

PRUEBAS PILOTO PARA OPTIMIZAR EL PROCESO DE LIOFILIZACIÓN DE AGENTES DE RADIODIAGNÓSTICO

Ramos B.⁽¹⁾ bramos@ipen.gob.pe; Córdor M.⁽¹⁾

Herrera J.⁽¹⁾ jherrera@ipen.gob.pe

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

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo determinar los parámetros de temperatura y tiempo que permitan optimizar los procesos de liofilización de los radiofármacos que se elaboran en la Planta de Producción de Radioisótopos (PPR), a través de ensayos piloto, con la finalidad de obtener radiofármacos de alta calidad. El liofilizador, es un equipo programable, marca HETO, modelo CD-8, estufa de convección al vacío, que utiliza nitrógeno líquido, viales tipo I, tapones de isobutilo y que se emplea para liofilizar formulaciones líquidas de agentes de radiodiagnóstico (ARD). El estudio se realiza en tres etapas: primero, recopilación de resultados previos; segundo, ensayos pilotos con las formulaciones establecidas y tercero, emplea soportes y coadyuvantes para el mejoramiento del producto. Se inician con los ensayos pilotos para cada uno de los ARD: MEDRONATO, PENTETATE, MERTIATIDE, GLUCEPTATE, DISOFENIN, RED BLOOD CELL, SUCCIMER, PYROPHOSPHATE y SESTAMIBI, mediante programas que presentan secuencias de temperatura, tiempo y presión. Se realizaron 8 ensayos para cada uno y se determinaron por el sistema “ensayo – error”, las secuencias de programa y se obtuvieron 9 programas de liofilización, una para cada ARD en particular. El tiempo y la temperatura del proceso, varía para cada ARD, pues cada uno tiene diferentes composiciones. Los ARD liofilizados mediante los programas desarrollados, presentan alta estabilidad química, porcentajes de humedad menor al 5% buena capacidad de rehidratación. La concentración de soluto en una formulación influye en la presentación final del producto liofilizado, se sugiere trabajar con formulaciones que tengan un contenido de masa mayor a 20 mg /mL por vial y volumen mayor a 0,8 mL, se debería usar manitol para completar el requerimiento de masa ya que este demostró experimentalmente ser el mejor soporte para estos productos liofilizados.

1. INTRODUCCIÓN

La liofilización es un proceso que implica la remoción de agua de otros solventes de un

producto congelado, mediante la sublimación, esta ocurre cuando un líquido, coloide, o suspensión, pasa directamente a la fase gaseosa, sin pasar a través de la fase líquida. Es esta característica la que permite la elaboración de productos cuyas propiedades se alterarían, si se sometiesen a otros procesos de secado convencional. En la PPR, la liofilización es utilizada en la producción de Agentes de Radiodiagnóstico (ARD). Las temperaturas bajas a las que se somete el proceso, inhiben las reacciones bioquímicas, bacterianas y enzimáticas, con esta finalidad se optimizaron los procesos para obtener productos de alta calidad.

2. OBJETIVO

El presente trabajo tiene como objetivo, determinar los parámetros de temperatura y tiempo que permitan optimizar los procesos de liofilización de los ARD que se elaboran en la Planta de Producción de Radioisótopos (P.P.R), a través de ensayos piloto, con la finalidad de obtener ARD que presenten porcentajes de humedad menores al 5%, matriz de forma homogénea, buena estabilidad y fácil reconstitución.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales y equipos. El equipo utilizado es un liofilizador programable, marca HETO, modelo CD-8, estufa de convección al vacío, campana de flujo laminar, nitrógeno líquido, planchas de acero inoxidable, viales tipo I, tapones de isobutilo tipo I con aletas, formulaciones líquidas de los ARD, manitol, glucosa, cloruro de sodio y sacarosa.

Metodología. Primero, recopilación de resultados previos; segundo, ensayos pilotos con las formulaciones establecidas; tercero, empleo de soportes y coadyuvantes para el

mejoramiento del producto. Se inicia con los ensayos pilotos, para cada uno de los ARD, teniendo como base los resultados, de ensayos experimentales y controles fisicoquímicos, recopilados desde 1994 en adelante, mediante programas que presentan secuencias de temperatura, tiempo y presión, para cada uno de los siguientes ARD: MEDRONATO, PENTETATE, MERTIATIDE, GLUCEPTATE, DISOFENIN, RED BLOOD CELL, SUCCIMER, PYROPHOSPHATE y SESTAMIBI. Se realizaron 8 ensayos diferentes para cada producto y se determina por el sistema "ensayo-error", las secuencias de temperatura, presión y tiempo. En todos los programas, se empleó la temperatura más baja de congelamiento (-32 °C) que ofrece el equipo de liofilización utilizado, con este criterio, se obvia la determinación de temperaturas eutécticas. Se realiza un precongelmiento con nitrógeno líquido, posteriormente, se evalúan los siguientes parámetros para cada producto liofilizado: porcentaje de humedad, estabilidad química, forma de la matriz y facilidad de reconstitución. Finalmente, sobre la base de los resultados obtenidos, se construyeron gráficos de los procesos, para definir los programas de liofilización. Adicionalmente se realizaron ensayos para la determinación de las concentraciones y volúmenes óptimos para el proceso. Se ensayó con cloruro de sodio, manitol y sacarosa a concentraciones de 40, 30, 20, 10, 5 y 2 mg/ mL y volúmenes de 0,2; 0,4; 0,8; 1,0; 1,5; y 2,0 mL respectivamente

4. RESULTADOS

Se obtuvieron 9 programas de liofilización, una para cada ARD. Las gráficas N° 1 y N° 2 nos muestran los procesos respectivos. El tiempo y la temperatura del proceso, varía para cada ARD, pues cada uno tiene composiciones diferentes. El tiempo total del proceso es en promedio de 25 horas, la temperatura de pre-congelamiento es de -32 °C se hace en promedio de 4 horas, el secado primario en 15 horas y el secado secundario en 6 horas.

Pruebas piloto para optimizar el proceso de liofilización de agentes de radiodiagnóstico

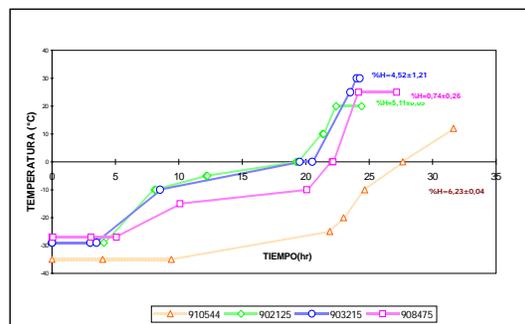


Gráfico 1. Proceso de liofilización de etate.

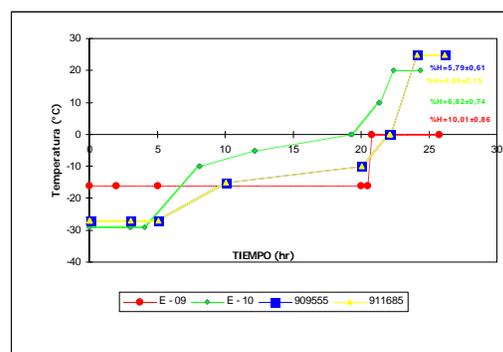


Gráfico 2. Proceso de liofilización de mertiatide.

5. CONCLUSIÓN

Los Radiofármacos liofilizados mediante los programas establecidos, presentan alta estabilidad química, porcentaje de humedad menor al 5 %, forma compacta y buena capacidad de rehidratación. La concentración de soluto en una formulación influye en la presentación final del producto liofilizado, para obtener productos compactos y de fácil rehidratación, se sugiere trabajar con formulaciones que tengan un contenido de masa mayor a 20 mg /mL por vial y volumen mayor a 0,8 mL, de ser necesario, usar manitol para completar el requerimiento de masa ya que este demostró experimentalmente ser el mejor soporte para estos productos liofilizados.

6. REFERENCIAS

- [1] AMOIGNON, J.; LE FLOC'H, L.; Principios generales de la Liofilización de Productos biológicos y Farmacéuticos USIFROID.
- [2] B. LÜCKEL, D. BODMER. Strategy for Optimizing the Lyophilization of Biotechnological Products, 1995.