

# A szárítás művelete

## Liofilizálás

*Dr. Széchenyi Aleksandar*

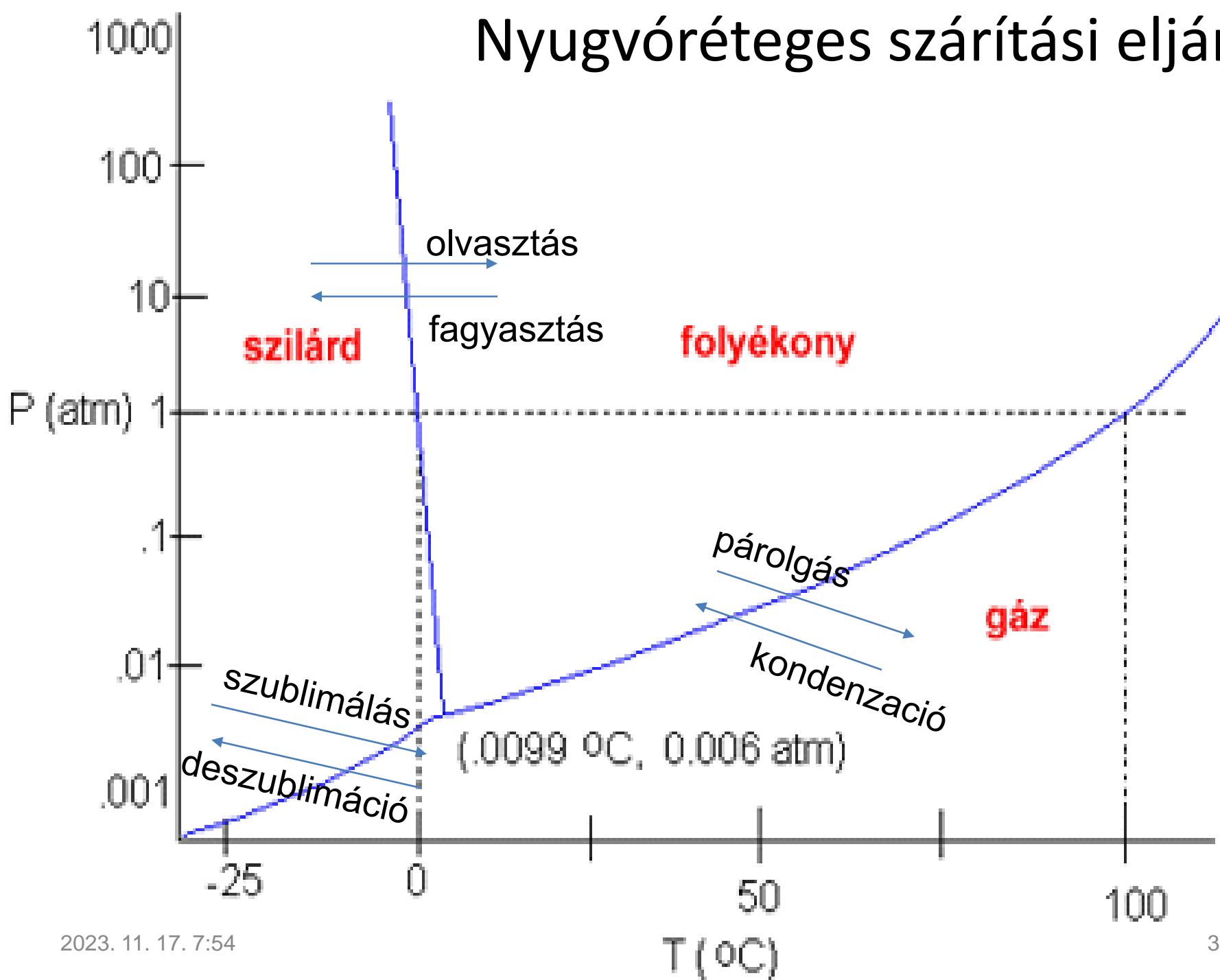
*Pécsi Tudományegyetem*

*Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet*

# Szárítás

- **DEFINÍCIÓ:**
  - A szárítás tömegátadás és hőátadás művelete, amelyben nedvességet távolítanak el nedves szilárd anyagtól.
  - A tömegátadás és hőátadás irány elentétes a tömegátadás a szárító közeg felé irányúl, még a hőátadás a szárítandó anyag felé történik.

# Nyugvóréteges szárítási eljárás



# A liofilizálás definíciója

- **A liofilizálás vákumszublimációs szárítási eljárás, amelyek során a nedveséget a megfagyott nedves anyagból fagypont alatti hőmérsékleten gőzfázisba viszik és vonják el a szárítandó anyagtól**

# Nyugvóréteges szárítási eljárás

## Liofilizálás szinonimák

vákuum-szublimálás  
kriodehidráálás,  
Liofilezés,  
krioszikkálás,  
fagyasztva szárítás

fagyasztásos  
szárítás

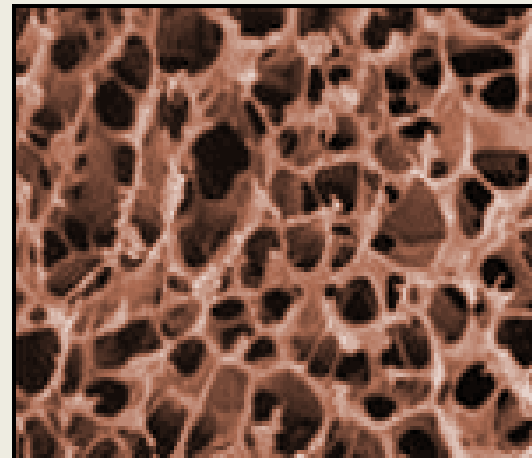
# Nyugvóréteges szárítási eljárás

A **liofilizálás** hatékony módja az anyagok szárítására, károsítás nélkül. Használja a **szublimáció** fizikai jelenségét, amely magában foglalja a közvetlen átmenetet a szilárd állapot és a gáz/gőz állapot között, anélkül, hogy áthaladna a folyadékfázison. Ennek elérése érdekében a fagyasztott terméket vákuumban szárítjuk megolvasztás nélkül.

# Liofilizálás

## Előnyei:

- termolabilis anyagok csak minimális változást szenvednek
- biológiai anyagok megtartják biokémiai, fiziológiai és terápiás tulajdonságaikat
- porózus, nagy felületű szerkezet keletkezik
- gyors és teljes oldódás, rehidráció lehetséges
- pontos dózizozást biztosít a tárolóedényben (ampulla, infúziós palack)



# Liofilizálás

## Hátrányai:

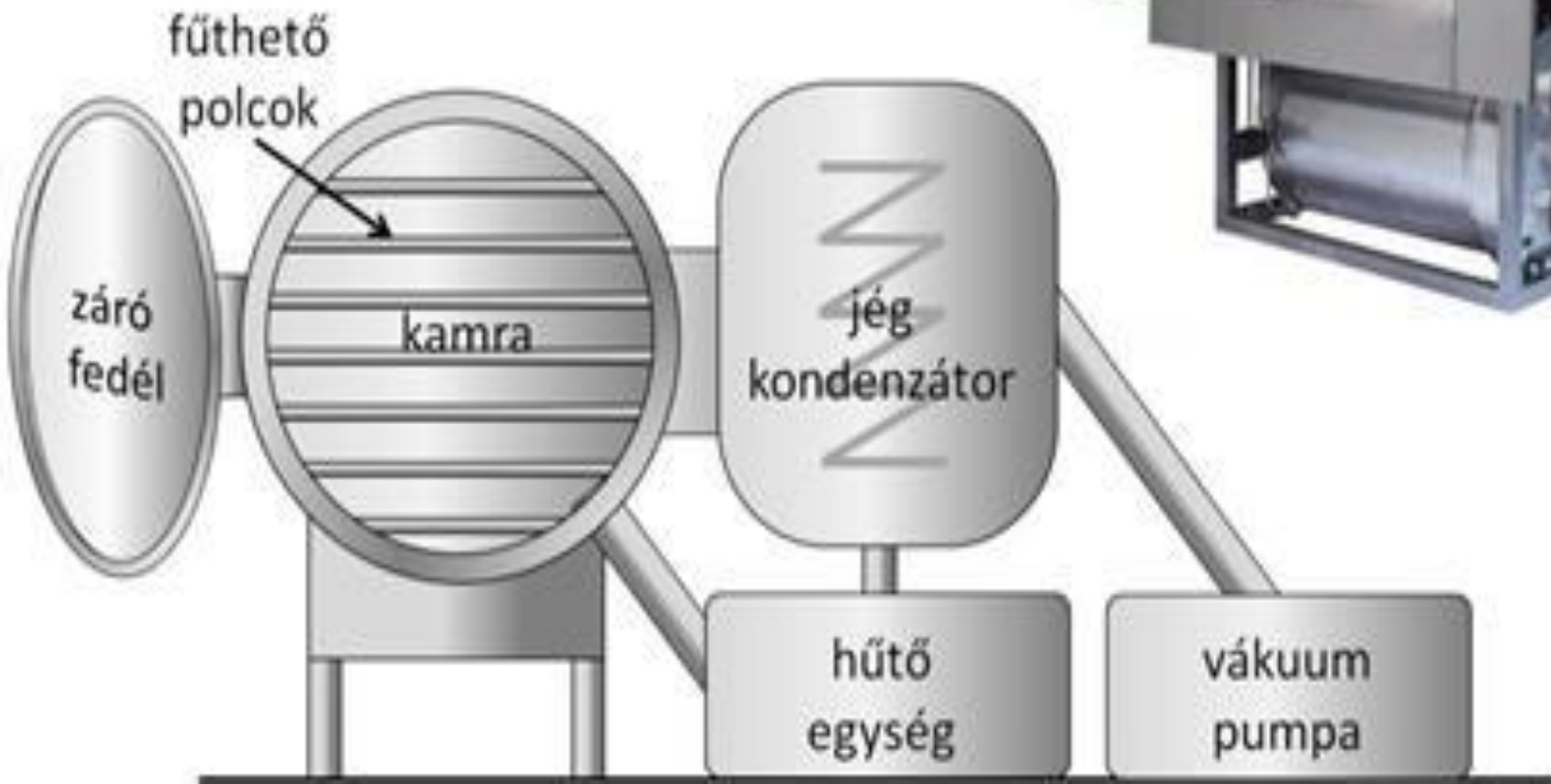
- magas beruházási költség
- költséges az üzemeltetése, jelentős energia felhasználás



# A **liofilizált** gyógyszeripari termékekre példák:

1. Antibiotikumok
2. Baktériumok
3. Szérumok
4. Vakcinák
5. Diagnosztikai gyógyszerek
6. Fehérjé tartalmú és biotechnológiai termékek
7. Sejtek és szövetek

# Liofilizálás gyakorlata



# A liofilizálás lépései

1. Előkészítés

2. Fagyasztás

3. Elsődleges szárítás

- nem kötött nedvesség szublimálása
- szárítandó anyag fűtése

4. Másodlagos szárítás adszorbeált víz eltávolítása

5. Lezárás

# 1. Az előkészítés

- Megfelelő összetétel
  - komplex fejlesztési és optimalizálási eljárás
- Előszárítás
- Kiadagolás

# 1. Az előkészítés

- Megfelelő összetétel

## Fejlesztés

a megfelelő készítmény és fagyasztva-szárítási ciklusok kialakításához néhány alapvető tulajdonság ismeretére van szükség, mint például:

1. Eutektikus hőmérséklet
2. A hőmérséklet hatása az oldhatóságra
3. A fagyasztott oldat termikus tulajdonságai
4. Túlhűtés mértéke
5. A liofilizáló berendezés polcainak, a fémtálcáinak, a tartályoknak és a fagyasztott termékeknek a hőátadó tulajdonságai
6. berendezés és felszerelés kapacitása és tulajdonságai

# 1. Az előkészítés

- **Megfelelő összetétel**

## **Tömegnövelő szer**

Ha a hatóanyag koncentrációja nagyon alacsony, akkor a készítmény tömegét adja meg

## **Tónicitás módosító szerek**

Biztosítják az izotóniás oldat összetételét

## **Pufferek**

pH kontroll a fagyasztás során

## **Szerkezet módosítószer**

Fokozza a szilárd mátrix mechanikai tulajdonságait, és megakadályozza a szárított mátrix szerkezetének kifújását

## **Stabilizáló szerek**

Védi a gyógyszerkészítményben lévő hatóanyagot a fagyasztva szárítás során

## **Ősseomlás gátlók**

Növelik a készítmény matrix szerkezet összeomlási hőmérsékletét, hogy magasabb szárítási hőmérsékletet érjen el

# 1. Az előkészítés

- Előszárítás
  - Bepárlás
- Kiadagolás
  - Automatizált
  - Reprodukálható nagy pontossággal
  - Folyamatos gyártás
  - Nagy kapacitás

# 1. Az előkészítés

- Kiadagolás

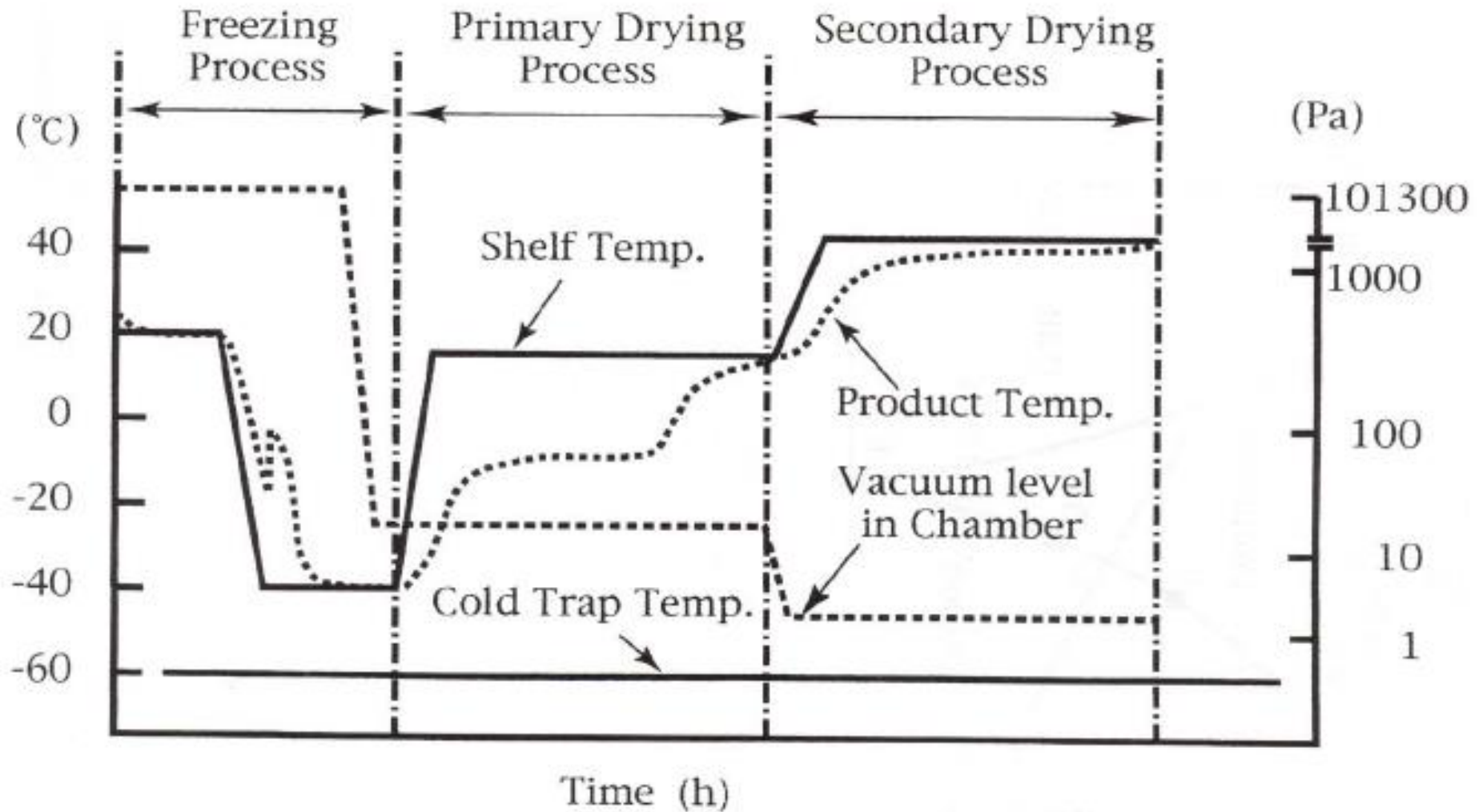




## 2. A fagyasztás

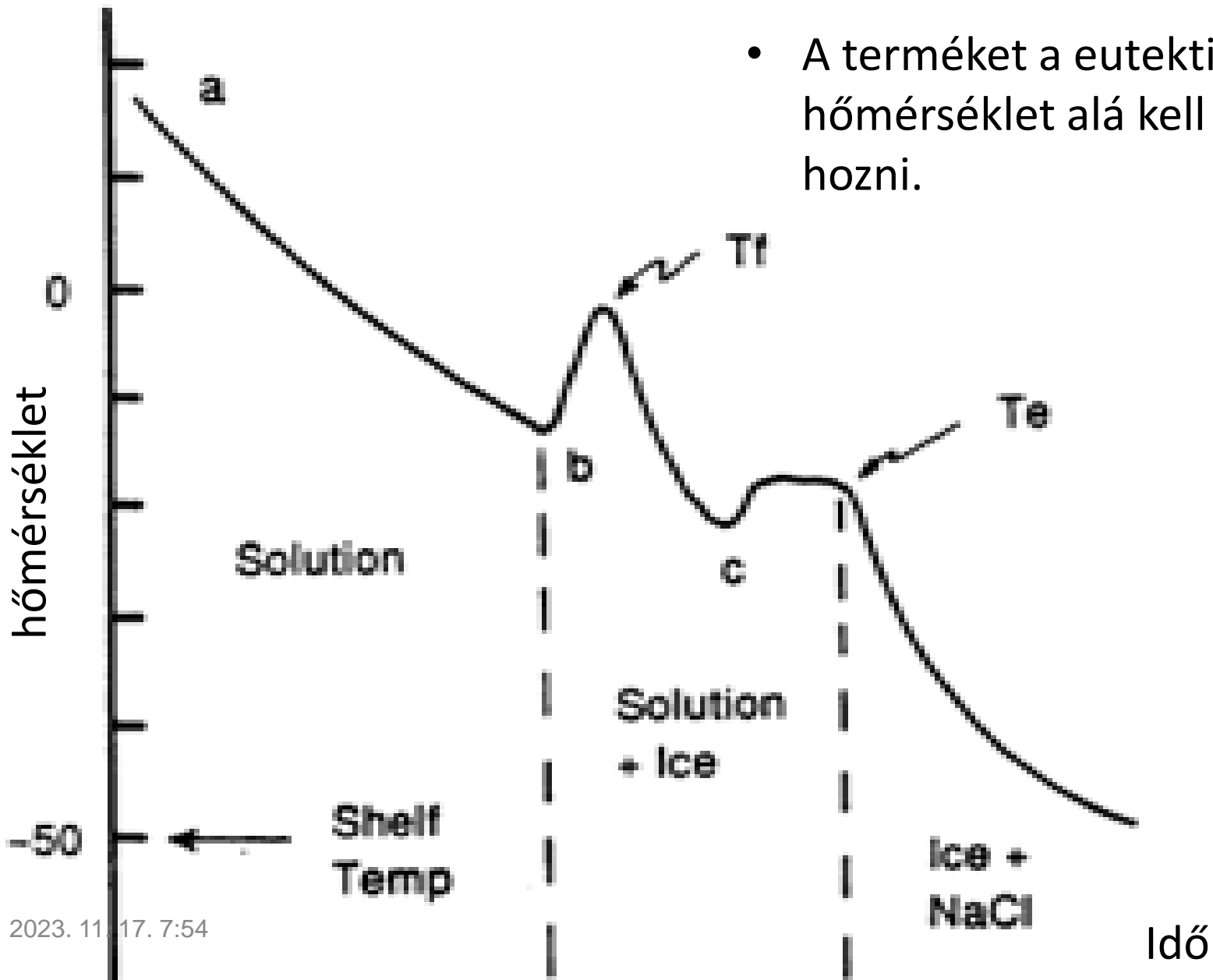
- A fagyasztási folyamatot minden esetben optimalizálni kell
  - Túlhűtés mértéke, az egyensúlyi fagyás pont és a rendszerben első kristály megjelenési hőmérséklet közti különbség
  - Hűtés sebessége
    - Gyors fagyasztás nagy jég kristályokat eredményez, és gyors szublimációt
    - Lassú fagyasztás apróméretű jég kristályokat és lassú szublimációt eredményez

## 2. A fagyasztás

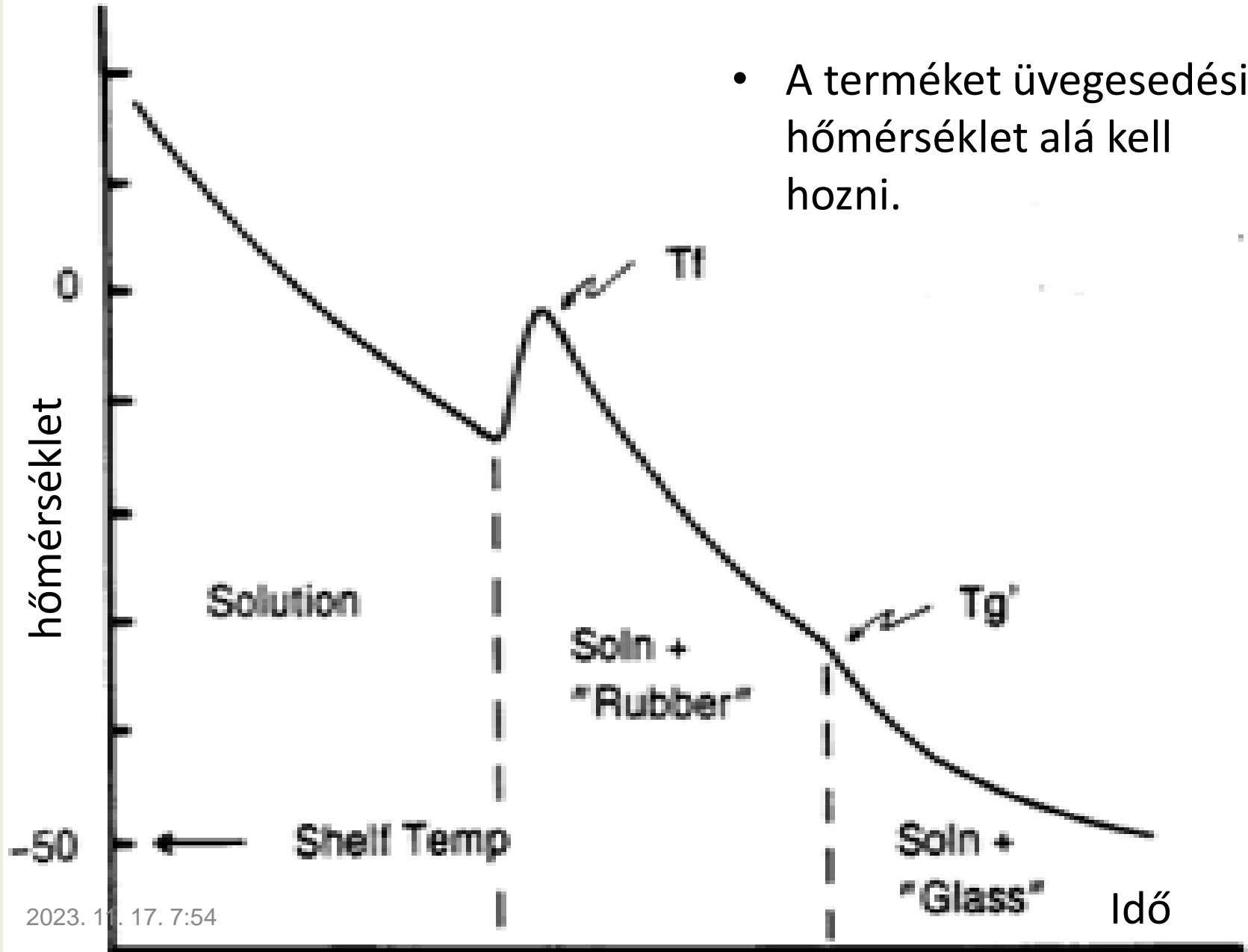


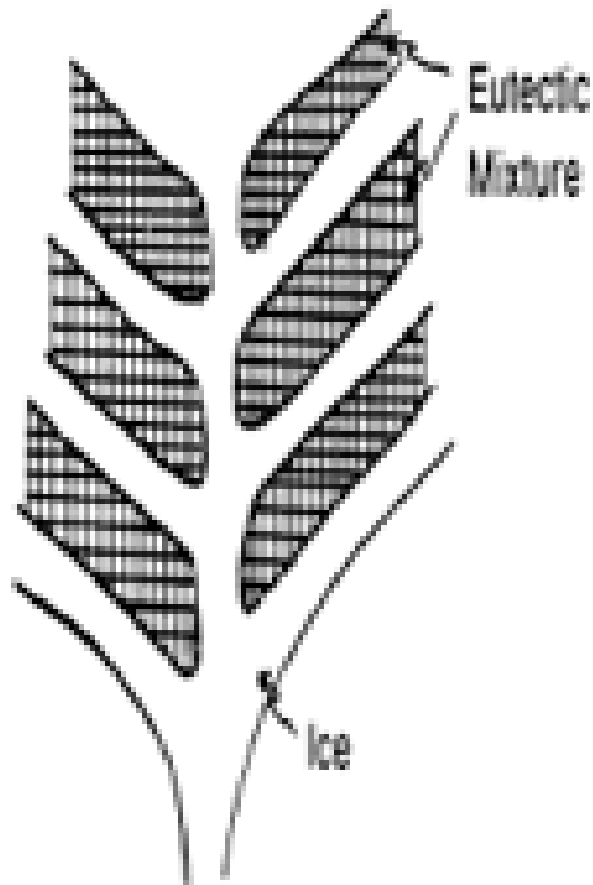
# A fagyasztás folyamata

- A terméket a eutektikus hőmérséklet alá kell hozni.



# A fagyasztás folyamata

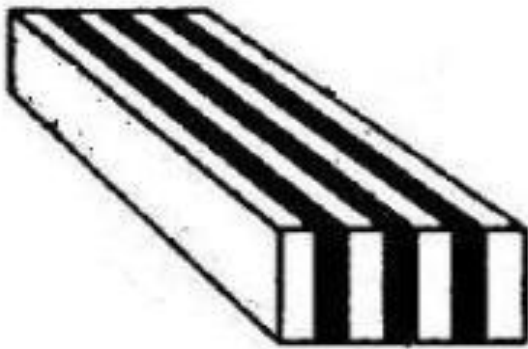




a) Crystalline Solute



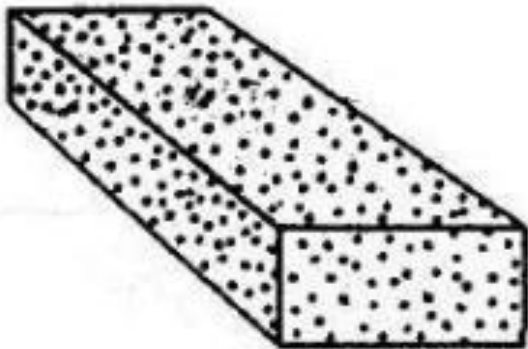
b) Amorphous Solute



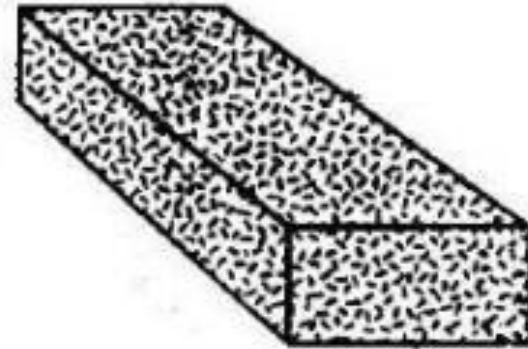
(a) Lameláris



(b) Palcika



(c) globuláris



(d) Tűs

# 2. A fagyasztás folyamata

## Szilárd fázisok

kristályos módosulatok		üvegek	sűrűség
<i>stabil</i>	<i>metastabil</i>	LDA	0.917
Ih, III, V, VI, VII,	Ic, IV, XII	HDA	↓
	X	VHDA	
II, VIII, IX, XI, XIII, XV	XIV		
			2.8

*Nincs proton rendezettség*

*Van proton rendezettség*

A víznek 15 kristályos és 3 üvegszerű szilárd módosulata van.

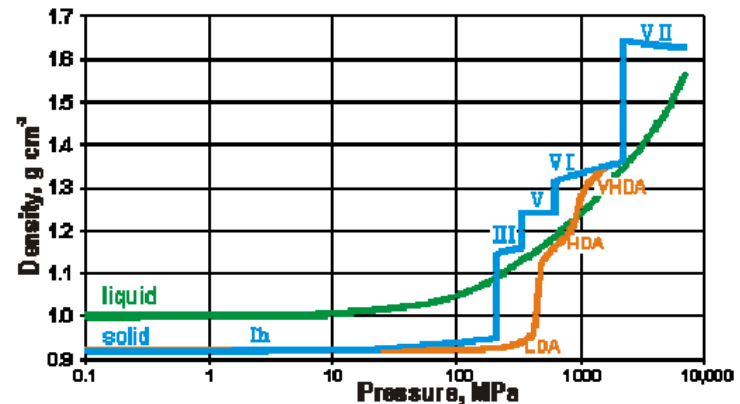
Az üvegszerű fázisok a víz gyors összenyomása vagy gyors lehűtése során keletkeznek. Ezek szerkezete rendezetlen marad, de szilárd állapotúak. Jelenleg az összenyomás illetve a hűtés sebességétől függően három lényegesen eltérő fázis lehetséges:

LDA (low density amorphous) 0.94g/cm<sup>3</sup>;

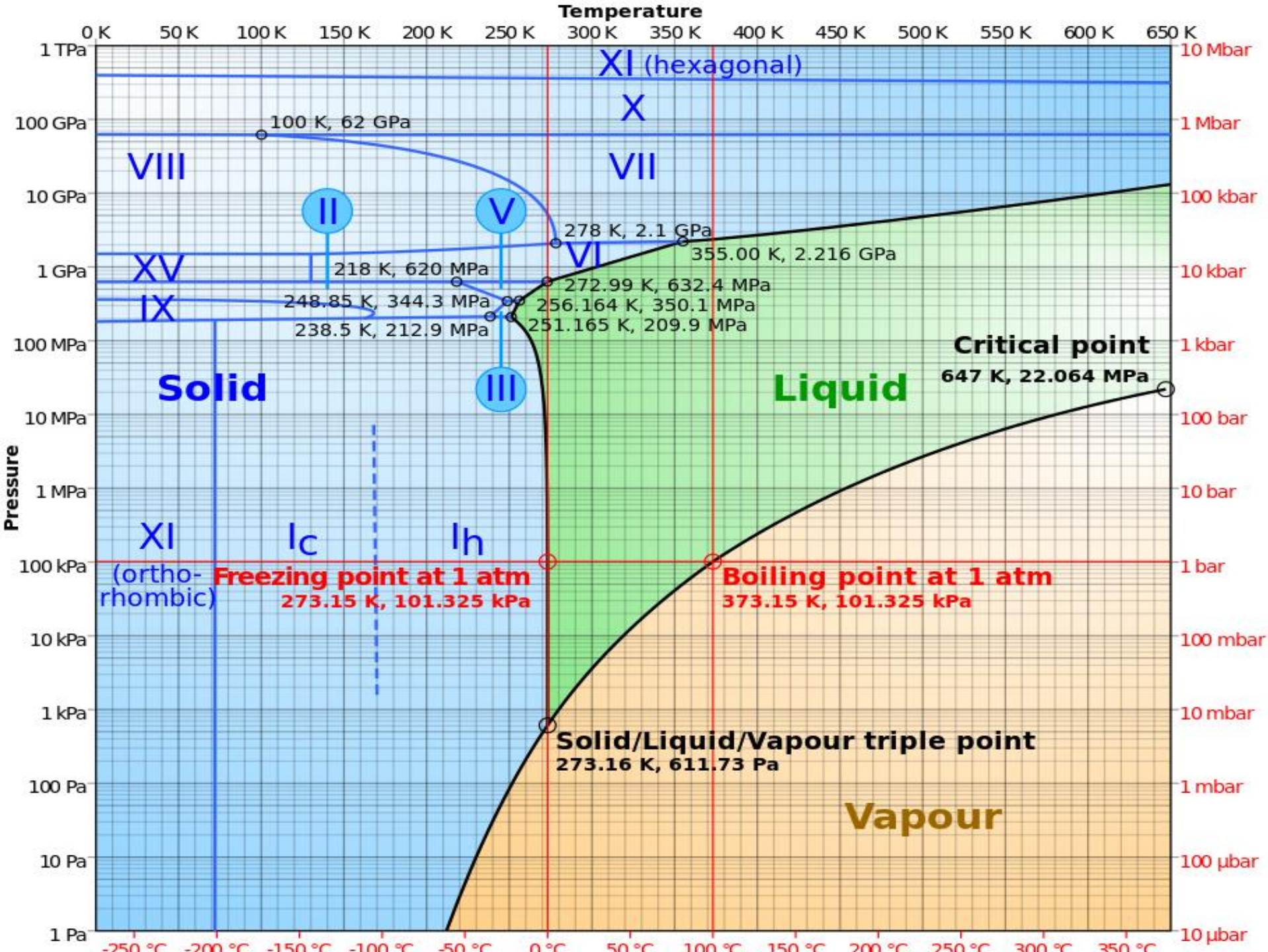
HDA (high density amorphous) 1.17g/cm<sup>3</sup>;

VHDA (very high density amorphous) 1.25g/cm<sup>3</sup>.

Feltételezik, hogy a víznek túlhűtött állapotban létezik 2. kritikus pontja is, ahol kétféle szerkezetű víz (LDA-HDA) van egymással egyensúlyban (kb. 180-220K, 200-340MPa)



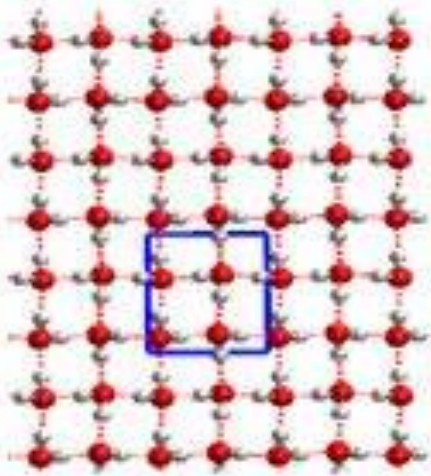




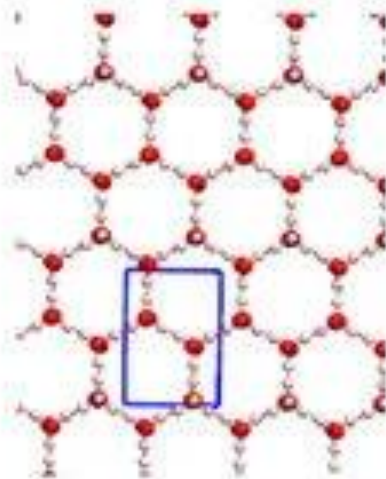


# Jég polimorf szerkezetei

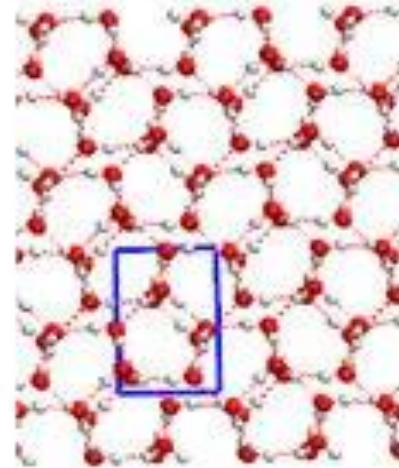
$S4/6^8$  (Ic)



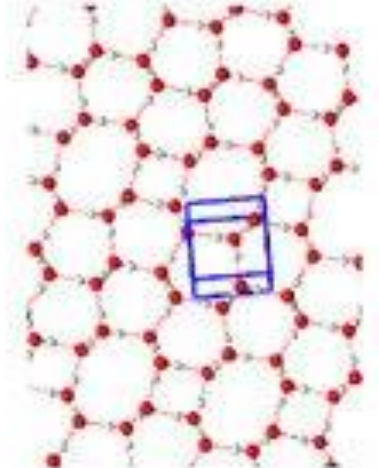
$S8/6^{16}$  (Ih)



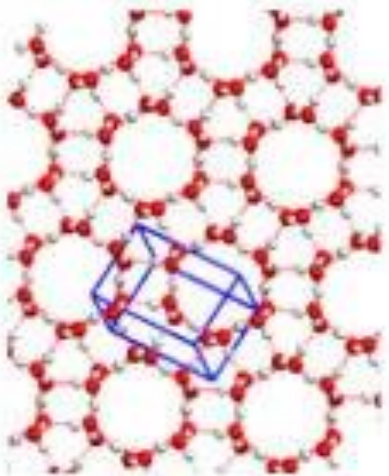
$S12/5^8 7^8 8^8$  (III)



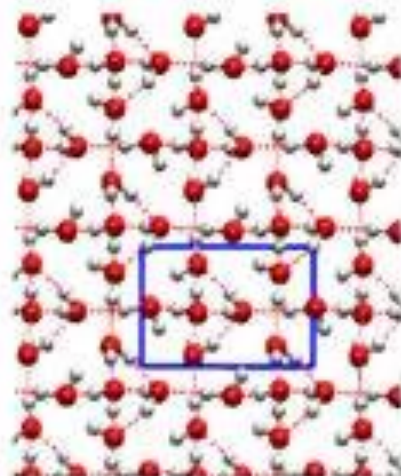
$S12/4^1 6^{20} 8^{10}$



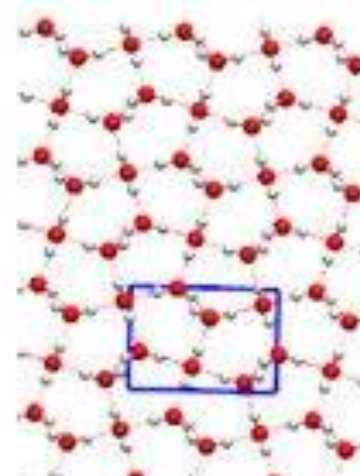
$S12/6^{14} 8^{18} 10^{30}$  (II)



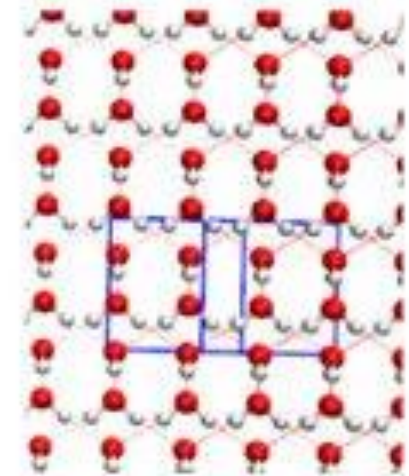
$S10/4^{10} 8^{18}$  (VI)



$S6/7^8 8^{12}$  (XII)



$S2/6^4$  (VII)

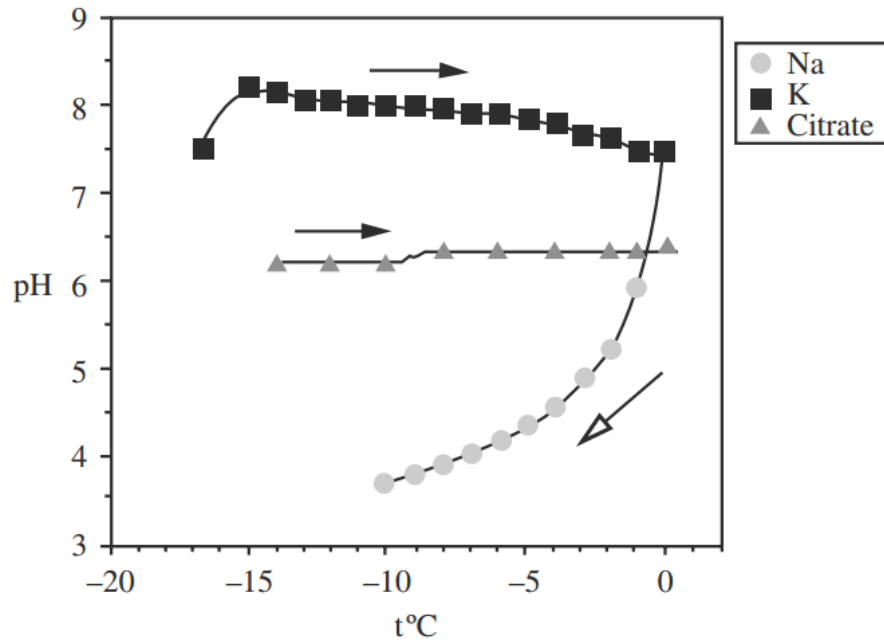


# *A fagyasztás optimalizálása*

- Fázis diagramok meghatározása
  - DTA, DSC, TGA
  - Mikroszkópia
- Polymorfia tanulmányozása
  - XRD
- pH tanulmányozása fagyasztás során.

# A fagyasztás optimalizálása

- pH tanulmányozása fagyasztás során.



- pH változását a puffer sók kristályosodása okozza.

kör: natriumfoszfát  
négyzet: kaliumfoszfát  
háromszög: citrat

Concentration (mM)	Initial pH	Frozen pH	$\Delta$ pH
Sodium phosphate buffer			
100	7.5	4.1	-3.4
8	7.5	5.1	-2.4
Potassium phosphate buffer			
100	7.0	8.7	+1.7
100	5.5	8.6	+3.1
10	5.5	6.6	+1.1

### 3. Elsődleges szárítás, nem kötött nedvesség szublimálása

- a hő közlés során a hő veszteségnek és a hő közlésnek egyensúlyban kell lennie, arra kell törekednünk, hogy az anyag a szárítás során a szublimálás hatására a hőmérséklet közel állandó maradjon
- ha az anyag a szükségesnél nagyobb mértékben hűl le, a szárítás folyamata lelassul; ha viszont a kelleténél hamarabb melegszik fel, az anyag elolvadhat
- a hő közlés mértékét az anyag hőérzékenységéhez kell igazítanunk.

### 3. Elsődleges szárítás, nem kötött nedvesség szublimálása

## Szublimációs hő

### Clausius –Clapeyron egyenlet:

$$\frac{d \ln p}{dT} = \frac{\lambda_{szubl.}}{RT^2}$$

$p$  nyomás

$\lambda$  szublimációs hő

$R$  egyetemes gázállandó

$T$  abszolút hőmérséklet

### 3. Elsődleges szárítás, nem kötött nedvesség szublimálása

## Szublimáció hajtóereje

**A szublimáció hajtó ereje a fagyasztott termék és a jég gyűjtő kondenzátor közti hőmérséklet különbség**



Sample Temperature  
@0.7 mbar → -24°C

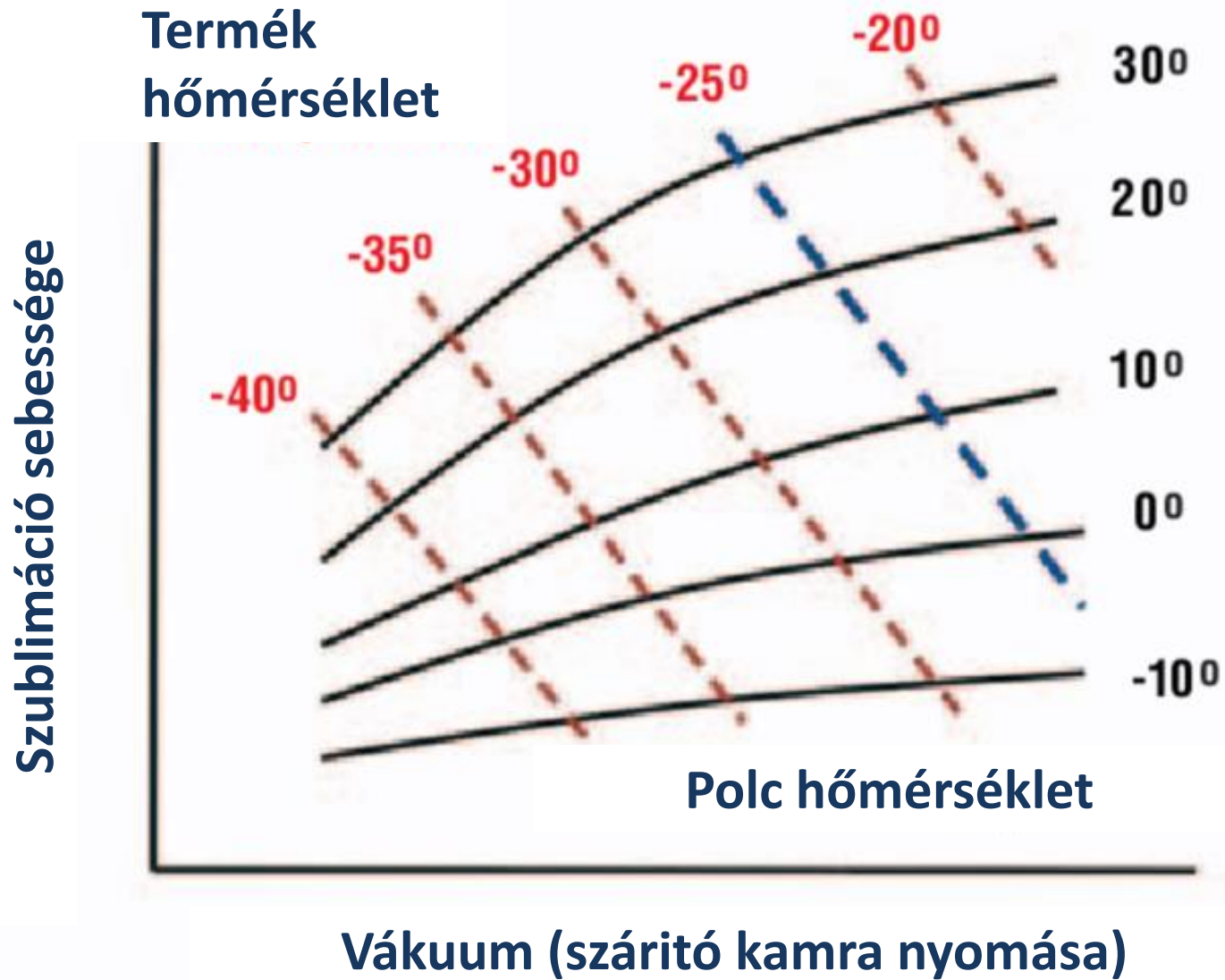
**Hőmérséklet  
különbség**

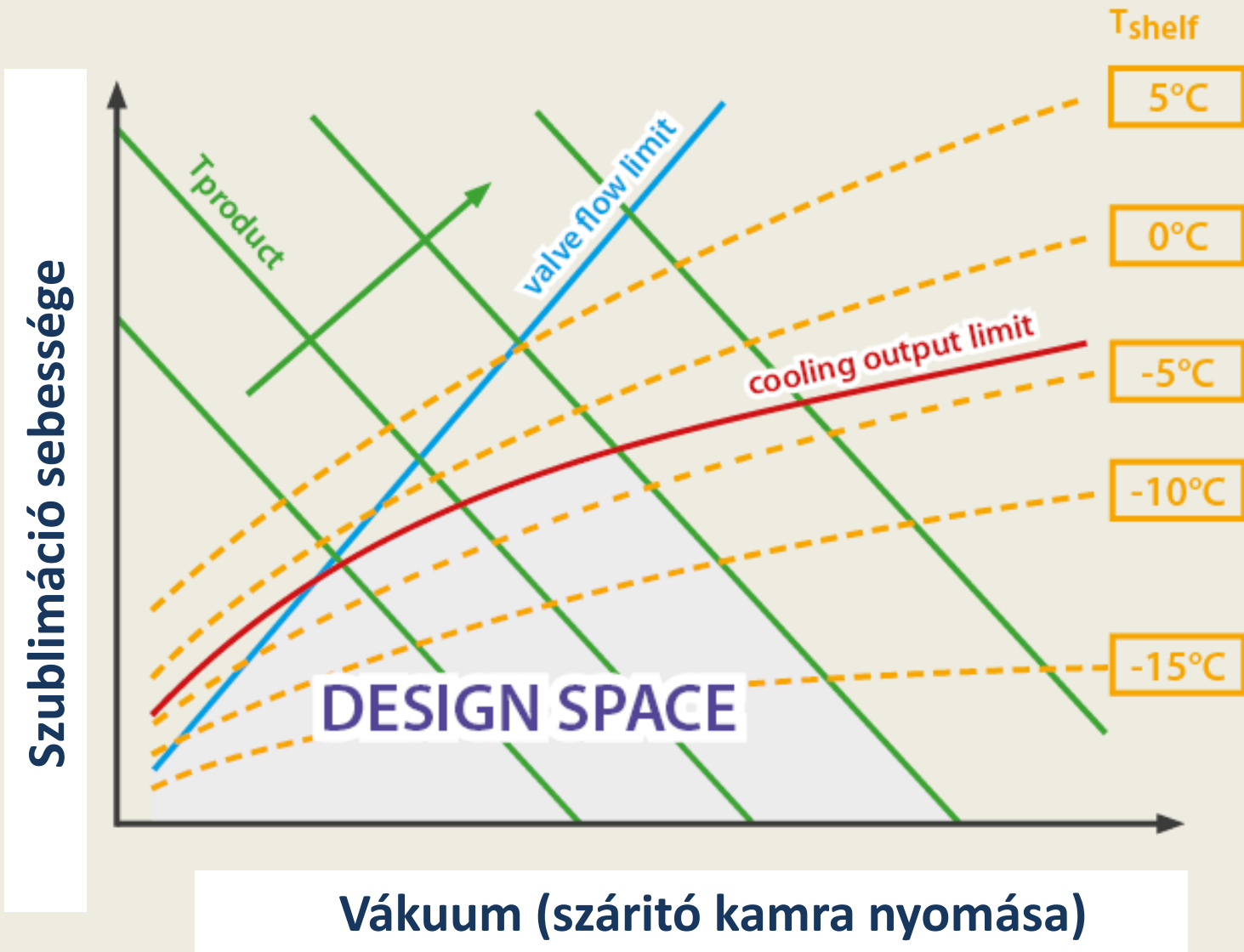
Condenser temperature  
L-200 → -55°C  
L-300 → -105°C





# Szublimáció sebessége





■ Product     
 ■ Chamber     
 ■ Shelf



## 4. Másodlagos szárítás adszorbeált víz eltávolítása

- ha a nedvesség nagy része eltávozott gyorsabban lehet fűteni a beolvadás veszélye nélkül
- megfelelő vákuum mellett max 30-40 C<sup>0</sup> lehet tartani az anyag hőmérsékletét
- a liofilizátum végső nedvességtartalma < 1%

# 5. Lezárás

Tökéletes , légmentes legyen



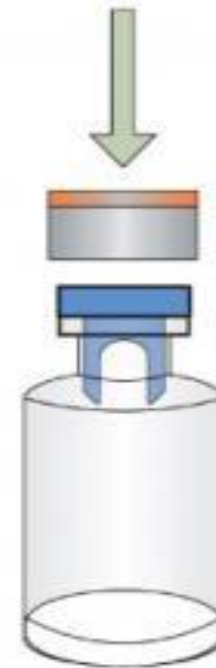
Step 1: Product is aseptically filled into vial



Step 2: Stopper is partially inserted and the vial is placed in a lyophilizer



Step 3: When lyophilization is complete the stopper is seated



Step 4: An aluminum cap is placed on the vial

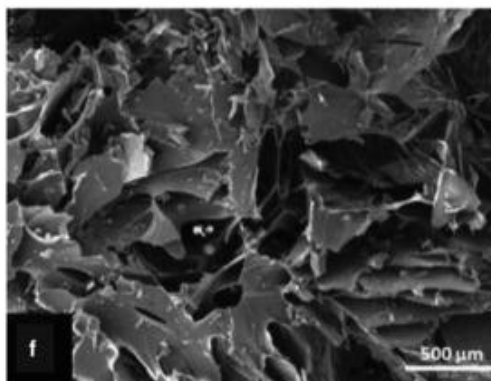
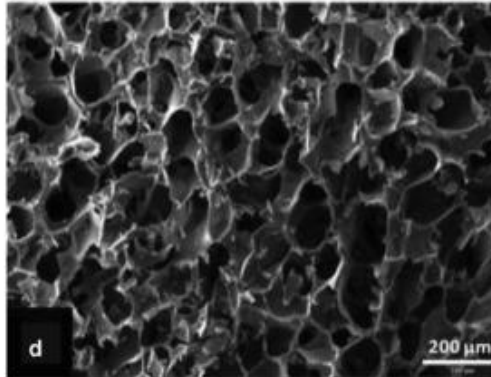
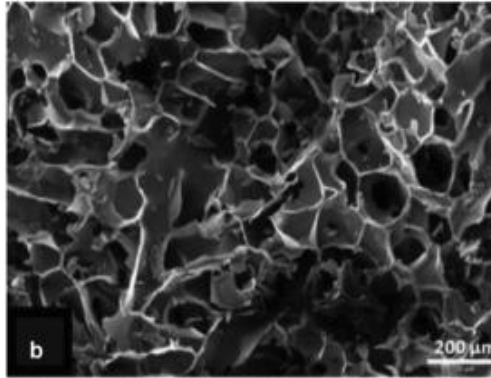
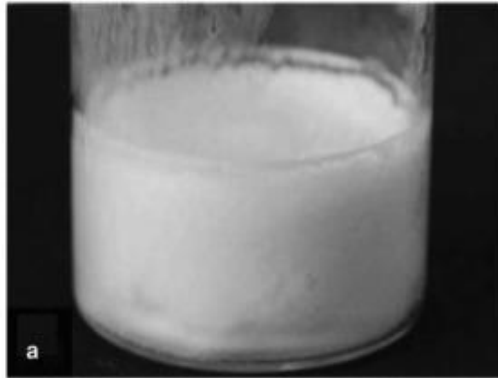


Step 5: The aluminum cap is crimped onto the vial neck



# Liofilizált termékek fejlesztés





Részleges olvadás

Tökéletes porozus  
mátrix

Összeomlott  
matrix szerkezet

# Nyugvóréteges szárítási eljárás

## A fagyasztva szárítás



**Typical Manifold Dryer**



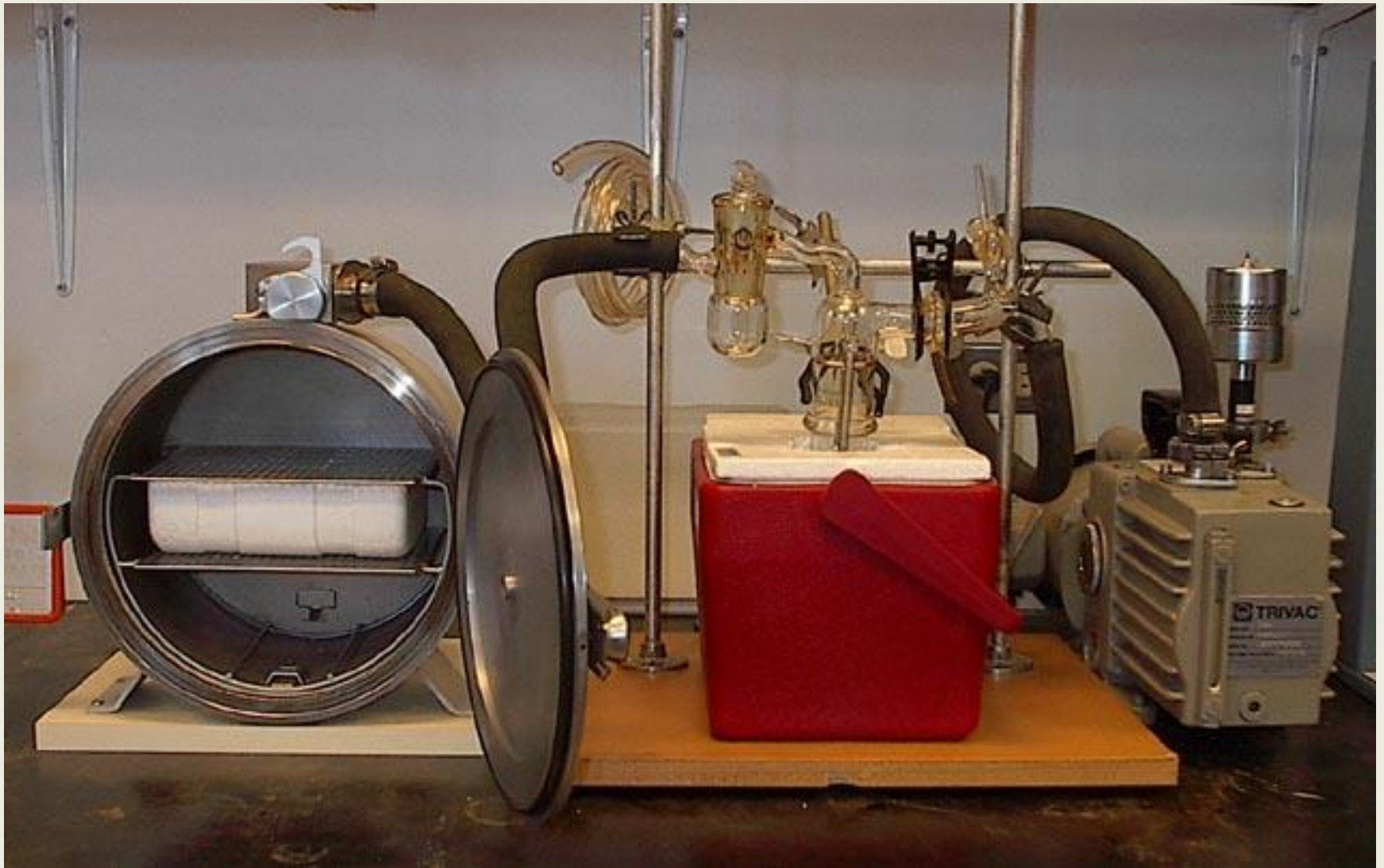
**Shelf Freeze Dryer**



**Combination Lab Freeze Dryer**



# „Barkács” liofilizáló



# Nyugvóréteges szárítási eljárás

## A fagyasztásos szárítás

### Ipari fagyasztásos szárító





# Ipari fagyasztásos szárítás

## Ipari fagyasztásos szárító egység



# Ipari fagyasztásos szárítás



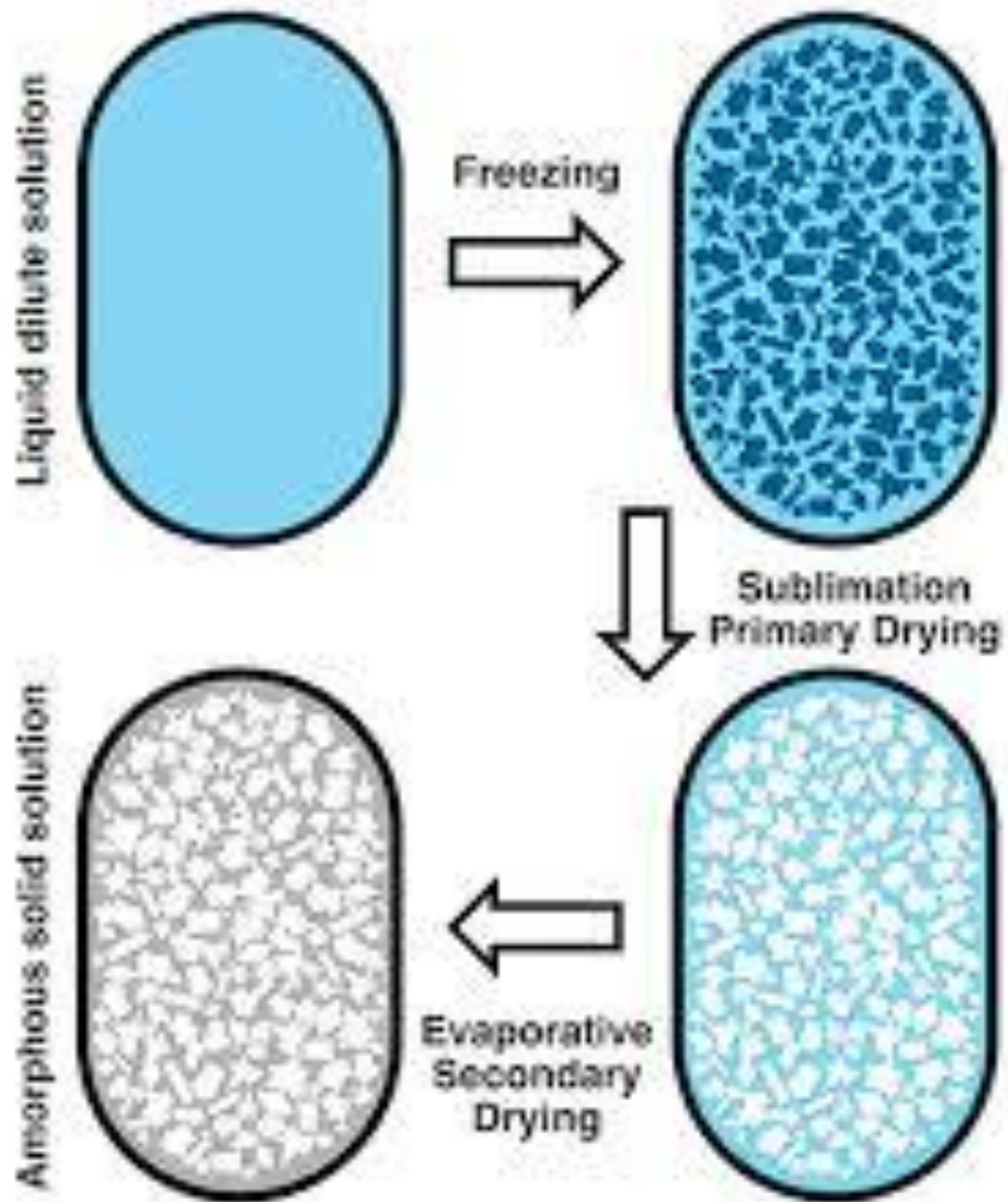
Jan 21 2022

- **New production method developed to freeze-dry COVID-19 vaccines**
- "Célunk egy olyan fagyasztva szárítási eljárás kifejlesztése, amely felhasználható mRNS-alapú COVID-19 vakcinákhoz, hogy stabilabbá tegyék és meghosszabbítsák eltarthatóságukat, valamint megkönnyítsék szállításukat, tárolásukat és felhasználásukat.,,
- - mondta **UMass Lowell** vegyészmérnök professzora, Seongkyu Yoon, aki Emily Gong Physical Sciences, Inc.-vel együtt vezeti a projektet Andoverben, Massachusettsben, valamint a Merck és a Connecticuti Egyetem kutatóival.

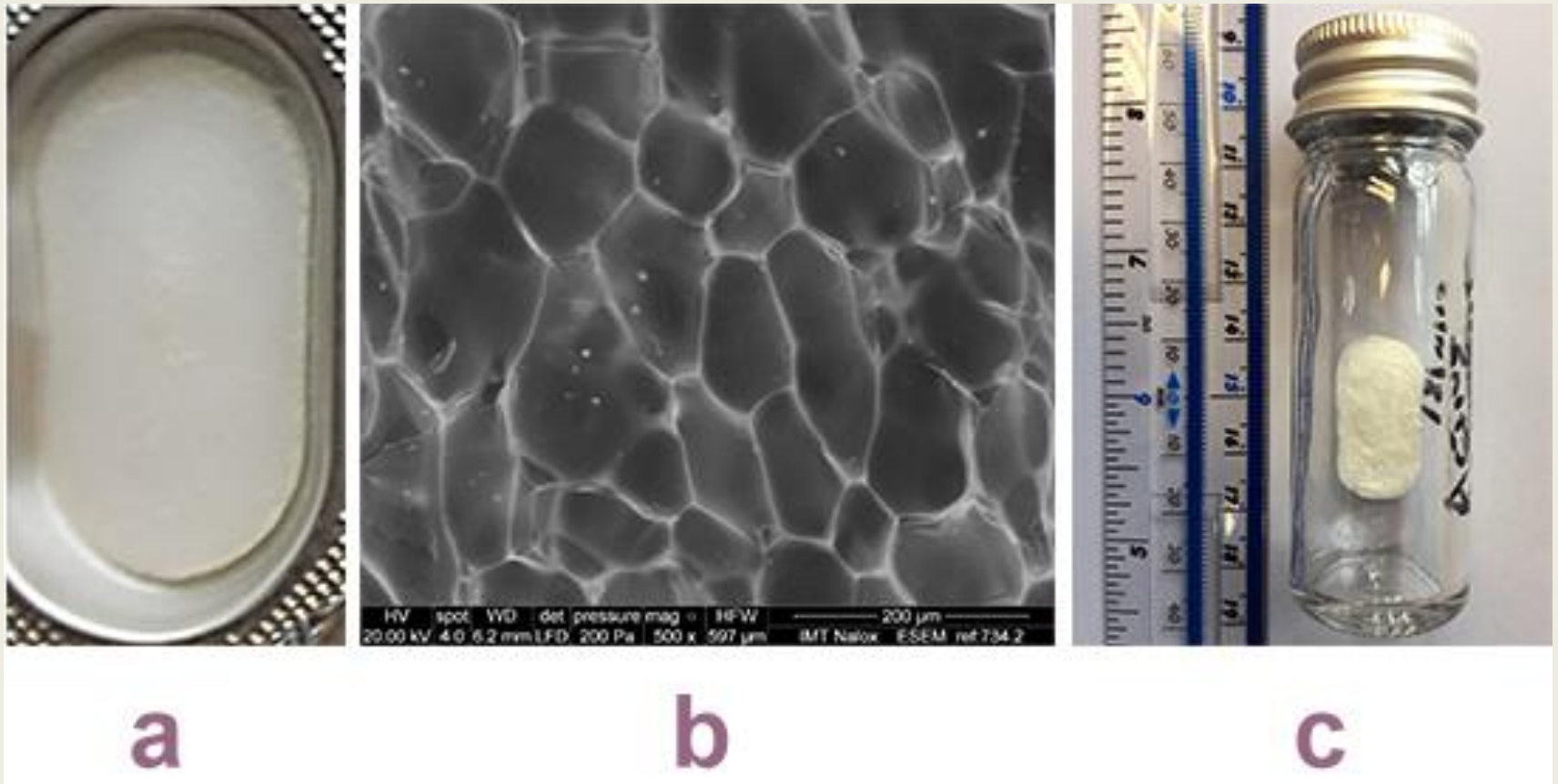
# Zyprexa Velotab 5mg

- Lioflizált eljárással (**Zydis**, R.P. Scherer Corporation) készült gyógyszerkészítmény
- Felépítésének köszönhetően a szájban megtörténik a tableta szétesése
- Hatóanyaga: olanzapin



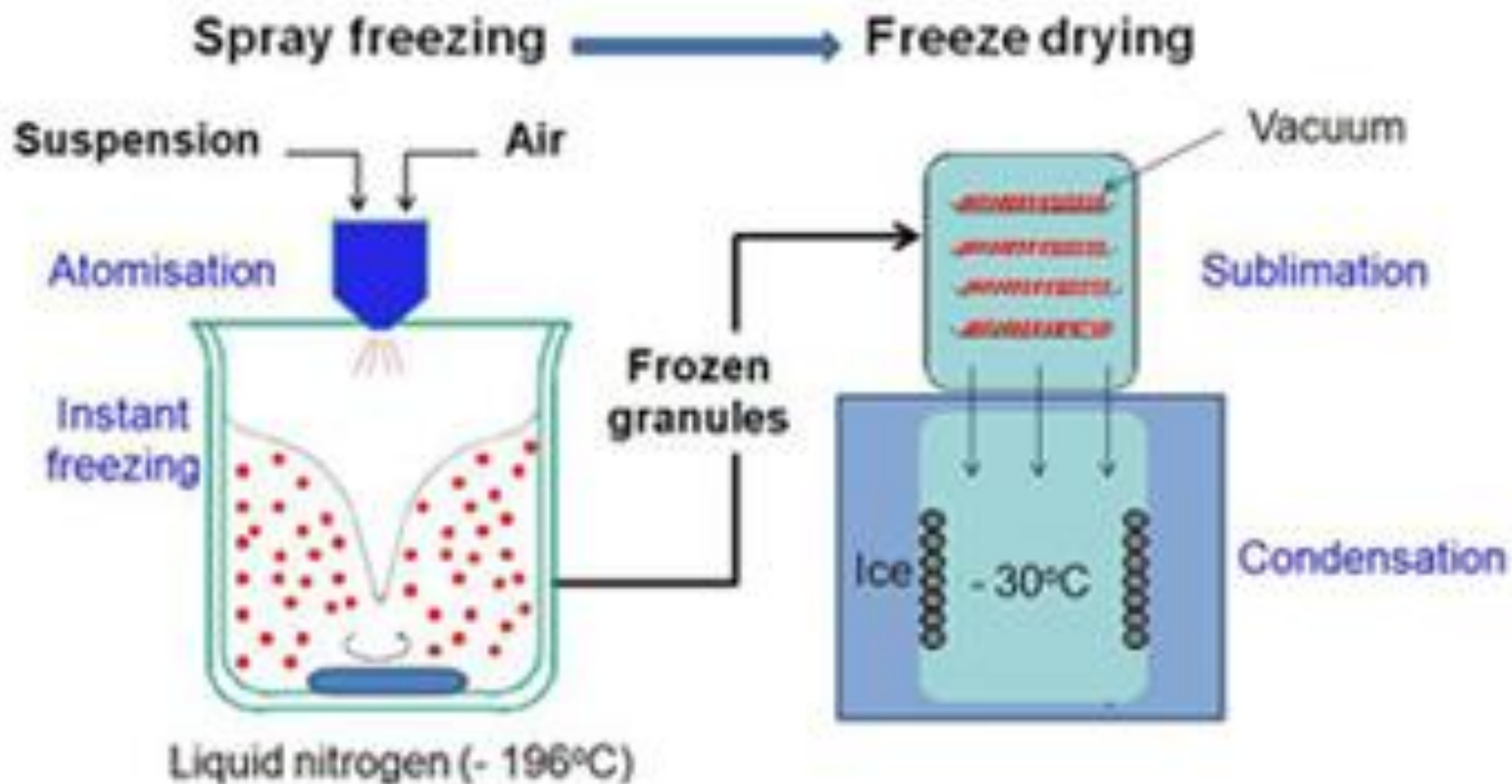


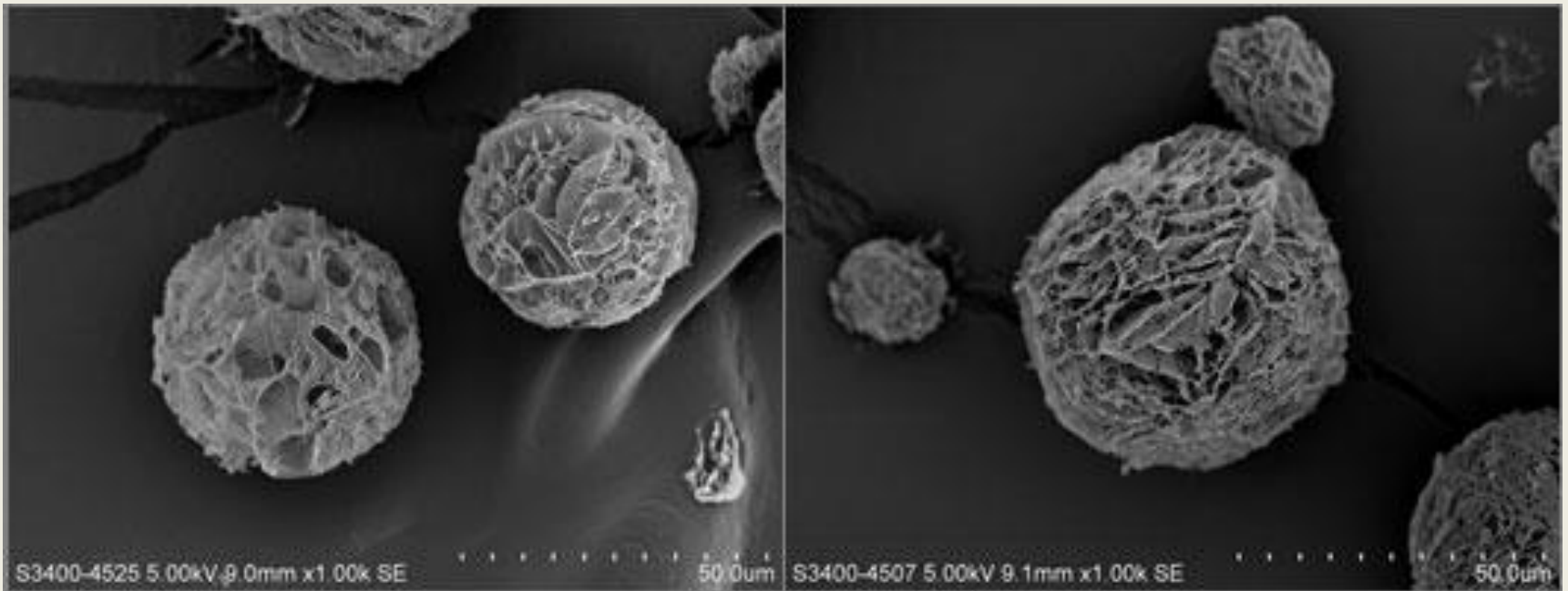




- Images of the naloxone instantly disintegrating buccal tablets: a) Tablet in formed single blister well: b) Scanning electron micrograph of the structure of the surface of a tablet, showing the remaining amorphous solid solution and the impression of the sublimed ice crystals: c) Storage under nitrogen.

# Porlasztva fagyasztva szárítás





- Scanning electron microscopic image of inhalable dry powder of nucleic acids prepared by spray freeze drying



Lactose carrier-free  
formulation



API



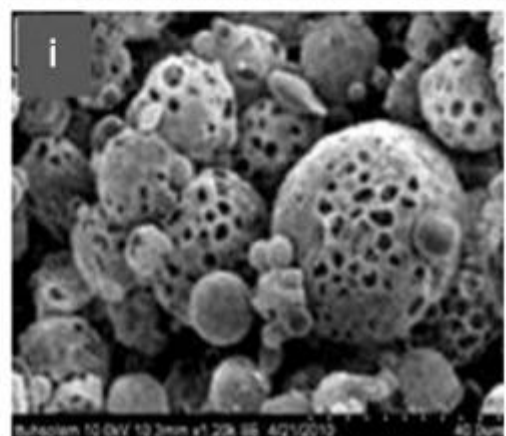
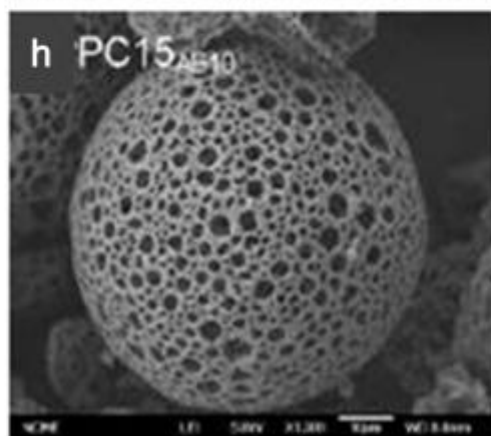
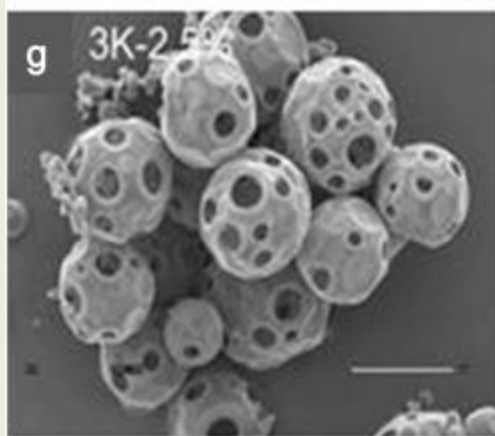
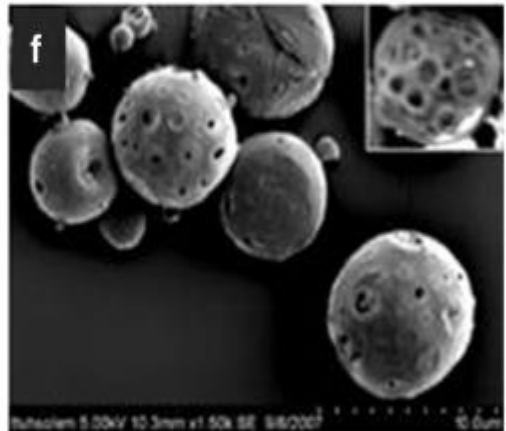
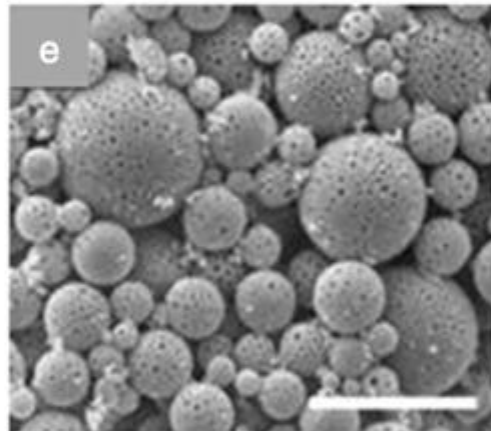
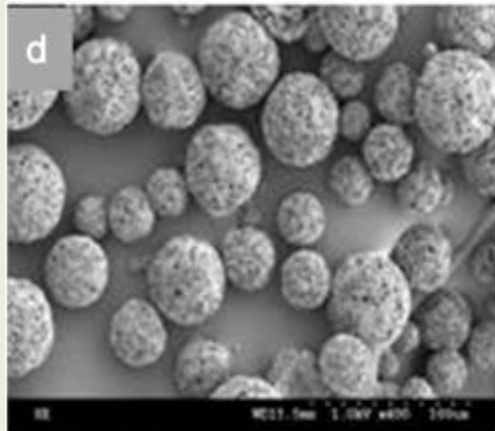
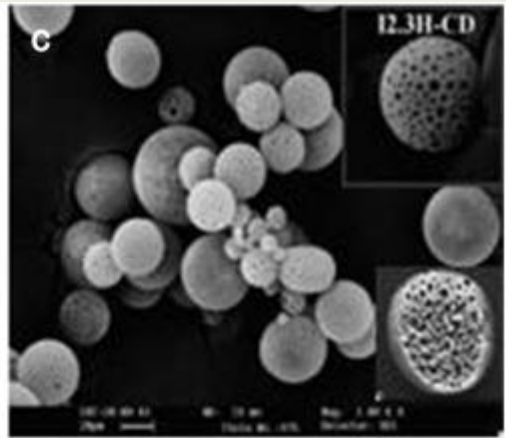
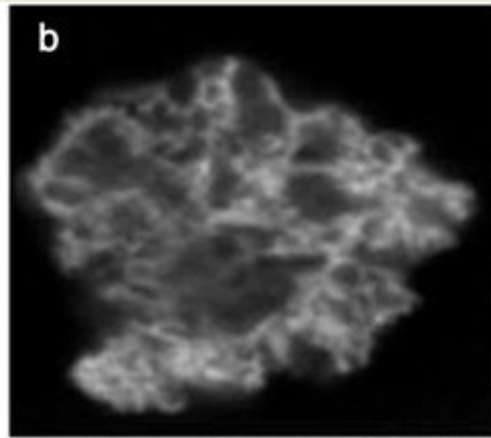
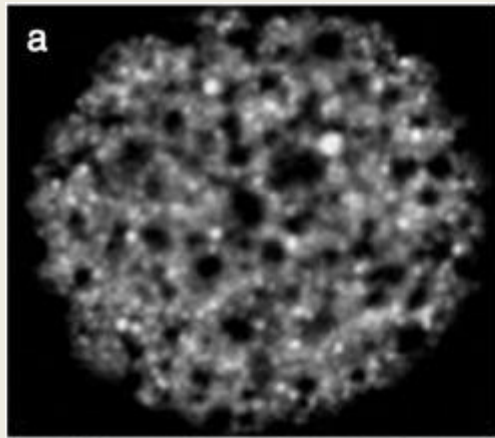
Formulation  
with lactose  
carrier



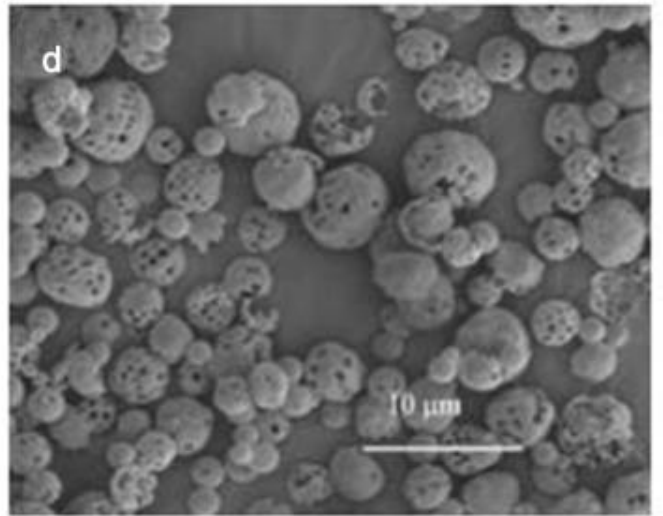
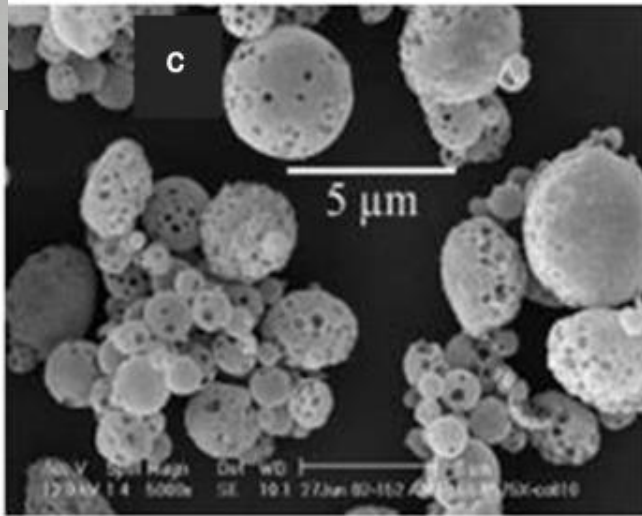
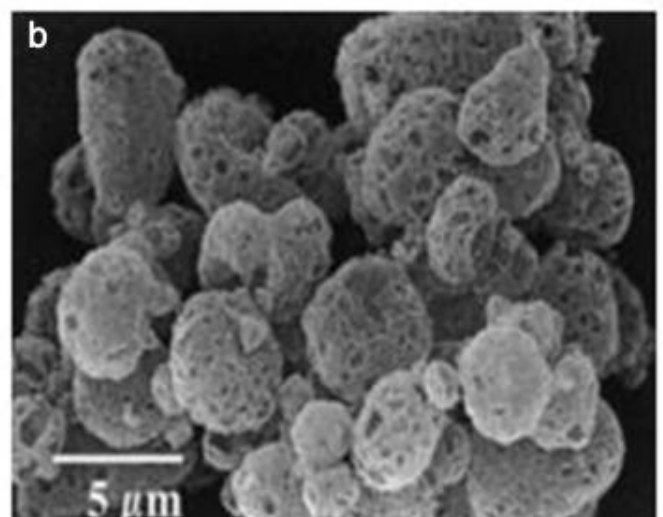
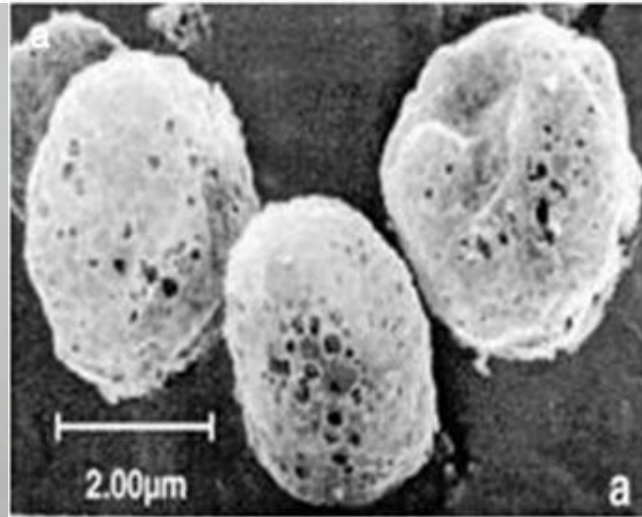
DPI



↑ LUNG  
DEPOSITION



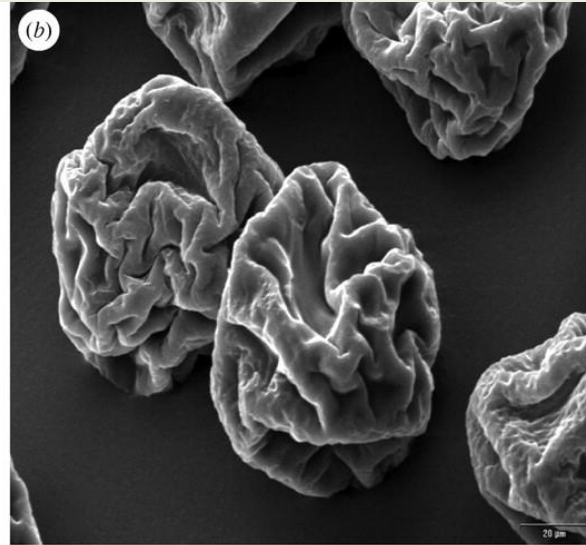
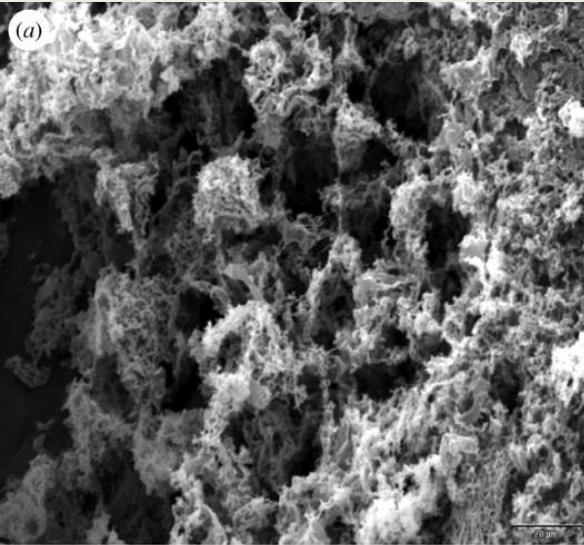
# PulmoSpheres™



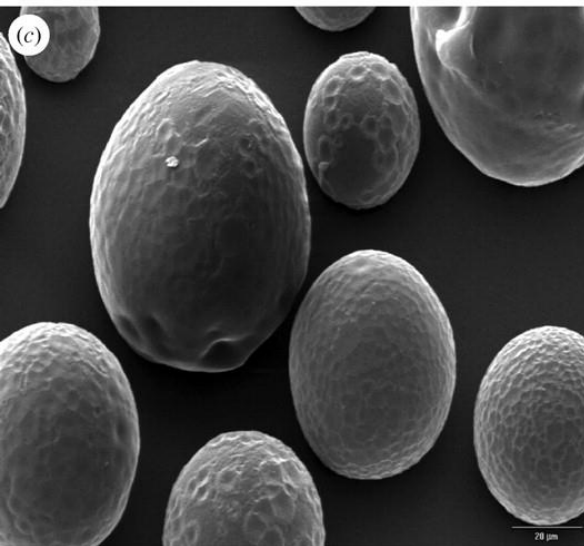


# Balasztikus gyógyszer adagolás

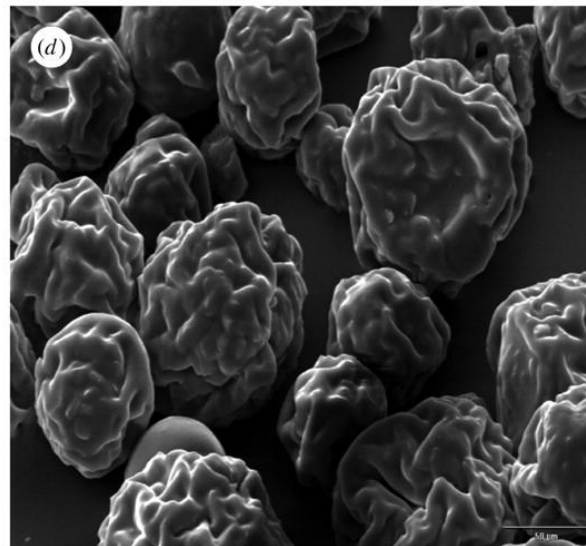
- a) Tiszta inzulinter 5 mg ml<sup>-1</sup> inzulinter oldatból, pH 2,0 (nagyítás 2500 ×)



- (b) SFD mikrorészecskék tiszta TMDD (3: 3: 3: 1) 35% (tömeg/tömeg) oldatból fagyasztva szárítva -10 ° C-on és 100 mtorrban (1000-szeres nagyítás)



- c) -30 ° C -on és 100 mtorr -on (nagyítás 2500 ×).



- ((d) SFD mikrogömbök TMDD (3: 3: 3: 1) 35% (tömeg/tömeg) oldatból, 25% -os inzulinnal (500 - szoros nagyítás).

TMDD (trehalose, mannitol, dextrans (10 kDa) and dextrans (150 kDa))

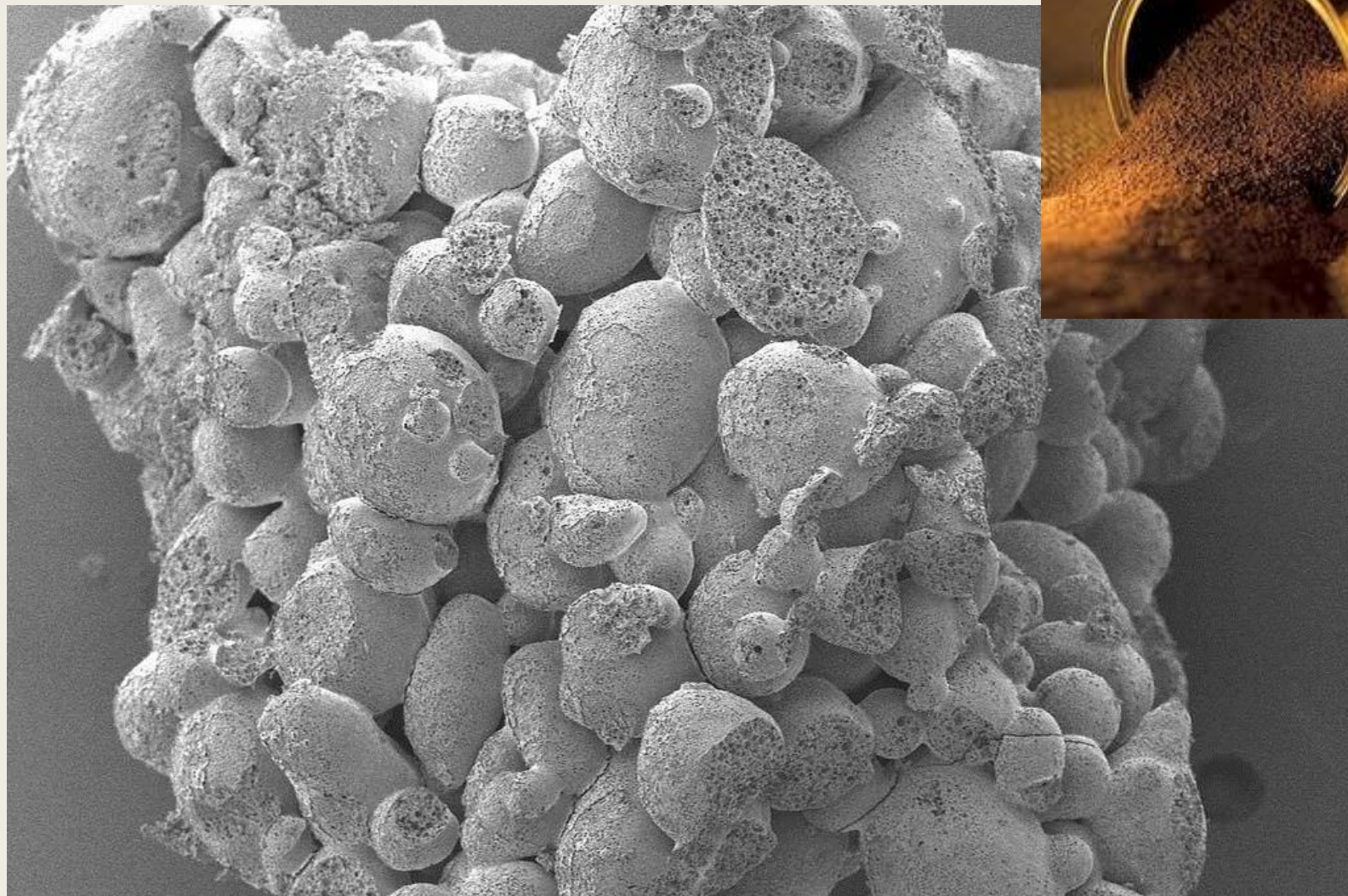


# Instant kávé liofilizált





# Porlasztva fagyasztva szárított instant kávé













**Köszönöm a figyelmet!**