

FORMULACIÓN Y EVALUACIÓN DE UN KIT LIOFILIZADO DE MACROAGREGADO DE ALBÚMINA, MARCADO CON ^{99m}Tc , PARA CENTELLOGRAFÍA PULMONAR

Petzoldt I. ipetzoldt@ipen.gob.pe; Otero M. motero@ipen.gob.pe;
Robles A. arobles@ipen.gob.pe; Agurto G. gagurto@ipen.gob.pe;
Caballero J. icaballero@ipen.gob.pe; Benites M. mбенites@ipen.gob.pe;
Morote M. mmorote@ipen.gob.pe

Planta de Producción – IPEN / Lima, Perú

RESUMEN

Este trabajo muestra el desarrollo de un kit liofilizado de Macroagregado de Albúmina, para ser marcado con Tecnecio ^{99m}Tc y utilizado en centellografía de perfusión pulmonar.

El producto se obtuvo con un proceso controlado de desnaturalización de la albúmina con calor y agitación, seguido de un lavado para descartar las partículas muy pequeñas fuera del rango (de 10 a 90 μm) y congelamiento brusco con nitrógeno líquido, para evitar la precipitación de las partículas en suspensión antes de la liofilización. Se liofilizó por 25 horas de -32°C hasta 25°C .

Cuando el producto es marcado con tecnecio ^{99m}Tc presenta una pureza radioquímica $>97\%$ y distribución biológica en órgano crítico $>92\%$. El producto al ser controlado en tiempo real, presenta reproducibilidad de resultados en todos los ensayos y es estable por más de 18 meses. El kit una vez marcado en su forma ^{99m}Tc -MAA, presentó una adecuada perfusión pulmonar y ausencia de tecnecio libre en los estudios clínicos.

1 CONTENIDO

El Macroagregado de albúmina en suspensión es un producto que se producía en la Planta de Producción (PPR) hasta hace tres años, pero su estabilidad no superaba los seis meses, y en la macroagregación no siempre se obtenía el tamaño adecuado de partícula, por ser un proceso de desnaturalización mecánico, con temperatura y agitación. Se hicieron ensayos cambiando los tiempos y temperaturas de macroagregación (manteniendo la técnica de preparación) se obtuvieron buenos resultados en algunos ensayos, pero no eran reproducibles. Además de presentarse en ocasiones la marcación de un componente en el sobrenadante que en la distribución biológica aparecía en riñones.

Se realizan ensayos “lavando” el producto, para eliminar partículas muy pequeñas, restos

de albúmina no macroagregada que puedan estar en el sobrenadante. Se ensaya con el programa de liofilización establecido para los otros ARD, el cual da una adecuada matriz de

liofilización (foto 01) utilizando el congelamiento previo de los viales con nitrógeno líquido, para evitar la precipitación de los macroagregados en suspensión.

Se han realizado 17 ensayos del producto, de los cuales se han modificado los últimos seis con la siguiente

Técnica de Producción: Se utilizó albúmina, humana, acetato de sodio, tween 80 y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, en solución a pH 5 desnaturalizado por calor y agitación en Baño María a una temperatura promedio de 85°C . La técnica de lavado consiste en permitir que precipiten las partículas, retirar el sobrenadante, y reemplazarlo por una solución de acetato de sodio.



Foto 01

Metodología de liofilización:

Congelamiento previo de los viales vacíos, dispensado de la suspensión y congelamiento inmediato con nitrógeno líquido. Estabilización de la temperatura de congelamiento dentro del liofilizador (1 hora) y secado por 25 horas de -32 a 25°C .

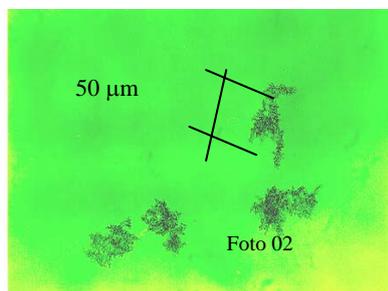
Metodología de marcación:

Reconstituir el producto con la actividad requerida de Pertecnetato de sodio en un volumen de 2 ml de suero fisiológico, agitar suavemente y dejar reaccionar por 30 minutos.

Control de calidad:

Se realizaron los siguientes controles: La PRQ por cromatografía papel Whatman # 1 / Metanol al 85%. Distribución Biológica en ratones sanos CFW, de 25 a 30 g. Tamaño de partícula .Humedad por pérdida de peso a 70°C por dos horas. Ensayo de soporte de actividad realizado a tres lotes con actividad máxima de

50 mCi, y estudios de estabilidad en tiempo real.



2 RESULTADOS

Se han obtenido resultados buenos y reproducibles: PRQ > 97%, Distribución biológica en órgano crítico > 92 % (Tabla 1).

- Tamaño de partícula promedio (foto 02), dentro del rango correcto (>90% entre 10-90 µm y ninguna mayor de 150 µm-USP 27) entre 10 y 90 µm: 95,28%.

-La humedad del liofilizado, en promedio es de 2.5% (dentro de los límites establecidos).

- Soporte de actividad en tres lotes, obteniéndose en promedio PRQ >96% y distribución biológica en pulmón > 89%. Con 50 mCi.

Los controles de estabilidad, a los 8 meses, se encuentran dentro de los límites establecidos, sin decaer la pureza (Tabla 2) ni la distribución biológica. Observándose una tendencia lineal a la estabilidad.

Los ensayos clínicos se realizaron en cuatro personas obteniéndose una adecuada visualización de los pulmones, con buena resolución. No presenta tecnecio libre hasta las dos horas desde la aplicación.

En los voluntarios sanos se apreció un adecuado pasaje de los macroagregados a la circulación de ambos pulmones y una distribución homogénea, sin defectos de perfusión.

3 CONCLUSIÓN

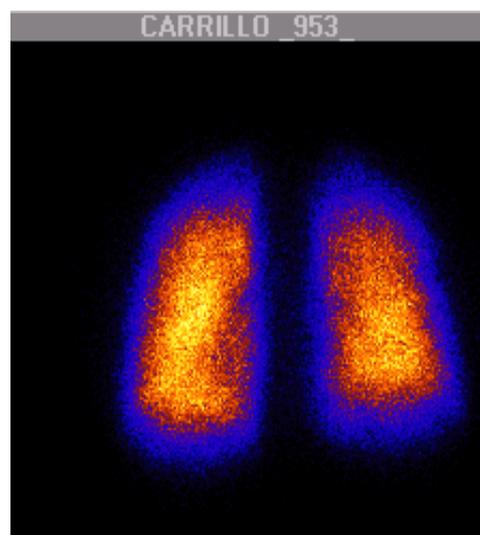
Tras los ensayos realizados, podemos concluir que logramos una metodología adecuada y reproducible, para la producción de un ARD liofilizado de MAA liofilizado, con buena

captación pulmonar en animales de experimentación, el mismo que ha alcanzado una estabilidad de -hasta el momento- 8 meses (almacenado a 4-8 °C) que se seguirá evaluando mes a mes. En la evaluación clínica realizada en voluntarios sanos se obtuvieron buenas imágenes de perfusión pulmonar con este radiofármaco.

Tenemos ahora un kit liofilizado que aventaja al kit en suspensión en estabilidad y no presenta problemas en el transporte.

4 AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Lic. Marco Espinoza en la toma de fotografías microscópicas de las partículas, al Dr. Nelson Alvarado R., la Dra. Rosanna Morales y el Dr. Carlos Cruz por su apoyo en los estudios clínicos. A J. Ramos y a R. Koga por apoyar en los controles, a E. Aliaga por sus recomendaciones.



5 REFERENCIAS

- [1] International Atomic Energy Agency. Preparation of Kits for ^{99m}Tc radiopharmaceuticals. IAEA-TECDOC-649. Vienna: Austria; 1992.
- [2] USP 27, Año 2003 p. 1767-1768
- [3] Petzoldt I, Robles A, Cruz C. Macroagregado de albúmina en suspensión, mejoramiento del proceso de producción. ALASBIMN 1999.
- [4] CNEA, Entrenamiento 1989.
- [5] Pérez JL, et.al. Medicina Nuclear Clínica.

Tabla 1.

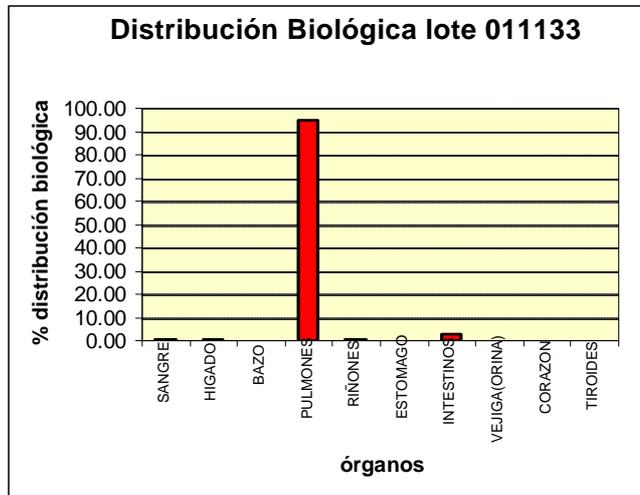


Tabla 2.

