de las características del ciclotrón, la mayoría de ciclotrones usados en los centros de medicina nuclear están auto blindados de fábrica (esquema observado en la **figura 1**), como el caso del ciclotrón instalado en la *Fundación Centro Diagnostico Nuclear*.



**Figura 1.** Ciclotrón, con sistema de blindaje acoplado.

- Sala de control del ciclotrón: Es el lugar donde se sitúa la estación de control del ciclotrón, y desde donde sus trabajadores operan de forma segura.

- Laboratorio de producción: Se refiere a la Zona destinada a la producción y dispensado del producto, tendrá la consideración de sala limpia y en ella se desarrollan las siguientes actividades:

a. Producción de radiofármacos emisores de positrones, a partir de los isótopos generados en la sala del ciclotrón.

b. Dispensación del lote de radiofármaco PET producido, en forma de viales o de jeringas. En este lugar se dispensa el producto, obteniendo los diferentes viales destinados a la dosis del paciente, control de calidad, pirógenos, esterilidad y museo.

La entrada y salida de materiales de la sala de síntesis se realizará a través de un sistema pasa materiales que puede ser un pequeño recinto con doble ventana, de forma que minimice el tiempo de contacto del operador con la muestra, facilitando el traslado a la zona de inyección, como se observa en la **figura 2**.



**Figura 2.** Recinto de doble ventana para la salida de material del laboratorio de producción de radiofármacos PET, FCDN.

- Área de vestuario: Esta zona generalmente cuenta con doble puerta, de manera que exista una separación contundente de la sala limpia y el área de entrada, evitando la pérdida de la calidad ambiental en la sala de síntesis. Además es el lugar donde el personal se coloca el vestuario adecuado para trabajar en la zona de producción y en el laboratorio de control de calidad. Es conveniente la presencia en esta sala de una ducha de descontaminación de emergencia y un detector de radiación de manos-pies para verificar que el personal abandona las áreas controladas sin ninguna contaminación.

-Laboratorio de control de calidad: Es el lugar donde se realizan los procedimientos de control de calidad. En la **figura 3** se esquematiza un laboratorio de control de calidad adecuado para la realización de los ensayos analíticos.



**Figura 3.** Laboratorio de control de calidad de radiofármacos PET, FCDN.

- Zona de recepción de materias primas: Es el lugar donde se realiza la recepción las materias primas necesarias para la fabricación del producto y la realización de controles de calidad. Esta área debe estar fuera de las zonas controladas, lo que implica no tener contacto con material radiactivo.

- Zona de expedición del material radiactivo: Esta área se refiere a la zona por donde se realiza la entrega del material radiactivo a ser enviado a otros centros de medicina nuclear, diferentes a donde se realizo la producción.

- Zona de almacén: Es donde se acopia la materia prima y las muestras museo (muestras control de cada lote de producción).

- Lugar de almacenamiento de residuos radiactivos: está destinado al almacenamiento de los residuos radiactivos hasta su decaimiento y su complejidad depende de la clase de residuos radiactivos (Periodo de semidesintegración, concentración radiactiva, propiedades fisicoquímicas del desecho, etc.).

Además de los requerimientos de zonas descritos anteriormente es necesario tener en cuenta que los radiofármacos PET son medicamentos y como tales su fabricación debe realizarse en una zona limpia para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos.

Además de lo anterior la producción de radiofármacos PET está sujeta a un control de las condiciones ambientales por ser medicamentos estériles y además por presentar isótopos radiactivos. Así, hay que tener en cuenta que el aire extraído de lugares en los que se manipulen productos radioactivos no sea recirculado. Las salidas de aire se diseñarán de forma que se evite la posible contaminación ambiental por partículas y gases radioactivos.

Esto con el propósito de cuidar que las áreas de producción y control de calidad sean salas limpias, esto se refiere a una habitación en la cual la concentración de partículas en el aire, la temperatura, la humedad y la presión están controladas, y además está construida y utilizada de manera que se minimice la introducción, generación y retención de partículas en su interior. Todo el aire que entra en la sala limpia sufre tres etapas de filtración, siendo la última un filtro HEPA (high efficiency particulate air). Los materiales utilizados para la construcción de la sala limpia son no porosos, por el contrario son de fácil limpieza y no generadores de partículas. El personal en el interior de la sala limpia es en todo momento el mínimo posible para las tareas a realizar, debe acceder con ropa especial que no desprende fibras ni partículas, debe llevar cubierto el cabello y en caso de tener la barba y el bigote, y además llevar zapatos o cubrezapatos adecuados [1].

## **2.1. Automatización del proceso de producción**

La automatización de procesos en los laboratorios de radiofarmacia PET, es un requisito importante para su desarrollo debido a las cantidades de dosis que se manejan, a los pasos que requiere la síntesis y a los tiempos de decaimiento de los

radionúclidos. Por lo que es común la aplicación de sistemas de síntesis automatizada o de sistemas robotizados para la realización de diversas tareas en el laboratorio PET permitiendo:

- la reducción de la exposición del personal a la radiación.
- llevar a cabo las síntesis en condiciones fijas y exactamente reproducibles.
- minimizar la posibilidad de falla del operador.
- Aumento de la eficiencia de producción, lo que a su vez se traduce en la obtención de rendimientos mayores.
- Producción de radiofármacos de calidad asegurada y constante.

Es importante destacar que todo lo anterior facilita el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio y las buenas prácticas radiofarmacéuticas y por lo tanto el funcionamiento de la instalación de acuerdo a un sistema global de aseguramiento y control de calidad.

La automatización o la robotización pueden incluir diversos procesos que hacen parte de la producción de los radiofármacos PET, tales como síntesis, purificación del compuesto, control de calidad y la preparación de mono-dosis listas para la administración.

Para lograr esta automatización y llevar a cabo el proceso de producción y control de calidad, un centro de radiofarmacia PET debe incluir:

➤ Equipamiento de producción: El equipamiento de producción debe estar diseñado, emplazado y mantenido de forma adecuada a su uso previsto. Debe estar planteado de manera que pueda limpiarse fácil y completamente. La limpieza se debe realizar con arreglo a procedimientos detallados recogidos por escrito y el equipo conservarse en estado limpio y seco. Ésta no debe suponer ningún peligro para los productos ni para los operadores de las celdas.

Las partes del equipo que entren en contacto con el producto no deben reaccionar con éste, adicionarse al mismo ni absorberse de forma que quede afectada la calidad del producto y en consecuencia, se origine algún problema para la aceptación del radiofármaco, la instalación o la seguridad de las personas involucradas en la producción, por lo que debe estar diseñado con materiales adecuados según la síntesis a realizar.

El equipamiento necesario en la producción de radiofármacos PET es entonces:

➤ En el área del Ciclotrón: Equipo Ciclotrón y equipos accesorios del ciclotrón, refiriéndose a diferentes sistemas que le sirven de alimentación tales como, las fuentes de iones, la radiofrecuencia, el electroimán, etc. Además de las llaves de regulación de la entrada de gases utilizados por el ciclotrón, tales como hidrógeno, helio y aire comprimido.

En el caso explícito de “La Fundación Centro Diagnostico Nuclear”, se trabaja con un Ciclotrón Siemens Eclipse RDS-111, que acelera protones a 11 MeV, posee dos cambiadores de blancos, sistema dual beam, Corriente máxima por blanco de 40  $\mu$ A (80 max en dual beam), dos blancos de F-18, dos blancos de C-11 y Un blanco de N-13. En este Ciclotrón la instalación logra una producción máxima de  $^{18}\text{F}$  de 3,9 Ci al final de la irradiación.

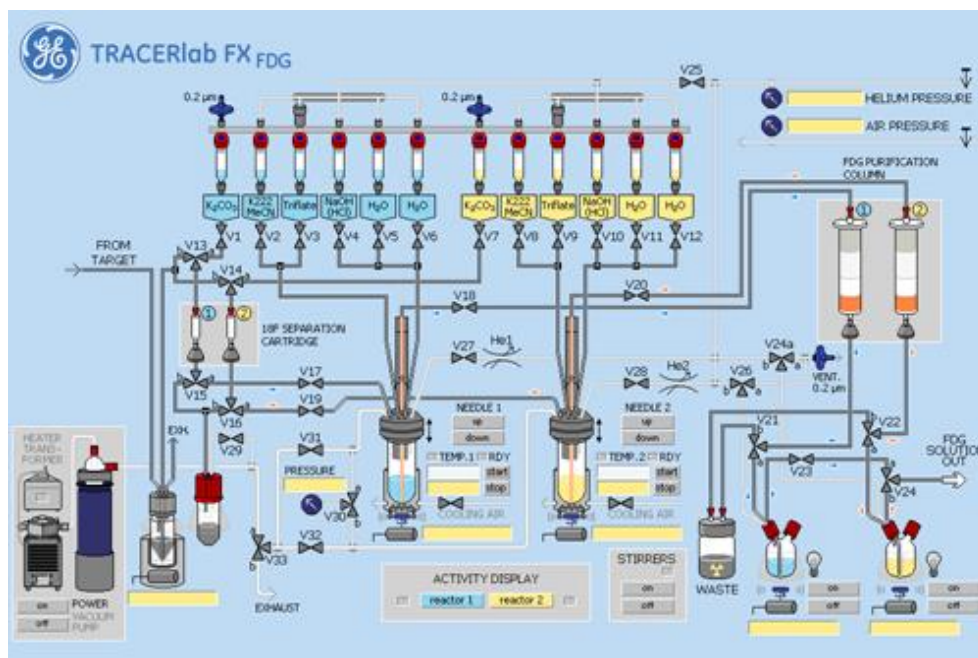
➤ En la Sala de Producción: El laboratorio de producción debe poseer, celdas blindadas que son estructura cerradas destinadas a albergar los módulos de síntesis y que permite el adecuado control ambiental desde el punto de vista de las BPM y de la radioprotección, ejemplo de estas son las celdas usadas en la FCDN que se observan en la **figura 4**. Deben ser especialmente diseñadas o adaptadas para cada síntesis en particular, con el fin de evitar la irradiación del operador. Estas celdas disponen de un sistema de circulación de aire y filtros HEPA que garantizan que el aire del interior de la celda sea el adecuado.



**Celdas de Producción**

**Modulos de Síntesis**

**Figura 4. Celdas de producción y módulos de síntesis para producción de FDG.**



**Figura 5. Esquema del programa de control para el desarrollo de la síntesis de [<sup>18</sup>F]FDG, Usado en la FCDN.**

En el interior de la celda se encuentra un módulo de síntesis, el cual es un sistema automatizado que consta de los recipientes, las válvulas y las conexiones necesarias para una preparación de los radiofármacos, sin necesidad de operación manual por parte del personal, este tiene asociado un ordenador desde el cual se controla el

módulo por medio de un software adecuado, lo que permite seguir el procedimiento de síntesis. Un ejemplo de los programas usados se esquematiza en la **figura 5**. Este sistema es imprescindible dado el corto periodo de semidesintegración de los radionucleidos empleados en PET y las normas internacionales de seguridad radiológica en este campo.

Además de la celda de producción se debe contar con una celda para el modulo de dispensación, la cual debe ser igualmente blindada de tal forma que proporcione blindaje frente a la radiación del interior y una calidad ambiental adecuada en el interior de esta, gracias al flujo laminar y al sistema de filtros que dispone. El módulo automático de dispensación, situado en el interior de la celda dispuesta para el mismo, permite el fraccionamiento del lote producido en viales o en jeringas para la administración al paciente, este presenta asociado un ordenador desde el cual se dan las ordenes al módulo y se puede seguir el proceso a través de cámaras de video. En la **figura 6** se muestra el modulo utilizado en la FCDN, para el dispensado de radiofármacos.

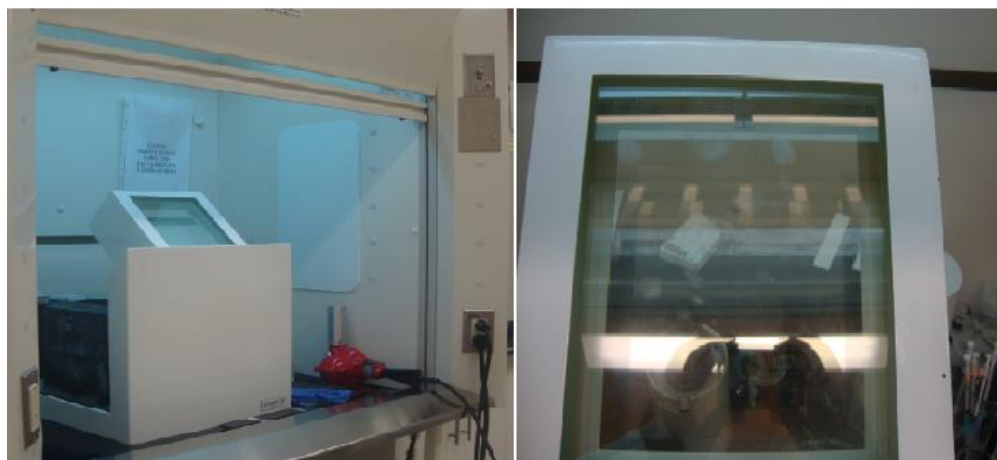


**Figura 6.** Modulo de dispensado de radiofármacos, FCDN.

A demás de lo anterior se debe contar un una cabina de flujo laminar, para la realización de tareas con el radiofármaco, para así de brindar seguridad al operar.

En la Fundación *Centro Diagnostico Nuclear*, se cuenta con Una celda doble para módulos de síntesis y una celda de fraccionamiento estéril, la síntesis para la  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$  se desarrolla dentro de un módulo doble GE Tracerlab FXFDG. Además se cuenta con una unidad para dispensado aséptico con esterilización final. Se debe destacar que todo el proceso se lleva a cabo bajo normas GMP y siguiendo los conceptos de protección radiológica necesarios. La Capacidad de producción máxima hablando explícitamente de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  es de 2,2 Ci al final de la síntesis.

➤ Laboratorio de control de Calidad: A pesar de no ser necesario el uso de celdas de producción, esta área debe estar equipada por una cabina de flujo laminar, para los trabajos referidos a control de calidad. En dicha cabina se debe acondicionar un sistema plomado sin confinamiento con visor de vidrio plomado para protección del analista, tal como se muestra en la **figura 7**.



**Figura 7.** Cabina de flujo laminar y vidrio plomado utilizados en el Laboratorio de control de calidad, FCDN.

Además de lo anterior en el laboratorio se requiere poseer los equipos necesarios para la realización de controles de calidad dentro de los que se encuentran:

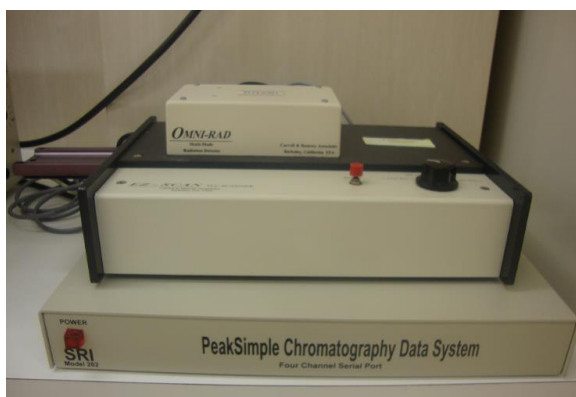
- Equipo de cromatografía líquida, con detectores para hidratos de carbono y de radiación, permite realizar parte del control de calidad del producto terminado y materias primas.

- Equipo de cromatografía de gases, para realizar parte del control de calidad del producto terminado y materias primas.



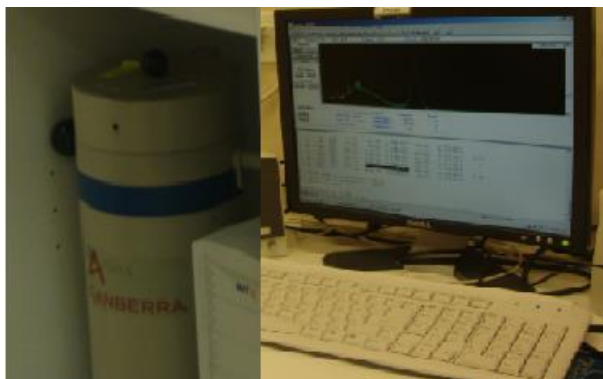
**Figura 8.** Cromatografo de gases, FCDN.

- Radiocromatógrafo, para realizar parte del control de calidad del producto terminado.



**Figura 9.** Radiocromatografo de gases, FCDN.

- Sistema de espectrometría gamma: Equipo que permite la medida del espectro gamma de los radiofármacos producidos como parte del control de calidad.



**Figura 10.** Sistema de espectrometría gamma, con detector de Germanio Hiperpuro, FCDN.

- Balanza analítica: Para reactivos usados en los controles de calidad.
- Estufas de incubación para medios de cultivo en controles de calidad.

Se debe tener en cuenta que es necesario disponer de un procedimiento normalizado de trabajo para cada equipo donde se describan sus características, la forma de utilizarlo y la periodicidad de su mantenimiento, además todos los equipos deben de ser validados para su uso previsto antes de su utilización y los resultados deben ser siempre registrados [7].

## Capítulo 3

### Aspectos de producción de radioisótopos en ciclotrón.

En Medicina Nuclear se utilizan radionucleidos de origen artificial emisores de radiaciones ionizantes que se obtienen bombardeando núcleos de átomos estables con partículas subatómicas (neutrones, protones, etc.) causando reacciones nucleares y convirtiendo núcleos estables en inestables (radiactivos). Los dispositivos y métodos usados para producir radionucleidos incluyen: reactores nucleares, aceleradores de partículas ya sean lineales o ciclotrones y generadores.

Hablando específicamente de la obtención de los radionucleidos utilizados en tomografía por emisión de positrones, este proceso se lleva a cabo fundamentalmente por medio de ciclotrones, aunque existe también la posibilidad, hasta ahora poco explotada, de la utilización de generadores, como es el caso del  $^{68}\text{Ga}$ . Para el caso específico del  $^{18}\text{F}$ , este radionucleido es obtenido específicamente con un ciclotrón.

El ciclotrón es un acelerador de partículas cargadas, bien de signo positivo o negativo. Estas partículas son aceleradas por un campo magnético oscilatorio, hasta que alcanzan suficiente energía cinética, para producir reacciones nucleares al chocar contra un material llamado “blanco o diana”. Estas reacciones nucleares dan lugar a la formación de isotopos radiactivos.

El funcionamiento del ciclotrón, se basa en el hecho que el período de movimiento (tiempo que tarda una partícula en dar una vuelta completa) de las partículas cargadas en el interior de un campo magnético uniforme es independiente de la velocidad de la partícula. En un ciclotrón, las partículas se mueven en el interior de dos recipientes metálicos semicirculares denominados des (debido a que tienen forma de D). Estas des están contenidas en una cámara de vacío en el interior de un campo magnético proporcionado por un electroimán [8].

La *fundación centro diagnostico Nuclear*, donde se realizaron las observaciones prácticas que fundamentan el presente trabajo está equipada con un Ciclotrón Siemens CTI modelo Eclipse RD de 11MeV, auto-blindado, completamente automatizado y seguro., donde se producen actualmente el  $^{18}\text{F}$  usado especialmente en la síntesis  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$  , entre otros radionúclidos dentro de los que se encuentran 13-N y el 11-C.

A continuación se mencionaran algunos aspectos prácticos de la producción de  $^{18}\text{F}$  en un ciclotrón:

El proceso de obtención de  $^{18}\text{F}$  en un ciclotrón se basa en la irradiación del agua enriquecida con oxígeno-18,  $[\text{H}_2^{18}\text{O}]$ , empleando la reacción nuclear  $(p,n)$ . Muchos blancos del acelerador o también llamados targets o dianas son fabricados de Plata (blanco usado en la fundación centro diagnostico nuclear), pero también se utilizan target de Titanio o Niobio. La plata exhibe alta conductividad térmica aunque tiene la desventaja que durante el proceso de producción del  $[^{18}\text{F}]$ -flúor, los coloides argénticos son formados durante el proceso de irradiación, lo cual causa un incremento en la presión del blanco del acelerador y disminuye el rendimiento del  $[^{18}\text{F}]$ -flúor. Por el contrario, el Titanio es inerte y el enfriamiento efectivo es problemático en algunas ocasiones, como consecuencia de ello, el radioisótopo  $^{48}\text{V}$  es producido, contaminando al agua enriquecida y ocasionando niveles de radiación altos. El Niobio es un material probado recientemente, el cual ha mostrado resultados prometedores en su aplicación, siendo un metal inerte con una conductividad térmica mayor a la del Titanio **[9]**.

El agua enriquecida con Oxígeno-18,  $[\text{H}_2^{18}\text{O}]$ , es cargada en forma automática en el blanco del acelerador, después del proceso de irradiación el  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  conteniendo al  $[^{18}\text{F}]$ -flúor, es descargada del blanco del acelerador y transferida hasta el módulo de síntesis dispuesto para llevar a cabo el procedimiento, empleando una corriente de argón de alrededor de 40 psi de presión a través de un tubo de polietileno. Generalmente, aproximadamente el 90% del agua enriquecida con oxígeno-18,  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ , se recupera después de la irradiación **[10]**.

## Capítulo 4:

### Aspectos básicos de protección radiológica.

En el presente capítulo se describirán los aspectos principales en cuanto a protección radiológica, que son aplicados en los centros de radiofarmacia PET. La descripción se dividirá en dos aspectos principales, uno referente a las instalaciones que fueron descritas en el capítulo dos y el otro estará relacionado a la aplicación de los procesos de producción y control de calidad de los radiofármacos PET.

#### 4.1. Protección Radiológica referente a las instalaciones de un centro de radiofarmacia PET.

Los principales aspectos referentes a la protección radiológica en cuanto a la instalación son: los blindajes, la ventilación, los enclavamientos y las alarmas. A continuación se describirán las principales características de cada uno.

- *Blindajes:*

Referente al necesario para proteger al operador y a los miembros del público de la radiación emitida, para ello se aloja el ciclotrón en un búnker con grandes espesores de concreto, o se usan ciclotrones autoblandados (como es el caso del sistema utilizado en la Fundación Centro Diagnóstico Nuclear).

Los blindajes en el laboratorio de producción se refieren a las celdas de síntesis y dispensación del radiofármaco, que ayudan al blindaje para la radiación gamma durante las etapas de síntesis y fraccionamiento del radiofármaco. Además las dosis ya fraccionadas se transportan dentro de contenedores blindados que garantizan la protección al operador.

Para el laboratorio de control de calidad el blindaje puede ser reducido a un sistema sin con finamiento con vidrio plomado, pero para mayor seguridad debe estar dentro de una cabina de flujo laminar.

- *Ventilación:*

El búnker que aloja al ciclotrón debe estar en depresión y deben instalarse filtros a la salida de aire (pre-filtro – filtro HEPA – filtro de carbón activado).

En el Laboratorio, las Normas de producción de medicamentos establecen que un laboratorio que produce fármacos se mantenga en sobrepresión de aire para evitar el ingreso de contaminantes. Las reglas básicas de la Protección Radiológica indican que aquellos laboratorios que trabajen con material radiactivo deben mantenerse en depresión para evitar una posible fuga de material radiactivo. Estos criterios se contraponen. La solución tecnológica de mayor uso en Argentina consiste en colocar las celdas en depresión, el laboratorio de radioquímica en sobrepresión, y los locales que rodean la laboratorio en depresión, de modo tal que cualquier aerosol, vapor o gas que pudiese llegar a liberarse por la sobrepresión del laboratorio, sea conducido por el sistema de ventilación hasta el banco de filtros de salida donde serán retenidos. Además, durante la síntesis del radiofármaco se generan vapores que se retienen hasta su decaimiento, y luego se descargan al sistema de extracción de aire.

- *Enclavamientos:*

Se recomienda tener dentro la instalación enclavamientos que provean seguridad en los procedimientos. En el caso específico de FCDN existen 3 tipos de enclavamientos, el primero referido al encendido del ciclotrón, el cual no permite su operación si el autoblandaje se encuentra abierto, en caso de intentar abrirlo y estar operando, inmediatamente, se cortara la irradiación.

El segundo enclavamiento se refiere a la parada de emergencia del ciclotrón, para esto se tienen instalados en lugares estratégicos pulsadores de parada de emergencia, los cuales cortan la alimentación del ciclotrón, apagando el sistema completamente.

Otro enclavamiento recomendado sería el destinado a detener el proceso de irradiación en caso de una eventual rotura de alguna ventana del portablancos o de la cámara de vacío, esto se logra con medidores de presión que al detectar una irregularidad en la misma detendrán el sistema.

En el laboratorio también es necesario tener un sistema que permita bloquear las celdas calientes durante la síntesis.

- *Alarmas:*

Dentro de los elementos de seguridad es necesario poseer diferentes tipos de alarmas, como visuales y sonoras, estas están asociadas con la pérdida de depresión en el búnker y en las celdas de producción.

- *Monitores:*

Dentro del recinto del ciclotrón y los laboratorios de producción y control de calidad, es necesario instalar monitores de área que permitan la determinación de la tasa de dosis equivalente ambiental tanto para gamma, como para neutrones. Además es necesario contar con monitores portátiles de radiación gamma disponibles para cada tarea en particular.

#### **4.2. Protección radiológica relacionada a la aplicación de los procesos de producción y control de calidad de los radiofármacos PET.**

En este punto la responsabilidad en cuanto a protección radiológica está estrechamente relacionada con la comprensión y aplicación de las normas del personal que labora en la instalación y sus directivos. Teniendo en cuenta lo anterior es

necesario que los trabajadores que serán clasificados como ocupacionalmente expuesto estén capacitados y entrenando en el área.

A continuación se mencionaran las normas básicas en cuanto a protección radiología se refiere dentro de las instalaciones:

- Los trabajadores deben utilicen ropa y calzado adecuado (es necesario cubrir el cabello y utilizar guantes según la tarea a realizar).
- La manipulación de las sustancias radiactivas se debe realizar bajo cabinas de flujo laminar con vidrios plomados, contenedores o dentro de las celdas de producción según la tarea a realizar y la actividad radiactiva a manipular.
- Utilizar contenedores blindados para el traslado de material radiactivo.
- Se debe evitar manipular los viales directamente con las manos, para lo cual se deben utilizar pinzas o manipular el producto directamente en el contenedor plomado.
- NO tocar ningún objeto de la sala con los guantes con los que hemos manejado el material radiactivo a menos que estemos seguros de que están limpios, a fin de evitar su contaminación accidental e igualmente no tocar nunca nada sin guantes en el interior de la cámara caliente por el riesgo existente de contaminación.
- Realizar siempre que exista probabilidad de derrame o salpicaduras el trabajo en bateas de plástico, acero inoxidable y cubiertas con papel de filtro.
- Los residuos radiactivos generados serán segregados y depositados en los recipientes preparados para este uso. El la **figura 11** se muestra un contenedor típico diseñado para almacenar desechos radiactivos generados en un laboratorio de Producción de radiofármacos PET.



**Figura 11.** Contenedor utilizado para el almacenamiento temporal de desechos radiactivos en el Laboratorio de Producción, FCDN.

- Al finalizar la manipulación el personal debe realizar un control de contaminación de las superficies de trabajo con un equipo adecuado y una medición de contaminación personal.
- Y en caso de incidentes con material radiactivo se debe comunicar inmediatamente al responsable de protección radiológica de la instalación para proceder de forma indicada.

Además de lo anterior se debe establecer una vigilancia radiológica la cual está referida al monitoreo tanto de la instalación como de los trabajadores, para esto es necesario elaborar en cada instalación un plan de monitoreo en el cual se definen los puntos a monitorear en la instalación, la frecuencia de monitoreo y los niveles de referencia.

El monitoreo, puede ser realizado con cámaras de ionización, detectores proporcionales, Geiger y detectores de estado sólido. Cada uno de ellos presenta unas características que le hacen ser más adecuado para una tarea específica, por lo que es

importante conocer que detector utilizar para medir los campos de radiación ó contaminación, lo que implica capacitación de personal en protección radiología.

Además es necesario proveer a todo el personal ocupacionalmente expuesto de equipos para dosimetría personal, según la tarea que realizan para el caso en que el trabajador exponga directamente sus manos se debe asignar dosímetros de anillo o de muñeca (tipo reloj), en la **figura 12** se observa los equipos de dosimetría personal comúnmente usado[7, 11].



**Figura 12.** Dosímetros personales, de muñeca y convencional.

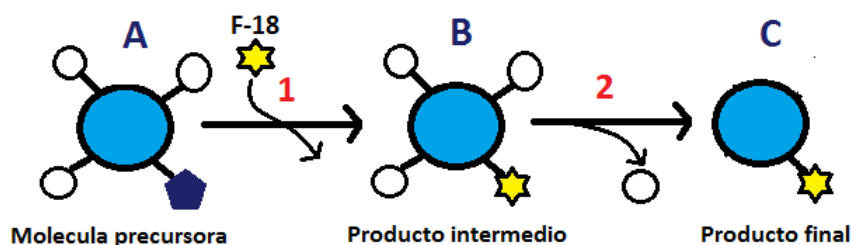
## Capítulo 5

### Análisis de la producción de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG



En el presente capítulo se realizará una descripción de la síntesis de la [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, teniendo en cuenta el aspecto teórico recopilada en la bibliografía estudiada y las experiencias prácticas observadas en la *Fundación Centro Diagnóstico Nuclear*, analizando cada uno de las etapas de la síntesis.

#### 5.1 Análisis General del proceso de síntesis

Hablando en términos generales el proceso de síntesis se puede ejemplificar en un modelo esquemático muy sencillo el cual se describe en la **figura 13**.



**Figura 13.** Grafico explicativo para la síntesis de la [ $^{18}\text{F}$ ]FDG

En la **figura 13**, se esquematiza de forma sencilla los conceptos químicos en los cuales se basa la síntesis de la [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, ejemplificando de manera gráfica las etapas químicas generales ocurridas en la síntesis. El esquema “A” representa la molécula precursora, que en el caso de la síntesis específica de la [ $^{18}\text{F}$ ]FDG es el triflato de manosa, este corresponde a un compuesto frío (No posee emisores de radiación), que tiene un grupo saliente (esquemáticos como ) que se considera el centro reactivo sobre el que se produce el ataque del isótopo emisor de positrones durante la síntesis, para este caso específico el  $^{18}\text{F}$  (esquemáticos como ) , además posee grupos

protectores (esquemáticos como  $\bigcirc$ ), los cuales no deben reaccionar en el proceso, por lo que se encuentran protegidos con algún sustituyente adecuado.

La primera reacción esquematizada en la parte 1 de la gráfica corresponde a la reacción de incorporación del radionúclido al precursor uniéndose a él covalentemente, produciéndose la eliminación del grupo saliente. Con esto se obtiene el producto intermedio ejemplificado en la figura como “B” el cual se somete a una reacción de desprotección (reacción 2), con la que se logran eliminar los grupos protectores y de esta forma obtener el producto final mostrado como “D”, y que correspondería a la  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ . A continuación el producto final debe ser purificado para separarlo de los restos del precursor, del radionúclido sin reaccionar, de los productos intermedios y restos de otros subproductos de la reacción que pueden encontrarse como impurezas en el producto sintetizado [12].

A continuación se describirán los aspectos prácticos del proceso de producción de la  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y seguido de esto se realizara un análisis químico descriptivo de cada una de las etapas de síntesis.

## 5.2 Etapas de la producción de FDG

Una vez finalizado el proceso de irradiación en el ciclotrón y obtenido la cantidad necesaria de flúor-18, éste es llevado por medio de conductos especiales a las celdas radioquímicas donde se encuentra el módulo de síntesis dispuesto para la producción de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ , el cual es cargado previamente con los reactivos y cantidades correspondientes en los tubos respectivos según corresponda. Las etapas que se llevan a cabo dentro de los módulos son:

1. Separación del  $^{18}\text{F}$ - y recuperación del  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ :

En esta etapa el  $^{18}\text{F}$  es retenido como especie  $[^{18}\text{F}-]$ -fluoruro en una columna de intercambio aniónico, donde se separa del agua enriquecida ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ).

## 2. Elución del $^{18}\text{F}$ :

El flúor atrapado en la columna como especie  $[\text{}^{18}\text{F-}]$ -fluoruro es eluido de la misma mediante el pasaje de aproximadamente 0,5 ml de carbonato de potasio (solución acuosa 6mg/ml, aprox.) y posteriormente transferido al tubo reactor correspondiente según el modulo de síntesis que se posea. En esta etapa de la síntesis es posible utilizar otros compuestos como cloruros, bicarbonatos u oxalatos para el intercambio de aniones.

## 3. Agregado del éter corona (catalizador de transferencia de fase):

Se adicionan aproximadamente 15 mg de Kryptofix (K2,2,2) en 1 ml de acetonitrilo, es importante aclarar que con antelación al inicio de la síntesis en el reactor se adiciona una solución de acetonitrilo-agua.

Nota: Algunos centros de producción usan el carbonato de tetrabutil-amonio (TBA) como catalizador de transferencia de fase el cual reemplaza al Kryptofix.

## 4. Evaporación:

Esta etapa es de gran importancia dentro de la síntesis radioquímica del FDG, pues el correcto secado previene problemas de sustitución ya que elimina restos de agua, por lo que se requiere especial cuidado al llevarse a cabo. El proceso consiste en evaporar el agua proveniente de la solución de carbonato y el acetonitrilo proveniente del Kryptofix.

Si el proceso no es llevado a cabo de forma eficiente, lo que implica que exista presencia de agua podría ocurrir dos grandes problemas en la reacción uno seria la solvatación y el otro la nucleofilicidad. Para que esto no ocurra se facilita la formación del azeótropo de mínima (lo que ocurre a  $77^{\circ}\text{C}$ ) compuesto por acetonitrilo-agua lo que facilita la evaporación de los mismos.

El secado consta de tres etapas, barrido a 55°C, barrido a 85°C y vacío a 85°C. Las temperaturas pueden variar en algunos pocos grados, según lo establecido por cada laboratorio.

#### 5. Reacción con el precursor:

La utilización de  $^{18}\text{F}$ - permite llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica, Para realizar esta reacción se adicionan según las condiciones establecidas en cada laboratorio entre 10 y 20 mg de Triflato de Manosa (molécula precursora) en 1 o 2 ml de acetonitrilo (según el procedimiento aplicado), se lleva a temperatura mayor a 80 °C (según lo establecido en el procedimiento) por 3 a 7 minutos y se presuriza el tubo reactor aproximadamente a 2 atm, para evitar que hierva el acetonitrilo.

#### 6. Evaporación del acetonitrilo:

Terminada la sustitución (aprox. 3 min), se despresuriza el tubo reactor, con lo que inicia la eliminación del acetonitrilo. Esta etapa se realiza en tres pasos: barrido a 55°C, barrido a 105°C y vacío a 105°C. Las temperaturas pueden variar en algunos pocos grados, según lo establecido por cada laboratorio.

#### 7. Disolución:

Una vez finalizada la evaporación del acetonitrilo se procede a redissolver el contenido del tubo reactor con adición de 2ml de agua y calentamiento a 90°C.

#### 8. Hidrolisis:

La hidrolisis se desarrolla en medio ácido o en medio básico según se establezca el procedimiento.

- Hidrolisis básica: Una vez disuelto en agua el contenido del reactor se procede a enfriar y agregar 1ml de solución 1M de NaOH. La hidrólisis se efectúa a temperatura y presión ambientales durante 2 minutos aproximadamente.
- Hidrolisis Acida: Se hace pasar el azúcar fluorado todavía protegido, por una microcolumna cromatografía, se eluye con éter y se calienta a 120°C aproximadamente en presencia de ácido clorhídrico 2N durante 20 minutos para asegurar la desprotección.

#### 9. Purificación:

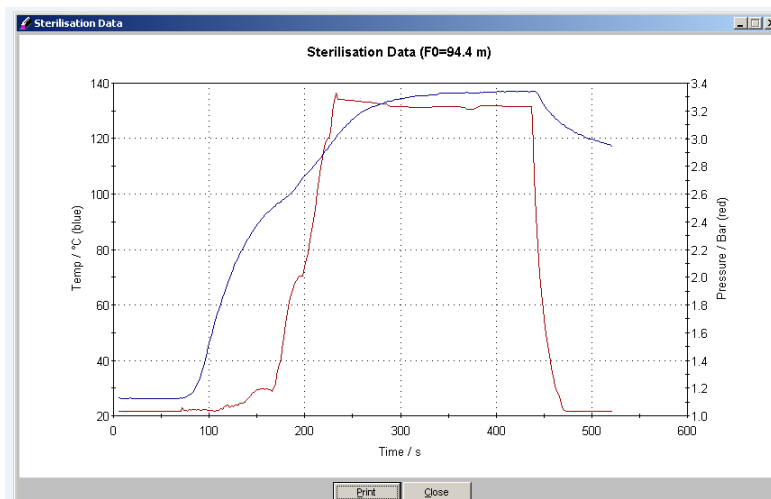
La solución que se encuentra en el tubo reactor se hace pasa por una columna de purificación. Hay una ligera retención de la FDG así como de otros compuestos en la columna.

#### 10. Formulación:

Luego se eluye con Agua inyectable hacia el vía colector. Una vez finalizada la síntesis, se procede a transferir en modo manual o automático (según se decida realizar el procedimiento) el producto a la celda de dispensado.

#### 11. Esterilización:

El proceso se realiza en autoclave. Consiste en generar vapor a alta presión el cual se difunde a través de las membranas de bacterias y esporas, destruyéndolas. Este proceso es aconsejable realizarlo dentro de la celda de dispensado, debido a la radiación emitida, y se controla generalmente por un software que grafica el comportamiento tanto de las presión como de la temperatura, como se esquematiza en la **figura 14**.



**Figura 14.** Grafica del comportamiento tanto de la presión como de la temperatura con respecto al tiempo, modulo GE Tracerlab FX<sub>FDG</sub>.

### 5.3. Análisis químico descriptivo de la síntesis de FDG.

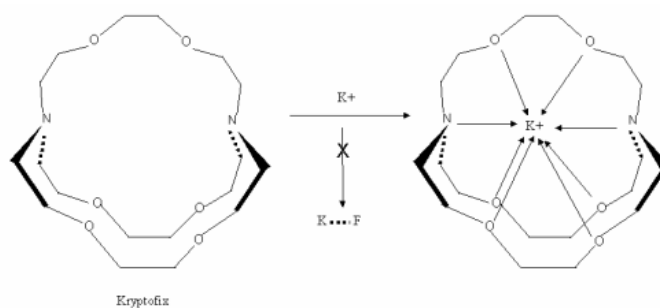
Teniendo en cuenta las etapas que se llevan a cabo en la síntesis de la [<sup>18</sup>F]FDG, descritas anteriores, a continuación se desarrollara un análisis explicativo de los puntos relevantes del proceso.

El proceso químico en que está basada la síntesis de la [<sup>18</sup>F]FDG es la sustitución nucleofílica del triflato de manosa (1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-2-O-trifluorometanosulfonil-β-D-manopiranososa) con <sup>18</sup>F<sup>-</sup> promovido o bien por el aminopoliéter (Kryptofix 2.2.2) o bien por carbonato de tetrabutil-amonio (TBA).

El proceso inicia con la separación de <sup>18</sup>F del agua enriquecida y la elución del fluor-18 como fluoruro. Como se menciona anteriormente el <sup>18</sup>F<sup>-</sup> se separa del H<sub>2</sub><sup>18</sup>O mediante una resina de intercambio iónico, la cual, está acondicionada en la forma de carbonato (CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) y tiene la capacidad de capturar hasta un 95% del anión fluoruro [<sup>18</sup>F<sup>-</sup>] producido, cuando el material ya irradiado (compuesto por <sup>18</sup>F en H<sub>2</sub><sup>18</sup>O) pasa a través de la resina, el fluoruro <sup>18</sup>F<sup>-</sup> queda retenido en la misma y el H<sub>2</sub><sup>18</sup>O pasa, lo que permite

recuperarla por posterior destilación, teniendo en cuenta que la cantidad de átomos de  $^{18}\text{O}$  convertidos a  $^{18}\text{F}$  es mínima lo que no afecta significativamente la concentración de  $^{18}\text{O}$  en el agua, permitiendo reutilizarla. Una vez recuperada el  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ , se eluye la resina con una solución que libere el  $^{18}\text{F}^-$  para su utilización en la reacción de sustitución. Para esta elución se emplea generalmente una disolución de carbonato de potasio, aunque sea estudiado el uso de otras sales de potasio que como el  $\text{KHCO}_3$  u el oxalato de potasio y/o mezclas de ambos con las que se disminuir la basicidad del medio de reacción, evitando las reacciones colaterales indeseables.

El flúor extraído de la columna como  $\text{K}^{18}\text{F}$  no es soluble en disolventes orgánicos comunes lo que es necesario para que se dé la reacción del tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  (substitución nucleofílica bimolecular) que da lugar a la  $^{18}\text{F}$ FDG. Para solucionar el problema de la solubilización del fluoruro en un medio no acuoso y cuidando que el  $^{18}\text{F}$  se conserve en una forma altamente reactiva, se utiliza un catalizador de transferencia de fase ya sea una sal de tetraalquilamonio como el TBA o un aminopoliéter como es Kryptofix 2.2.2, siendo este ultimo el más usado, ya que al ser un éter corona atrapa con facilidad los iones potasio, logrando que el flúor queda con mayor disponibilidad para reaccionar y de este modo unirse con mayor eficiencia al precursor. **Figura 15.**

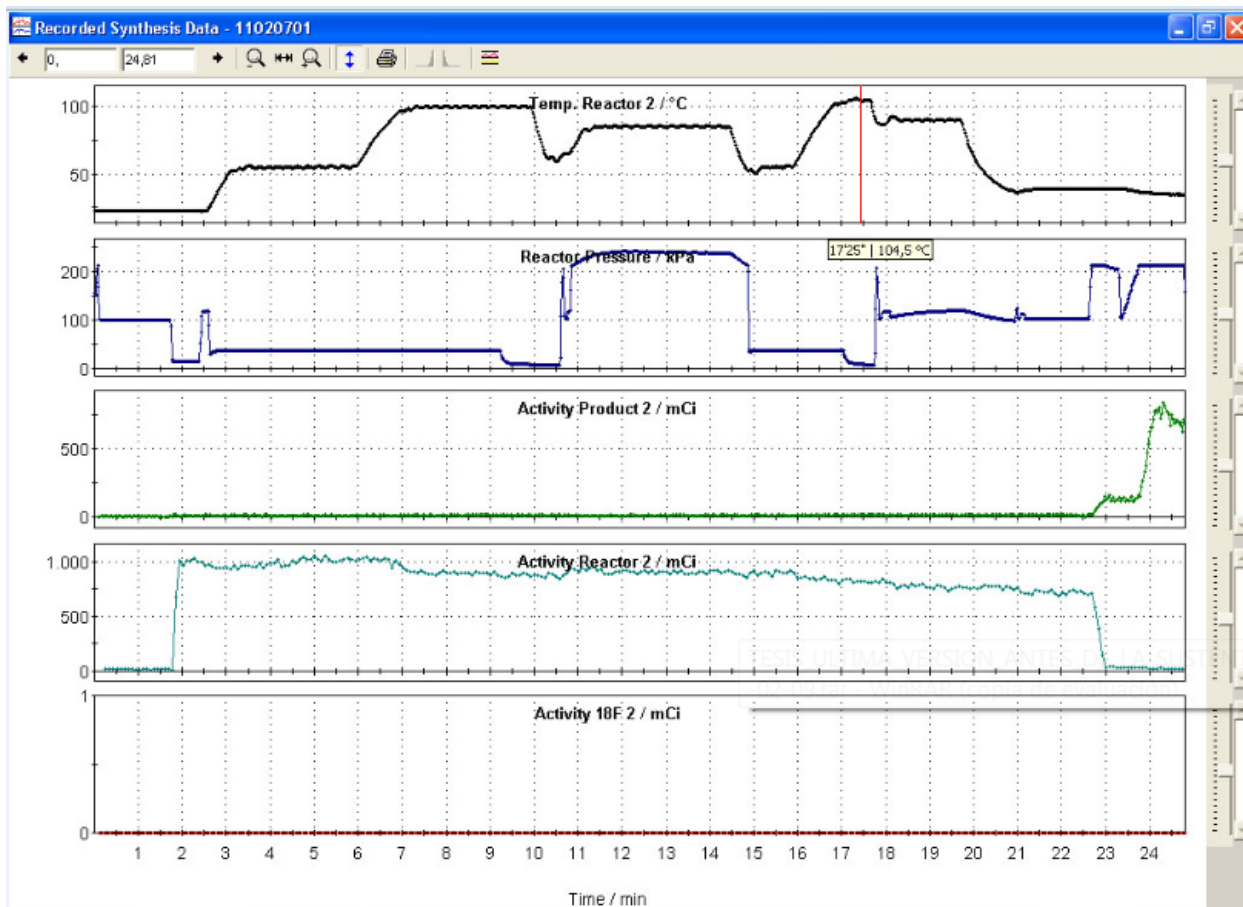


**Figura 15.** Molécula de kryptofix y Potasio.

Además de esto se debe tener en cuenta que el anión fluoruro,  $^{18}\text{F}$ -fluoruro, reacciona exclusivamente en condiciones anhidras por lo que pequeñas cantidades de agua generaran un campo de hidratación alrededor del anión fluoruro,  $^{18}\text{F}$ -F, disminuyendo su reactividad y por lo tanto el porcentaje de marcación de la molécula

precursora, lo que nos lleva al siguiente paso del proceso de producción referente al secado [10, 12, 21].

Puesto que la reacción debe desarrollarse en medio anhidro ya que la elevada electronegatividad del ion fluoruro hace que en un medio acuoso esté fuertemente solvatado, la solución obtenida en el tubo reactor entonces es evaporada por calefacción ya sea de forma clásica, infrarrojo o microondas y es sometida a adiciones de acetonitrilo y posterior evaporación, lo que permite la formación de un azéotropo compuesto por acetonitrilo-agua lo que facilita la evaporación de los mismos con vista a un secado perfecto. El seguimiento de este proceso se logra al observar las graficas del comportamiento de la temperatura y presión, como se observa en la **figura 16**.



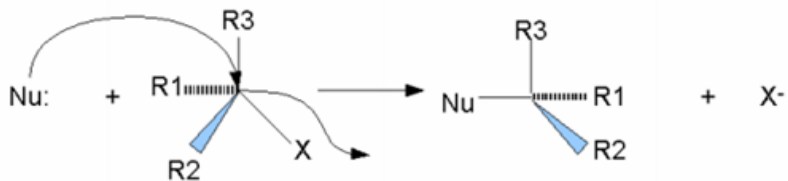
**Figura 16.** Graficas para el seguimiento de la síntesis de  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ , módulo GE TracerlabFX<sub>FDG</sub>.

Es importante destacar que a pesar que el acetonitrilo anhidro es un disolvente muy común para este proceso de síntesis y es el que actualmente está siendo utilizado en los laboratorios de radiofarmacia PET. Existen otras posibilidades de disolventes como el dimetil sulfóxido (DMSO) y la *N,N*-dimetilformamida (DMF). De estos tres disolvente se puede decir que el acetonitrilo tiene una ventaja adicional, con respecto a los dos últimos, la cual consiste en su fácil remoción por evaporación al poseer un punto de ebullición bajo en comparación con el DMSO y la DMF como se puede observar en la **tabla 1**, además que el punto de ebullición del acetonitrilo es muy cercano al del agua lo que le facilita su remoción en conjunto. La remoción de los disolventes es muy importante en muchos métodos de síntesis, debido a que su presencia dificulta la posterior purificación. El DMSO y la DMF tienen la ventaja que en el transcurso de la síntesis radioquímica la presión de reacción es baja y durante el calentamiento de los tubos de reacción y en consecuencia la fuga de vapores radiactivos es un problema menos.

**Tabla 1.** Puntos de ebullición de solventes aproticos comunes. [14]

Nombre	Formula	Punto de ebullición
acetonitrilo	CH <sub>3</sub> CN	82° C
DMF (dimetil sulfóxido)	HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	153° C
DMSO (dimetilformamida)	CH <sub>3</sub> SOCH <sub>3</sub>	189 °C

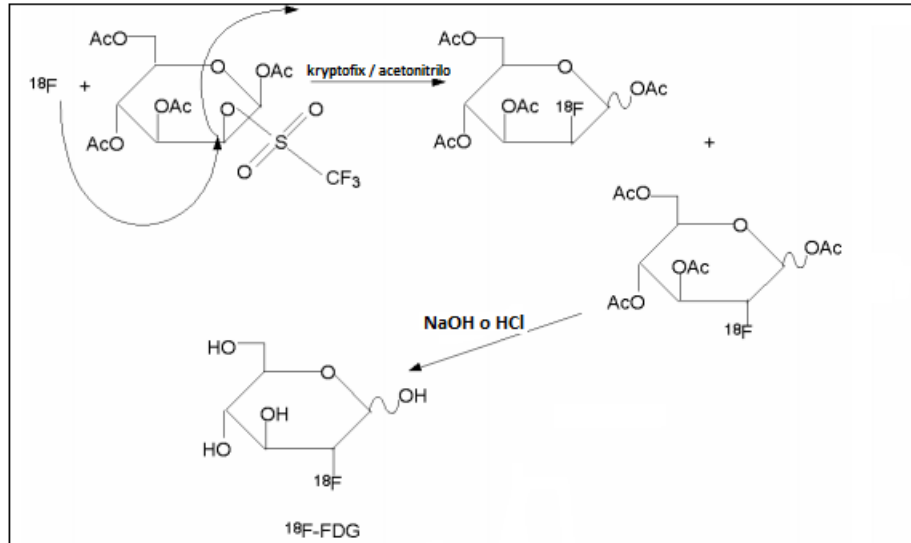
Posterior al secado se realiza la sustitución nucleofílica. Una Sustitución nucleofílica consiste en una reacción química que involucra la adición de una molécula nucleofílica (lo que implica que se encuentre altamente cargada negativamente) en una molécula con un grupo saliente. En la **figura 17**, se muestra un esquema general para una reacción de sustitución nucleofílica SN<sub>2</sub>. La molécula nucleofílica tiene una gran afinidad hacia la molécula relativamente deficiente de electrones, como resultado, la molécula nucleofílica forma un enlace covalente con la molécula original y desplaza al grupo saliente. La configuración de la molécula original se modifica.



**Figura 17.** Esquema general del proceso de sustitución nucleofílica.

La sustitución nucleofílica que se lleva a cabo en la producción de  $^{18}\text{F}$ FDG, utiliza como precursor un derivado en el que el ataque nucleofílico del  $^{18}\text{F}^-$  se produce sobre un grupo trifluorometanosulfonato (triflato). El ácido trifluorometanosulfónico y sus derivados se usan en síntesis química, ya que es uno de los ácidos orgánicos monopróticos más fuertes que se conocen, y en consecuencia el anión trifluorometanosulfonato es un excelente grupo saliente. En el proceso de síntesis de  $^{18}\text{F}$ FDG mediante sustitución nucleofílica, la utilización del triflato de manosa como precursor permite una síntesis muy rápida, en condiciones suaves y con escasas o nulas reacciones colaterales. Su estructura es similar a la de la FDG, con excepción de un grupo triflato en la posición del carbono 2 y de los grupos acetilo en los carbonos 1,3,4,6. El beneficio del uso de grupos acetilo es proteger a los grupos hidroxilo, para que la fluoración no se produzca en estas posiciones.

El triflato de manosa se disuelve en acetonitrilo anhidro y se pone a reaccionar con el complejo  $(\text{K}^+/\text{K}^+ 222)^+ / [^{18}\text{F}]\text{F}^-$  (resultado de la mezcla de fluoruro de potasio y Kryptofix), el ion  $(\text{K}^+/\text{K}^+ 222)^+ / [^{18}\text{F}]\text{F}^-$  desplaza al grupo del triflato del carbono-2 del triflato de manosa, rompiendo un enlace carbono-oxígeno y generando un nuevo enlace carbono  $[^{18}\text{F}]\text{-Flúor}$  (C-18F). Este desplazamiento ocurre, vía sustitución nucleofílica bimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ), la cual permite una completa inversión en la configuración del carbono-2 para formar la glucosa. Debido a la inversión de la configuración, no se produce la 2-desoxi-2- $[^{18}\text{F}]\text{-flúor-D}$ -manosa en la síntesis. El proceso de síntesis se resume en la **figura 18**.



**Figura 18.** Reacciones ocurridas en el proceso de síntesis de la [ $^{18}\text{F}$ ]FDG.

La incorporación del  $^{18}\text{F}$  tiene lugar únicamente en el carbono 2 del precursor, porque los otros carbonos están protegidos por grupos acetilo. Dichos grupos deben eliminarse para obtener el producto final marcado, lo que se lleva a cabo mediante hidrólisis del producto [15,16].

Este paso de la síntesis consiste en eliminar los grupos acetilo de protección ubicados en los carbonos 1,3,4 y 6. Esto se puede lograr ya sea por uso de ácido clorhídrico realizando una hidrólisis ácida o hidróxido de sodio realizando hidrólisis básica.

#### Hidrolisis acida:

El azúcar fluorado todavía protegido es separado del medio reaccionante, especialmente del catalizador (ya que este es especialmente tóxico), por paso sobre una microcolumna de cromatografía, eluida con éter y calentando a  $120^\circ\text{C}$  aproximadamente en presencia de ácido clorhídrico 2N durante 20 minutos para asegurar la desprotección. En la etapa de la hidrólisis ácida, los grupos acetilos de la tetra acetil-[ $^{18}\text{F}$ ]-FDG son convertidos en los grupos hidroxilo libres. La hidrólisis

ácida requiere más tiempo y mayor temperatura, por lo que en la mayoría de laboratorios de radiofarmacia PET aplican hidrolisis alcalina.

#### Hidrolisis básica:

Gran parte de los centros de producción de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG realizan la etapa de desprotección aplicando hidrolisis básica (incluyendo a la *fundación centro diagnóstico nuclear*, donde se realizó la observación del método), lo que simplifica la producción de este radiofármaco. Debe tenerse en cuenta que su uso podría acarrear problemas de epimerización de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG durante la síntesis, por lo que se han realizado estudios sobre los parámetros de reacción que pueden inducir e influir en una epimerización del producto, estos parámetros son principalmente la fuerza de la base, la temperatura y tiempo de reacción, con lo que se ha evidenciado ventajas de realizar la hidrolisis alcalina, estas son:

- La hidrolisis básica es más rápida y presenta una reacción más limpia que la hidrolisis ácida.
- No requiere temperaturas elevadas.
- Elimina la posibilidad de formación de la 2-cloro-desoxi-D-glucosa en la síntesis de la FDG.

Además de estas ventajas, investigaciones realizadas han demostrado la perfecta formación de  $^{18}\text{F}$ FDG sin epimerización significativa a FDM, siempre que los parámetros como la concentración de la base, el tiempo y la temperatura sean bien definidos dentro del procedimiento desarrollado. Se ha demostrado que el grado de epimerización puede ser reducido a menos del 0,5%, y sin embargo, tener una hidrolisis del 98% [17, 18].

El proceso consiste en una vez disuelto en agua el contenido del reactor enfriar y agregar 1ml 1M de solución de hidróxido de sodio, esta hidrolisis es efectuada a temperatura ambiente y solo lleva 2 minutos aproximadamente.

Posterior a la etapa de hidrólisis se realiza la purificación y formulación del radiofármaco obtenido, donde los productos colaterales de la reacción tales como los grupos acetato, el  $^{18}\text{F}$ - libre (que no reacciono), los subproductos parcialmente acetilados y otros contaminantes como polímeros de azúcar que no son de utilidad clínica deben eliminarse, lo que se lleva a cabo mediante una serie de columnas o una única columna (dependiendo el protocolo establecido), con diferentes tipos de resinas.

El procedimiento consiste en transferir el crudo de la reacción hasta la parte superior de una columna de cromatografía de fase reversa, en el interior de la columna cromatográfica de fase reversa hay dos tipos de resinas de intercambio iónico. La función de la primera resina es remover los residuos del 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazobicyclo hexacosano comúnmente llamado Kryptofix y la segunda resina se emplea en la remoción de los iones del carbonato de potasio, ácido clorhídrico y los grupos acetato provenientes de la desprotección del tetra acetil- $^{18}\text{F}$ -FDG. Al final de la columna está conectado un cartucho que remueve cualquier azúcar polimerizada en el transcurso de la hidrólisis y finalmente un cartucho de alúmina cuya función es remover cualquier residuo del ion  $^{18}\text{F}$ -fluoruro sin reaccionar.

El producto es finalmente diluido con agua estéril para inyección “libre de pirógenos, hasta un vial vacío igualmente estéril y libre de pirógenos, que en la parte superior tiene situado un filtro de membrana estéril introducido en la septa del vial con una aguja, este filtro posee un diámetro interior de  $0.22\ \mu\text{m}$  y a un lado del filtro de membrana se coloca un aguja para ventear el producto final. Finalmente, el vial con el producto terminado se lleva a proceso de autoclave y se introduce dentro de un contenedor para atenuar la radiación emitida por la  $^{18}\text{F}$ -FDG [20].

## Capítulo 6

### Aspectos de la producción de NaF

El  $^{18}\text{F}$ -fluoruro sódico es un trazador conocido desde años atrás y de muy sencilla obtención. Numerosos estudios y ensayos clínicos diversos, demuestran una mejor sensibilidad en la detección de lesiones óseas asociadas a procesos oncológicos, en comparación con los agentes óseos tecneciados, y en general una mejor calidad de imagen, inherente al sistema de detección, pero también debida al rápido aclaramiento del radiofármaco (mejor relación señal/fondo) con la ventaja adicional de poder adquirir el estudio en tan sólo 1 hora tras la inyección del radiofármaco.

La síntesis de la disolución de fluoruro sódico  $^{18}\text{F}[\text{NaF}]$  inyectable se realiza generalmente por medio de un procedimiento automatizado, incluyendo autoclavado del producto en el envase final. La mayoría de centros PET que producen  $^{18}\text{F}[\text{NaF}]$  inician utilizando los recursos que tienen disponibles para la síntesis de  $^{18}\text{F}$ FDG (*En la fundación Centro Diagnostico Nuclear se iniciaron los procesos de síntesis de  $^{18}\text{F}[\text{NaF}]$ , en el modulo utilizado para la producción de  $^{18}\text{F}$ FDG, pero en la actualidad se dispuso un modulo único para su producción, además de esto, desean iniciar el proceso aprovechando el  $^{18}\text{F}$  obtenido del lavado luego de ser utilizado para la síntesis de la  $^{18}\text{F}$ FDG*). Teniendo en cuenta que dicha síntesis tiene el acondicionamiento de la columna de retención del ion fluoruro sobre las características del producto final, se ha desarrollado un procedimiento rápido y sencillo, con el que tras un acondicionamiento específico de la columna de intercambio utilizada en la síntesis de  $^{18}\text{F}$ FDG, se obtiene un producto de pH, pureza radioquímica y radionucleídica conforme a los requerimientos de calidad exigidos.

El primer paso para lograr la síntesis del producto está basado en el acondicionamiento de los cartuchos de intercambio aniónico, para esta etapa se han estudiado en laboratorios PET tres procedimientos, los cuales se describen a continuación:

a) Acondicionamiento con 10 ml 0.5M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  seguidos de 10 ml de etanol.

- b) Acondicionamiento con 10 ml 0.5M  $K_2CO_3$  seguido de 10 ml de agua para inyección.
- c) Acondicionamiento con 10 ml de etanol seguido de 10 ml de agua para inyección.

Se debe anotar que según los resultados obtenidos por los estudios con estos tres procedimientos usados para acondicionar las columnas lograron observar que aunque los acondicionamientos con adición de carbonato muestran una mayor retención en columna, esta diferencia es muy baja, la retención en todos es mayor al 95% teniendo un rendimiento final mayor al 99%. A pesar de esto los investigadores establecieron que el pH del producto eluido con carbonato (procedimientos a y b), no cumplían con los límites exigidos, por lo que se puede afirmar que el método c sería el más conveniente.

Es de notar que en la *fundación Centro Diagnostico Nuclear*, se trabaja bajo el acondicionamiento de columnas descrito en el punto C, lo que quiere decir que no se usa carbonato en el proceso.

Luego de acondicionadas las columnas se procede a conectarlas en el mismo modulo donde se trabaja la FDG o en el modulo acondicionado para la síntesis de  $[^{18}F]NaF$ , los pasos de síntesis son los siguientes:

➤ Retención del ion fluoruro en columna: El ion fluoruro producido en el ciclotrón se retiene en un cartucho de intercambio aniónico pre-acondicionado según el procedimiento adoptado.

$N_2$

2) Secado de columna con flujo de gas nitrógeno: Se realiza un sacado rápido de la columna, por paso de un flujo de nitrógeno gaseoso.

3) Elución de ion fluoruro: a continuación se eluye la disolución de  $[^{18}F]NaF$  con aproximadamente 3ml de NaCl, el tiempo de síntesis es muy corto aproximadamente 6 minutos.

Terminada la síntesis el producto es esterilizado por el método que determine el laboratorio, en el caso del la *Fundación Centro Diagnostico Nuclear* se realiza por autoclave en el modulo de dispensado, de la misma forma que se describió anteriormente para la [F]FDG. **[2, 19]**

## **Capítulo 7:**

### **Dispensado aséptico de radiofármacos**

Al ser un radiofármaco un medicamento, requiere que su producción se desarrolle en condiciones de asepsia hasta su administración. Lo que implica que durante todos los procesos el producto se encuentre libre de microorganismos que pueden llegar a producir enfermedades o infecciones en el paciente a tratar.

En un radiofármaco PET la comprobación de ausencia de microorganismos antes de inyectarse presenta dificultades, debido a que los radiofarmacos poseen una vida media corta, lo que impide la realización de pruebas de esterilidad (estas toman varios días) y de pirógenos (difíciles de realizar tanto por la exposición del personal a la radiación emitida por el fármaco como por el costo al tratar una sola muestra y no un conjunto de muestras, que sería lo más indicado). Por lo tanto estos dos requisitos que debería cumplir un medicamento no se pueden obtener en el caso de los radiofármacos, es por esto que se debe asegurar que el desarrollo del producto se realice bajo condiciones asépticas y que además se realice un proceso de esterilización que asegure excelentes resultados.

Por lo anterior se permite en este tipo de casos una liberación del producto antes de tener los resultados del control biológico estipulados, lo que implica asegurar que los recipientes y vías de producción sean asépticos y por lo tanto que el producto sale estéril, lo que implica que el proceso de fabricación debe estar totalmente validado incluyendo el proceso de esterilización en el envase final (proceso obligatorio para la inyección del radiofármaco). Teniendo en cuenta lo anterior la prueba de esterilidad que se efectúa en control de calidad luego de inyectada la dosis, se desarrolla con el fin de realizar una validación constante y detección precoz de cualquier deficiencia del proceso, que podría causar contaminación bacteriana en la producción.

Normalmente en el desarrollo de radiofármacos PET, las rutas más comunes para asegurar la esterilidad de los productos se refieren a una filtración estéril directamente

en viales también estériles y posterior autoclavado. El equipo de esterilización del producto se encuentra dentro del equipo dispensador o unidad dosificadora, la cual está alojada dentro de una celda caliente que garantiza la pureza del aire. Esta unidad dosificadora la cual se muestra en la **figura 19**. Se constituye principalmente de una unidad para llenado aséptico de viales a través de un filtro esteril de 0,2  $\mu$ m, un brazo robótico para el transporte de los viales, un sistema automatizado de jeringas para lograr dosis exactas en la dosificación, un autoclave para la esterilización por vapor y una cámara de ionización que permite la medición de la radiactividad.



**Figura 19.** Unidad dispensadora, con autoclave, Laboratorio de Radiofarmacia PET, FCDN.

La operación del modulo descrito anteriormente, se puede realizar de modo automático o de forma guiada por el operador desde el PC. En el proceso de autoclave tanto la temperatura como la presión son monitoreadas durante todo el proceso de esterilización a través de unas sondas instaladas estratégicamente, con el fin de controlar que el proceso se lleve a cabo de forma satisfactoria.

El proceso de autoclave es verificado periódicamente utilizando viales de prueba con esporas thermophilus, con lo que se asegura la esterilidad de los radiofármacos producidos. Con lo anterior se asegura la obtención de un producto, que cumple con las directrices de las GMP con lo que se aumenta la seguridad de los productos.

Dentro de la fundación centro diagnóstico nuclear, el proceso de dispensación es realizado en una celda caliente, totalmente automatizada (**figura 19**), con mínima dosis para el personal de operación de la celda. La única operación manual que se realiza es cerrar los contenedores de plomo y transferirlos en recipiente cerrado a su lugar de destino **[20, 21]**.

## Capítulo 8

### Control de calidad de radiofármacos PET

Este capítulo está destinado a describir los controles de calidad que se deben llevar a cabo para cada lote de producción luego de la elaboración de los radiofármacos de uso PET. Es preciso anotar que estos ensayos son comunes a todos los radiofármacos PET, incluyendo la [ $^{18}\text{F}$ ]FDG y el [ $^{18}\text{F}$ ]NaF. La información descrita estará basada en la farmacopea Argentina y en las observaciones realizadas en la Fundación Centro Diagnostico Nuclear.

Una vez obtenidos los radiofármacos PET en el laboratorio de producción, es necesario realizarles los ensayos de control de calidad para comprobar que poseen las propiedades físicas, químicas y biológicas apropiadas para su uso destinado.

La realización de los controles de calidad en los radiofármacos PET, muchas veces no se pueden realizar para cada lote de producción en particular, ya que por sus cortos periodos de semidesintegración estos sólo podrán estar terminados una vez que el radiofármaco haya sido administrado al paciente.

Estos factores hacen que la validación del proceso de síntesis de los radiofármacos PET sea crucial para la obtención de compuestos con la calidad y pureza requeridas, por lo que debe desarrollarse un sistema de gestión de calidad que incluya no sólo los ensayos analíticos en el producto terminado, sino también un programa de garantía de calidad que permita controlar todo el proceso de preparación del radiofármaco, especialmente en lo que se refiere al sistema automatizado empleado para la síntesis.

La garantía de calidad es un concepto muy amplio que se refiere a todos los temas que afectan, individual o colectivamente, a la calidad de un producto, y que consiste en la suma total de las actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los

medicamentos posean la calidad requerida para el uso previsto. La garantía de calidad incluye cinco aspectos esenciales:

- Las normas de correcta fabricación.
- Las buenas prácticas de laboratorio.
- El sistema de control de calidad.
- El sistema de documentación.
- y la autoinspección.

Las normas de correcta fabricación son la parte de la garantía de calidad que garantiza que los productos se producen de forma homogénea y se controlan para conseguir los niveles de calidad adecuados. Estas normas se refieren tanto a la producción como al control de calidad **[22-24]**.

Como mencione anteriormente los controles de calidad a efectuar a los radiofármacos PET en cada lote podrán en ocasiones finalizar después de la administración al paciente, teniendo en cuenta lo anterior los centros de radiofarmacia PET definen un lote de producción dependiendo del periodo de semidesintegración del radiofármaco, así:

- para los radiofármacos marcados con un radionucleido con período de semidesintegración menor de 20 minutos, se considera un lote a todas las preparaciones de ese radiofármaco llevadas a cabo en un mismo día, por lo que los controles de calidad son llevados a cabo en la primera producción. Y una vez realizados y aprobados los ensayos de control de calidad las siguientes producciones se destinan a la aplicación directa.
- Mientras que para los radiofármacos marcados con radionucleidos con período de semidesintegración superior a 20 minutos, cada síntesis corresponde a un lote distinto, lo que implica realizar el conjunto de ensayos referentes al control de calidad por cada producción. Este es el caso específico para los

radionucleidos de  $^{18}\text{F}$ , dentro de los que se encuentran  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y el  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ , estudiados en el presente trabajo.

Teniendo en cuenta lo anterior se realiza el control de calidad a todos los lotes de radiofármacos sin importar su periodo de semidesintegración. Dichos controles de calidad se deberán llevar a cabo teniendo en cuenta la farmacopea Nacional y/o alguna internacional según considere cada país. Teniendo en cuenta lo anterior, los controles de calidad que deberán llevarse a cabo en cada lote para los radiofármacos PET son:

- ❖ Inspección visual: referente a la apariencia visual del radiofármaco, incluyendo partículas en suspensión y color. Este ensayo debe realizarse a través de un vidrio plomado.
- ❖ pH: Se realiza la determinación de pH de la solución con papel indicador extrayendo una pequeña cantidad con una micro-jeringa. Como los volúmenes de radiofármacos PET usados son mínimos se usa un amplio rango de pH, para la  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$  este debe encontrarse en un rango de 4.5 a 7.5 (según protocolos de trabajo FCDN).
- ❖ Pureza radioquímica: Se refiere a la fracción porcentual de radiactividad del radionucleido presente en el radiofármaco en la forma química declarada en relación a la radiactividad total de ese radionúclido. Para calcularla es necesario separar las diferentes especies químicas que contienen el radionucleido de interés para poder estimar el porcentaje de radiactividad asociado a la forma química del radiofármaco. Los métodos más empleados son la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatografía en capa fina (TLC), aunque debido a la mayor sensibilidad de la primera para la detección y cuantificación de cantidades muy pequeñas, es la más utilizada en radiofarmacia PET.

Las posiciones en que se encuentra radiactividad y su intensidad se determinan por autoradiografía y posterior densitometría de la placa revelada con metodología normalizada o por determinación de los pulsos por segundo a lo largo de toda la

corrida, mediante un radiocromatografo mono o bidimensional con accesorios apropiados.

- ❖ Pureza química: permite identificar y cuantificar las sustancias no radiactivas presentes en la muestra como restos de las materias primas y reactivos empleados. La prueba de la pureza química requiere la determinación cuantitativa de cada una de las especies químicas que contiene la preparación. Para este ensayo se emplean habitualmente sistemas cromatográficos HPLC y TLC.
- ❖ Pureza radionucleídica: el método más ampliamente utilizado es la espectrometría gamma, aunque no es un método completamente fiable por varios motivos. En primer lugar, es difícil detectar impurezas emisoras de partículas alfa o beta; en segundo lugar, cuando se emplean detectores de yoduro sódico no es posible identificar con claridad los picos correspondientes a impurezas emisoras gamma sobre el espectro del radionucleido principal; y finalmente, los espectros gamma de muchos emisores de positrones son indistinguibles con el equipamiento utilizado habitualmente, ya que únicamente se identifica un pico principal a 511 KeV y en ocasiones un pico secundario a 1.022 KeV en función de la geometría del detector. Es bueno aclarar que a pesar de esto para analizar los productos de  $^{18}\text{F}$  la técnica es indicada.

Además de este análisis es importante en los radiofármacos emisores de positrones determinar además el período de semidesintegración de la muestra, lo que nos permite tener una aproximación bastante certera de la identidad radionucleídica.

- ❖ Actividad específica: Se refiere a la actividad de un radionucleido por unidad de masa del elemento o la forma química de la que hace parte, se determina por el uso de calibradores de dosis o cámaras de ionización.
- ❖ Presencia de disolventes residuales: en el caso de que pudieran aparecer, como es el caso de la  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$  deberá determinarse su cantidad,

generalmente mediante cromatografía de gases, y comprobar que no se superan los límites establecidos en la legislación vigente.

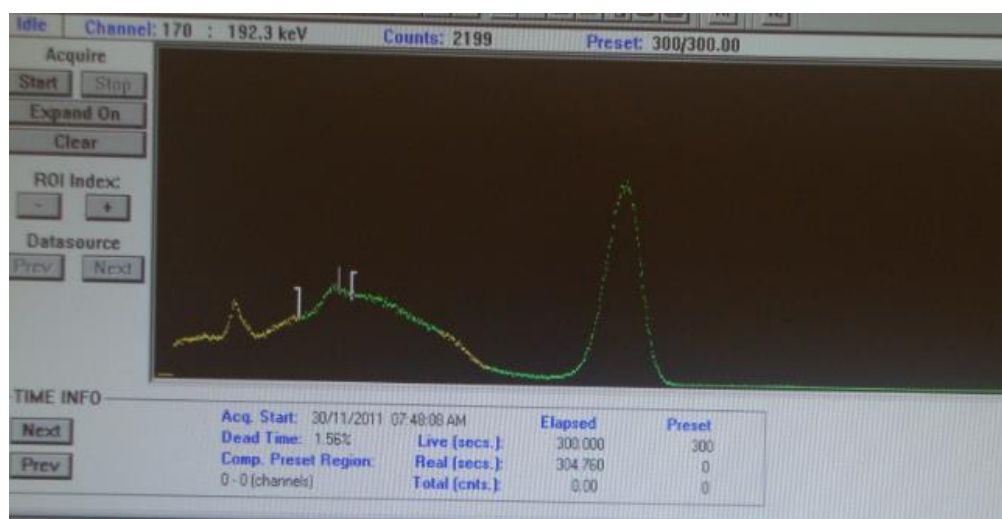
- ❖ Test de endotoxinas: La determinación de endotoxinas se pueden realizar con diferentes procedimientos dentro de ellos estan: el método cinético cromogenico, el método cinético turbidimetrico, el cromogenico de punto final y el más utilizado en los laboratorios PET el método de gel en tubo (LAL).
- ❖ Esterilidad: El test de esterilidad verifica la ausencia de microorganismos ya sea bacterias, hongos o levaduras dentro de radiofármaco. Esta determinación se lleva a cabo por cultivo, lo que implica tener que inyectar el radiofármaco antes de tener el resultado. Por eso es tan importante trabajar con las normas de higiene y control adecuadas.

Al realizar los controles de calidad anteriormente descritos, se verifica que la condición del radiofármaco sea la adecuada para ser aplicada al paciente, referente a esto a continuación se describirán las principales técnicas y valores limites usados para el control de calidad de la  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  y el  $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ , en la Fundación Centro Diagnostico Nuclear [25].

### **8.1 Controles de calidad para la $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ :**

- ✓ Apariencia: Se observa la apariencia a través de un vidrio plomado, esta no debe evidenciar sólidos en suspensión.
- ✓ Pureza radioquímica: Es usada cromatografía en capa delgada TLC, su utilidad esta en determinar el fluor libre, el acetil-FDG (compuestos parcialmete acetilados y FDM, con respecto a la FDG. El valor para su aprobación debe ser mayor al 96%.
- ✓ Pureza química: Es usada para la determinación de CI-FDG (en el caso de realizar hidrolisis acida) y otras impurezas del radiofármaco. El método usado es HPLC y se debe obtener una pureza mayor al 98 %.
- ✓ pH: el pH se determina con papel de pH usando una pequeña cantidad depositada con una microjeringa. El pH debe estar entre 5 y 7.

- ✓ Nivel de Criptofix: Debido a que este reactivo es bastante toxico, se requiere tener especial cuidado en su determinación. Este ensayo se realiza por TLC, con revelado de I<sub>2</sub> o por el método colorimétrico color Spot Test. Para ser aprobada la producción es necesario tener valores por debajo de 100µg/ml o bien no aprobarlo al identificar su presencia.
- ✓ Niveles de disolventes: La cuantificación de la presencia de disolventes dentro del producto se lleva a cabo por cromatografía gaseosa, GCL. Los valores necesarios para la aprobación serian el metanol menor a 200 µg/ml en etanol menor a 1000 µg/ml, para la acetona menor a 130 µg/ml y el acetonitrilo debe encontrarse por debajo de 100 µg/ml.
- ✓ Pureza radionuclidica: para esta se realizan dos pruebas una por espectrometría gamma usando un detector de Germanio hiperpuro acoplado a un analizador multicanal, con este equipo se logra tomar un espectro que ayuda a verificar con la aparición un pico en 511 KeV y esporádicamente uno en 1022 KeV la presencia del positrón. Esta prueba se aclara al realizar la determinación del tiempo de vida media, con el cual se logra verificar que el emisor de positrones existente en la muestra corresponde a F-18 (110 min.). El espectro que se obtiene el esta prueba se esquematiza en la **figura 20**, donde se observa claramente el espectro correspondiente a la aniquilación de positrones, ubicado en 511 KeV.



**Figura 20.** Espectro comúnmente obtenido en la prueba de pureza radionucleídica del F-18.

Sistema de espectrometría gamma con detector de germanio hiperpuro.

- ✓ Endotoxinas Bacterianas: Esta prueba se realiza luego de inyectado el fármaco y para muestras de varios lotes debido al costo del proceso. Se realiza por el LAL Test y el valor debe estar por debajo de 17,5 EU/ml.
- ✓ Esterilidad: Debido al tiempo que requiere para la realización de este test, el lote puede ser liberado sin este parámetro, y el ensayo se realiza en un laboratorio especializado.

## 8.2 Controles de Calidad para [<sup>18</sup>F]NaF

- ✓ Apariencia: La apariencia se realiza a través de observación, el radiofármaco debe ser incoloro y sin partículas en suspensión.
- ✓ Pureza radioquímica: Es usada cromatografía en capa delgada TLC o HPLC. El valor para su aprobación debe ser mayor al 95%.
- ✓ Pureza química: Es usada para la determinación de fluoruros, el método utilizado es HPLC y se debe obtener concentración de fluoruros menor a 0,45 mg/ml.
- ✓ pH: El pH se determina con papel de pH usando una pequeña cantidad depositada con una microjeringa. El valor debe encontrarse entre 4,5 y 8.
- ✓ Niveles de Etanol: La cuantificación de la presencia de etanol se lleva a cabo por cromatografía gaseosa. Los valores deben encontrarse por debajo de 5.000ppm.
- ✓ Pureza radionuclídica: para esta se realizan dos pruebas una por espectrometría gamma usando un detector de germanio hiperpuro acoplado a un analizador multicanal, con este equipo se logra tomar un espectro que ayuda a verificar con la aparición un pico en 511 KeV y esporádicamente un en 1022 KeV la presencia del positrón. Esta prueba se aclara al realizar la determinación del tiempo de vida media, con el cual se logra verificar que el emisor de positrones existente en la muestra corresponde a F-18 (110 min.).
- ✓ Endotoxinas Bacterianas: Esta prueba se realiza luego de inyectado el fármaco y para muestras de varios lotes debido al costo del proceso. Se realiza por el LAL Test y el valor debe estar por debajo de 17,5 EU/ml.

- ✓ Esterilidad: Debido al tiempo que requiere para la realización de este test, el lote puede ser liberado sin este parámetro, y el ensayo se realiza en un laboratorio especializado.

## Capítulo 9:

### Transporte de material radiactivo

En el presente capítulo se describirán los conceptos fundamentales a tener en cuenta en el transporte de material radiactivo de una instalación PET a un centro de medicina nuclear satélite.

Para el transporte de bultos se requiere la aprobación por parte de la autoridad competente, para lo cual se debe realizar las siguientes actividades.

- Determinación del tipo de Bulto: Para determinar el tipo de bulto es necesario identificar la condición de material a transportar. En el caso de los radiofármacos de uso PET se trata generalmente de bultos tipo A, en forma no especial, no fisionables.
- Asignación del Número de Mercancías peligrosas “UN”: Es necesario determinar el número de las Naciones Unidas para sustancias peligrosas, lo cual se determina según lo establecido en el punto anterior y teniendo en cuenta lo descrito en la **tabla 2**.

**Tabla 2.** Números de naciones unidad.

Nº de UN	Reglamento del OIEA, T S-R-1
2915	MATERIALES RADIACTIVOS, BULTOS DEL TIPO A, no en forma especial, no fisionables o fisionables exceptuados
3332	MATERIALES RADIACTIVOS, BULTOS DEL TIPO A, EN FORMA ESPECIAL, no fisionables o fisionables exceptuados
2916	MATERIALES RADIACTIVOS, BULTOS DEL TIPO B(U), no fisionables o fisionables exceptuados
2917	MATERIALES RADIACTIVOS, BULTOS DEL TIPO B(M), no fisionables o fisionables exceptuados
3323	MATERIALES RADIACTIVOS, BULTOS DEL TIPO C, no fisionables o fisionables exceptuados

NOMBRE CORRECTO DE EXPEDICION ⇒ EN MAYUSCULA

Descripción ⇒ en minúscula

- Designación de contenedores de transporte: Se deben adquirir o diseñar contenedores de transporte que aseguren la integridad del radiofármaco a

transportar. En la **figura 21** se observan los contenedores utilizados para el transporte de radiofármacos PET, producidos en la FCDN.



**Figura 21.** Contenedores de transporte usados por la FCDN.

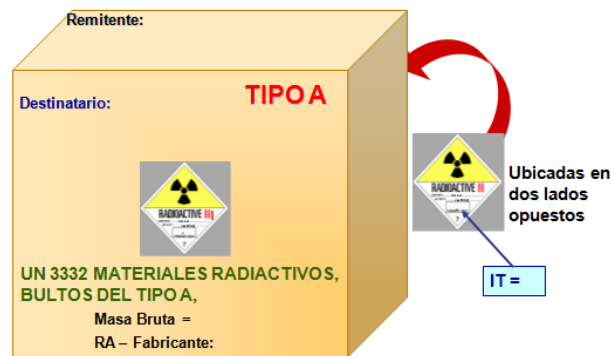
- Determinación de Categorías de Bultos: Se realizan las medidas indicadas al bulto, estableciendo el índice de transporte correspondiente. La categoría se determina según la **tabla 3**.

**Tabla 3.** Categorización de bultos.

Indice de transporte	Nivel de Radiación máximo en cualquier punto de la superficie externa			
	$\leq 0.005 \text{ mSv/h}$	$> 0.005 \text{ mSv/h}$ $\leq 0.5 \text{ mSv/h}$	$> 0.5 \text{ mSv/h}$ $\leq 2 \text{ mSv/h}$	$> 2 \text{ mSv/h}$ $\leq 10 \text{ mSv/h}$
0	<b>I-BLANCA</b>			
$> 0 \text{ y } \leq 1$	<b>II-AMARILLA</b>			
$> 1 \text{ y } \leq 10$	<b>III-AMARILLA</b>			
$> 10$	<b>III-AMARILLA + Uso Exclusivo</b>			

- Marcado y etiquetado del bulto: Todo bulto deberá llevar marcada de manera legible y duradera en el exterior del embalaje la siguiente información:
  - ✓ Remitente
  - ✓ Destinatario
  - ✓ Masa Bruta, de ser mayor a 50 Kg
  - ✓ Número de Naciones Unidas “UN”
  - ✓ Inscripción “TIPO” (para tipo A, BI-1, BI-2, BI-3, B(U), B(M), C)
  - ✓ Código internacional de Matrículas de vehículos (para tipo A, BI-2, BI-3)
  - ✓ Índice de transporte
  - ✓ Símbolo del transporte de material radiactivo

En la **figura 22**, se describe la forma adecuada de marcado y etiquetado del bulto para transporte.



**Figura 22.** Marcado y etiquetado de bultos para transporte.

- Etiquetado del vehículo: El vehículo debe poseer las etiquetas que indican el transporte de material radiactivo y el número de las naciones unidad para establecer el tipo de bulto que se transporta. Los rótulos deben ser ubicados en los dos laterales y en la parte trasera del vehículo, como se muestra en la **figura 24 [30]**.



**Figura 23.** Rotula del vehículo.

## Capítulo 10:

### Mantenimiento de módulos de síntesis.

En el presente capítulo se describirá de forma general las metodologías necesarias para realizar el mantenimiento de los módulos de síntesis usados en la producción de radiofármacos PET. La descripción estará basada en los procedimientos desarrollados para el módulo General Electric (GE) modelo TracerLab Fx, usado en la síntesis del [ $^{18}\text{F}$ ]FDG y el [ $^{18}\text{F}$ ]NaF.

#### 10.1. Mantenimiento preventivo de módulos:

Consiste en una serie de actividades desarrolladas con el propósito de inspeccionar, reparar o cambiar partes del módulo de síntesis. Estas tareas se realizan generalmente con el módulo apagado, lo que implica parar la producción. Dentro de los mantenimientos preventivos se encuentran:

- ✓ Mantenimiento diario
  - Exanimación de la carcasa del sintetizador: referente a suciedad o contaminación química. Si existe debe ser removida con un paño limpio. Si se tratase de un producto radiactivo, es necesario cerrar la celda y esperar que la radiactividad disminuya para limpiar.
  - Comprobar la botella de residuos: referente al estado de los contenedores de residuos líquidos, de ser necesarios se vacían o reemplazan los contenedores.
  - Verificación de la presión de helio: Referente a la verificación de la presión, esta debe estar  $100 \pm 10$  kPa.
  - Verificación de la presión de aire comprimido: Este debe ser  $400 \pm 50$  kPa
  - Eliminación de material residual de la síntesis anterior: En caso de existir enviar al recipiente de descarte del módulo.
  - Evaluación del estado de los septums: No se deben observar daños que permitan pérdida de gases.
- ✓ Mantenimiento cada 5 síntesis.

- Prueba de fugas: Para realizar estas prueba debe existir una limpieza previa. Consiste en dos etapas la primera una prueba de vacío del recipiente de reacción y la segunda una prueba de presión con helio, esta prueba se desarrolla según el modulo trabajado. Si existe una fuga, es necesario identificarla para cambiar la pieza deteriorada.
- Limpieza del recipiente de reacción: Una vez frio el recipiente de reacción se saca del modulo y se realiza la limpieza retirando primero el agitador magnético de su interior, la limpieza del recipiente y del agitador se realiza con un disolvente apropiado finalizada la limpieza se secan los instrumentos. Es importante verificar el estado del agitador y presenta alguna anomalía es recomendable realizar cambio. Antes de montar de nuevo el tubo de reacción se verifica si existen residuos de reactivos en los conectores, de ser así se lavan con agua y acetona. Se acopla de nuevo el recipiente, aplicando aceite de silicio dentro del termo bloque y deslizándolo dentro del tubo de reacción, quitando el exceso con un paño suave y finalmente se ejecuta un proceso de limpieza automatico. Se recomienda que el proceso de limpieza sea realizado con acetona para los tubos de reactivos y etanol al 70% en los tubos del producto final.
- Verificacion del estado de los septums: se realiza mediante verificación manual. Si su estado lo amerita se realizan cambios para evitar pérdidas de gases.
- ✓ Mantenimiento cada 120 síntesis:
  - Cambio de septums: Transcurridas esta cantidad de síntesis es necesario su cambio.
  - Cambio de los imanes agitadores: Como forma preventiva se realizan el cambio de los agitadores tanto de los tubos de reacción como de los recipientes de recogida.
  - Verificación de la presencia de silicona en la base del reactor: En forma manual se verifica que en la base del tubo de reacción aun exista silicona, de no ser asi adicionar en cantidad suficiente.
  - Inspección de mangueras y válvulas: Para esto se verifica si existe líquido en la carcasa lo que daría indicios de algún daño, de ser necesario se realizan cambios.
  - Verificación y reajuste de la aguja del tubo reactor: Se verifica que la integridad de la aguja sea la adecuada y se ajusta su posición asegurando que pueda lograr tomar la mayor parte del volumen.

- Comprobación del funcionamiento de la bomba de vacío: con la bomba encendida se comprueba que exista la presión adecuada dentro del tubo reactor manipulando las válvula del modulo.
  - Cambio de filtro molecular: Se realiza el cambio del filtro desconectando las partes del tubo reactor necesarias para el proceso. El filtro se ubica colocando fibra de vidrio tanto en la parte superior como en la inferior.
  - La verificación de tubos y válvulas expuestas a la radiación: Es necesario verificar el estado de los materiales que se encuentran expuestos a la radiación, esta verificación es exhaustiva y se lleva acabo según procedimientos especificado del fabricante.
  - Calibración de los detectores Geiger–Müller: Este procedimiento se realiza por factor de comparación con una fuente de referencia medida en una cama de ionización. El factor obtenido se ingresa dentro del software de manejo de módulos.
- ✓ Mantenimiento anual (puede ser realizado dos veces al año, según lo establezca da cada instalación).

El mantenimiento anual debe ser realizado por técnicos expertos en el modulo, generalmente está a cargo de los proveedores del sistema de síntesis. Dentro de las actividades a realizar se encuentran:

- Procedimiento diagnostico: Para establecer un diagnostico del estado de los módulos, se debe comprobar el estado de los tubos conectores, válvulas y sistemas electrónicos, además de comprobar si el vacio y la presión son adecuados.
- Pruebas del sistema: Para verificar al buen funcionamiento del sistema se recomienda medir el índice de flujo, comprobar la presión de aire y de helio, verificar que la temperatura indicada por el sistema se a igual a la impartida en la modulo. Luego de finalizados los ensayos se procese a ajustar los parámetros necesarios.
- Cambio de piezas desgastadas: Se verifica el desgaste de piezas y se cambian las que requieran renovarse.

## **10.2. Mantenimiento correctivo de Módulos**

Los procedimientos que involucran el mantenimiento correctivo deben ser realizado o supervisado por el profesional responsable del proceso de producción (estas tareas pueden requerir la intervención de expertos externos). Según como ocurran y el grado de intervención que requieren las acciones correctivas pueden ser inmediatas o programadas.

## Conclusiones

- ✚ La puesta en marcha de un centro de radiofarmacia PET, involucra intervención profesional multidisciplinaria, además de la adquisición de tecnología de punta que permita la correcta producción de radiofármacos con seguridad y eficiencia para el paciente como para los trabajadores.
- ✚ El trabajo dentro de una instalación de producción de radiofármacos PET, requiere personal capacitado tanto en la técnica como en lo referente a protección radiológica, y que trabaje bajo las buenas prácticas de manufactura, con el fin de asegurar la obtención constante de productos de calidad.
- ✚ La automatización de los procesos de producción, dispensado y esterilización final de radiofármacos PET, siempre bajo la supervisión de un profesional especializado en el área, es necesaria para garantizar la asepsia del producto a ser inyectado sin previos ensayos de control de calidad.
- ✚ El  $^{18}\text{F}$  es el radionúclido de mayor uso en radiofarmacia PET, debido principalmente a que presenta la menor energía de emisión, y en su desintegración no se emiten rayos gamma que pudieran interferir con la detección de los fotones gamma resultantes de la aniquilación, por lo que es el radionúclido de elección en los estudios PET.
- ✚ El remplazo de la hidrólisis ácida por la alcalina, facilita el proceso de síntesis de la  $^{18}\text{F}$ FDG, disminuyendo el tiempo requerido y evitando problemas de caramelización del producto. Debido a que el proceso es más sencillo y no requiere aumentos de temperatura.
- ✚ La fácil y rápida producción del  $^{18}\text{F}$ NaF, además de la posibilidad de realizarse con el agua de lavado de la síntesis de FDG, lo convierte en una excelente alternativa de los compuestos marcados con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  usados para la obtención de

imágenes del metabolismo óseo, lo que evitara los inconvenientes en que se ven sometidos los centros de medicina nuclear cuando llegan las crisis en el suministro de  $^{99}\text{Mo}$ .

## Referencias bibliográficas

1. **López, F., Zamora, Morales, J.,** *Tomografía por Emisión de Positrones: Los Nuevos Paradigmas.* Unidad PET–Ciclotrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.
2. **Martínez. T., Cordero. B., Medín. S., Sánchez. A.,** *Adaptación del módulo de 18FDG para la preparación de una disolución inyectable de [18F] fluoruro sódico de conformidad con la Farmacopea Americana. (USP 32) y Europea (PhEur 6).* Rev. Esp. Med Nucl. **30(6)**. 2011. P 351–353.
3. **PEÑUELAS, I.,** *Radiofármacos PET. Unidad de Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria de Navarra. Revista española de medicina nuclear.* 2001.
4. **Cantero, M., Lozano, D., y Lorenzo J.** *Fundamentos de la Tomografía Por Emisión De Positrones.* Centro Andaluz de Diagnóstico PET.
5. **Bars. D.,** *Fluorine-18 and medical imaging:Radiopharmaceuticals for positron emission tomography.* Journal of fluorine chemistry 127. Francia. 2006. P 1488-1493.
6. **JADVAR. H., PARKER. J.,** *clinical PET AND PET/CT.* editorial springer. Usa. 2005.
7. **INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY.,** *Planning a clinical pet centre.* Human Health Series. Vienna. 2010.
8. **INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY.,** *Cyclotron Produced Radionuclides: Physical Characteristics and Production Methods.* Technical reports series No. 468. Vienna 2009.
9. **SİLİNDİR. M., ÖZER. Y.,** *Recently Developed Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography (PET).* FABAD J. Pharm. Sci., 33. 2008. 153-162 p.
10. **Lopez. F., Drucker. R.,** *La radioquímica de la FDG la primera experiencia en México.* Revista especializada de ciencias Químicas y biológicas. Vol. 7. México. 2004. P 76-82.
11. **INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY.,** *Radiation Protection in Newer Medical Imaging Techniques: PET / CT.* Safety reports series No.58. Vienna.2008.
12. **Yu, S.,** *Review of 18F-FDG synthesis and quality control.* Departments of Nuclear Medicine & PET and Experimental Surgery, Singapore General Hospital, Singapore. Biomedical Imaging and Intervention Journal. 2006.
13. **BARS D., CERMEP L.,** *PRODUCTION DU FDG.* Revue de l'ACOMEN, 1998, vol.4, n°1
14. **WHITTEN, K., GAILEY, K.,** *Química General.* Tercera edición, México: McGraw- Hill, 1992.

15. **Schubiger, P., Lehmann. L., Friebe M.** *PET Chemistry the Driving Force in Molecular Imaging.* Springer. Series Editors: G. Stock and M. Lessl. USA. 2007.
16. **Schubiger. P., Lehmann. L., Friebe, M.** *PET Chemistry The Driving Force in Molecular Imaging.* EditorialL springer. Berlin. 2007.
17. **Meyer G.-J., Matzke K., Hamacher K., FuÈ chtner F., Steinbach J. Notohamiprodjo, G., Zijlstra, S.,** *The stability of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro deoxy-D-glucose towards epimerisation under alkaline conditions.* Applied Radiation and Isotopes 51. 1999.
18. **Ferreira, S., Da Silva J., Samira., B., S. Correia Waquil and Ricardo.** *Stability study of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-d-glucose (<sup>18</sup>FDG) stored at room temperature by physicochemical and microbiological assays.* Brasil. 2009.
19. **Levy S, Elmaleh D, Livni E.** *A new method using anhydrous [<sup>18</sup>F] fluoride to radiolabel 2- [<sup>18</sup>F] fluoro-2-dexy-D-glucos.* J NuclMed. 1982;23:918-22.
20. <http://www.medigraphic.com>.
21. **Karwath, P., Sartor, J., Gries. W., Wodarski. C., Biersack, H., Guhlke Stefan.** *Steam sterilization and automatic dispensing of [<sup>18</sup>F]fludeoxyglucose (FDG) for injection.* Applied Radiation and Isotopes 62 (2005) 577–586.
22. **Marengo, M., Lodi, F., Magi, S., Cioria. G., Pancaldi, D., Boschi, S.,** *Assessment of radionuclidic impurities in 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([<sup>18</sup>F]FDG) routine production.* Applied Radiation and Isotopes 66 (2008) 295–302.
23. **Philip. H., Elsinga.** *Radiopharmaceutical Chemistry for positron emission tomography.* Academic press. PET Center, Groningen University hospital. 2002. P 208-217.
24. **Groves., M., Win. T., Ben Haim. S., J Ell. Peter.** *Non-[<sup>18</sup>F]FDG PET in clinical oncology.* **Lancet Oncol 2007, V.8. p. 822–830.**
25. **CANTERO M, IGLESIAS R, AGUILAR J, SAU P, TADÍO E, NARRILLOS M.** *Validación del proceso de fabricación de 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-desoxi-D-Glucosa en Centro Andaluz de Diagnóstico PET.* Rev. Esp. Med. Nuclear,21: 235, 2002.
26. **KUMAR. R., DHANPATHI. H., BASU. S., RUBELLO, D., FANTI. S., ALAVI. A.,** *Oncologic PET tracers beyond [<sup>18</sup>F]FDG and the novel quantitative approaches in PET imaging.* Q.J.NUCL. MED. MOL. IMAGING. 2007.51P.
27. **Shiue, C., Welch, M.,** *Update on PET radiopharmaceuticals: life beyond fluorodeoxyglucose.* Radiologic clinies as North America. USA.2004.
28. **Fanti. S., Farsad, M., Mansi, L.,** *Atlas of PET-CT a quick guide to image interpretation.* Editorial springer. Italia. 2009.

29. **SHANKAR VALLABHAJOSULA.** Molecular maging. Radiopharmaceutical for pet o spect. EditorialL springer. USA. 2009.
30. **Hicks. R., Beyond FDG: novel PET tracers for cancer imaging.** *Centre for Molecular Imaging, The Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia. 2003. [www.e-med.org.uk](http://www.e-med.org.uk).*
31. **INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY.,** RADIATION PROTECTION PROGRAMMES FOR THE TRANSPORT OF RADIOACTIVE MATERIAL. Vienna. 2007