

ESTUDIO DE ESTABILIDAD PARA AGENTES DE RADIODIAGNÓSTICO MARCADOS CON ^{99m}Tc

Benites M.⁽¹⁾ mбенites@ipen.gob.pe, Ramos B.⁽¹⁾ bramos@ipen.gob.pe,
Robles A.⁽¹⁾ arobles@ipen.gob.pe, Otero M.⁽¹⁾ motero@ipen.gob.pe

(1) *Planta de Producción de Radioisótopos – IPEN / Lima, Perú*

RESUMEN

El presente estudio sobre estabilidad se basa en la evaluación de los resultados de pureza radioquímica realizados a tres Agentes de Radiodiagnóstico (A.R.D.) marcados con ^{99m}Tc, los cuales son: pirofosfato de sodio (PPI), ácido dietilacetanilida iminodiacético (DEIDA) y la sal trisódica cálcica dietilentriaminopentacético (DTPA); que han sido controlados por un período de 3 años.

El presente trabajo se basa en la evaluación de los resultados de controles de pureza radioquímica del DTPA, PPI y DEIDA, en un total de 19 lotes de rutina, los que fueron elaborados bajo condiciones específicas de producción, almacenados a una temperatura de 5 °C a 8 °C y aprobados bajo las exigencias del Manual de Control de Calidad para cada A.R.D.

El tratamiento estadístico de los datos se realiza mediante el programa Excel, por el cual se determina el tiempo real de expiración, mediante la extrapolación de la recta por regresión lineal hasta un límite inferior del 95 % de pureza radioquímica.

De acuerdo con el estudio los tiempos de expiración son: 3 años para el DTPA, 8 meses para el PPI y 5 meses para el DEIDA.

El presente estudio permite establecer un protocolo de estabilidad aplicable a otros A.R.D.

1. INTRODUCCIÓN

Desde el año 1989 se inicia la producción de los agentes de radiodiagnóstico (A.R.D) en la Planta de Producción de Radioisótopos - Centro Nuclear "RACSO" del Instituto Peruano de Energía Nuclear (IPEN). Actualmente, se viene produciendo A.R.D de primera y segunda generación, pero hasta el año 1997 solo se contaba con un protocolo de estabilidad que contempla un periodo entre 4 a 6 meses. Por tal motivo, vimos la necesidad de elaborar el presente estudio para determinar el tiempo real de expiración, es decir confirmar los tiempos establecidos de expiración o ampliarlos.

La estabilidad se define, como el tiempo durante el cual un producto mantiene sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas, dentro de los límites establecidos y durante el período de almacenamiento. Deben mantenerse las propiedades físicas originales, como la apariencia, humedad, uniformidad y disolución.

Las propiedades químicas de cada ingrediente activo, deben conservar su integridad química y potencial marcado dentro de los límites especificados y las propiedades microbiológicas de esterilidad o resistencia al desarrollo microbiano, deben mantenerse de acuerdo con los requerimientos especificados.

El presente trabajo se basa en la evaluación de los resultados de controles de pureza radioquímica del DTPA, PPI, y DEIDA, estos datos se vienen recopilando desde 1994, durante 3 años consecutivos y corresponden a lotes que tienen más de cinco controles de rutina en un lapso mayor a 90 días.

El tratamiento estadístico de los datos se realiza mediante el programa Excel, que nos permite determinar la gráfica del porcentaje de pureza radioquímica versus tiempo. A la curva que se obtiene se le aplica el análisis por regresión lineal, el cual permite determinar la pendiente, punto de intersección y el tiempo de expiración real para un valor límite del 95 % de pureza radioquímica; dicho valor se recomienda en la mayoría de los reportes de control de calidad.

El presente estudio de estabilidad, permite establecer un período óptimo de vigencia de los A.R.D. elaborados bajo el mismo protocolo de producción.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio de estabilidad se realiza a tres agentes de radiodiagnóstico, que han sido marcados con ^{99m}Tc y se le realizaron los controles de pureza radioquímica, mediante cromatografía ascendente en papel. Los sistemas cromatográficos empleados son los que se recomiendan en el Manual de Control de

Calidad del IPEN.

El equipo que se emplea para las mediciones radiactivas es el Contador Automático Gamma Marca Kontron.

El estudio de estabilidad comprende dos etapas

a) SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS LOTES EN ESTUDIO

En esta etapa se seleccionan los lotes de acuerdo con los resultados de sus controles físico-químicos y biológicos, tales como, la pureza radioquímica que sea superior al 90%, la humedad menor al 7%, la concentración de estaño II dentro del rango establecido para cada A.R.D. y que sea atóxico, estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

Durante el período de evaluación se verifica además, las propiedades físicas y biológicas que deben mantener sus características originales, ya que estos agentes están liofilizados y almacenados a temperatura entre 5 °C a 8 °C.

Los ensayos de estabilidad se realizan por diferentes operadores, usando la técnica validada para cada producto, con ensayos a tiempo real y no mediante pruebas de aceleración.

La cantidad de lotes liofilizados que corresponden a los A.R.D. seleccionados son:

DTPA con 8, PPI con 6 y DEIDA con 5 y el número de muestras escogidas por lote en forma aleatoria, corresponden al 10 % del total producido. El tipo de estabilidad a aplicarse a estos lotes es el químico, mediante la determinación de la pureza radioquímica por análisis cromatográfico, el cual es reproducible, rápido y fácil de realizar.

Los resultados de la pureza radioquímica de los A.R.D. corresponden a un período entre 120 a 600 días, realizado cada 30 a 45 días.

b) TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DE DATOS ESTADÍSTICOS

Los métodos estadísticos deben emplearse para probar la veracidad de los datos, sobre todos los lotes donde se asume la curva o línea de degradación. La naturaleza de alguna relación de degradación, determina la necesidad de transformar los datos mediante el análisis de regresión lineal.

El tratamiento estadístico de los datos, se

realiza mediante el programa Excel, se elaboran los gráficos de pureza radioquímica versus tiempo de cada lote de los tres A.R.D., para comparar y observar sus cambios. A cada degradación se le aplica una transformación por regresión lineal, determinándose la pendiente, y el punto de intersección. Para determinar el tiempo de expiración de cada A.R.D. se extrapola la curva de regresión lineal hasta un límite inferior del 90 % de pureza radioquímica. Con la extrapolación de la recta de regresión lineal, se calcula el tiempo de expiración para cada lote y finalmente se determina el tiempo de expiración para cada A.R.D.

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Todos los gráficos presentan una degradación y variabilidad tan pequeña, que permite realizar un análisis por regresión lineal, los cuales presentan rectas con pendientes negativas.

Los gráficos correspondientes al DTPA, representan a 8 lotes, los cuales presentan degradaciones muy pequeñas de pureza radioquímica respecto al tiempo, la pendiente promedio se obtiene mediante la evaluación de las pendientes de cada lote; de la misma manera se evalúan al PPI y DEIDA. Los valores que se obtienen son los siguientes:

AGENTE DE RADIODIAGNÓSTICO	PENDIENTE
DTPA	-0,00524
PPI	-0,01807
DEIDA	-0,03250

Los resultados de la extrapolación de los tiempos de expiración promedio se muestran en la siguiente tabla:

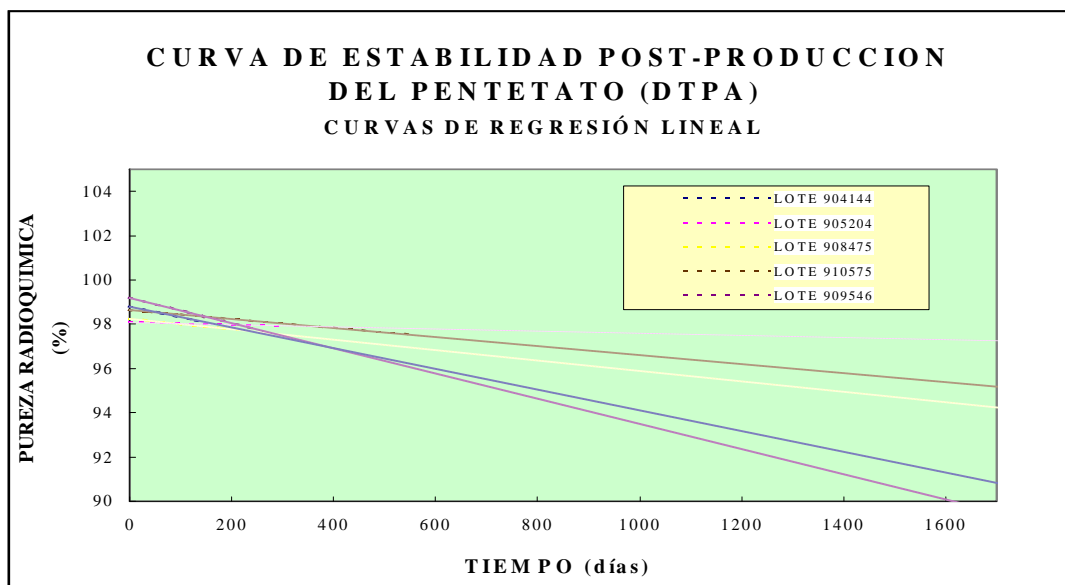
AGENTE DE RADIODIAGNÓSTICO	TIEMPO DE EXPIRACIÓN
DTPA	1120 días (3 años)
Ppi	244 días (8 meses)
DEIDA	163 días (5meses)

Estos resultados muestran que el DTPA es el más estable que los otros dos agentes evaluados, debido a que el principio activo es una sal inorgánica. El PPI presenta una estabilidad moderada debido a los excipientes contenidos en el A.R.D. El DEIDA es el más inestable de los tres, debido a que el principio activo es un compuesto orgánico, que requiere un alto grado de purificación. Estos dos últimos entrarán a una etapa de re-evaluación, en coordinación con las Áreas de Producción y Control de Calidad para la optimización de las

características de los mismos.

Este método establece que la frecuencia de los controles de calidad se realiza de la siguiente manera: cada mes hasta los tres meses, y a los

seis y doce meses. Estos dos últimos controles se complementan con los controles biológicos respectivos.



4. CONCLUSIONES

- Los A.R.D. más estables, son los que presentan menor valor absoluto de la pendiente de regresión lineal, en este caso es el DTPA (0,00524), siguiéndole el PPI y finalmente el DEIDA.
- Los tiempos de expiración obtenidos son:
DTPA : 1120 días (3 años)
PPI : 244 días (8 meses)
DEIDA: 163 días (5 meses)
- La metodología de este estudio, sirve como base, para otros A.R.D. liofilizados que se producen en la PPR.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. Committee of Revision, United States Pharmacopeia National Formulary USP 23 - NF18, 1995.
- [2]. Montgomery Douglas C. Statistical Quality Control, 2° Edition, U.S.A., 1970.
- [3]. ALASBIMN, Manual de Control de Calidad de Radiofármacos, Montevideo, 1986.
- [4]. C.N RACSO-IPEN, PPR, Manual de Control de Calidad de Radiofármacos y Radioisótopos, Lima, 1996.