

# Otimização do Ciclo de Liofilização Primária

Por Mark Shon  
da SP Scientific

A disponibilidade de duas tecnologias – uma que garante a otimização de ciclos de liofilização e uma segunda que controla a nucleação do produto – diminui custos e gera ciclos mais curtos.

Dado os custos significativos da produção de produtos liofilizados (equipamento, utilidades, etc.), e o desejo de reduzir o tempo de desenvolvimento dos ciclos para facilitar a disponibilidade do produto ao mercado consumidor, a capacidade de reduzir tanto o tempo de preparo para os ciclos quanto os próprios ciclos de liofilização geram maior expectativa em relação à diminuição de custos e menor tempo de desenvolvimento do produto na indústria atual.

## Abordagem com Base em Tentativas

Atualmente, o desenvolvimento convencional de ciclos na indústria ainda consiste em uma metodologia com base em erros e acertos. Baseado no conhecimento da temperatura crítica de formulação (transição vítrea,  $T_v$  ou temperatura de colapso,  $T_c$ ) o alvo é controlar o fluxo de calor para o produto, evitando situações onde a temperatura do produto exceda a temperatura crítica de formulação. Ao exceder esta temperatura, a estrutura do produto liofilizado poderá descongelar ou entrar em colapso, ao qual, afetaria diretamente a qualidade do produto liofilizado. O calor é geralmente controlado através da temperatura da prateleira, e o processo requer que o pesquisador realize pequenas alterações da temperatura da prateleira para analisar o impacto direto na temperatura do produto.

Este processo é repetido até que o pesquisador encontre a temperatura da prateleira que precisamente estabelece a temperatura crítica de formulação do produto, comumente controlado entre 3° a 5°C abaixo desta margem crítica como medida de segurança. Todavia, salientamos a importância de não deixar que esta margem de segurança torne-se muito grande, sendo que a cada 1°C a mais durante a liofilização, o ciclo primário poderá ser reduzido em até 13%.

Em prática, nossas experiências com grandes indústrias farmacêuticas mostram que em média poderão ser realizados entre oito a dez tentativas (ou até mais) e uma média de 60 dias para desenvolver o ciclo de liofilização para apenas um produto. Caso uma indústria desenvolva entre 6 a 10 novas drogas anualmente que requerem liofilização, isto poderá levar ao desenvolvimento de até 100 ciclos por ano.

## Tecnologia de otimização dos ciclos

Felizmente, existe uma tecnologia mais eficiente e de menor custo (SMART) disponível para o desenvolvimento e otimização de ciclos. A tecnologia SMART foi desenvolvida pela Universidade de Connecticut e a Universidade de Purdue através do Centro de Pesquisa de Processos Farmacêuticos (CPPR); a tecnologia foi licenciada à SP Scientific (1) e

incorporada ao liofilizador Lyostar 3. Dado algumas informações rapidamente disponíveis – como o número de frascos, volume do produto, peso do volume, volume da câmara do liofilizador e, o mais importante, a temperatura crítica de formulação – o SMART realiza o seguinte processo:

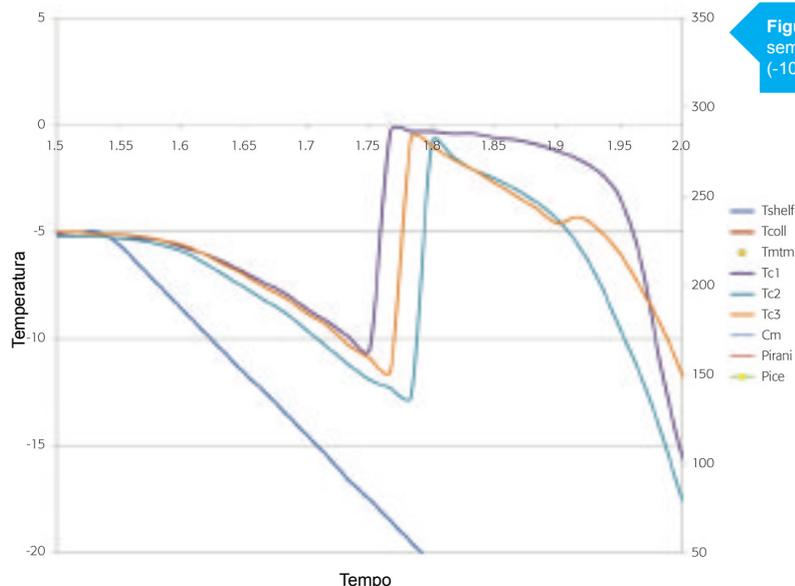
1. Seleciona um ciclo de liofilização com base na formulação do produto, cristalino ou amorfo. Para produtos cristalinos, será automaticamente realizado um ciclo de anelamento pré definido;
2. Configura a melhor pressão interna da câmara;
3. Automaticamente determina a temperatura alvo do produto (entre 3 a 5°C abaixo da  $T_c$ );
4. Ajusta dinamicamente a temperatura da prateleira durante a secagem primária para manter o produto na temperatura alvo pré estabelecida;

De forma simples, o pesquisador apenas insere o seu produto no equipamento e pressiona o ícone SMART no programa; o pesquisador poderá obter um ciclo otimizado sem tocar no equipamento. Colaborações com outras empresas quando o SMART tinha sido inicialmente desenvolvido, mostraram que o tempo necessário para desenvolver um ciclo foi reduzido de 60 dias para uma média de 13 dias.

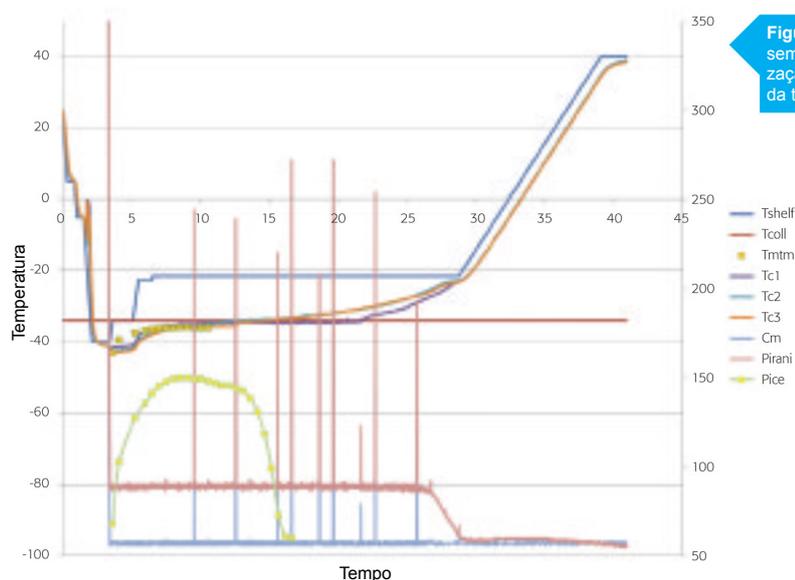
Outra tecnologia essencial para a otimização de ciclos (ControlLyo Nucleation on Demand Technology) foi introduzido pela Praxair em 2011 e também está incorporada ao Liofilizador Lyostar 3 (2) da SP Scientific. Sua função é controlar a nucleação do soluto do produto dentro do liofilizador – sendo que o soluto de todos os frascos (ou ampolas, seringas e etc.) nucleiam a uma mesma temperatura ao mesmo tempo, como pré estabelecido pelo pesquisador. Esta é a chave para reduzir o tempo dos ciclos sendo que a temperatura de nucleação determina a morfologia do produto/gelo. Até o desenvolvimento desta tecnologia, todos os liofilizadores exibiam um fenômeno conhecido como “super resfriamento.”

Quando um produto super resfria, ele congela a uma temperatura estabelecida abaixo do ponto de congelamento termodinâmico. Quanto maior for o super resfriamento, menor será a temperatura onde começará o processo de congelamento (nucleação). Em um liofilizador de desenvolvimento, a nucleação comumente ocorre na faixa de temperatura entre -10° e -15°C. Em um ambiente limpo Classe 100 cGMP, poderá chegar à temperaturas extremamente baixas (-40°C). Novamente, o problema inerente ligado ao super resfriamento demonstra que quanto maior o super resfriamento, menor os cristais de gelo formados durante a liofilização. À medida que o processo de secagem continua sua progressão, pequenos cristais de gelo geram poros menores e maior resistência ao fluxo de massa. Portanto, torna-se mais difícil remover o vapor de água sublimado do produto liofilizado e o processo de secagem primária passa a ser mais demorado.

Tem sido demonstrado que para cada 1°C a mais durante o processo de nucleação, o tempo de secagem primária poderá ser reduzido em até 3%(4). Outra vantagem da tecnologia Praxair é que a mesma elimina a na-



**Figura 1:** Nucleação sem controle (-10,5°C a -13°C)



**Figura 2:** Nucleação sem controle e otimização do ciclo através da tecnologia SMART

tureza aleatória de nucleação típica sem controle, onde frascos devem nuclear em tempos e temperaturas diferentes durante o declínio da temperatura durante a fase de congelamento. Isto pode levar a variados problemas entre o produto e o processo e, em processos industriais onde a uniformidade e homogeneidade do produto torna-se crítico, falta de controle e nucleação aleatória levará a diferenças entre frascos.

### Considerações do PAT

Dado a disponibilidade destas duas ferramentas de Tecnologia do Processo Analítico (Process Analytical Technology - PAT) em um liofilizador de

desenvolvimento, realizamos uma série de experimentos onde controlamos a temperatura de nucleação durante a fase de congelamento e deixamos a tecnologia SMART automaticamente otimizar o ciclo de secagem primária. Subseqüentemente comparamos estes resultados com outro ciclo onde a nucleação não foi controlada e o SMART otimizou o ciclo de secagem primária.

A fase de congelamento sem controle de nucleação em frascos contendo 5% de sacarose está ilustrada na figura 1. Devido ao efeito do super resfriamento, temperaturas de nucleação variaram entre -10,5°C à -13°C. Termopares foram adicionados à

Figura 3: Nucleação controlada em -3°C

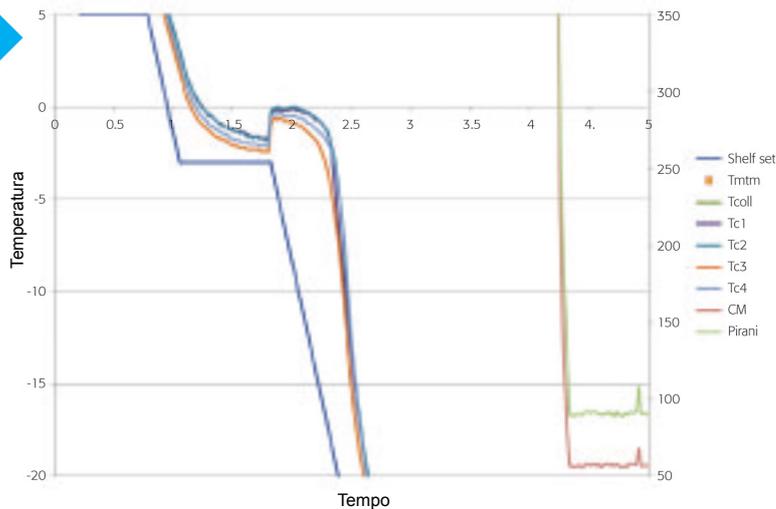
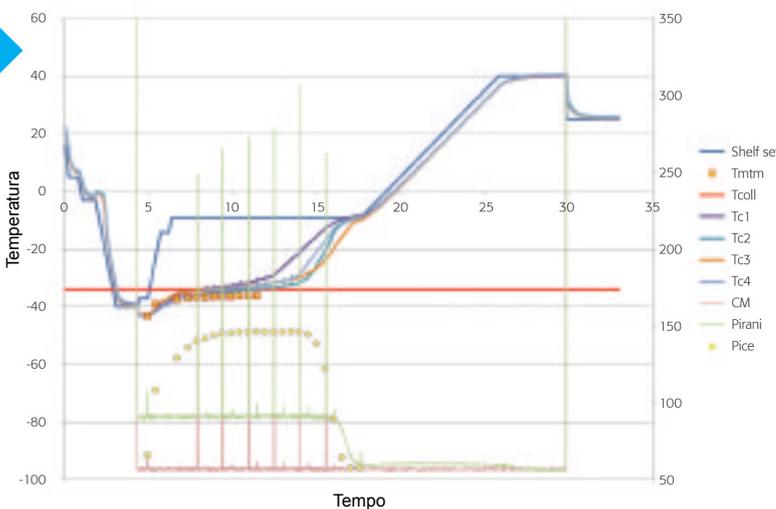


Figura 4: Nucleação controlada em -3°C seguido pela otimização do ciclo através do SMART



parede externa dos frascos para prevenir que o próprio termopar tivesse algum efeito sobre o processo de nucleação. O ciclo SMART é mostrado na figura 2. Existem dois pontos a serem considerados. Primeiramente, após a realização de pequenos ajustes na temperatura da prateleira, o SMART manteve a temperatura em

-21.5°C durante o processo de secagem primária. Ao usar um controle de pressão diferencial através de um manômetro de capacitância/Pirani, o término do ciclo de secagem primária foi registrado após 27 horas.

A figura 3 mostra um gráfico da fase de congelamento em um ciclo onde a nucleação foi controlada a -3°C. Todos os frascos nuclearam ao mesmo tempo e na mesma temperatura. A figura 4 mostra o ciclo SMART, subsequentemente realizado. Existem duas diferenças significativas entre este ciclo e o ciclo SMART no ciclo sem controle de nucleação.

O último ajuste de temperatura das prateleiras determinado pela tecnologia SMART foi estabelecido em -9°C, mostrando-se 12.5°C mais alto em relação ao ciclo sem controle. O término do ciclo de secagem primária (novamente determinado através de um manômetro de capacitância/Pirani) foi registrado após 17 horas.

O ciclo com controle de nucleação mostrou-se 40% mais curto quando comparado ao ciclo sem controle de nucleação. A redução do tempo do ciclo com controle de nucleação está diretamente associada à formação de cristais de gelo e poros maiores, os quais reduzem resistência do fluxo de massa gerando aumento da taxa de sublimação durante o processo de liofilização. Da mesma forma, em detrimento do aumento do fluxo de massa, o efeito de resfriamento do produto torna-se mais rápido e o produto passa a estar suscetível a receber maior quantidade de calor sem riscos de colapso da estrutura liofilizada; logo, o ajuste da temperatura da prateleira foi automaticamente determinado e ajustado pela tecnologia SMART.

#### Referências

1. Tang X, Nail SL and Pikal MJ, *Freeze-Drying Process Design by Manometric Temperature Measurement, Design of a Smart Freeze Dryer, Pharm Res* 22(4): pp685-700, 2005
2. Sever RR, *ControlLyo Nucleation On-Demand Technology, SP Scientific LyoLearn Webinar, 2010. Visit [www.spscientific.com/LyoTech-Center/LyoLearn-Webinars-Archive.aspx](http://www.spscientific.com/LyoTech-Center/LyoLearn-Webinars-Archive.aspx)*
3. Pikal M, *Quality by Design and Scale-Up Issues in Freeze Drying: The role of controlled ice nucleation, SP Scientific LyoLearn Webinar, 2011. Visit [www.spscientific.com/LyoTech-Center/LyoLearn-Webinars-Archive.aspx](http://www.spscientific.com/LyoTech-Center/LyoLearn-Webinars-Archive.aspx)*
4. Searls JA, Carpenter T and Randolph TW, *The Ice Nucleation Temperature Determines the Primary Drying Rate of Lyophilisation for Samples Frozen on a Temperature-Controlled Shelf, J Pharm Sci* 90: pp860-871, 2001



Mark Shon é Vice Presidente de Desenvolvimento de Tecnologia da SP Scientific (Stone Ridge, NY). Sua carreira inclui mais de 20 anos de gerenciamento de negócios que fabricam e desenvolvem principalmente equipamentos para pesquisa, produção e desenvolvimento life science. Cargos anteriores incluem Presidente e CEO na E-C Apparatus e Diretor de Desenvolvimento de Negócios na Thermo Fisher Scientific. Mark é graduado em Biologia molecular/celular e Administração.

Email: [mark.shon@spscientific.com](mailto:mark.shon@spscientific.com)

**LOBOV**  
Científica

[www.lobov.com.br](http://www.lobov.com.br) – (11) 3829-8040