

A **ARCHIVOS**
V **VENEZOLANOS** *de*
F **FARMACOLOGIA** *y*
T **TERAPEUTICA**

Organo oficial de las
Sociedades Venezolanas de Farmacología y de
Farmacología Clínica y Terapéutica

MANUEL VELASCO, Editor . . .
Volumen 17, Número 2
1998

INDEXADA EN EL "INDEX MEDICO LATINOAMERICANO"
Y EN EL "INDEX EXTRAMED"

Producción de Juegos de Reactivos Fríos para Radiofarmacos de Tecnecio- 99m en Venezuela

D. Guerra de Berrizbeitia*, L. Arrechdera,* M. Morles*

Palabras claves: Juegos de reactivos fríos, Radiofarmacos, Tecnecio-99 metaestable.

*Facultad de Farmacia Universidad Central de Venezuela.
Departamento de Química Cátedra de Química de los Medicamentos Inorgánicos.

INTRODUCCION

En la medicina actual el interés por lograr establecer diagnósticos clínicos morfológicos mediante imágenes estáticas y dinámicas, cada vez mejores y de la manera más rápida, veraz y segura, ha determinado la evolución de la disciplina médica conocida como Medicina Nuclear, la cual, constituye un medio que complementa otros sistemas de evaluación para diagnóstico con la finalidad de discriminar en la forma más acertada los diversos tipos de patologías que puedan afectar al órgano o sistema evaluado en el ser humano.

El desarrollo adecuado de la Medicina Nuclear está determinado por dos grandes factores. Uno de ellos es la disponibilidad de Radiofarmacos de alta calidad químico-farmacéutica, preparados bajo estrictas normas de Buenas Prácticas de Manufactura, cuyo comportamiento biológico sea bien conocido, a la vez que permitan incorporar en su estructura molecular radionucleidos emisores de energía de más fácil detección y con un mínimo riesgo para el paciente. El otro factor lo constituye la fabricación de equipos de detección optimizados técnicamente, a fin de aprovechar al máximo las características de especificidad y sensibilidad, en los Radiofarmacos empleados, que permitan en consecuencia su aplicación clínica. Entre los equipos de mayor utilidad se encuentran las Gammacámaras para estudios estáticos y dinámicos a color y el sistema SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) que permite hacer cortes tomográficos y tridimensionales también a color.

Los Radiofarmacos son medicamentos especiales con un átomo radiactivo en su constitución que se usan generalmente para diagnóstico y en algunos casos para terapia de estados cancerosos. No tienen efectos farmacológicos y se

administran en cantidades trazas por lo cual no muestran ninguna relación dosis respuesta, a diferencia de los fármacos convencionales.

Con el propósito de asegurar la disponibilidad de Radiofarmacos con la calidad farmacéutica adecuada, los países desarrollados establecieron la Radiofarmacia como una práctica profesional farmacéutica. El desarrollo de ésta ha permitido la reducción de costos, el incremento de la eficiencia de utilización de recursos y un significativo desarrollo de la Medicina Nuclear.

En Venezuela estamos iniciando el desarrollo de la Radiofarmacia con un plan de actividades coordinadas a través del Centro de Investigación y Desarrollo de Radiofarmacos (CEIDRAF) de la Facultad de Farmacia U.C.V. creado para este fin (Arrechdera, L., 1992). Al considerar el avance de la Medicina Nuclear es imperativo destacar el lugar preferencial que, en esta disciplina médica, ocupan actualmente los Radiofarmacos para diagnóstico que incorporan Tecnecio 99 metaestable como radionucleido.

El Tecnecio 99 metaestable (Tc-99m) es un elemento radiactivo cuyas propiedades nucleares y químicas lo convierten en el radionucleido ideal para preparar Radiofarmacos de diagnóstico, aún cuando no presenta afinidad ni relación isotópica con algún órgano o sistema biológico, por lo que su biodistribución carece de especificidad. Desde el punto de vista de sus propiedades nucleares el Tecnecio es un emisor Gamma puro, tiene una vida media corta de 6 horas y su energía es de 140 Kev, ideal para la detección en las Gammacámaras, pero además desde el punto de vista químico el Tecnecio posee la habilidad de enlazarse fácilmente a una amplia variedad de compuestos en condiciones fisiológicas, desde moléculas simples como el pirofosfato hasta aná-

GRUPO QUIMICO	EJEMPLO	IMAGENES
Acidos orgánicos	DPTA	Renal y Cerebral
Proteínas	Albúmina (MAA)	Perfusión Pulmonar
Isonitritos	MIBI	Miocardio
Tioles	DMSA	Renal Estática
Oximas	HMPAO	Cerebro
Carbohidratos	GHA	Cerebro y Riñon
Difosfonatos	MDP	Osea
Células sanguíneas	Glóbulos rojos	Pool Sanguíneo
Coloides	Azufre Coloidal	Hígado y Bazo

logos de azúcares como el glucoheptonato, desde péptidos hasta anticuerpos, desde coloides insolubles y macroagregados hasta antibióticos y otras moléculas complejas, a través de la formación de complejos organometálicos.

Estas propiedades excepcionales permiten transformar la carencia de especificidad biológica, que inicialmente pudo ser considerada un factor limitante para la aplicación clínica de los radionucleidos en general, en una gran ventaja, al facilitar la preparación de Radiofármacos destinados a realizar diferentes estudios diagnósticos, asociándolo químicamente con una variedad de ligandos. Estos ligandos de naturaleza orgánica son parte fundamental del Radiofármaco ya que son ellos quienes determinan la biodistribución del complejo formado (Karesh, S., 1996).

Se ha planteado la producción de Juegos de Reactivos Fríos para Radiofármacos de Tecnecio, para lo cual se inició la estandarización respectiva en colaboración con el Proyecto Regional de Producción y Control de Radiofármacos ARCAL XV, que adelanta el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) en América Latina.

Los Radiofármacos de Tecnecio, de elaboración extemporánea, que requieren de la realización de una etapa final de la preparación en el propio hospital el día de su uso, constituyen más del 90% de los empleados actualmente en Medicina Nuclear. Estos compuestos portadores de dosis radiactivas muy bajas, permiten hacer estudios de diagnóstico médico no invasivo y a relativo bajo costo, sin riesgos ni traumas para el paciente.

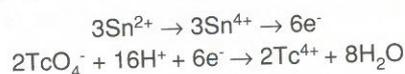
Los materiales de partida que se utilizan para su elaboración en nuestro país, son de origen extranjero. Estos materiales de partida, conocidos como precursores son: el Tc-99m, el cual se obtiene de un sistema generador, fabricado en países que disponen del reactor nuclear adecuado y un ligando orgánico del cual se dispone en los juegos de Reactivos Fríos (kits fríos). Estos son mezclas de sustancias químicas no radioactivas liofilizadas en condiciones de esterilidad y apirogenicidad, que se marcan con un Radionucleido específico para constituir un Radiofármaco (radiotrazador), el cual lleva como constituyente fundamental un compuesto orgánico que tiene la capacidad de formar un complejo organometálico

con el radionucleido de elección.

La preparación de estos juegos de reactivos fríos incluye un proceso de Liofilización o Criodesecación (Freeze drying) en virtud de que son mezclas químicamente inestables, debido a la capacidad de hidrolizarse, lo cual limita su almacenamiento bajo la forma de solución acuosa. Al eliminar el agua se anula la posibilidad de reacción química y, por lo tanto, se asegura la estabilidad del producto. La solubilidad de los constituyentes de la mezcla debe optimizarse ya que el radiofármaco se prepara con un pequeño volumen, generalmente 2 mL de solución fisiológica, que contiene Tc-99m. El producto de la liofilización adquiere una especie de «armazón poroso» que ocupa prácticamente el mismo volumen que ocupaba la solución original. De hecho, este producto recibe el nombre de sólido liofílico, debido a su gran capacidad de redispersión o disolución en agua.

El agua libre constituye un inconveniente en los Radiofármacos debido a la posibilidad de su descomposición por radiólisis (radioreacción) con formación de especies químicas altamente reactivas (p.e. radicales libres) indeseables en una preparación farmacéutica. La liofilización consiste en la eliminación del agua de un producto previa congelación del mismo, de tal forma que al realizar posteriormente un vacío poderoso, el hielo sublima pasando directamente del estado sólido al de vapor, sin pasar en ningún momento por el estado líquido (Lee, J.Y., 1988), (Morgan, S.L., 1979).

La preparación de un Radiofármaco de Tecnecio es, en esencia, la formación de un complejo entre un ligando específico y el Tc-99 m, bajo determinadas condiciones de reacción tal como un pH determinado. En virtud de que el Tecnecio se obtiene del generador bajo la forma de pertechnetato (TcO_4^-) en el cual el átomo de Tecnecio se encuentra en estado de oxidación VII, es necesaria la incorporación de un agente reductor como el Cloruro Estannoso dihidratado para reducir el Tecnecio al estado de oxidación IV, óptimo para la formación del complejo (Karesh, S., 1996) (Niclini, M., 1986).



En el presente trabajo nos hemos planteado dos objetivos:

1- Conocer las necesidades reales de consumo de estos productos en el área metropolitana de Caracas, para lo cual se realizará un estudio de Investigación de Mercados mediante encuestas a todos los servicios de Medicina Nuclear del área mencionada tanto públicos como privados.

2- Una vez conocido el mercado de los Radiofármacos tanto de primera como última generación se prepararán lotes piloto y se efectuarán controles de calidad radioquímicos para algunos Reactivos Fríos de mayor consumo.

Los Reactivos fríos para Tc-99m que contienen un ligando orgánico disponible en el mercado se incluyen entre los precursores llamados Radiofármacos de Primera Generación y estos son utilizados para diagnóstico en la obtención de imágenes planas morfológicas fundamentalmente estáticas. Algunos de estos se muestran en la Tabla 1.

Los reactivos fríos de Última Generación con los cuales

REACTIVO FRIO	GAMMAGRAFIAS para ESTUDIOS ESTATICOS.
PYP. Pirofosfato	Hueso. Infarto Agudo al Miocardio.
MDP. Metilendipofosfonato o Medronato	Hueso.
HSA. Albúmina de suerp humano, microesferas	PERFUSION PULMONAR Y FLUJO SANGUINEO.
GH. Glucoheptano	Flujo Sanguíneo Cerebral y Estudio de Imágen Renal.
DMSA. Dimecaptosuccínico o Succimer	Renales
DPTA. Dietilentriaminopentaacético o Pentetato	Renales, Cerebro y Nebulizado para Ventilación Pulmonares.
FIFATO	Hepatoesplénicos, Médula Osea, Cáncer de Mama.
Azufre colidal	Hepatoesplénicos.
DISIDA Ac. Disopropilaminodiacético o disofen	Hígado.

Tabla 1: Reactivos Fríos de Primera Generación

se obtienen imágenes dinámicas funcionales solamente morfológicas, son compuestos químicos que deben ser sintetizados previamente, algunos de estos se presentan en la Tabla 2. Para la síntesis de estos compuestos existe un proyecto de otros grupo de investigadores, quienes adelantan su preparación.

El control de Calidad de los reactivos fríos se realiza mediante las técnicas de marcación a través de reacción química y análisis del producto marcado con el radionucleido Tecnecio 99 metaestable, obtenido por elución aséptica de generadores. La técnica de marcación, que depende de la estructura química del ligando debe ser aséptica y realizable en el menor tiempo posible.

La eficiencia de la marcación se determina por métodos cromatográficos tales como la Cromatografía de capa fina y la Cromatografía líquida de alta resolución, con los cuales se determina la Pureza Radioquímica del Radiofármaco, aplicando además métodos específicos basados en la actividad de las muestras ensayadas, utilizando la instrumentación nuclear adecuada tales como el Contador de Centelleo y Calibrador de dosis.

METODOS Y TECNICAS

1.- Investigación de Mercados

Con el fin de establecer la demanda de los Juegos de Reactivos Fríos en Caracas, en los Servicios de Medicina Nuclear tanto públicos como privados y determinar con cuales

REACTIVO FIJO	TIPO DE ESTUDIO DINAMICO
HMPAO	CEREBRO
ECD	CEREBRO
MAG3	VIAS URINARIAS
MIBI	CORAZON
BROMOHIDA	HEPATOBILIAR
MAA Macroagregado de albúmina	Pulmón

Tabla 2: Reactivos Fríos de Ultima Generación

Reactivos Fríos se debe iniciar la estandarización de los métodos de producción y control. Se realizó una encuesta mediante un formulario sencillo, con preguntas abiertas y cerradas de los objetivos a investigar, en la modalidad de entrevista personal y telefónica.

2.- Preparación de lotes piloto, marcación y determinación de su pureza radioquímica.

Los reactivos Fríos que se prepararon son MDP, DTPA, DMSA y azufre coloidal

A.- PREPARACION DE MDP, DTPA Y DMSA. La preparación de estos tres reactivos fríos se fundamenta en un esquema similar a través del cual la solución del ligando se mezcla con la solución del agente reductor. Esta mezcla se envasa y se liofiliza. Las condiciones de disolución se muestran en forma conjunta el siguiente cuadro.

TIPO DE SOLUCION	COMPONENTE	DILUCION
A	MDP o CaNa_3 DPTA* o DMSA	Agua Pura o Solución de HCL o NaOH, según el caso
B	$\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Cloruro Estannoso dihidratado	Hcl 0, 2N

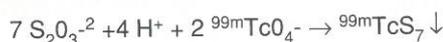
Ajustar pH con sol. de NaOH 5N y completar hasta volumen

* Se utiliza la sal de Calcio para disminuir la posibilidad de atrapamiento del ion Calcio en plasma, aunque las cantidades usadas rutinariamente son muy pequeñas y no serían motivo de preocupación, el uso de esta sal fue instituido como medida de precaución cuando las preparaciones son empleadas para estudios de fluido cerebro espinal.

ENVASADO Y CERRADO: El producto es dosificado en viales y se dosifica 1,0 mL del producto por cada vial. Simultáneamente a cada vial se le coloca el tapón.

LIOFILIZACION Y SELLADO: Se lleva a congelación a -40°C y se liofilizan los viales durante 24 horas; se sellan al vacío o bajo nitrógeno filtrado seco. Se guardan a 2-10°C.

B.- PREPARACION DEL AZUFRE COLOIDAL. Su preparación se hace a través de una reacción química junto con el Tecnecio, cuyo resultado es la precipitación de azufre marcado.



FORMA FARMACEUTICA: Soluciones estériles.

Vial A: Acido Clorhídrico 0,6 N

Vial B: Tiosulfato de Sodio Pentahidrato, EDTA, agua para Inyectables

Vial C: Solución tampón de Fosfatos pH7,7

Estos tres viales constituyen los reactivos fríos, los cuales se mezclan en el momento de la marcación con tecnecio y se obtiene un precipitado de azufre coloidal marcado.

C.- DETERMINACION DE LA PUREZA RADIOQUIMICA DEL ${}^{99m}Tc$ -MDP, ${}^{99m}Tc$ DTPA, ${}^{99m}Tc$ DMSA y ${}^{99m}Tc$ azufre coloidal

Uno de los parámetros a determinar en Control de Calidad es la pureza radioquímica del radiofármaco propiamente dicho, una vez marcado con el eluido proveniente de un generador de Mo/Tc, definida como el porcentaje de la radioactividad que se encuentra en la forma química deseada.

CROMATOGRAFIA

	Rf. En MEC ITLC-SG	Rf. En NaCl 0.9% ITCL-SG
${}^{99m}Tc$ -MDP ${}^{99m}Tc$ DPTA, ${}^{99m}Tc$ DMSA ${}^{99m}Tc$ Azufre*	0.0	1.0
${}^{99m}TcO_4^-$ libre	1.0	1.0
${}^{99m}Tc$ -reducido	0.0	0.0

*Para el azufre coloidal sólo se realiza la cromatografía con metil etil cetona (MEC).

Idealmente la pureza radioquímica debe ser mayor del 90% según USPXXIII. Para determinar esta pureza radioquímica es necesario separar las diferentes formas químicas radioactivas del sistema, utilizando métodos sencillos y rápidos como es la cromatografía en capa delgada.

Análisis del eluido de tecnecio según USP.

El eluido proveniente del generador de Molibdeno/ Tecnecio que se utiliza para la marcación se analiza para comprobar lo siguiente:

- Pureza Radionucleídica que consiste en la determinación de Molibdeno como impureza Radionucleídica lo cual se hace por simple medición del eluido dentro de un blindaje de plomo que atenúa la radiación del Tecnecio (140 Kev) y deja pasar la del Molibdeno (740 Kev). No más de 0.15µCi Mo/1 mCi de Tc, es aceptable.
- Aluminio como impureza. No más de 10 ppm, es aceptable.
- Pureza Radioquímica: Otras formas radioquímicas. No más del 10% es aceptable.

RESULTADOS Y DISCUSION

Resultados de la Investigación de Mercados:

Se aplicó la encuesta a la totalidad de la población de Servicios de Medicina Nuclear de Caracas, y como se observa en la Tabla 3, estos utilizan con regularidad cinco de los diez reactivos fríos de primera generación contenidos en la encuesta.

Con la encuesta se cumplieron varios objetivos: promocionar el Centro de Investigación y Desarrollo de Radiofármacos CEIDRAF y realizar una base de datos con todos los servicios de Medicina Nuclear de Caracas, los nombres de los profesionales médicos y técnicos de cada uno, tipo de gammacámaras que poseen, tipo de Reactivos Fríos que utilizan, además de la cantidad de estudios anuales que realizan.

Por otra parte, también se pudo conocer, a través de la encuesta, que los Médicos Especialistas que refieren más casos para este tipo de estudios son los Médicos especialistas en Oncología (el MDP para investigar metástasis en hueso) y en Urología. Existe desconocimiento por parte de los demás médicos especialistas sobre los tipos de estudios que se pueden realizar.

Existe interés por el DMSA (V) pentavalente para investigar tumores. En la Clínica El Avila se realizan 72 estudios anuales. Y el grupo médico del Hospital Universitario manifiesta interés en su preparación.

Un número menor de Servicios utiliza o piensa utilizar los Radiofármacos de última generación como se observa en la Tabla 4. Para estos estudios de requiere de equipos más modernos.

En cuanto a los atributos que debe poseer un Radiofármaco y su importancia la mayoría le asignó el valor de mayor

Tabla 3: Reactivos Fríos de Primera Generación más utilizados en Caracas.

SERVICIOS DE MEDICINA NUCLEAR	REACTIVOS FRIOS Nº de estudios por año				
	MDP	Azufre coloidal	DPTA	DMSA (III)	MAA
Hospital Domingo Luciani	2400	288	600	46	48
Oncológico Padre Machado	1800	24	864	480	24
Oncológico Luis Razetti	660	12	10	36	12
Hospital Vargas*	-	-	-	-	-
Hospital Universitario de Caracas**	-	-	-	-	-
Hospital Militar	-	-	-	-	-
Centro Médico Docente La Trinidad	600	36	900	480	24
Clínica El Avila	720		300	36	-
Policlínica Metropolitana	1200		180	24	60
Clínica Santiago de León	960	120		-	48
Instituto Médico La Floresta	756	24	36		48
Urológico San Román	3660	36	96		-
Instituto Diagnóstico	1200	48	180		36
Centro Médico Caracas	192		144		24
Hospital de Clínicas Caracas	1200	-	75	-	-
Clínica Attias*	-	-	-	-	-
TOTAL	10848	588	3310	1102	324

* Tiene los equipos pero no hacen los estudios

** Esta por instalar un nuevo equipo (SPECT).

importancia, a los atributos descritos: económicos, con certificado de calidad, con disponibilidad de asesoría y con buen servicio de suministro, a excepción de dos clínicas privadas

que le asignaron el segundo y tercer lugar respectivamente al aspecto económico.

De entre los Reactivos Fríos de Primera Generación más

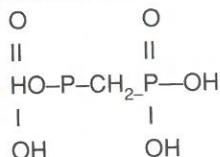
Tabla 4: Reactivos Fríos de Última Generación Utilizados

SERVICIOS DE MEDICINA NUCLEAR (Con SPECT)	REACTIVOS FRIOS para estudios dinámicos Nº de casos al año			
	HMPAO	MAG3	MIBI	BROMOHIDA
Clínica El Avila	10	100	40	72
Centro Médico Docente La Trinidad	12	60	240	36
Hospital Domingo Luciani	*	*	*	48
Oncológico Luis Razetti	6	*	*	12
Clínica Santiago de León	*	*	*	
Hospital Universitario de Caracas	*	*	*	
Instituto Médico La Floresta	-	36	-	-
TOTAL	28	196	280	168

* Próximamente los van a usar

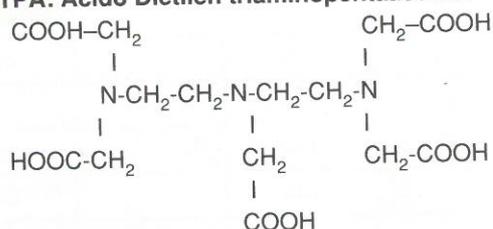
utilizados, se eligieron para este estudio los siguientes: MDP, DTPA, DMSA y Azufre Coloidal, de los cuales presentamos brevemente su estructura química y mecanismo de localización en el órgano de interés:

MDP Metilen difosfonato



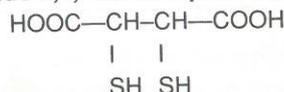
El MDP se localiza en el órgano diana por adsorción química (chemisorption) a través los grupos fosfato o fosfonato que se enlazan instantáneamente mediante reacciones esencialmente irreversibles, a la hidroxiapatita que constituye la estructura del tejido óseo. Mediante el mismo mecanismo se localiza en lesiones metastásicas de hueso.

DTPA: Acido Dietilen triaminopentaacético



EL DTPA se excreta por filtración glomerular y es de alta depuración renal pero no se fija en riñón no permitiendo la visualización lesiones corticales. La biodistribución del ^{99m}Tc -DTPA es uniforme en todo el espacio extracelular y no entra en los eritrocitos ni atraviesa la barrera hematoencefálica. En aerosol se emplea para estudios de ventilación pulmonar, mediante producción de partículas de 0,5- 1 micra en nebulizadores. Partículas mayores se depositan en faringe y tráquea y las menores se evaporan rápidamente.

DMSA: Acido 2,3,- Dimercaptosuccinico



El DMSA se localiza en el órgano diana por localización compartimental. Se fija a la corteza renal y con él se pueden visualizar lesiones corticales con imágenes de gran resolución eliminándose por la orina. El DMSA puede dar lugar a diversos complejos diferentes según se modifiquen las condiciones de preparación especialmente el pH y la concentración de oxígeno en la solución. A pH alcalino y en presencia de oxígeno se obtiene el DMSA (V) el cual es más afín a tumores y es de gran utilidad para su estudio.

Azufre coloidal



El azufre coloidal se localiza en el hígado por fagocitosis donde ocurre un atrapamiento físico por parte de las células de Kuppfer del sistema retículo endotelial. Se emplea para imágenes hepato-esplénicas.

2.- Resultados de Lotes Piloto Preparados y Analizados

Estos fueron cuatro reactivos fríos de los de primera generación más utilizados según se pudo comprobar:

Resultados de los análisis realizados a los reactivos fríos preparados:

Los resultados de los análisis de Pureza Radioquímica para los Reactivos Fríos preparados que se presentan en las Tablas 6,7,8 y 9 son satisfactorios y al mismo tiempo son reproducibles para cada lote preparado. Estos ensayos evalúan principalmente la cantidad de complejo tecnecio-ligando que se ha formado en el momento de la marcación y además determinan la cantidad de impurezas radioquímicas indeseables porque estas presentan patrones de biodistribución diferentes al deseado para el radiofármaco. Estas impurezas son:

ANÁLISIS	LIMITE	ENCONTRADO
PUREZA RADIONUCLEIDICA	0.15 $\mu\text{Ci Mo}/1\text{mCi Tc}$	0.029 $\mu\text{Ci Mo}/1\text{mCi Tc}$
ALUMINIO	10ppm	5 ppm
PUREZA RADIOQUIMICA	No menor 90%	99.8%

Tabla 5: Resultados del análisis previo del eluado del generador de Mo/Tc utilizado

LOTE N°	Pureza Radioquímica (marcación)	Tecnecio libre	Tecnecio reducido	pH
1	99,97%	0%	0,03%	5,7
1	99,2%	0,3%	0,2%	5,8
2	99,9%	0,03	0,07	6,0
2	99.0%	0,02%	0,08%	6,5
Limites	Mayor de 90%	Menor 5%	Menor 5%	5,5 - 6,5

Tabla 6: Resultados de los análisis de MDP

LOTE Nº	Pureza Radioquímica (marcación)	Tecnecio libre	Tecnecio reducido	pH
1	97,475%	2,3%	0,23%	4,2
1	96,2%	3,03%	0,77%	4,5
2	96,9%	1,03	2,03%	4,0
2	97,0%	2,12%	0,88%	4,0
Limites	Mayor de 90%	Menor 5%	Menor 5%	4,0 - 4,5

Tabla 7: Resultados de los análisis de DPTA

LOTE Nº	Pureza Radioquímica (marcación)	Tecnecio libre	Tecnecio reducido	pH
1	96,95%	0%	3,05%	3,0
1	99,7%	0,1%	0,2%	3,6
2	98,9%	0,02%	1,08%	3,4
2	96,0%	0,2%	3,8%	3,5
Limites	Mayor de 95%	Menor 5%	Menor 5%	3,0 - 3,5

Tabla 8: Resultados de los análisis de DMSA

Tecnecio libre no ligado bajo la forma de pertecnecato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), que se distribuye hacia el estómago ocasionando que la imagen del gammagrama no sea de buena calidad, y el tecnecio reducido hidrolizado ($^{99m}\text{Tc-red}$), porque se trata de un precipitado coloidal, el cual es fagocitado en el hígado disminuyendo la calidad de la imagen en los estudios de órganos diferentes al hígado. En cambio, en el caso del azufre coloidal no se investiga $^{99m}\text{Tc-reducido}$, porque al ser un precipitado coloidal en este caso aumenta el rendimiento del coloide total.

Como se puede notar los controles de calidad están dirigidos a optimizar la calidad de las Gammagrafías, ya que de no obtenerse una buena imagen, se hace necesario repetir el examen y esto implica irradiar innecesariamente al paciente. Desde el punto de vista de toxicidad, los controles realizados al eluado del generador tales como pureza radionucleídica y presencia de aluminio, son importantes y se presentan en la

Tabla 5, donde se puede observar que el eluido utilizado cumple con estos requisitos de calidad. Todos estos son análisis de rutina, que deben realizarse no solamente para aprobar un lote de reactivo frío preparado, sino minutos antes de inyectar cada Radiofármaco al paciente en el mismo centro hospitalario.

El éxito de los resultados, en esta primera etapa, constituye un avance hacia el logro de los objetivos planteados, lo cual nos trasmite confianza y estímulo para continuar con este interesante proyecto, con la certeza de que conformamos un equipo de trabajo, que brindará sólido apoyo a la Medicina Nuclear en nuestro país.

RESUMEN

El avance de la Medicina Nuclear en los últimos años otorga lugar preferencial, en esta disciplina médica, a los

LOTE Nº	Pureza Radioquímica (marcación)	Tecnecio libre	pH
1	98,86%	0,14%	6,0
1	97,2%	0,28%	6,2
2	98,9%	0,17	6,0
2	97,9%	0,2%	6,5
Limites	Mayor de 90%	Menor 5%	6,0 - 6,5

Tabla 9: Resultados de los análisis de azufre coloidal

Radiofármacos para diagnóstico que incorporan Tecnecio 99 metaestable como radionucleido ligado a diferentes moléculas orgánicas, de distribución biológica definida, cuya ubicación en un órgano determinado es específica. Los Reactivos Fríos están constituidos por esta sustancia orgánica y otros compuestos, que se preparan generalmente liofilizados, para posteriormente ser reconstituidos con una solución estéril del Tecnecio-99m.

En Venezuela se inició el desarrollo de la Radiofarmacia como práctica profesional farmacéutica, con el objeto de producir los Radiofármacos en el país. Se plantea comenzar con los reactivos fríos para Radiofármacos de diagnóstico, los cuales deberán cumplir con los siguientes atributos: certificado de calidad, disponibilidad de asesoría, buen servicio de suministro y el menor costo. Con la finalidad de proveer a los Servicios de Medicina Nuclear del país, es necesario establecer contacto con los profesionales de dichos servicios y conocer las necesidades reales de estos productos.

En el presente trabajo se muestran los resultados de una primera etapa cumplida para la cual, en primer lugar, se ha realizado una Investigación de Mercados en los Servicios de Medicina Nuclear del área metropolitana de Caracas, tanto públicos como privados, a través de una encuesta realizada a los profesionales Médicos y Técnicos Nucleares, obteniéndose información acerca del tipo y número de estudios para diagnóstico, que se realizan anualmente en dichos servicios.

En segundo lugar, una vez conocido cuales son los reactivos fríos de uso más frecuente, se prepararon en pequeña escala lotes piloto de MDP, DTPA, DMSA y Sulfuro Coloidal, mediante transferencia de tecnologías, tanto para Producción como para Control de Calidad Físico-Químico, obteniéndose resultados satisfactorios en todos los lotes preparados y analizados.

Los resultados obtenidos constituyen un soporte para poder llevar a cabo con confianza, en la próxima etapa, la producción en gran escala de los reactivos fríos ensayados, y además desarrollar la producción de los demás que se requieren en nuestro país.

ABSTRACT

Last years Nuclear Medicina advance it should be to the diagnosis Radiopharmaceutical with Tecnecium 99-m as radionuclei bonded to organic compounds of which are located specifically in determinate organ. Those organic compounds constitute the Cold kits which are made by freeze drying and the following add of and sterile solution whith tecnecium 99-m produce a radiopharmaceutical.

In Venezuela the Radiopharmacy has been developed as pharmaceutical practice and investigation with the objective to produce radiopharmaceutical. Firts diagnostic radiopharmaceuticals with quality control, available consultancy and little prices.

To supply the Venezuelan Nucelar Medicina services it;s necessary to do contact with the doctors and know their requets in those products.

This work shows the first stage in which we did a survey about the anual radiopharmaceuticals requires of the Nucelar Services to Caracas. And after knowing this we produced small

amounts of the following cold kits: MDP, Sulfur coloidal, DPTA, and DMSA. Those technology transference has been possible through ARCAL XV project from IAEA to latin america about production and quality control of radiopharmaceuticals.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Arrechadera, L. Propuesta para el Desarrollo de la Radiofarmacia en Venezuela y Proyecto para la creación de un Servicio Centralizado de Radiofarmacia. UCV. Caracas. Venezuela. 1992.
- Anexo de Manual de Control de Calidad de Radiofarmacos. Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear, (Alasbimn); Buenos Aires, 1992.
- Arteaga de Murphy, C., El Tecnecio en la Medicina Nuclear. Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear. México, 1998.
- Sampson, Ch. B., Textbook of Radiopharmacy (theory and practice) 1990.
- DeLuca, P. Instrumented Pilot Plant Lyophilizer: Its Versatility in Developing and Programming Production Cycles. J.Pharm. Sci. 60(5):1971.
- DeLuca, P. and Lachman, L. Lyophilization of Pharmaceuticals. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 54. N° 4. 1965.
- Deckart, H., Cox P.H. Principles of Radiopharmacology. VEB Gustav Fisher Verlag Jena. 1987.
- Development of New Radiopharmaceuticals, IAEA-TECDOC-532. 1992.
- Fundamentals of Radiopharmacy. Ire-Celltarg. Written, designed and printed by Transart Pharmaceutical Ltd. Huntington, England. 1989.
- Gelman Intrument Company; Radiochemical Purity of Radiopharmaceuticals using Gelman Septachrom. (ITLC). Chromatography. Technical Bulletin 32, June 1977.
- Handbook of Radiopharmaceuticals Quality Control. Latinoamerican Association of Nuclear Biology and Medicine Societies. (ALASBIMN) Montevideo, CNEA 1989.
- Instituto de Pesquisas Energéticas y Nucleares. Comisión Nacional de Energía Nuclear. Sao Pablo. Brazil. 1994.
- I.A.E.A. TECDOC-649. Preparation of Kits for Tc-99m Radiopharmaceuticals. IAEA, Vienna, 1992.
- Karesh, S., Radiopharmacy and Nuclear Medicine Physics. Loyola University Chicago U S. Medical Education Network. Updated 1996. Sk#karesh@lunis.luc.edu.
- Kobayashi, H., Shigeno, C., Sakaraha, H., Yamamoto, F., Hosono, M., Fujimoto, J. and Konishi, J., Three phase ⁹⁹Tc^m(V) DMSA Scintigraphy in Paget's disease: an indicator off Pamidronate effect. Br. J. Radiol. 70:1056-9.1997.
- Korey, D. J. and Schwartz, B. Effects of Excipients on

- the Crystallization of Pharmaceutical Compounds During Lyophilization. *J. Parenteral Sci and Technol.* 43:(2)1989.
- Kristensen, K., Preparation and Control of Radiopharmaceuticals in Hospital. IAEA, Vienna; 1979.
 - Kowalski, R.J., Perry, J. R., Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice. Appleton & Lange, USA. 1987.
 - Kristensen, K.; Safety and Efficacy of Radiopharmaceuticals. Martinus-Nijhoff Publishers. Dordrecht. 1988.
 - Krissiensen, K., Preparation and Control of Radiopharmaceuticals in Hospitals. IAEA; Vienna. 1978.
 - Kowalsky, R. J. and Perry J. H. Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice. Appleton Lange, USA. 1987.
 - Lee, J.Y. GMP. Compliance for the Lyophilization of Parenterals: Part 1. *Pharm. Technology.* 1988.
 - Lever, S. Z. and Wagner, H.N. The status and future of Technetium-99m Radiopharmaceuticals. In: Nicolini M; Bandoli G., Mazzi U., eds. Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 3. Verona Italy. Cortina International. 649-659. 1990.
 - Manual de Controles Radiofarmaceuticos. CIEN-ALASBIMN. Secretaria General Organización de Estados Americanos Washington DC, 1982.
 - Manual de Gestión Interna para residuos de Centros Sanitarios. Instituto Nacional de Salud, Madrid, 1990.
 - Mallol, J., Resultados obtenidos en el control rutinario de radiofarmacos tecneciados en el hospital. *Farm. Clin.* 8(2): 136-138. 1991.
 - Morgan, S.L., and Spotts, M.R., How to select a Pharmaceutical Freeze-Drying System. *Pharm. Technol.* 1979.
 - Niclini, M., Bandoli, G., Massi, U. Technetium in Chemistry and Nuclear Medicine. Raven Press New York, 1986.
 - Nordic Guidelines, Radiopharmacy Preparación and Control of Radiopharmaceuticals in Hospitals, NLN publication 26, Sweden, 1989.
 - Nosco, D.L., Wolfangel, R.G, Bushman, M.J. Labelling Conditions and Quality Control. *J Nucl. Med. Technol.* 21: 69-74, 1993.
 - Norma Venezolana COVENIN Nos: 2259/87, 2026/87, 2240/87, 96-92, 2258/87, 2257/87. Comisión Venezolana de Normas Industriales. (COVENIN).
 - Nuilenburg, M. R., Muilenburg, M. J., Quality Assurance in Instruments. *Idem;* 113-127.
 - Pérez, A. J., Estudio sobre los Radiofármacos en Venezuela. Caracas, 1994.
 - Persson, B. R., Gel Chromatography Column Scanning (GCS). Method for identification and quality control of Tc-radiopharmaceuticals. Subramannian, Rhodes, Cooper and Sodd. *Soc. Nucl. Med.* New York, 1975.
 - Philip Robbins Chromatography of Technetium-99m Radiopharmaceuticals. A practical Guide. *The Soc. Nucl. Med.* 1985
 - Radiopharmaceutical Quality Control, ALASBIMN, (1989).
 - Rhodes, B. A. And Croft, B. Y. Basic Radiopharmacy. The C. V. Mosby Co., St. Louis, Mo, 1978.
 - Robbins, P. J., Chromatography of Technetium-99 Radiopharmaceuticals. A Practical Guide. *The Soc. Nucl. Med.* New York, 1985.
 - Subramannian, G., Rhodes, B. A., Cooper, J. F. Sodd, V., Radiopharmaceuticals. *The Soc. Nucl. Med. Inc.* New York, 1975.
 - Spencer, R. Radiopharmaceuticals. Structure-Active Relationships. Grune & Stratton, Inc. New York, 1981.
 - Tubis, M., Wolf, W., Radiopharmacy. J. Wiley and Sons, New York, 1976.
 - United States Pharmacopeia XXIII. 1485 -1489, 1987.
 - Wieland, D. M., Todes, M. C., Mangner, T. J.-Analytical and Chromatographic Techniques in Radiopharmaceuticals Chemistry. Springer-Veriag. New York Inc., New York, 1986.
 - Zimmer, A.M., Spies, S.M., Quality Control Procedures for Newer Radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med. Technol.* 19: 210-214. 1991.