

Liofilización



Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia
Universidad de Valencia

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

• Definición:

método de desecación en el que se elimina el agua por *congelación* del producto húmedo y posterior *sublimación* del hielo en condiciones de *vacío*. Al suministrar calor el hielo sublima y se evita el paso por la fase líquida.

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

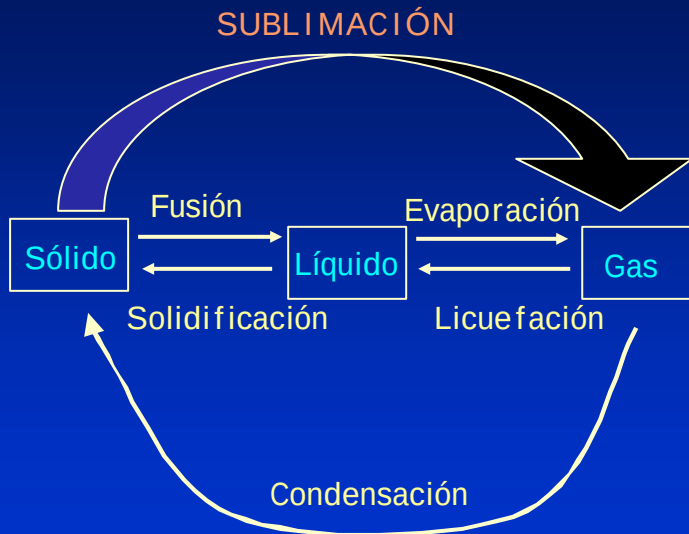
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

• Dsecación ← Estabilización



Contaminación microbiológica



Degradación química

Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1^a
- Desección 2^a

Control

Formulación

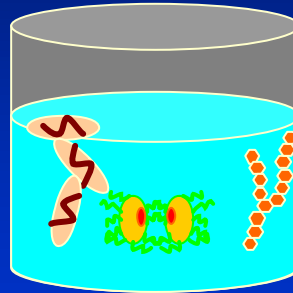
Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Contaminación microbiológica



Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1^a
- Desección 2^a

Control

Formulación

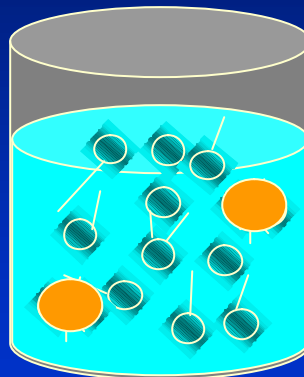
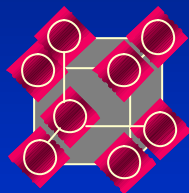
Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Degradación química



Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1ª
- Desección 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Desección “tradicional”

Vapor de Agua



- Presión atmosférica
- Temperaturas elevadas



Degradación química

Desnaturalización Proteínas

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1ª
- Desección 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Aminoácidos

Factor VIII



Coagulación

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

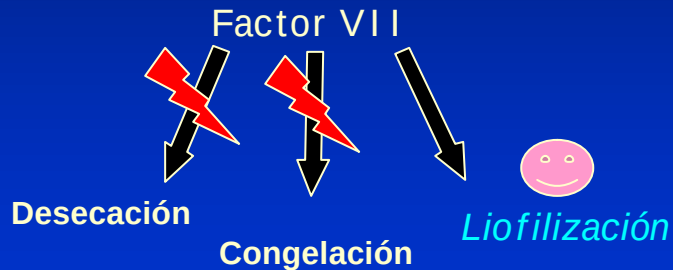
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

- ¿y la congelación?
 - Temperatura de congelación
 - Mantener la cadena de frío
 - Descongelación $\approx$ desnaturalización



Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Aplicaciones en la Industria Farmacéutica

- Origen Humano:
 - Plasma, hemoderivados, leche
 - Huesos, córneas
- Origen animal:
 - Sueros, antígenos, enzimas
- Origen vegetal:
 - Extractos, antibióticos, vitaminas
- Microorganismos:
 - Vacunas, bacilos lácticos, cultivos tipo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Otras Aplicaciones

- Industria Alimentaria
- Conservación restos arqueológicos
- Recuperación archivos y documentos tras inundaciones, incendios...
- Conservación flores, plantas
- Conservación pequeños animales

Seminario Liofilización, Baxter. 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter. 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Grupo anatómico-terapéutico	Principio activo	
A, Aparato digestivo y metabolismo	Complejos Polivitamínicos Levaduras: <i>Saccharomices boulardii</i>	
B, Sangre y órganos hematopoyéticos	Fibrinógeno Antitrombina III Warfarina Sargramostin Eritropoyetina	Estreptoquinasa Urokinasa Alteplasa Factor VIII de la coagulación Factor IX de la coagulación
C, Aparato cardiovascular	Alprostadilo	
G, Terapia genitourinaria y hormonas sexuales	Estrógenos conjugados Folitrofina Menotropina	
H, Terapia hormonal	Levotiroxina Somatropina Somatostatina	

Liofilización

Grupo anatómico-terapéutico	Principio activo	
J, Antiinfecciosos vía sistémica	Minociclina Teicoplanina Metronidazol <u>Vacunas:</u> •BCG •Cólera •Fiebre Tifoidea	<u>Vacunas uso veterinario:</u> •Bronquitis infecciosa aviar •Bursitis aviar •Peste Porcina •Hepatitis canina
L, Antineoplásicos	Asparaginasa Carboplatino Ciclofosfamida Doxorubicina Idarubicina	Leucovorina Metotrexato Vinblastina Plicamicina
M, Aparato locomotor	Indometacina	
V, Varios	Azatioprina	

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Ventajas

- Se obtienen productos de redisolución rápida
- La forma y características del producto final son esencialmente las originales
- Proceso idóneo para sustancias termolábiles
- Los constituyentes oxidables están protegidos
- Contenido muy bajo de humedad final
- Compatible con la elaboración en medio aséptico

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Inconvenientes

- Alto coste de instalaciones y equipos
- Elevado gasto energético
- Operación de larga duración

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Aplicaciones

- Productos inestables
- Sustancias termolábiles
- Se requieren condiciones de asepsia
- Dosificación exacta difícil del sólido pulverulento
- Redisolución rápida y completa
- Productos de elevado coste

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

Control

Formulación

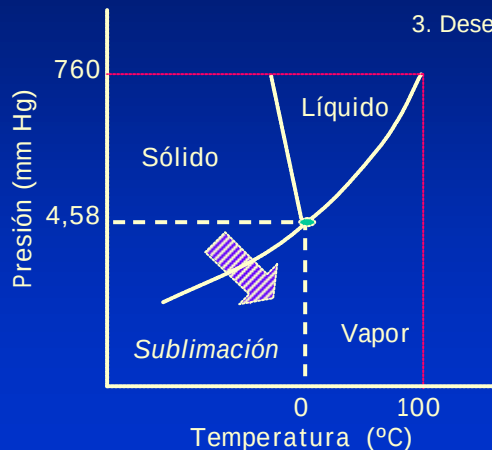
Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Fases:

1. Congelación.
2. Dsecación primaria.
3. Dsecación secundaria.



Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1^a
- Desección 2^a

Control

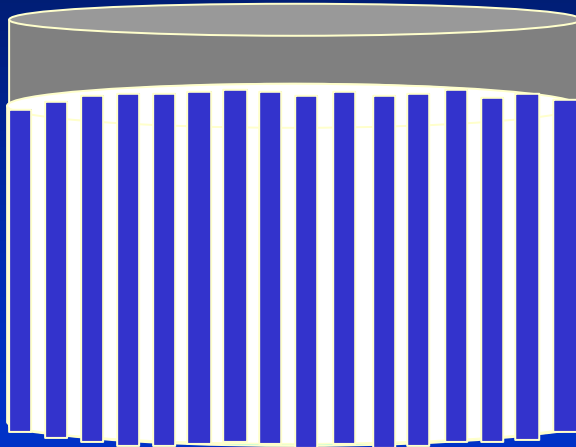
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Congelación



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1^a
- Desección 2^a

Control

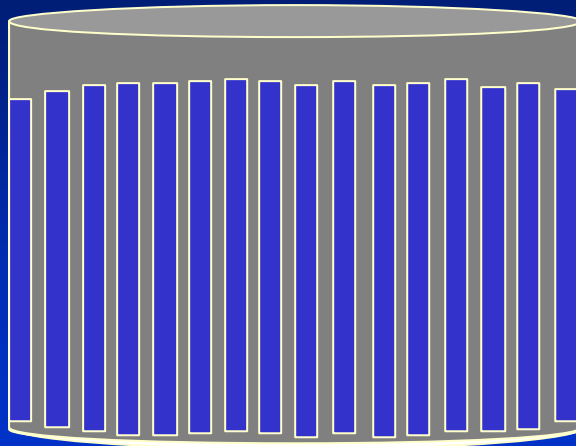
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Desección primaria



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1^a
- Desección 2^a

Control

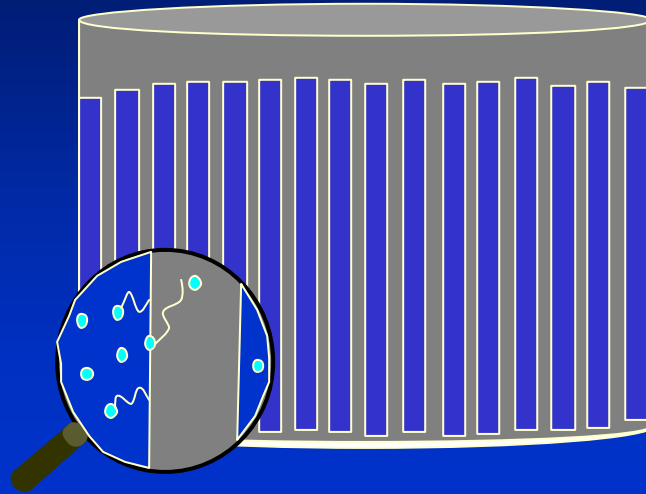
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Desección secundaria



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1^a
- Desección 2^a

Control

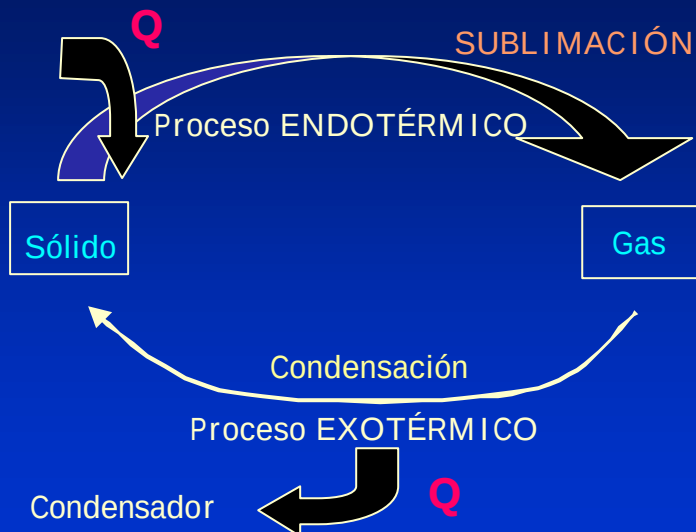
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Estantes



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

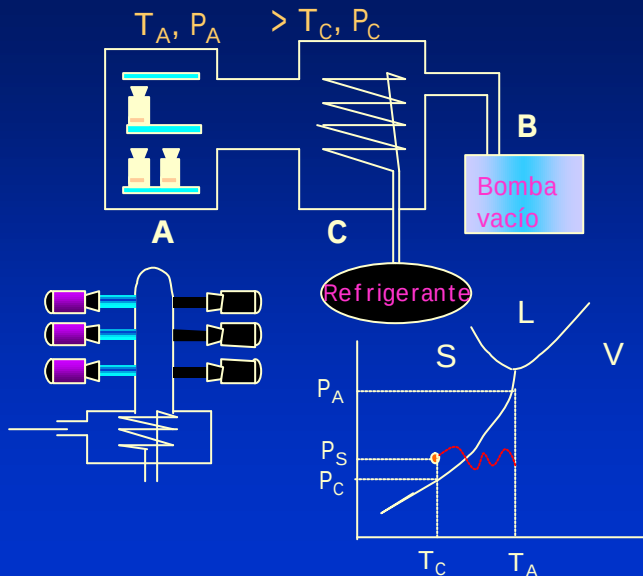
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

	Atm	Bar	Torr	mbar	Pascal	µm Hg
Atmósferas	1	1,013	760	1013	101308	760000
Bar	0,987	1	750,12	1000	100000	750120
Torr	0,00132	0,00129	1	1,33	133,3	1000
Milibar	0,000987	0,001	0,75	1	100	750
Pascal	0,00000987	0,00001	0,0075	0,01	1	7,5
Micrómetros (micrones)	0,00000132	0,00000129	0,001	0,00133	0,133	1

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

• Congelación:

- ¿A qué temperatura debe congelarse el producto?
- ¿A qué velocidad debe realizarse la congelación?

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

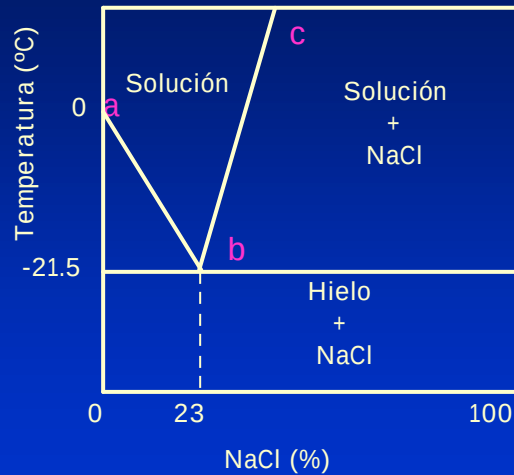
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

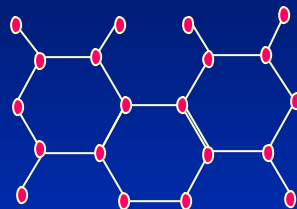
Control

Formulación

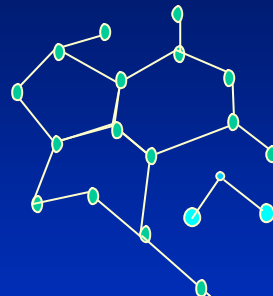
Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Sustancias cristalinas



Sustancias amorfas

Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Temperatura de congelación

• Sólidos cristalinos



Temperatura de eutexia

• Sólidos amorfos



Temperatura de transición vítrea



Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

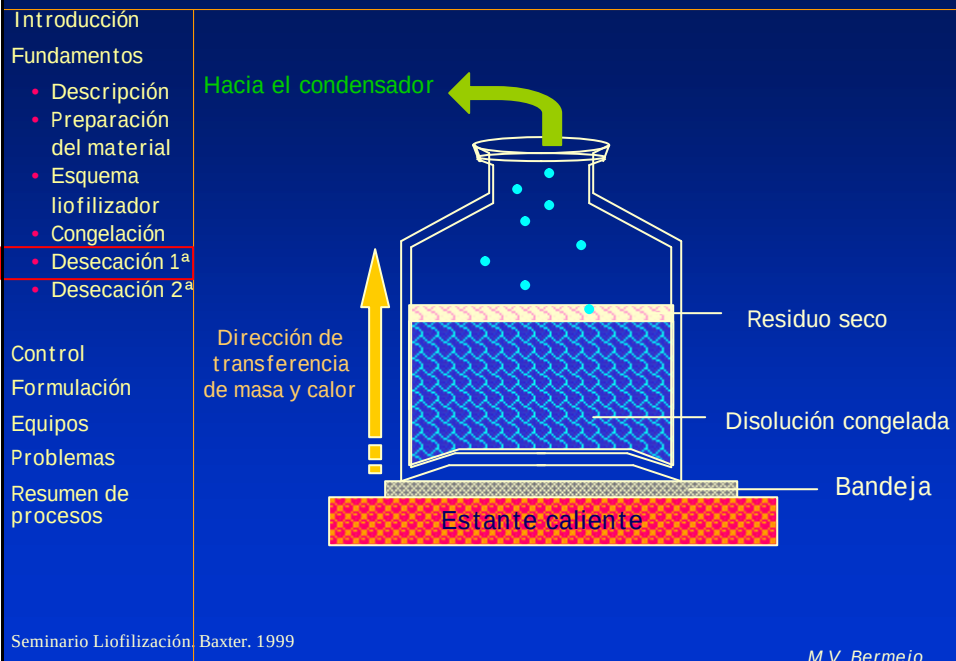
• T_e : Representa la máxima temperatura que puede alcanzar el producto durante la desecación primaria

• T_g : Representa la máxima temperatura, tanto en la desecación primaria como en la secundaria. Aumenta al disminuir el contenido de agua.

Liofilización

Introducción	Velocidad congelación	Número y tamaño cristales	Estructura del material	Desecación primaria	Desecación secundaria
Fundamentos • Descripción • Preparación del material • Esquema liofilizador • Congelación • Desecación 1ª • Desecación 2ª	Lenta	Pocos y grandes	Poros grandes	Más rápida	Desorción más lenta
Control	Rápida	Numerosos y pequeños	Poros pequeños y mayor superficie específica	Más lenta	Desorción más rápida
Formulación					
Equipos					
Problemas					
Resumen de procesos					
Seminario Liofilización	Baxter. 1999				
	M.V. Bermejo				

Liofilización



Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación

• Desecación 1^a

• Desecación 2^a

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Hacia el condensador

Dirección de transferencia de masa y calor



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación

• Desecación 1^a

• Desecación 2^a

Control

Formulación

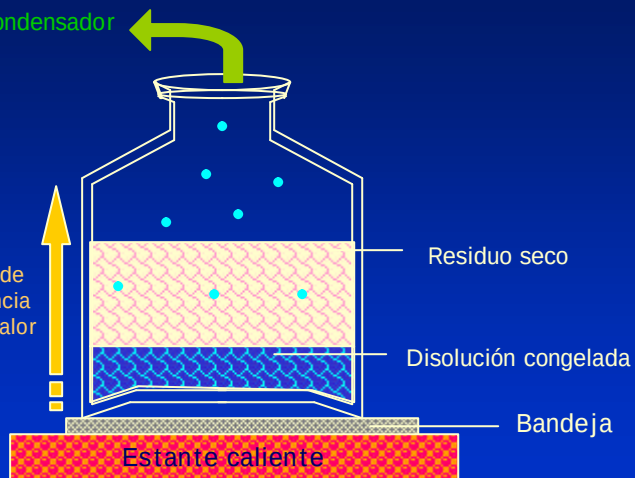
Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Hacia el condensador

Dirección de transferencia de masa y calor



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desecación 1ª
- Desecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Condensador

6 Transferencia térmica

5 Condensación

4 Transferencia de vapor hasta el condensador

3 Transferencia de vapor en el material poroso

2 Sublimación

1 Transferencia térmica



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desecación 1ª
- Desecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Resistencia

Cámara

Tapón

Producto seco

Condensador

$P_{con} (80\mu)^{**}$

$P_c (100\mu)$

$P_v (120\mu)$

$P_i (500\mu)$



Adaptado de Pikal MJ et al.

J.Pharm. Sci. 73 1984

Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desecación 1ª
- Desecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Balance de masa y calor

$$Q_{entrada} = Q_{salida} + Q_{acumulado}$$



Es el que recibe el producto desde los estantes



Son las calorías gastadas en sublimar el hielo



Es el que se utiliza en calentar el producto



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desecación 1ª
- Desecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Mecanismos de transmisión de calor

• Radiación:



No necesita materia

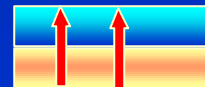
• Convección:

Diferencias de densidad debidas a diferencias de temperatura



• Conducción:

Molécula a molécula



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Deseccación 1^a
- Deseccación 2^a

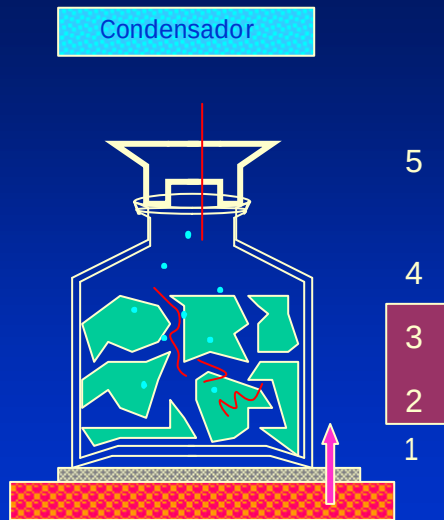
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Deseccación 1^a
- Deseccación 2^a

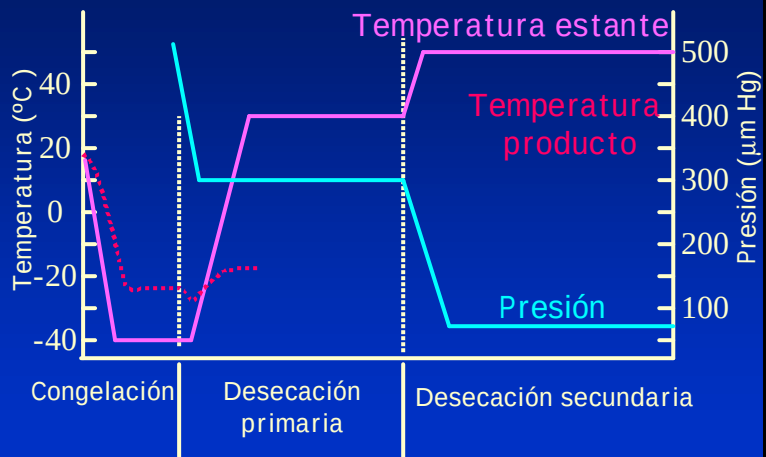
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

- Diluyentes o sustancias de carga
- Isotonizantes y tampones
- Cosolventes
- Excipientes para incrementar Tg
- Crioprotectores

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

- Cámaras de desecación y condensación separadas con válvulas para la determinación del punto final.
- Permiten la esterilización con vapor a presión a 121 °C.
- Sensores de presión y temperatura conectados a sistemas de registro y control.
- Desplazamiento de los estantes mediante sistemas neumáticos para el cierre de los viales.

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1ª
- Desección 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

- Sistemas de emergencia de vacío, refrigeración y calefacción.
- Dispositivos de filtración esterilizante para el aire empleado al romper el vacío.
- Sistemas de introducción de gases inertes para incrementar la presión en la cámara sin alterar la presión parcial de vapor de agua.
- Dispositivos de autolimpieza interior.

Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1ª
- Desección 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermeio

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

	Laboratorio	Piloto	Industrial
Bomba Vacío	6 m ³ /h	18-35 m ³ /h	
Capacidad condensador	6-10 Kg	15-30 Kg	30-300 Kg
Temperatura condensador	-50°C	-50°C a -80°C	-75°C
Superficie*(nº estantes)	0,33 m ² *(3)	0,48-1,8 m ² *(3-5)	2-12 m ² *(5-8)
Capacidad viales 20 mm	850	1200-4500	4500-30000

Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1^a
- Desección 2^a

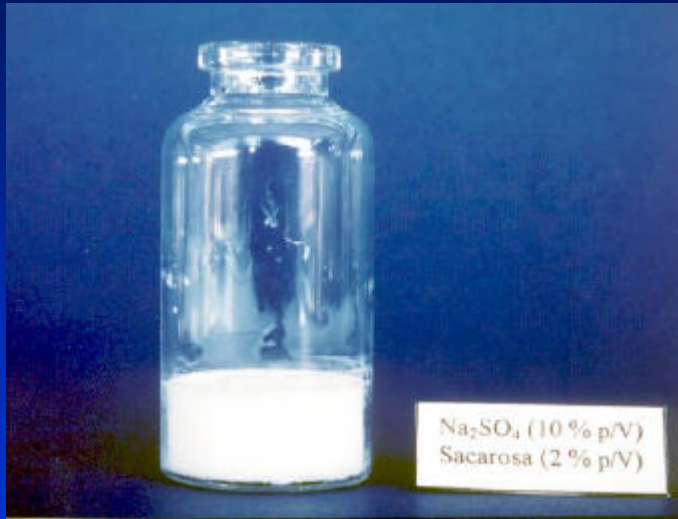
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Desección 1^a
- Desección 2^a

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

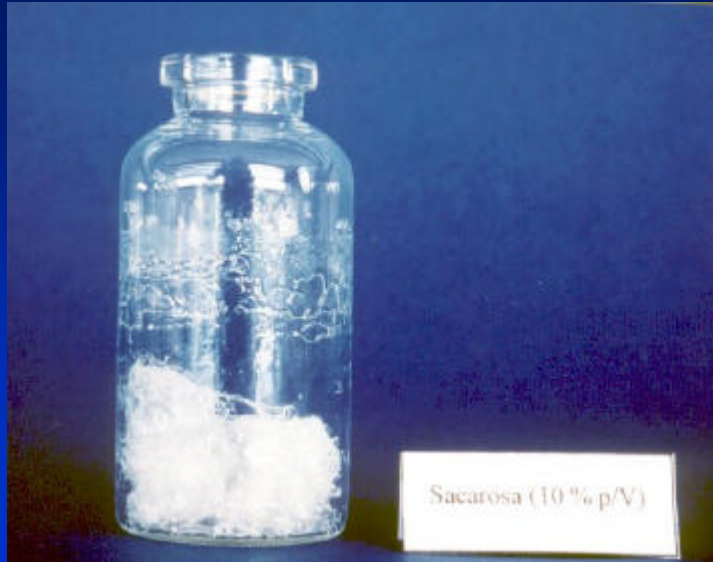
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación
- Dsecación 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

- Llenado viales
- Congelación
- Carga liofilizador
- Dsecación primaria
- Dsecación secundaria
- Cierre viales
- Ruptura del vacío
- Descarga
- Encapsulación
- Descongelación condensador
- Limpieza superficies
- Esterilización equipo
- Prueba integridad filtros
- Prueba de fugas
- Prueba de funcionalidad

Controles del producto:

Contenido residual de humedad:

- Método ponderal
- Método de Karl-Fisher

Seminario Liofilización, Baxter, 1999

M.V. Bermejo