

# Formulación de $^{99m}\text{Tc}$ -Macroagregados de albúmina para estudios de perfusión pulmonar

## Autores

Yumisley Alfonso Marín<sup>1</sup>, Alejandro Rivero Santamaría<sup>2</sup>, Francisco I. Zayas Crespo<sup>1</sup>, Niurka Mesa Dueñas<sup>1</sup>, Ignacio Hernández González<sup>3</sup>, Mariela León Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Nefrología (INEF) «Abelardo Buch López»

Ave. 26 y Boyeros, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias aplicadas (InSTEC)

<sup>3</sup>Centro de Isótopos (CENTIS)

mninef@infomed.sld.cu

## Resumen

En este trabajo, se realizó el diseño, optimización, control de calidad de pureza radioquímica, cualidad biológica y estudios de estabilidad en el tiempo de una formulación de macroagregados de albúmina a partir de la desnaturalización controlada de la ASH. Se realizó un diseño experimental con un plan factorial  $2^3$  para determinar las condiciones ideales de la formulación. Los resultados mostraron que la concentración de albúmina en el intervalo 5-15 mg/mL es irrelevante, sin embargo, el pH final de la mezcla y la velocidad de agitación sí fueron relevantes, así como todas las variables de interacción. Con las condiciones seleccionadas en el diseño experimental, se obtuvieron formulaciones con tamaño de partículas con diámetros comprendidos entre 11 y 80  $\mu$ , que cumplieron los criterios de pureza radioquímica establecidos internacionalmente, así como la condición de esterilidad y apirogenicidad. La biodistribución en animales de experimentación mostró imágenes pulmonares de buena calidad. Los lotes producidos mantuvieron estabilidad física, radioquímica, biológica y microbiológica durante 90 días de conservación a 4 °C.

## PREPARATION OF $^{99m}\text{Tc}$ -MACROAGGREGATED ALBUMIN FOR LUNG PERFUSION STUDIES

### Summary

The present paper shows the design, optimization, quality control for testing radiochemical purity, biological quality and real-time stability studies of a preparation of macroaggregated albumin from the controlled denaturation of HSA. An experimental design with a  $2^3$  factorial plan was carried out in order to determine the ideal conditions for the preparation. The results showed that variations of albumin concentrations within the range of 5-15 mg/mL were irrelevant, however, the final pH of the mixture and the stirring speed were significant variables, as well as their interaction. Formulations with particles of diameter between 11 and 80  $\mu$  were obtained with the conditions selected in the experimental design which met the internationally established criteria for radiochemical purity, sterility and apyrogenicity. The biodistribution in experimental animals showed good quality lung images. The produced lots maintained physical, radiochemical, biological and microbiological stability during 90 days of storage at 4 °C.

**Key words:** albumins, blood serum, emboli, labelling, lungs, quality control, radiopharmaceuticals, thrombosis, technetium 99

## Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es la obstrucción parcial o completa del flujo sanguíneo arterial pulmonar [1,2]. Ocurre cuando uno o más coágulos (trombos), que están fijos en una vena del cuerpo, se desprenden y van por la circulación hasta el pulmón, donde quedan obstruyendo el paso de la sangre por las arterias. Produce una serie de eventos fisiopatológicos que se pueden caracterizar como «respiratorios» y «hemodinámicos» (embolia pulmonar).

A nivel mundial los reportes de tromboembolismo pulmonar arrojan valores aproximados de 500 000-600 000 pacientes al año, y se estima que alrededor del 10% de todos los TEP son causa de muerte, de las cuales sólo se diagnosticaron en vida del paciente 30% [3-6]. En nuestro país las estadísticas muestran una incidencia de aproximadamente 28,6 por cada 100 000 habitantes al año, valores que ubican esta enfermedad en el lugar seis dentro de las principales causas de muerte de todas las edades [7]. Por tanto se considera el embolismo pulmonar como una de las patologías más frecuentes y graves en la práctica clínica.

Las técnicas imagenológicas como la TAC multicorte y la RMN han desplazado a muchas técnicas nucleares en los procedimientos médicos [8], no obstante es la gammagrafía pulmonar con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA el estudio de elección para evaluar la perfusión pulmonar, debido a los bajos costos y a la valiosa información clínica que brinda.

En Cuba en la década del 80 y principios del 90 se desarrollaron formulaciones de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA a partir de ASH importada. La epidemia del SIDA provocó la prohibición de la importación de hemoderivados y desde este momento no se realizan gammagrafías de perfusión pulmonar. Por ello nos dimos a la tarea de desarrollar una formulación de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA que permita realizar este tipo de estudio.

## Materiales y Métodos

Con el objetivo de profundizar en el entramado de factores que influyen en la obtención de macroagregados de albúmina (MAA) se realizó un diseño experimental, teniendo en cuenta las condiciones presentes en el Laboratorio de Radiofarmacia del INEF.

Se utilizó un plan factorial  $2^3$ , las variables indepen-

dientes estudiadas fueron la concentración de albúmina sérica humana ( $C_{\text{ASH}}$ ), el pH y la velocidad de agitación. La variable dependiente fue el rendimiento expresado como porcentaje de partículas que se encontraban entre 10-80  $\mu\text{m}$  con respecto a la población total de partículas.

Se realizaron 8 experimentos con 3 réplicas para cada punto, los resultados experimentales se procesaron mediante el programa estadístico DISEXP y se determinó el experimento de mayor rendimiento del cual se realizaron 8 réplicas para el procesamiento estadístico de este.

Los experimentos se realizaron con solución de ASH al 20%, suministrada por el Centro de Hemoderivados «Adalberto Pensat González». La preparación se efectuó en un flujo laminar (pbiMiniflo).

Se prepararon soluciones de 5 y 15 mg/mL de ASH en 10 mL de solución que contiene 100 mg/mL de acetato de sodio (calidad P. A., Merck) en agua estéril para inyección (AEPI), a las cuales se les añadió 3,5 mg de  $\text{Sn}^{2+}$  /mL de HCl 1N. A la mezcla resultante se le ajustó el pH a 4,5 con solución de HCl 1 N o a 5,5 con solución de NaOH 1N. Luego se introdujo en un contenedor plástico perforado, el que fue acoplado a un agitador magnético (Labline MR 25, RDA) y posteriormente se sumergió en un baño de agua termostático (Uni-Bath). Se efectuó agitación circular a 100 ó 200 rpm por 8 min a 78 °C. Al finalizar se extrajo el frasco y se introdujo en agua a temperatura ambiente hasta alcanzar el equilibrio térmico.

Se controló el tamaño de partículas por medio de microscopía óptica, método de elección para el control a los MAA, aceptándose una preparación como óptima cuando existe más de 90% de las partículas entre 10-90  $\mu\text{m}$  [9,10]. Las muestras se tiñeron con rojo de bengala y se midieron 150 partículas/alícuota. Las partículas se agrupan por intervalos de tamaños (0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, >81  $\mu\text{m}$ ). Posteriormente se calculó el porcentaje correspondiente a cada intervalo [11].

El marcaje de los frascos que contenían las formulaciones de MAA en estudio, se realizó adicionando 370 MBq de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , el cual se obtuvo previamente a partir de la elución de un generador de Molibdeno-Tecnecio ( $^{99}\text{Mo}$  -  $^{99m}\text{Tc}$ ) producido en el CENTIS. Una vez añadido el pertechnetato radiactivo ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ), la mezcla se agitó durante 5-10 minutos y se tomaron alícuotas de 1,0  $\mu\text{L}$  para realizar el control de calidad.

La pureza radioquímica del radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA se determinó combinando diferentes procedi-

mientos. Utilizamos la cromatografía de papel ascendente (CPA) para determinar el  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  libre, usando como solventes acetona y solución salina fisiológica estéril (SSFE). Se empleó la centrifugación para determinar los MAA marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  [12, 13].

Una vez obtenidas las condiciones tecnológicas óptimas se procedió a la formulación de los tres lotes en estudio, identificados como: 001, 002, 003. Para ello se utilizó 15 mg/mL de ASH, se ajustó el pH a 5,5 con solución de NaOH 1N y la velocidad de agitación a 100 rpm.

Se realizó un estudio de cinética de marcaje y estabilidad en el tiempo. Para esto se determinó la pureza radioquímica transcurridos 15 segundos, 2, 5, 10, 20 y 30 minutos, 3 y 24 horas.

Las muestras se analizaron en el CIDEM para el control de esterilidad y pirógenos empleando los métodos descritos por la USP 30 [14].

La biodistribución se realizó en ratas Wistar, las cuales fueron anestesiadas para inyectar en la cola 37 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. La adquisición de la imagen gammagrafía estática (10 minutos) se realizó a los 30 minutos de la inyección. Luego se sacrificaron las ratas por dislocación cervical, se extraen los órganos de interés, se pesan y se determina la actividad en cpm. Los resultados se expresan como % dosis/g de tejidos.

Con el fin de confirmar la vida útil de las formulaciones, conservadas a temperatura de refrigeración, se realizó el estudio de estabilidad en el tiempo, empleando el método de vida estante. Se analizaron los 3 lotes del radiofármaco almacenándolos a 4 °C, realizando las valoraciones correspondientes a los tiempos de 0, 30, 60 y 90 días.

## Resultados y Discusión

Los resultados del diseño experimental mostraron que de las variables independientes estudiadas el coeficiente que representó la concentración de ASH no resultó significativo en el intervalo evaluado, mientras que resultaron significativos el pH y la velocidad de agitación, así como todas las variables de interacción.

Teniendo en cuenta que la mayor concentración de albúmina debe elevar el rendimiento de MAA, debido al aumento de las interacciones moleculares, se decidió utilizar en la formación de los MAA la mayor concentración de ASH, que corresponde a 15 mg/mL, in-

dependientemente que esta variable no había resultado significativa en el intervalo estudiado. A su vez se seleccionó el valor de 5,5 para el pH y 100 rpm como velocidad de agitación, en correspondencia con los resultados del diseño experimental.

Con las condiciones seleccionadas, manteniendo la concentración de  $\text{Sn}^{2+}$  en 0,14 mg/mL, una  $T = 78\text{ }^\circ\text{C}$  y un tiempo de agitación de 8 minutos, se realizó el procedimiento de producción. Los resultados tras 8 repeticiones mostraron que se obtenía una población de MAA que incluía  $93,23 \pm 2,9\%$  de partículas en el intervalo de tamaños de 10-80  $\mu\text{m}$  y no se encontraron partículas mayores de 150  $\mu\text{m}$  (figura 1).

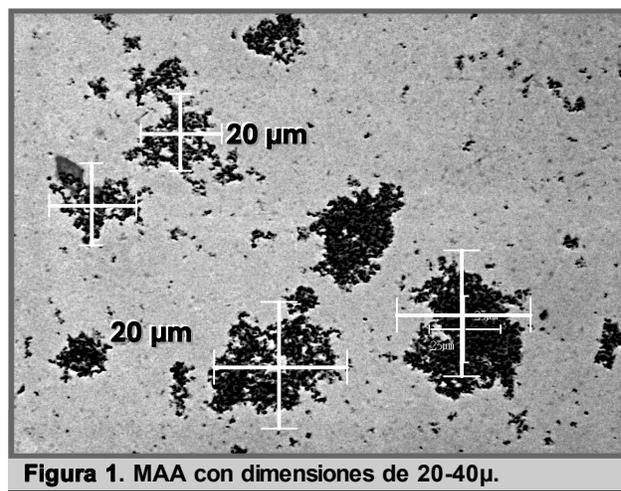
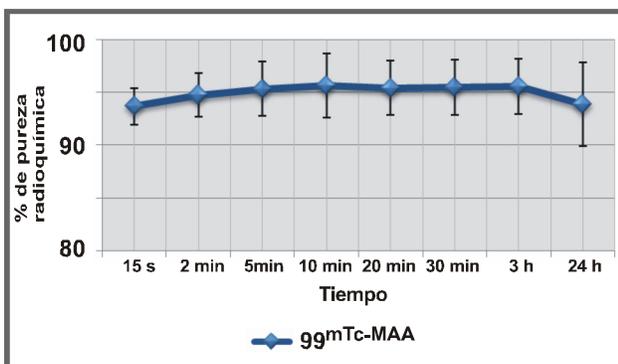


Figura 1. MAA con dimensiones de 20-40 $\mu$ .

La biodistribución de este radiofármaco en el organismo va a estar dada por el tamaño de partículas las cuales deben tener un diámetro entre 10-90  $\mu\text{m}$  [15,16]. Las partículas mayores de 10  $\mu\text{m}$  son atrapadas por los macrófagos alveolares en los capilares pulmonares por un proceso mecánico llamado atrapamiento capilar y luego son degradadas por proteínas endógenas no esenciales. Si las partículas poseen un diámetro mayor de 100  $\mu\text{m}$  pueden provocar la obstrucción de los alveolos y causar la muerte del paciente, y si son menores de 10  $\mu\text{m}$  el producto se biodistribuye fundamentalmente en el hígado y bazo, lo que producirá la visualización de estos órganos y debido a la escasa incorporación en los pulmones, la imagen obtenida no permitirá hacer un diagnóstico preciso del TEP [17,18].

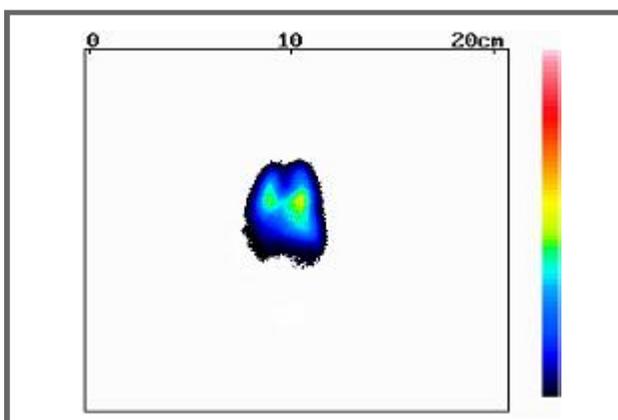
La eficiencia del marcaje de los MAA con  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  mostró valores de  $99,68 \pm 0,26\%$  en CPA y  $95,83 \pm 1,15\%$  para la centrifugación; demostrándose que fue exitoso el marcaje, ya que estos resultados de pureza radioquímica sobrepasan el límite reportado en la literatura que es 90,0% (88,89). Ver figura 2.



**Figura 2.** Estudio cinético del marcaje.

En las muestras analizadas por el CIDEM [14], después de los períodos de ensayo se observó ausencia total de microorganismos viables y la temperatura se mantuvo constante en el grupo de animales estudiados, concluyendo que estas se consideran estériles y apirogénicas.

Las gammagrafías realizadas a las ratas después de 30 minutos de inyectado el radiofármaco, mostraron (figura 3) una buena captación pulmonar, no se observó captación apreciable en hígado, tiroides, y bazo, lo que demuestra el adecuado tamaño de las partículas en la preparación.



**Figura 3.** Gammagrafía exploratoria.

Los porcentajes de dosis/gramo (% D/g) obtenidos para cada órgano de interés se muestran en la tabla 1, donde se aprecia una buena captación pulmonar superando los límites establecidos (80,0%), los valores en hígado, bazo, riñones, corazón y sangre muestran valores bajos que no afectan la captación del órgano blanco (pulmones).

Se observó la evidencia clara de los pulmones en la gammagrafía, sin la aparición imagenológica de ningún otro órgano que interfiera en ella. Los valores de % D/g obtenidos son muy similares a los reportados en la literatura internacional con otras formulaciones de MAA [19], lo que nos brinda la posibilidad de utilizar el radiofármaco para diagnosticar la trombosis pulmonar.

En las tablas 2 y 3 se observan los resultados del estudio de la estabilidad en el tiempo del radiofármaco en análisis.

Teniendo en cuenta que la formulación propuesta es una suspensión de macromoléculas obtenidas a partir de la desnaturalización de una proteína, se determinaron las dimensiones de los MAA a los 0, 30, 60 y 90 días (tabla 2). Inicialmente los tres lotes mostraron un rendimiento superior al 95% de partículas, con tamaños comprendidos entre 10-90  $\mu\text{m}$ , valores que fueron disminuyendo en el transcurso de los días hasta aproximadamente 91,0%. Esta disminución es lógica y es debido al fraccionamiento en los enlaces y el reordenamiento en la estructura molecular de la proteína, lo que provoca la fractura de las macromoléculas dando lugar a la formación de microagregados.

Los valores de pureza radioquímica obtenidos usando la CPA se mantuvieron estables durante los 90 días, por encima de 99,0% en todos los casos. Resultado este muy satisfactorio, ya que indica la poca presencia de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  libre, una de las impurezas radioquímicas que más afecta la biodistribución de los radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$ .

Los valores obtenidos con el control de calidad por medio de centrifugación, superan 95,0% de pureza en todos los casos para el tiempo cero (inicio del estudio), observándose una disminución a partir de los 30 días que concuerda con el decrecimiento obtenido en el análisis del tamaño de partículas. Mediante la centrifugación precipitan los MAA marcados y se puede determinar el porcentaje que se enlazó con el isótopo, pero a medida que transcurren los días hay una tendencia a la formación de microagregados que también se enlazan al tecnecio, y al realizar la centrifugación quedan en el sobrenadante, por lo que decrece el porcentaje de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

En todos los casos se obtuvo un rendimiento superior al 90,0% durante los 90 días para los tres lotes estudiados, valor aceptable para su uso clínico según los límites establecidos [9,20].

Los estudios biológicos (tabla 3) mostraron una adecuada incorporación en pulmón durante los

**Tabla 1.** Porcentajes de dosis en estudios de biodistribución

<b>Porcentajes de dosis/gramo (% D/g) N = 3</b>					
<b>Hígado</b>	<b>Bazo</b>	<b>Riñones</b>	<b>Corazón</b>	<b>Sangre</b>	<b>Pulmones</b>
1,53 ± 0,51	0,93 ± 0,64	2,96 ± 0,64	0,14 ± 0,08	0,06 ± 0,02	87,1 ± 3,78

**Tabla 2.** Estabilidad de la formulación en el tiempo

<b>Lote</b>	<b>Tiempo (días)</b>	<b>Tamaño de Partículas (% entre 10-90 µm)</b>	<b>CPA (%)</b>	<b>Centrifugación (%)</b>
<b>001</b>	0	95,60 ± 3,07	99,68 ± 0,26	95,83 ± 1,51
	30	93,44 ± 3,08	99,59 ± 0,26	92,39 ± 1,41
	60	91,23 ± 1,04	99,44 ± 0,13	91,23 ± 0,68
	90	91,08 ± 0,80	99,43 ± 0,17	91,16 ± 1,10
<b>002</b>	0	96,14 ± 4,09	99,75 ± 0,31	96,60 ± 1,85
	30	94,78 ± 3,68	99,61 ± 0,20	93,59 ± 1,60
	60	92,34 ± 2,05	99,50 ± 0,15	92,70 ± 1,38
	90	91,14 ± 0,60	99,39 ± 0,18	91,89 ± 0,99
<b>003</b>	0	95,73 ± 2,99	99,87 ± 0,25	95,86 ± 1,20
	30	93,91 ± 3,01	99,54 ± 0,04	92,24 ± 1,17
	60	91,56 ± 2,12	99,48 ± 0,11	91,67 ± 1,05
	90	91,24 ± 0,31	99,40 ± 0,02	91,13 ± 0,68

90 días, los valores sobrepasan 80,0% en todos los lotes. Se observa una ligera disminución en cuanto a la incorporación en el órgano diana (pulmones) y un ligero aumento en órganos del sistema reticuloendotelial [15,21], que se corresponde con los resultados de pureza radioquímica y tamaño de partículas, pero a pesar de ello esta variación no afecta la visualización del órgano, ni provoca la presencia de interferencias de otros órganos al realizar la gammagrafía. Esto permite afirmar que el producto se

mantiene estable y se puede utilizar durante este tiempo para el diagnóstico de trombosis pulmonar [9,20,22].

Los tres lotes mostraron resistencia al crecimiento microbiano y se mantuvieron apirogénicos durante los 90 días, según los reportes del CIDEM; resultados que corroboraron una manipulación satisfactoria durante el proceso de formulación [9,20,14].

Tabla 3. Biodistribución en el tiempo

Lote	Tiempo (días)	Porcentajes de dosis por gramo de tejido (%D/g)					
		Hígado	Bazo	Riñones	Corazón	Sangre	Pulmones
001	0	1,53 ± 0,51	0,93 ± 0,64	2,96 ± 0,64	0,14 ± 0,08	0,06 ± 0,02	87,10 ± 3,78
	30	1,60 ± 0,07	1,09 ± 0,01	1,50 ± 0,11	0,13 ± 0,11	0,27 ± 0,02	85,30 ± 2,28
	60	2,01 ± 0,08	1,10 ± 0,02	1,72 ± 0,72	0,13 ± 0,01	0,21 ± 0,03	82,19 ± 2,56
	90	2,3 ± 0,05	1,13 ± 0,35	1,75 ± 0,27	0,14 ± 0,06	0,19 ± 0,04	81,02 ± 1,64
002	0	1,33 ± 0,11	0,73 ± 0,68	1,96 ± 0,59	0,12 ± 0,09	0,04 ± 0,01	88,09 ± 2,17
	30	1,42 ± 0,17	0,92 ± 0,12	1,10 ± 0,15	0,10 ± 0,01	0,17 ± 0,03	86,50 ± 2,36
	60	1,79 ± 0,23	1,08 ± 0,08	1,32 ± 0,12	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,03	83,40 ± 2,02
	90	2,00 ± 0,01	1,10 ± 0,25	1,35 ± 0,25	0,08 ± 0,16	0,09 ± 0,02	82,08 ± 1,54
003	0	1,43 ± 0,41	0,83 ± 0,51	2,16 ± 0,24	0,13 ± 0,05	0,05 ± 0,03	87,40 ± 3,18
	30	1,50 ± 0,07	0,90 ± 0,11	1,30 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,26 ± 0,01	85,27 ± 2,15
	60	1,99 ± 0,18	1,21 ± 0,01	1,52 ± 0,68	0,12 ± 0,12	0,19 ± 0,01	82,22 ± 2,80
	90	2,01 ± 0,03	1,15 ± 0,58	1,55 ± 0,70	0,13 ± 0,08	0,20 ± 0,03	81,07 ± 1,04

N = 3

## Conclusiones

Los resultados demostraron que con el uso de la albúmina de producción nacional y utilizando la tecnología antes descrita, se logró obtener en una radiofarmacia hospitalaria el radiofármaco de <sup>99m</sup>Tc-MAA cuyas características biológicas son ideales para diagnosticar TEP.

- Se precisó que la concentración de proteínas no constituye una variable fundamental en el intervalo de 5-15 mg/mL, mientras que el pH y la velocidad de agitación de la mezcla determinan el tamaño y calidad de los MAA.
- Se produjeron MAA con diámetros entre 11-80  $\mu$ m, obteniéndose un rendimiento de 93,23% lo cual es óptimo para su uso clínico.
- Se demostró que la formulación desarrollada posee una estabilidad mínima de 90 días conservada en refrigeración.

## Referencias Bibliográficas

- [1] RAMZI D, KENNETH V, LEEPER M. DVT and Pulmonary Embolism: Part II. Treatment and Prevention. Am Fam Physician. 2004; 69: 2841-8.
- [2] TAPSON VF. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2008; 358(10): 1037-1052.
- [3] CONTHE P, LOBOS JM, ALONSO A. Tromboembolismo Pulmonar. Formación Médica Continuada. 1998; 5(2): 89-97.
- [4] HEIT JA, COHEN AT, ANDERSON FA. VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. ASH Annual Meeting Abstracts. 2005. p. 267.
- [5] SILVERSTEIN MD, HEIT JA, MOHR DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern. Med. 1998; 158(6): 585-593.
- [6] PÉREZ RODRÍGUEZ EA. ¿Ha sustituido la tomografía computarizada helicoidal a la gammagrafía de perfusión en el diagnóstico del Tromboembolismo pulmonar?. Rev. Pat. Resp. 2000; (3): 21-22.
- [7] República de Cuba. Anuario estadístico de salud 2007. MINSAP: Dirección nacional de estadística, 2007. p. 25.

- [8] SCHOEPP UJ, CASTELLO P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of art. *Radiol.* 2004; 230(2): 329-337.
- [9] Farmacopea de los EUA (USP 31). Formulario nacional. NF 26. Edición Anual Español. 2008. vol. 3. p. 3622-3623.
- [10] HUNG JC, REDFERN MG, MAHONEY DW, et. al. Evaluation of Macroaggregated Albumin Particle Sizes for Use in Pulmonary Shunt Patient Studies. *J Am. Pharm. Assoc.* 2000; 40(1): 46-52.
- [11] Manufacturing process to control particle size. United States Patent 6730286. 2004.
- [12] LIN MS, KRUSE SI, GOODWIN DA, et. al. Albumin loading effect: A pitfall in saline paper analysis of  $^{99m}\text{Tc}$  albumin. *Nucl. Med.* 1974; 15(11): 1018-1020.
- [13] DJOKI D, JANKOVI D, MAKSIN T. Radiochemical purity and particles number determinations of modified  $^{99m}\text{Tc}$ -macroaggregated albumin. *J. Serb. Chem. Soc.* 2002; 67(8-9): 537-79.
- [14] Farmacopea de los EUA (USP 30). Formulario nacional. NF 25. Edición Anual Español. 2007. vol. 1. p. 85-87, 105, 147.
- [15] SAHA G. Characteristic of specific radiopharmaceuticals. In: *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Nueva York: Springer-Verlang; 1984. p. 105.
- [16] Manual de Protocolos de Calidad de Radiofármacos. ARCAL XV. Producción y Control de Radiofármacos. 1999.
- [17] MESA D.N. Evaluación de radiofármacos de alto y bajo peso molecular como radiolocalizador de procesos inflamatorios. La Habana: INEF, 2002. p.19-24.
- [18] PACHECO C, VALLEJO JA, TORRES M, et. al. Alteración de la biodistribución de  $^{99m}\text{Tc}$ -microesferas de albúmina por su administración a través de una vena umbilical canalizada. *Rev. Esp. Med. Nucl.* 2000; 19(6): 434-436.
- [19] ROBBINS PJ, FORTMAN DL, LEWIS JT. A new lung scanning agent. *Appl. Radiat. Isot.* 1973; 24(8): 481-483.
- [20] European Pharmacopeia. English 6<sup>th</sup> edition. 2008. vol. 1. p. 1030-1031.
- [21] SAHA G.B. Characteristics of specific radiopharmaceuticals. In: *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Cap 7. Nueva York: Springer-Verlang, 1984. p. 105.
- [22] HAMADA SE, MURAMATO E, BRITO HR, et. al. Producción de conjuntos de reactivos de macroagregados de albúmina de suero humano (MAA) marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  destinado a gammagrafía pulmonar. IPEN-Pub-338. Sao Paulo. 1991

**Recibido:** 17 de febrero de 2009.

**Aceptado:** 14 de mayo de 2009.