

Si se cerrasen todas las botellas de un estante cuadrado que mide unos 45 cm de lado y donde caben ± 2700 botellas, se necesitarían 250 kg de fuerza para llevar a cabo la operación de una vez.

Una vez colocadas, se hace entrar aire que las mantiene en posición hasta tanto se coloquen los aros. Pero ahora comienza el problema de la permeabilidad. Casi todo material es más o menos permeable a los gases. La goma de la cual están hechos los tapones, no es una excepción. Como la cantidad de aire húmedo que puede penetrar en doce meses es relativamente importante, es casi universal el recurrir a otra solución. El vacío de la cámara de liofilización es roto con nitrógeno ultrapuro y seco. Habiendo este gas en el interior de los frascos a la presión de una atmósfera, la permeación de aire húmedo hacia adentro del frasco es casi nula.

Aparte del problema de la permeabilidad de la goma, se ha encontrado que el contenido de humedad de un tapón de goma natural es suficientemente alto como para rehidratar una muestra liofilizada de 0.05 g de peso seco (5% de sólidos en 1 ml) desde cero a 6% de contenido de humedad.

En la práctica esto no ocurriría, porque el tapón y la muestra compartirían la humedad. Se llegaría a un equilibrio de humedad entre los dos. Sin embargo, una seria rehidratación ocurriría durante el almacenaje, debido al contenido de humedad del tapón.

Si el tapón está colocado de un principio, se deshidratará a la par de la muestra y este problema desaparecería. Con la cual llegamos al final y sacamos en conclusión que el secado secundario no es más que un secado al vacío. Será tanto más efectivo cuanto más alta pueda ser la temperatura final de la sustancia. Con un vacío que oscila entre 1×10^{-2} y 1×10^{-3} torr se lleva a un contenido de humedad entre 0.5 y 0.1% y a veces menor. Conviene determinar experimentalmente:

- a) ¿Cuál es la máxima temperatura que puede soportar el producto sin sufrir degradación o desactivación?
- b) ¿Cuál es el máximo grado de humedad compatible con una buena conservación a 37°C durante un año?

Conviene atenerse a estos límites. Sin embargo, hay sustancias que deben tener un cierto nivel de humedad residual, sin la cual

su conservación es más limitada. Esto hace aún más necesarias las determinaciones experimentales que revelen este hecho.

28.7. OPTIMIZACION DE CONDICIONES

Nuestro objetivo es: obtener un material "x" seco, con un contenido de humedad "y", y una actividad biológica u organoléptica lo más cercana posible a la natural, cuando se le restituye la cantidad de agua que corresponde a ese estado natural, luego de un año de almacenamiento a 37°C.

Con "actividad biológica" no sólo nos referimos a una actividad enzimática u hormonal, sino a la integridad total de moléculas termolábiles y, además, a la vida misma de células en tejidos, bacterias y virus. En liofilización, lo más difícil es mantener la vida.

Nosotros hablaremos de la optimización de las condiciones de trabajo para alcanzar el objetivo en materiales que no están dotados de vida.

Con optimización entendemos hallar las condiciones de trabajo que permitan lograr el objetivo en menos tiempo y con el menor costo. Debemos encontrar la forma óptima de: a) preparar el material para la liofilización; b) congelarlo; c) secarlo; d) envasarlo y e) rehidratarlo.

A. La Preparación del Material

La preparación de un material para la liofilización puede ser importante no sólo desde el punto de vista del secado en sí, sino desde el punto de vista económico, sobre todo si las cantidades son considerables. Si se trata de una solución, debe encontrarse cuál es la concentración más conveniente. Además, muchas veces debe variarse la composición reemplazando alguna de las sustancias auxiliares (por ejemplo, sales estabilizadoras del pH, azúcares) por otras, que permitan un mejor rendimiento en el tiempo y en el efecto. Esto se hace experimentalmente, partiendo de un esquema. Base del esquema es la experiencia y la intuición del que lo hace. En este esquema, debe cuidarse de no variar más que un factor por vez.

Ocurre que una determinada composición que liofiliza bien con un juego de parámetros, cuando se procede a mejorar esta operación

de secado, empeoran los tiempos o aparecen otras dificultades. Si cambiáramos la concentración, podríamos obtener un mejor producto con parámetros de liofilización diferentes a los primeros y que, además, resultaría más económico, pues usaríamos mucho menos tiempo y energía.

Como hay una interdependencia entre todas las operaciones citadas, de "a" hasta "e", es más económico en la búsqueda de las mejores condiciones, fijar de antemano la composición del material a liofilizar y optimizar desde la operación "b" hasta la "e", en función de esa composición.

La solución debe ser suficientemente concentrada, como para eliminar una menor cantidad de agua, pero al mismo tiempo tenemos que considerar que la mayor densidad del residuo podrá dificultar el flujo del vapor de agua hacia la superficie. Al mismo tiempo, variarían las condiciones de congelación.

Entonces, es conveniente partir de soluciones medianamente concentradas. ¿Qué quiere decir "medianamente concentradas"? Por de pronto, no podemos expresar la concentración en moles o gramos por litro. Lo que para un producto es una solución "concentrada", puede ser "diluida" para otro. Otra vez, la intuición y la experiencia del profesional juegan aquí un rol preponderante, al decidir "cuánto" soluto y "cuánto" solvente constituye una "solución moderadamente concentrada". Luego ¡a ensayar!

B. La Congelación

Cuando se trata de productos que cristalizan bien y que no son proteínas, lípidos o azúcares superiores, ni se encuentran en forma coloidal en la solución, la forma más adecuada es la congelación lenta. Con ello queremos decir que congelamos 5 l en 3-4 h, ya sea en bandejas a granel o en frascos tipo penicilina. Durante la congelación lenta se formarán cristales de hielo grandes y, según uno maneje el gradiente térmico, paralelos. Lo más conveniente es que estos cristales estén ubicados en posición vertical con respecto a los estantes (a la fuente de calor). La razón es obvia: al sublimarse el hielo, quedarán grandes tubos rectos por los cuales se escapará el vapor de agua con facilidad. El camino que recorrerán las moléculas de agua desde la red sólida hasta el canal

(tubo dejado por el cristal cilíndrico de hielo), por difusión, será corto. Este camino corto es tortuoso y es responsable de la mayor parte de la resistencia al flujo de los vapores. El mantenerlo corto, significa acelerar el secado.

Además, el material seco, algo más compacto, tendrá un coeficiente de transmisión térmica mayor que un material menos denso, de la misma composición. Esto es importante en el secado secundario, ya que también tiende a acelerar el proceso.

Es posible que con algunas soluciones ya se logre una congelación satisfactoria con una hora de enfriamiento. Aquí, es cuestión de ensayar diversos tiempos y cuidar que el calor sea extraído de la solución en la forma más conveniente a nuestros fines.

Aclarando esto último, queremos señalar que puede haber diferencias en el efecto, si aplicamos el refrigerante solamente en el fondo del frasco que contiene la solución a congelar, con respecto al caso en que lo aplicamos al fondo y a los costados.

Cuando se trata de coloides, proteínas y demás sustancias de alto peso molecular, es conveniente ensayar una congelación rápida con nitrógeno líquido y comparar el efecto con una congelación convencional. Estamos convencidos de que la mayoría se decidirá por la primera forma de congelación. Para ello, es necesario preenfriar las platinas del liofilizador, de manera que la diferencia de temperatura entre el material que se coloca sobre aquéllos y éste, sea mínima. Es de extraordinaria importancia saber a qué temperatura el material a liofilizar está realmente congelado. Para ello es indispensable realizar ensayos de laboratorio. Es necesario saber si se forman eutécticos y conocer sus propiedades. Si se detectan, habrá que estudiar la forma de hacerlos cristalizar mediante el tratamiento térmico de Rey. En todos los casos, el tiempo utilizado en este tratamiento es de poca importancia, pues luego hay un gran acortamiento del tiempo de liofilización, y se obtiene un producto que presenta características de resolubilización superiores a aquél obtenido mediante una liofilización sin tratamiento térmico.

En estos ensayos, el método de conductividad de Rey es de un valor incalculable para detectar el comienzo de la fusión o el comienzo de la cristalización del "vidrio". Esta fase corresponde en primera instancia al la-

boratorio. De allí pasa al liofilizador o congelador, si la congelación se efectúa fuera del primero.

C. El Secado

El secado o la liofilización propiamente dicha, es la parte que presenta el menor número de dificultades si se ha encontrado antes cuáles son las cotas de peligro.

Entre éstas debemos citar primero el gradiente de temperatura que nuestra solución particular tolera en estado congelado, sin fundirse. Lisa y llanamente: hay que averiguar la programación de la temperatura en la interfase 2, solución congelada-frasco (o bandeja) e interfase 3, platina calefactora-frasco (o bandeja). Programar la temperatura significa, en primer lugar, que sabemos a qué temperatura debe estar la platina al comienzo de la sublimación, cuando la interfase 1 (solución congelada-atmósfera de la cámara) está a la temperatura de A°C y la interfase 2 a B°C. En segundo lugar, si ahora comienza la liofilización, cómo debe variar la temperatura de la platina en el transcurso del tiempo, para que ocurra una rápida sublimación sin que funda el hielo. Evidentemente, esto sólo se puede averiguar en ensayos en pequeña escala, en un liofilizador de laboratorio, para cada solución. La serie de ensayos puede ser tediosa, pero luego ahorrará muchas horas de equipo. Estas horas se suman, si hay varios equipos instalados y se convierten en un tiempo apreciable al cabo de un año. ¡Puede hasta obviar la compra de equipo adicional!

La parte experimental se puede realizar en un aparato liofilizador chico, casi de laboratorio. Conviene que permita realizar las mismas operaciones y el ajuste de los mismos parámetros como los modelos comerciales de producción.

En segundo lugar de importancia, hay que citar la presión. Debe ser máxima (la del vapor de agua). Esto está en relación directa con la temperatura de la interfase 1, cuya temperatura también debe ser máxima (dentro del límite de seguridad). Asimismo, este dato debe averiguarse experimentalmente, para cada solución en particular.

La presión de la cámara estará por debajo de 0.5 torr al comienzo, e irá bajando. A veces es hasta conveniente dejar entrar nitrógeno estéril en forma controlada, con lo

cual se arrastrará al vapor de agua hacia el condensador. Nuevamente hay que ensayar.

El tercer peligro reside en el calentamiento durante el secado secundario. Lo primero, es decidir cuándo termina el secado primario y comienza el secundario. Para ello, y para cada producto en particular, hay que fijar un determinado contenido de humedad, en cuyo entorno consideraremos terminado el secado primario. Luego de varios ensayos, surgen solas las características que definen ese punto. Ahora comienza un simple secado al vacío. Para ello, es conveniente poder calentar el producto al máximo. Hay que determinar esa temperatura máxima experimentalmente, como también la mínima presión a la cual se debe trabajar. También hace falta establecer cuándo termina el secado secundario. Para ello hay que fijar el contenido de humedad final que corresponde a un óptimo de conservación del producto. Debe hallarse experimentalmente. Interesa citar aquí un trabajo de J. P. Boudloires (8).

D. El Envasado

El envasado mejor es el automático. El cierre de los envases de vidrio dentro del liofilizador evita un sinnúmero de problemas, si previamente se ha llenado la cámara con nitrógeno ultrapuro y seco. Tratándose de ampollas, hay aparatos que las cierran al vacío, automáticamente, aunque la mayoría de las veces habrá que taponarlas y luego cerrarlas. La razón por la cual no se hace esto automáticamente, es el gran costo de los aparatos domésticos.

El problema del envasado aparece en dos casos específicos: cuando se desea envasar en bolsas o botellas plásticas y cuando se desea envasar un liofilizado a granel.

El primero de los casos es de relativamente poca importancia cuando la liofilización se hace a granel.

En realidad debería procederse a liofilizar a granel sólo cuando la optimización de condiciones para la liofilización discreta (en frasquitos) haya llegado al máximo de lo que puede dar y se está frente a la decisión de comprar más equipos o liofilizar a granel. Estamos convencidos de que muchas empresas estarían muy sorprendidas de las economías de tiempo que se pueden lograr con un buen estudio de optimización de condiciones. ¡No debe olvidarse que un estudio así demanda mucho tiempo!

Los problemas que presenta el envasado a granel son:

- el mantenimiento de la esterilidad;
- la transferencia del polvo en forma anhidra al equipo dosificador;
- la facilidad con que el polvo es dispersado en el ambiente;
- la correcta dosificación;
- el resguardo de los operadores.

No nos corresponde hablar de estos problemas. Sólo hemos citado las dificultades que se han de encontrar.

E. La Rehidratación

La rehidratación en general ofrece pocos problemas. Sólo hay que saber si es mejor utilizar una solución salina o agua destilada. En la mayoría de los casos bastará la última. Además, es a veces útil rehidratar a una temperatura diferente a la ambiente. Con esto no se obtendrá una más rápida solubilización, pero sí puede lograrse una mejor estabilidad y actividad del producto rehidratado.

Para decidir qué se hace, es nuevamente necesario ensayar.

28.8. LOS EQUIPOS

A. Generalidades

Como nuestra intención es dar una idea bien concreta y real, para que el lector, usando su propia experiencia y, sobre todo, su propio ingenio, pueda seguir construyendo, combinando e incluso investigando nuevas formas de proceder, daremos una descripción somera de algunos de los equipos que están a su disposición en el comercio, como última fase de este primer contacto con la liofilización.

Los principales países que producen equipo de liofilización apto para la industria farmacéutica son:

En América:

Estados Unidos de Norteamérica
Canadá
Argentina

En Europa: La mayoría de los países, especialmente

Suiza
Francia
Alemania
Inglaterra

Desconocemos los equipos fabricados por Japón y los países ubicados en la esfera de la U.R.S.S. Pero cualquiera que sea la procedencia del equipo, debe cumplir los siguientes requisitos:

- su costo instalado debe ser el menor,
- la eficiencia de trabajo máxima,
- de fácil acceso a todas sus partes (cuidar de esto en la instalación),
- estar provisto de suficientes conexiones eléctricas estancas hacia el exterior,
- la cantidad de sensores de presión debe ser la que cada uno considere necesaria,
- sus repuestos deben ser fácilmente obtenibles,
- el servicio técnico debe ser rápido y eficiente.

B. Forma del Equipo

Bajo "forma" entendemos que la cámara sea: a) cilíndrica y horizontal; b) cilíndrica y vertical; c) rectangular, con puerta frontal. Casi todos los fabricantes venden los tipos a) y c), y algunos también el tipo b).

Fundamentalmente, las cámaras cilíndricas ocupan algo más de lugar que las rectangulares de igual capacidad, pero son constructivamente más económicas. Esto, desgraciadamente, no significa que los fabricantes las vendan a menor precio. Las cilíndricas verticales tienen la ventaja de que se les puede montar de manera de tener acceso desde todos los lados y se les puede cargar con una pequeña grúa desde arriba en una sola operación. Sin embargo, no tienen el dispositivo que permite el cierre de frascos antes de retirarlos. Los tipos a) y c) sólo son accesibles desde adelante, pero también se les puede cargar de una sola vez en modelos especiales. En este caso, tampoco tienen el dispositivo que cierra los frascos en el interior.

Cuando se cargan todas las bandejas con los frascos ya colocados y precongelados, es necesario disponer de una cámara de precongelación estéril y de un eficiente sistema de conexión del fluido calefactor o enfriador entre el armazón de estantes y los picos de salida en la cámara. No debe olvidarse que esa conexión se usa muchas veces y debe permanecer estanca al vacío durante las amplias variaciones de temperatura que ocurren en el transcurso de la liofilización. Si no se