

# El control de la calidad de los radiofármacos

por O. Wallen y el Dr. E. Komarov (OMS)

*La Farmacopea Internacional publicada por la OMS consiste en un compendio de especificaciones que se recomiendan para los preparados farmacéuticos, sin pretender que tengan fuerza legal en ninguna nación, sino simplemente para que sirvan de referencia, de modo que todos los países puedan formular sus propias especificaciones nacionales sobre una base parecida.*

*Al igual que cualquier farmacopea, contiene monografías relativas al control de la calidad de los distintos productos farmacéuticos mediante la aplicación de procedimientos químicos y físicos, y de métodos biológicos sencillos, así como apéndices en los que se describen métodos generales.*

*La OMS prepara la Farmacopea Internacional con la ayuda del Cuadro de Expertos sobre la Farmacopea Internacional y Preparaciones Farmacéuticas, de especialistas de diversos países y del Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas.*

## ESPECIFICACIONES RELATIVAS A LOS RADIOFARMACOS

*En el vigesimosegundo informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas se recomendaba que esa organización ampliara sus trabajos de preparación de especificaciones para los radiofármacos. Aunque la OMS es la organización encargada de preparar esta clase de especificaciones, también colabora con el Organismo Internacional de Energía Atómica. Esta colaboración se desarrolla sobre la base del acuerdo a que llegaron las Secretarías de ambas organizaciones en una reunión celebrada en 1968, en virtud del cual seguiría recayendo sobre la OMS la misión de publicar especificaciones para los radiofármacos, y el OIEA se encargaría de los métodos de ensayo de la pureza radioquímica y radionuclídica.*

*Algunos de los ensayos que figuran en las especificaciones publicadas en el Suplemento de 1971 y en el Anexo 1 del vigesimocuarto informe del Comité de Expertos se han preparado con ayuda del laboratorio del OIEA, y un representante del Organismo participa en todas las consultas y reuniones de la OMS en las que se trata el tema de las especificaciones para los radiofármacos. Las primeras consultas en torno a las especificaciones para los radiofármacos se celebraron en diciembre de 1968.*

*En estas consultas se sugirió el enfoque que procedía dar a la revisión de aquellas partes de la segunda edición de la Farmacopea Internacional referentes a los radiofármacos y se propuso una lista de adiciones. La labor se prosiguió por correspondencia, en cooperación con diversas comisiones nacionales de farmacopea, y en las consultas que tuvieron lugar en abril y en octubre de 1969. Los resultados se examinaron en la vigesimotercera reunión del Comité de Expertos, que aprobó las especificaciones para radiofármacos incluidas en el Suplemento de 1971.*

La segunda edición de la *Farmacopea Internacional*, publicada en 1967, contiene un total de 555 monografías y 69 apéndices; comprende monografías acerca de los siguientes radiofármacos:

Cromato sódico ( $^{51}\text{Cr}$ ) para inyectables  
Yoduro sódico ( $^{131}\text{I}$ ) para inyectables  
Yoduro sódico ( $^{131}\text{I}$ ) en solución  
Fosfato sódico ( $^{32}\text{P}$ ) para inyectables

En los títulos de estas monografías figuraba originalmente el prefijo «radio», que más tarde se suprimió

y un Apéndice titulado «Radiactividad».

El Suplemento de 1971 de la segunda edición de la *Farmacopea Internacional*, publicado en agosto de 1971, contiene un total de 20 monografías y 7 apéndices, nuevos o revisados. Contiene monografías sobre:

Oro ( $^{198}\text{Au}$ ) coloidal para inyectables  
Cianocobalamina ( $^{57}\text{Co}$ )  
Cianocobalamina ( $^{58}\text{Co}$ )  
Yoduro sódico ( $^{125}\text{I}$ ) en solución

Yodohipurato sódico ( $^{131}\text{I}$ ) para inyectables  
Sal sódica del rosa de Bengala ( $^{131}\text{I}$ ) para inyectables  
Seroalbúmina humana yodada ( $^{125}\text{I}$ ) para inyectables  
Seroalbúmina humana yodada ( $^{131}\text{I}$ ) para inyectables.

El Apéndice sobre radiactividad ha sido revisado a fondo y se ha incluido un nuevo Apéndice 13a, que consiste en una Tabla de las características físicas de los radionúclidos utilizados en los radiofármacos.

El Anexo 1 del vigesimocuarto informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas contiene en total 33 monografías provisionales que versan, entre otros, sobre los siguientes preparados:

Agua tritiada ( $^3\text{H}$ ) para inyectables  
Cloromerodrina ( $^{197}\text{Hg}$ ) para inyectables  
Pertecnetato sódico ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) para inyectables

Selenometionina ( $^{75}\text{Se}$ ) para inyectables  
Macroagregados de seroalbúmina humana yodada ( $^{131}\text{I}$ ) para inyectables.

## GENERADORES DE RADIONUCLIDOS<sup>1</sup>

En el curso de las consultas antes mencionadas se estudiaron especialmente los generadores de radionúclidos y la manera de enfocar desde el punto de vista de la farmacopea las cuestiones que plantea el empleo cada vez más frecuente de estos generadores.

Se consideraron de importancia los generadores siguientes:

Molibdeno-99/Tecnecio-99m  
Estaño-113/Indio-113m

Itrio-87/Estroncio-87m  
Telurio-132/Yodo-132.

Los problemas que se planteaban al preparar las monografías eran parecidos en todos los casos, por lo que se decidió tratar en primer lugar el generador  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Si resultaba posible preparar una monografía o una serie de recomendaciones relativas a este generador, se podrían aplicar los mismos principios a los demás y en otros estudios analíticos podrían seguirse las fases que se detallan a continuación.

Se convino que las monografías o recomendaciones podrían tratar tres puntos:

- El sistema generador en sí — es decir, por ejemplo, el dispositivo de vidrio que contiene la alúmina en la que está adsorbido el ion molibdato ( $^{99}\text{Mo}$ ).

<sup>1</sup> Vigésimocuarto informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas — Serie de Informes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud, 1972, N<sup>o</sup> 487, pág. 61.

- b) El eluyente — es decir, por ejemplo, la solución de cloruro sódico que se emplea para eluir el radionúclido descendiente.
- c) El eluato — es decir, por ejemplo, la solución eluida del generador que contiene ion pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

Como este eluato es la solución que se administra al paciente, directamente o después de tratada, se propuso hacer de él el tema de una monografía. Se convino en que los puntos que requerían especificaciones serían, entre otros, los siguientes:

- El contenido en  $^{99m}\text{Tc}$  y la exactitud con que debe medirse el mismo.
- El contenido en  $^{99}\text{Mo}$ , para el que sería preciso establecer un límite superior.
- La forma química del  $^{99m}\text{Tc}$  (es decir, ion pertecnetato) y su pureza radioquímica.
- Aspectos relativos a la idoneidad del producto para su inyección, por ejemplo, composición química, pH, esterilidad y ausencia de pirógenos.

Como el generador puede considerarse como un simple dispositivo del que se obtiene un fármaco, se optó por no incluir especificaciones para el generador propiamente dicho.

Es misión del fabricante preparar un generador que proporcione un producto que satisfaga las especificaciones de la monografía sobre el eluato. Para lograrlo puede recurrir a una serie de medios. Puede utilizar diversas formas de construcción, distintos adsorbentes, formas químicas diferentes del radionúclido precursor, etc. Las posibilidades son tantas que quizá no quepan dentro del marco de una monografía corriente.

En el párrafo de introducción de la monografía se define el pertecnetato sódico ( $^{99m}\text{Tc}$ ) para inyectables como una solución estéril que contiene tecnecio-99m en forma de ion pertecnetato.

El ensayo de cromatografía sobre papel, que la monografía incluye bajo el epígrafe pureza radioquímica, demuestra que la mancha correspondiente al ion pertecnetato está contenido el 95 por ciento como mínimo de la radiactividad total (se indica el valor  $R_f$  correspondiente al sistema disolvente recomendado).

La actividad del tecnecio-99m no puede ser ni inferior al 90 por ciento ni superior al 110 por ciento de la indicada en la etiqueta en la fecha y hora reseñadas en la misma.

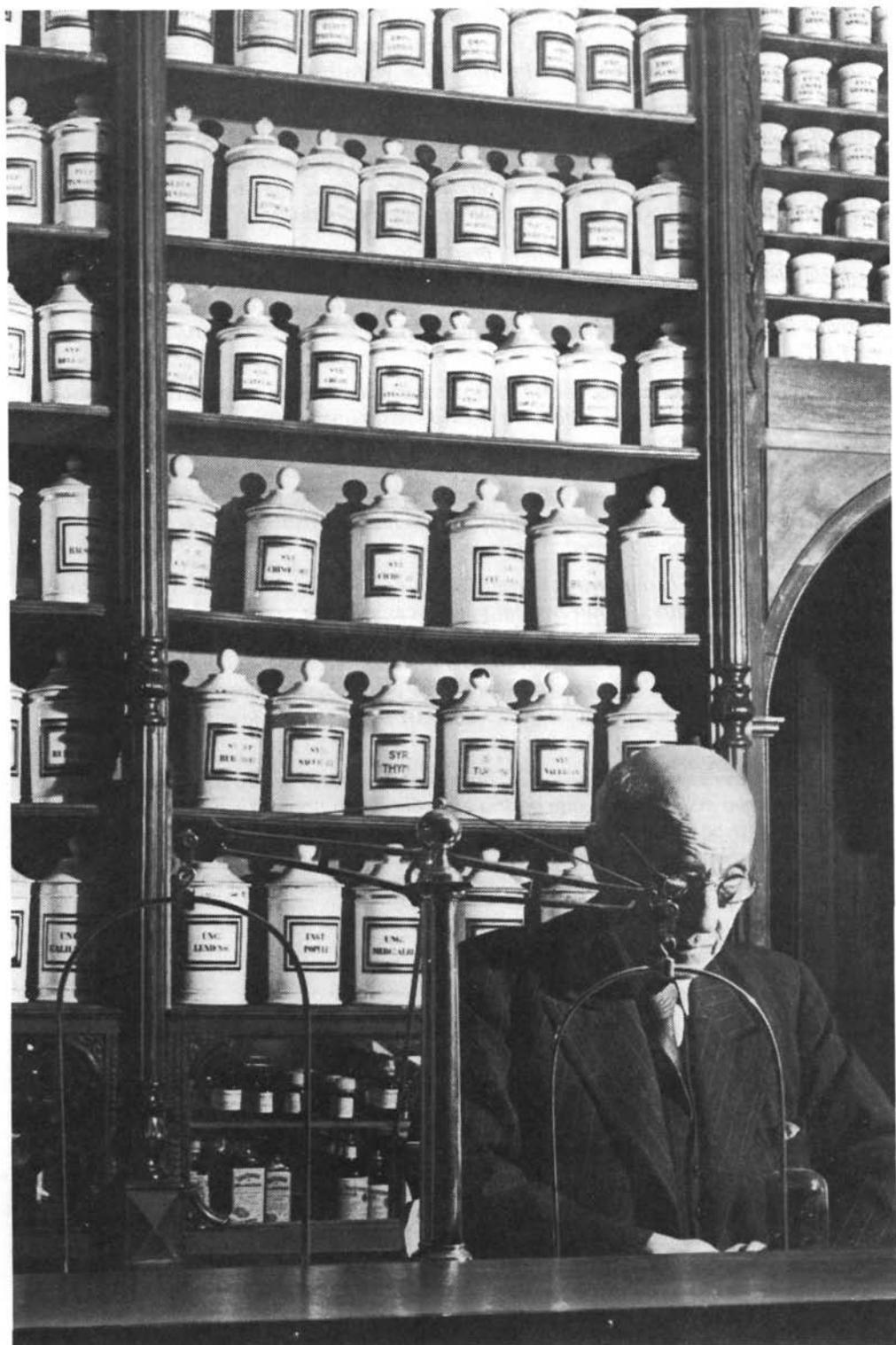
La pureza radionuclídica se especifica del modo siguiente: sólo un máximo del 0,01 por ciento de la actividad total podrá deberse a radionúclidos distintos del tecnecio-99m, exceptuado el tecnecio-99 resultante del decaimiento del tecnecio-99m y que podrán hallarse presentes un 0,1 por ciento de molibdeno-99m y un 0,05 por ciento de yodo-131, valores todos ellos referidos al momento de la administración del preparado.

Por lo que respecta a la esterilidad y la esterilización, se admiten tres variantes: el inyectable puede prepararse en condiciones de asepsia a partir de un preparado estéril de molibdeno-99, o bien puede esterilizarse por calefacción en autoclave o por filtración.

Se añade la advertencia especial de que no se puede ensayar ni la esterilidad ni la presencia de pirógenos en este inyectable antes de administrarlo y que, por lo tanto, hay que prepararlo y manejarlo en condiciones de asepsia.

Este fármaco se identifica por su espectro de rayos gamma. El pH especificado es de 4,5 a 7.

Este pacífico boticario, rodeado de sus cientos de frascos con drogas preparadas por él mismo, es hoy una imagen rara. En el mundo actual recaen sobre el farmacéutico funciones cada vez más delicadas, al aparecer semana tras semana fármacos cada vez más específicos y potentes — OMS



Los ensayos de la pureza radionuclídica se dividen en dos grupos: ensayos previos al empleo y ensayos retrospectivos. Entre los primeros, se especifican en los siguientes términos los correspondientes al molibdeno-99 y al yodo-131:

**Molibdeno-99.** Se toma 1 mCi del inyectable y se determina su espectro gamma con un detector de yoduro sódico, colocando entre la muestra y el detector una pantalla de plomo de 6 mm de espesor. La respuesta en la región correspondiente a los fotones de 0,740 MeV del molibdeno-99 no debe ser superior a la obtenida con 1  $\mu$ Ci de una solución patrón de molibdeno-99 medida en las mismas condiciones.

**Yodo-131.** Cuando el inyectable se haya preparado a partir de molibdeno-99 obtenido por fisión del uranio, se debe modificar convenientemente el ensayo anterior para determinar el contenido de yodo-131, que como se indica en el primer párrafo relativo a la pureza radionuclídica, no debe exceder del 0,05 por ciento (0,5  $\mu$ Ci por 1 mCi) del tecnecio-99m.

Para los ensayos retrospectivos se reserva una muestra de inyectable durante el tiempo suficiente para que el tecnecio-99m haya decaído hasta una concentración lo suficientemente baja para que se puedan detectar las impurezas radionuclídicas. La presencia de molibdeno-99 y de yodo-131 se revela por sus respectivos espectros gamma (los fotones más característicos tienen unas energías de 0,181, 0,740, 0,780 y 0,284, 0,364, 0,637 MeV respectivamente). Todas las actividades medidas se referirán al momento en que se administre la inyección.

El espectro gamma de la muestra del inyectable retenida se debe examinar para comprobar si se hallan presentes otras impurezas radionuclídicas y, de ser posible, se deben identificar y determinar cuantitativamente éstas. Cuando el inyectable se haya preparado a partir de molibdeno-99 obtenido por fisión del uranio, puede convenir comprobar en la muestra la presencia de impurezas emisoras beta y alfa. La actividad total debida a estas impurezas radionuclídicas no debe exceder del 0,01 por ciento de la actividad total de la muestra.

Además de estos ensayos, la monografía sobre el pertecnetato sódico para inyectables incluye un ensayo del aluminio, que podría aparecer como impureza química. La solución no debe contener más de 20  $\mu$ g de aluminio por mililitro. La monografía describe una determinación colorimétrica del aluminio en la que se hace uso del complejo coloreado que se forma con la eriocromocianina.

Se indica también un método analítico para determinar la actividad por comparación con una solución valorada de tecnecio-99m.

## FUTURA LABOR SOBRE RADIOFARMACOS

En la OMS se ha discutido el número y el tipo de las monografías que podrían necesitarse en el futuro. Con la introducción del pertecnetato sódico ( $^{99m}\text{Tc}$ ) en la Farmacopea Internacional de la OMS, ha quedado abierto el camino para pensar en otros radionuclídicos de corta vida producidos con generadores, como el  $^{113m}\text{In}$  y el  $^{87m}\text{Sr}$ . Se juzga también que podría ser ventajoso estudiar preparados de  $^{99m}\text{Tc}$  distintos del pertecnetato sódico, por ejemplo, la seroalbúmina o los macroagregados de seroalbúmina.

Los fármacos como las grasas y los ácidos grasos yodados [ $^{131}\text{I}$ ] y [ $^{125}\text{I}$ ] presentan problemas especiales, que requieren ser estudiados más a fondo antes de que se pueden preparar las monografías correspondientes. En el futuro habrá de prestarse también consideración a los radionuclídicos de corta vida producidos en aceleradores, el  $^{18}\text{F}$  y el  $^{123}\text{I}$ , por ejemplo.