

Lyofilizace: kde všude nám může prospět?

David Petráš



pragolab

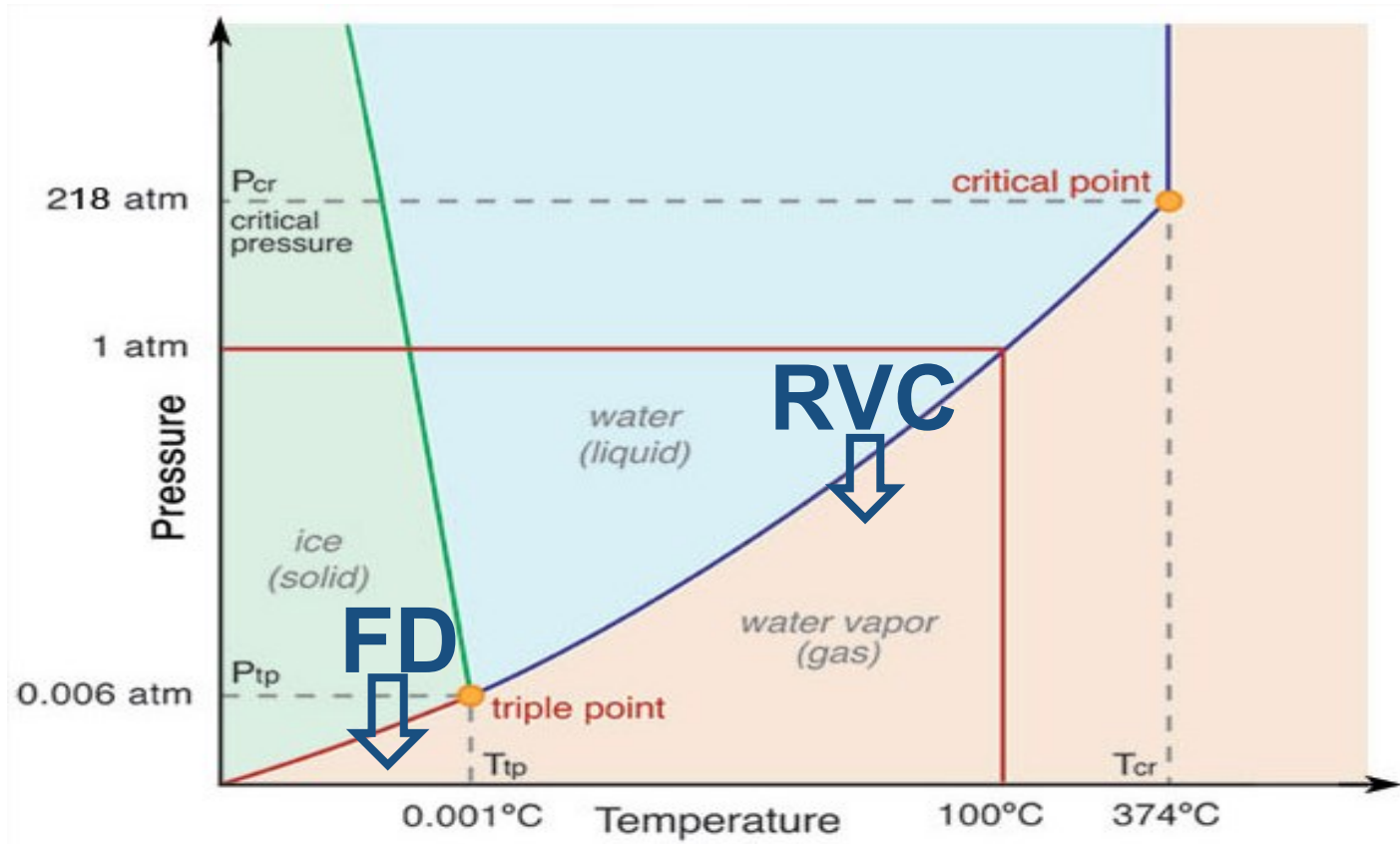
Lyofilizace: kde všude nám může prospět?

O čem to bude?

1. Trocha teorie
2. Příklady aplikací
3. Příklady instrumentace Pragolab – Christ
4. Shrnutí - Vaše otázky

1. Lyofilizace - trocha teorie

Fázový diagram vody



Vypařování (RVC)

- Skupenský přechod:

Kapalina – plyn

(vypařování)

Rozsah vakua: 20 - 1 mbar

Vymrazování (FD)

- Skupenský přechod:

pevná látka – plyn

(sublimace)

Rozsah vakua: 2 - 0,001 mbar

Hodnota vakua určuje teplotu potřebnou pro proces fázového přechodu:

Vysoké vakuum = nízká teplota = velmi šetrná sušící metoda

1. Lyofilizace - trocha teorie

Tlak tenze nad ledem

°C	mbar	°C	mbar	°C	mbar	°C	mbar	°C	mbar
0	6,110	-16	1,510	-32	0,310	-48	0,050	-64	0,006
-1	5,620	-17	1,370	-33	0,280	-49	0,045	-65	0,0054
-2	5,170	-18	1,250	-34	0,250	-50	0,040	-66	0,0047
-3	4,760	-19	1,140	-35	0,220	-51	0,035	-67	0,0047
-4	4,370	-20	1,030	-36	0,200	-52	0,030	-68	0,0035
-5	4,020	-21	0,940	-37	0,180	-53	0,025	-69	0,0030
-6	3,690	-22	0,850	-38	0,160	-54	0,024	-70	0,0026
-7	3,380	-23	0,770	-39	0,140	-55	0,021	-71	0,0023
-8	3,010	-24	0,700	-40	0,120	-56	0,018	-72	0,0019
-9	2,840	-25	0,630	-41	0,110	-57	0,016	-73	0,0017
-10	2,560	-26	0,570	-42	0,100	-58	0,014	-74	0,0014
-11	2,380	-27	0,520	-43	0,090	-59	0,012	-75	0,0012
-12	2,170	-28	0,470	-44	0,080	-60	0,011	-76	0,0010
-13	1,980	-29	0,420	-45	0,070	-61	0,009		
-14	1,810	-30	0,370	-46	0,060	-62	0,008		
-15	1,650	-31	0,340	-47	0,055	-63	0,007		

1. Lyofilizace – trocha teorie

Tři základní kroky

Chlazení

- Tvorba pevné fáze
- Tvorba ledu
- Chlazení má zásadní vliv na strukturu vytvořené pevné fáze

Primární (hlavní) sušení

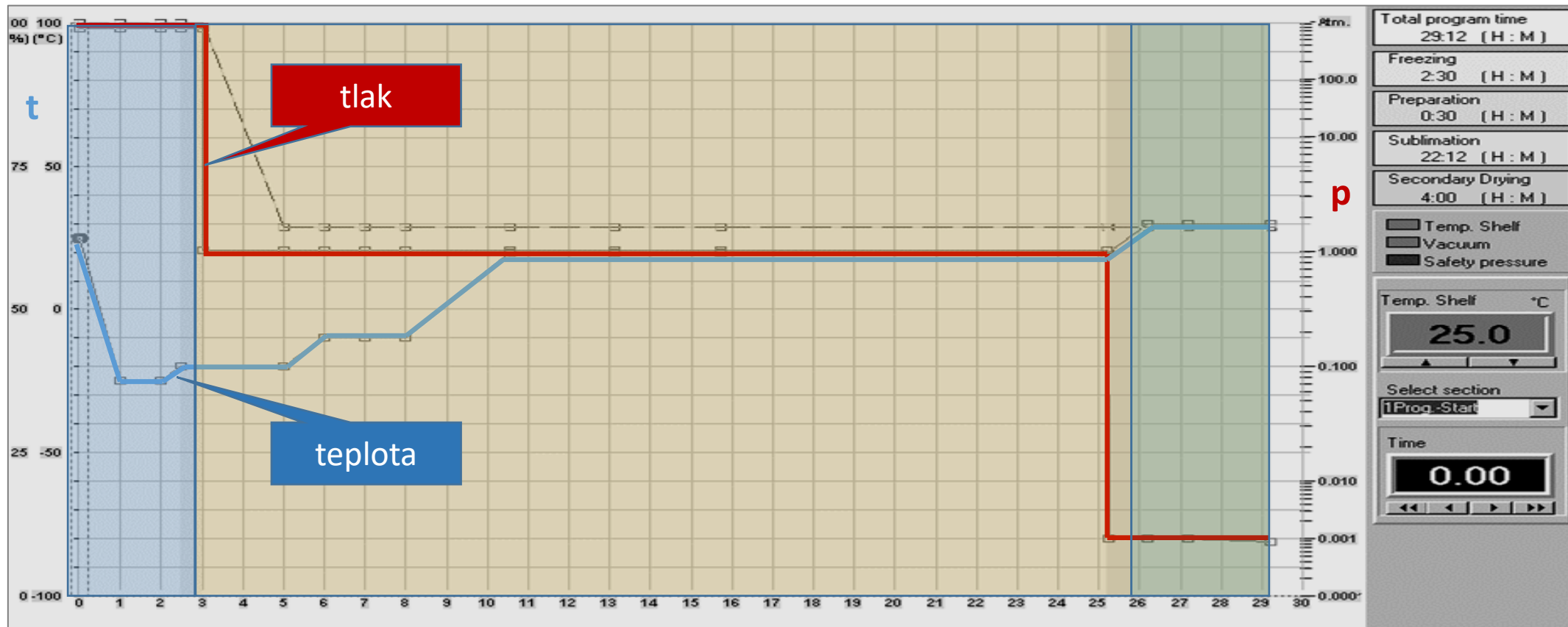
- Vakuum - sublimace ledu – vymražená nevázaná voda
- Odstranění naprosté většiny vody (forma ledu) >95%
- Časově nejdelší krok

Sekundární (finální) sušení

- Vyšší vakuum než v předchozím kroku a zahřívání (např. IR)
- Desorpce i vázané (krystalové) vody
- Konečné dosušení

1. Lyofilizace – trocha teorie

Tři základní kroky - technologický záznam



Chlazení

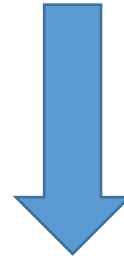
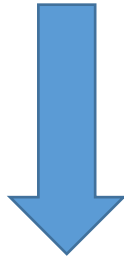
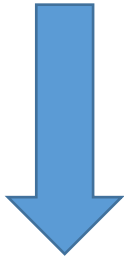
Hlavní sušení

Finální sušení

1. Lyofilizace – trocha teorie

Principiální technické schéma zařízení

ZDROJ VAKUA + KONDENZÁTOR + SAMPLER PRO SUŠENÉ VZORKY



2. Lyofilizace – příklady aplikací

FARMACEUTICKÝ PRŮMYSL A VÝZKUM

- Zachování vlastností účinných látek
- Lyofilizace je nejšetrnější dostupnou technikou sušení, účinné látky jsou často termosenzitivní a mohou také po delší době reagovat s vodou („hydrolýza“)
- Žádná degradace / změny molekul, a tedy žádná ztráta biologické aktivity
- Produkt lze snadno skladovat, ale také rekonstituovat během několika sekund



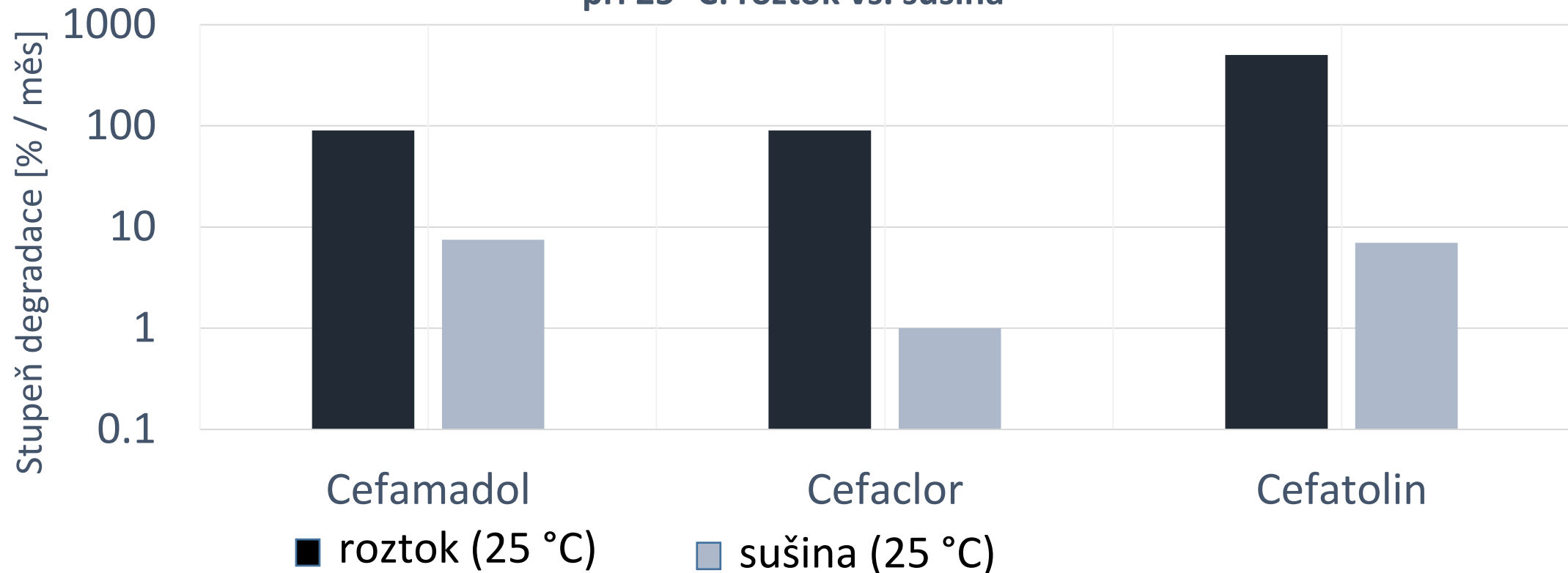
Lyofilizace



2. Lyofilizace – příklady aplikací

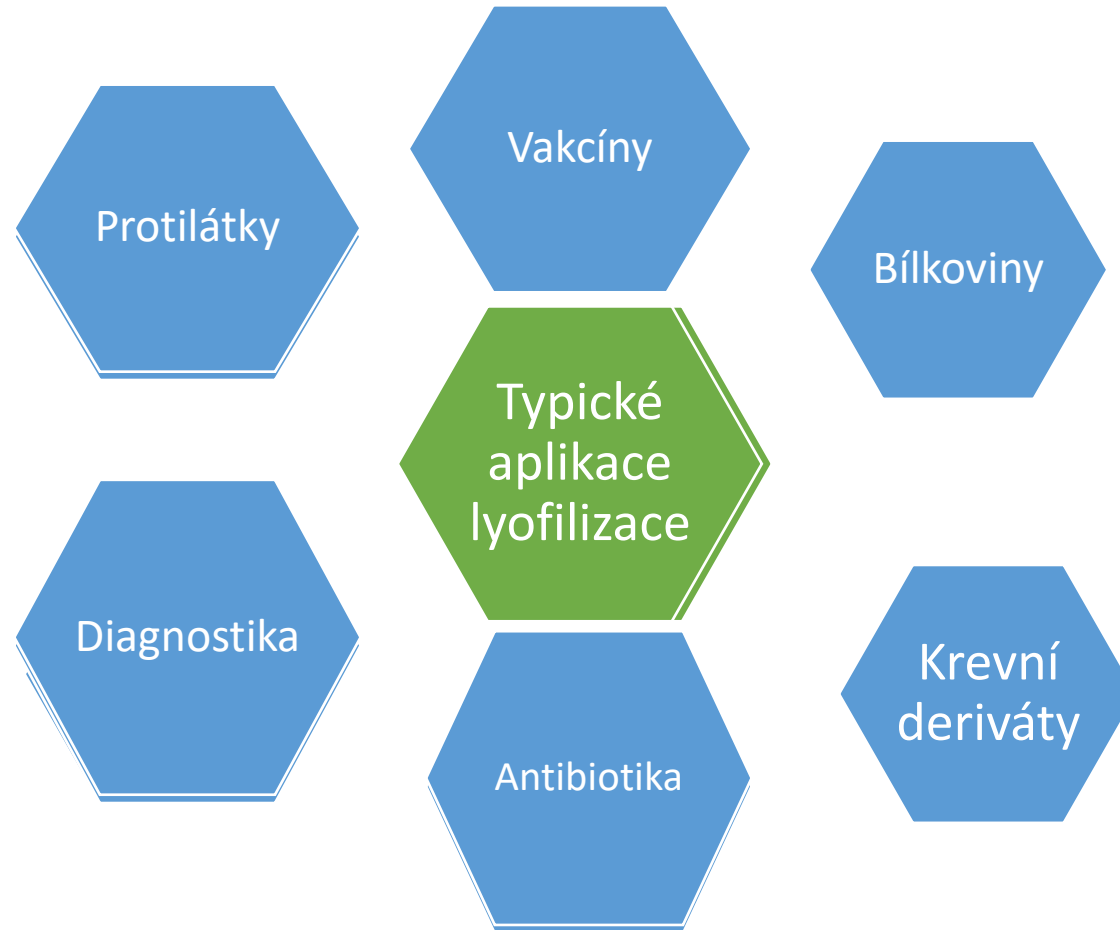
FARMACEUTICKÝ PRŮMYSL A VÝZKUM

Příklad: Stabilita Cephalosporines (“malé molekuly”)
při 25 °C: roztok vs. sušina



2. Lyofilizace – příklady aplikací

FARMACEUTICKÝ PRŮMYSL A VÝZKUM / LIFE/SCIENCE PRODUKTY



2. Lyofilizace – příklady aplikací

VÝZKUM - LABORATOŘ

Vysušení materiálů pro dlouhodobé skladování:

- Proteiny
- Enzymy, peptidy
- Nukleové kyseliny (DNA / RNA)
- Mikroorganismy (bakterie, kvasinky, funghi)
- Rostlinný materiál, rostlinné výtažky
- anorganický materiál (např. keramika, nanočástice)

Vysušení před analýzou:

- Příprava suché hmoty pro stopovou analýzu v potravě, kalu, půdě (např. vodohospodářství)
- Odstranění organických rozpouštědel z HPLC frakcí (např. acetonitril)

2. Lyofilizace – příklady aplikací

POTRAVINÁŘSTVÍ

- Byliny do kuchyně
 - Ovoce
 - Houby
- Maso, Ovoce
- Káva („Nescafe“)



2. Lyofilizace – příklady aplikací - SHRNUTÍ

OBLASTI VYUŽITÍ LYOFILIZACE	Příklady, podrobnosti aplikace
Life Science / Molekulární biologie	Proteiny, bílkoviny, Vitamine-D stanovení (Kit), HPCL-frakce
Mikrobiologie	Často se jedná o uchovávání a skladování (dlouhodob - např. referenční materiály / sběr kmenů).
Biologický materiál	Potraviny, rostliny, extremety, kolagen, analýza dioxinů, hormonů, nutričních přísad a aromatických látek
Chemická syntéza apod.	Polymery, biologické polymery, syntéza ligandů, organické látky, pigmenty
Výkaly, kal, půda, voda	Říční a mořské sedimenty, suspendované částice, půdní vzorky, příprava vzorků pro analýzy, ICP / hmotnostní spektrometrie atd.
Farmacie, medicína a veterina	Příprava vzorků pro lékařské vyšetření, farmaceutické testy
Další	Příklad: sušení vzácných knih po poškození vodou
Potravinářství	Sušení ovoce, ovocných dřev, masa apod.

3. Příklady instrumentace – Christ LABORATORNÍ ZAŘÍZENÍ

Standard (LSCbasic/LDplus)



Alpha 1-2 LDplus

Ice condenser capacity: 2,5 kg
Ice condenser temperature: -55 °C



Alpha 2-4 LSCbasic

Ice condenser capacity: 4 kg
Ice condenser temperature: -85 °C



Alpha 3-4 LSCbasic

Ice condenser capacity: 4 kg
Ice condenser temperature: -105 °C



Beta 2-8 LSCbasic

Ice condenser capacity: 8 kg
Ice condenser temperature: -85 °C



Alpha 1-4 LSCbasic

Ice condenser capacity: 4 kg
Ice condenser temperature: -55 °C



Alpha 3-4 LSCbasic

Ice condenser capacity: 4 kg
Ice condenser temperature: -105 °C



Beta 1-8 LSCbasic

Ice condenser capacity: 8 kg
Ice condenser temperature: -55 °C

Advanced (LSCplus)



Alpha 1-4 LSCplus

Ice condenser capacity: 4 kg
Ice condenser temperature: -55 °C



Alpha 2-4 LSCplus

Ice condenser capacity: 4 kg
Ice condenser temperature: -85 °C



Beta 1-8 LSCplus

Ice condenser capacity: 8 kg
Ice condenser temperature: -55 °C



Beta 2-8 LSCplus

Ice condenser capacity: 8 kg
Ice condenser temperature: -85 °C



Gamma 1-16 LSCplus

Ice condenser capacity: 16 kg
Ice condenser temperature: -55 °C



Gamma 2-16 LSCplus

Ice condenser capacity: 16 kg
Ice condenser temperature: -85 °C



Delta 1-24 LSCplus

Ice condenser capacity: 24 kg
Ice condenser temperature: -55 °C



Delta 2-24 LSCplus

Ice condenser capacity: 24 kg
Ice condenser temperature: -85 °C

3. Příklady instrumentace – Christ

LABORATORNÍ ZAŘÍZENÍ - shrnutí

- Verze s ovládáním LSCbasic je vhodná pro standardní aplikace v baňkách s kulatým dnem nebo podobných lahvích a malých množstvích vzorků v jiných nádobách. Pro pokročilé aplikace vyžadující kontrolu procesu (teplota/vakuum v čase) LSCplus.
- Verze s ovládáním LSCplus je aplikačně shodná s verzí LSCbasic, ale umožňuje sofistikovanější kontrolu procesu lyofilizace - teplota/vakuum v čase.
- Téměř všechny modely jsou k dispozici s teplotou kondenzátoru cca. $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ (hlavní použití: vodné roztoky) a $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ (pro produkty s nízkými bodem mrazu, např. org. rozpouštědla).

3. Příklady instrumentace – Christ **PILOTNÍ ZAŘÍZENÍ**

Pilot products



Epsilon 1-4 LSCplus

Ice condenser temperature: -55 °C
Ice-condenser-capacity: 4 kg
Shelf area: 0,11 m²



Epsilon 2-4 LSCplus

Ice condenser temperature: -88 °C
Ice condenser capacity: 4 kg
Shlef area: 0,11 m²



Epsilon 2-6D LSCplus

Ice condenser temperature: -88 °C
Ice condenser capacity: 6 kg
Shelf area: 0,07 to 0,34 m²



Epsilon 2-10D LSCplus

Ice condenser temperature: -88 °C
Ice condenser capacity: 10 kg
Shelf area: 0,14 bis 0,98 m²



Epsilon 2-12D LSCplus

Ice condenser temperature: -80 °C
Ice condenser capacity: 12 kg
Shelf area: 0,19 bis 0,96 m²



Epsilon 2-16D LSCplus

Ice condenser temperature: -85 °C
Ice condenser capacity: 16 kg
Shelf area: 1,2 m²

3. Příklady instrumentace – Christ **PILOTNÍ ZAŘÍZENÍ - shrnutí**

- Pilotní lyofilizátory jsou určeny pro optimalizaci procesu před výrobou nebo pro výrobu menších dávek v bankách (lahvičkách) nebo zásobnících produktů.
- Široký sortiment modelů pokrývá kapacitu od 4 kg do 16 kg na cyklus sušení. Teplotně regulované regály pro produkt s plošnou kapacitou 0,11 m² a 1,2 m².

3. Příklady instrumentace – Christ **VÝROBNÍ ZAŘÍZENÍ**

Výroba



**Produkční systémy pro
aseptickou výrobu**

Dvoukomorové systémy (verze DS)



LyoShuttle

Nakládací a vykládací systém



FlexPro 50

Flexibilní, modulární systém

3. Příklady instrumentace – Christ

VÝROBNÍ ZAŘÍZENÍ



**Nesterilní farmaceutické
a diagnostické procesy**

Dvoukomorové systémy (verze D)



**Sušení sypkých
materiálů**

Jednokomorové systémy

3. Příklady instrumentace – Christ

VÝROBNÍ ZAŘÍZENÍ - shrnutí

- **Zákaznická podpora od vývoje po výrobu.**
- **Výrobní lyofilizační zařízení je vždy stavěno na míru zákazníkovi**
- **Obvyklá kapacity kondenzátoru u výrobních zařízení je od 20 kg do 500 kg, ale výjimkou nejsou ani značně vyšší kapacity.**
- **V závislosti na vlastnostech produktu lze použít jednokomorový nebo dvoukomorový systém.**

4. Shrnutí - Vaše otázky?

Proč lyofilizaci s Pragolab a Martin Christ?

- **Martin Christ FREEZE DRYERS je světovým lídrem ve vývoji a výrobě lyofilizátorů s více než 70-ti letou tradicí a zkušenostmi.**
- **Pragolab s Martin Christ spolupracuje nepřetržitě již 24 let.**
- **Martin Christ je už sice globálním dodavatelem, ale stále také tradiční západoevropskou společností s vedením a výrobou v Německu.**
- **Pragolab disponuje pravidelně školenými produktovými manažery a servisními techniky přímo společností Martin Christ.**
- **Jméno Christ znamená maximální spokojenost zákazníků po celém světě. Martin Christ vyvíjí a vyrábí své výrobky v souladu s nejpřísnějšími požadavky na kvalitu tak, aby zákazníkovi byly poskytnuty veškeré výhody znalostí a technického umu Martin Christ.**
- **Pragolab je autorizovaným dodavatelem Martin Christ.**
- **Snahou Martin Christ a Pragolab je citlivě reagovat na požadavky zákazníků.**

Děkuji za pozornost

www.pragolab.cz

linkedin.com/company/pragolab-s-r-o-