

A szárítás művelete

*Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet*

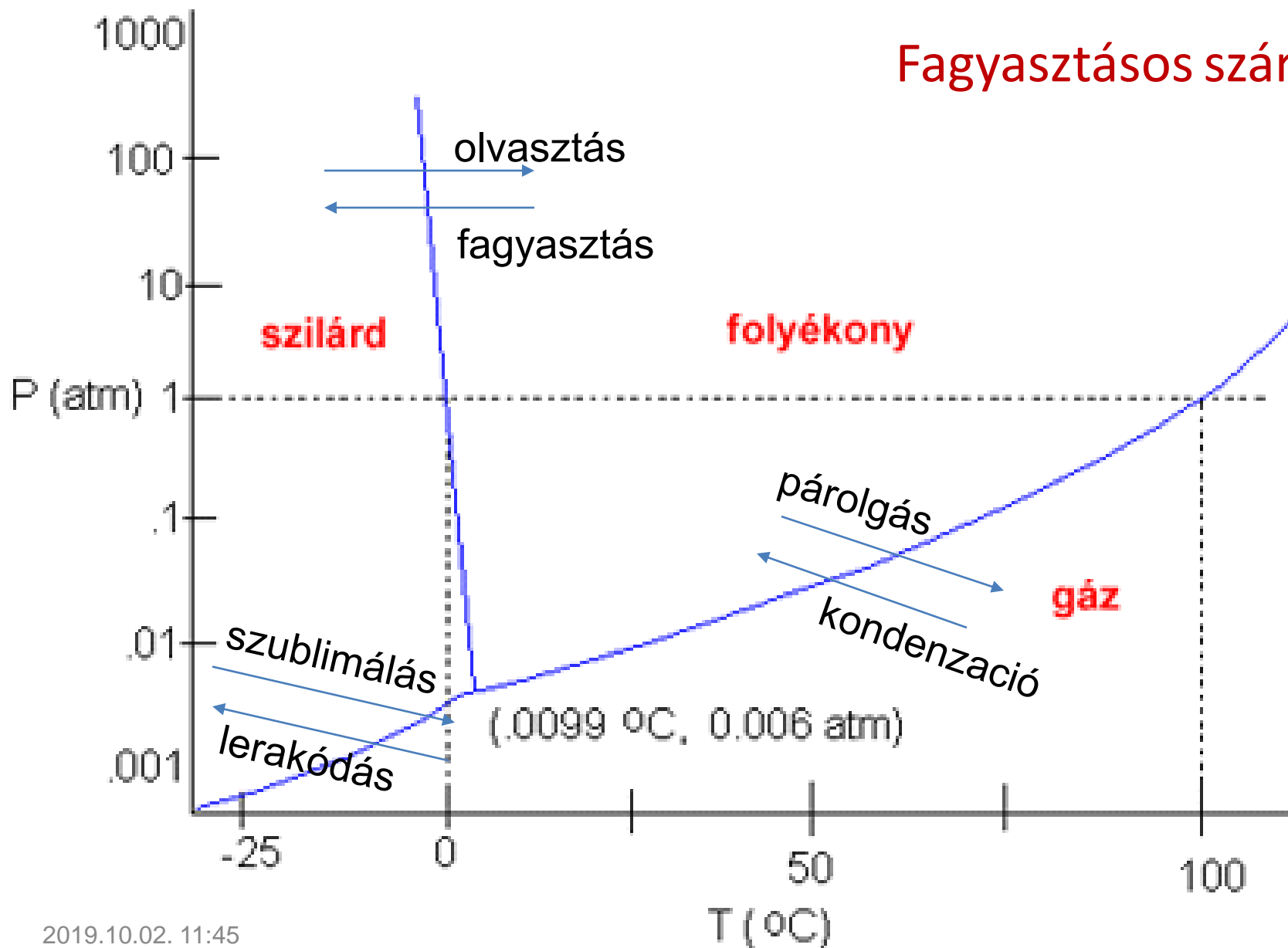
Szárítás

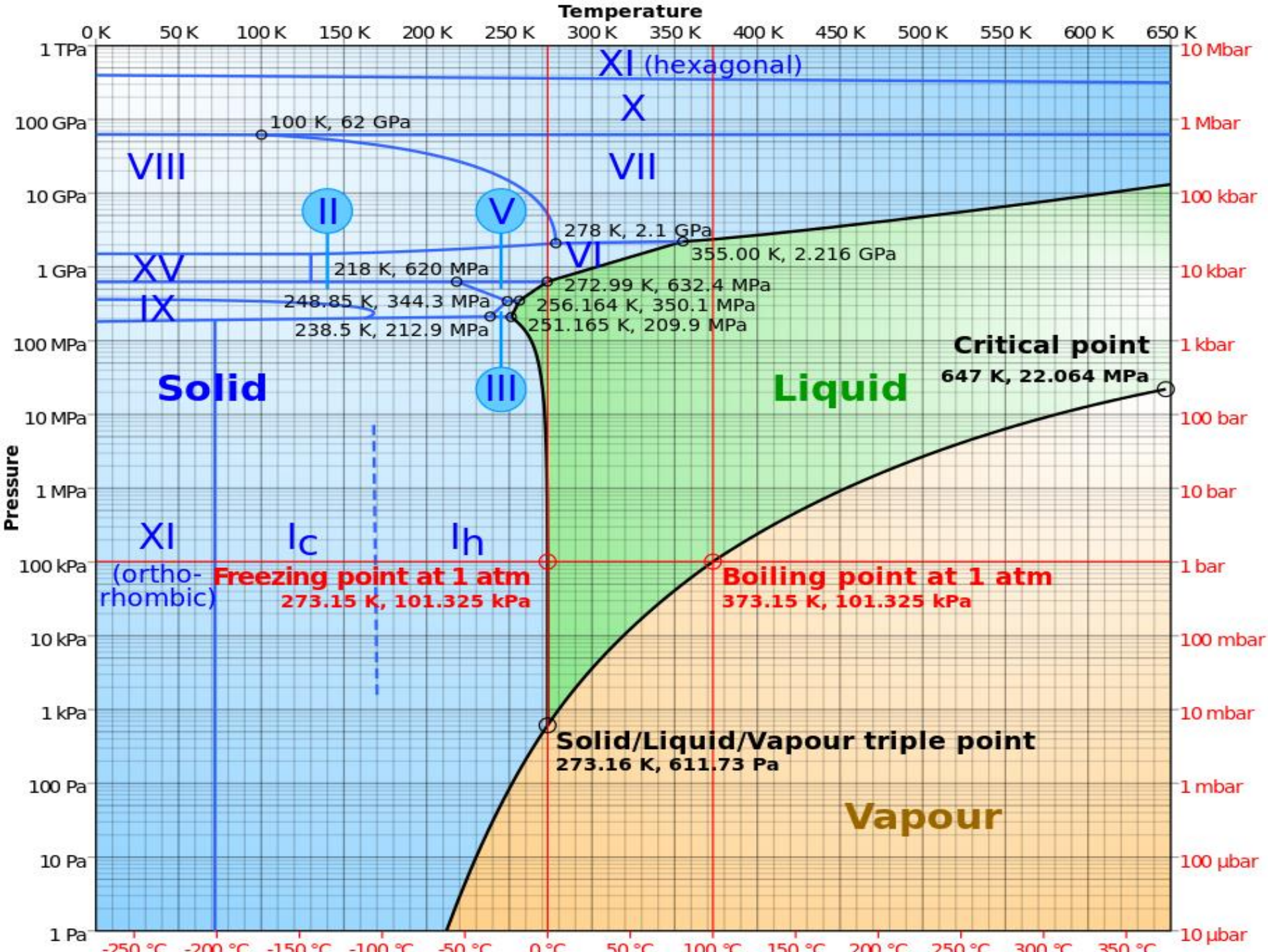
- **DEFINÍCIÓ:**

- 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

Fagyasztásos szárítás





Nyugvóréteges szárítási eljárás

Fagyasztásos szárítás szinonimák

vákuum-szublimálás
kriodehidráálás,
liofilezés ,liofilizálás,
krioszikkálás,

fagyasztásos
szárítás

Nyugvóréteges szárítási eljárás

Fagyasztásos szárítás

A **fagyasztva szárítás** vagy 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.

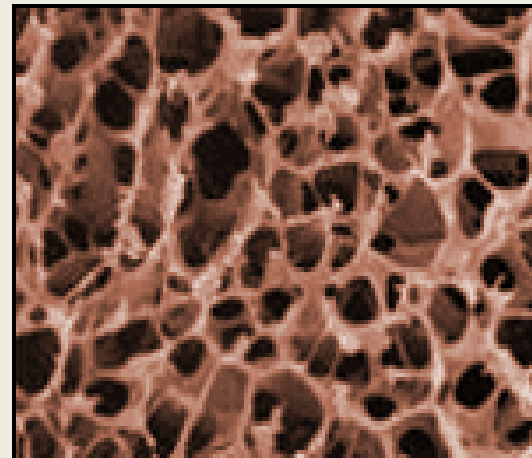
A fagyasztva szárított termékekre példák az antibiotikumok, baktériumok, szérumok, vakcinák, diagnosztikai gyógyszerek, fehérjé tartalmú és biotechnológiai termékek, sejtek és szövetek, valamint vegyi anyagok.



Fagyasztásos szárítás

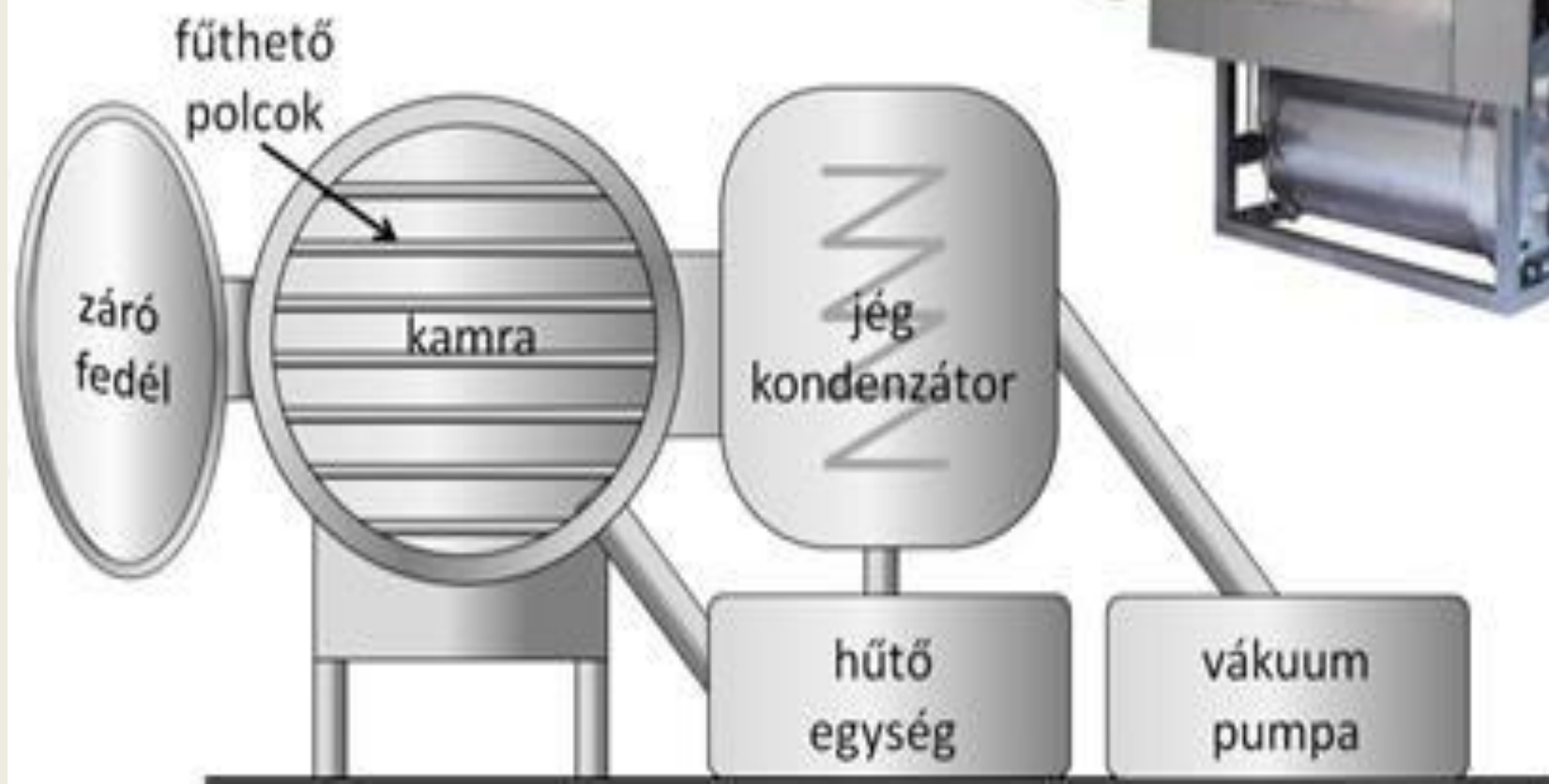
Előnyei:

- 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)



Hátrányai:

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



A fagyasztásos szárítás lépései

1. Előkészítés
2. Fagyasztás
3. Elsődleges szárítás, nem kötött nedvesség szublimálása
4. Másodlagos szárítás adszorbeált víz eltávolítása
5. Lezárás

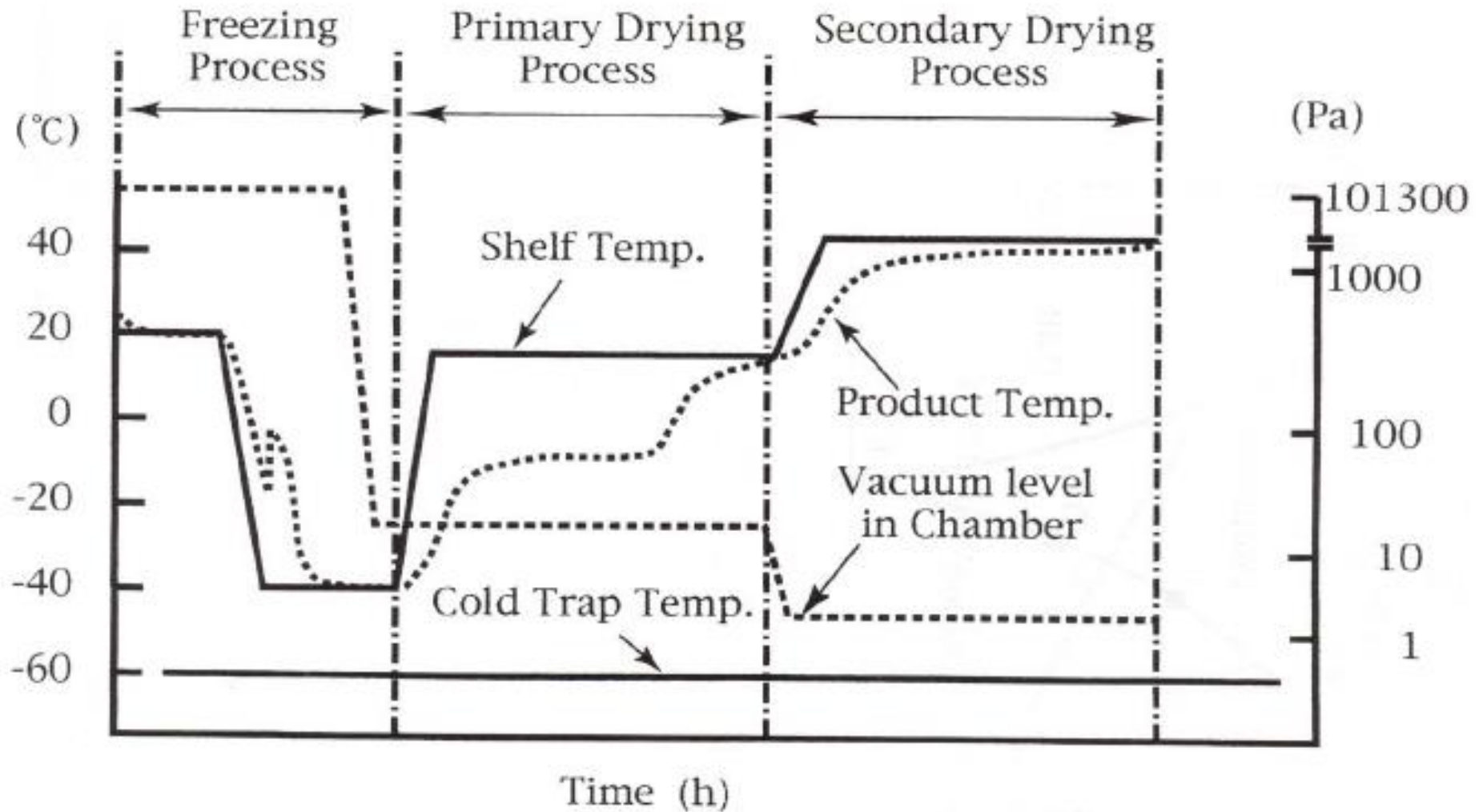
1. Az előkészítés

- Megfelelő összetétel
- Előszárítás
- Kiadagolás

2. A fagyasztás

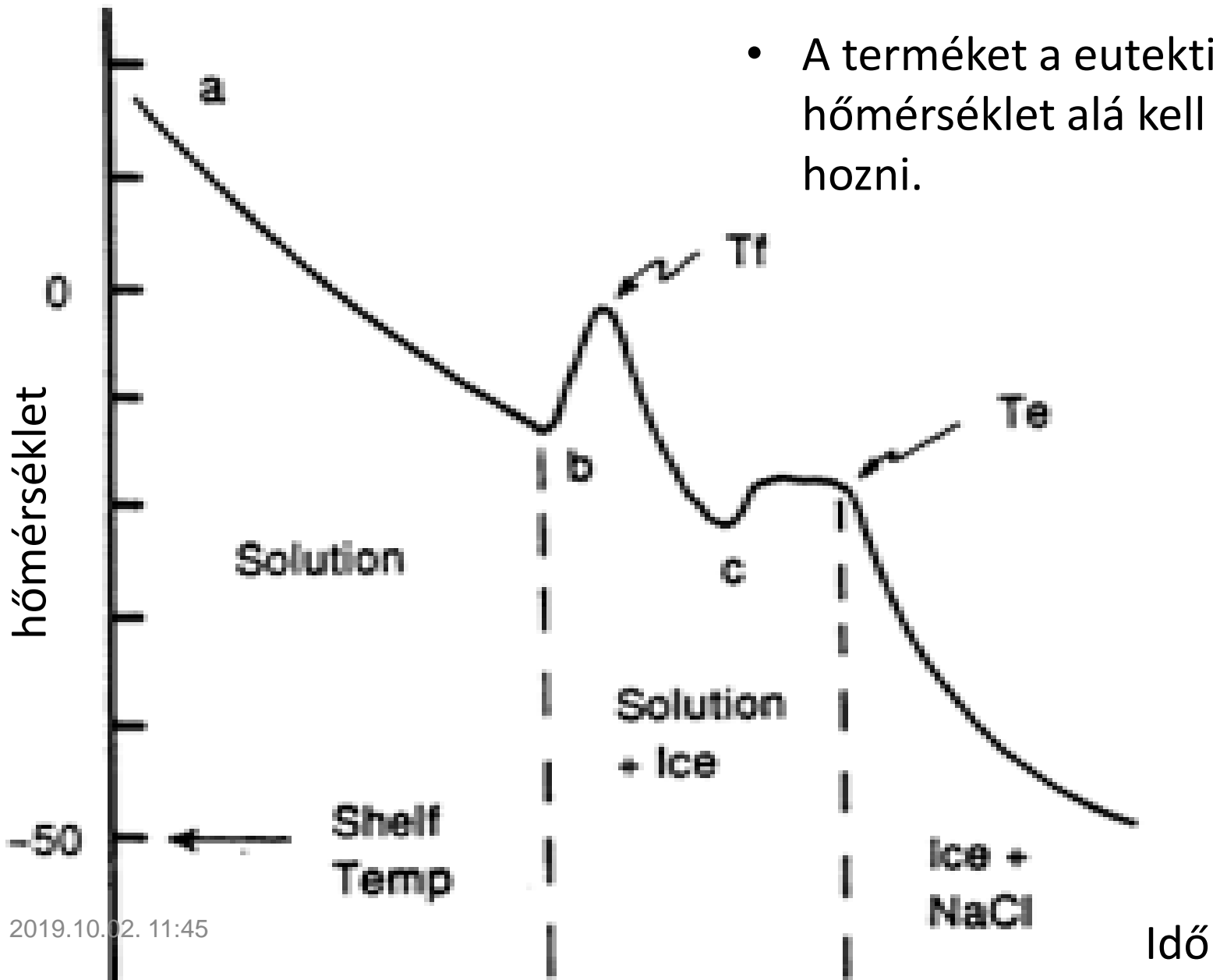
- A fagyasztási folyamatot minden esetben optimalizálni kell
 - Túlhűtés mértéke, az egyensúlyi fagyás pont és a rendszerben első kristály megjelenési hőmérséklet közti különbség
 - Hűtés sebessége
 - Gyors fagyasztás nagy jég kristályokat eredményez, és gyors szublimációt
 - Lassú fagyasztás apróméretű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

2. A fagyasztás

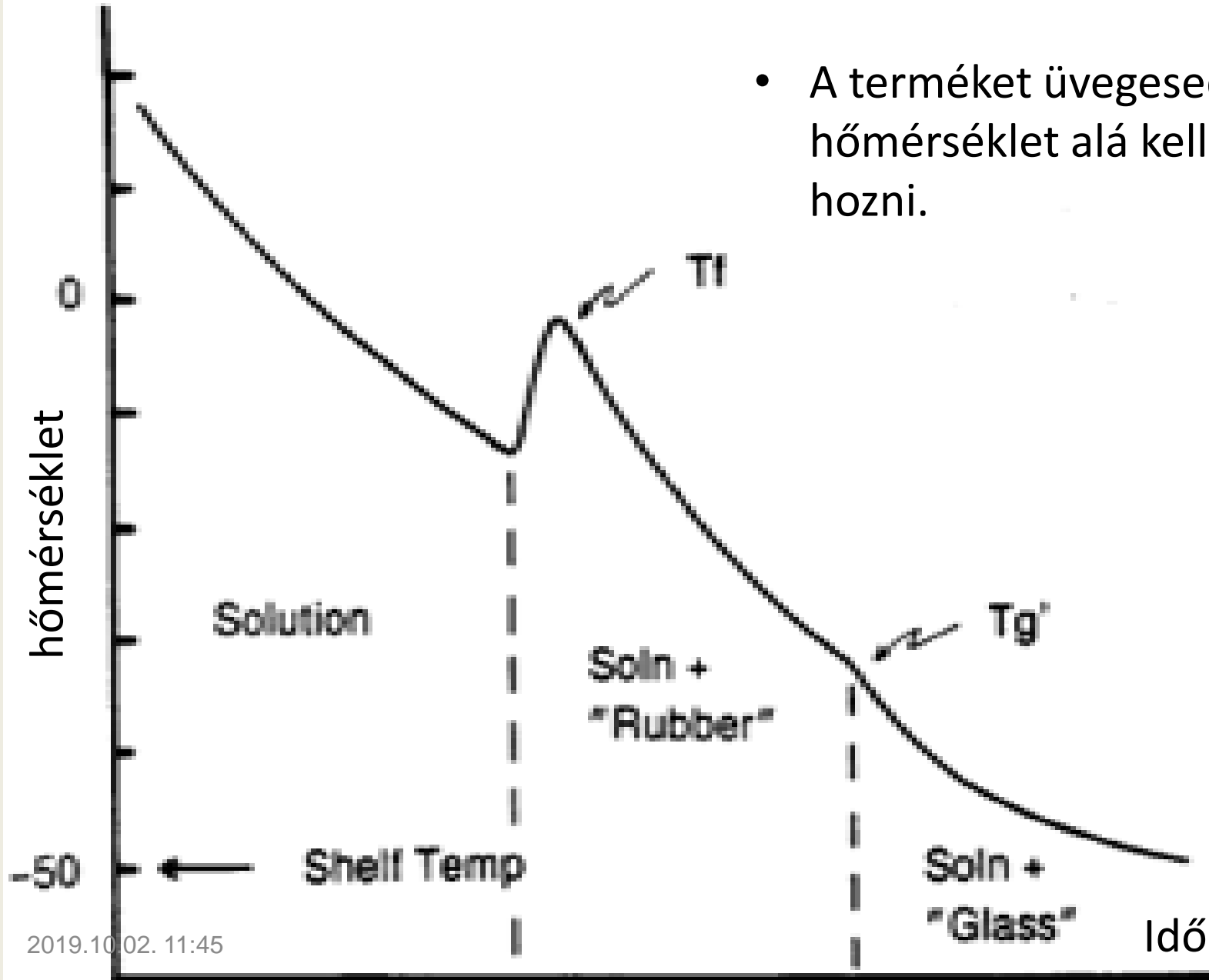


A fagyasztás folyamata

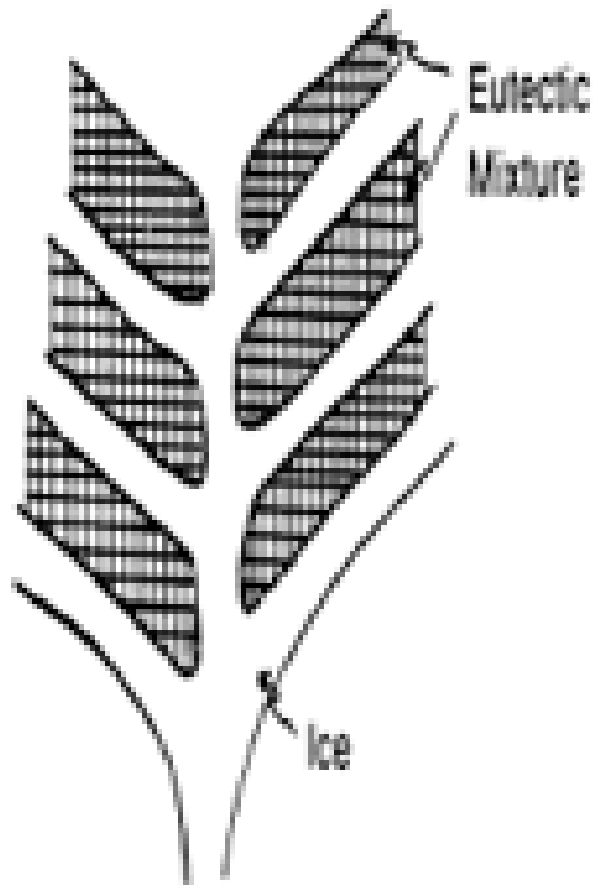
- A terméket a eutektikus hőmérséklet alá kell hozni.



A fagyasztás folyamata



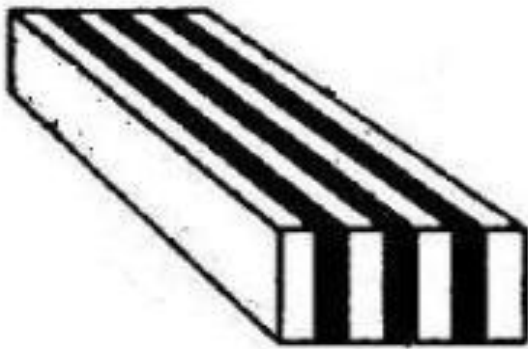
- A terméket üvegesedési hőmérséklet alá kell hozni.



a) Crystalline Solute



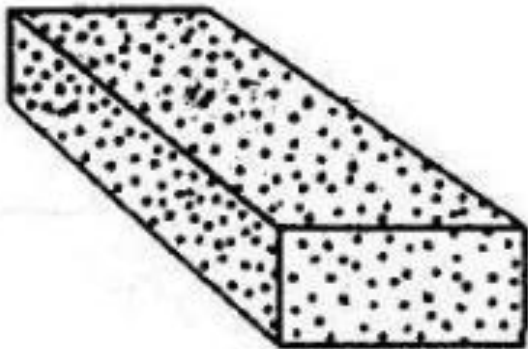
b) Amorphous Solute



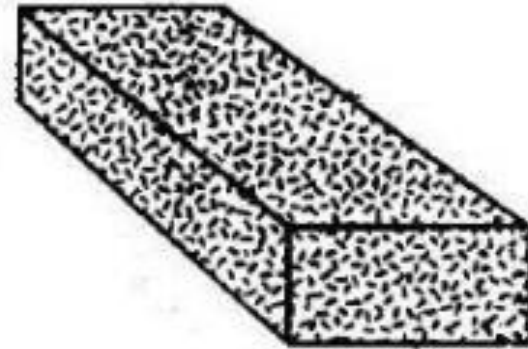
(a) Lameláris



(b) Palcika



(c) globuláris



(d) Tűs

2. A fagyasztás folyamata

Szilárd fázisok

kristályos módosulatok	
stabil	metastabil
Ih, III, V, VI, VII,	Ic, IV, XII
	X
II, VIII, IX, XI, XIII, XV	XIV

Nincs proton
rendezettség

Van proton
rendezettség

üvegek

LDA
HDA
VHDA

sűrűség

0.917

2.8

Ih, Ic, XI
II
III
IV, V
VI, XII
VII, VIII
X

A víznek 15 kristályos és 3 üvegszerű szilárd módosulata van.

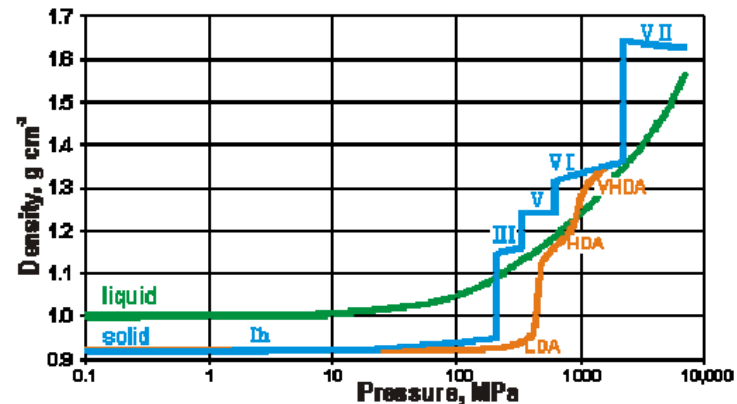
Az üvegszerű fázisok a víz gyors összenyomása vagy gyors lehűtése során keletkeznek. Ezek szerkezete rendezetlen marad, de szilárd állapotúak. Jelenleg az összenyomás illetve a hűtés sebességétől függően három lényegesen eltérő fázis lehetséges:

LDA (low density amorphous) 0.94g/cm³;

HDA (high density amorphous) 1.17g/cm³;

VHDA (very high density amorphous) 1.25g/cm³.

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)

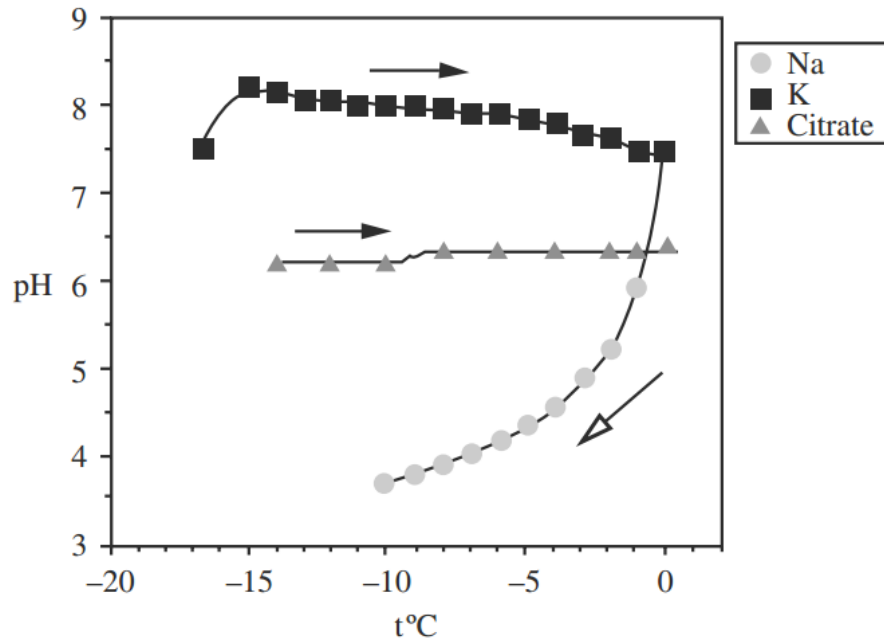


A fagyasztás optimalizálása

- 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	Δ 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 a 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.

Szublimációs hő

Clausius –Clapeyron egyenlet:

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

p nyomás

λ szublimációs hő

R egyetemes gázállandó

T abszolút hőmérséklet

4. Másodlagos szárítás adszorbeált víz eltávolítása

- ha a nedvesség nagy része eltávozott gyorsabban lehet fűteni a beolvadás veszélye nélkül
- megfelelő vákuum mellett 30-40 C⁰ lehet tartani az anyag hőmérsékletét
- a liofilizátum végső nedvességtartalma < 1%

5. Lezárás

Tökéletes , légmentes legyen



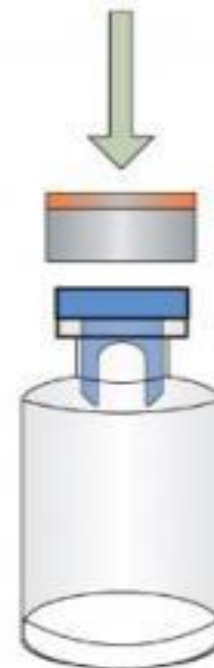
Step 1: Product is aseptically filled into vial



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

Nyugvóréteges szárítási eljárás

A fagyasztásos szárítás



Typical Manifold Dryer

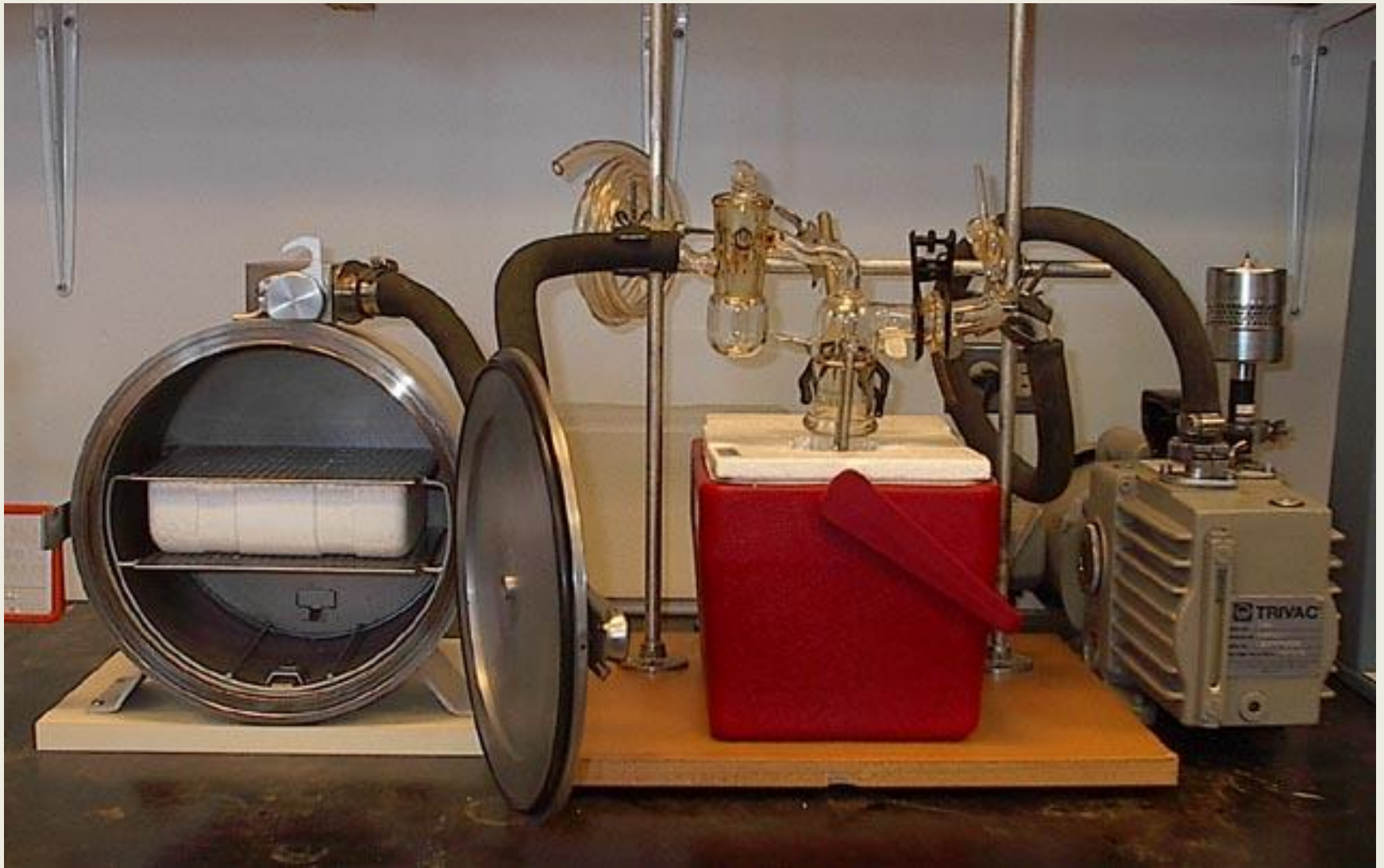


Shelf Freeze Dryer



Combination Lab Freeze Dryer

„Barkács” liofilizáló



Nyugvóréteges szárítási eljárás

A fagyasztásos szárítás

Ipari fagyasztásos szárító



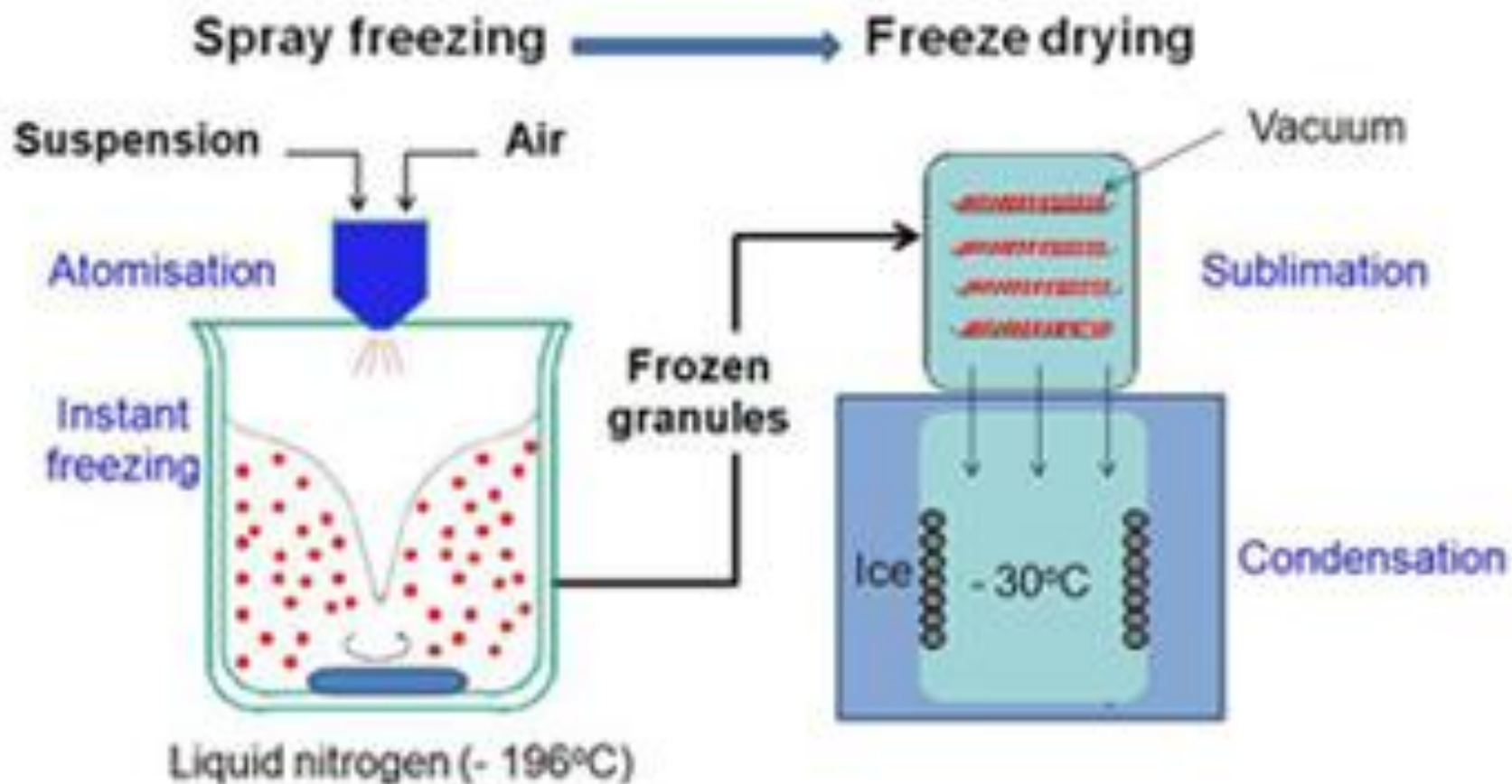
- <https://www.youtube.com/watch?v=twEnPTkCu9k>

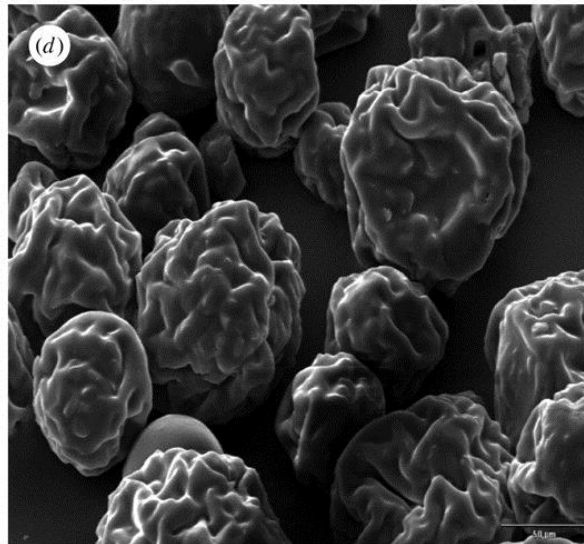
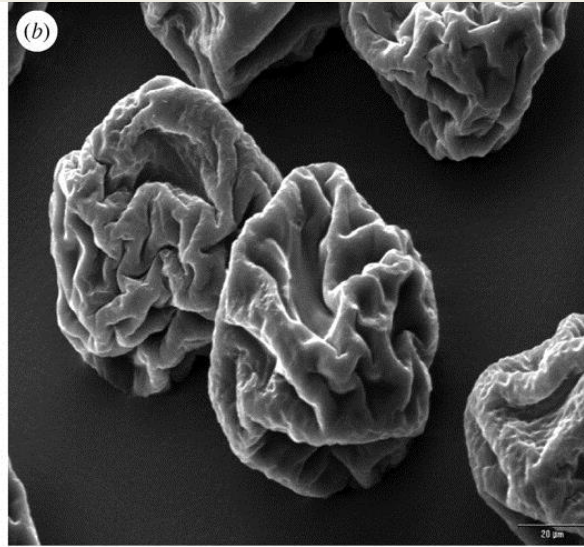
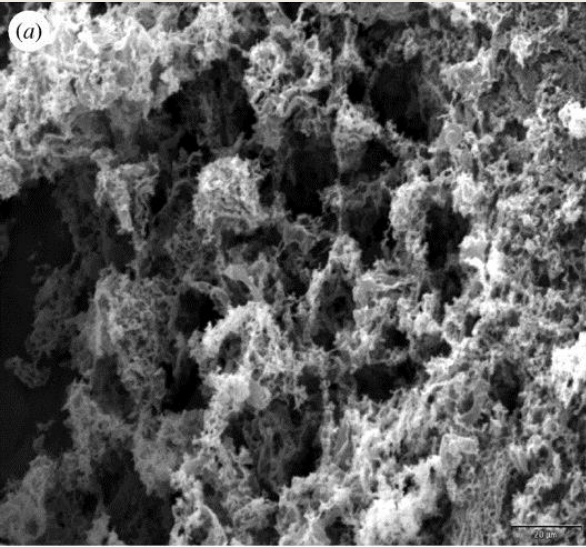
Zyprexa Velotab 5mg

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



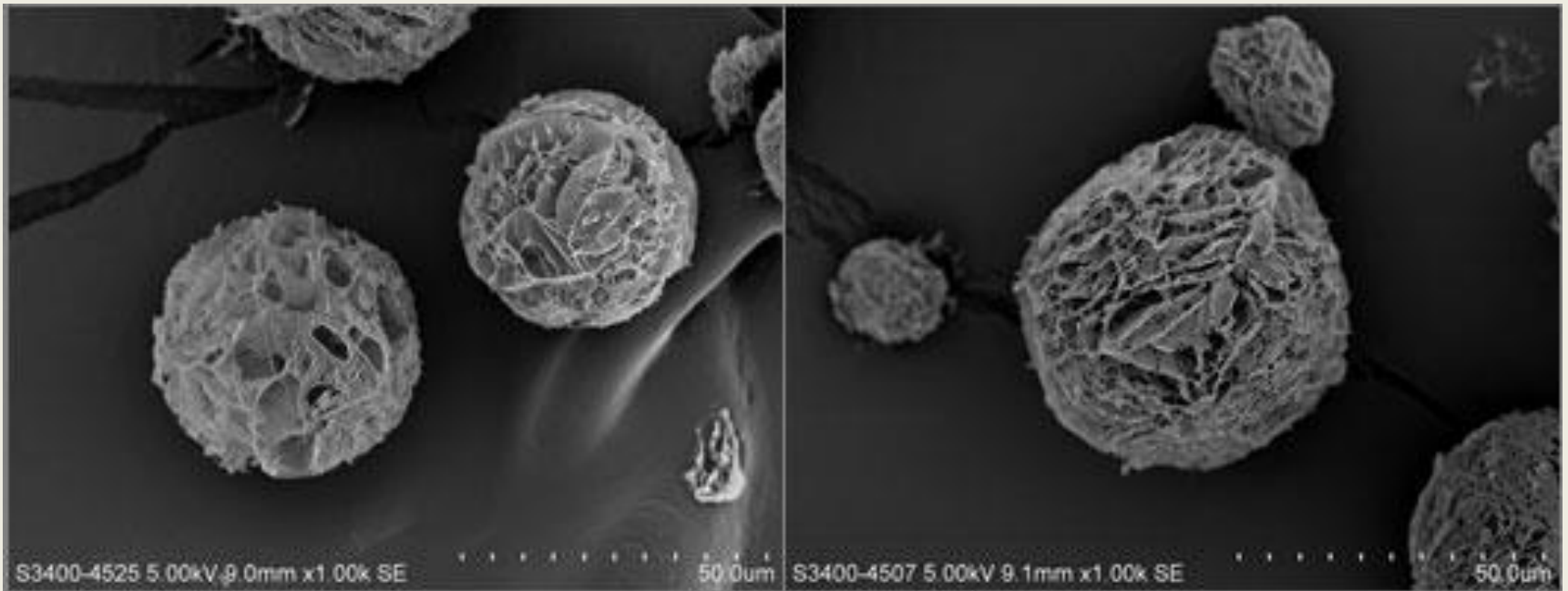
Porlasztva fagyasztva szárítás





- (a) Pure insulin powder from a 5 mg ml⁻¹ insulin solution at pH 2.0 (magnification 2500×)
- (b) SFD microparticles from a pure TMDD (3 : 3 : 3 : 1) 35% (w/w) solution freeze-dried at -10°C and 100 mtorr (magnification 1000×)
- (c) at -30°C and 100 mtorr (magnification 2500×).
- (d) SFD microspheres from a TMDD (3 : 3 : 3 : 1) 35% (w/w) solution loaded with 25% insulin (magnification 500×).

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

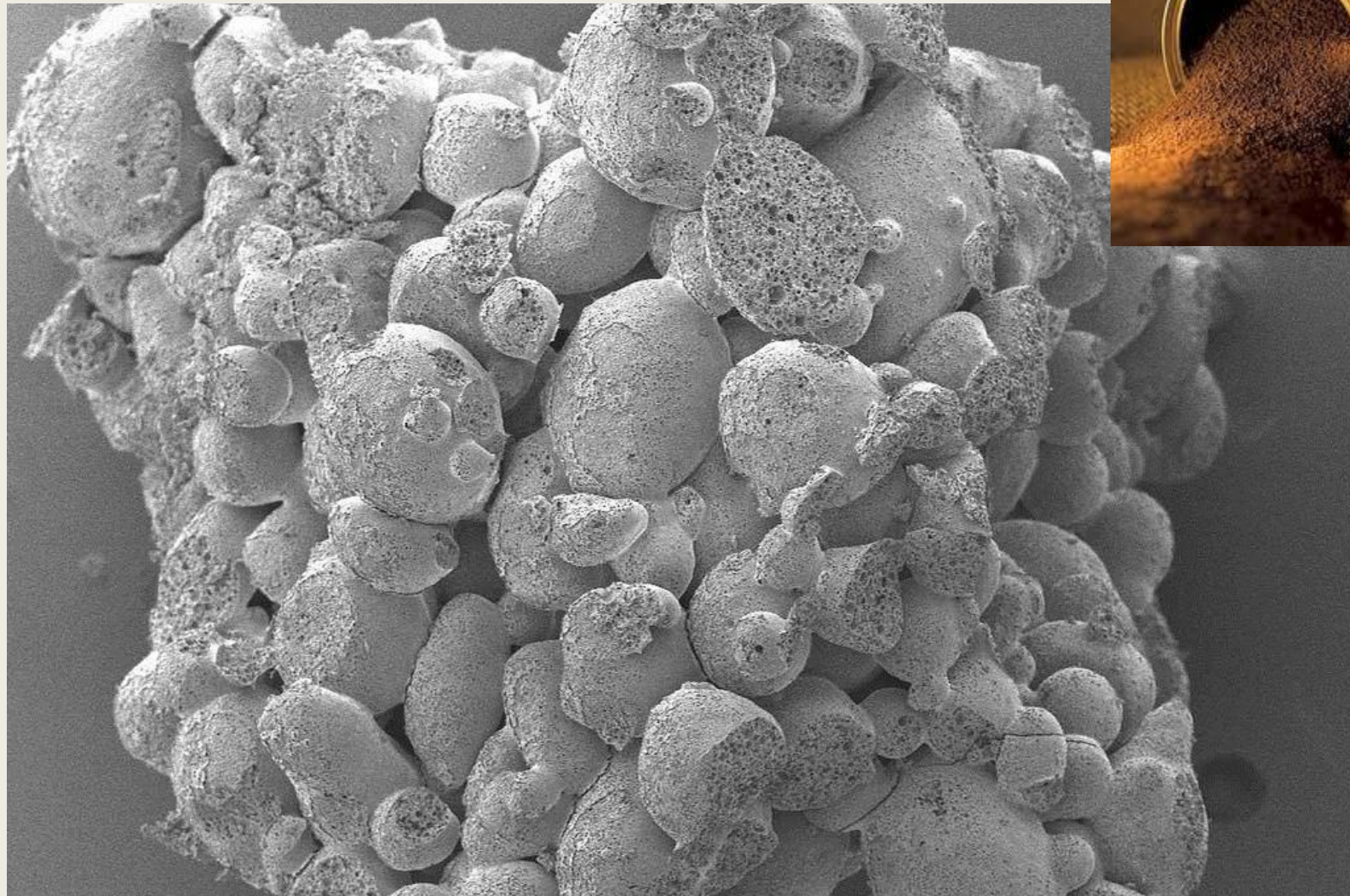


- Scanning electron microscopic image of inhalable dry powder of nucleic acids prepared by spray freeze drying

Instant kávé liofilizált



Porlasztva fagyasztva szárított instant kávé





Köszönöm a figyelmet!