



CURSO REGIONAL DE CAPACITACION
SOBRE LA PRACTICA DE LA
RADIOFARMACIA HOSPITALARIA

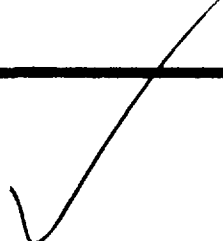
O.I.E.A. - UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA

MONTEVIDEO - URUGUAY

13 DE JUNIO - 1 DE JULIO 1994



Control de Calidad de Radiofármacos de ^{99m}Tc



Dra. Quím. Farm. Alba S. León Cabaña

**Cátedra de Radioquímica
Facultad de Química**

Reproducción de Material Gráfico - Gentileza de Xerox Uruguay S.A.

CONTROL DE CALIDAD DE RADIOFARMACOS DE ^{99m}Tc.

1.0.0 - INTRODUCCION.

Aseguramiento de Calidad constituye todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que un producto o servicio satisface los requisitos de calidad establecidos.

El Aseguramiento de Calidad en Medicina Nuclear comprende todos los esfuerzos que se realizan para que un procedimiento dado pueda efectuarse en forma ideal, libre de todo error. El mismo debe cubrir todos los aspectos de la práctica clínica.

Según el dicho, "una cadena es sólo tan fuerte como su eslabón más débil"; por lo tanto, para que la información diagnóstica en medicina nuclear constituya una representación real y valedera de la condición del paciente, el procedimiento se debe basar en que todas las etapas que conduzcan al resultado final se encuentren exentas de errores.

Como ya se ha visto, son diversas las áreas involucradas en ese complejo sistema; entre ellas se mencionan la competencia profesional del personal involucrado, los sistemas de obtención y procesamiento de la información, la instrumentación en general, los radiofármacos empleados, etc.

El Control de Calidad debe ejecutarse a través de todo el proceso de preparación del producto; implica una serie de ensayos, observaciones y análisis que indicarán exento de toda duda razonable, la calidad y cantidad de los componentes presentes en un producto y demostrarán que la tecnología empleada en su formulación y fabricación conducirá a dispensar una dosis de radiofármaco con la más alta seguridad, pureza y eficacia.

La puesta en ejecución de un estricto programa de control de calidad es un requerimiento imperativo para todo centro de producción de radiofármacos.

En el caso particular de instalaciones de radiofarmacias de hospital, deben implementarse programas de control de calidad acordes con las características especiales de los productos que manejan. Entre ellas se mencionan:

- La mayoría de los radiofármacos utilizados y en especial los radiofármacos de ^{99m}Tc , requieren de la realización de una etapa final de preparación en el propio hospital. Por lo tanto, existe una responsabilidad compartida entre el fabricante de los precursores y el laboratorio de radiofarmacia donde se lleva a cabo la preparación final.
- Los radiofármacos con tales características se preparan y utilizan en el día, por lo que, a menos que puedan realizarse procedimientos muy rápidos, el producto se utiliza en la clínica antes de que todos los resultados del control sean conocidos.
- Muchos radiofarmacéuticos de hospital preparan sus propios juegos de reactivos; por ello, deben de estar contemplados todos los controles requeridos para la ejecución de una producción a pequeña escala.

Como en el presente repartido nos vamos a referir al control de calidad en la preparación de radiofármacos de ^{99m}Tc a nivel de radiofarmacias de hospital, se hará una presentación suscita de algunos aspectos del aseguramiento de la calidad en la producción de juegos de reactivos y se desarrollará en especial, aspectos relativos al control analítico de calidad del producto terminado.

2.0.0 - ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD EN LA PRODUCCION DE JUEGOS DE REACTIVOS PARA LA OBTENCION DE RADIOFARMACOS DE ^{99m}Tc .

En todo laboratorio de radiofarmacia donde se vayan a producir juegos de reactivos para marcado con ^{99m}Tc , se debe considerar que el producto final es un radiofármaco que será administrado en humanos, generalmente por vía parenteral. Por lo tanto, debe establecerse un programa de aseguramiento de la calidad cuyo diseño esté acorde con las características de la producción a realizarse (producción a pequeña escala, productos que van ser administrados en pequeños volúmenes, etc.).

Dicho programa debe reunir una clara y detallada descripción de las materias primas, principios, instalaciones, equipamiento, procedimientos de preparación, control de productos y documentación.

Como es extensa la bibliografía existente, solamente haremos referencia a algunos aspectos puntuales.

Por tratarse de una producción a pequeña escala, la esterilidad y eventual contaminación por partículas, puede controlarse por la realización de las últimas etapas del procedimiento (esterilización por filtración, fraccionamiento, tapado), en un banco de flujo laminar adecuadamente instalado según las normas.

Deben tenerse presente consideraciones que abarcan desde la elección del material de reposición hasta la compatibilidad de la formulación del "kit" con el eluido del generador a usar en el mercado.

En general deben usarse frascos de vidrio calidad USP, tipo 1. Sin embargo, ello no asegura que de esta forma se elimine toda posibilidad de interacción con el producto.

Frecuentemente los mayores problemas surgen a nivel de los tapones. Los mismos deben de satisfacer fundamentalmente las siguientes exigencias: compatibilidad con el producto, impermeabilidad a los gases y ser adecuados para su perforación con agujas hipodérmicas.

Debe considerarse si existe algún tipo de interacción del tapón con el material a envasar, como por ejemplo: absorción de constituyentes del juego de reactivos, cesión de componentes del tapón a la preparación, etc..

En particular debe considerarse que un factor fundamental en la vida útil de la mayoría de este tipo de formulaciones depende de la estabilidad del agente reductor presente (ión estannoso). El grado de impermeabilidad del tapón a los gases reviste primordial importancia ya que, normalmente, estos juegos de reactivos requieren una atmósfera inerte a fin de preservar el material de procesos oxidativos producidos por el oxígeno atmosférico.

Por lo expuesto, deben efectuarse en cada caso en particular, pruebas de compatibilidad entre el material de reposición y la formulación a envasar.

Para una producción a pequeña escala resulta impracticable ejecutar todos los controles que exigen las Buenas Prácticas de Manufactura sobre las materias primas y reactivos auxiliares requeridos en la producción. Por tal motivo, salvo que algún laboratorio con el equipamiento necesario los ejecute, se utilizarán reactivos cuya calidad venga garantida por el proveedor. De todas formas, existen ciertos controles mínimos que deberán efectuarse, tales como: identificación, observación del aspecto físico (cristalino, polvo anhidro, etc.), color, transparencia de reactivos líquidos, etc., así como algunas determinaciones analíticas esenciales.

El agua utilizada en la preparación de los "kits" debe reunir las especificaciones establecidas por las farmacopeas para agua de calidad inyectable.

De particular importancia por su incidencia en las características del producto final y en la estabilidad del juego de reactivos, es la determinación de la pureza química del SnCl_2 empleado en la producción. Niveles de especies oxidadas igual y aún mayores al 5% se pueden presentar en productos de grado analítico; además, como su degradación ocurre también al estado sólido durante el almacenamiento, se debe cuantificar periódicamente el contenido en Sn(II) por iodometría o análisis espectrofotométrico. Se recomienda almacenarlo en atmósfera inerte y protegido de la luz y de la humedad.

Especificaciones exigibles a las diferentes materias primas de empleo en la producción se encuentran en la bibliografía, recomendándose la recopilación efectuada por el Organismo Internacional de Energía Atómica en el I.A.E.A.-TECDOC-649, "Preparation of Kits for ^{99m}Tc -Radiopharmaceuticals", I.A.E.A., Vienna, (1992).

Respecto al tamaño de las partidas se señala que las mismas deben incluir un número suficiente de muestras que serán separadas para efectuar los ensayos de control, considerando la posibilidad de que alguno de ellos requiera su repetición.

Durante el almacenamiento de los juegos de reactivos pueden ocurrir procesos degradativos que, en la mayoría de los casos, llevan a la oxidación del agente reductor ocasionando bajos rendimientos de marcado y por lo tanto biodistribución alterada del radiofármaco. Su magnitud depende de la vida útil de la preparación, tiempo y condiciones de almacenamiento, etc.. Estos procesos pueden minimizarse por el empleo de reactivos liofilizados cerrados al vacío o con atmósfera inerte.

En el caso de preparaciones en solución, su almacenamiento en atmósfera inerte y a baja temperatura, incrementa su vida útil. Se ha demostrado además que, la incorporación a la formulación de antioxidantes como por ejemplo el ácido ascórbico, aumenta su estabilidad frente a reacciones de oxidación.

La determinación de la integridad de los juegos de reactivos puede llevarse a cabo por cuantificación de sus componentes así como por el marcado y control del radiofármaco obtenido por métodos fisicoquímicos (cromatografía, electroforesis, etc.) y biológicos (distribución biológica). Cada laboratorio que produzca sus propios kits debe controlarlos y determinar su vida útil ya que la misma depende de las condiciones locales de producción y de las características del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ utilizado para el marcado. La vida útil indicada en la bibliografía para las diferentes formulaciones deben ser consideradas únicamente como una guía.

Controles de esterilidad, apirogenicidad, etc., deben desarrollarse de acuerdo a lo especificado por las farmacopeas pudiéndose liberar los "kits" para su uso en la clínica una vez que se tenga el resultado de los mismos.

3.0.0 - RADIOFARMACOS DE ^{99m}Tc Y SU CONTROL DE CALIDAD.

El control de calidad de los radiofármacos de ^{99m}Tc es sólo uno de los pasos en una secuencia de acciones que constituyen el Aseguramiento de la Calidad.

Como se dijo anteriormente, los radiofármacos de ^{99m}Tc presentan la característica especial de que se preparan y utilizan en el día, por lo tanto, a menos que puedan efectuarse procedimientos de control muy rápidos, el producto se utiliza antes de que los resultados de los mismos sean conocidos.

Por lo anterior, constituye un principio fundamental partir de la base de que los precursores inactivos así como la solución de ^{99m}Tc empleados en la marcación, han sido preparados de acuerdo con las reglas generales de Buenas Prácticas de Manufactura y por lo tanto, reúnen estrictamente las especificaciones de calidad establecidas.

Todo juego de reactivos y generador que se utilice en la preparación debe venir adecuadamente certificado por su fabricante; en caso de que los juegos de reactivos hayan sido preparados en el propio hospital, debe verificarse que cumplen con las especificaciones efectuándose un estricto control de calidad.

De todas formas, a pesar de que los juegos de reactivos y el eluido del generador hayan sido controlados separadamente, al utilizarlos en el hospital pueden dar lugar a radiofármacos que no reúnan las especificaciones de calidad establecidas por las farmacopeas. Una posible causa pueden ser los problemas de compatibilidad entre ambos. No necesariamente los generadores y los "kits" utilizados provienen de un mismo fabricante y así como éste, pueden surgir otros inconvenientes en su uso. Por lo tanto, se requiere que en el laboratorio de radiofarmacia hospitalaria se realicen algunos controles sobre el eluido del generador y el radiofármaco, tendientes a verificar su calidad, especialmente los relacionados con las propiedades derivadas de su condición de compuestos radiactivos.

3.1.0 - CONTROL DE LA SOLUCION DE ^{99m}Tc -PERTECNECIATO DE SODIO.

Como el tema ya ha sido extensamente tratado al verse "Generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ", aquí nos referiremos solamente al control de calidad que debería efectuarse en la clínica, considerando aquellas propiedades del generador que puedan haberse visto afectadas por causa del transporte y operación del mismo en el hospital. Ellas son: rendimiento de elución, presencia de ^{99}Mo y de Al^{3+} en el eluido, y control de su manipulación bajo técnicas asépticas.

La actividad total eluida del generador constituye una buena señal de que el sistema funciona correctamente y no se ha visto alterado durante su traslado. El control puede efectuarse midiendo el total del eluido o una alícuota del mismo en un calibrador de dosis. Conociendo la actividad teórica presente en la columna se calcula el rendimiento de la elución.

Un rendimiento de elución bajo es indicativo de fallas en el sistema y requerirá mayores investigaciones pudiendo culminar en un reclamo al fabricante.

Bajo ciertas circunstancias puede verse alterada la pureza radionucleídica del eluido. El principal contaminante es el ^{99}Mo y su aparición en el eluido está principalmente relacionada con fallas en el montaje del generador o con problemas durante su transporte. Por lo tanto se considera imprescindible, efectuar su control en el primer eluido del generador.

El control puede realizarse en la clínica en un calibrador de dosis, por el sencillo método de atenuación utilizando un blindaje de plomo de espesor calibrado. Según la USP XII, su valor debe ser menor o igual a 0.15 kBq de ^{99}Mo / MBq de ^{99m}Tc , (0.15 $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$), en cada dosis, al momento de su administración.

La presencia de Al^{3+} en el eluido constituye otra posible impureza que debe ser controlada. La pureza química de las soluciones de pertechnetato obtenidas de generadores cromatográficos depende del propio lecho del generador y del eluyente. A menos que exista un defecto físico en el soporte del lecho de la columna de alúmina, ésta no aparecerá en el eluido. Sin embargo, puede estar presente el Al^{3+} como consecuencia de un mal proceso de fabricación (muy poco probable) o por descomposición de la alúmina inducida por la radiación. La USP XXI establece el valor de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ como límite máximo de Al^{3+} en el eluido de generadores para uso en la preparación de radiofármacos.

La determinación se puede efectuar por una simple reacción colorimétrica utilizando aluminón como indicador.

En relación a la pureza radioquímica del eluido, se puede controlar en forma rápida y eficiente por cromatografía en papel y capa fina. Los diseños actuales de los generadores cromatográficos contemplan la posible formación de especies reducidas de ^{99m}Tc inducidas por radiólisis, obteniéndose eluidos con una pureza radioquímica muy superior al 95%. No obstante ello, se recomienda su control en forma periódica.

En general, la presencia de cualquiera de las impurezas mencionadas en niveles superiores a los permitidos son fuente de problemas de diversa índole y magnitud.

Por ejemplo, la presencia de contaminantes radionucleídicos puede provocar errores en la determinación de la dosis del radiofármaco, incrementar la dosis absorbida, ocasionar un error diagnóstico, etc.. La presencia de ^{99}Mo en el eluido evidencia una pobre tecnología de fabricación, lo que condiciona la utilización de las soluciones de ^{99m}Tc .

La acumulación de ^{99}Tc en el generador puede afectar los rendimientos de marcación y además, constituye una dosis innecesaria de un radionucleido emisor beta, de largo período. Para evitar estos inconvenientes, el primer eluido del generador, luego de un período de interelución prolongado, no debe utilizarse en la preparación de radiofármacos.

Las consecuencias que ocasionan en el producto final la utilización de soluciones de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ de pureza radioquímica no adecuada, son obvias.

En cuanto a la presencia de Al^{3+} en el eluido, aunque la concentración máxima permitida no representa un riesgo para los pacientes en cuanto a toxicidad, ha sido indicado que a esos niveles puede provocar modificaciones en el compuesto marcado y/o en su comportamiento biológico. Por ejemplo, concentraciones del orden de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ afectan el marcado "in vitro" de glóbulos rojos; a concentraciones menores se ha observado floculación del coloide de azufre; etc.

Bajos rendimientos de marcado han sido también señalados si se utiliza $^{99m}\text{TcO}_4^-$ producido por el método de extracción con metiletilcetona, con un nivel de residuos orgánicos superior a las concentraciones admitidas.

En cuanto a la esterilidad del eluido, la cual viene garantizada por el fabricante, es fundamental que la misma se conserve durante todo el período de uso del generador en la clínica. Por tal motivo se recomienda efectuar el control de esterilidad del eluido como chequeo de que la manipulación aséptica ha sido correcta. El mismo se puede efectuar siguiendo la metodología establecida en las farmacopeas, sobre la última elución del generador o sobre una elución efectuada para tales propósitos.

3.2.0 - CONTROL DEL RADIOFARMACO DE ^{99m}Tc .

El procedimiento de marcación generalmente consiste en una operación muy sencilla mediante la cual, siguiendo técnicas asépticas, se incorpora la solución de ^{99m}Tc -pertechnetato sobre el juego de reactivos y se agita por unos pocos minutos; sólo en algunos casos se requiere algún procedimiento adicional como calentamiento o adición de algún otro constituyente del "kit".

Partiendo de la premisa de que ambos precursores (material inactivo y radiactivo), han sido controlados previamente y de que al efectuar la marcación se siguen estrictamente las instrucciones establecidas por el fabricante (reconstitución del kit, actividad máxima de ^{99m}Tc , etc.) serían mínimas las características del radiofármaco a ser verificadas antes de su administración.

Entre ellas se mencionan: aspecto físico, pH, tamaño y número de partículas (cuando corresponda), actividad total y/o concentración de actividad del preparado y pureza radioquímica.

Una vez que el radiofármaco ha sido preparado, debe medirse la actividad total y/o concentración de actividad y rotularlo adecuadamente. Este control es de primordial importancia ya que la medida de la actividad representa la dosis que será administrada al paciente.

Sin embargo, el control de la dosis exacta de radiofármaco a administrar debe ser efectuado en la jeringa ya que ha sido demostrado que en ciertos casos, por ejemplo con el ^{99m}Tc -azufre coloidal, el preparado se puede adsorber a las paredes de vidrio del frasco, ocasionando que la toma (en volumen), no posea la fracción esperada de radiactividad. Además, Mc Donald y col. (J.Nucl.Med., 12:480, 1971) han indicado que a menos que la jeringa sea enjuagada con sangre del paciente al inyectar, porcentajes que varían entre 3.3% y 38.6% de la dosis de ^{99m}Tc -azufre coloidal, permanecen adsorbidos a la misma. Por lo tanto, el control de la dosis de un radiofármaco no culmina con su dispensación ya que su valor correcto surge de la diferencia de radiactividad medida antes y luego de la administración.

El control del pH del preparado está directamente relacionado con la estabilidad del producto y con su comportamiento biológico. Constituye un control muy estricto cuando el radiofármaco se administrará por vía intrarraquídea.

Si se trata de macroagregados y microesferas, se recomienda corroborar que la preparación final reúne las exigencias establecidas por las farmacopeas en cuanto a número y tamaño de las partículas. Utilizando un microscopio óptico y una cámara cuenta glóbulos se puede efectuar el control en forma sencilla y muy rápida.

En las farmacopeas se establece la pureza radioquímica exigida a cada radiofármaco en particular. Es fundamental el cumplimiento estricto de dichos límites ya que, es una propiedad del radiofármaco que determinará su comportamiento biológico y por lo tanto la validez del diagnóstico. Porcentajes incrementados de impurezas podrán conducir a un diagnóstico erróneo o a una mala calidad de imagen y a una dosis innecesaria al paciente.

Su determinación se efectúa principalmente por radiocromatografía. Son muchos los sistemas cromatográficos descritos en la literatura para el control de radiofármacos de ^{99m}Tc . Sin embargo, un gran porcentaje de ellos únicamente detectan $^{99m}\text{TcO}_4^-$, (^{99m}Tc -libre), sin considerar otras especies radiactivas factibles de estar presentes. A pesar de su importancia ya que su detección es indicativa de que el procedimiento de reducción no fue correcto, obteniéndose un radiofármaco que presenta actividad incrementada en "pool" sanguíneo y captación en tiroides y estómago, ello equivale a asumir que el ^{99m}Tc -pertenecniato es la única impureza posible o que reviste interés de ser determinada. Sin embargo, en la mayoría de los casos no es así, particularmente en los radiofármacos en los que se utilizó ión estannoso como agente reductor.

El Sn(II) se hidroliza fácilmente pudiéndose formar un precipitado con el que coprecipita el ^{99m}Tc formado un co-coloide que se localizará en órganos con células del sistema retículo endotelial.

Los métodos de control de elección serán por tanto, aquellos que diferencien ambos tipos de impurezas. La naturaleza química exacta del ^{99m}Tc -reducido hidrolizado es incierta, pero se comporta como una especie que no migra en sistemas cromatográficos y electroforéticos convencionales.

La cromatografía en papel y en capa fina instantánea (ITLC), son los procedimientos más frecuentemente utilizados en radiofarmacia para determinar la pureza radioquímica. En especial el ITLC que se caracteriza por su rapidéz de corrida.

En general, para radiofármacos solubles en agua, los sistemas más difundidos son los que emplean solventes como acetona, metiletilcetona (MEC) o metanol para separar pertenecniato libre y solución de NaCl 0.9% para el tecnecio reducido no complejado. Debido a que el complejo de ^{99m}Tc quedará siempre asociado a una de las dos impurezas presentes, su determinación se debe efectuar en forma indirecta mediante el desarrollo de dos corridas por separado.

Una correcta elección del sistema cromatográfico es crítico para asegurar eficiencia y reproducibilidad en la determinación. Por ejemplo, el sistema empleado debe ofrecer valores de Rf bien apartados para las especies a detectar, de manera que, corridas de unos pocos centímetros aseguran una buena resolución.

Se ha encontrado además que, para ciertos radiofármacos como el ^{99m}Tc -glucoheptonato, el empleo de MEC como solvente de corrida es preferible a la acetona para determinar la presencia de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ya que esta última conduce a porcentajes mayores y erráticos de ^{99m}Tc -libre. El problema se presenta cuando el radiofármaco es altamente hidrofílico ya que la acetona posee una constante dieléctrica y un contenido en agua mayor que la MEC.

Son muchos los factores que pueden dar lugar a falsos resultados, debiéndose considerar fundamentalmente la posible oxidación del radiofármaco por el oxígeno atmosférico durante el procedimiento analítico, así como posible interacción con el soporte. Algunos autores indican que la mala definición de ciertos sistemas puede deberse a reacciones entre el radiofármaco e impurezas del papel, probablemente cationes tales como metales alcalinos, calcio, magnesio e hierro.

Por ejemplo, análisis de ^{99m}Tc -MDP en ITLC ha evidenciado que si se seca la gota de la muestra aplicada sobre el soporte, aumenta el porcentaje de actividad retenido en el origen en función del tiempo de secado. Dicha actividad que se interpreta como ^{99m}Tc -reducido hidrolizado, en realidad correspondería a una unión inespecífica al soporte.

Problemas similares se presentan también cuando se desarrolla el control de la pureza radioquímica por cromatografía de filtración en gel. Esta técnica fue empleada inicialmente para el control de la seralbúmina humana marcada con ^{99m}Tc y posteriormente se extendió al control de otros radiofármacos de ^{99m}Tc . Sin embargo, con gran variedad de complejos se obtienen resultados erróneos por producirse reacciones de intercambio del radionucleido con el soporte de la columna. Ello ocurre principalmente cuando se trata de agentes quelatizantes débiles, por ejemplo: ^{99m}Tc -glucoheptonato, ^{99m}Tc -manitol, etc., sugiriendo la presencia de formas reducidas, no unidas, del ^{99m}Tc , cuando en realidad es el resultado de un artificio de la técnica.

Se ha visto que el empleo del método de determinación de la radiactividad en la columna (column-scanning) en lugar del estudio de las fracciones eluidas, junto con la utilización de minicolumnas, así como geles de poliacrilamida (Bio-Gel), en lugar de geles de dextrano (Sephadex), disminuye considerablemente este problema.

La cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) ha demostrado ser una técnica que ofrece grandes ventajas en el análisis de moléculas marcadas por su alta resolución y presentar menores artificios de técnica respecto a otros sistemas separativos. Sin embargo, no se justifica como técnica a ser empleada en la rutina diaria de radiofarmacia hospitalaria.

Constituye una técnica costosa para su uso rutinario, estando por lo general fuera del alcance para muchos grupos de Radiofarmacia. Su mayor utilidad es en el diseño e investigación de nuevos radiofármacos, donde constituye una herramienta imprescindible de análisis ya que, por su elevada resolución, brinda información que no se obtiene con otras técnicas de separación. Por ejemplo, mediante su empleo se ha podido detectar la existencia de múltiples componentes en agentes óseos como el ^{99m}Tc -MDP y el ^{99m}Tc -EHPD, la presencia de cinco impurezas en el preparado de ^{99m}Tc -MAG₃, los productos de hidrólisis del ^{99m}Tc -CPI, etc.

Además, puede ser considerado como un método de referencia cuando se evalúan nuevos sistemas para determinación de la pureza radioquímica.

La radioelectroforesis es otro método fisicoquímico de separación que también puede utilizarse en el control de la pureza radioquímica de los radiofármacos. Sin embargo, es una técnica que no ha ganado mucha popularidad en el control de rutina a nivel hospitalario. Ello se atribuye fundamentalmente a que la electroforesis sobre papel no proporciona reproducibilidad en las separaciones, siendo altamente dependiente de la técnica y procedimiento seguidos.

Además, el papel no constituye un medio ideal como soporte debido a que puede interactuar con las especies radiactivas resultando separaciones con baja resolución. Contribuyen a ello también, fenómenos como la difusión y electroósmosis que tiene lugar durante la corrida.

La cromatografía sobre papel y capa fina, especialmente capa fina instantánea (ITLC), son métodos mucho más convenientes para su uso en rutina hospitalaria, por su reproducibilidad, resolución, rapidez y mayor simplicidad en la manipulación. A pesar de ello, la radioelectroforesis continúa siendo una herramienta muy importante en la investigación en radiofarmacia ya que proporciona información sobre la carga neta del complejo de ^{99m}Tc y aún puede utilizarse para determinar el número de ligandos unidos al átomo de Tc.

Frente a la pregunta de cuál es el valor real que implica la determinación de la pureza radioquímica utilizando estos métodos fisicoquímicos de control, se concluye que, en caso de obtenerse bajos rendimientos de marcación, se evita la administración de un producto inadecuado al paciente. Si eventualmente el resultado se obtiene con posterioridad a su utilización (metodología incorrecta), podrá ayudar a la interpretación del estudio clínico, particularmente si se observó una localización no esperada con ese radiofármaco.

En ocasiones, el control sugiere un marcado eficiente pero resulta que en su utilización el radiofármaco responde con un comportamiento biológico inadecuado, no atribuible al estado del paciente sino a la preparación en sí misma. La causa puede radicar en el método de control utilizado y/o en errores introducidos durante su realización, así como propiedades de la molécula marcada que varían con el tiempo.

Respecto a este último factor, es importante respetar las indicaciones del fabricante respecto al tiempo post-marcado durante el cual el radiofármaco puede ser utilizado. La estabilidad "in vitro" varía mucho de un radiofármaco a otro, delimitando su vida útil, la cual puede ser tan corta como 30 minutos en el caso del ^{99m}Tc -d,l-HMPAO, 1 hora como en el caso del ^{99m}Tc -MAG₃ o mayor a 6 horas como en la mayoría de los radiofármacos.

En el caso de los juegos de reactivos preparados en la clínica, el Radiofarmacéutico responsable deberá determinar la estabilidad del radiofármaco obtenido ya que depende de las características de fabricación y marcación propias.

Otro aspecto a considerar cuando se trata de juegos de reactivos preparados en el hospital es que los métodos analíticos de control no necesariamente garantizan un radiofármaco eficiente. Por tal motivo, antes de liberar una nueva partida de "kits" debe ser controlada por estudios de distribución biológica en animales de laboratorio. El control debe efectuarse en el modelo animal apropiado (rata, ratón, cobayo, conejo) según el radiofármaco y en el tiempo recomendado para su estudio.

Se pueden utilizar técnicas no invasivas (obtención de imágenes en gamma-cámara) o invasivas (sacrificando el animal y determinando la actividad concentrada en los órganos y tejidos de interés).

El resultado debe corroborar determinado comportamiento del radiofármaco para que la partida de "kits" sea liberada. Por ejemplo, el porcentaje de dosis determinado en el órgano "blanco" u órgano para el cual es específico el radiofármaco, no debe ser inferior a el valor especificado en las farmacopeas o manuales de control de radiofarmacos. Al mismo tiempo se deben cumplir otros requisitos tales como, el porcentaje de dosis en órganos indicativos de la presencia de impurezas radioquímicas no debe superar determinado nivel; siendo el ^{99m}Tc -pertechnetato y ^{99m}Tc -reducido hidrolizado las impurezas más comunmente encontradas, es importante evaluar la actividad acumulada en tiroides y estómago, para la primera especie, y en órganos con células del sistema retículo endotelial, para la segunda.

A pesar de que los precursores, tanto inactivos como radiactivos, vengan garantizados por su proveedor o que, en el caso de "kits" de producción propia, hayan verificado todos los controles de calidad y que además, el radiofarmacéutico responsable haya corroborado la compatibilidad de ambos precursores por la obtención de radiofarmacos de características acordes con las especificaciones, pueden surgir inconvenientes por lo general imprevisibles.

Ejemplos de este tipo abundan en la bibliografía. La adsorción del radiofármaco a las paredes del recipiente que lo contiene no solo es un problema observado con el ^{99m}Tc -azufre coloidal como se mencionó anteriormente, también ocurre con el ^{99m}Tc -DMSA (Millar A.M y col.- British Journal of Radiology, 57: 740, 1984).

La utilización de determinado tipo de jeringas en la preparación de ^{99m}Tc -coloide de estaño, puede conducir a la obtención de un radiofármaco que exhibe actividad en el sistema renal (Slater D.M. y col.- Lancet ii, 1431, 1983), mientras que la agitación durante su traslado puede ocasionar un incremento en el tamaño de las partículas del coloide, (Hilitch T.E. y col.- Nucl. Med. Communications, 7: 845, 1986).

La contaminación inadvertida del preparado de ^{99m}Tc -DMSA con la solución utilizada para desinfectar el tapón previamente a su perforación por la aguja, puede ocasionar la formación de un coloide que proporcionará imagen de hígado, con todos los inconvenientes que ello significa en la evaluación renal, (Murrey T. y col.- Nucl. Med. Communications, 7: 505, 1986).

No sería lógico pensar que el fabricante de juegos de reactivos vaya a investigar anticipadamente, la infinidad de parámetros que pueden estar ocasionando alteraciones en el radiofármaco cuando se prepare a nivel de las diferentes radiofarmacias de hospital. Ello sería una tarea prácticamente imposible de realizar ya que las combinaciones posibles son infinitas considerando: generadores de $^{99m}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, jeringas, agujas, frascos, tapones, soluciones desinfectantes, etc.

Por lo tanto resulta imprescindible que cada Radiofarmacia Hospitalaria instaure su propio programa de Control de Calidad que le proporcione la confianza de que los materiales y los procedimientos empleados le conducirán a la obtención de un radiofármaco que satisfaga todos los requisitos de calidad establecidos para su empleo en humanos.