

JESÚS MALLOL

MANUAL de RADIOFARMACIA

Segunda edición

JESÚS MALLOL

Doctor en Farmacia

Especialista en Radiofarmacia y en Farmacia Industrial

Academia Iberoamericana de Farmacia

MANUAL DE RADIOFARMACIA

Segunda edición



Madrid • Buenos Aires • México • Bogotá

ÍNDICE

PREFACIO XIX
PRÓLOGO XXI

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES I

1.1. PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS Y RADIOFÁRMACOS 1

1.2. UTILIZACIÓN CLÍNICA DE LOS RADIOFÁRMACOS 2

 1.2.1. Exploraciones diagnósticas por la imagen 2

 1.2.2. Exploraciones diagnósticas sin imagen 2

 1.2.3. Radioterapia metabólica 2

1.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS RADIOFÁRMACOS 2

 1.3.1. Inercia metabólica 3

 1.3.2. Afinidad por el órgano diana 3

 1.3.3. Vida media efectiva corta 4

 1.3.4. Disponibilidad 4

 1.3.5. Emisión radiactiva adecuada 4

1.4. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS RADIOFÁRMACOS 5

 1.4.1. Fagocitosis y bloqueo capilar 5

 1.4.2. Secuestro celular 6

 1.4.3. Cambio iónico 6

 1.4.4. Simple difusión 6

 1.4.5. Integración bioquímica o farmacológica 6

 1.4.6. Analogía estructural 7

 1.4.7. Proceso activo 7

1.5. CONSERVACIÓN Y DEGRADACIÓN DE RADIOFÁRMACOS 7

BIBLIOGRAFÍA 8

CAPÍTULO 2. PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS.

GENERADORES 9

2.1. INTRODUCCIÓN 9

2.2. PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS EN REACTOR NUCLEAR 9

 2.2.1. Activación neutrónica 10

 2.2.2. Reacción de fisión 10

2.3. CICLOTRÓN 10

2.4. DIANAS 12

2.5. FUNDAMENTOS DEL GENERADOR DE RADIONÚCLIDOS 12

2.6. GENERADORES DE RADIONÚCLIDOS 13

 2.6.1. Generador de $^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$ 13

 2.6.2. Generador de $^{87}\text{Y}/^{87\text{m}}\text{Sr}$ 13

2.7. GENERADORES UTILIZADOS EN RADIOFARMACIA	14
2.7.1. Generador de molibdeno/tecnecio [⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc]	14
2.7.2. Generador de germanio/galio [⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga]	16
2.7.3. Generador de rubidio/kriptón [⁸¹ Rb/ ^{81m} Kr].....	17
2.7.4. Generador de estroncio/rubidio [⁸² Sr/ ⁸² Rb].....	18
2.8. CONTROL DE CALIDAD DEL GENERADOR DE MOLIBDENO/ TECNECIO [⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc].....	18
2.8.1. Control fisicoquímico	18
2.8.2. Aspectos radiológicos.....	19
2.8.3. Control biológico	21
BIBLIOGRAFÍA	22
CAPÍTULO 3. SÍNTESIS DE MOLÉCULAS MARCADAS.....	25
3.1. COMPUESTOS RADIATIVOS DE USO <i>IN VIVO</i> E <i>IN VITRO</i>	25
3.2. TÉCNICAS DE MARCAJE	26
3.2.1. Síntesis <i>in vitro</i>	26
3.2.2. Síntesis <i>in vivo</i>	26
3.3. DEGRADACIÓN Y CONSERVACIÓN DE MOLÉCULAS MARCADAS	26
3.4. MARCAJE DE MOLÉCULAS CON RADIOYODO	27
3.4.1. Isótopos de radioyodo utilizados	27
3.4.2. Reacciones de marcaje con radioyodo	28
3.5. MÉTODOS DE PURIFICACIÓN TRAS EL MARCAJE	29
3.6. DEGRADACIÓN Y CONSERVACIÓN DE MOLÉCULAS RADIOYODADAS	30
3.7. MARCAJE DE MOLÉCULAS CON TECNECIO. PROPIEDADES GENERALES DEL ^{99m} Tc	30
3.7.1. Características físicas.....	31
3.7.2. Disponibilidad.....	31
3.7.3. Flexibilidad química	31
3.8. PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS TECNECIADOS.....	32
3.8.1. Indicaciones generales para el marcaje con tecnecio [^{99m} Tc].....	32
3.8.2. Equipos reactivos	33
3.8.3. Pertecneciato [^{99m} Tc] de sodio	34
3.8.4. Incubación	35
3.8.5. Reacción de marcaje.....	36
3.8.6. Control de calidad.....	37
3.8.7. Dispensación	38
3.9. MARCAJE CON RADIONÚCLIDOS METÁLICOS: INDIO [¹¹¹ In], ITRIO [⁹⁰ Y], GALIO [⁶⁸ Ga].....	38
BIBLIOGRAFÍA	39

CAPÍTULO 4. CONTROL DE CALIDAD DE RADIOFÁRMACOS	41
4.1. FORMAS FARMACÉUTICAS.....	41
4.2. CONTROLES FÍSICOQUÍMICOS.....	42
4.2.1. Estado físico del radiofármaco	42
4.2.2. Tamaño y número de partículas.....	42
4.2.3. pH.....	43
4.2.4. Tonicidad de las preparaciones inyectables.....	44
4.3. CONTROLES RADIOLÓGICOS.....	44
4.3.1. Concentración radiactiva	44
4.3.2. Pureza radionucleídica	44
4.3.3. Pureza radioquímica.....	46
4.3.4. Actividad específica	49
4.4. CONTROLES BIOLÓGICOS	50
4.4.1. Esterilidad	50
4.4.2. Endotoxinas bacterianas.....	51
4.4.3. Toxicidad.....	52
4.4.4. Ensayo de biodistribución	52
4.5. CONTROLES DE CALIDAD INDUSTRIAL Y HOSPITALARIO	53
4.6. PUREZA RADIOQUÍMICA DE RADIOFÁRMACOS TECNECIADOS	53
BIBLIOGRAFÍA	55
CAPÍTULO 5. RADIOFARMACIA INDUSTRIAL Y HOSPITALARIA.....	57
5.1. INTRODUCCIÓN	57
5.2. REFERENCIAS OFICIALES EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS RADIOFARMACÉUTICOS.....	57
5.2.1. Normas de Correcta Fabricación (NCF o GMP).....	58
5.2.2. Farmacopea Europea	59
5.3. FABRICACIÓN INDUSTRIAL DE MEDICAMENTOS RADIOFARMACÉUTICOS	60
5.3.1. Fabricación de productos radiofarmacéuticos radiactivos	61
5.3.2. Fabricación de equipos reactivos	67
5.4. REGISTRO FARMACÉUTICO DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS: DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN (CTD).....	69
5.5. REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA EL REGISTRO DE LOS PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS.....	71
5.5.1. Registro de radiofármacos listos para su uso	71
5.5.2. Registro de generadores de radionúclidos.....	75
5.5.3. Registro de radionúclidos precursores para marcaje radiactivo.....	76
5.5.4. Registro de equipos reactivos	76

5.6. RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE UN MEDICAMENTO	77
5.7. MODIFICACIONES EN UN MEDICAMENTO AUTORIZADO	79
5.8. DESARROLLO DE UN NUEVO RADIOFÁRMACO	80
5.8.1. Desarrollo químico y farmacéutico.....	80
5.8.2. Pruebas toxicológicas y farmacológicas	81
5.8.3. Ensayos clínicos	81
5.9. RADIOFARMACIA HOSPITALARIA.....	83
5.9.1. Unidades de Radiofarmacia.....	83
5.9.2. Elementos de la Unidad de Radiofarmacia.....	84
5.9.2.1. Personal	84
5.9.2.2. Locales y equipos.....	85
5.9.2.3. Zona de almacenamiento.....	85
5.9.2.4. Zonas de preparación y control de radiofármacos.....	86
5.9.3. Sistema de garantía de calidad.....	87
5.9.4. Radiofarmacia centralizada.....	87
BIBLIOGRAFÍA	88

CAPÍTULO 6. RADIOFÁRMACOS YODADOS..... 91

6.1. ISÓTOPOS DE YODO	91
6.2. YODURO [¹³¹ I, ¹²⁵ I, ¹²³ I] DE SODIO	92
6.2.1. Preparaciones de yoduro [¹²³ I].....	93
6.2.2. Preparaciones de yoduro [¹³¹ I].....	94
6.3. ALBÚMINA SÉRICA YODADA (SERALB).....	96
6.4. ORTO YODOHIPURATO [¹²³ I] DE SODIO	98
6.5. IOBENGUANO O METAYODOBENCILGUANIDINA (MIBG- ¹²³ I, MIBG- ¹³¹ I)	100
6.6. NORIODOCOLESTEROL [¹³¹ I]	102
6.7. IOFLUPANO [¹²³ I]	104
BIBLIOGRAFÍA	105

CAPÍTULO 7. RADIOFÁRMACOS TECNECIADOS..... 107

7.1. PERTECNECIATO [^{99m} TcO ₄ ⁻] DE SODIO.....	107
7.2. ALBÚMINA SÉRICA HUMANA (HSA- ^{99m} Tc)	109
7.3. RADIOFÁRMACOS PARTICULADOS DE ALBÚMINA: MACROAGREGADOS (MAA- ^{99m} Tc) Y MICROESFERAS (MEA- ^{99m} Tc)	110
7.3.1. Macroagregados de albúmina o macrosalb (MAA- ^{99m} Tc)	111
7.3.2. Microesferas de albúmina (MEA- ^{99m} Tc).....	112
7.4. RADIOFÁRMACOS COLOIDALES TECNECIADOS	115
7.4.1. Fitato de tecnecio [^{99m} Tc]	115
7.4.2. Coloides inorgánicos: sulfuro de renio coloidal y tecnecio [^{99m} Tc]....	116
7.4.3. Fluoruro de estaño coloidal y tecnecio [^{99m} Tc]	117
7.4.4. Nanocoloides de albúmina humana y tecnecio [^{99m} Tc].....	117

7.5. SUCCÍMERO DE TECNECIO (DMSA- ^{99m} Tc)	118
7.6. DERIVADOS DEL ÁCIDO IMINODIACÉTICO (IDA)	119
7.7. PENTETATO DE TECNECIO (DTPA- ^{99m} Tc).....	120
7.8. DERIVADOS DEL ÁCIDO FOSFÓRICO	122
7.8.1. Derivados de difosfonato	122
7.8.2. Pirofosfato (PYP).....	124
7.9. OTROS RADIOFÁRMACOS TECNECIADOS	124
7.9.1. Sestamibi (metoxi-isobutil-isonitrilo o MIBI).....	125
7.9.2. Tetrofosmin (Myoview [®]).....	127
7.9.3. Mertiatida (mercapto-acetil-triglicina o MAG-3).....	128
7.9.4. Exametazima (Ceretek [®])	129
7.9.5. Bicisato (Neurolite [®]).....	131
7.9.6. Octreótida (Tektrotyd [®]).....	132
7.9.7. Tilmanocept (Lymphoseek [®])	133
7.9.8. Besilosemab (Scintimun [®])	135
7.9.9. Crisol de grafito (Pulmotec [®]).....	136
BIBLIOGRAFÍA	137

CAPÍTULO 8. OTROS RADIOFÁRMACOS DE USO

DIAGNÓSTICO	139
8.1. RADIOFÁRMACOS DE INDIO [¹¹¹ In].....	139
8.1.1. Pentetato de indio [¹¹¹ In] (¹¹¹ In-DTPA).....	139
8.1.2. Pentetreótida de indio [¹¹¹ In] (Octreoscan [®]).....	140
8.1.3. Cloruro de indio [¹¹¹ In].....	141
8.1.4. Oxinato de indio [¹¹¹ In] (¹¹¹ In-oxina)	142
8.2. RADIOFÁRMACOS DE SELENIO [⁷⁵ Se]	143
8.2.1. Ácido tauroselcólico [⁷⁵ Se] (SeHCAT)	143
8.3. CITRATO DE GALIO [⁶⁷ Ga]	144
8.4. CLORURO DE TALIO [²⁰¹ Tl].....	145
8.5. CÁPSULAS DE CIANOCOBALAMINA (Vit B ₁₂ [⁵⁸ Co/ ⁵⁷ Co]-jugo gástrico)	147
8.6. CROMATO [⁵¹ Cr] DE SODIO	147
8.7. GASES RADIATIVOS.....	148
8.7.1. Xenon [¹³³ Xe]	148
8.7.2. Kriptón [^{81m} Kr].....	148
8.8. ANTICUERPOS MONOCLONALES	149
8.9. CÉLULAS SANGUÍNEAS MARCADAS	149
8.9.1. Eritrocitos marcados.....	150
8.9.2. Leucocitos marcados.....	152
8.9.3. Plaquetas marcadas	153
BIBLIOGRAFÍA	154

CAPÍTULO 9. RADIOFÁRMACOS EMISORES DE POSITRONES..... 155

9.1. RADIOFÁRMACOS DE FLÚOR [¹⁸ F].....	157
9.1.1. Fludesoxiglucosa [¹⁸ F] o FDG.....	157
9.1.2. Fluorocolina [¹⁸ F].....	159
9.1.3. Fluciclovina [¹⁸ F] (Axumin®).....	159
9.1.4. Florbetaben [¹⁸ F] (Neuraceq®) / Florbetapir [¹⁸ F] (Amyvid®).....	160
9.1.5. Flumetamol [¹⁸ F] (Vizamyl®).....	161
9.1.6. Fluorodopa [¹⁸ F].....	162
9.1.7. Piflufolastato [¹⁸ F] (Pylclari®).....	163
9.1.8. Fluoruro de sodio [¹⁸ F] (CISNAF®).....	164
9.2. OTROS RADIOFÁRMACOS EMISORES DE POSITRONES.....	164
9.2.1. Edotreotida (SomaKit TOC®).....	164
9.2.2. Gozetotida (Locametz®).....	166
9.2.3. Cloruro de rubidio [⁸² Rb] (Ruby-Fill®).....	167
9.2.4. Radiofármacos de cobre [⁶⁴ Cu].....	167
BIBLIOGRAFÍA.....	168

CAPÍTULO 10. RADIOFÁRMACOS DE USO TERAPÉUTICO 169

10.1. RADIOFÁRMACOS CON YODO [¹³¹ I].....	169
10.1.1. Yoduro [¹³¹ I] de sodio.....	169
10.1.2. Iobengvano [¹³¹ I] de uso terapéutico.....	170
10.2. RADIOFÁRMACOS ANALGÉSICOS.....	170
10.2.1. Samario [¹⁵³ Sm] lexidronam (Quadramet®).....	170
10.2.2. Cloruro de estroncio [⁸⁹ Sr] (Metastron®).....	171
10.3. RADIOFÁRMACOS DE TRATAMIENTO ARTICULAR.....	172
10.3.1. Citrato de itrio [⁹⁰ Y] coloidal.....	172
10.3.2. Citrato de erbio [¹⁶⁹ Er] coloidal.....	172
10.3.3. Sulfuro de renio [¹⁸⁶ Re] coloidal.....	173
10.4. RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON LUTECIO [¹⁷⁷ Lu].....	173
10.4.1. Oxodotreótida [¹⁷⁷ Lu] (Lutathera®).....	174
10.4.2. Vipivotida [¹⁷⁷ Lu] (Pluvicto®).....	175
10.5. RADIOFÁRMACOS PARA INMUNORRADIOTERAPIA.....	175
10.5.1. Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) / Itrio [⁹⁰ Y] (Yttriga®).....	175
10.6. RADIOFÁRMACOS EMISORES α.....	176
10.6.1. Dicloruro de radio [²²³ Ra] (Xofigo®).....	177
10.6.2. Otros radiofármacos emisores α.....	177
BIBLIOGRAFÍA.....	178

CAPÍTULO 11. UTILIZACIÓN CLÍNICA DE LOS

RADIOFÁRMACOS 179

11.1. EXPLORACIONES GAMMAGRÁFICAS: GENERALIDADES.....	179
11.2. INSTRUMENTACIÓN EN LAS EXPLORACIONES GAMMAGRÁFICAS.....	180

11.2.1. Gammógrafo lineal o de barrido	180
11.2.2. Gammacámara o cámara de Anger	181
11.2.3. Cámara de positrones	182
11.3. EXPLORACIONES DE HÍGADO Y BAZO	183
11.3.1. Exploraciones hepatobiliares	183
11.3.2. Exploraciones hepatoesplénicas.....	184
11.3.3. Exploraciones esplénicas.....	184
11.4. EXPLORACIONES DEL SISTEMA URINARIO.....	185
11.5. EXPLORACIONES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	186
11.5.1. Estudios de perfusión miocárdica	186
11.5.2. Función ventricular.....	187
11.5.3. Detección de cortocircuitos cardíacos (<i>shunt</i>)	187
11.5.4. Angiogammagrafía	187
11.6. EXPLORACIONES PULMONARES	188
11.6.1. Ventilación pulmonar.....	188
11.6.2. Perfusión pulmonar	189
11.7. EXPLORACIONES TIROIDEAS	190
11.8. EXPLORACIONES ÓSEAS Y DE MÉDULA ÓSEA	190
11.8.1. Exploraciones óseas	191
11.8.2. Exploraciones de medula ósea.....	192
11.9. EXPLORACIONES DE PROCESOS INFLAMATORIOS Y TUMORALES.....	192
11.10. EXPLORACIONES DEL APARATO DIGESTIVO	193
11.10.1. Glándulas salivares.....	193
11.10.2. Tránsito esofágico y estómago	194
11.10.3. Mucosa gástrica ectópica (divertículo de Meckel).....	194
11.11. GLÁNDULAS ADRENALES	194
11.12. EXPLORACIONES CEREBRALES	195
11.13. OTRAS EXPLORACIONES	196
11.13.1. Sistema linfático	196
11.13.2. Exploración lacrimal.....	196
11.13.3. Cisternografía.....	196
11.14. EXPLORACIONES NO GAMMAGRÁFICAS CON RADIOFÁRMACOS	197
11.14.1. Captación y descarga tiroidea	197
11.14.2 Absorción de vitamina B ₁₂ (Test de Schilling)	198
11.14.3 Rinorrea y otorrea.....	198
11.14.4 Renograma	199
11.15. HEMATOLOGÍA NUCLEAR	199
11.15.1. Volumen plasmático	199
11.15.2. Masa eritrocitaria.....	200
11.15.3. Vida media eritrocitaria.....	200
11.16. RADIOTERAPIA METABÓLICA POR RADIOFÁRMACOS	201

11.16.1. Tratamiento de patologías tiroideas	202
11.16.2. Tratamiento intraarticular	203
11.16.3. Tratamiento paliativo del dolor en metástasis óseas.....	204
11.16.4. Tratamiento de tumores adrenérgicos.....	204
11.16.5. Otros tumores tratados con lutecio [¹⁷⁷ Lu]	205
11.16.6. Inmunorradioterapia	205
11.17. REACCIONES ADVERSAS A LOS RADIOFÁRMACOS	205
11.17.1. Causalidad de una reacción adversa a un radiofármaco	207
11.17.2. Interacciones de radiofármacos con otros medicamentos.....	208
11.17.3. Contraindicaciones y precauciones especiales en el uso de radiofármacos	209
BIBLIOGRAFÍA	211

CAPÍTULO 12. ASPECTOS LEGALES DE LOS RADIOFÁRMACOS ...213

12.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS RADIOFÁRMACOS	213
12.2. LOS RADIOFÁRMACOS COMO MEDICAMENTOS.....	215
12.3. ASPECTOS REGULADOS DE LOS MEDICAMENTOS RADIOFARMACÉUTICOS	216
12.3.1. Producción industrial.....	216
12.3.2. Ensayos clínicos	217
12.3.3. Registro sanitario	218
12.3.4. Distribución	218
12.3.5. Farmacopea.....	219
12.3.6. Farmacovigilancia	219
12.3.7. Radiofarmacia Hospitalaria.....	220
12.3.8. Otros aspectos	221
12.3.9. Medicamentos en situaciones especiales	221
12.3.10. Disposiciones sobre sustancias radiactivas	222
12.4. PRINCIPALES NORMAS LEGALES QUE REGULAN LOS MEDICAMENTOS RADIOFARMACÉUTICOS Y LAS SUSTANCIAS RADIATIVAS	223
12.4.1. Directivas y Reglamentos comunitarios	223
12.4.2. Leyes generales	224
12.4.3. Reales Decretos	225
12.4.4. Otras disposiciones	225
12.4.5. Normativa sobre sustancias radiactivas	225
BIBLIOGRAFÍA	226

CAPÍTULO 13. TÉCNICAS ANALÍTICAS

RADIOINMUNOLÓGICAS	227
13.1. RADIOINMUNOENSAJO (RIA): DEFINICIÓN Y CONCEPTO.....	227
13.2. ELEMENTOS DEL RIA.....	228
13.2.1. Antígeno “frío”	228

13.2.2. Anticuerpo.....	229
13.2.3. Trazador radiactivo	230
13.2.4. Medios de separación.....	231
13.3. ANÁLISIS INMUNORRADIOMÉTRICO (IRMA)	232
13.4. REALIZACIÓN DEL RADIOINMUNOENSAYO	233
13.5. CONTAJE DE LA RADIOACTIVIDAD	236
13.6. CÁLCULO Y REPRESENTACIÓN DEL RIA	237
13.7. PRUEBAS DE VALIDACIÓN DEL RIA	238
13.7.1. Paralelismo	238
13.7.2. Recuperación.....	239
13.7.3. Correlación.....	239
13.8. PARÁMETROS DE CONTROL DE CALIDAD EN EL RIA	240
BIBLIOGRAFÍA	240

APÉNDICES

A.1. DEFINICIONES Y UNIDADES RADIOLÓGICAS	243
A.1.1. ACTIVIDAD.....	243
A.1.2. EXPOSICIÓN.....	243
A.1.3. DOSIS ABSORBIDA	243
A.1.4. DOSIS EQUIVALENTE	243
A.2. CONVERSIÓN DE DOSIS PEDIÁTRICAS.....	245
A.3. MONOGRAFÍAS DE LA FARMACOEPEA EUROPEA DE PREPARACIONES RADIOFARMACÉUTICAS (11ª edición).....	245
A.4. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS RADIONÚCLIDOS EMPLEADOS EN RADIOFARMACIA.....	248
A.5. FACTOR F PARA EL CÁLCULO DE LA ACTIVIDAD ESPECÍFICA DEL ELUIDO DEL GENERADOR DE TECNECIO [^{99m}Tc].....	249
A.6. GLOSARIO DE TÉRMINOS FARMACÉUTICOS Y DEFINICIONES.....	249
A.7. LISTADOS DE PRODUCTOS RADIOFARMACÉUTICOS DE USO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO AUTORIZADOS EN MAYO DE 2023 (AEMPS).....	251
ÍNDICE ANALÍTICO	255

PREFACIO

Desde que apareció la primera edición de este *Manual de Radiofarmacia*, en 2008, los cambios experimentados en el mundo de los radiofármacos han sido incuestionables y hacían necesaria una profunda revisión del libro.

En estos años transcurridos se ha ido desarrollando la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos, de 2006, sucesora de la Ley del Medicamento de 1990, mediante diferentes reales decretos sectoriales que desarrollaban aspectos concretos de los medicamentos, actualizando las disposiciones legales y derogando los reales decretos vigentes anteriormente. También han aparecido disposiciones legales aprobadas por algunas Comunidades Autónomas, responsables de la Ordenación Farmacéutica en sus respectivos territorios, que afectan directamente a los radiofármacos.

La Agencia Española del Medicamento pasa a ser la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), estructurada como agencia estatal, adscrita a la Secretaría General de Sanidad, ya desvinculada orgánicamente de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

A través de sus actuaciones en las diversas facetas que le competen, la AEMPS ha tenido, tiene, y tendrá, un papel relevante en lo relativo a la adecuación de los radiofármacos a la normativa europea: registro y autorización de medicamentos radiofarmacéuticos, autorización y control de laboratorios radiofarmacéuticos, etc.

En estos años la especialidad de Radiofarmacia ha logrado su plena consolidación, pasando de tener dos años de residencia a tres, y completando el período de formación mediante rotaciones de los residentes no solamente por otras estructuras hospitalarias, sino por plantas industriales de producción de radiofármacos PET.

Por disposición comunitaria, en 1992 se inició el proceso de revisión y registro sanitario de todos los productos radiofarmacéuticos que se estaban utilizando en los países miembros de la Unión Europea, con diversa consideración administrativa, hasta aquel momento. El proceso de registro de esos productos se inició coordinadamente en todos los países, y aunque con distintas velocidades, ese proceso se fue resolviendo en todos los países. En España, el proceso de registro fue anómalo, ya que la autorización de la mayoría de los productos que se solicitaron en 1992 tuvo una demora injustificada que se resolvió con la publicación del Real Decreto 1345/2007, que derogó el Real Decreto 479/1993 y la disposición que permitía la comercialización de los radiofármacos mien-

tras que se tramitaba su registro, y obligó a la AEMPS a terminar el proceso de forma acelerada tras una tramitación de más de quince años.

Actualmente todos los productos radiofarmacéuticos utilizados en España están debidamente autorizados y controlados y, en consecuencia, tienen una Ficha Técnica oficialmente aprobada. Los datos de las monografías descriptivas incluidas en este libro se basan fundamentalmente en estos documentos, además de los Informes de Evaluación cuando están disponibles, y las monografías de la Farmacopea Europea.

Desde la aparición de la primera edición de este Manual algunos radiofármacos han sido retirados por haber quedado obsoletos, y otros muchos han sido aprobados e incorporados al uso clínico. Entre estos últimos llaman la atención la multiplicación de radiofármacos emisores de positrones y la aparición de dos tipos de productos de aplicación terapéutica, los derivados de lutecio [^{177}Lu], y el por ahora único radiofármaco emisor de partículas α_4^{2+} derivado de radio [^{223}Ra]. En otros muchos radiofármacos han cambiado las indicaciones clínicas autorizadas; han desaparecido unas, y se han aprobado otras.

Aunque se ha intentado mantener la estructura del libro en su edición original, en esta segunda edición se ha aumentado hasta cinco los capítulos que recogen las monografías descriptivas de los productos radiofarmacéuticos porque su número actual hacía difícil mantenerlos en uno solo. Además, se han introducido algunos aspectos, de indudable interés, que no estaban previamente recogidos en el libro, como la fabricación industrial o los requisitos del registro sanitario. A pesar de ser unas técnicas que se ven superadas por la evolución técnica, se ha mantenido un capítulo dedicado a las técnicas radioinmunológicas porque aún hay algunos centros que las utilizan.

El *Manual de Radiofarmacia* ha sido una herramienta eficaz en manos de los estudiantes, residentes y especialistas en Radiofarmacia, y ha contribuido de forma significativa en la evolución, desarrollo y consolidación de esta rama de las ciencias farmacéuticas aplicadas a los medicamentos radiactivos. Y eso, a ambos lados del Atlántico, tanto en España como en los países iberoamericanos. Espero que esta segunda edición tenga una utilidad en la línea de su antecesora.

Quiero agradecer a mis compañeros Lola Pérez y Jesús Chesa, ambos destacados especialistas en Radiofarmacia, la desinteresada ayuda que me han prestado aportándome algunos datos que les he pedido, y actuando como cualificados revisores de la obra para que pudiera cumplir el fin pretendido.

DR. J. MALLOL

PRÓLOGO

La Radiofarmacia es la especialidad sanitaria que estudia los aspectos farmacéuticos, químicos, bioquímicos y físicos de los radiofármacos (ORDEN SCO/2733/2007, de 4 de septiembre). Los estudios de especialización y de obtención del título de farmacéutico especialista se regulan por el Real Decreto 2.708/1982 de 15 de octubre, siendo la Radiofarmacia una de las adscritas al Grupo 2º. Hasta 1994 no comienzan a ofertarse plazas (3) en los programas de formación (AG Asuero, Ars Pharmaceutica 1994) de farmacéuticos especialistas FIR. El número asciende a 11 para 2024 (ORDEN SND/990/2023, de 17 de agosto) de las cuales 8 van destinadas a farmacéuticos y 3 a químicos. El programa formativo de la especialidad, al que esta obra le viene como anillo al dedo en su vertiente farmacéutica, puede consultarse en la primera ORDEN de las aludidas.

Como incide el Dr. D. Jesús Mallol Escobar, la Radiofarmacia es la parte de la ciencia farmacéutica dedicada al estudio de los medicamentos radiactivos y ha experimentado un auge sustancial en las dos últimas décadas, consolidándose sin duda como una rama de la Farmacia con personalidad propia. Conozco al autor, Académico de Número de la Iberoamericana de Farmacia desde principios de los años 90, y he podido seguir su trayectoria en el ámbito hospitalario primero e industrial después, lo que acredita su vasta formación y experiencia y el profundo conocimiento acreditado de la materia.

La obra consta de trece capítulos muy bien estructurados en los que bajo el paraguas del rigor, la metodología y la excelencia se pasa revista sistemáticamente a las generalidades, producción de radionúclidos, síntesis de moléculas marcadas, control de calidad de radiofármacos, radiofármacos yodados y tecnecios, otros de uso diagnóstico, radiofármacos emisores de positrones, y al uso terapéutico, utilización clínica y aspectos legales de los radiofármacos finalizando con las técnicas analíticas radioinmunológicas.

La obra va dirigida a un público heterogéneo y amplio (farmacéuticos, médicos, enfermeros, químicos, físicos, biólogos, bioquímicos, ingenieros) y viene a completar un vacío existente en la literatura científica no solo en España, sino en el ámbito iberoamericano de la Farmacia, en el que se han hecho gestiones a través de la COIFFA (Conferencia Iberoamericana de Academias de Farmacia) para su inclusión en el Pensum (Plan de Estudios).

No concibo mejor forma de concluir este prólogo que relatar, en palabras de una joven residente, egresada de la Facultad de Farmacia de la Universidad

de Sevilla, FIR en el Hospital Virgen de Arrixaca de la Región de Murcia, el encuentro *in vivo* con el *Manual de Radiofarmacia* del Dr. Mallol:

“Cuando llegué al Servicio de Radiofarmacia, apenas sabía nada de la especialidad. Sí que conocía por química qué era un radioisótopo y los diferentes tipos de emisión. Lo que no sabía, pero pronto descubriría, fue el mundo que se abría antes mis ojos. Cuando comencé a leer el libro y descubrí todas las posibilidades que tenía, no podía creerlo. Parecía que había estado escondido todo este tiempo, y sin embargo ahora estaba allí, claramente descrito. Pronto empecé a comprender cada uno de los radiofármacos, su preparación y, lo más importante, su función en el diagnóstico clínico en el campo de la Medicina Nuclear. Pero sin duda lo que más me impresionó, fue la capacidad de poder utilizar la energía de la radiación. Cómo algo que siempre ha inspirado un poco de miedo, lo hemos incorporado a nuestro favor en el día a día de la Medicina Nuclear con fines diagnósticos. Ahora que comienzo mi último año de residencia y veo el mismo libro encima de la mesa de nuestra nueva residente, miro atrás y me doy cuenta de todo lo aprendido. Cómo se ha hecho tan sencillo algo tan complejo como el contenido de este libro, y lo bonito que es saber que seguirá pasando de generación en generación.”

Ahora, revisado y actualizado en su 2ª edición, podemos disfrutar de su lectura y estudio.

AGUSTÍN GARCÍA ASUERO
FRSC

Presidente de la Academia Iberoamericana de Farmacia
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS. GENERADORES

2.1. INTRODUCCIÓN

La radiactividad fue descubierta en 1896 por Becquerel en minerales de origen natural, y en 1934 Irene Curie y Frederic Joliot descubrieron la producción de radiactividad artificial. Actualmente la obtención de radionúclidos de forma industrial se ha generalizado; se realiza en los reactores nucleares, o bien bombardeando núcleos atómicos con partículas aceleradas en un ciclotrón o en un acelerador lineal.

Los radionúclidos que se emplean en la preparación de los compuestos radiactivos de uso clínico, tanto *in vivo* como *in vitro*, son de producción artificial.

2.2. PRODUCCIÓN DE RADIONÚCLIDOS EN REACTOR NUCLEAR

En un reactor nuclear se inserta el combustible de material fisiónable (^{235}U , ^{239}Pu) en forma de barras en un bloque, intercalando otras barras de un material apropiado (moderador) para regular el funcionamiento del reactor. En la fisión se rompe un núcleo muy pesado en dos núcleos más pequeños con liberación de neutrones en el proceso, y desprendimiento de energía en forma de calor, que es la que se aprovecha para la obtención de energía eléctrica mediante un circuito intercambiador de calor.

Los neutrones liberados durante el proceso de fisión de un núcleo atómico pueden inducir la escisión de nuevos núcleos atómicos al interactuar con ellos, pudiendo llegarse a la reacción en cadena, base de la bomba atómica. Para evitar esta posibilidad se absorbe el exceso de neutrones liberados en las barras de control del moderador.

Los neutrones que se van a aprovechar para hacerlos interactuar con los núcleos de los átomos de la diana y obtener radionúclidos artificiales son neutrones de baja energía. Los neutrones liberados en la fisión son de alta energía (neutrones rápidos), y se transforman en neutrones poco energéticos (neutrones

térmicos) atenuándolos por medio de agua pesada, berilio o grafito, que se sitúan entre las barras de combustible y actúan como moderadores.

Hay dos reacciones fundamentales en la obtención industrial de radionúclidos artificiales: la reacción de fisión y la activación neutrónica.

2.2.1. Activación neutrónica

La activación neutrónica, llamada también captura de neutrones, consiste en que los núcleos atómicos del núclido diana captan un neutrón térmico y emiten un fotón γ , originando un isótopo del núclido original. La actividad específica del isótopo que se obtiene no es muy elevada por obtenerse simultáneamente otros isótopos del mismo elemento, muy difíciles de separar.

Por captura de neutrones se obtienen $^{98}\text{Mo} \rightarrow ^{99}\text{Mo}$, $^{50}\text{Cr} \rightarrow ^{51}\text{Cr}$ y otros.

2.2.2. Reacción de fisión

Consiste en bombardear un núcleo pesado fisionable para romperlo en dos núcleos más pequeños con liberación de energía y de neutrones. La fisión nuclear puede producirse en un reactor nuclear, aprovechando los neutrones liberados por el combustible, o en un acelerador de partículas, como el ciclotrón, bombardeando la diana con partículas aceleradas dotadas de alta energía.

Los radionúclidos obtenidos por fisión suelen ser de alta actividad específica. Por fisión se pueden obtener ^{131}I , ^{99}Mo , ^{133}Xe , o ^{137}Cs . Tras la reacción es necesario purificar los diferentes radionúclidos obtenidos, separándolos por medios fisicoquímicos.

2.3. CICLOTRÓN

Una partícula con carga eléctrica sometida a un campo eléctrico tiende a moverse en él en base a su polaridad, dependiendo la velocidad de la partícula, entre otros factores, de la diferencia de potencial del campo eléctrico.

El ciclotrón, básicamente, es un aparato en el que las partículas cargadas son aceleradas en el vacío por la acción de un campo electromagnético, siguiendo una trayectoria circular. El campo acelerador se dispone en dos mitades, en forma de D, que van alternando su carga eléctrica para acelerar a las partículas cargadas en el vacío; el cambio de polaridad se realiza por radiofrecuencia, trabajando entre 16 y 25 MHz aproximadamente. En cada giro las partículas aceleradas van ganando energía, hasta que adquieren la suficiente para lanzarlas en forma de haz sobre una diana apropiada. En el ciclotrón se pueden acelerar partículas como protones, deuterones, partículas alfa, etc.

Tras el bombardeo de la diana con partículas aceleradas es necesario separar los diferentes núclidos formados y purificarlos por métodos fisicoquímicos.

En el ciclotrón se obtienen diversos radionúclidos de interés en Radiofarmacia, tales como ^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{111}In , ^{123}I , entre otros, partiendo de dianas específicas que se bombardean con partículas de energía adecuada.

Actualmente hay una serie de radionúclidos de gran interés por ser isótopos de vida ultracorta de elementos básicos para las moléculas orgánicas: ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O . Estos radionúclidos son emisores de positrones, por lo que para realizar estudios diagnósticos *in vivo* con radiofármacos marcados con estos radionúclidos será necesario disponer de una cámara de positrones. El empleo de estos radionúclidos tiene la ventaja de que con ellos se pueden marcar moléculas biológicas sin alterar su comportamiento por no modificar su estructura.

El período de semidesintegración de estos emisores de positrones es muy corto, de minutos, por lo que la vida media efectiva de los radiofármacos marcados con ellos será muy limitada y las dosis de radiación de las exploraciones serán también relativamente pequeñas. Sin embargo, esta característica condiciona la limitada difusión que tienen los radionúclidos de vida ultracorta, porque se necesita una gran coordinación y proximidad física entre el ciclotrón que los produce y la Unidad de Medicina Nuclear que los utiliza. Para paliar este inconveniente se han diseñado pequeños ciclotrones de uso hospitalario que permiten la obtención de los radionúclidos de vida ultracorta en el mismo Centro que los aplicará o en sus inmediaciones; esto supone un elevado coste económico.

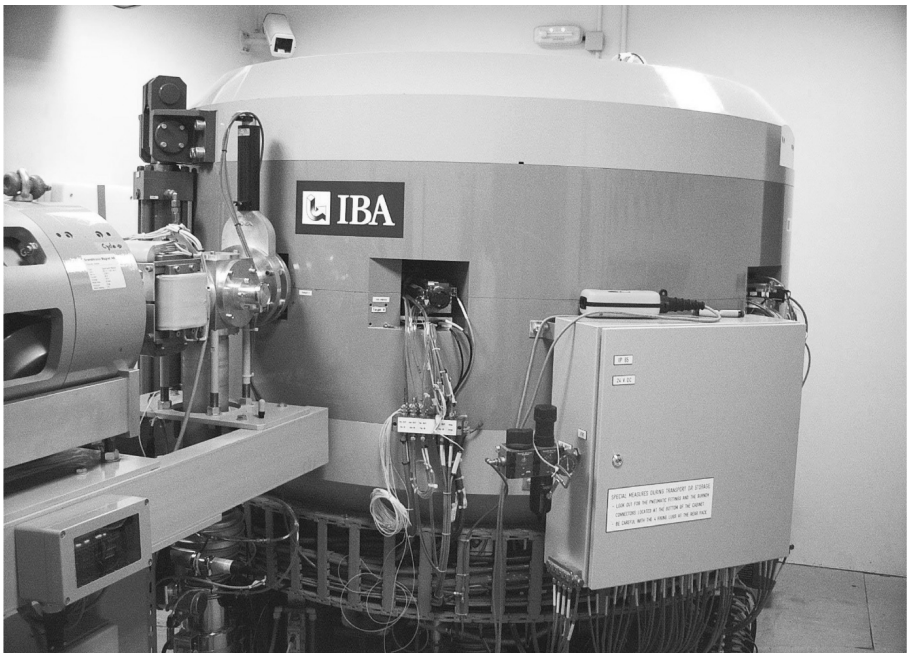


Figura 2.1. Vista exterior de un ciclotrón utilizado para la producción de isótopos emisores de positrones de vida muy corta utilizados en Radiofarmacia(6) .

2.4. DIANAS

La diana o *target* es el material que se va a irradiar, tanto en el ciclotrón como en el reactor nuclear, para modificar sus núcleos atómicos y obtener los radionúclidos que se precisan.

Durante la irradiación la diana puede alcanzar temperaturas de hasta 1.000 °C, que pueden alterar profundamente la propia diana. Por ello las dianas se construyen en forma de láminas muy delgadas, que permitan la dispersión del calor, además de estar refrigeradas convenientemente durante la irradiación, aunque también hay dianas en forma líquida.

Las dianas son, por tanto, láminas muy delgadas del elemento elegido para irradiar, o pequeñas cápsulas de un material apropiado (aluminio, plata, nio-bio, etc.) que contienen el material diana, en la forma química adecuada. El elemento a irradiar debe ser monoisotópico, o al menos estar enriquecido en el isótopo inicial para evitar, en lo posible, reacciones secundarias que originarían radionúclidos contaminantes.

Tras la irradiación la diana se disuelve en un medio apropiado, ácido o alcalino, para iniciar la separación de los diferentes núclidos que se hayan podido formar, recurriendo para ello a métodos fisicoquímicos tales como precipitación, filtración por gel o resina de cambio iónico, cromatografía, destilación o extracción por disolventes.

2.5. FUNDAMENTOS DEL GENERADOR DE RADIONÚCLIDOS

En los últimos años ha aumentado considerablemente el empleo de radiofármacos marcados con radionúclidos de vida muy corta por poder emplearse en exploraciones *in vivo* con una exposición a la radiación muy baja por parte del paciente. Debido a su corto período de semidesintegración, estos radionúclidos no podrían utilizarse en centros sanitarios muy alejados del laboratorio productor, por lo que deben ser obtenidos en el mismo centro usuario o en sus proximidades. Esto puede realizarse mediante el empleo de un ciclotrón hospitalario, como ya se ha indicado, y con la utilización de generadores de radionúclidos.

El generador es un dispositivo que contiene un radionúclido que, en su desintegración radiactiva, origina al radionúclido de semiperíodo corto que se quiere utilizar. Al radionúclido inicial se le denomina “padre”, y el que se origina es el “hijo”.

Para que una pareja de radionúclidos padre/hijo pueda utilizarse en la preparación de un generador, ese par de radionúclidos debe reunir una serie de requisitos:

1. Los dos radionúclidos deben tener un período de semidesintegración muy distinto entre sí. El radionúclido hijo se va a utilizar por su semi-

período corto, pero el padre conviene que tenga un semiperíodo largo que permita la utilización del generador durante el suficiente tiempo. Desde el punto de vista práctico el semiperíodo del radionúclido padre debe ser, al menos, diez veces el del hijo. En el generador se establece un equilibrio transitorio entre el radionúclido padre, el radionúclido hijo y el producto de la desintegración del hijo.

2. La forma química de los radionúclidos padre e hijo en el generador deben tener unas características fisicoquímicas distintas entre sí que permitan separar de una manera eficaz el radionúclido hijo generado, dejando al radionúclido padre en el generador para que continúe generando radionúclido hijo.

2.6. GENERADORES DE RADIONÚCLIDOS

La industria radiofarmacéutica ha podido desarrollar algunos generadores para la obtención de diversos radionúclidos de período de semidesintegración corto que, aunque actualmente no se encuentran autorizados como medicamentos, podrían ser de interés en la preparación de radiofármacos. Los generadores actualmente autorizados, los de tecnecio [^{99m}Tc], galio [^{68}Ga] y kriptón [^{81m}Kr], se describirán con detalle más adelante.

Los principales generadores de este tipo, con un posible interés, son los que se describen a continuación:

2.6.1. Generador de $^{113}\text{Sn}/^{113m}\text{In}$

El estaño [^{113}Sn] tiene un período de semidesintegración de 117 días y decae por captura electrónica; el indio [^{113m}In] tiene un semiperíodo de 100 minutos y decae por transición isomérica con una emisión de 393 keV.

El radionúclido padre va adsorbido como ion estánnico sobre una columna de óxido de zirconio. El radionúclido hijo se separa por elución con una solución de HCl 0,05 N.

2.6.2. Generador de $^{87}\text{Y}/^{87m}\text{Sr}$

El itrio [^{87}Y] tiene un semiperíodo de 80 horas, mientras que el del estroncio [^{87m}Sr] es de 2,8 horas. La columna del generador es de resina de cambio iónico, y sobre ella se adsorbe el radionúclido padre como cloruro de itrio [^{87}Y]. El ^{87m}Sr se eluye con una solución de bicarbonato, neutralizando posteriormente el eluido y eliminando el exceso de bicarbonato por calentamiento.

El ^{87m}Sr decae por transición isomérica, con un fotopico de 388 keV, y podría ser empleado para realizar exploraciones óseas.

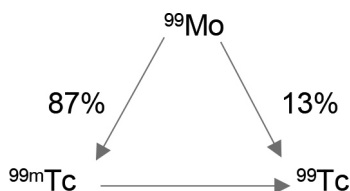
Otros generadores de cierto interés son los de $^{195m}\text{Hg}/^{195m}\text{Au}$, $^{191}\text{Os}/^{191m}\text{Ir}$, etc.

2.7. GENERADORES UTILIZADOS EN RADIOFARMACIA

De todos los generadores posibles de desarrollar y que pueden tener interés por su aplicación en Radiofarmacia, de los que algunos han estado previamente comercializados, actualmente solo hay tres que estén autorizados y comercializados en los países europeos: el generador de tecnecio [^{99m}Tc], el de galio [^{68}Ga] y el de kriptón [^{81m}Kr].

2.7.1. Generador de molibdeno/tecnecio [$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$]

El generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ es, con gran diferencia, el más utilizado de todos los generadores, de forma que el ^{99m}Tc es el radionúclido que se emplea en más del 80% de los radiofármacos administrados. El ^{99}Mo , radionúclido padre, tiene un semiperíodo de 66 horas y decae por captura de electrones, transformándose un 13% directamente en ^{99}Tc , y el 87% restante se transforma en ^{99m}Tc , que es el radionúclido hijo, como paso intermedio.



El ^{99m}Tc tiene un período de semidesintegración de 6 horas, y decae a ^{99}Tc por transición isomérica emitiendo un único fotón γ de 140 keV.

El ^{99}Mo se puede obtener por fisión en un reactor nuclear, o por bombardeo de ^{98}Mo con neutrones; en su desintegración el ^{99}Mo emite partículas β de 454 y 1232 keV, y fotones γ de 181, 740 y 778 keV.

Los primeros generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ que se utilizaron eran de fase líquida, en los que el ^{99}Mo se encontraba en solución en OHNa al 20%; el ^{99m}Tc generado se podía extraer con metiletilcetona (MEK). La fase orgánica con el radionúclido hijo se separaba por decantación y, tras su evaporación, se redisuelve el residuo con suero salino isotónico.

También ha habido generadores secos de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, actualmente en desuso, en los que la separación del ^{99m}Tc generado se realizaba por sublimación a 300 °C en corriente de oxígeno.

Los generadores comercializados actuales son de columna sólida en los que el ^{99}Mo , en forma de molibdato de sodio, va adsorbido sobre una columna de alúmina a pH ligeramente ácido y genera al ^{99m}Tc como pertecneciato [$^{99m}\text{TcO}_4^-$].

La separación del ^{99m}Tc como pertecneciato [$^{99m}\text{TcO}_4^-$] se consigue haciendo pasar una corriente de suero salino fisiológico a través de la columna de alúmina. Los iones cloruro (Cl^-) desplazan a los iones pertecneciato mediante un proceso de cambio iónico por tener mayor relación carga/masa, mientras que

no desplazan al molibdato [$^{99}\text{MoO}_4^{2-}$] que queda firmemente retenido sobre la alúmina por dos cargas negativas.

La pérdida de una carga negativa al pasar de molibdato [$^{99}\text{MoO}_4^{2-}$] a pertecneciato [$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$], que es lo que permite la separación del pertecneciato por cambio iónico, se debe a que, al desintegrarse, un neutrón del núcleo de ^{99}Mo se transforma en un protón y se emite una partícula β^- , y ese protón generado es el que compensa una de las cargas negativas del molibdato [$^{99}\text{MoO}_4^{2-}$].

En el eluido final solo debe obtenerse una solución de pertecneciato de sodio [$^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$], estéril, apirógena e isotónica, lista para su uso por vía intravenosa. La concentración del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el eluido es extraordinariamente baja, del orden de 10^{-6} a 10^{-9} M. El sistema del generador incluye filtros de lana de vidrio o cuarzo cerrando la columna para evitar la pérdida de partículas de alúmina, y pueden incorporar también un filtro esterilizante para asegurar la esterilidad del eluido, además de haberse esterilizado la columna del generador al autoclave tras el montaje.

Los generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ pueden ser de dos tipos, de columna seca o de columna húmeda. Los de columna seca poseen el sistema de elución de la columna abierto por los dos extremos; se eluyen insertando en extremo de entrada a la columna un vial de solución salina inyectable, y en el extremo de salida se inserta un vial de vacío para obligar a pasar el suero salino a través de la columna y recoger el eluido. Tras la elución del generador se deseca la columna de alúmina con un nuevo vial de vacío para eliminar el suero salino que haya podido quedar retenida y evitar la formación de radicales por radiolisis del agua.

Los generadores de columna húmeda son los que incluyen en su interior el depósito de suero salino conectado a la entrada de la columna, y la elución se realiza insertando un único vial de vacío que forzará el paso de un volumen de suero salino por la columna y recogerá el eluido. Tras la elución la columna no se puede desecar, permanece húmeda, y el pertecneciato que se va generando puede sufrir reducciones por los radicales libres formados por radiolisis en el solvente que queda en la columna. De esta forma el pertecneciato [$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$] generado, con un estado máximo de oxidación ($^{99\text{m}}\text{Tc}^{7+}$), puede reducirse dentro de la columna y pasar a $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}^{4+}$), que es retenido firmemente por la alúmina de la columna debido a sus cargas positivas, con lo que disminuye el rendimiento de la elución. Para evitar este fenómeno es preciso añadir trazas de algún aditivo que evite estos fenómenos.

Un tercer tipo de generador es el mixto. Este generador es de columna seca durante el transporte desde el laboratorio productor al centro usuario, donde se le instala de forma estable un frasco exterior de suero salino para la elución, quedando así transformado en un generador de columna húmeda.

Los generadores de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ comerciales más extendidos tienen un rango de actividad muy amplio, desde 2 GBq hasta 175 GBq, aunque la mayoría tienen actividades de hasta 50 GBq. Los de altas actividades son de columna

seca para evitar el fenómeno ya visto de la retención del tecnecio en la columna por fenómenos de radiolisis. Los generadores comercializados incluyen un blindaje de protección de plomo, de tungsteno o de uranio empobrecido, según la actividad inicial del generador, para atenuar la radiación del ^{99}Mo .

Tras la elución del generador el ^{99}Mo que queda en la columna continúa generando $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que se va acumulando en la columna hasta que este alcanza el equilibrio entre el tecnecio que se genera y el que decae, de forma que a las ocho horas de una elución aproximadamente puede eluirse nuevamente el generador, obteniendo gran parte del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que puede generarse, aunque para alcanzar el equilibrio total se necesitan unas 24 horas desde la última elución del generador.

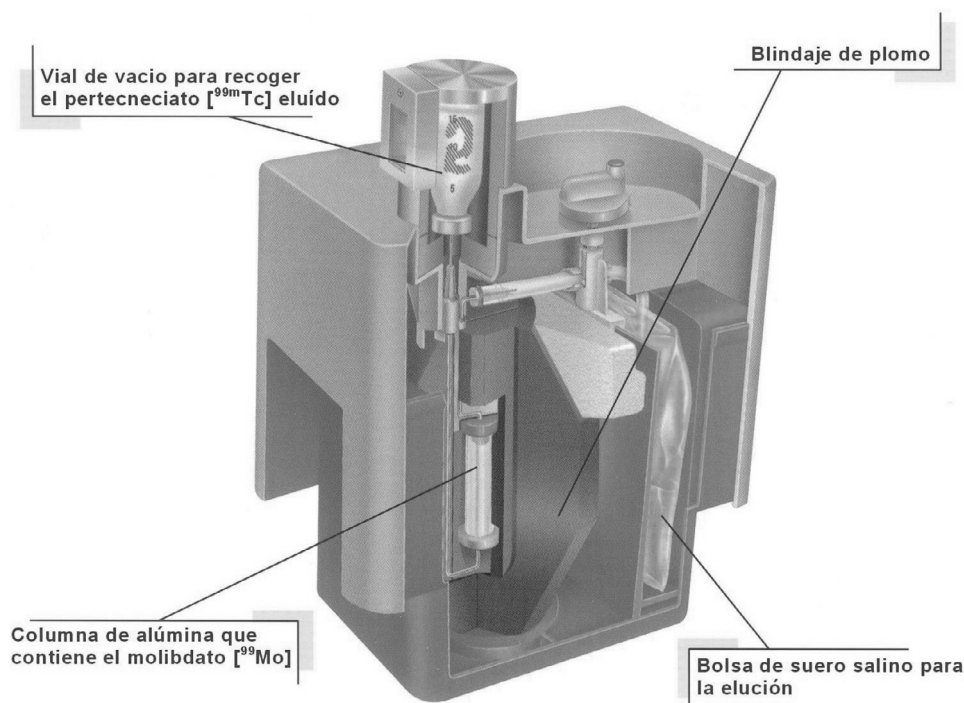


Figura 2.2. Corte esquemático de un generador de molibdeno/tecnecio [$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$], de columna húmeda, mostrando los elementos interiores (6).

2.7.2. Generador de germanio/galio [$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$]

El generador de galio [^{68}Ga] contiene germanio [^{68}Ge] como radionúclido padre, absorbido sobre una columna de dióxido de titanio, de la que se eluye como cloruro de galio [^{68}Ga] lavando la columna con una disolución de ácido clorhídrico 0,1 M estéril.

El ^{68}Ge decae a ^{68}Ga por captura electrónica con un semiperíodo de 270,9 días, emitiendo radiación X, mientras que el ^{68}Ga generado decae a ^{68}Zn estable por emisión de positrones con un semiperíodo de 67,7 minutos, con una radiación de aniquilación γ de 511 keV.

La caducidad del generador es de 12 meses desde la fecha de calibración, sin que en ese período decaiga completamente el rendimiento de ^{68}Ga eluido, ya que la actividad que se puede eluir al final de la caducidad se mantiene entre el 35 y 40% de la actividad de ^{68}Ge de la que se puede eluir al principio del período de validez. El generador tarda unas 7 horas desde una elución para alcanzar de nuevo el rendimiento pleno.

Antes de comenzar a utilizar el eluido de un generador en la preparación de radiofármacos se debe eluir varias veces y desechar el eluido para eliminar el ^{68}Zn acumulado. Si el generador no se eluye durante un período de 72 horas o más, se recomienda desechar una elución, ya que puede contener una fracción de ^{68}Ge superior al 0,001% aceptable. Si el generador está más de un mes sin ser eluido se deben desechar varias eluciones antes de obtener un eluido apto para ser utilizado.

El eluido del generador debe ser una solución límpida, transparente y estéril de cloruro de galio [^{68}Ga], de pH entre 0,5 y 2,0, con una pureza radioquímica superior al 95%.

La pureza radionucleídica se controla mediante un conteo tardío de una alícuota, a las 24 horas, para que decaiga la actividad debida al ^{68}Ga y se pueda detectar la actividad debida a contaminantes de semiperíodo largo.

El ^{68}Ga eluido no se administra directamente a los pacientes, sino que se emplea como precursor para el marcaje de equipos reactivos específicamente desarrollados para marcarse con este radionúclido. La actividad de ^{68}Ga a emplear en el marcaje dependerá del equipo reactivo concreto que se vaya a preparar. La reacción de marcaje de cualquier sustrato es muy sensible a la presencia de impurezas metálicas, aun en cantidades traza, por lo que todo el material que se utilice debe ser resistente al pH ácido del eluido.

En caso de administración accidental del eluido la dosis efectiva en una mujer adulta sería de 0,0338 mSv/MBq, y 0,027 mSv/MBq en el caso de un hombre adulto. Estas dosis aumentan paulatinamente al disminuir la edad del paciente.

2.7.3. Generador de rubidio/kriptón [$^{81}\text{Rb}/^{81\text{m}}\text{Kr}$]

El radionúclido padre, rubidio [^{81}Rb] en forma iónica, va absorbido sobre una columna de cambio iónico; tiene un semiperíodo de solo 4,58 horas, y decae a kriptón [$^{81\text{m}}\text{Kr}$], el radionúclido hijo, que a su vez, decae por transición isomérica a ^{81}Kr con un semiperíodo de solo 13 segundos, emitiendo una radiación γ pura de 190 keV. El ^{81}Kr tiene un semiperíodo de $2,1 \times 10^5$ años y finalmente decae a ^{81}Br .

La actividad del generador a la hora de calibración es de 740 MBq, y su caducidad es de 20 horas tras su calibración.

El generador se eluye con una corriente de aire humedecido que arrastra al ^{81m}Kr formado, y se administra directamente al paciente, situado ante el detector de la gammacámara, mediante un respirador, por inhalación. Al tratarse de un gas noble, totalmente inerte desde el punto de vista químico, no tiene ningún tipo de fijación y se elimina completamente por exhalación.

2.7.4. Generador de estroncio/rubidio [$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$]

El generador de $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ contiene el radionúclido padre, ^{82}Sr , adsorbido sobre una columna de óxido de estaño de la que se separa por elución con una corriente de suero salino isotónico; el radionúclido hijo se obtiene como cloruro de rubidio [^{82}Rb].

El estroncio [^{82}Sr] decae a rubidio [^{82}Rb] por captura electrónica con un semiperíodo de 25,5 días; el ^{82}Rb decae por emisión de positrones con un semiperíodo de 1,27 minutos. Tras una elución el generador puede regenerarse y eluirse de nuevo a los 10 minutos.

2.8. CONTROL DE CALIDAD DEL GENERADOR DE MOLIBDENO/TECNECIO [$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$]

Cuando se eluye el generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ solo debe obtenerse una solución salina, isotónica, estéril y apirógena de ^{99m}Tc como pertechnetato. No obstante, el generador puede presentar algunas deficiencias de montaje, alteraciones en el empaquetamiento de la columna o fracturas en el lecho de alúmina por golpes, que originen contaminaciones de diversa naturaleza (microbiológica, radionucleídica, química) en el eluido. El control de calidad del eluido tiene por objeto el comprobar y garantizar la calidad radioquímica y radiofarmacéutica de ese eluido para poder asegurar su conformidad con las especificaciones dadas en las monografías específicas de la Farmacopea Europea.

Los aspectos fundamentales que es preciso controlar en el eluido del generador son los aspectos fisicoquímicos, los radiológicos y los biológicos.

2.8.1. Control fisicoquímico

En este conjunto de controles se comprobará el aspecto del eluido, pH, tonicidad, ausencia de aluminio, etc.

a) Aspecto del eluido

El eluido debe ser incoloro, sin turbidez y sin que se observen materias en suspensión. Solo debe ser una solución salina con cantidades traza de $^{99m}\text{TcO}_4^-$. La

presencia de color, turbidez o materias en suspensión indicarían una alteración grave del eluido.

b) pH del eluido

La adsorción del molibdato a la columna de alúmina del generador se efectúa a pH ácido; si el pH se hace alcalino el molibdato se liberaría de la alúmina en la elución. El pH del eluido debe estar comprendido entre 4,0 y 8,0, siendo el pH óptimo de 5,5 aproximadamente.

La determinación del pH puede hacerse con un pHmetro, pero el electrodo quedaría contaminado de radiactividad, y por otra parte el volumen de eluido que se obtiene es pequeño, de 5 a 10 ml normalmente, lo que puede dificultar la determinación con pHmetro. Por ello el pH también puede determinarse con papel indicador cuantitativo.

c) Tonicidad

El eluido del generador debe ser isotónico para poder utilizarse directamente como radiofármaco inyectable. Normalmente este punto no se comprueba porque para eluir el generador se emplea suero salino fisiológico isotónico que ya ha sido controlado previamente y viene garantizado por el fabricante.

d) Ausencia de aluminio

El aluminio de la alúmina de la columna puede aparecer en el eluido del generador en determinadas condiciones. La presencia del ion Al^{3+} en el eluido, un ion pequeño con tres cargas positivas, puede interferir en la preparación de sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc de ese eluido, precipitar los coloides en tampón fosfato o interferir en el marcaje de eritrocitos causando su aglutinación.

La concentración máxima permitida de Al^{3+} es de 20 ppm. El aluminio se detecta por reacciones colorimétricas (reacción de la murina, azul mordiente, etc.), pero existen papeles indicadores comercializados para la detección de Al^{3+} en el eluido de los generadores, basados en la reacción del cromazurol, que permiten un control fácil y rápido.

2.8.2. Aspectos radiológicos

Entre los aspectos radiológicos que se deben controlar están la concentración radiactiva, la pureza radionucleídica y la pureza radioquímica.

a) Actividad eluida y rendimiento de elución

En cada elución es preciso determinar lo más exactamente posible la actividad eluida para controlar el rendimiento del generador, y para preparar posterior-

mente los radiofármacos tecneciados con las actividades requeridas. La actividad se determina con un activímetro.

El rendimiento de la elución se calcula en función de la actividad total eluida y de la actividad del generador en el momento de la elución. El rendimiento de la elución debe ser de $100 \pm 10\%$ de la actividad nominal en el momento de la elución. La actividad del generador y la fecha y hora de calibración vienen indicadas por el fabricante en la etiqueta del generador para que el usuario pueda calcular la actividad de ^{99m}Tc disponible, el rendimiento de la elución, la concentración radiactiva y la actividad específica del eluido. Debido al período de semidesintegración del ^{99}Mo , la actividad de ^{99m}Tc disponible en un generador es el 78% de la actividad disponible el día precedente.

Actividades obtenidas en eluciones sucesivas en pico de sierra o incompletas indicarán alteraciones en el rendimiento del generador, tales como las debidas a la reducción del $^{99m}\text{Tc}^{7+}$ al estado de $^{99m}\text{Tc}^{4+}$ en la columna, que es retenido fuertemente por la alúmina y no se eluye bien.

b) Actividad específica del ^{99m}Tc en el eluido

En el generador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ continuamente está generándose ^{99}Tc y ^{99m}Tc , que a su vez decae a ^{99}Tc , estableciéndose finalmente un equilibrio fluido entre el ^{99}Mo y el ^{99m}Tc que se genera y que decae. De esta forma un generador está acumulando continuamente también tecnecio frío, no radiactivo, por lo que si el generador no se eluye regularmente se va acumulando el núclido frío, y al eluirlo al cabo de un tiempo se obtendrá en el eluido una mezcla de las dos formas de tecnecio, radiactivo y frío, que tienen el mismo comportamiento fisicoquímico. Si se utiliza un eluido con una alta proporción de tecnecio frío para preparar un radiofármaco, los átomos fríos también reaccionarán con el sustrato compitiendo con el tecnecio radiactivo, y puede motivar bajos rendimientos en reacciones de marcaje, llegando incluso a inutilizar el radiofármaco preparado.

Para evitar estos extremos es necesario considerar la actividad específica del eluido, que se puede calcular mediante la expresión

$$\mu\text{g Tc} = \frac{\text{GBq eluidos} \times 5,16 \times 10^{-3}}{F}$$

siendo $F = \text{número de átomos } ^{99m}\text{Tc} / \text{número total de átomos Tc } (^{99m}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc})$; F es un valor conocido y tabulado en función del tiempo transcurrido desde la última elución del generador, disponible en la Ficha Técnica de algunos generadores, y en los Apéndices de este libro.

Conociendo la masa de tecnecio eluido y la actividad, se calcula la actividad específica, que es el cociente de la actividad de ^{99m}Tc por unidad de masa ($^{99m}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$).

c) Pureza radioquímica y radionucleídica

Se controlará que en el eluido obtenido haya solo ^{99m}Tc como pertecneciato, sin presencia de otros contaminantes radiactivos, o estando estos dentro de los límites aceptables.

Los contaminantes que se pueden encontrar en eluidos de ^{99}Mo obtenido por fisión, entre otros, son ^{103}Ru , ^{131}I , ^{89}Sr o ^{90}Sr , y en eluidos de ^{99}Mo obtenido por activación neutrónica también se han detectado ^{188}Re y ^{186}Re . No obstante, el contaminante radiactivo más frecuente en eluidos del generador es el propio ^{99}Mo .

El ^{99}Mo puede aparecer en los eluidos debido a defectos en los filtros de la columna, a fallos en la adsorción del molibdato sobre alúmina de la columna por variaciones en el pH, o al empaquetamiento defectuoso de la alúmina dejando canales o burbujas que pueden acelerar la migración del molibdato en la columna.

La detección del ^{99}Mo se realiza en base a las diferencias entre los radionúclidos padre e hijo:

- Espectro de emisión: el ^{99m}Tc solo emite un pico a 140 keV, mientras que el ^{99}Mo emite fotones de 181, 740 y 778 keV.
- Espesor de semirreducción: un blindaje de plomo de 6 mm de espesor atenúa la radiación del ^{99m}Tc y la reduce al 0,002%, mientras que el mismo grosor solo es el espesor de semirreducción del ^{99}Mo , mucho más energético. Contando una muestra pequeña de eluido, como una gotita recogida en papel cromatográfico, sin y con blindaje, se detecta fácilmente la posible contaminación de emisiones más energéticas que la del ^{99m}Tc .
- Período de semidesintegración: el semiperíodo del ^{99m}Tc es de 6 horas, mientras que si hay ^{99}Mo presente en el eluido la actividad inicialmente aumentará con el tiempo porque el ^{99}Mo , presente en el eluido como contaminante, continúa generando ^{99m}Tc , y cuando se alcanza el equilibrio entre el ^{99m}Tc que se genera y que se desintegra comienza a decaer la actividad con un semiperíodo de 66 horas.
- Reacciones químicas: la fenilhidracina forma un complejo con el molibdeno que se puede detectar con un colorímetro, aunque es un método en desuso.

El ^{99}Mo no es deseable en el eluido por producir una irradiación innecesaria en el paciente debido a su gran energía de emisión y a su semiperíodo de 66 horas. La concentración máxima de ^{99}Mo permitida por la Farmacopea en el eluido del generador es el 0,1% de la radiactividad total.

El ^{99m}Tc eluido del generador debe estar como pertecneciato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), con una pureza superior al 95%, pudiendo determinarse por métodos cromatográficos en papel (W3MM/metanol-agua 80:20; $R_f = 0.6$).

2.8.3. Control biológico

Los aspectos biológicos que hay que controlar en el eluido de un generador son los exigidos para una solución inyectable: esterilidad y ausencia de endotoxinas bacterianas.

a) Esterilidad

Tras el montaje de la columna del generador de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, antes de su montaje en el sistema de blindaje y de la carga del molibdato [^{99}Mo], se esteriliza al autoclave, y puede incorporar un filtro esterilizante. De esta forma se puede obtener el eluido del generador con las necesarias características de esterilidad si se eluye y manipula en condiciones higiénicas y con material estéril.

A nivel industrial es necesario verificar un control de esterilidad sobre un muestreo al azar de cada lote de fabricación mediante los métodos generales de control de la esterilidad establecidos por la Farmacopea Europea. El lote de generadores puede ser liberado y distribuido antes del resultado; también el inyectable de pertecneciato puede ser dispensado para su uso antes de completar el ensayo.

b) Endotoxinas bacterianas

Las endotoxinas bacterianas son compuestos lipopolisacáridos procedentes de la pared celular de las bacterias Gram negativas que tienen acción pirogénica. Cuando contaminan una preparación inyectable y se administran, el paciente puede sufrir una reacción anafiláctica con aumento súbito de la temperatura, inflamación, etc.

La Farmacopea Europea establece la necesidad de que las preparaciones de administración parenteral, incluidos los radiofármacos, superen el adecuado control que demuestre la ausencia de endotoxinas bacterianas. El método actualmente empleado para controlar la posible presencia de endotoxinas bacterianas es el método del lisado de amebocitos de *Limulus* (LAL).

El método LAL se basa en el empleo de un lisado de amebocitos aislados del cangrejo de herradura (*Limulus polyphemus*), que forma un gel opaco al calentarlo a 37 °C en presencia de endotoxinas bacterianas (pirógenos). El método necesita entre 15 y 60 minutos para su realización, y está aceptado por la Farmacopea Europea. De este método existen algunas modificaciones más rápidas para realizarlo con muestras muy pequeñas (micrométodos) que pueden ser aplicables al control de radiofármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. G. B. Saha (2010): *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, 6ª ed. Springer (New York).
2. P. A. Schubiger y G. Westera, eds (1992): *Progress in Radiopharmacy*. Kluwer Academia Publishers (Dordrecht).
3. G. B. Saha (2005): *Basics of PET Imagine*. Springer (New York).
4. IAEA (2008): *Cyclotron produced radionuclides: Principles and practice*. IAEA Technical reports series No. 465 (Viena).
5. IAEA (2009): *Cyclotron produced radionuclides: Physical characteristics and production methods*. IAEA Technical reports series No. 468 (Viena).
6. Council of Europe (2022): *European Pharmacopoeia*, 11th ed.
7. I. Zolle ed. (2007): *Technetium-99m Pharmaceuticals*. Springer (Berlín).
8. F.A. Mettler y J. Guibertau (2019): *Essential of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 7ª ed. Elsevier (Filadelfia).
9. IAEA (2010): *Production of long lived parent radionuclides for generators: ⁶⁸Ge, ⁸²Sr, ⁹⁰Sr and ¹⁸⁸W* IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 2 (Viena).
10. Fichas Técnicas aprobadas y revisadas de:
 - Tekcis, ⁹⁹Mo/^{99m}Tc radionuclide generator (2020).
 - Poltechnet ⁹⁹Mo/^{99m}Tc radionuclide generator (2015).
 - KryptoScan, ^{81m}Kr radionuclide generator (2019).
 - Galliad, ⁶⁸Ga radionuclide generator (2018).
 - GalliaPharm, ⁶⁸Ga radionuclide generator (2019).
 - Cardiogen, ⁸²Sr radionuclide generator (2023).
 - Rubi-Fill (2019).