

# Irradiación del acetato de medroxiprogesterona con rayos gamma para uso médico

Emma Castro<sup>1,\*</sup>, Marco Linares<sup>2</sup>, Anita Robles<sup>3</sup>, Jhonny Vargas<sup>2</sup>, Mónica Vivanco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Irradiación de Productos Médicos (LIPM). Dirección de Investigación y Desarrollo Tecnológico. Instituto Peruano de Energía Nuclear, Av. Canadá 1470, Lima 41, Perú

<sup>2</sup> Laboratorio de Irradiación (LI). Dirección de Aplicaciones. Dirección de Servicios Radiológicos

<sup>3</sup> Planta de Producción de Radioisótopos. Dirección de Producción. Instituto Peruano de Energía Nuclear, Av. Canadá 1470, Lima 41, Perú

## Resumen

El acetato de medroxiprogesterona es una progestina que se utiliza en preparados hormonales para tratar condiciones médicas en mujeres, relacionadas a ciclos menstruales anormales, síntomas de la menopausia, endometriosis, entre otros. También se utiliza como contraceptivo. Como materia prima para sus diferentes presentaciones, el producto debe estar estéril. La radiación gamma ha demostrado ser un método efectivo para esterilizar productos médicos. El presente trabajo tiene como propósito realizar un estudio para la esterilización del acetato de medroxiprogesterona mediante radiación gamma. Las dosis aplicadas fueron de 10, 15, 25 y 40 kGy. Para la irradiación del producto se llevaron a cabo pruebas dosimétricas. El resultado de las irradiaciones en el producto se verificó mediante la realización de pruebas microbiológicas, físico-químicas y organolépticas.

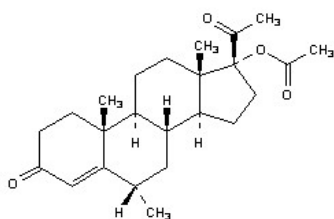
## Abstract

Medroxyprogesterone acetate is a progestin used in hormonal preparations. It is prescribed in women to treat medical conditions related to abnormal menstruation cycle, alleviate symptoms of menopause, endometriosis, among others. It is also used as contraceptive. As raw material for preparing its different forms, the product must be sterile. Gamma radiation has shown to be an effective method to sterilize various pharmaceutical products. The aim of this work is to sterilize medroxyprogesterone acetate through gamma radiation. Dosimetric tests were held and irradiation doses applied were 10, 15, 25 and 40 kGy. Results were verified through microbiological, physico-chemical and organoleptic assays.

## 1. Introducción

El Acetato de Medroxiprogesterona es una progestina, con actividad biológica similar a la de la hormona femenina progesterona.

Este producto es reportado en la Pharmacopea USA en sus monografías oficiales, siendo su fórmula global y estructura química:



$C_{24}H_{34}O_4$ , PM: 386,53 [1]

Se prescribe a mujeres para tratar casos de menstruaciones que presentan, períodos anormales así como hemorragias vaginales. También, para normalizar el ciclo menstrual,

en casos de amenorrea. Se utiliza también para prevenir un crecimiento anormal del revestimiento del útero por lo que podría disminuir el riesgo de cáncer al útero en pacientes a los que se les suministra estrógeno. Asimismo, en combinación con estrógenos, se usa para tratar síntomas de la menopausia así como prevenir el crecimiento del endometrio que pudiera resultar en cáncer al endometrio [2]. También se emplea para reducir dolores en casos de endometriosis [3]. Como contraceptivo, se utiliza a manera de inyección intramuscular [4], porque inhibe la secreción de gonadotropinas, lo que previenen la maduración del folículo ovárico, evitando la ovulación.

Sus presentaciones principales como medicamento son: en suspensión inyectable y en tabletas [5]. También existen preparados que contienen acetato de medroxiprogesterona, que se liberan controladamente en zonas específicas del cuerpo [6].

\* Correspondencia autor: ecastro@ipen.gob.pe

Uno de los requisitos indispensables para el uso del acetato de medroxiprogesterona como medicamento, es que esté estéril. Debido a que los productos hormonales son sensibles al calor, el método de esterilización que se emplee no debe aumentar la temperatura del producto durante su procesamiento.

La radiación gamma, proveniente del Cobalto-60, es un agente eficaz para la esterilización de productos médicos y biológicos. También permite tratar al producto en su empaque final por su gran capacidad de penetración y no produce aumento de la temperatura durante el procesamiento. La radiación gamma se aplica también en materias primas, que forman parte de un proceso de producción, como aseguramiento de la esterilidad de todo el proceso de producción.

Se han realizado estudios en donde el acetato de medroxiprogesterona ha sido tratado con radiación gamma con fines de esterilización, formando parte de preparados de un sistema de liberación de medicamento [7]. Igualmente, se conoce de procesos patentados para la preparación micronizada de esteroides estériles, que incluyen al acetato de medroxiprogesterona, en los que se aplica la radiación gamma para la esterilización de los productos en fase sólida previa micronización [8].

El propósito de este trabajo es determinar la dosis a la cual el producto acetato de medroxiprogesterona puede ser tratado mediante radiación gamma, para su esterilización, sin afectar sus propiedades.

## **2. Metodología**

El trabajo se realizó con el producto, bajo la presentación, en polvo. La muestra, que fue entregada por el proveedor, como materia prima no cumplía con los requisitos de esterilidad especificados para el producto. En este acápite se listan las pruebas, actividades, equipos, materiales y medios de cultivo utilizados en este estudio.

### *2.1 Fraccionamiento del acetato de medroxiprogesterona*

Esta actividad se llevo a cabo bajo flujo laminar con el objeto de fraccionar la muestra entregada, en empaques de menor volumen. Las muestras fueron triplemente empacadas en envolturas de polietileno de alta densidad y se colocaron en empaques protegidos de la

luz y se conservaron a 20 °C aproximadamente.

### *2.2 Dosimetría e irradiación de las muestras*

Las técnicas dosimétricas utilizadas para el mapeo de las dosis en la cámara de irradiación así como para medir las dosis absorbidas por el producto fueron Fricke como referencia y el Etanol Clorobenceno (ECB), como dosímetro de rutina. Se utilizaron en total 15 ampullas con solución dosimétrica; las cuales fueron irradiadas a 05 tiempos diferentes junto con el producto, el peso total del mismo fue 1 466,3g con una densidad aparente en la cámara de irradiación de 0,415 g/cc.

Los equipos utilizados para esta prueba fueron: el irradiador, modelo Gammacell 220 Excel, de la Nordion Inc. de Canadá, con fuentes de Co-60 y con una actividad de 15 355 Ci (04-01-2007), donde se llevaron a cabo las irradiaciones; y el Espectrofotómetro Perkin Elmer Modelo, UV VIS, Lambda 2, donde se realizaron las lecturas de la absorbancia de los dosímetros Fricke irradiados, a una longitud de onda  $\lambda$  de 303.00 nm. A modo de control, durante la irradiación se colocaron con la muestra, dosímetros de etanol clorobenceno cuya conductividad luego de irradiados, se midió en el Oscilótrotador/TRIEM.

Las dosis de irradiación aplicadas fueron 10, 15, 25 y 40 kGy.

### *2.3 Análisis microbiológicos*

Las pruebas incluyen el recuento total de aerobios mesófilos y de hongos así como esterilidad.

Los equipos que se utilizaron para la realización de estos análisis fueron: Autoclave Raypa AES-75 Dry, Estufa Incubadora VWR Scientific, Balanza toploading Mettler 682B, Agitador magnético Stuart Scientific, Baño maría Tecam, Shaker Orbital Labline, Agitador de tubos Fisher y Flujo Laminar Envair. Los medios de cultivo que se utilizaron fueron: Caldo Casoy, Agar Casoy, Agar Sabouraud Dextrosa 4%, caldo Tioglicolate, todos productos de Merck. Los ensayos se realizaron según la US Pharmacopea [11].

### *2.4 Espectroscopia infrarroja FT-IR*

Se adquirieron los espectros IR de todas las muestras. Para ello se utilizó el

espectrofotómetro infrarrojo marca NICOLET, modelo IMPACT 410, accesorio para refracción difusa, indicado para muestras sólidas. Los parámetros de adquisición fueron: resolución de 8 cm-1, barrido de frecuencia: 4000 a 400 cm-1.

### 2.5 Características Organolépticas

Por el método visual se observó la apariencia, color, así como el olor de todas las muestras, irradiadas y el control, para determinar variaciones en sus características físicas.

### 3. Resultados y Discusión

En lo que se refiere a las pruebas dosimétricas, los resultados fueron los siguientes: en aire el valor de la tasa de dosis fue de  $12,23614 \pm 0,340173$  kGy/h siendo el error de 0,22067% comparado con la tasa de dosis de la MDS Nordion de Canadá (Tabla 1). El mapeo de la dosis del producto en la cámara de irradiación determinó una tasa de dosis mínima de 9,2527 kGy/h y una tasa dosis máxima de 14,7082 kGy/h (Tabla 2). La uniformidad de dosis hallada fue de 1,58961, valor dentro del rango esperado para el equipo de irradiación y el peso del producto. La lectura del dosímetro de etanol clorobenceno, colocado en el sitio de dosis mínima al irradiar las muestras a 10, 15, 20, 25 y 40 kGy indicó variaciones menores al 6%.

**Tabla 1:** Estadística de la regresión para la Dosimetría Fricke en aire.

Tiempo (s)	Dosis (kGy)
15	0.06315
25	0.09630
35	0.12981
45	0.16360
55	0.19945
Estadísticas de la regresión	
Coefficiente de correlación múltiple	0.99988555
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.99977112
R <sup>2</sup> ajustado	0.99969482
Error típico	0.00093894
Observaciones	5
Coeficientes	
Intercepción	0.01149943
Variable X 1	0.00339893

**Tabla 2:** Estadística de la regresión para la Dosimetría Fricke en el producto.

Tiempo [s]	Dosis mínima	Dosis máxima
20	0.05478	0.09703
30	0.07741	0.13737
40	0.10221	0.17989
50	0.12837	0.22159
60	0.15781	0.25920
Estadísticas de la regresión para la Dosis Mínima		
Coefficiente de correlación múltiple	0.998770333	
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.997542179	
R <sup>2</sup> ajustado	0.996722905	
Error típico	0.002329253	
Observaciones	5	
Coeficientes		
Intercepción	0.00130827	
Variable X 1 (Min)	0.002570205	
Estadísticas de la regresión para la Dosis Máxima		
Coefficiente de correlación múltiple	0.999798237	
Coefficiente de determinación R <sup>2</sup>	0.999596514	
R <sup>2</sup> ajustado	0.999462018	
Error típico	0.001498646	
Observaciones	5	
Coeficientes		
Intercepción	0.015590214	
Variable X 2 (Max)	0.004085617	

Las muestras se irradiaron a 10, 15, 20, 25 y 40 kGy. La Tabla 3 muestra los resultados de los ensayos microbiológicos realizados.

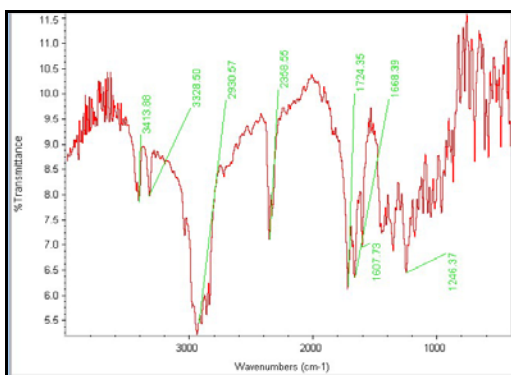
**Tabla 3:** Pruebas microbiológicas en Acetato de Medroxiprogesterona.

Prueba	Dosis[kGy]				
	0	10	15	25	40
Recuento Total de Aerobios Mesófilos [UFC/g]	11x 10	--	--	--	--
Recuento Total de Hongos [UFC/g]	--	--	--	--	--
Esterilidad	-	P.E.	P.E.	P.E.	P.E.

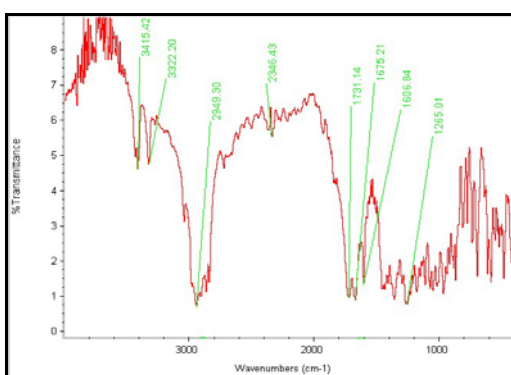
P.E: Producto Estéril

A la dosis de 10 kGy se observa que el producto está libre de carga microbiana.

En los Gráficos 1 y 2 se muestran los espectros FT-IR obtenidos de las muestras control e irradiada a 40 kGy, respectivamente; mientras que el Gráfico 3 muestra los perfiles de los espectros de ambas muestras.

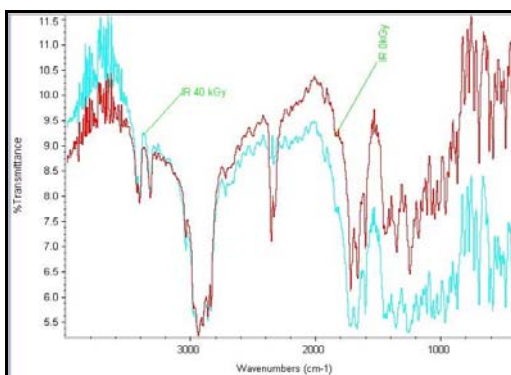


**Gráfico 1:** Espectro FT-IR de Acetato de Medroxiprogesterona 0 kGy Picos de absorción: 3329, 2931, 2359, 1724, 1668, 1608, 1246  $\text{cm}^{-1}$ .



**Gráfico 2:** Espectro FT-IR de Acetato de Medroxiprogesterona 40 kGy. Picos de absorción: 3415, 2949, 2346, 1731, 1675, 1607, 1265  $\text{cm}^{-1}$ .

En el gráfico 3 se observa el perfil de ambos espectros.



**Gráfico 3:** Perfiles de Espectros FT-IR de Acetato de Medroxiprogesterona de muestras tratadas a 0k Gy y 40 kGy.

Solo se consignan los espectros FT-IR de las muestras irradiadas con las dosis de 0 y 40 kGy, porque los espectros de las muestras irradiadas a 10, 15 y 25 kGy presentaban las

mismas características de espectro FT-IR de la muestra control. Los espectros FT- IR de la muestra control y la irradiada a 40 kGy presentan perfiles similares.

En cuanto a las características organolépticas, en la Figura 1 se aprecia el color de las muestras de acetato de medroxiprogesteron tratadas a las diferentes dosis de radiación; en la Figura 2, se presenta la muestra control y la tratada a la dosis de 40 kGy.



**Figura 1:** Acetato de Medroxiprogesterona irradiado a 0, 10, 15, 20, 25 y 40 kGy.



**Figura 2:** Diferencia de color entre muestras de Acetato de Medroxiprogesterona irradiadas a 0 (izquierda) y 40 kGy (derecha).

En la Tabla 4 se describen las características físicas y organolépticas del acetato de medroxiprogesterona en polvo.

**Tabla 4:** Características físicas del producto acetato medroxiprogesterona en polvo.

Dosis/ Propiedades Físicas	0 kGy	10 kGy	25kGy	40 kGy
Olor	Inodoro	Inodoro	Inodoro	Inodoro
Color	Blanco	Blanco, ligeramente crema	Blanco, ligeramente crema	Blanco, ligeramente crema
Apariencia	Polvo fino, libre de partículas extrañas visibles	Polvo fino, libre de partículas extrañas visibles	Polvo fino, libre de partículas extrañas visibles	Polvo fino, libre de partículas extrañas visibles

El olor se mantuvo similar al control incluso a 40 kGy. Se aprecia que hubo un ligero cambio de color en las muestras irradiadas, el polvo, a medida que aumenta la dosis, se torna ligeramente crema.

#### 4. Conclusiones

- Las pruebas dosimétricas permitieron aplicar dosis exactas de manera precisa y segura al producto con una relación entre dosis máxima y dosis mínima (uniformidad de dosis) de 1,58961.
- A la dosis de 10 kGy el producto esta estéril.
- El olor del acetato de medroxiprogesterona no se altera luego de irradiado, incluso a 40 kGy. El color blanco del producto adquiere una ligera coloración crema a medida que aumenta la dosis.
- Los espectros FT- IR de las muestras control e irradiadas, incluso a la dosis de 40 kGy presentan perfiles similares, por lo que no se producen modificaciones en la estructura y se identifican al producto como acetato de medroxiprogesterona.

Se recomienda valorar el principio activo del acetato de medroxiprogesterona, debido a que, las muestras irradiadas presentan cambio de color.

#### 5. Bibliografía

- [1] US Pharmacopea 30, 2007. Monografías Oficiales. p. 2829.
- [2] MedlinePlus Drug Information: Medroxyprogesterone. [homepage de Internet]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a682470.html>
- [3] MedicineNet, Inc. [homepage de Internet]. Disponible en: <http://www.medicinenet.com>
- [4] Pharmacia and Upjohn. Depoprovera Contraceptive Injection. [homepage de Internet] 2004. [citado el 2 Jun 2007]. Disponible en: [www.pfizer.com/pfizer/download/uspi\\_depo\\_provera\\_contraceptive.pdf](http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_depo_provera_contraceptive.pdf)
- [5] US Pharmacopea 30, 2007. Monografías Oficiales. p. 2829-31.
- [6] Rosiak JM, *et al.* Drug delivery system for the treatment of endometrial carcinoma. J. Radiation Physics and chemistry. 1998 Jun; 52(1): 307-311.
- [7] International Atomic Energy Agency. Radiation synthesis and modification of polymers for biomedical applications. Final results of a co-ordinated research project 1996-2000. IAEA-TECDOC-1324. Vienna: Austria, 2002.

[8] (WO/2007/062685) Process for the Preparation of Micronised Sterile Steroids.

[9] Norma ASTM E 1026-04. Using the Fricke Reference Standard Dosimetry System.

[10] Norma ASTM 51538-2002-E. Standard Practice for Use of the Ethanol-Chlorobenzene Dosimetry System.

[11] US Pharmacopea 30 (61), 2007.