

————— *Artículo original* —————

Cinética de la estabilidad del radiofármaco ^{99m}Tc -DTPA. Influencia de la temperatura

Recibido el 20 de marzo de 2007

OLIVARES PALLEROLS, R.¹; ROMERO OTERO, M.¹
y MORENO FRIGOLS, J. L.^{1, 2 *}

¹*Servicio de Radioisótopos.*

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

²*Departamento de Química Física. Facultad de Farmacia.
Universidad de Valencia.*

RESUMEN

La pureza radioquímica del radiofármaco ^{99m}Tc -DTPA en función del tiempo se estudia por radiocromatografía en las primeras horas transcurridas tras su preparación. Los resultados se ajustan a ecuaciones exponenciales indicativas de que la degradación del radiofármaco sigue una cinética de orden uno. Las constantes obtenidas a diferentes temperaturas siguen la ecuación de Arrhenius, cuyos parámetros se calculan. Se proponen sendos métodos, analítico y gráfico, para el cálculo del tiempo de validez (t_{95}) en función de la temperatura.

Palabras clave: Pureza radioquímica.—Cálculo Tiempo Validez.

* Doctor José Luis Moreno Frigols.
Departamento de Química Física. Facultad de Farmacia.
Avda. Vicent Andrés Estellés, s/n. 46100 Burjassot (Valencia).
Telf.: +34963543289. Fax: +34963544892.
e.mail: Jose.L.Moreno@uv.es

ABSTRACT**Stability kinetics of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc -DTPA.
Influence of the temperature**

The radiochemical purity of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc -DTPA depending on the time is studied by radiocromatography in the first hours passed after its preparation. Results adjust to exponential equations that indicate order one for the degradation of radiopharmaceutical. The constants obtained for different temperatures follow the equation of Arrhenius, whose parameters are calculated. Analytical and graphical methods are provided for the calculation of the validity time (t_{95}) depending on temperature.

Key words: Radiochemical Purity.—Validity Time Calculation.

INTRODUCCIÓN

El ácido dietilen triamino pentaacético (DTPA) reacciona con el ^{99m}Tc reducido para formar un complejo con carga negativa en disoluciones neutras o ligeramente ácidas (1, 2).

Después de la administración intravenosa, el ^{99m}Tc -DTPA es aclarado rápidamente de la circulación por filtración glomerular. La retención renal es del 7% de la dosis inyectada al cabo de una hora y el 95% es excretado en las primeras 24 horas (3).

Los kits comerciales de DTPA se preparan generalmente con la sal pentasódica o cálcico-trisódica de DTPA conteniendo una cantidad apropiada de cloruro estannoso dihidratado en forma liofilizada bajo atmósfera de nitrógeno. El marcaje se realiza añadiendo $^{99m}\text{TcO}_4^-$ al vial y mezclando. Usando ^{99}Tc en cantidades milimolares se ha demostrado que en el ^{99m}Tc -DTPA preparado por reducción con ión estannoso el estado de oxidación del tecnecio es +4. Sin embargo, no se sabe si estos datos pueden extrapolarse a la concentración trazadora del ^{99m}Tc en el ^{99m}Tc -DTPA (4, 5).

Las aplicaciones principales de este radiofármaco son:

- Estudio de la función renal.
- Medida de la velocidad de filtración glomerular (GFR).
- Evaluación de uropatía obstructiva.

- Detección y localización de hemorragias gastrointestinales.
- Evaluación de las complicaciones en el trasplante renal.
- Preparación de aerosoles para estudios de ventilación pulmonar.
- Estudios cerebrales y pérdidas de fluido cerebroespinal.

Para la medida del GFR el ^{99m}Tc -DTPA debe ser usado dentro de la hora siguiente a su preparación, pues la degradación del radiofármaco puede aumentar el fondo sanguíneo, produciendo un valor erróneo de GFR. Para los estudios del sistema nervioso central el radiofármaco debe ser ensayado específicamente en cuanto a la apirogenicidad, puesto que el sistema cerebroespinal es muy sensible a los pirógenos.

OBJETIVO

La pureza radioquímica es un parámetro fundamental en el control de calidad de los radiofármacos. Se define como el tanto por ciento de la actividad en la forma química adecuada con respecto a la actividad total. Las impurezas radioquímicas proceden de la descomposición debida a la acción del disolvente, cambios en la temperatura o el pH, luz, presencia de agentes oxidantes o reductores y radiolisis. En el caso concreto de los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc , las impurezas radioquímicas más frecuentes son el $^{99m}\text{TcO}^{4-}$ libre y el ^{99m}Tc hidrolizado.

Este trabajo se presenta como un primer paso en una línea que pretende la caracterización cinética de la degradación de los radiofármacos de ^{99m}Tc , ya que los datos obtenidos en la bibliografía se limitan, en la mayoría de los casos, a recomendar empíricamente la utilización en las primeras horas (generalmente 3-4) siguientes a la preparación. Hemos elegido el ^{99m}Tc -DTPA, pues los tanteos previos nos indicaron que este radiofármaco presenta especiales problemas de estabilidad, y la temperatura como la primera variable a estudiar por ser la de efectos más evidentes, aunque es nuestro propósito ampliar el estudio en el futuro a otros radiofármacos y otras variables, tales como pH, fuerza iónica, viscosidad del medio, etc.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos y productos químicos

Pentacis® suministrado por CIS bio international B.P. 32-F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex.

Contenido por vial:

- Dietilentriaminopentaacetato trisódico y cálcico: 9.10 mg.
- Dihidrocloruro de estaño: 0.45 mg.

Disolución isotónica, estéril y apirógena de $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$. Suministrada por Molypharma, S. A.

Metil etil cetona (MEK) Suministrada por Guinama.

Tiras cromatográficas ITLCTMSG P/N 61885 de fibra de vidrio recubiertas con gel de sílice. Suministradas por Pall Corporation.

Aparatos

Baño termostático Tectron Bio Selecta.

Radiocromatógrafo Mini Gita Raytest.

Estufa Selecta.

Procedimiento experimental

A un vial de DTPA se añadieron 1480 MBq (40 mCi) de $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ contenidos en 2 mL de disolución salina isotónica, estéril y apirógena. El vial, rodeado de un protector de plomo, se depositó en el baño termostático. Transcurridos los tiempos prefijados se tomó una muestra del contenido del vial con una jeringa de insulina y se depositó una gota ($\approx 5 \mu\text{L}$) a 2 cm del borde de una tira cromatográfica de 10 cm de longitud previamente activada en estufa a 110°C durante 60 minutos. Se realizó un desarrollo cromatográfico con metil etil cetona (6) durante cinco minutos, al cabo de los cuales la tira se ex-

trajo de la cubeta, se secó y se rastreó en el radiocromatógrafo, el cual suministró directamente el valor de la pureza radioquímica expresada en tanto por ciento. Los resultados se analizaron mediante el programa informático Excel, verificando el ajuste de la pureza radioquímica frente al tiempo. Como criterios para la calidad del ajuste se utilizaron el coeficiente de correlación (r) y la suma de los cuadrados de los residuales (σ).

RESULTADOS

La Figura 1 muestra un típico radiocromatograma.

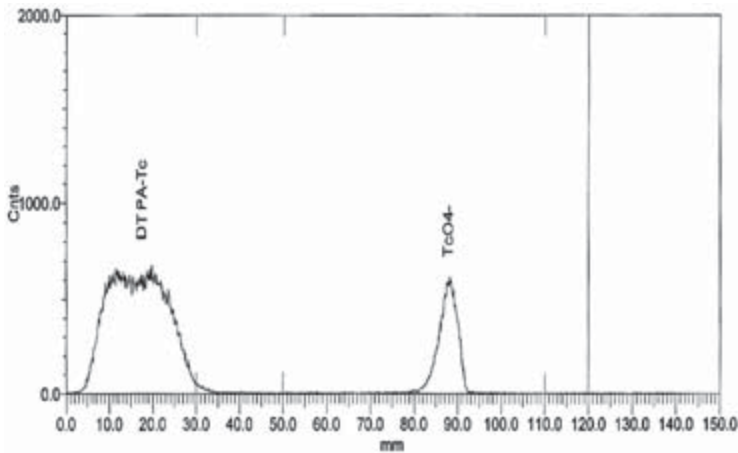


FIGURA 1. *Radiocromatograma obtenido a los 270 minutos de la preparación y 40° C. Se observan los picos correspondientes al complejo ^{99m}Tc -DMSA y al tecnecio libre (TcO_4^-).*

Las purzas radioquímicas (P) se obtuvieron automáticamente a partir de los radiocromatogramas. Su evolución, en función del tiempo para distintas temperaturas, se muestra en la Figura 2.

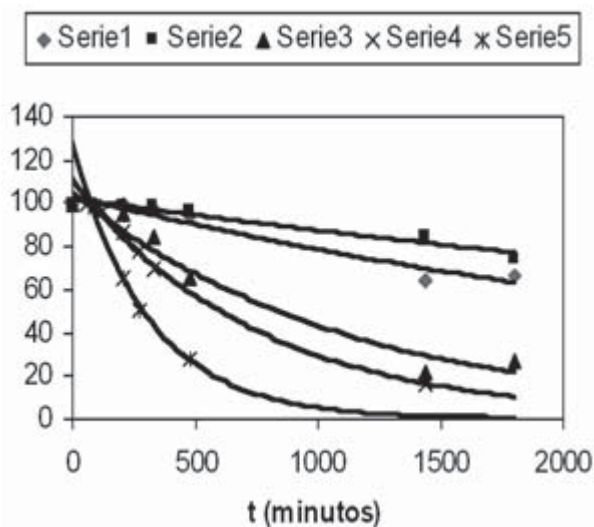


FIGURA 2. Evolución con el tiempo de la pureza radioquímica (P) para distintas temperaturas: Serie 1: 4° C, Serie 2: 20° C, Serie 3: 37° C, Serie 4: 40° C, Serie 5: 58° C.

DISCUSIÓN

Análisis de los resultados

Las gráficas de la Figura 2 se ajustan a las ecuaciones de velocidad expuestas en la Tabla 1:

TABLA 1

T (°C)	Ecuación de velocidad	
4	$P = 102,94 \cdot \exp(-0,0003 \cdot t)$	$R = 0,974$
20	$P = 101,76 \cdot \exp(-0,0002 \cdot t)$	$R = 0,968$
37	$P = 104,77 \cdot \exp(-0,0009 \cdot t)$	$R = 0,966$
40	$P = 110,87 \cdot \exp(-0,0013 \cdot t)$	$R = 0,999$
58	$P = 135,91 \cdot \exp(-0,0048 \cdot t)$	$R = 0,990$

Las ecuaciones de la Tabla 1 son todas ellas de la forma:

$$P = P_0 \cdot \exp(-k \cdot t) \quad (1)$$

que corresponden a orden 1.

La constante de velocidad se relaciona con la temperatura a través de la ecuación de Arrhenius:

$$k = A \cdot \exp(-E_a/RT) \quad (2)$$

que en forma logarítmica se expresa como:

$$\ln k = \ln A - E_a/RT \quad (3)$$

En la Figura 3 se observa el ajuste de las constantes de velocidad a la ecuación 3

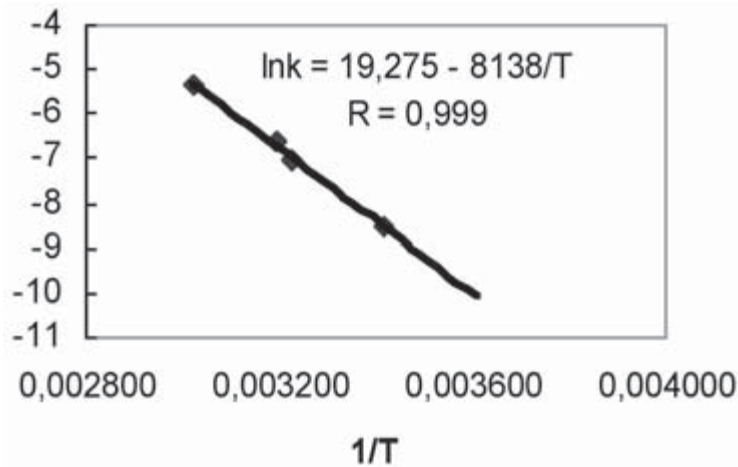


FIGURA 3. *Ajuste de las constantes de velocidad calculadas a la ecuación de Arrhenius.*

La dependencia de k con respecto a T en forma exponencial es:

$$k = 2.35 \cdot 10^8 \cdot \exp(-8138/T) \quad (4)$$

Tiempo de validez del radiofármaco

Se considera que el radiofármaco es útil mientras su pureza radioquímica sea igual o superior al 95%. De acuerdo con este criterio, puede definirse el parámetro t_{95} como el tiempo necesario para que la pureza radioquímica se reduzca al 95% de la inicial. Tal parámetro puede calcularse a partir de la ecuación (1):

$$95 = 100 \cdot \exp(-k \cdot t_{95}),$$

De donde se obtiene:

$$t_{95} = \ln(100/95)/k \quad (5)$$

Introduciendo en (5) la expresión de k dada por (4) resulta:

$$t_{95} = \ln(100/95) / 2.35 \cdot 10^8 \cdot \exp(-8138/T)$$

Que, finalmente, se transforma en:

$$t_{95} = 2.18 \cdot 10^{-10} \cdot \exp(8138/T) \quad (T = \text{Temperatura en K})$$

O bien:

$$t_{95} \text{ (minutos)} = 2.18 \cdot 10^{-10} \cdot \exp(8138/(T+273)) \quad (6)$$

(T= Temperatura en °C)

La Figura 4 muestra el valor de t_{95} calculado a partir de la ecuación 6 para temperaturas próximas al ambiente.

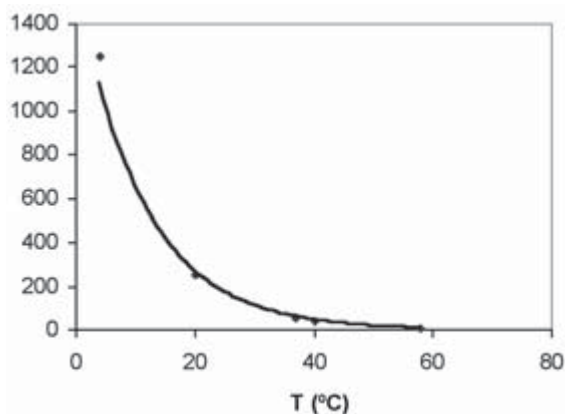


FIGURA 4. *Tiempo de validez del radiofármaco en función de la temperatura.*

CONCLUSIONES

- Como consecuencia del estudio realizado puede proponerse la aplicación directa de la ecuación (6) como método rápido para el cálculo del tiempo de validez del radiofármaco (t_{95}) en función de la temperatura.
- Un método alternativo sería la interpolación en la gráfica representada en la Figura 4.
- Por observación de la Figura 4 se deduce que el tiempo de validez es sumamente variable con la temperatura, pasando de valores considerables (alrededor de 800 minutos a 7° C) a otros mucho menores (alrededor de cuatro horas a temperatura ambiente), con una drástica disminución para temperaturas mayores de 30° C que exigiría su conservación en frigorífico en ambientes veraniegos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) EUROPEAN PHARMACOPOEIA (1997): Technetium (^{99m}Tc) pentetate injection 1602-1603.
- (2) RUSSEL, C. D.; CRITENDEN, R. C. and CASH, A. G. (1980): Ionic charge on ^{99m}Tc -DTPA and ^{99m}Tc -EDTA by column ion-exchange. *J. Nucl. Med.* 21: 354-360.
- (3) ARNOLD, R. W.; SUBRAMANIAN, G.; MCAFEE, J. G. *et al.* (1975): Comparison of ^{99m}Tc complexes for renal imaging. *J. Nucl. Med.* 16: 357-367.
- (4) RUSSEL, C. D. and SPEISER, A. G. (1982): Iminodiacetic complexes of technetium: an electrochemical study. *Int. J. Appl. Rad. Isot.* 33: 903-906.
- (5) SAHA, G. B. (1998): Characteristics of Specific Radiopharmaceuticals, ^{99m}Tc -Pentetate (DTPA), en *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, p. 117. Springer-Verlag New York Berlin Heidelberg.
- (6) BLASCO FERRÁNDIZ, R. F.; ESPUELAS FERNÁNDEZ, G.; PÉREZ IRUELA, J. A. *et al.* (2000): en *Manual de procedimientos rutinarios de controles de calidad radioquímicos para medicamentos radiofármacos de uso frecuente*. Nycomed Amersham, S. A. Tres Cantos (Madrid).