

C.N.E.A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
Nº 1	AÑO 1979

07. 79. 01

Control de calidad de los radiofármacos*

Prof. Dr. ALDO E. A. MITTA
CURSO: "Agentes para Radiodiagnóstico de uso
en Medicina Nuclear"
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA)
* C.N.E.A.

M. NOTO y A. E. A. MITTA

El control de calidad de un radiofármaco, empieza durante la preparación de los reactivos que van a utilizarse para hacerlo. Estos controles previos son: *químicos*, *biológicos* y *radiactivos*. El control químico es el referido a la pureza química de los reactivos y de las soluciones que se utilizan; en cuanto al control biológico es la esterilidad y apirogenidad de los mismos y el control radiactivo se refiere a la pureza del radionuclido y concentración radiactiva.

Preparado el radiofármaco, los controles son *físico-químicos*: pureza radioquímica, pH, isotonicidad e inspección final; *biológicos*: esterilidad, apirogenidad, afinidad y *radiactivos*: concentración radiactiva y pureza del radionuclido. Se deberá además llevar un control de lo que se entrega y desecha, en planillas de control que se archivarán anualmente (1).

CONTROLES QUÍMICOS

1. Pureza Radioquímica

Es el porcentaje de actividad del radionuclido en una forma química establecida en relación con la actividad total de dicho radionuclido.

La determinación de impurezas radioquímicas en las preparaciones radiofarmacéuticas es importante, desde que estas contaminaciones pueden tornar; la preparación insatisfactoria para el diagnóstico, por ejemplo: en Hipurán ^{131}I la presencia de yoduro libre es perjudicial para el estudio de "clearance renal".

La pureza radioquímica puede cambiar con la luz, temperatura, tiempo o autorradiolisis. Para la determinación de impurezas radioquímicas en un preparado radiofarmacéutico se pueden utilizar diferentes técnicas:

Cromatografía en papel (CP), cromatografía en capa delgada (TLC), cromatografía instantánea en capa delgada (ITLC), electroforesis (E), filtración por gel, diálisis, etc.

De todo lo mencionado más arriba lo más utilizado es la ITLC (cromatografía instantánea en capa delgada por su rapidez y facilidad de realizar la medición cuantitativa que se hace utilizando un *radioscanner*, o contando porciones con un contador de pozo (2) (3) (4).

Espectrofotometría

Se utiliza si se desea conocer la concentración de las sustancias en solución, por ejemplo: rosa de bengala, albúmina, etc. (2).

CONTROLES FÍSICOS

1. Tamaño de partículas

Las preparaciones radiofarmacéuticas deben ser sujetas a inspección física. Pueden ser soluciones, coloides o partículas en suspensión. Por

ello color y claridad indicarán el estado del producto. En cuanto a la naturaleza de la suspensión (macro agregados) un método conveniente para medir el tamaño de partículas es el uso del hematocitómetro y observación en el microscopio (2). Hasta el presente no hay método para chequear rutinariamente el tamaño de partículas de un coloide. Se usa el microscopio electrónico en conjunción con fluorescencia de rayos X y la filtración a través de filtros cuyo diámetro de poro se conoce, también ultracentrifugación (10).

2. Medida de pH

Conviene utilizar un pH metro con microelectrodo o bien papeles de pH. Por lo general la mayoría de los radiofármacos están en un rango de pH 4 - 8,5. Una excepción es el $^{113m}\text{InCl}_3$ que se inyecta a pH 1 - 2 (1).

c. Ensayo de isotonicidad

Una solución es isotónica respecto al suero sanguíneo cuando su concentración osmótica es igual a la de éste. Se mide por descenso crioscópico o por conductimetria. Cuando los volúmenes a inyectar son pequeños, pueden tolerarse desviaciones importantes de la isotonia, ya que la dilución en sangre es rápida (2) (4).

CONTROLES BIOLÓGICOS

1. Esterilidad

Existen distintos métodos de esterilización según la sustancia a esterilizar: autoclave, radiación γ , filtración por membranas. Los ensayos que permiten comprobar la esterilidad utilizan medios de cultivos: caldo simple (microorganismos aeróbicos) caldo de tioglicolato (microorganismos anaeróbicos) medio de Saobouraud (hongos) (2) (5).

Hoy día existen métodos radiométricos (6).

2. Pirógenos

El método clásico de su determinación consiste en inyectar el producto a ensayar en la vena de la oreja de tres conejos y tomar temperatura rectal, al cabo de un tiempo, el aumento de la misma sobre los valores normales indica reacción positiva (2) (5).

Existen actualmente métodos *in vitro* que permiten su determinación (7) (8).

CONTROLES RADIATIVOS

1. Concentración radiactiva

La medida de la radiactividad del frasco o jeringa que contiene el radiofármaco puede hacerse utilizando una cámara de ionización comercial, que permite mediante un selector elegir los diferentes radionuclidos a medir. Este instrumento no es eficaz para la medición de β radiofármacos puros, los que deben medirse en un contador de centelleo líquido (2).

2. Pureza del radionuclido

Es la proporción de actividad total que como material radiactivo está el radionuclido.

Las impurezas del radionuclido en las preparaciones se deben a impurezas presentes en el material de partida utilizando el reactor o ciclotrón, impurezas de contaminantes durante la fisión, o impurezas por reacciones secundarias. En el caso de los generadores la impureza radionuclida se debe a pérdidas de la columna del radionuclido "padre".

La determinación del radionuclido se hace midiendo la radiación característica emitida por el radionuclido (2).

Los radiofármacos de administración oral o inhalación no necesitan control de esterilidad, pirógenos e isotonicidad.

Gases radiactivos (^{133}Xe , ^{11}C , etc.): Se usan sin ensayos químicos. Se utiliza la técnica de cromatografía gaseosa para chequear su pureza.

NUEVO RADIOFARMACO (9)

Cuando se trate de un nuevo radiofármaco a los controles anteriores se debe añadir:

1. *Ensayo de toxicidad*

Este ensayo tiene por objeto excluir la posibilidad de que el radiofármaco en estudio resulte tóxico para el paciente, debido a una eventual contaminación química con alguna sustancia nociva incorporada durante el proceso de producción o por cualquier otra razón.

Se utilizan ratones blancos de 20-30 g de peso y la actividad o volumen inyectado es de 500-1.000 veces superior a la empleada en el ser humano. Se debe aguardar 6 horas como mínimo y no debe morir ningún animal (4).

2. *Distribución biológica*

Permite conocer que porcentaje de la actividad inyectada de un determinado radiofármaco se encuentra en los diversos órganos a tiempos prefijados. Generalmente se utilizan ratas y ratones, a veces perros, conejos, etc. (2).

3. *Determinación de dosis de radiofármacos a inyectar con seguridad*

Se usa un adecuado número de ratones, inyectando cantidad creciente de dosis y determinar LD₅₀, de acuerdo con la literatura (2) (4). También pueden usarse perros, etc.

4. *Estabilidad de los radiofármacos*

Es bien conocido que todo compuesto químico puede alterarse con el tiempo, debido a la influencia de factores tales como: temperatura, pH, luz, acción de microorganismos, etc., en los radiofármacos debe añadirse además el fenómeno de autorradiolisis.

Conviene siempre de ser posible mantener el radiofármaco liofilizado hasta el momento de uso e indicar su fecha de vencimiento (2).

5. *Dosis de radiación*

Se estudiará qué dosis de radiación produce el radiofármaco y se comparará con otro radiofármaco con igual destino.

6. *Ensayos en pacientes*

Estos ensayos deben hacerse por lo menos en 100 pacientes.

Se estudiará el intervalo óptimo entre dosis y objetivación de imagen y en el caso que aparezcan reacciones adversas, se hará un informe. El resultado que se obtenga se confirmará con otro radiofármaco.

Finalmente se hará una hoja descriptiva que acompaña al radiofármaco o no, en la que se indica descripción, acción, contraindicación, dosis, administración, características físicas del radionuclido a utilizar, instrucción de preparación y tiempo de estabilidad antes y después de puesto el radionuclido con la sustancia a marcar.

BIBLIOGRAFÍA

1. STELMACH, H. A. y QUINN J. L., "Seminars" in *Nuclear Med.*, 4, 295, 1974.
2. Manual de Controles Radiofarmacéuticos. Comisión Nacional de Energía Atómica. República Argentina y Junta de Energía Nuclear, España, 1972.
3. COHEN, Y. y BESNARD, M., *Radiopharmaceuticals*, Ed. G. Subramanian, B. A. Rodhes, J. F. Cooper y V. J. Sodd, pág. 207, 1975.
4. TUBIS, M., *Radiopharmacy*, Ed. M. Tubis y Wolf J., Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto, pág. 555, 1976.
5. *Farmacopea Argentina*, V Edición, 1966.
6. COOPER, J. F., LEVIN, J. y WAGNER, H. N., *The Lab. Clin. Med.*, 78, 138, 1971.
7. COOPER, J. F. y AVIS, K. E., *Radiopharmaceuticals*, Ed. G. Subramanian, B. A. Rodhes, J. F. Cooper y V. J. Sodd, pág. 254, 1975.
8. CHEN, M.; RODHES, B. A.; LARSON, S. M. y WAGNER, H. N., *J. Nuclear Med.*, 15, 1.142, 1974.
9. MITTA, A. E. A., *Conferencia*, pronunciada en la Academia Nacional de Medicina, 1974.
10. WARBUCK, A.; EGE, G. N.; HENKELMAN, R. M.; MAIER, G. y LISTER, D. M., *J. Nuclear Med.*, 18, 827, 1977.