

■ Adrià Cornellà Roura, Consultor de Proyectos en COMPLIANCE  
■ Jaume Vallet Xicoy, Administrador y Consultor de proyectos en COMPLIANCE y Profesor asociado Universitat Politècnica de Catalunya (UPC)  
www.compliance-services.es



El presente artículo tiene como objetivo en primer lugar **analizar la importancia de la medida de la temperatura del producto en el proceso de liofilización**, especialmente durante la etapa de secado primario. En segundo lugar, dar una visión general de las opciones existentes en el mercado que permiten monitorizar este parámetro, **centrándose fundamentalmente en las soluciones invasivas inalámbricas**. Y, finalmente, analizar con mayor profundidad, resaltando los puntos fuertes y los puntos débiles, de dos de estas soluciones inalámbricas: los data loggers y el sistema TEMPRIS.

## Aplicación de sensores de temperatura inalámbricos en la medida de la temperatura del producto en un proceso de liofilización

### Liofilización

La liofilización ha ido adquiriendo mayor protagonismo en la industria farmacéutica hasta llegar al punto en el que hoy en día es el proceso más habitual para preservar la estructura y las propiedades originales de un producto sensible al calor.

El proceso de liofilización consta básicamente de las siguientes etapas:

1. Congelación: la solución que contiene el ingrediente activo se solidifica completamente, consiguiendo que el agua solidifique en forma de hielo.
2. Secado primario: se reduce la presión de la cámara y se aumenta la temperatura para obtener la sublimación del hielo formado en la congelación. El agua pasa directamente del estado sólido al estado vapor mientras que el producto se mantiene congelado. De este modo, el agua no hierve y la estructura del producto no se ve afectada.
3. Secado secundario: mediante los mecanismos de difusión y desorción se reduce el contenido de humedad del producto para garantizar su estabilidad térmica.

En todo el proceso de liofilización, los parámetros más críticos son la presión de la cámara y la temperatura del producto. En el secado primario la temperatura del producto no es constante ya que coexisten dos fases, la fase seca y la fase congelada. El frente de sublimación es la interfase existente entre la capa seca y la capa

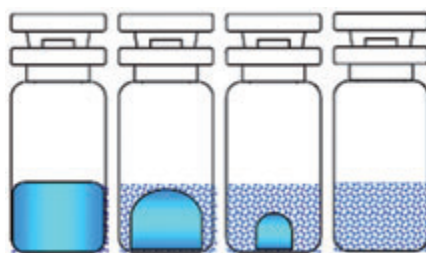


Figura 1. Avance del frente de sublimación

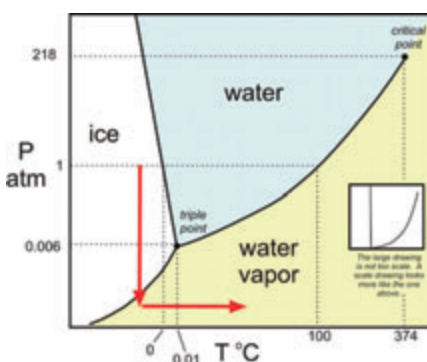


Figura 2. Secado primario en el diagrama de fases.

congelada. Este frente avanza de arriba abajo y de fuera hacia dentro a medida que el hielo va sublimando (ver Figura 1). La temperatura del frente de sublimación no se puede controlar directamente sino indirectamente mediante el control de la temperatura del fluido térmico que circula por el interior de las placas y/o la presión de la cámara.

¿Por qué es tan importante conocer esta temperatura con la máxima rigurosi-

dad posible? Durante el secado primario se realiza el vacío en la cámara para conseguir una presión inferior a la del punto triple del agua, de tal modo que aportando calor mediante el circuito de fluido térmico el hielo formado durante la congelación sublima sin pasar por el estado líquido (ver Figura 2). En el supuesto caso en que el hielo se fundiera, el agua líquida herviría provocando que el producto ya seco perdiera su estructura y, por lo tanto, su valor.

Además, la aportación de calor debe realizarse de manera controlada para evitar que la temperatura del frente de sublimación del producto no supere cierto valor crítico porque esto también afectaría a su estructura y por consiguiente su calidad se vería dañada. Esta temperatura crítica depende de la naturaleza de la sustancia. Si el producto es cristalino, entonces hablamos de temperatura eutéctica. Si en cambio se trata de un producto amorfo, la temperatura crítica es la temperatura de colapso. Por este motivo, es de vital importancia conocer las características térmicas de la disolución a liofilizar.

### Métodos invasivos y métodos no invasivos

Tradicionalmente se han utilizado diferentes métodos, tanto invasivos como no invasivos, de medición de la temperatura del producto. **Los métodos invasivos y los no invasivos no son excluyentes, sino que son complementarios** ya que nos aportan

información diferente acerca del proceso, cosa que nos permite tener mayor conocimiento de lo que está ocurriendo durante su desarrollo.

Los **métodos no invasivos** proporcionan una información global del lote sin interactuar con el producto liofilizado. Sin embargo, su principal inconveniente es que éstos **asumen que durante el proceso el comportamiento del producto es igual en todos los viales**, cosa que evidentemente no es así porque todos los viales no reciben la misma aportación de calor. Estos métodos sólo aportan información de las etapas donde existe equilibrio temperatura-presión, es decir, secado primario y secado secundario, pues generalmente los sensores miden la presión para determinar después la temperatura. Además, estos métodos también indican el punto final del secado primario, cuando todo el hielo ha sublimado.

Por el contrario, **los métodos invasivos proporcionan información individualizada del producto de un solo vial y por lo tanto permite caracterizar las diferencias** que pueden existir en la evolución del proceso de liofilización **en diferentes puntos de la cámara**. Su principal inconveniente es que al estar las sondas presentes en el mismo vial, estas interactúan con el producto y como consecuencia modifican, en mayor o menor medida dependiendo del método utilizado, el comportamiento del producto durante el proceso de liofilización. Así, los métodos invasivos nos permiten conocer la evolución de la temperatura de producto del vial en concreto en todas las etapas del proceso (congelación, secado primario y secado secundario).

En cualquier caso, todos los sensores utilizados para este fin deben cumplir estrictamente las siguientes características, impuestas por las normativas de fabricación de medicamentos:

- Deben estar fabricados de un material que garantice que el sensor no afectará a la calidad del producto. Es decir, no reaccionará con éste ni se añadirá o absorberá a él.
- Deben calibrarse inicialmente en la fase de cualificación y posteriormente de manera periódica para asegurar que son válidos para medir la temperatura en el rango de operación.

A continuación vamos a centrarnos en un tipo de métodos invasivos, los sensores inalámbricos, y veremos sus ventajas respecto a otros métodos invasivos.

	Congelación	Secado primario	Secado secundario
Métodos no invasivos	X	✓	✓
Métodos invasivos	✓	✓	✓

Tabla 1. Información aportada por los métodos invasivos y no invasivos.

### Sensores invasivos inalámbricos

El no depender de cables permite la libre disposición de los sensores en cualquier posición de las bandejas. Esto representa una importante ventaja frente a los métodos invasivos que utilizan cables porque permite obtener el perfil de temperatura del producto de los viales menos accesibles.

Es importante recordar que durante el proceso de liofilización, todos los viales no reciben el mismo calor, de modo que es comprensible esperar que el comportamiento del producto en los diferentes viales varíe ligeramente dependiendo de su posición.

La transmisión de calor del fluido térmico al producto tiene lugar a través de los tres mecanismos existentes: conducción, convección y radiación.

En la conducción, el calor se transmite entre dos cuerpos en contacto directo. En un liofilizador, el producto recibe calor por conducción desde la parte inferior del vial, que está en contacto con la bandeja, que a su vez recibe el calor transmitido por el fluido térmico. Aún considerando que las bandejas presentan una planitud perfecta y que no existen caminos preferenciales en el circuito del fluido térmico (situación ideal), el calor de conducción no se transmite de forma uniforme a todos los puntos de la placa ya que a medida que el fluido avanza a través de ella va aportando calor y reduciendo su propia temperatura, por lo que reduce también el aporte de calor al producto ya que este es función de la diferencia de temperatura entre fluido y producto.

La convección es el transporte de calor por medio de un fluido en movimiento. En un liofilizador, el producto recibe calor debido al flujo de aire y vapor que se produce en el interior de la cámara debido al efecto de succión ejercido por las bombas de va-

cío. Es difícil pensar que en todos los viales el calor recibido por convección sea igual.

La radiación es el calor que emite un cuerpo debido a su temperatura. Todos los elementos internos del liofilizador emiten calor por radiación en función de su temperatura. La diferencia de calor recibido entre distintos viales sí es importante y dependiendo de su ubicación en las bandejas, cada vial recibirá más o menos radiación. Los viales del centro de las bandejas reciben una radiación similar procedente de la bandeja superior. Los viales más cercanos a las paredes de la cámara, además de la radiación de la bandeja superior, también reciben la radiación de las paredes. Sin embargo, el caso más extremo es el de aquellos viales situados cerca de la válvula que separa la cámara del condensador. Existe un importante flujo de calor que no se puede menospreciar desde la cámara al condensador. Como consecuencia, los viales que están más cerca del condensador pierden calor. Así pues, es comprensible pensar que estos viales serán los últimos en sublimar todo el hielo formado.

En conclusión, tal y como afirmamos anteriormente, todos los viales no reciben el mismo calor, de manera que una buena distribución de los sensores en las bandejas es un factor clave en la obtención de los perfiles de temperatura del producto. Además, distribuir adecuadamente los sensores puede facilitar la detección de posibles problemas en el equipo, como por ejemplo, caminos preferenciales del fluido térmico. Con los sensores inalámbricos la limitación de los cables desaparece y permiten conseguir de esta manera una medida más representativa de todos los viales del lote.

Otra gran ventaja de estos sensores es que pueden utilizarse tanto a escala de laboratorio como a escala industrial. Tradicionalmente se han utilizado termopares para medir el perfil de temperatura del producto a escala de laboratorio. Sin embargo, la fragilidad de éstos hace que su uso a escala industrial sea poco recomendable. Así que históricamente se han utilizado detectores de temperatura resistivos (RTD), de los cuales el más conocido y utilizado es el PT-100, para hacer lo propio a escala industrial. La comparación de estos dos tipos de tecnología diferentes implica la aparición de ciertas

## EN TODO EL PROCESO DE LIOFILIZACIÓN, LOS PARÁMETROS MÁS CRÍTICOS SON LA PRESIÓN DE LA CÁMARA Y LA TEMPERATURA DEL PRODUCTO

# MONITORIZACIÓN

dificultades inherentes a la hora de crear la receta para fabricar un producto a escala industrial a partir de los resultados obtenidos en las pruebas de laboratorio para determinar los parámetros óptimos de operación. El hecho de que los sensores inalámbricos puedan utilizarse tanto a escala de laboratorio como a escala industrial elimina estos problemas y facilita así el escalado porque los datos obtenidos a escalas diferentes son comparables.

A continuación se comentarán con más detalle algunas de las soluciones inalámbricas existentes en el mercado para la medición de la temperatura de producto en liofilización.

## Data loggers

Estos dispositivos consisten en una termoresistencia, normalmente una PT-100 o una PT-1000, conectada a una batería y una memoria donde se registran los datos recogidos.

Dentro del vial sólo se coloca el sensor, el cual está conectado a la batería y la memoria, que suelen disponerse en un mismo cuerpo y quedan expuestos fuera del vial. A consecuencia de ello, **los data loggers no pueden integrarse en sistemas de carga y descarga automática de viales**, sin duda, uno de los mayores inconvenientes de estos sensores junto con la limitación del tiempo de operación debido a la duración de las baterías. La autonomía de este tipo de sensores depende de la batería que lleven incorporada y puede llegar hasta las 1000 horas.

Los data loggers no permiten la monitorización en tiempo real de la temperatura sino que registran su evolución en la memoria incorporada. Al finalizar el proceso de liofilización, los datos guardados en dicha memoria pueden transferirse a un ordenador para llevar a cabo el tratamiento de la información recogida durante el proceso. Sin embargo, esto que podría considerarse un inconveniente constituye a la vez la principal virtud de estos sensores: pueden funcionar independientemente de un ordenador, al contrario que la mayoría de dispositivos. Esto los convierte en dispositivos muy versátiles capaces de adaptarse a múltiples funcionalidades y entornos.

## Sistema TEMPRIS

El sistema TEMPRIS (TEMPerature Remote Interrogation System) es un método invasivo inalámbrico especialmente adecuado para la medición en tiempo real de la tem-

## LOS SENSORES TEMPRIS PERMITEN EVITAR LA MANIPULACIÓN DE VIALES DENTRO DEL LIOFILIZADOR CARGADO CON PRODUCTO, REDUCIENDO LA INTERVENCIÓN HUMANA

peratura de producto en la liofilización.

Los sensores TEMPRIS son sensores inalámbricos esterilizables de cristales de cuarzo cuya frecuencia de resonancia varía en función de su temperatura. Este concepto es la base del funcionamiento de este sistema.



Figura 3. Sensor TEMPRIS colocado en un vial.

Una unidad de interrogación conectada a una antena da la orden a dicha antena para que envíe periódicamente una señal a una frecuencia de 2,4 GHz. Gracias a la antena del propio sensor, éste recibe dicha señal y como resultado vibra a una cierta frecuencia dependiendo de su temperatura. La superposición de la señal del sensor y la señal emitida por la antena produce un cambio de frecuencia en la señal original que es captado por la antena. A partir de

este cambio de frecuencia se determina la temperatura del sensor que está en contacto con el producto. Los datos recogidos se van guardando en la unidad de interrogación conectada a la antena, de modo que no se necesita una memoria como en el caso de los data loggers y la monitorización de la temperatura es en tiempo real.

Como método inalámbrico que es, el sistema TEMPRIS mantiene las ventajas de este tipo de tecnología. Pero a diferencia de otras soluciones inalámbricas como los data loggers, los sensores TEMPRIS no requieren baterías para su funcionamiento y, por lo tanto, eliminan este riesgo potencial para la esterilidad del proceso. Además, el tiempo de operación no está limitado por la capacidad de las baterías.

Especialmente importante es el hecho de que con el uso de este sistema no hay una aportación extra de calor sobre el producto, por lo que se minimizan aún más los efectos propios de los métodos invasivos debidos a la interacción con el producto que tienen una influencia directa sobre el comportamiento de éste durante el proceso de liofilización.

En contraste con otros métodos invasivos, ya sean inalámbricos o no, **los sensores TEMPRIS permiten evitar la manipulación de viales dentro del liofilizador cargado con producto**, reduciendo la intervención humana y, en consecuencia, también el riesgo de comprometer la esterilidad del proceso. Además, esta característica hace que **este tipo de sensores sean especialmente adecuados para sistemas de carga y descarga automática de viales**.

## Conclusión

En este artículo hemos hablado de la importancia de conocer lo más rigurosamente posible la temperatura del producto durante la liofilización, especialmente en la etapa de secado primario.

Posteriormente, hemos hablado de los dos tipos de métodos utilizados para medir esta temperatura, los invasivos y los no invasivos, y hemos visto que unos y otros no son excluyentes sino complementarios.

Finalmente, nos hemos centrado en un tipo de métodos invasivos, los que utilizan sensores inalámbricos, y dentro de estos hemos explicado con mayor profundidad dos de ellos: los data loggers y el sistema TEMPRIS. Ambos tienen sus puntos fuertes y puntos débiles, por lo que uno u otro serán más adecuados en función de la aplicación. ■

# Monitorizar temperatura y humedad

Los loggers inalámbricos LOG-HC2-RC permiten monitorizar la temperatura y la humedad en lugares remotos o de difícil acceso, como por ejemplo almacenes o cámaras climáticas.



## Loggers inalámbricos para monitorización de temperatura y humedad

- Incorporan sondas intercambiables Hygroclip2.
- Elevada precisión:  $\pm 0.8\%$  HR y  $\pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Baterías de larga duración
- Capacidad de almacenamiento de datos de hasta 500.000 registros
- Transmisión inalámbrica de largo alcance
- Cumplen con FDA CFR 21 parte 11