

PARÁMETROS DE TEMPERATURA EN EL PROCESO DE LIOFILIZACIÓN DE LOS AGENTES PARA USO RADIODIAGNÓSTICO Y SU INFLUENCIA EN LA CALIDAD DEL PRODUCTO FINAL^(*)

Petzoldt I.⁽¹⁾ ipetzoldt@ipen.gob.pe

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

RESUMEN

Este trabajo comprende una serie de pruebas realizadas a nuestros Agentes de uso en radiodiagnóstico, para determinar los parámetros a seguir y obtener una adecuada liofilización de los mismos.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos tres años el aumento de la demanda de los productos e implementación de nuevos Agentes para uso Radiodiagnóstico (ARD), motivó la búsqueda del mejor manejo de los parámetros de liofilización para conseguir una mayor estabilidad y por tanto calidad en los productos liofilizados destinados a los centros de medicina nuclear en el Perú.

La finalidad de este trabajo fue proponer un programa de liofilización específico para cada ARD o alguno común para varias de las preparaciones, (teniendo en cuenta su diferente comportamiento al congelar y liofilizar) que redundara en un bajo porcentaje de humedad. Este trabajo fue desarrollado en el laboratorio de radiofármacos del Departamento de Producción de la Planta de Producción de Radioisótopos, tuvo como base las pruebas de liofilización a través de diez años de liofilización de los ARD y la paulatina optimización de los procesos con repetidas pruebas.

2. OBJETIVO

Registrar los parámetros de temperatura que controlan los procesos de liofilización para los Agentes de Radiodiagnóstico (ARD), y establecer un programa de liofilización apropiado para cada ARD, debido a que la eficiencia del proceso depende del área superficial, espesor de la muestra, temperatura del producto, el vacío aplicado, punto eutéctico de la mezcla y la composición de solutos en el producto. El resultado de una buena liofilización será un bajo porcentaje de humedad, lo cual

repercute directamente en la calidad y estabilidad del producto.

3. MATERIALES Y MÉTODO

Se utilizaron dos equipos de liofilización: HETO CD8 8030 y LABCONCO Mod. 79480, un sensor para medir la resistividad (construido para tal propósito), microscopio JENA-ZEISS Mod. JENAMED-2, lentes plana cromáticos, nitrógeno líquido y preparaciones de diez ARD. El trabajo se realizó en seis etapas:

- 1) Adquisición de datos, utilizando el sensor de temperatura del liofilizador y el tiempo del proceso de congelamiento en intervalos de un minuto por un periodo de ocho horas.
- 2) Observación microscópica de los preformados liofilizados con 125 a 250 aumentos.
- 3) Adquisición de los datos, utilizando el sensor de resistividad acoplado a un sensor de temperatura del liofilizador, tomados en intervalos de tres segundos.
- 4) Se elaboran dos gráficas para cada ARD:
 - a) temperatura de congelamiento del producto vs. tiempo del proceso.
 - b) valor de resistividad vs. temperatura del producto.
- 5) Evaluación de los porcentajes de humedad obtenidos para los diferentes ARD.
- 6) Definición de los procesos de liofilización.

4. RESULTADOS

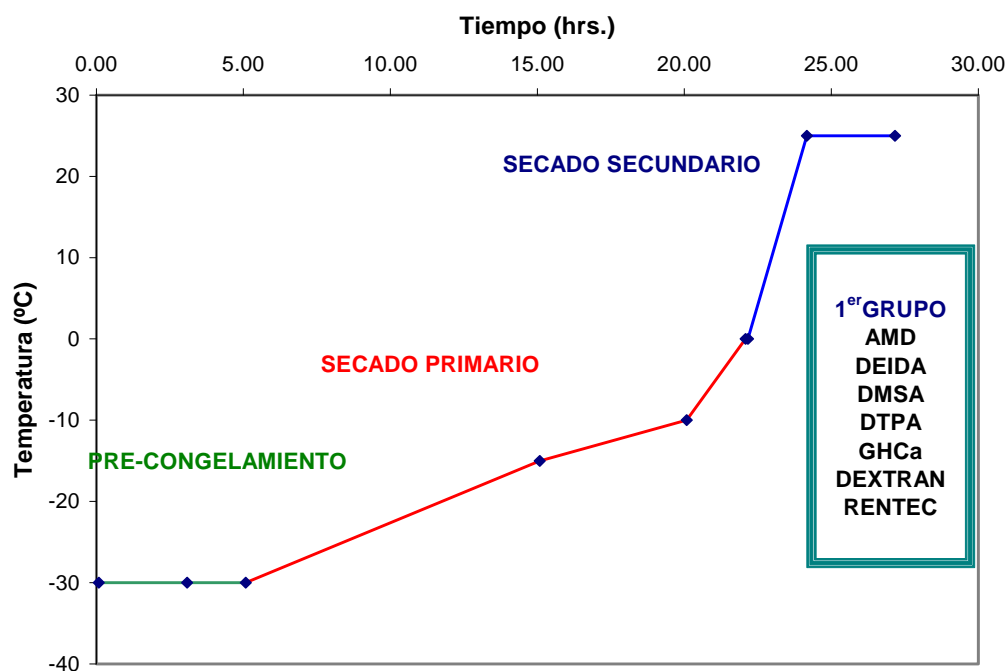
En las pruebas de congelamiento y resistividad para los productos del **grupo 1** AMD, DTPA, GHCa, DEIDA, RENTEC(MAG3), DMSA, DEXTRAN, se obtuvo el salto de la resistividad a temperaturas en un rango de -27°C a -29 °C, determinando el eutéctico para los mismos, lo que indica que por debajo de estas temperaturas se deberá de iniciar el proceso de liofilización.

En cambio para los productos del grupo 2 IgG, ECD, MAA el salto de la resistividad se encuentra en un rango de temperaturas de -30°C a -36°C , con diferencias más marcadas con respecto al grupo 1.

Obteniendo los eutécticos, determinando así la temperatura de inicio de la liofilización y usando

necesariamente nitrógeno líquido en su congelamiento. El uso del nitrógeno líquido en el congelamiento (en todos los ARD) acorta el tiempo de liofilización y elimina la etapa de pre-congelamiento dentro del liofilizador, colaborando con bajos porcentajes de humedad (según la composición del ARD) que se encuentran en un rango de 0,15 % al 5%.

Gráfico N° 21 PROGRAMAS DE LIOFILIZACIÓN PARA EL 1^{er} GRUPO



5. CONCLUSIONES

El congelamiento rápido a pesar de no favorecer a la formación de cristales perpendiculares a la bandeja en la liofilización en los ARD del grupo 1, es necesario en general ya que otros factores se ven beneficiados con este congelamiento brusco, como la presencia del Sn II, la pureza radioquímica y la subsecuente estabilidad de los productos. Cada ARD, por los componentes que lo conforman y la forma de cristalización, requieren de un programa de liofilización propio, por lo cual establecimos dichos programas basándonos en los resultados de las pruebas, que si bien están determinados para la composición específica de nuestros productos, asumo que serán de utilidad para otros laboratorios que liofilizan ARDs.

6. REFERENCIAS

- [1] José Herman. Farmacotecnia: teórico y práctica. Tomo III.
- [2] Héctor L. Fasoli. Liofilización.
- [3] B. Luckel, D. Bodmer and B. Helk. A strategy for optimizing the lyophilization of biotechnological products.

(*) Presentado en XVI Congreso de la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear – 1999.

* Publicado en la revista española Radiofarmacia en Internet 2000.