

Tema 7. Liofilización



Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Aplicaciones

- 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
- Desección 1ª
- Desección 2ª

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
- Pérdida mínima de constituyentes volátiles
- Contenido muy bajo de humedad final
- Compatible con la elaboración en medio aséptico
- Los constituyentes oxidables están protegidos

29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Inconvenientes

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

29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

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

29-09-98

M^a del Val Bermejo Sanz

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
H, Terapia hormonal	Menotropina 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 1ª
- Dsecación 2ª

Control

Formulación

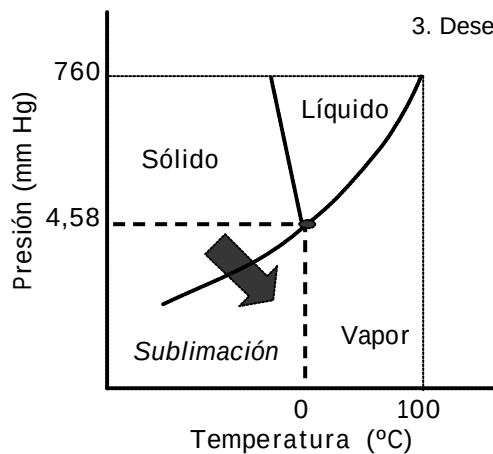
Equipos

Problemas

Resumen de procesos

Fases:

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



Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

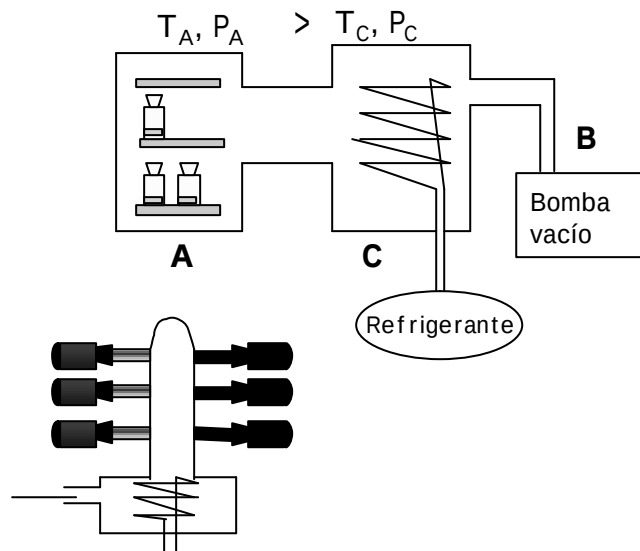
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

	Atm	Bar	Torr	mbar	Pascal	$\mu\text{m Hg}$
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

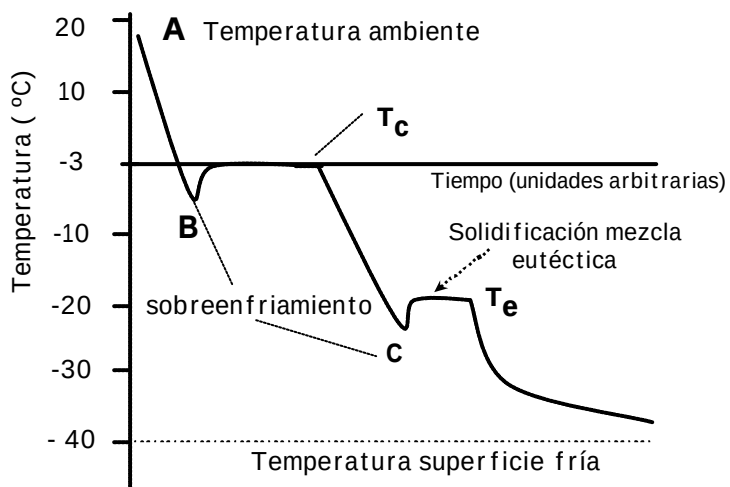
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador

• Congelación

- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

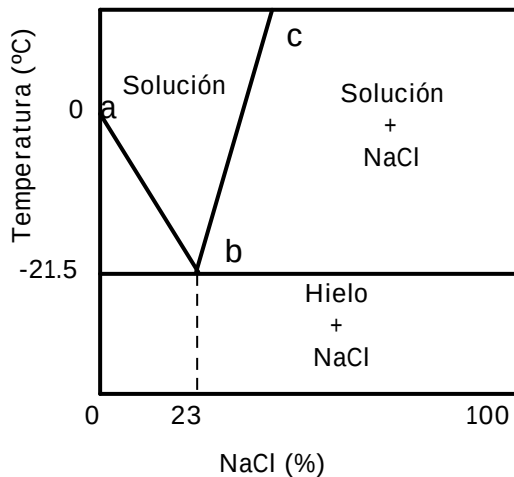
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



29-09-98

M^a del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador

• Congelación

- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

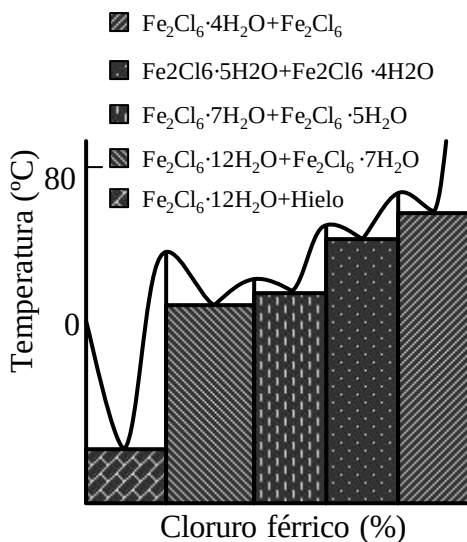
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Adaptado de: Nail S L, Gatlin L A, "Freeze-Drying: Principles and Practice" en Avis K.E, Lachman L, Lieberman H.A. **Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications**. Vol. 2. Marcel Dekker 1992. Pp 170.

29-09-98

M^a del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador

• Congelación

- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

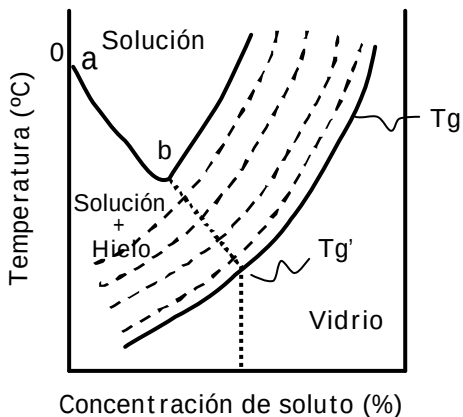
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



29-09-98

M^a del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador

• Congelación

- Dsecación 1^a
- Dsecación 2^a

Control

Formulación

Equipos

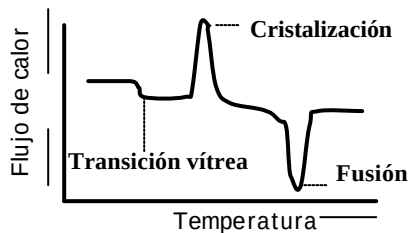
Problemas

Resumen de procesos

Métodos de caracterización térmica del producto

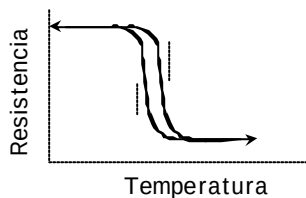
📁 Análisis térmico:

- 📄 Análisis térmico diferencial (DTA)
- 📄 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)



📁 Análisis termoelectrico

📁 Métodos microscópicos



29-09-98

M^a del Val Bermejo Sanz

Liofilización					
Introducción Fundamentos • Descripción • Preparación del material • Esquema liofilizador	Velocidad congelación	Número y tamaño cristales	Estructura del material	Dsecación primaria	Dsecación secundaria
	Lenta	Pocos y grandes	Poros grandes	Más rápida	Desorción más lenta
	Rápida	Numerosos y pequeños	Poros pequeños y mayor superficie específica	Más lenta	Desorción más rápida
Control Formulación Equipos Problemas Resumen de procesos					
29-09-98	M ^a del Val Bermejo Sanz				

Liofilización	
Introducción Fundamentos • Descripción • Preparación del material • Esquema liofilizador • Congelación	
Control Formulación Equipos Problemas Resumen de procesos	
29-09-98	M ^a del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación

• Desecación 1ª

• Desecación 2ª

Control

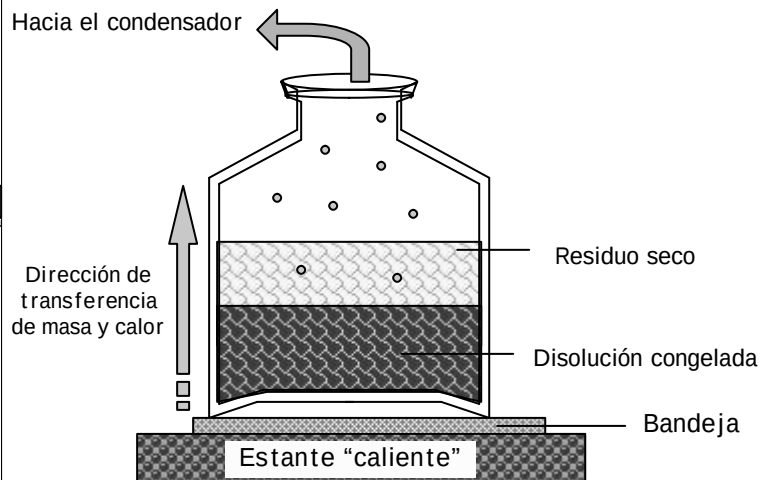
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación

• Desecación 1ª

• Desecación 2ª

Control

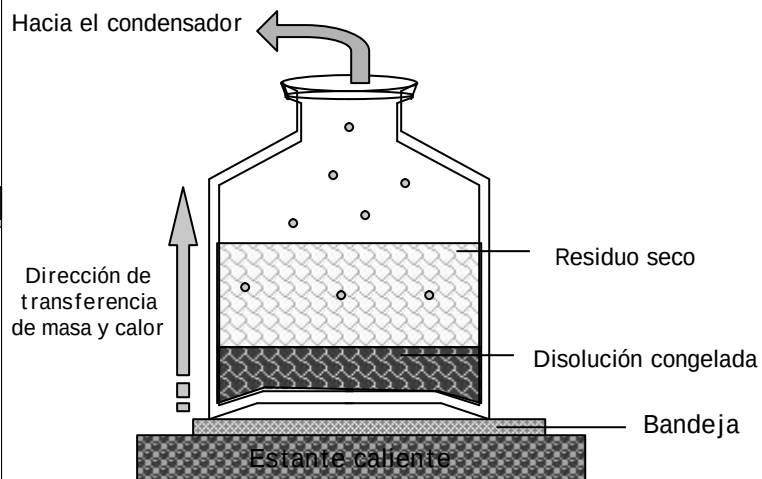
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación

• Desecación 1ª

• Desecación 2ª

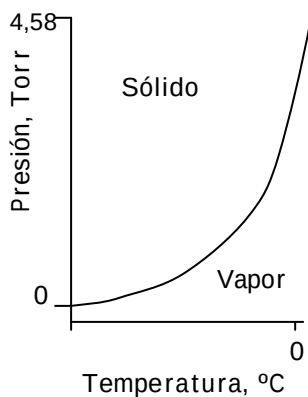
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Presión de vapor del hielo

Temperatura, °C	Presión, Torrs
0	4,579
-18	0,939
-20	0,776
-40	0,0966
-60	0,0080
-80	0,0004

29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

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



29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación

• Desección 1ª

• Desección 2ª

Control

Formulación

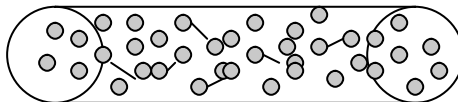
Equipos

Problemas

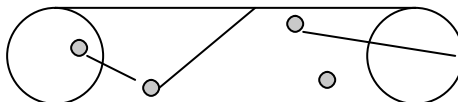
Resumen de procesos

29-09-98

Régimen viscoso



Régimen molecular



Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

- Descripción
- Preparación del material
- Esquema liofilizador
- Congelación

• Desección 1ª

• Desección 2ª

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98

Grado de Vacío	Presión, torrs	Recorrido libre medio, cm
Bajo	760	$4 \cdot 10^{-6}$
	100	$3 \cdot 10^{-5}$
	10	$3 \cdot 10^{-4}$
	1	0,003
Medio	0,25	0,012
	0,1	0,03
	10^{-3}	3
Alto	10^{-4}	30
	10^{-6}	300

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización		
Introducción	Régimen Viscoso Régimen Molecular Velocidad de transporte de vapor $\frac{W}{t} = \frac{p \cdot r^4 \cdot \bar{P}}{m \cdot 8 \cdot x} \cdot (P_2 - P_1)$ $\frac{W}{t} = \frac{4 \cdot A^2}{3 \cdot H \cdot x} \cdot \sqrt{\frac{8 \cdot R \cdot T}{p \cdot M}} (P_1 - P_2)$ Conductancia $F_v = \frac{p \cdot r^4 \cdot \bar{P}}{m \cdot 8 \cdot x}$ $F_m = \frac{4 \cdot A^2}{3 \cdot H \cdot x} \cdot \sqrt{\frac{8 \cdot R \cdot T}{p \cdot M}}$	
Fundamentos		
- Descripción - Preparación del material - Esquema liofilizador - Congelación		
- Desecación 1ª - Desecación 2ª		
Control		
Formulación		
Equipos		
Problemas		
Resumen de procesos		
29-09-98	Mª del Val Bermejo Sanz	

Liofilización		
Introducción		
Fundamentos	Flujo viscoso (4 mm Hg)	Flujo molecular (1 μm Hg)
• Descripción • Preparación del material • Esquema liofilizador • Congelación	1 poro r=1 mm área=3,14 mm²	F _v = 1013mL/ seg F _m = 114 mL/seg
• Desecación 1ª • Desecación 2ª		
Control		
Formulación	2 poros r= 0,71 mm área=3,14 mm²	F _v = 257,4 mL/ seg F _m = 41 mL/seg
Equipos		
Problemas		
Resumen de procesos	Datos: x=1 cm; T=250 °K; μ = 1,55·10 ⁻⁴ poises; R= 8,31·10 ⁷ erg/°K.mol	
29-09-98	Mª del Val Bermejo Sanz	

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

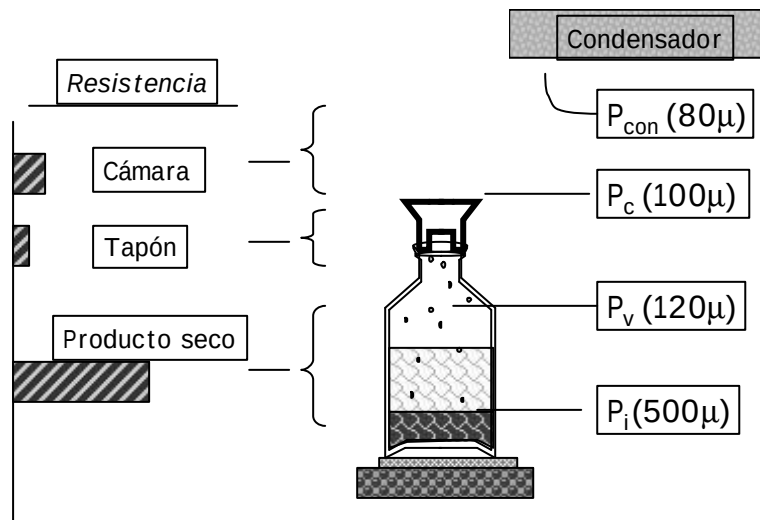
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



Adaptado de Pikal MJ *et al.*

J.Pharm. Sci. **73** 1984

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98

Material	Conductividad Térmica (cal*cm/cm ² *h*°C)	Resistencia (cm ² *h*°C/cal)
Hielo (0,79cm)	18,4	4,3*10 ⁻²
Cristal (0,2cm)	9,4	2,1* 10 ⁻²
Aluminio(0,4cm)	2581	1,55* 10 ⁻⁴
Global		6,4*10 ⁻²

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

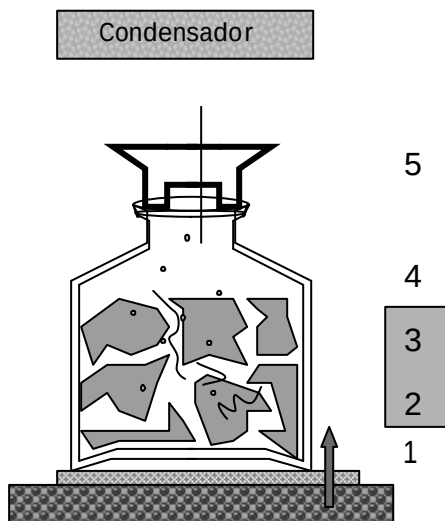
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98

Temperatura, T_g (°C)

Porcentaje de agua

Adaptado de Schmitt E. *Et al.*
J.Pharm. Sci. **85**, 1996

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

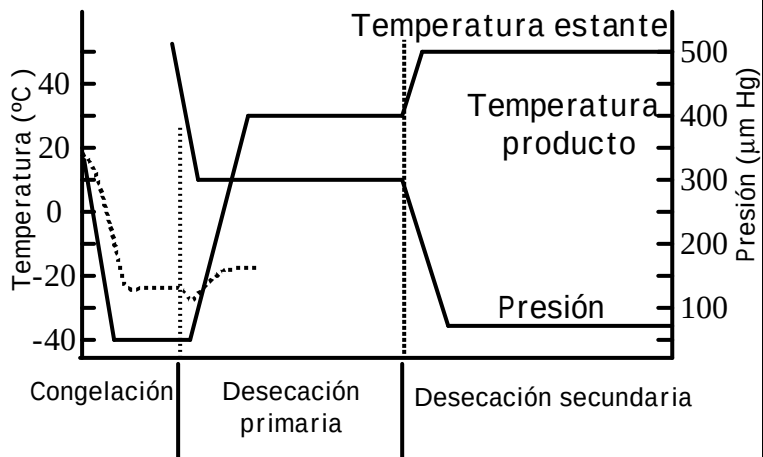
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

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

29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

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.

29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

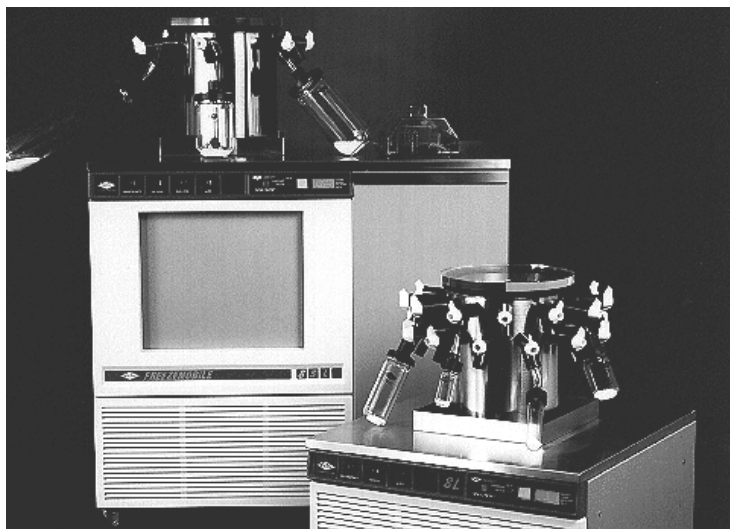
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Mª del Val Bermejo Sanz

29-09-98

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

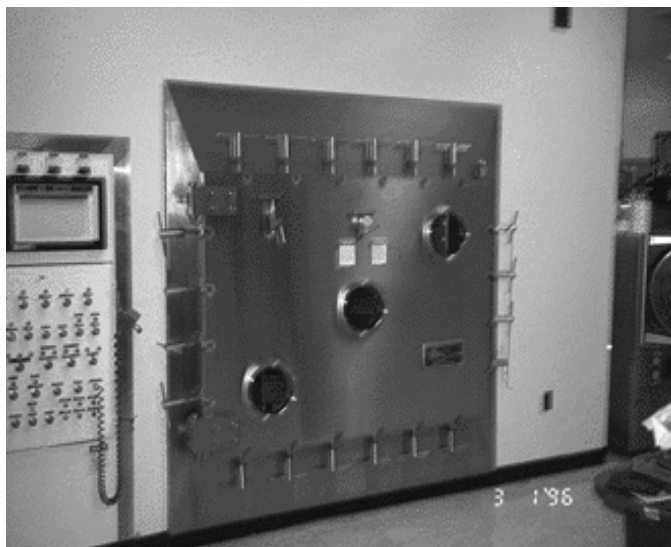
Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Mª del Val Bermejo Sanz

29-09-98

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos



Mª del Val Bermejo Sanz

29-09-98

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

Mª del Val Bermejo Sanz

29-09-98

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

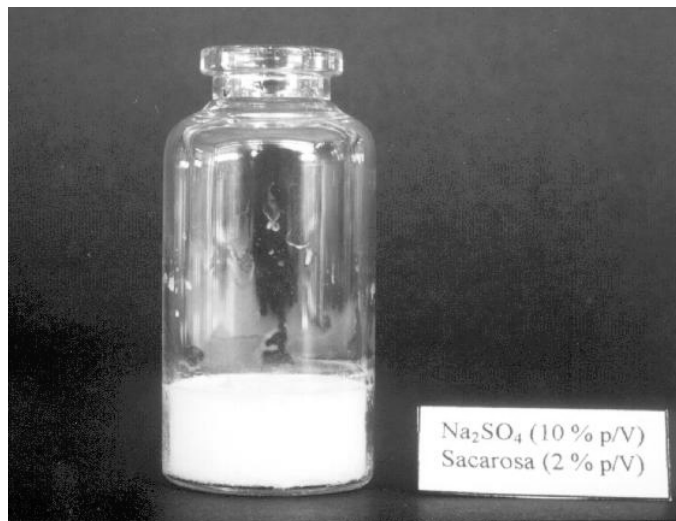
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



Mª del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

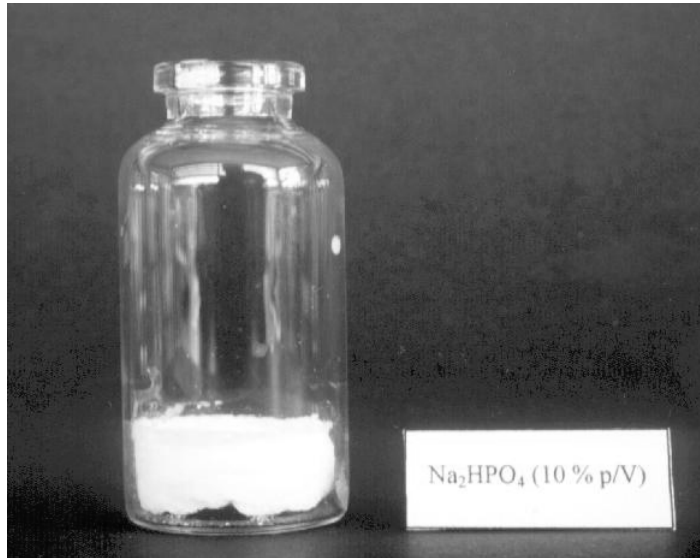
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



M^a del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

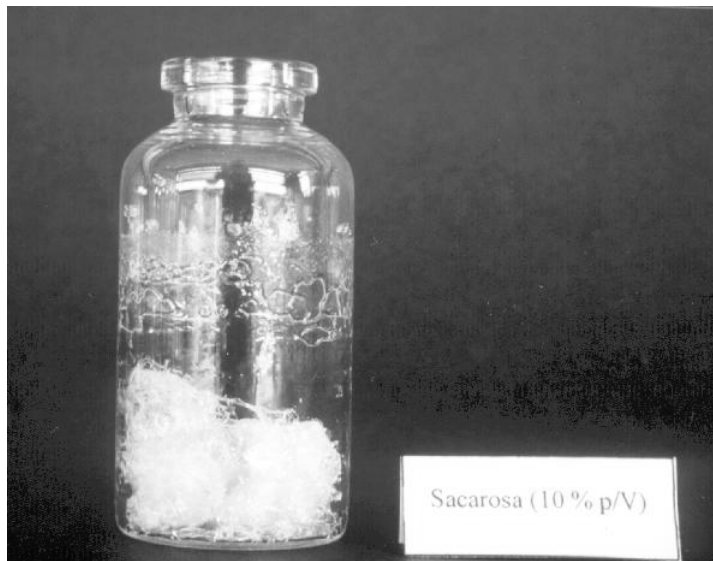
Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

29-09-98



M^a del Val Bermejo Sanz

Liofilización

Introducción

Fundamentos

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

Control

Formulación

Equipos

Problemas

Resumen de procesos

- Llenado viales
- Congelación
- Carga liofilizador
- Desección primaria
- Desección 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

29-09-98

Mª del Val Bermejo Sanz