

## Nucleación controlada: más que una simple herramienta de homogeneización

### OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO FARMACÉUTICO DE LIOFILIZACIÓN

El sistema de nucleación inducido por vacío controla y afecta al tamaño y a la distribución de los cristales de hielo. Además, consigue homogeneizar el momento en que comienza la congelación para que todos los viales nucleen al mismo tiempo; unos segundos frente a 30-45 minutos que habitualmente puede durar el proceso de nucleación espontánea. Desarrollado por Telstar con la denominación comercial de "Lyonuc", este método basado en controlar la temperatura y la presión para inducir en la generación de los primeros cristales de hielo (nucleación) en la fase de congelación, garantiza la uniformidad y la homogeneización de los viales en los diferentes lotes respetando las propiedades fisicoquímicas del producto. Resulta particularmente ventajoso en ciclos de liofilización de larga duración en los que el beneficio de reducir el tiempo de secado es muy superior. Este estudio de un caso práctico muestra los resultados tras implementar un proceso de nucleación inducida en un liofilizador industrial.



**MARÍA SANTAFÉ,**  
RESPONSABLE DEL  
LABORATORIO DE  
PROCESOS DE TELSTAR

**E**n la liofilización, la complejidad no está relacionada únicamente en el elevado nivel de la tecnología de la máquina, sino también en el propio proceso. El desarrollo de un ciclo de

liofilización es crítico en la obtención de un lote eficiente y repetitivo.

Con este cliente en particular, tras estabilizar la máquina durante un plan exhaustivo de validación y mantenimiento, y, aparentemente, haber desarrollado una fórmula adecuada para el ciclo de liofilización, aparecieron diversos lotes con defectos estéticos y, principalmente, una pérdida aleatoria de producto dentro de un mismo lote y entre lotes.

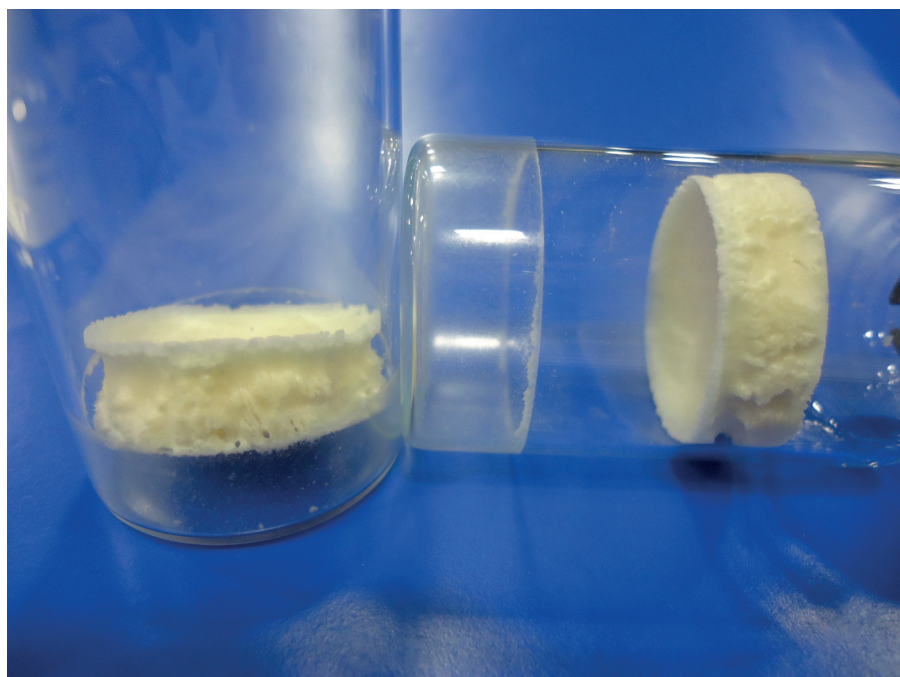
No se disponía de una pauta clara en la pérdida del producto. Además, la máquina cumplía con todos los parámetros críticos del proceso definidos previamente. Por lo tanto, centrándose en el propio proceso, y tras un análisis detallado de la causa raíz de la mano de Telstar, la falta de uniformidad del producto congelado fue considerada la causa más probable del problema encontrado.

La hipótesis se basó en un hecho demostrado: la nucleación es un proceso estocástico. Dicho proceso aleatorio podría originar un lote heterogéneo, con una cierta cantidad de producto que "sufrir" unas condiciones para las que no está preparado.

Este artículo pretende describir y cuantificar el éxito que ha experimentado un cliente después de implementar un proceso de nucleación inducida en un liofilizador industrial (liofilizador de 6 m<sup>2</sup> que funciona con una carga de 13000 viales).

#### La solución

Telstar desarrolló una fórmula en la que se centran los esfuerzos en la etapa responsable de la variabilidad dentro del lote y dentro del producto, el evento más importante en la etapa de congelación, la nucleación. La nucleación inducida por vacío de Telstar, Lyonuc, se incluyó en los parámetros a considerar en el desarrollo de la receta de liofilización.



**Figura 1.** Defecto de nucleación espontánea no controlada

## Conceptos básicos

Inducir la nucleación permite controlar la temperatura de nucleación del hielo, que rige la morfología del cristal de hielo, la distribución de tamaños y, por consiguiente, las propiedades finales del producto liofilizado<sup>1,2</sup>. El control de la nucleación a temperaturas más elevadas produce unos cristales de hielo sustancialmente más grandes que la nucleación estocástica<sup>2</sup>. Los cristales de hielo más grandes proporcionan menos resistencia al flujo de vapor de agua durante la sublimación, puesto que pasan a través de unos poros más grandes<sup>3</sup>, lo que reduce la presión interna en el frente de sublimación y conserva la estructura de la torta en todo el lote.

La nucleación controlada de Telstar, denominada comercialmente Lyonuc, se basa en la nucleación inducida por vacío. El vacío provoca una disminución de la temperatura de la superficie del líquido por evaporación del disolvente, con lo que se crea el primer cristal de hielo (semilla) seguido por la fase de congelación.

Cabe señalar que este proceso depende del producto y requiere un estudio exhaustivo para cada caso a fin de determinar el vacío requerido, el tiempo de estabilización y otros parámetros del proceso.

## Los resultados

El proyecto se dividió en dos fases:

- Prueba de concepto en el laboratorio
- Validación industrial

## Ensayos de laboratorio

Para diseñar las mejores condiciones del proceso de nucleación, se realizaron diversas pruebas en el laboratorio de Telstar. Se analizaron lotes de 50 a 500 viales y se desarrolló una receta de liofilización en el laboratorio, escalable para equipos de liofilización.

El producto congelado se nucleó a una temperatura elevada y se obtuvieron unos cristales de hielo más grandes que en el ciclo de liofilización espontáneo. Con ello se alcanzó una estructura robusta que permitió una salida más fácil del vapor de agua en el frente de sublimación, sin ningún colapso dentro de los viales.

## Validación industrial

Una vez se ha desarrollado la fórmula, los puntos de ajuste del proceso se transfieren a la máquina industrial.

Actualmente, en la unidad de liofilización del cliente, el lote completo se nuclea en menos de tres minutos obteniéndose un

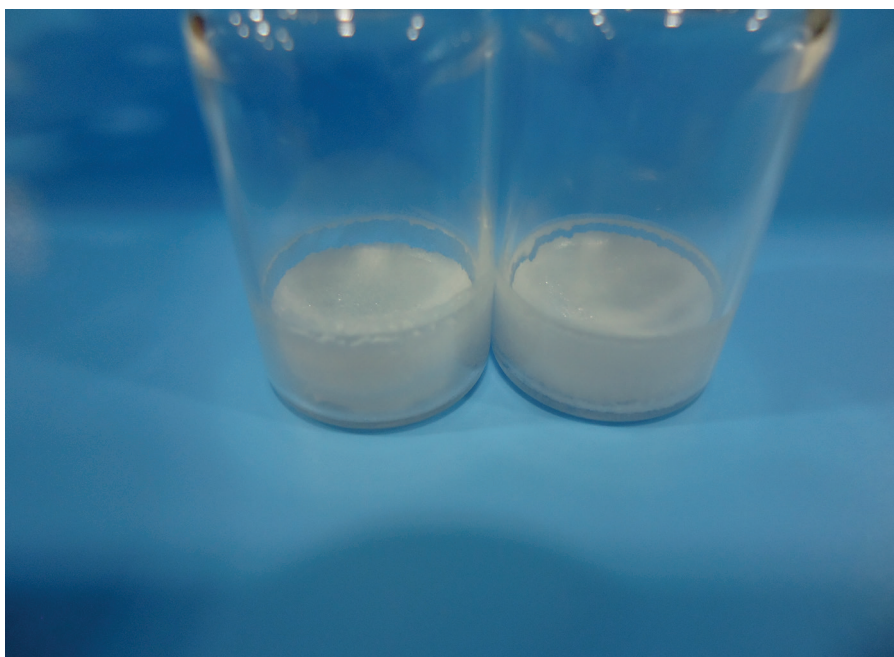


Figura 2. Torta liofilizada. Nucleación espontánea (vial izquierdo), Lyonuc de Telstar (vial derecho).

**El producto congelado se nucleó a una temperatura elevada y se obtuvieron unos cristales de hielo más grandes que en el ciclo de liofilización espontáneo. Con ello se alcanzó una estructura robusta que permitió una salida más fácil del vapor de agua en el frente de sublimación, sin ningún colapso dentro de los viales**

lote homogéneo que puede soportar las mismas condiciones de proceso sin pérdida de producto.

Además, debido al menor subenfriamiento del producto (temperatura de nucleación más elevada), se obtuvo una reducción del 20% del tiempo total del lote para el mismo producto y máquina. El cliente no solamente aumentó la eficiencia gracias a la reducción de la pérdida de producto, sino que también pudo acortar los ciclos, con lo que se aumentó la disponibilidad de la línea de producción.

## El valor añadido final

El valor añadido se puede dividir en dos categorías:

1. Garantía de calidad del producto:
  - Ausencia de “defectos” estéticos en la torta (elevada contracción, colapso parcial del fondo de la pastilla).
  - Homogeneidad de los lotes, garantizando que no se produzcan diferencias dentro del lote y entre lotes.
2. Eficiencia de la producción:

- Duración optimizada del ciclo alcanzando los resultados adecuados del producto.
- Sin pérdida de producto con lo que se aumenta la productividad ●

## Bibliografía

1. Oddone, I. Pisano, R. Bullich, R. Stewart, P. Vacuum-Induced Nucleation as a Method for Freeze-drying cycle Optimization (“Nucleación inducida por vacío como método para la optimización del ciclo de liofilización”). *Ind. Eng. Chem. Res.* 2014, 53, 18236-18244.
2. Searles, J.A. Carpenter, J.F. Randolph T.W. The ice nucleation temperature determines the primary drying rate of lyophilisation for samples frozen on a temperature-controlled shelf (“La temperatura de nucleación del hielo determina el índice de secado primario de liofilización en muestras congeladas en un estante con una temperatura controlada”). *Journal of Pharmaceutical Sciences* July 2001, 90(7):860-71.
3. Anuj, G. Short review on Controlled Nucleation (“Breve reseña sobre la nucleación controlada”). *Int. J. Drug Dev. & Res.* July-September 2012, 4(3): 35-40.
4. Geidobler, R.; Winter, G. Controlled ice nucleation in the field of freeze-drying (“Nucleación controlada del hielo en el campo de la liofilización”): Fundamentals and technology review (“Fundamentos y reseña tecnológica”). Munich, May 02, 2013.