



MANUAL BÁSICO DE LIOFILIZACIÓN

Este manual contiene información para la correcta utilización de su liofilizador y sirve para orientarlo en la preparación de los productos deshidratados.

Le solicitamos que lea atentamente la información aquí presente y, también, el Manual de Instrucciones que acompaña cada aparato. Procure comprender la técnica y el equipo.

En caso de tener dudas o de necesitar detalles más específicos, contáctese con nuestro departamento técnico.

SIGUIENDO LAS RECOMENDACIONES USTED OBTENDRÁ PRODUCTOS DE ALTA CALIDAD. NUESTRO PROPÓSITO ES QUE TODOS LOS USUÁRIOS CONOZCAN LAS TÉCNICAS, SUS EQUIPAMIENTOS Y, también, TENGAN COMPLETOS CONOCIMIENTOS SOBRE TODO LO QUE NECESITAN Y LO QUE ESTARÁN HACIENDO.

SI USTED TIENE NECESIDADES O EXIGENCIAS DIFERENTES DE LAS MENCIONADAS EN NUESTROS MANUALES, DUDAS, SUGERENCIAS O CRÍTICAS; ESTAMOS A DISPOSICIÓN PARA EL INTERCAMBIO DE IDEAS Y JUNTOS BUSCAREMOS Y PROPONDREMOS SOLUCIONES.

INTRODUCCIÓN:

La liofilización es un proceso de deshidratación de productos bajo baja presión (vacío) y moderada temperatura. En la liofilización no ocurre la evaporación del agua a partir del estado líquido - normal en procesos de secados - sino la sublimación del hielo. Por este motivo los productos deben permanecer obligatoriamente solidificados (congelados) durante el secado.

La liofilización es un conjunto de procesos – *no solo el secado* – y en ello el material resultante se presentará seco, pero con todas las características del producto original - forma, color, aroma, sabor y textura estarán preservados en el producto seco. Eso diferencia y destaca el proceso de liofilización de los otros utilizados en deshidrataciones.

CONGELAMIENTO:

En las liofilizaciones, los congelamientos de los productos son las etapas principales, pues interfieren directamente en las apariencias y en las cualidades de los productos finales.

No hay una regla general para la fase de congelamiento de todos los productos que pueden ser liofilizados - es necesario determinar experimentalmente cada producto.

En muchos casos, cuando una solución acuosa es enfriada, la cristalización del agua se inicia abajo de su punto de solidificación. En este momento, en un sistema en lo que haya falta de enucleación, el producto se podrá tornar superfrío (muy frío) y la cristalización se realizará precipitadamente por un simple choque físico.

Si un producto es rápidamente enfriado podrán ocurrir formaciones de cristales irregulares que, fatalmente, imposibilitarán un secado uniforme. Esto – *comúnmente* - ocurre en los congelamientos realizados en los interiores de las propias cámaras de secado de los liofilizadores y es uno de los motivos que nos llevó a preferir desarrollar y recomendar el uso de congeladores.

➤ Congelamientos lentos llevarán que el agua contenida en el producto forme grandes cristales de hielo con formación de estructuras relativamente abiertas después del secado (sublimación). Grandes cristales (puntiagudos), también, pueden romper las membranas celulares de los productos.

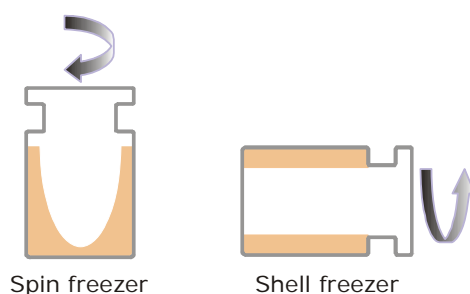
➤ Congelamientos rápidos producirán cristales pequeños que aglomerados dificultarán el pasaje y la retirada del vapor de agua, sublimándose durante el secado.

La técnica más adecuada para cada producto deberá ser individualmente ensayada tomando en cuenta, entre otros factores, el perfil de la temperatura, el recipiente que lo contiene, la conductividad térmica del recipiente y del producto y el ambiente superfrío (congelador). También la concentración y la viscosidad del producto influenciarán decisivamente en todo el proceso.

Evitándose disociaciones y superfrío las propiedades originales de los productos serán preservadas y, por tanto, métodos reproductivos y controlados deberán ser utilizados.

En el proceso – liofilización - el congelamiento del producto es un factor determinante por definir la calidad y el aspecto final del producto. Los principales métodos para ejecutarlo son:

- 1) Enfriamiento por contacto directo del producto con una superficie o ambiente enfriado: es una técnica estática, en la cual el dispositivo enfriador debe permitir una disminución de orden de 1 a 4°C/min hasta la temperatura segura. Para la mayoría de los productos un freezer comercial -18°C/-20°C será suficiente, además de recomendable.
- 2) Enfriamiento rotacional en un baño refrigerante: es un método dinámico más usado para grandes cantidades de líquidos y tiene dos variantes:
 - 2.1 - Spin freezer: el frasco montado (puesto) en un dispositivo es girado en su eje longitudinal y el producto distribuido por la fuerza centrífuga, se solidifica en las paredes.
 - 2.2 - Shell freezing: es una técnica similar a la del spin freezer, pero usando un montaje horizontal.



NOTA: observe que ambas técnicas amplían la superficie expuesta a sublimación.

NB: congelamientos en baños refrigerantes - sumergiendo los frascos en líquidos enfriados – deberán ser conducidos con criterios para evitar que las sobras de los medios (películas de acetona, alcohol, etc.) permanezcan en las paredes externas de los frascos y se evaporen en el interior de la cámara de secado - afectando el aceite de la bomba de vacío. Ambas técnicas son más adecuadas para recipientes y productos que serán procesados en el accesorio Torre para balões (Torre para globos) o en los equipamientos de nuestra Línea LT. Consúltenos en caso de interés o de necesidad de utilizar ese tipo de congelamiento para secados en cámaras.

LOS PRODUCTOS CONGELADOS DEBEN TENER APARENCIA OPACA Y PERMANECER DE ESTA FORMA DURANTE TODO EL PROCESO DE SECADO.

El tamaño de los cristales formados durante la solidificación definirá el aspecto y muchas propiedades del producto final. Productos solidificados rápidamente, siempre presentarán formaciones de pequeños cristales de hielo y por eso siempre tendrán, cuando sequen, una coloración más clara si se los compara al material seco realizado a partir de un congelamiento más lento.

EL CONGELAMIENTO ES DE REAL IMPORTANCIA PORQUE DEFINE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DEL PRODUCTO, QUE VA A SER PROCESADO, QUE ES UN FACTOR DETERMINANTE PARA LA FASE DE SECADO Y DE REHIDRATACIÓN.

RECUERDE QUE, NORMALMENTE, LA CONDUCTIVIDAD TÉRMICA DE LOS PRODUCTOS ES DÉBIL Y QUE LAS DISPERSIONES EN LAS SOLUCIONES (solubilidad) BAJAN DRÁSTICAMENTE DE ACUERDO A LA PROGRESIÓN DEL CONGELAMIENTO – EN LA PORCIÓN SOLIDIFICADA.

DESPUÉS DE COLOCAR EL PRODUCTO PARA CONGELAR, NUNCA ABRA EL CONGELADOR PARA VERIFICARLO. SI HAY NECESIDAD DE ESO, ESPERE APROXIMADAMENTE 3 HORAS – después de la apertura de la puerta del congelador – PARA RETIRAR EL PRODUCTO Y LLEVARLO PARA LA CÁMARA DE SECADO DEL LIOFILIZADOR.

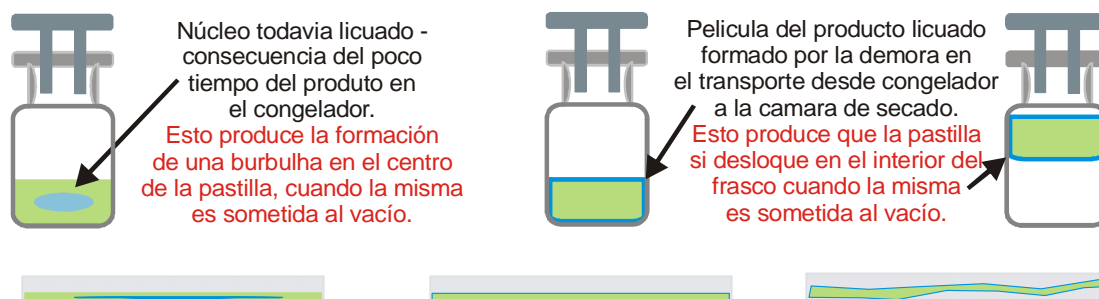
A partir de la determinación de las características del producto se puede evaluar las ventajas y las desventajas, así como la viabilidad de su producción. En la evaluación, considere también la humedad residual y la capacidad de rehidratación del producto seco. Tenga en cuenta que los productos pueden ser tratados y ajustados por procesos químicos y físicos antes de ser deshidratados.

¡CUIDADO! :

Algunas veces el producto enfriado presenta un aspecto engañoso indicando que la solidificación está completa, pero cuando es sometido al vacío, espuman.

La formación de una pequeña burbuja en la superficie de la pastilla congelada indica que el producto no se encuentra completamente solidificado - indica que en el interior de la pastilla (o placa), aparentemente congelada, todavía existe líquido. La solución sería aumentar el tiempo en el congelador.

La formación de burbujas (espumajearos) o la pastilla (o placa) dislocada en el interior de los frascos (o bandejas), significa que hubo demora en el traslado del producto desde el congelador hasta la cámara de secado. Significa que las pastillas (o placas) adquirieron temperatura en las superficies expuestas durante el traslado desde el congelador hasta la cámara de secado del liofilizador - indica que hubo demora en el accionamiento del vacío o que la sustancia tiene punto eutéctico bajo.



Atención: las transferencias de los materiales congelados para la cámara de secado tienen que ser rápidas para evitar el inicio del descongelamiento. En baja presión (en vacío), las películas liquefeitas - resultantes de los derretimientos parciales - van a funcionar como "lubricantes" - las pastillas se comportarán como "émbolos" - las placas resultarán deformadas perjudicando el secado.

El tiempo del secado (sublimación) depende de varios factores: de la espesura de la camada del producto congelado, de la conductividad térmica, de la composición del producto, etc. y su finalización es determinada experimentalmente por la apariencia (aspecto) del producto y por el tiempo de procesamiento.

Se puede considerar que el PROGRESO DEL secado se da a la razón de 1mm/hora -eso quiere decir que el secado de productos con lámina de 10 mm de espesor tardará de 10 a 12 horas.

PARA LA MAYORÍA DE LOS USUÁRIOS RECOMENDAMOS QUE SE INICIEN LOS SECADOS EN LAS ÚLTIMAS HORAS DE LOS EXPEDIENTES (TURNOS) - PARA QUE EN EL FINAL DEL EXPEDIENTE EL PROCESO SE ENCUENTRE ESTABLE - DEJANDO EL PROGRESO DEL SECADO SEGUIR DURANTE TODA LA NOCHE. EN EL DÍA SIGUIENTE, EL PRODUCTO ESTARÁ SECO Y LISTO PARA SER RETIRADO.

PARA ASEGURAR QUE LOS PRODUCTOS ESTÉN COMPLETAMENTE CONGELADOS, ES CONVENIENTE DEJARLOS DURANTE TODA LA NOCHE EN EL CONGELADOR.

Durante el expediente, mientras el hielo del condensador del liofilizador derrita, prepare un nuevo lote de producto para que quede en el congelador durante toda la noche - para que se procese el secado de este nuevo lote, al día siguiente.

La gran mayoría de los productos tendrá estabilidad estática bajo el vacío, aunque se utilicen congeladores domésticos o comerciales -20°C negativos. Sin embargo, los productos que contengan ácidos fuertes, azúcares o grasas deberán ser congelados en medium ultra freezers (-40°C), ultra freezers, hielo seco (faixa de -80°C) o hasta en nitrógeno líquido (faixa de -190°C).

Productos con punto eutéctico bajo pueden exigir la utilización de un condensador ultrafrío en el liofilizador - nuestro opcional Dewar para la línea LD, es para sustituir la utilización de los dispendiosos sistemas de refrigeración en cascada.

NB: algunos productos pueden presentar problemas (burbujas) cuando son sometidos al secado y, muchas veces, congelarlos en muy bajas temperaturas (con hielo seco o nitrógeno líquido) puede no ser suficiente para que se resuelva. En estos casos tratamientos físicos y ensayos deberán ser conducidos con criterios.

IMPORTANTE:

Algunos productos – aun después de pasar toda la noche en el interior del congelador – aun estando firmemente congelados - pueden presentar principio de descongelamiento después de algún tiempo en el interior de la cámara de secado bajo vacío. Si se mantiene el secado (vacío), tales productos no denotarán pérdidas de calidad, pero si minuciosamente examinados – principalmente con respecto al aspecto de la solubilidad en la rehidratación – se verá que una ínfima porción de la pastilla seca no tendrá afinidad por el soluto (agua) – no se rehidratará y formará un tipo de masa (polvo) dispersa en la solución.

Eso puede pasar en los procesamientos de pequeñas fracciones de productos – cuando la cantidad de material solidificado es muy pequeña y no existe masa suficiente para sostener el frío adquirido – la masa del producto es menor que la de la plataforma de la estantería y en el cambio de calor entre la plataforma de la estantería (que se encuentra a temperatura ambiente) y el recipiente que contiene el producto, la estabilización de la temperatura entre ambos se producirá por debajo del punto de solidificación del producto.

Para evitar este desequilibrio, recomendamos enfriar la estantería – colocar bolsas con soluciones de bajo punto eutéctico (vendidas en farmacias para que se use como bolsas de agua caliente) en el congelador (para que congelen) y poco antes del traslado de las bandejas con el material solidificado desde el congelador hasta la cámara de secado, colóquelas sobre las plataformas de la estantería para que se enfrien. No se olvide de sacar las bolsas antes de colocar las bandejas con el material que será deshidratado.

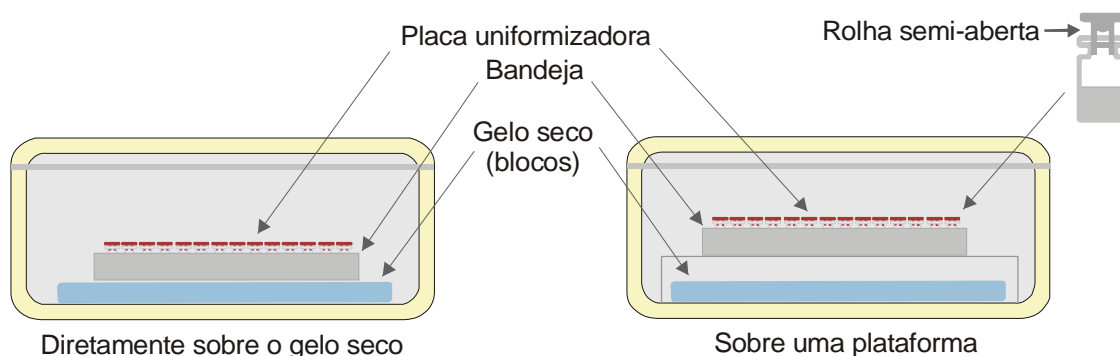
ULTRA FRIO:

Los congelamientos con hielo seco pueden sustituir y acarrear ventajas acerca de los ultra-freezers – acerca de expendio inicial y al coste operacional - y debe ser conducido de la siguiente manera:

- Proveencie un recipiente con aislamiento térmico (una caja de polipropileno expandido usada como heladera en camping, con pared de 50 mm, por ejemplo).
- En el fondo del recipiente coloque el hielo seco - no use alcohol, ni cualquier otro medio líquido para mejorar el contacto térmico.
- Coloque un soporte para impedir que las bandejas estén en contacto directo con los bloques de hielo seco.
- Arrime en el recipiente las bandejas con los frascos (*ya con los tapones especiales para liofilización y las placas auxiliares del cierre, si utilizadas*) o bandejas con productos a granel.
- Tape la caja y aguarde el congelamiento por lo menos 4 horas.

CONSIDERE QUE LA EVAPORACIÓN DEL HIELO SECO GENERA VAPORES Y PUEDE ABRIR LA CAJA

Depositando la bandeja directamente sobre el hielo seco, el congelamiento será muy rápido – mejores resultados se consiguen colocando las bandejas (SUSPENDIDAS) en una atmósfera fría - sin contacto directo con los bloques de hielo seco. Observe la cantidad adecuada de hielo seco para soportar todo el tiempo de congelamiento.



CUIDADO!

Para manejar las bandejas superfrías, use como protección para las manos un pañuelo o un papel doblado suave y seco. Evite doblar el pañuelo o papel al punto de que la espesura elimine la sensibilidad de su tacto, por completo.

No use guantes por ser más fácil librarse de los pedazos de tejido o de papel, caso algo inesperado ocurra - como que empiece a sentir sus manos frías y congeladas.

También recomendamos el uso de anteojos de protección para estas manipulaciones.

El congelamiento con nitrógeno líquido es necesario para los productos que presenten precipitaciones rápidamente. La utilización de nitrógeno líquido exige bandejas especiales, extremos cuidados y ensayos, para evitar trincas en los frascos o accidentes debido a su evaporación violenta. Ese tipo de congelamiento sólo es recomendable a personas experimentadas. En caso de que haya necesidad, consulte nuestro Departamento Técnico.

ACONDICIONAMIENTO:

Por ser impracticable la manipulación de frascos congelados, uno a uno, aconsejamos que los agrupen en bandejas y que los lleven al congelador y, de este, a la cámara de secado.

Cuando fuera a sacar los productos del congelador para llevarlos a la cámara de secado del liofilizador, sea rápido y decidido para que se evite el aumento de temperatura durante las transferencias.

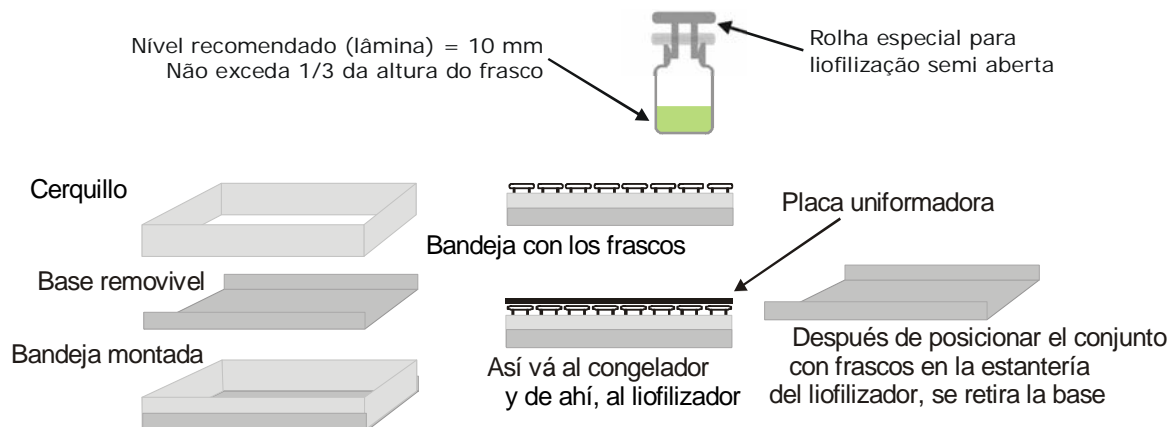
SI HAY NECESIDAD DE PROCESAR SOLAMENTE ALGUNOS FRASCOS (con productos), COMPLETE LA BANDEJA CON FRASCOS VACÍOS PARA PROTEGERLOS - HACER UNA BARRERA TÉRMICA – UN SHIELD.

MUY IMPORTANTE: considere que para que puedan ser retirados del congelador los productos estarán en temperatura inferior a los 20°C negativos y la estantería del liofilizador a la temperatura ambiente. Para evitar que aumente la temperatura y que se inicie un descongelamiento en productos de bajo punto eutéctico - *ocasionada por el cambio de calor entre las bandejas (superfrías) y las plataformas (a temperatura ambiente)* - se aconseja enfriar las plataformas. Algunos minutos antes de trasladar los productos del congelador hacia la estantería del liofilizador, coloque sobre las plataformas de la estantería del liofilizador, bolsas plásticas (tipo hielo reciclable) o bandejas con agua congelada. Espere algunos minutos y no se olvide sacar las bolsas antes de colocar las bandejas con el producto congelado.

Note que si el calentamiento de las plataformas fue usado, las plataformas estarán con temperatura más alta que la del ambiente.

Para mejorar el contacto térmico entre las plataformas de la repisa y los frascos, desarrollamos bandejas de fondo removible que acompañan los liofilizadores de la Línea LH.

Las bandejas de fondos removibles son compuestas por rectángulos (molduras) que sobre placas con resaltos, simulan una bandeja. Sobre estos conjuntos – *placa con resaltos + cerquillo* (moldura) - los frascos deberán ser acomodados y - ya con los líquidos alíquotados, los tapones (corchos) propios para la liofilización posicionados semi-abiertos y las placas auxiliares uniformizadoras, si utilizadas - llevados al congelador y de ahí para la cámara de vacío (de secado) del liofilizador.



Nota: las bandejas de fondos removibles sólo sirven para productos alíquotados en frascos.

CON LAS BANDEJAS DE LOS LIOFILIZADORES DE LAS SÉRIES LC Y LD LOS PROCEDIMIENTOS SON SEMEJANTES, PERO, DEBIDO A LAS DIMENSIONES Y AL FORMATO REDONDO, ELLAS NO TIENEN FONDO REMOVIBLE.

Las bandejas con fondos removibles permiten posicionar con eficiencia y rapidez todos los frascos agrupados, directamente sobre las plataformas calentables de la estantería. Retirándose el fondo falso de las bandejas, los frascos quedarán en contacto directo con la(s) plataforma(s) calentada(s) y, así, absorberán mejor el calor necesario para la sublimación - durante el secado.

PRODUCTOS SOLTOS (a granel) – LÍQUIDOS, EN PASTA o EN PEDAZOS – SON COLOCADOS DIRECTAMENTE EN BANDEJAS (comunes), LLEVADOS AL CONGELADOR Y DE AHÍ PARA LA CÁMARA DE SECADO.

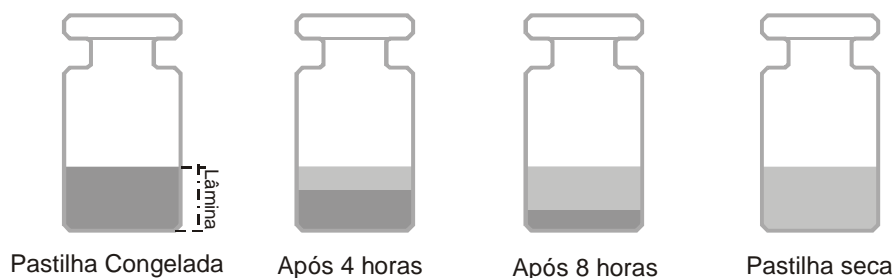
EL SECADO:

Sublimación es el proceso físico en lo cual la sustancia pasa directamente del estado sólido para el vapor. En la liofilización, lo subdividimos en dos partes principales:

- Secado primario: en lo cual el hielo es sublimado y,
- Secado secundario: en lo cual la humedad residual es retirada.

En el comienzo del secado, la sublimación ocurrirá en la superficie del producto congelado y en la continuación del proceso, la superficie sublimada profundará en el producto y los vapores tendrán que difundir (migrar) a través de la camada ya seca. Eso significa que la porosidad de la pastilla del producto tendrá que ser adecuada y permeable a los vapores (la dosificación de la porosidad es hecha a través del congelamiento – más rápido o más lento).

Superficie de sublimación (seca) profundizando en la pastilla congelada



En la fase secundaria o de secado final, el agua confinada por absorción tendrá que ser removida. Para acelerar el proceso, se puede (pero no es necesario) aumentar el blando calentamiento que se provee a través de las plataformas de la estantería – *si la opción "Calentamiento de las Bandejas" estuviera instalada* - para promover mayor movilidad de las moléculas (de agua) que tendrán que vencer la capilaridad presente en las porciones secas de las pastillas/placas.

CUIDADO CON LA TEMPERATURA.
NO LA AUMENTE A PUNTO DE COLOCAR EN RIESGO SU PRODUCTO.

Recomendamos que productos higroscópicos sean lacrados en el interior de la cámara de secado (en el interior del propio liofilizador). Para tanto, el equipo deberá estar equipado con el opcional "Cierre bajo vacío o gas inerte (stoppering)" y serán utilizados tapones (corchos) y lacres apropiados de buena calidad. De esa manera, después de la liofilización, el producto permanecerá inerte hasta su rehidratación, prolongando su validez.

Las informaciones contenida en este manual sirven sólo como orientación básica para el conocimiento del proceso y como un guión de consultas para la utilización del equipo y no podrán ser reproducidas, ni total ni parcialmente sin el conocimiento y autorización (por escrito) del autor.

En caso de juzgarlo necesario, solicite una visita técnica o contrate un entrenamiento operacional junto a nuestro departamento técnico.

Para los usuarios que nunca trabajaron con un liofilizador se espera un plazo de 3 meses hasta 1 año para que haya una completa familiarización y seguridad en la utilización del equipo.

En caso de dudas o en la necesidad de más detalles, por favor consúltenos.

Son bienvenidos los comentarios, críticas y sugerencias que posibilitan nuestro perfeccionamiento y nos ayudan a atender mejor a nuestros clientes y usuarios.

Atentamente,
Terroni Equipamentos Ltda

TERRONI EQUIPAMENTOS LTDA

Rua Rio Paraná, 451 – Jd Jóquei Clube

13565-200 – São Carlos/SP – BRASIL

Webpage – <http://www.terroni.com.br>

FÁBRICA: Tel: 55 16 3361.7000 - E-mail: terroni@terroni.com.br

GENERAL MANAGER: E-mail: jcterroni@terroni.com.br

EXPORT MANAGER: E-mail: cpradella@terroni.com.br

DESENVOLVIMIENTO & APLICACIONES: E-mail: crfauvel@terroni.com.br

FABRICACION & SERVICIOS INTERNOS: E-mail: jlterroni@terroni.com.br

MANUTENCION & SERVICIOS EXTERNOS: E-mail: jfterroni@terroni.com.br

AUXILIO AL CLIENTE: E-mail: sac@terroni.com.br

PRESSÃO DE VAPOR - ÁGUA E GELO

100°C	=	760,00 mm Hg	0°C	=	4,579 mm Hg
90°C	=	525,76 mm Hg	-10°C	=	1,950 mm Hg
80°C	=	355,1 mm Hg	-20°C	=	0,776 mm Hg
70°C	=	233,7 mm Hg	-30°C	=	0,2859 mm Hg
60°C	=	149,38 mm Hg	-40°C	=	0,0966 mm Hg
50°C	=	92,51 mm Hg	-50°C	=	0,02955 mm Hg
40°C	=	55,324 mm Hg	-60°C	=	0,00808 mm Hg
30°C	=	31,824 mm Hg	-70°C	=	0,00194 mm Hg
20°C	=	17,535 mm Hg	-80°C	=	0,00040 mm Hg
10°C	=	9,209 mm Hg	-90°C	=	0,000070 mm Hg

BANHOS LÍQUIDOS PARA BAIXA TEMPERATURA

Nitrogênio líquido = -196°C

Ar líquido = -190°C

Gelo seco = - 78°C

Gelo seco + álcool ou acetona = - 78°C *

(*) = vapores prejudiciais. Cuidado!

CORRESPONDENCIA DE ESCALAS

	mBar	Bar	Torr	Pa (Nm ²)	Atm	mmHg
mBar	1	1 x 10 ⁻³	0,75	0,01	9,869 x 10 ⁻⁴	0,75
Bar	1000	1	7,5 x 10 ²	1 x 10 ⁵	0,987	7,5 x 10 ²
Torr	1,333	1,333 x 10 ⁻³	1	1,333 x 10 ²	1,316 x 10 ⁻¹	1
Pa (Nm ²)	0,01	1 x 10 ⁻⁵	7,5 x 10 ⁻³	1	9,87 x 10 ⁻⁶	7,5 x 10 ⁻³
Atm	1,013 x 10 ³	1,013	7,6 x 10 ²	1,013 x 10 ⁵	1	7,6 x 10 ²
inch Hg	33,86	3,386 x 10 ⁻²	25,4	3,386 x 10 ³	3,342 x 10 ⁻²	25,4
mm Hg	1,333	1,333 x 10 ⁻³	1	1,333 x 10 ²	1,316 x 10 ⁻³	1
inch H ₂ O	2,491	2,491 x 10 ⁻³	1,868	2,491 x 10 ²	2,458 x 10 ⁻³	1,868
mm H ₂ O	9,80 x 10 ⁻²	9,0 x 10 ⁻⁵	7,354 x 10 ⁻²	9,807	9,677 x 10 ⁻⁵	7,354 x 10 ⁻²