

Original

Adaptación del módulo de ^{18}F FDG para la preparación de una disolución inyectable de ^{18}F fluoruro sódico de conformidad con la Farmacopea Americana (USP 32) y Europea (PhEur 6)

T. Martínez^{a,*}, B. Cordero^a, S. Medín^b y A. Sánchez Salmón^c^a Unidad de Radiofármacos PET, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España^b Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España^c Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de noviembre de 2010

Aceptado el 7 de febrero de 2011

On-line el 27 de abril de 2011

Palabras clave:

PET

Fluoruro sódico

 ^{18}F

Gammagrafía ósea

 $^{99\text{m}}\text{Tc}$

R E S U M E N

Objetivos: Establecer un procedimiento automatizado para la preparación de la disolución inyectable de ^{18}F NaF utilizando los recursos disponibles en nuestro laboratorio para la preparación de ^{18}F FDG, analizando la repercusión del acondicionamiento de la columna de atrapamiento del ion fluoruro sobre las características del producto final.

Material y método: Se modificó la secuencia de un módulo de síntesis de ^{18}F FDG automatizado de manera que el ion fluoruro procedente del ciclotrón se atrapa en resina de intercambio aniónico y se eluye con cloruro sódico 0,9%. La disolución final se dosifica y autoclava en envase final en equipo automatizado. Dentro del proceso, se estudiaron tres protocolos diferentes de acondicionamiento de columna. Se realizaron los controles de calidad descritos en USP 32 y PhEur 6, añadiendo el control de etanol como disolvente residual y los controles de calidad de la disolución a las 8 h de la preparación.

Resultados: La activación de los cartuchos de resina con etanol y agua presenta un atrapamiento del ion fluoruro >95% y pH en torno a 7, por lo que es el procedimiento de acondicionamiento de elección. La concentración de etanol se mantuvo <5.000 ppm. Los controles efectuados a las 8 h indicaban que la disolución mantenía las especificaciones de USP 32 y PhEur 6.

Conclusiones: Se describe un método automatizado sencillo, económico y reproducible, de preparación de una disolución inyectable de ^{18}F -fluoruro sódico al alcance de cualquier centro con equipamiento convencional para síntesis y control de calidad de ^{18}F FDG.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Adaptation of the ^{18}F FDG module for the preparation of a sodium fluoride ^{18}F injection solution in agreement with the United States (USP 32) and European Pharmacopeia (PhEur 6)

A B S T R A C T

Objective: To establish an automated procedure for the preparation of sodium fluoride ^{18}F injection using the resources available in our laboratory for the preparation of ^{18}F FDG and to analyze the repercussion of the conditioning column of the fluoride ion entrapment on the characteristics of the final product.

Material and method: The sequence of an ^{18}F FDG synthesis module prepared so that it traps the fluoride ion from the cyclotron in ion-exchange resin diluted with 0.9% sodium chloride. The final solution was dosified and sterilized in a final vial in an automatized dispensing module. Three different column conditioning protocols within the process were tested. Quality controls were run according to USP 32 and EurPh 6, adding control of ethanol levels of residual solvent and quality controls of the solution at 8 h post-preparation.

Results: Activation of the resin cartridges with ethanol and water was the chosen procedure, with fluoride ion trapping >95% and pH around 7. Ethanol levels were <5.000 ppm. Quality controls at 8 h indicated that the solution was in compliance with the USP 32 and EurPh 6 specifications.

Conclusion: This is an easy, low-cost, reliable automated method for sodium fluoride preparation in PET facilities with existing equipment for ^{18}F FDG synthesis and quality control.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Keywords:

PET

sodium fluoride

 ^{18}F

Bone scan

 $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Introducción

La disolución inyectable de ^{18}F fluoruro sódico (^{18}F -NaF), introducida por Blau et al¹ en 1962 como radiofármaco para gammagrafía ósea, décadas antes del desarrollo de las modernas cámaras PET, y aprobado para uso clínico por la FDA en 1972, es

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mteresa.martinez5@carm.es (T. Martínez).

reconocida actualmente como excelente agente para obtención de imágenes del metabolismo óseo². Olvidado durante años por problemas logísticos y por el desarrollo de los difosfonatos marcados con ^{99m}Tc³, la reciente crisis en el suministro de Molibdeno-99⁴ y el auge de las cámaras PET hacen que se presente hoy día como una auténtica alternativa a los mismos.

Presentamos aquí un procedimiento automatizado para la preparación de la disolución inyectable de [¹⁸F] NaF, autoclavada en envase final, utilizando los recursos disponibles para la síntesis de ¹⁸FDG (TRACERlab MX, TRACERlab dispenser, General Electric Medical System). Dada la trascendencia que en dicha síntesis tiene el acondicionamiento de la columna de atrapamiento del ion fluoruro sobre las características del producto final, hemos desarrollado un procedimiento rápido y sencillo, con el que tras un acondicionamiento específico de la columna de intercambio utilizada en la síntesis de ¹⁸FDG, obtenemos un producto de pH, pureza radioquímica y radionucleídica conforme a los requerimientos de calidad exigidos en la USP 32⁵) y PhEur 6.0⁶.

Material

El ciclotrón PETtrace, los módulos TRACERlab MX y el TRACERlab Dispenser Unit utilizados son de GEMS. El [¹⁸O] agua y los reactivos para síntesis son de Rotem (Mishor Yamin D.N Arava, Israel) y el cloruro sódico 0,9% de B. Braun (Melsungen, Alemania). El cartucho de intercambio iónico QMA light Sep-Pak procede de Waters (Saint Quentin, Francia) y los filtros esterilizantes de Millipore (Carrigtwohill, Cork, Irlanda). El etanol y el carbonato potásico fueron suministrados por Scharlab (Barcelona, España) y el agua para inyección por Fresenius Kabi (Bad Homburg, Alemania). Los viales multidosis (Pyrovac) fueron de Acila A. G. (Weiterstadt Alemania) y los gases medicinales de Praxair España S. L. (Madrid, España).

Métodos

Acondicionamiento Sep-Pak QMA

El proceso de acondicionamiento de los cartuchos de intercambio aniónico se realizó en una campana de flujo laminar BIO II Telstar, siguiendo tres procedimientos diferentes:

- 10 ml 0.5 M K₂CO₃ seguidos de 10 ml de etanol.
- 10 ml 0.5 M K₂CO₃ seguido de 10 ml de agua para inyección.
- 10 ml de etanol seguido de 10 ml de agua para inyección.

Síntesis de la disolución inyectable de [¹⁸F] NaF

Se modificó la secuencia del módulo de síntesis tal y como se indica:

- 1) Atrapamiento de ion fluoruro en columna.
- 2) Secado de columna con flujo de gas nitrógeno.
- 3) Elución de ion fluoruro.
- 4) Arrastres con flujo de gas nitrógeno.

El ion fluoruro producido en el ciclotrón se atrapa en cartucho de intercambio aniónico Sep-Pak QMA preacondicionado según 3.1. Se eluye la disolución de [¹⁸F] NaF con 3 ml de NaCl 0,9% (tiempo total de síntesis: 6 min) y se esteriliza por calor húmedo (132 °C, 3,5 min, F₀ > 40 min).

El atrapamiento de la columna se determina calculando la ratio entre la actividad medida en la entrada del módulo y la atrapada en la columna. El rendimiento final se calcula a partir de la actividad medida en la entrada del módulo y la medida en el vial final.

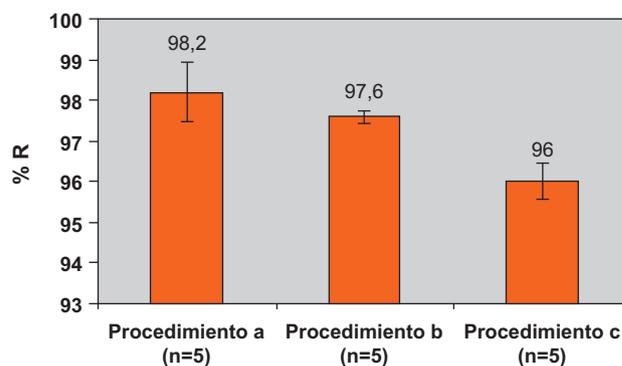


Figura 1. Rendimiento final de la síntesis expresado en tanto por ciento (%R) en función del procedimiento de acondicionamiento de la columna (a: K₂CO₃ 0.5 M 10 ml y etanol 10 ml; b: K₂CO₃ 0.5 M 10 ml y agua para inyección 10 ml; c: etanol 10 ml y agua para inyección 10 ml).

Control de calidad de la disolución inyectable de [¹⁸F] NaF

El control de calidad de la disolución inyectable de [¹⁸F] NaF se llevó a cabo según los requerimientos de la USP 32 y la PhEur 6.0:

El aspecto se examinó visualmente a través de vidrio plomado. El pH se midió en peachímetro 3.520 de Jenway (Gransmore Green, Inglaterra) con electrodo Slimtrode de Hamilton Bonaduz A. G. (Bonaduz, Suiza). Para la pureza radioquímica se utilizó un equipo de HPLC 1100 de Agilent (Santa Clara, Estados Unidos) con detector de radioactividad Gabi Start (Raytest), siguiendo el procedimiento descrito previamente⁴. La pureza radionucleídica se confirmó por medida de semiperíodo en activímetro Atomlab 100 (Biodex, Nueva York, Estados Unidos). Se determinaron los niveles de etanol en un cromatógrafo Varian 3900, con columna capilar VF-5 ms, 30 m × 0,25 mm, 0,25 μm (Varian Inc. Palo Alto, Estados Unidos) y los niveles de fluoruro en HPLC 1100 (Agilent) con detector UV. Para el ensayo de endotoxinas bacterianas se empleó el método cromogénico cinético utilizando el equipo Biotek EL 8081U de Charles Rivers (Wilmington, Estados Unidos). La esterilidad se testeó mediante cultivo de 14 días en tripticasa de soja y tioglicolato.

Se repitieron los ensayos de pH, pureza radioquímica y radionucleídica a las 8 h de la preparación.

Tratamiento estadístico

Los resultados se presentan como media ± desviación estándar. El tratamiento estadístico se realizó mediante *t* de Student para muestras pareadas, con una significación estadística de *p* < 0,05.

Resultados

Se ha valorado la influencia de los tres procedimientos de acondicionamiento del QMA sobre el rendimiento de síntesis en 15 lotes de disolución inyectable de [¹⁸F] NaF (5 lotes por procedimiento).

En todos los casos se observó atrapamiento de la columna (> 95%) y el rendimiento final (> 99%) (fig. 1).

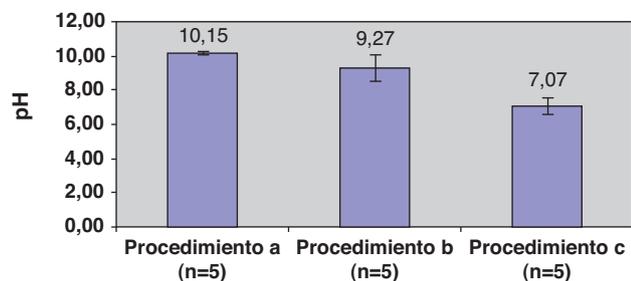
Determinamos el valor de pH en los 15 lotes estudiados (5 lotes por acondicionamiento) para determinar la repercusión del acondicionamiento de la columna en el pH final (tabla 1).

La figura 2 muestra que sólo cuando activamos los cartuchos de intercambio aniónico con el procedimiento c, obtenemos unos valores de pH dentro de los límites exigidos.

La concentración de etanol en todos los lotes estaba por debajo del límite máximo establecido en la monografía. El etanol presente en la disolución final proveniente del acondicionamiento de la columna es 13,37 ± 25,52 ppm (n = 7) incrementándose el valor

Tabla 1Resultados de control de calidad de tres lotes de [¹⁸F] NaF sintetizados con el procedimiento de acondicionamiento de columna c, y autoclavados en envase final

Ensayo	Referencia USP 32, PhEur 6	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Apariencia	Transparente, incoloro	ok	ok	ok
pH	(4,5-8) USP (5-8,5) PhEur	7,01	7,30	7,68
Pureza radioquímica	>95%	>96%	>96%	>96%
Pureza química (fluoruro)	<0,45 mg/ml	<0,45 mg/ml	<0,45 mg/ml	<0,45 mg/ml
Pureza química (etanol en ppm)	<5.000 ppm	157	57	1.140
Pureza radionucleídica	T _{1/2} ^a = 105-115 min	108	107	110
Nivel endotoxinas	< 17,5 UI ^b /ml	< 17,5 UI/ml	< 17,5 UI/ml	< 17,5 UI/ml
Esterilidad	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril

^a Periodo de semidesintegración.^b Unidad de endotoxinas.**Figura 2.** Valores de pH de la disolución final de [¹⁸F] NaF en función del procedimiento de acondicionamiento de la columna (a: K₂CO₃ 0.5 M 10 ml y etanol 10 ml; b: K₂CO₃ 0.5 M 10 ml y agua para inyección 10 ml; c: etanol 10 ml y agua para inyección 10 ml).

a 430,54 ± 333,62 ppm (n = 7) en los casos en que hay dispensación automática.

Los tres lotes cumplieron las especificaciones de calidad exigida en su monografía tanto en la USP 32, como en la PhEur 6.

Los resultados de los controles a las 8 h fueron similares a los descritos en la tabla (pH en torno a 7, pureza radioquímica superior al 95% y semiperíodo entre 105 y 115 min).

Discusión

Tras la valoración de la influencia de los tres procedimientos de acondicionamiento del QMA sobre el rendimiento de síntesis, se concluye que atendiendo a este parámetro, cualquier procedimiento de acondicionamiento sería válido, ya que, tal y como se ha descrito previamente⁷, en todos ellos la capacidad de atrapamiento es muy elevada (> 95%), al igual que el rendimiento final (> 99%).

La principal limitación del acondicionamiento de la columna de atrapamiento reside en su influencia sobre el pH de la disolución final, hasta el punto de que diversos procedimientos existentes en la bibliografía⁸ se ven obligados a utilizar otras columnas para conseguir el pH exigido.

Inicialmente, partimos del método de acondicionamiento empleado en la síntesis de ¹⁸FDG, pero los valores de pH tan elevados, en consonancia con otros estudios publicados⁸, nos llevaron a considerar otros procedimientos, partiendo del mismo tipo de columna. Así, tras los ensayos realizados concluimos que el procedimiento c (10 ml de etanol seguido de 10 ml de agua) es el que se debe llevar a cabo, ya que es el único con valores de pH dentro de especificaciones.

Por otra parte, teniendo en cuenta que se utiliza etanol tanto en el acondicionamiento de la columna (procedimiento c) como en la limpieza del dispensador, debemos analizar la presencia de aquél en la disolución final. Para ello se analizó el nivel de etanol antes

y después del proceso de dispensación en 7 lotes sintetizados en las condiciones anteriores. Se comprobó que los niveles de etanol provenían del dispensador y que el etanol empleado en el acondicionamiento del cartucho de intercambio aniónico no afecta a la pureza química de la disolución final de [¹⁸F] NaF.

Por último, se comprobó el efecto del autoclavado (132 °C, 3,5 min) en la disolución. Se elaboraron otros 3 lotes de [¹⁸F] NaF (procedimiento c) que, una vez autoclavados, fueron conformes en los tests de calidad previamente descritos.

Conclusión

El acondicionamiento del QMA con etanol (10 ml) y agua (10 ml) obtuvo los mejores resultados: rendimiento superior al 96%, el pH está en rango y el etanol por debajo de los límites exigidos. Es, por tanto, el procedimiento de elección.

La disolución final de [¹⁸F] NaF se somete a un proceso de autoclavado que no afecta a sus parámetros de calidad al menos en las 8 h siguientes a su preparación.

Se describe un método eficiente, sencillo, rápido y económico, completamente automatizado, que permite la preparación de una disolución inyectable de ¹⁸F-fluoruro sódico al alcance de cualquier centro de preparación de radiofármacos PET para uso clínico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Blau M, Nagler W, Bender MA. A new isotope for bone scanning. *J Nucl Med.* 1962;3:332-4.
- Blau M, Ganatra R, Bender MA. 18 F-Fluoride for bone imaging. *Semin Nucl Med.* 1972;2:31-7.
- Huchet V, Paycha F, Balogova S, Halimi A, Kerrou K, Pascal O, et al. TEP/TDM au fluorure (18F) de sodium pour la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate. Description de l'étude Fluprostatic de comparaison de la TEP/TDM au fluorure (18F) de sodium à l'IRM corps entier dans cette indication *Med Nucl.* 2009;33:388-97.
- Hockley BG, Scott PJH. An automated method for preparation of [¹⁸F] sodium fluoride for injection, USP address the technetium -99m isotope shortage. *Appl Radiat Isot.* 2010;68:117-9.
- United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 32 - NF 27). Vol. 2. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention; 2009. p. 818.
- European Pharmacopoeia 6th. Strasbourg: Council of Europe; 2008. p. 1008-9.
- Cordero B, Martínez T, Medín S. Preparation of [F-18] Sodium fluoride for injection, USP, EUR PH and CGMPS compliance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37 Suppl 2:S353.
- Kao CH, Hsu WL, Kao PF, Lan WC, Xie HL, Lin MC, et al. An efficient and aseptic preparation of sodium fluoride injection in a GMP compliant facility. *Ann Nucl Med.* 2010;24:149-55.