

A. E. A. Mitta (\*)  
Lic. Emilio Antonio

03.73.35  
(06.73.00)

C. N. E. A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
NO 8	AÑO 1973

**los radiofármacos. preparación.  
controles y propiedades biológicas <sup>(2)</sup>**

## los radiofármacos. preparación. controles y propiedades biológicas (2)

Los radiofármacos son compuestos marcados con radionuclidos que se utilizan en medicina con fines de investigación, diagnóstico o tratamiento y que están comprendidos en la definición de medicamento dada por el Organismo Mundial de la Salud.

El comienzo oficial de la introducción de los radiofármacos a tales fines, data de 1946 cuando el Oak-Ridge National Laboratory envió la primera, histórica remesa de carbono 14 a la Free Skin Cancer Clinic de St. Louis (Missouri) USA (1, 2).

El uso de radiofármacos en Medicina Nuclear, contempla varias posibilidades: a) la objetivación de estructuras internas; órganos o sistemas; b) estudios dinámicos; c) estudios metabólicos y d) fines terapéuticos.

Hasta hace pocos años el 70 por ciento de los radiofármacos utilizados en medicina se preparaban con 9 radionuclidos provenientes de 6 elementos a saber: I-131, I-125, I-132, Cr-51, Tc-99 m, Hg-197, Hg-203, Na-22, Kr-85. En 1969 la Farmacopea Americana había aprobado 14 radionuclidos bajo 30 formas diferentes. De todos ellos el I-131 fue el de mayor y mas amplia utilización por sus ventajas a saber: bajo costo, fácil manipuleo, período de semidesintegración ( $T_{1/2}$ : 8 días) suficientemente largo facilitando la preparación de compuestos, controles y envío a los usuarios; además la emisión de rayos  $\beta$  y  $\gamma$  posibilita por  $\gamma$  estudios de visualización y por sus  $\beta$  para

1. Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires, Argentina.

2. Recibido, Mayo 30, 1973.

terapéutica. Su uso continúa y representa actualmente el 70 % del total de radio-nuclidos utilizados, si bien hoy día en USA el empleo creciente del Tc 99m excede al de I-131 en la representación morfológica. Posteriormente, un jalón importante en el progreso de la radioquímica lo fue el advenimiento de los generadores que permiten obtener nuclidos de vida corta para su uso inmediato con una menor dosis de radiación para el paciente (2, 4).

El principio básico de un generador es que el nuclido "padre" de período relativamente largo, produce continuamente un nuclido "hijo" de período corto.

El primer generador, desarrollado en 1951, fue el Iodo 132 (T 1/2: 2,26 hs) a partir de Teluro 132 (T 1/2: 3,2 ds). Consiste en una pequeña columna de vidrio conteniendo un material inorgánico de intercambio iónico, en el cual está fijado el nuclido "padre"; el material está sostenido por un vidrio poroso ubicado en la parte baja de la columna y sujetado en la parte superior por un anillo plástico.

Los extremos de la columna se sellan con taponés de goma y cápsulas de aluminio a fin de preservar la esterilidad y evitar la contaminación (pirógenos). La extracción del hijo se hace fácil y repetidamente por medio de una separación química. Elución con un reactivo apropiado. El "hijo" es eluido del nuclido "padre" (que permanece en el medio de intercambio) y es colectado a la salida de la columna.

Seguidamente el producto es controlado y medido, y el proceso se puede realizar repetidamente, con intervalos adecuados.

Después que el "hijo" ha sido eluido, la actividad remanente del mismo baja, pero comenzará a crecer (regenerarse) hasta alcanzar la actividad del "padre".

En este punto una nueva elución repite el ciclo y así sucesivamente, en tanto, el "padre" decae si bien mucho más lentamente que el "hijo", el rendimiento es cada vez menor. Si la columna se ha regenerado, lo cual es función de tiempo, el rendimiento usual será 70-80 % de la actividad total del "padre"; en el caso del Tecnecio 99m requiere de 18 a 23 horas para la regeneración. Cualquier extracción antes de ese lapso resultará en un menor rendimiento de elución aunque su rendimiento neto pueda ser mayor. Por ejemplo: Tc-99m rinde el 70 % de la actividad del Molibdeno 99, pero haciendo dos eluciones,

una a las 8 horas y otra a las 14 horas, el rendimiento total será 105 % de la actividad del Molibdeno 99. Este aumento se hace sacrificando la concentración de actividad.

Estos generadores han sido modificados por firmas comerciales y hoy día la columna es más pequeña y se fabrica en punta, utilizando nylon como tamiz que sostiene el relleno en lugar de vidrio prensado. Esto ofrece dos ventajas: que se use menos líquido para eluir, mayor concentración y que las partículas que pueden a veces tapar el vidrio prensado, no lo hacen con el nylon. Se coloca además un resorte en la parte superior de la columna, que impide se produzca canalización en el material del soporte debido a golpes que pudieran ocurrir durante el transporte o la esterilización. La columna es de plástico lo que elimina riesgos de contaminación por rotura durante el manipuleo.

Hoy día estas columnas se preparan utilizando Molibdeno 99 obtenido por dos procedimientos. Los generadores corrientes emplean Molibdeno 99 preparado por bombardeo neutrónico de Molibdeno 98 en un reactor; en cambio un segundo método utiliza Molibdeno 99 obtenido como subproducto de fisión del uranio y extraído por métodos químicos, lo que da un producto de alta actividad específica, que permite en poco volumen obtener una actividad mucho más alta (5, 10).

Además del procedimiento descrito existen otros:

1) *Extracción por solventes*: Por ejemplo el Tecnecio 99m se extrae con metiletiletona. Este método se está usando en la Argentina en la C. N. E. A. y ofrece la ventaja de eliminar la contaminación con Molibdeno 99 y aluminio, además el costo del padre es menor, ya que se pueden utilizar Molibdeno 99 de menor actividad específica. Por otro lado la concentración de actividad es mayor, lo que constituye una ventaja cuando se debe inyectar un bolo único. Se envía estéril y listo para inyectar o utilizar en la preparación de radiofármacos.

2) *Destilación (sublimación)*: A partir de trióxido de Molibdeno 99. Con este método la eficacia de extracción es baja (30-40 %) pero el rendimiento (50-100 Ci) y la pureza del radionuclido alta. Los procedimientos referidos, trátase de generadores o de producción por extracción, han permitido disponer del radionuclido in situ y han hecho que se desarrollaran técnicas rápidas y sencillas, que posibilitan la preparación de diferentes compuestos marcados en el ámbito de los Centros de Medicina Nuclear. En el caso del Tecnecio 99m hoy día se preparan diferentes compuestos de usos diversos como se puede apreciar en el cuadro siguiente:

### Compuestos de Tecnecio $^{99m}\text{Tc}$ (11-16)

- 1) Pertecnetano  $^{99m}\text{TcO}_4^-$
- 2) Sulfuro de Tecnecio  $^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$
- 3) Coprecipitado de Tecnecio  $^{99m}\text{Tc}$  con hidróxido de estaño  $^{99m}\text{Tc}_2\text{Sn}(\text{OH})_2$
- 4) Macroagregados de Tecnecio  $^{99m}\text{Tc}$  con hidróxido de hierro  $^{99m}\text{Tc}_2\text{Fe}(\text{OH})_2$
- 5)  $^{99m}\text{Tc}$  D.T.P.A.  $\text{Ca-Na}_3$
- 6)  $^{99m}\text{Tc}$ . Albúmina
- 7)  $^{99m}\text{Tc}$ . Microesferas
- 8)  $^{99m}\text{Tc}$ . Polifosfatos - Trifosfatos Pirofosfatos Difosfonatos
- 9)  $^{99m}\text{Tc}$ . Gluconato
- 10)  $^{99m}\text{Tc}$ . Macroagregados de Albúmina.

Además, existen en el comercio soluciones ya preparadas (Kits) gracias a las cuales el proceso de elaboración se minimiza facilitando así el cometido en los lugares donde hay pocos recursos. A este respecto conviene recalcar que en dichos Kits debe constar la fecha de expiración lo cual, por razones obvias, se tendrá en cuenta a los fines prácticos. En otro orden de ideas, consideramos necesario señalar que los procedimientos anteriormente expuestos imponen la necesidad de disponer de un radioquímico o radiofarmacéutico, porque no basta con hacer la preparación del radiofármaco sino que es indispensable realizar su control

El sistema de control de calidad de un Centro de Medicina Nuclear ha sido descrito por Brinner y figura en el Manual de Controles Radiofarmacéuticos de la CNEA y JEN, cuyas recomendaciones son útiles, aun para un pequeño centro donde se deseen preparar radiofármacos (17-26).

Para cada "batch" de radiofármacos se aconseja obtener la información que sigue:

- 1) Pureza del Radionuclido
- 2) Pureza Química
- 3) Pureza Radioquímica
- 4) Concentración de Actividad
- 5) Actividad Específica
- 6) Esterilidad
- 7) Apirogenidad
- 8) Isotonicidad
- 9) Control de pH

La pureza de radionuclido y la pureza química pueden determinarse en el material de partida. La pureza radioquímica debe determinarse en el producto final al igual que la esterilidad, apirogenidad, isotonicidad y pH. Con respecto a la esterilidad y apirogenidad se garantiza utilizando material estéril y haciendo determinaciones periódicas al azar. La medida de actividad conviene hacerla con una cámara de ionización.

Las preparaciones radiactivas, en general, deben ser usadas tan pronto sea posible. A todo lo anteriormente mencionado, hay que agregar la necesidad de mejorar los métodos de preparación y control existentes tratando de realizarlos rápidamente

mediante controles: cromatografía en placa delgada o en capa delgada instantánea; radiocromatografía si se trabaja con esteroideos, separación de columnas con equipos automáticos, cuarto frío, etc.

Al respecto la Agencia Internacional de Energía Atómica ha facilitado contratos a profesionales interesados en estudiar métodos de control. En el año 1971 gracias al Contrato 977/RB del O.I.E.A., hemos estudiado métodos de control de calidad de compuestos de Tecnecio  $^{99m}\text{Tc}$ . Los resultados se encuentran publicados en el Informe N° 327 de la C.N.E.A. de la República Argentina (27).

Hay que supervisar el laboratorio de fraccionamiento y elución, vigilar el laboratorio de descontaminación y el banco de radionuclidos para lo cual deberá llevarse un control diario de lo que se recibe y entrega. Preparar y entrenar personal técnico, participar en los trabajos de investigación y estudiar la síntesis y metabolismo de nuevos radiofármacos.

Todo ello se consigue a través de profesionales químicos, que trabajen en relación directa con médicos y físicos.

Es de señalar la importancia de proteger al personal utilizando todos los medios de protección posibles. En el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas José de San Martín, se estudia, bajo la supervisión de un físico lo concerniente a la protección para el preparador químico, médico y paciente (28).

Esto nos lleva a encarar la necesidad de contar, en un Centro de Medicina Nuclear, con un físico de hospital, cuyas tareas consisten además:

a) Diseño de nuevos instrumentos y colaborar con el personal de mantenimiento de los ya existentes.

b) Calibración de equipos en funcionamiento y mediciones cuantitativas, uso de computadoras en análisis compartimental y estudios dinámicos.

c) Cálculos y control de dosis suministradas a pacientes, como también dosis de radiación en laboratorios y lugares de trabajo desde el punto de vista físico-sanitario. Además, enseñanza especializada sobre seguridad en el trabajo.

El mejoramiento de técnicas de conteo y equipos para  $\beta$  débiles ha permitido el uso de compuestos marcados con Carbono 14 y Tritio en técnicas, médicas o biomédicas. El agua tritiada hoy día es ampliamente utilizada para la determinación de

agua total del cuerpo. Se ha demostrado que el uso de lípidos marcados con Carbono 14 es el método más seguro para estudiar la absorción de grasas. La glucosa uniformemente marcada con  $^{14}\text{C}$  ha sido usada para estudiar cinética en normales, diabéticos y acromegálicos.

Un cambio radical se está produciendo en el campo de la medicina nuclear en estos últimos años: nucleidos de período más corto, nuevos radiofármacos (29-31), equipos más perfeccionados reducen la irradiación en el paciente y mejoran la precisión de los métodos de diagnóstico. La instalación de ciclotrones en el hospital permite preparar los nucleidos "in situ" y exige que el laboratorio del hospital sea quien prepare los radiofármacos, debiendo al mismo tiempo pensar en nuevas técnicas de control de calidad, dado la limitada vida media de los mismos. Además se facilita el problema de descontaminación y las medidas de seguridad se hacen mínimas. Entre los más importantes de hoy día podemos citar: Carbono 11 (T 1/2: 20 min), Nitrógeno 13 (T 1/2: 9 min), Fluor 18 (T 1/2: 108 min), Iodo 123 (T 1/2: 13 horas).

Por ejemplo: Carbono 11  $\rightarrow$   $^{11}\text{C}_2\text{O}_2 \rightarrow$   $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot ^{11}\text{C}_0\text{OH}$  que inyectado se une a la glicocola y produce hipurato de sodio Carbono 11 útil para renograma.

El desarrollo en USA del Brookhaven Linac Isotope Producer (BLIP) que ha entrado en operación rutinaria en enero de 1973 (32), ha iniciado el estudio en 6 radionucleidos y sus compuestos radiofarmacéuticos: Iodo 123, Hierro 52, Xenón 127, Talio 201, Rutenio 97 y Sr 82/Rubidio 82 por el sistema de generadores. Estos radioisótopos se estima tendrán una gran aplicación en Medicina Nuclear.

Hoy día han aparecido nuevos nucleidos no radiactivos ICONS, Carbono 13, Oxígeno 17, Nitrógeno 15 y Azufre 33 (33-35), que al tener un neutrón extra, confiere a estos isótopos una característica magnética particular, que permite detectarlos con un espectrómetro de resonancia magnética nuclear.

El uso potencial de estos isótopos estables en medicina fisiología, nutrición y farmacología es enorme. La versatilidad de los isótopos estables y el ser libres de problemas de radiación, irá incrementando su uso en medicina y biología. Actualmente el costo del isótopo y el equipo es muy elevado al igual que su mantenimiento; sin embargo el continuo desarrollo de nue-

vos equipos, por ejemplo cromatografía gaseosa, espectrómetro de masa y mejores métodos de producir los isótopos permitirá competir con los radiactivos.

De todo lo expuesto surge la necesidad cada vez mayor de contar no solo con la integración médicos-químicos-físicos y electrónicos, sino también y es importante señalarlo, con profesionales de diversas especialidades aun dentro de un campo específico, pues solo integrándose será posible avanzar en el conocimiento de esta, como otras ramas de la ciencia (36-37).

## Bibliografía

1. WOLF, W., TUBIS, M.: *J. Pharm. Sc.* 56: 1. 1967.
2. WOLF, W., BALABAN, A. T.: *Boletín O.I. E.A.* 13: 1971.
3. MITTA, A. E. A., col.: *Rev. de Biol y Med. Nucl.* ALASBIMN 2: 82. 1970.
4. SUAREX, A. H. F. de, CASTIGLIA, S. G. de, GARCIA, M., MITTA, A. E. A.: *Publicación Interna, 1971. C. M. N. Hosp. Clin. J. de San Martín, Argentina.*
5. RICHARDS P.: *Brookhaven Nat. Lab.* 1356. USA 1969.
6. EISTER, W. K., STANG L. G. Jr.: *O.I.E.A. Informe N° 125, Viena* 1970.
7. RICHARDS, P., ATKINS, M. L.: *Brookhaven Nat. Lab.* 11831, USA 1970.
8. KARPELES, A., PALCOS, M. C.: *Informe C. N. E. A. N° 267.* Buenos Aires, 1970.
9. KARPELES, A. (en prensa) 1973.
10. O. I. E. A.: *Radiopharmaceuticals From Generator. Produced Radionuclides.* Viena 1971.
11. SUBRAMANIAN, G.: *18 th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine.* USA. 1971.
12. BOYD, R. E., LANE, E. A.: *Atomic Energy in Australia* 16: 2, 1973.
13. HEGESIPPE, M., BE. DON, J., BARDY, A., PANNECIERE, C.: *Simposio sobre el Desarrollo de Nuevos Radiofármacos y Compuestos marcados O. I. E. A., Copenhagen (Dinamarca),* 1973.
14. NOTO, M. C., CASTIGLIA, S. G. de, PALCOS, M. C., MITTA, A. E. A.: *III Congreso Argentino de Biología y Medicina Nuclear y Iª Jornada Regional de ALASBIMN.* Tucumán, Rep. Argentina, 1973.
15. SALAS, G. N. B. de, CASTIGLIA, S. G. de, PALCOS, M. C. MITTA, A. E. A.: *IIIº Congreso Argentino de Biología y Medicina Nuclear y lo Jornada Regional de ALASBIMN.* Tucumán. Rep. Argentina 1973.
16. BRINNER, W. H.: *Radiative Pharmaceuticals.* Ed. Andrews, G. A., Kniseley, R. M., Wagner, H. N.: *U. S. Atomic Energy Commission.* Oak Ridge, USA. 1965.
17. CORREIA, R. J., MITTA, A. E. A., NICOLINI, J. O., NUÑEZ, G. N. de, QUIROGA, S., RADICELLA, R.: *Manual de Controles Radiofarmacéuticos.* C. N. E. A.: Rep. Argentina 1970.
18. VAL COB, M. del, REBOLLO GARRIDO, D. V., CASAS MEDINA, F., RADICELLA,

- R., RECHI, N., MITTA A. E. A., NICOLINI, J. O.: "Especificaciones y Normas de Radiofármacos" J. E. N. (España) y C. N. E. A. (Rep. Argentina) 1970.
10. CORREIA, R. J., MITTA, A. E. A., NICOLINI, J. O., QUIROGA S., RADICELLA, R., VAL COB, M. del, REBOLLO GARRIDO D. V., CASAS MEDINA, F.: *Manual de Controles Radiofarmacéuticos C. N. E. A. (R. Argentina) J. E. N. (España) 1972.*
  21. ALVAREZ, J., SALAS G. N. B. de, RABAN, P. MITTA A. E. A.: *J. Chromatography* 45: 328, 1969.
  22. ALVAREZ, J., SALAS, G. N. B. de, MITTA, A. E. A.: *Informe C. N. E. A. N° 285.* Buenos Aires, 1970
  23. SALAS, G. N. B. de, ALVAREZ, J., MITTA, A. E. A.: *Radiochem. Acta* 17: 58, 1972.
  24. O. I. E. A.: *Radioisotope Production and Quality Control*, Viena 1971
  25. O. I. E. A.: *Analytical Control of Radiopharmaceuticals*, Viena, 1970.
  26. MITTA, A. E. A., ALVAREZ, J., RABAN P.: *Int. J. Appl. and Radioisotopes* 22: 223, 1971.
  27. CASTIGLIA, S. G. de; CEMBAL, J., SUAREZ, A. H. F. de, NICOLINI, J. O., NOTO, M. C., MITTA, A. E. A.: *Informe CNEA N° 327.* Buenos Aires 1972.
  28. GARRETA, A., FELD, D., CASTIGLIA, S. G. de, MITTA, A. E. A.: *Informe CNEA N° 329.* Buenos Aires, 1972.
  29. RODHES, B. A., WAGNER, H. N., CENARD, M.: *Life Science. Isotopes and Radiation Technology* 4: 275, 1967.
  30. GLASS, M. I., ACOBY, J., WESTERMAN B. CLARK, J. C., ARNOT, P. N.) DIXION, H G.: *J. Nucl. Med.* 9: 468, 1969.
  31. DRONET, J., GOTHERAND, R. AMOUCH, P. J., VERNJOUL, P. de, BARRITANTY, L., KELLERSHON, C.: *J. Biol. et. Med. Nucléaires* 4: 16, 1969.
  32. RICHARDS, P., LEBOWITZ, E. STANG, L. G. J. "Simposio sobre el Desarrollo de Nuevos Radiofármacos y compuestos marcados. O. I. E. A. Copenhagen (Dinamarca) 1973.
  33. Proceeding of a Seminar on the use of stable Isotopes in Clinical Pharmacology. Conf 71115. U. S. Atomic Energy Commission. U.S.A. 1971.
  34. TOLBERT, B. M., MATWIYOFF, N. A.: *Simposio sobre el desarrollo de nuevos Radiofármacos y compuestos marcados.* O. I. E. A. Copenhagen (Dinamarca) 1973.
  35. OTT, D. G., GREGG, C. T., KERR, V. N., KOLLMAN, V. H. WHALEY, T. W.: *Simposio sobre el desarrollo de nuevos radiofármacos y compuestos marcados O.I.E.A. Copenhagen (Dinamarca) 1973.*
  36. PECORINI, V., DEGROSSI, O. J., CORREIA, R. J. NICOLINI, J. O., MITTA, A. E. A.: *III Congreso Argentino de Biología y Medicina Nuclear y Iª Jornada Regional de ALASBIMN.* Tucumán, Rep. Argentina, 1973.
  37. PECORINI, V., SUAREZ, A. H. F. de, CASTIGLIA, S. G. de, GARRETA, A., MITTA, A. E. A. GOTTA, H. IIº Congreso de ALASBIMN, México, 1970.
  38. -Proceeding of the British Medical Ultrasonic Group. British J. Rad. 46:566,1973

\* Queda por mencionar la técnica de Ultrasonido hoy día utilizada en lugar de radiofármacos para el estudio de localización de placenta, hígado, etc. (38)