

300618

UNIVERSIDAD LA SALLE ¹

ESCUELA DE QUIMICA
INCORPORADA A LA U.N.A.M. _{20j}



**DISEÑO Y PLANEACION DE LA CONSTRUCCION
DE UN LIOFILIZADOR**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERO QUIMICO

PRESENTAN:

HECTOR ALBERTO ASIAIN DIAZ DE LEON
PEDRO GASTON LANDA HERNANDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

I. Q. Gerardo Mugica Zerecero

México, D. F.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA APROBACIÓN E IMPRESIÓN DE TESIS DE GRUPO

C. DIRECTOR GENERAL DE INCORPORACIÓN
Y REVALIDACIÓN DE ESTUDIOS DE LA UNAM
Presente.

1.	Asiain	Díaz de León	Héctor Alberto	84624829-1
	Apellido Paterno	Materno	Nombre(s)	No. de Expediente
2.	Landa	Hernández	Pedro Gastón	84600456-9
3.				

Alumnos de la carrera de: Ingeniero Químico
Solicitan la aprobación de la tesis titulada: Diseño y planeación de la construcción de un Liofilizador.

Del área: _____

México, D.F., a 29 de Septiembre de 1993

Firmas de los solicitantes

OTORGO EL VOTO APROBATORIO Y
CONFORMIDAD PARA ASISTIR COMO
SINODAL AL EXAMEN PROFESIONAL

I. Q. Gerardo Angélica Zerocere

Directora de Tesis
(Nombre y firma)

Vo. Bo.

Ing. Jorge E. García Acevedo

Vs. Bo.
Evaluador de Tesis
(Nombre y firma)

Ing. Teresa Estrada Alvarado

Directora de la Carrera
(Nombre y firma)



EL JEFE DEL DEPARTAMENTO DE EXÁMENES

Hace constar la aprobación de la tesis objeto de esta solicitud, y autoriza su impresión.

Ciudad Universitaria, D.F., a 20 de Noviembre de 1994

"COMO UNO PARA MAJESTAD DEL ESPÍRITU"

Nombre y firma
ING. GILDAVU VILLALBA RAMÍREZ

SECRETARÍA DE SERVICIOS
ACADÉMICOS
DIRECCIÓN GENERAL DE
INCORPORACIÓN Y
REVALIDACIÓN DE ESTUDIOS

NO SE COMO AGRADECER A LAS
PERSONAS QUE ME IMPULSARON
A LOGRAR ESTA META EN LA VIDA.

SOLO PUEDO DECIR:
¡QUE DIOS LOS BENDIGA!

INDICE

I- INTRODUCCION.....	1
1.1 HISTORIA.....	1
1.2 EL PROCESO DE LIOFILIZACION.....	4
1.2.1 SECUENCIA GENERAL DEL PROCESO.....	6
1.3 GENERALIDADES.....	7
II- TEORIA DE LA LIOFILIZACION.....	10
2.1 CAMBIOS ENERGETICOS.....	10
2.1.1 SINTESIS TEORICA DE LOS FENOMENOS TERMODINAMICOS SIMULTANEOS QUE ACOMPAÑAN A LA LIOFILIZACION.....	11
2.1.2 PUNTO EUTECTICO Y MEZCLAS EUTECTICAS.....	15
2.2 ETAPAS DE LA LIOFILIZACION.....	19
2.2.1 PREPARACION DEL PRODUCTO.....	22
2.2.1.1 PREPARACION FISICA.....	23
2.2.1.2 PREPARACION QUIMICA.....	24
2.2.2 CONGELACION.....	25
2.2.2.1 DEFINICION.....	27
2.2.2.2 TIPOS DE AGUA.....	27
2.2.2.3 ACTIVIDAD DEL AGUA.....	28
2.2.2.3.1 CONGELAMIENTO Y DESCENSO RELATIVO DE LA PRESION DE VAPOR.....	32
2.2.2.3.2 EN EL PUNTO DE CONGELACION.....	34
2.2.2.3.3 ABATIMIENTO DEL PUNTO DE CONGELACION.....	36
2.2.2.3.4 CANTIDAD DE AGUA CONGELADA.....	37
2.2.2.3.5 CANTIDAD DE AGUA SIN CONGELAR.....	37

2.2.2.4 CRISTALIZACION.....	42
2.2.2.4.1 DEFINICION.....	42
2.2.2.4.2 PASOS EN LA CRISTALIZACION.....	44
2.2.2.4.3 CONSIDERACIONES PRACTICAS UTILES.....	49
2.2.2.5 TIPOS DE CONGELACION.....	50
2.2.2.5.1 EN BASE A SU VELOCIDAD.....	51
2.2.2.5.2 EN BASE A SU SITIO.....	56
2.2.2.5.3 EN BASE A SU CINEMATICA.....	57
2.2.2.6 RECOMENDACIONES PARA ASEGURAR CONGELACION OPTIMA.....	58
2.2.3 SECADO PRIMARIO.....	59
2.2.3.1 INTRODUCCION.....	59
2.2.3.2 FLUJO DE FLUIDOS.....	62
2.2.3.1 FLUJOS A PROVOCAR EN UN LIOFILIZADOR.....	63
2.2.3.2 TIPOS DE REMOCION DE FLUIDOS.....	64
2.2.3.3 FENOMENOS IMPORTANTES DURANTE EL SECADO PRIMARIO.....	69
2.2.3.3.1 ALTERACION ENZIMATICA.....	70
2.2.3.3.2 PERDIDA DE VOLATILES.....	70
2.2.3.3.3 PERDIDAS POR ARRASTRE.....	71
2.2.3.3.4 CONTAMINACION.....	72
2.2.3.3.5 ESPUMADO O PUFFING.....	74
2.2.3.3.6 FUSION O MELTING.....	74
2.2.3.3.7 COLAPSO.....	75
2.2.3.3.8 BROWNING.....	77
2.2.3.4 TRANSFERENCIA DE MASA Y DE CALOR.....	77
2.2.3.4.1 TRANSFERENCIA DE MASA.....	79
2.2.3.4.1.1 INTERFASE A EXTERIOR.....	82
2.2.3.4.1.2 VAPOR EN CAMINO AL CONDENSADOR.....	89
2.2.3.4.1.3 VAPOR EN EL CONDENSADOR.....	91
2.2.3.4.2 TRANSFERENCIA DE CALOR.....	100
2.2.3.4.2.1 METODOS DE TRANSFERENCIA.....	102
2.2.3.5 DISTRIBUCION DE PRESIONES.....	116
2.2.3.5.1 DESARROLLO DEL DELTA P.....	117
2.2.3.5.2 PERIODO DE VELOCIDAD CONSTANTE.....	120
2.2.3.5.3 PERIODO DE VELOCIDAD DECRECIENTE.....	122
2.2.3.5.4 DALTA P DEL EVAPORADOR AL CONDENSADOR.....	125

2.2.3.6 TIEMPOS DE SECADO.....	129
2.2.3.6.1 MODELOS PARA CALCULO DE TIEMPOS DE SECADO.....	130
2.2.4 SECADO SECUNDARIO.....	146
2.2.4.1 INTRODUCCION.....	146
2.2.4.2 DESORCION.....	148
2.2.4.3 CONDICIONES FINALES.....	155
2.2.4.3.1 CONTENIDO OPTIMO DE HUMEDAD RESIDUAL.....	155
2.2.4.3.2 TIEMPO DE DESORCION.....	156
2.2.4.3.3 DETERMINACION DEL PUNTO FINAL (RMI).....	157
2.2.5 ACONDICIONAMIENTO FINAL.....	158
2.2.5.1 APERTURA.....	158
2.2.5.2 EMPACADO.....	159
2.2.5.3 ALMACENAMIENTO.....	162
2.2.5.4 REHIDRATACION.....	163
III.- DISEÑO TERMICO.....	167
3.1 CONSIDERACIONES GENERALES.....	167
3.2 SECUENCIA DE CALCULO.....	167
3.2.1 ANALISIS PRELIMINAR.....	167
3.2.1.1 REGLAS HEURISTICAS PARA DISEÑO TERMICO.....	168
3.2.2 DESARROLLO DEL DISEÑO TERMICO.....	171
3.2.2.1 ANALISIS DE VARIABLES.....	171
3.2.2.2 SECUENCIA GENERAL DE CALCULO.....	174
3.3 RESULTADOS.....	176

3.3.1 EN EL CONDENSADOR.....	176
3.3.1.1 FLUJO DE CALOR.....	179
3.3.1.2 AREA.....	185
3.4 ANALISIS DE RESULTADOS.....	187
3.4.1 CALOR TOTAL.....	187
3.4.2 FLUJO DE VAPOR.....	191
3.4.3 AREA.....	191
IV.- BASES DEL DISEÑO MECANICO.....	193
4.1 ASPECTOS GENERALES DE UN EQUIPO DE LIOFILIZACION.....	193
4.1.1 SISTEMA DE VACIO.....	194
4.1.1.1 DEFINICION.....	194
4.1.1.2 UNIDADES DE VACIO.....	195
4.1.1.3 CLASIFICACION DEL VACIO.....	195
4.1.1.4 MECANISMOS DE PRODUCCION DE VACIO.....	197
4.1.2 SISTEMA DE REFRIGERACION.....	203
4.1.2.1 MONTAJE EN SERIE.....	203
4.1.2.2 MONTAJE EN PARALELO.....	203
4.1.2.3 REFRIGERANTES Y SISTEMAS ANEXOS.....	204
4.2 MATERIALES DE CONSTRUCCION.....	209
4.2.1 EN LOS SISTEMAS DE VACIO.....	209
4.2.1.1 TIPOS DE MATERIALES.....	209
4.2.1.2 SOLDADURA.....	212
4.2.1.3 TUBERIAS VALVULAS Y ACCESORIOS.....	215
4.2.1.3.1 TUBERIAS.....	215
4.2.1.3.2 VALVULAS.....	216
4.2.1.3.3 EMPAQUES.....	219
4.2.2 EN EL SISTEMA DE CALENTAMIENTO.....	220
4.3 INSTRUMENTACION, MEDICION Y CONTROL.....	220

4.3.1 INSTRUMENTACION.....	220
4.3.1.1 DEFINICION.....	220
4.3.1.2 VARIABLES IMPORTANTES A MEDIR.....	221
4.3.1.3 INSTRUMENTOS COMUNES DE MEDIDA.....	221
4.3.2 CONTROL.....	227
4.3.2.1 DEFINICION.....	227
4.3.2.2 VARIABLES Y CONSIDERACIONES PARA EL CONTROL.....	228
4.3.2.3 SISTEMAS DE CONTROL.....	230
4.4 REGLAS HEURISTICAS PARA EL DISEÑO MECANICO.....	239
V.- EQUIPO DE LIOFILIZACION.....	242
5.1 EQUIPOS PARA LABORATORIO.....	242
5.1.1 MODIFICACIONES EN EL EQUIPO.....	244
5.2 EQUIPOS PARA LA INDUSTRIA.....	246
5.2.1 MODIFICACIONES EN EL EQUIPO.....	250
5.3 PLANTAS DE LIOFILIZACION.....	252
5.3.1 LIOFILIZACION EN FARMACIA.....	252
5.3.2 LIOFILIZACION DE ALIMENTOS.....	255
5.3.2.1 RESEÑA HISTORICA.....	255
5.3.2.2 CARACTERISTICAS DE LAS PLANTAS ALIMENTICIAS.....	257
VI.- CONCLUSIONES.....	263
VII.- APENDICES.....	264
VIII.- BIBLIOGRAFIA.....	274

I.- INTRODUCCION

1.1 HISTORIA

El método para secar elementos biológicos por sublimación de hielo al vacío se conoce desde hace 83 años, cuando Shackell (1909) utilizó bombas de vacío en sus experimentos para acelerar el proceso de secado.

Los primeros intentos que dieron base al desarrollo de la liofilización fueron variados, y entre los más importantes se encuentran los siguientes :

a) Willam Hyde Wollaston.- (1813) Exhibió ante la Real Sociedad de Londres el experimento titulado :

" La evaporación de agua a baja temperatura sujeta a vacío para producir escarcha " -23- (CRYOPHORUS).

cuyo esquema se presenta en la Figura 1 :

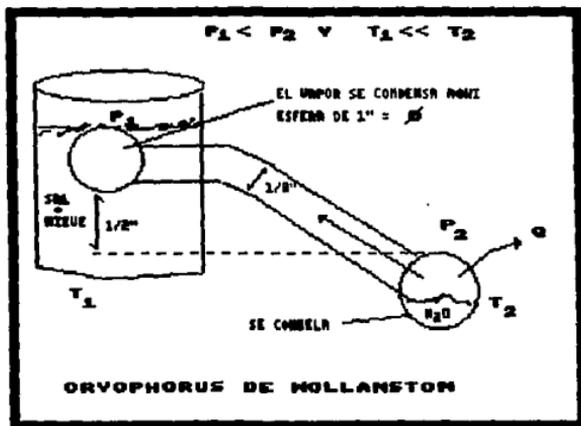


FIGURA 1.- CRYOPHORUS DE WOLLASTON
Interpretación basada en referencia 23

La explicación del fenómeno radica en que al evaporarse una porción del mismo, éste se volverá mas frío, como consecuencia del calor absorbido por la parte que se convierte en gas. Este fluido se evaporará a una temperatura más baja cuando la presión atmosférica se remueve (VACIO), y consecuentemente se enfriará una menor temperatura que si se hiciera al aire libre. Este fenómeno tan sencillo muestra la relación que existe entre la presión de vapor y la temperatura con el efecto enfriador de la evaporación.

b) **John Leslie.**- (1814) Realizó un experimento que intituló :

" Congelación de agua en una cámara al vacío captando los vapores con ácido sulfúrico ".

El esquema de su experimento es bastante simple y se muestra claramente en la Figura 2 :

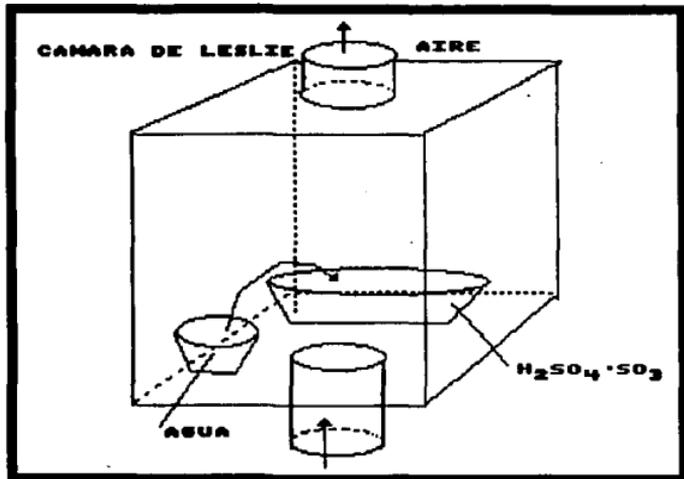


FIGURA 2.- DIAGRAMA DEL EXPERIMENTO DE LESLIE.
Interpretación basada en referencia 23

c) **D'Arsonval y Bordas.**- (1830) Basados en el principio del Cryophorus secaron materiales por sublimación.

d) **Vansteenberghe.**- (1856) Basado en el experimento de Leslie realizó el mismo experimento de D'Arsonval y Bordas.

e) **C. Martin.**- (1896) Basándose en el principio del cryophorus secó suero en estado líquido.

Shakell usó ácido sulfúrico como desecante y preservó virus de la rabia, carne, sangre, antisuero y tejidos cerebrales.

En el año de 1930 y al obtener suero deshidratado, Reichel aplicó por primera vez el término " **Lyophile** ", el cual es usado en la química coloidal para describir un producto afín a los solventes. Esta palabra es muy conveniente y sirve para enfatizar la gran solubilidad del producto obtenido; ésta se debe a la extraordinaria preservación de las propiedades liofílicas en las proteínas del suero y también a la estructura física de un sólido poroso.

A partir de ahora el proceso antes llamado " **Freeze Drying** " se conocerá también como: " **Lyophilisation** ". Actualmente, tiene otros nombres: " **Gelsiccation** " ó simplemente " **Secado por sublimación** ".

El primer liofilizador de suero y plasma humano normales para uso clínico fué el de la escuela de medicina de la Universidad de Pennsylvania en el año de 1933, planeado por el Dr. Joseph Stokes Jr., y Stuart Mudd, auxiliados por el Dr. Aims C. McGuinness y el Dr. Harry Eagle.

El esquema principal de su equipo es semejante al representado en la Figura 3.

Poco antes de la segunda guerra mundial (1942-1943) el secado de plasma sanguíneo y penicilina como parte de un programa de la Cruz Roja norteamericana, provocó que se prestara mucha atención al desarrollo de equipo y técnicas para proveer grandes cantidades a las fuerzas armadas. Gracias a estos productos miles de vidas fueron salvadas en los campos de batalla, y pocos años después fue preparada penicilina a escala industrial en forma liofilizada por E. B. Chain y subsecuentemente otros antibióticos y numerosos materiales biológicos han sido procesados de manera similar, como los alimentos para astronautas etc..

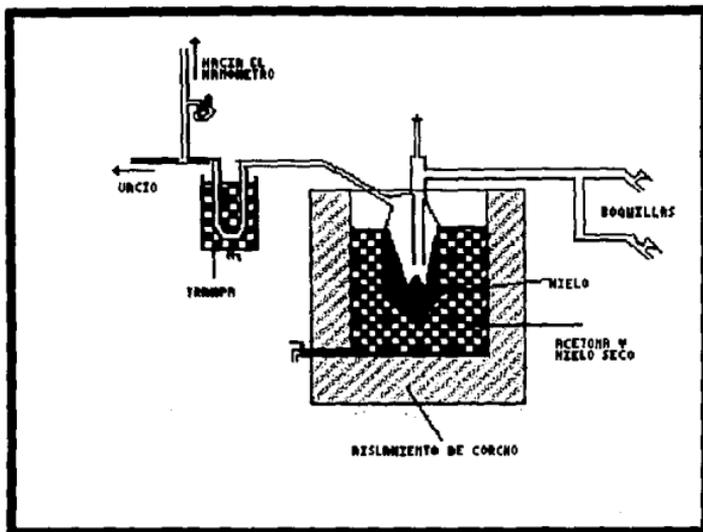


FIGURA 3.- Diagrama esquemático del primer liofilizador de suero y plasma humanos en la escuela de medicina de la Universidad de Pennsylvania en 1933. (*Modificada de 23*).

A partir de entonces la liofilización ha tenido un gran desarrollo en los países industrializados y se ha diversificado para el procesamiento de: alimentos, farmacéuticos, productos químicos, efluentes radioactivos - e - y muchos productos más.

1.2.-EL PROCESO DE LIOFILIZACION

La técnica de la liofilización es una operación de estabilización por secado y en sí es similar a la destilación al vacío: la diferencia esencial es que el material a secar debe estar totalmente congelado antes de someterse a una presión absoluta muy baja (alto vacío), y además debe contarse con una entrada de calor controlada. Bajo estas condiciones el contenido de agua (en forma de hielo) es removido selectivamente via sublimación, es decir, el hielo pasa directamente a vapor saltándose la fase líquida - 129 - .

Para comprender este fenómeno, basta examinar el diagrama de fases del agua :ésta presenta un punto triple a una temperatura de cero grados centígrados y una presión igual a 4.57 Torr (600 Pa). Alrededor de este punto triple, el agua puede existir en estado sólido, líquido y gaseoso según la presión y la temperatura aplicada al producto, como puede verse en la Figura 4.

Además, haciendo variar las condiciones, es posible hacer pasar el agua de un estado a otro; por ejemplo del estado sólido al estado de vapor sin pasar por el estado líquido intermedio, jugando simultáneamente con la temperatura y la presión.

El principio de la criodesecación, reposa sobre esta combinación de la temperatura y la presión, sabiendo que existe para cada temperatura del agua, una presión de vapor en equilibrio absoluto sin tener presente otro gas ó vapor.

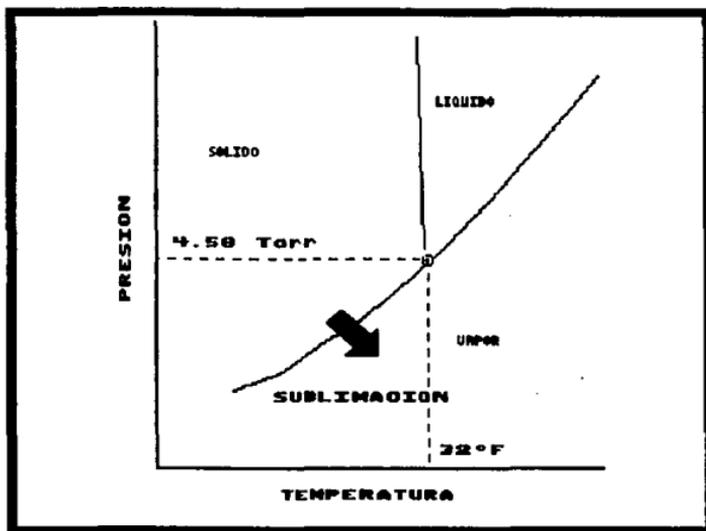


FIGURA 4.- Diagrama de fases del agua en donde a una presión (P) vs temperatura (T) , se muestra el paso de la fase sólida a vapor sin cruzar por el líquido (curva de sublimación). Tomada de 32

En un sistema cerrado, la temperatura está ligada a la presión, debido a la ausencia de todo grado de libertad. De este hecho, haciendo variar uno de los parámetros : temperatura (T) ó presión (P), el otro está obligado a variar a su vez para restablecer el equilibrio inicial. Esquemáticamente, en un recipiente cerrado que contiene únicamente agua en fase sólida y vapor, la presión de equilibrio se restablece inmediatamente después de una variación de la temperatura, ya sea por condensación del vapor ó por la sublimación del hielo.

El funcionamiento de un liofilizador será pues, simple. Basta inducir en el producto que se va a criodesecar un desequilibrio entre la presión (P) y la temperatura (T) (la migración del vapor de agua de la interfase de hielo del producto ocurre sólo si existe éste), por ejemplo: al elevar la temperatura, e impedir que se restablezca el equilibrio al evacuar el vapor.

El hielo contenido en el producto se sublimará para intentar restablecer la presión en la cámara ; este vapor producido deberá ser eliminado inmediatamente para mantener el desequilibrio y es por ello que la presión que reina dentro de la cámara será muy baja (del orden de 0.1 Torr).

Para eliminar el vapor producido en un proceso de liofilización, es importante considerar lo siguiente : A la presión atmosférica, 1g de agua ocupa en el estado de vapor, un volumen de $V = 1.2 \text{ lt.}$ Este mismo gramo de agua sufrirá una expansión igual a 10 m^3 (10,000 lt) a la presión $P = 0.1 \text{ Torr.}$

En el momento de un ciclo de criodesecación se debe tener en cuenta la presencia de muchas decenas de gramos de agua por vaporizar; si quisiésemos utilizar bombas de evacuación , éstas deberían proporcionar un caudal enorme y serían de un tamaño exorbitante. Es por este fenómeno que ha sido más sencillo captar el vapor de agua sobre una superficie lo suficientemente fría para favorecer la recondensación al estado sólido, a la presión que reina dentro de la cámara.

1.2.1.-SECUENCIA GENERAL DEL PROCESO

Los puntos principales para una liofilización son los siguientes :

1.-Congelar la muestra por debajo de su punto eutéctico.*

2.-Exponer la muestra a una presión absoluta muy baja ($\approx 0.1 \text{ mmHg.}$).

- 3.-Suministrar calor requerido por la muestra de manera controlada.
- 4.-Se sublima el agua y se recogen los vapores en un condensador.
- 5.-Se empaca el material en condiciones estériles, al vacío y/6 humedad controlada.

Actualmente, en el dominio particular de los productos farmacéuticos, así como en el terreno de la criodesecación en general, el líquido a eliminar por sublimación es siempre el agua; sin embargo es importante hacer notar que la liofilización no es un método de secado exclusivamente aplicable a la eliminación de la misma.

Actualmente, en los países altamente industrializados, se llevan a cabo criodesecaciones en medios no acuosos, -106- por ejemplo :

- a) Soluciones de aceites animales vitaminados, en CCl_4 a -80°C .
- b) Fosfolípidos en soluciones bencénicas a -75°C .
- c) Dioxano a 0°C .
- d) Cloroformo a -70°C .
- e) Amoniacó a -100°C .

1.3 VENTAJAS GENERALES DEL PROCESO

La liofilización permite obtener en estado seco productos normalmente alterados por los métodos habituales de secado.

* Recuérdese que el punto eutéctico es en el cual a una determinada temperatura y concentración interaccionan la fase sólida (cristales mixtos) y líquida (solución saturada) en una mezcla de dos o más componentes - 30 - .

La excelente retención de las características esenciales de un material liofilizado, radica en el hecho de que las partículas sólidas del mismo se quedan estáticas durante el proceso completo sin poder interaccionar.

Las principales características de los productos liofilizados ó criodesecados son :

- a) Tienen una gran porosidad.
- b) Gran facilidad de dispersión.
- c) Gran rapidez de hidratación.

Esta operación está perfectamente adaptada para la fabricación de productos secos estériles. Por otra parte, el interés de la liofilización tiene un amplio campo en una gran gama de aplicaciones. En aspectos generales son las siguientes:

- 1- Productos biológicos difíciles de conservar en estado húmedo y de poder secar por los métodos convencionales.
- 2- La conservación de tejidos biológicos, gérmenes vivos: vacunas, levaduras....etc.
- 3- Productos secos difícilmente rehidratables.
- 4- Neutralización de reacciones enzimáticas.
- 5- Productos inyectables deshidratados que no pueden ser esterilizados por el calor.
- 6- Inalteración de proteínas.
- 7- Obtención de una estructura seca porosa que facilite su rehidratación.

El proceso de liofilización implica ventajas sobre otros métodos de secado más agresivos que a veces llegan a debilitar el alimento por la desnaturalización del mismo al efectuar procesos tales como calentamiento.

Las ventajas principales de este proceso son las siguientes:

- I.- Secado suave.
- II.- Los aromas volátiles, compuestos sensibles al calor, color y sabor permanecen sin cambio.
- III.- La temperatura del producto durante la liofilización es menor a cero grados centígrados.
- IV.- El producto no sufre deformación alguna.
- V.- Los contenidos vitamínicos se preservan de la mejor manera sin la adición de sustancias químicas ajenas al producto.
- VI.- Almacenamiento libre de humedad.
- VII.- La transportación se lleva a cabo en condiciones normales de temperatura.
- VIII.- Reducción del peso en un 90%.
- IX.- Los productos se utilizan agregando únicamente agua.
- X.- El área superficial interna es tan grande que el producto recupera su condición normal hidratándose en segundos.
- XI.- El proceso de liofilización es apropiado para productos perecederos y delicados.

2.- TEORIA DE LA LIOFILIZACION

2.1 CAMBIOS ENERGETICOS

Los diferentes cambios de estado del agua, pasando de sólido a vapor y viceversa exigen transferencias de energía importantes:

El hielo para sublimarse requiere generalmente de un aporte de energía aproximado de unos 2717 Joule/g (650 Cal/g); la condensación de este vapor de agua compensa la misma cantidad de energía y si la cantidad de calor perdida por la sublimación del hielo no es compensada, el producto en curso de liofilización se reenfriará.

La disminución de la temperatura del producto tiende entonces a hacer más lenta la sublimación, hasta el momento en que la presión reinante dentro de la cámara estará en equilibrio con la presión de vapor saturado del hielo (a la temperatura que haya llegado el producto); en este momento, la sublimación del hielo cesará. Por esta razón, la sublimación del hielo da por hecho que el producto necesita compensar las pérdidas energéticas con el calentamiento de la parte del recinto donde el producto será desecado.

Del mismo modo, el sistema de captación del vapor (producido al ocurrir la sublimación), deberá mantener necesariamente las condiciones frigoríficas adecuadas a fin de evitar que la temperatura ascienda peligrosamente, provocando que el ciclo de liofilización se interrumpa al suspenderse la migración de los vapores.

Durante un ciclo normal de liofilización, la bomba de vacío servirá solamente para mantener en la cámara un vacío lo suficientemente alto a fin de:

- a) Mantener una sublimación rápida del hielo.
- b) Eliminar las moléculas de aire que penetran en el aparato por las microfugas existentes.

En fin, eliminar los gases incondensables que no se desorben del producto en el momento de la liofilización.

2.1.1 SINTESIS TEORICA DE LOS FENOMENOS TERMODINAMICOS SIMULTANEOS QUE ACOMPAÑAN A LA LIOFILIZACION

Los conceptos termodinámicos básicos que envuelven al proceso implican la intervención de problemas de transferencia de calor, de difusión y de cambio de fases, por lo que se tiene un problema sumamente complicado, ya que la termodinámica clásica nos describe únicamente los estados de equilibrio ó vecinos de este último, es decir sobre el estado final del proceso.

" Teóricamente, las leyes de evolución del proceso, debieran provenir por una parte, de las ecuaciones de transporte que sirven para describir la conservación de la masa, de la energía y eventualmente de la cantidad de movimiento (cuando los procesos mecánicos entran en juego) y por otra parte de las leyes de cinética que dan las corrientes. " - 104 - .

Ahora bien, para una cinética lineal de las corrientes (...de difusión, de calor) y los gradientes correspondientes (...de Temperatura, de concentración....., como las clásicas Leyes de Fourier, Fick, Hooke, Ohm...), se pueden tratar casos completamente elementales.

Para la descripción del proceso se requiere de una función que por su signo, indique el sentido de la evolución del mismo ya sea para un sentido ó otro y que permita estudiar en cuál caso el sistema se aproxima ó se aleja, ya sea de un estado de equilibrio, ó de un estado estacionario, y conduce así a criterios de estabilidad en uno ó otro de estos estados que son determinados con ayuda de métodos de aproximación.

A lo largo de su disertación, Glansdorff -104- resume el formalismo de este problema e indica algunos progresos recientes que abren el camino al tratamiento de casos hasta ahora inaccesibles que comportan, ya sea muchos fenómenos de transporte simultáneos (como en el caso de la liofilización), ó leyes de cinemática no lineales (como en el caso de la reología).

Los principios conocidos de la termodinámica enseñan que para un sistema aislado la entropía es creciente y tiende hacia el máximo; éste es un primer criterio simple. Como un sistema aislado no puede tender más que al equilibrio, este criterio indica que el estado de equilibrio corresponde a un máximo de entropía.

Está claro que una propiedad tal, no tiene interés para el estudio de la evolución hacia un estado estacionario puesto que en este caso el sistema es forzosamente no aislado, sometido a influencias exteriores que le impiden llegar a su equilibrio, como por ejemplo: para una placa plana cuyas caras son mantenidas a temperaturas constantes pero diferentes entre sí. De todos modos, esta primera dificultad es fácil de superar, pues el segundo principio de la termodinámica proporciona en realidad la relación más general necesaria bajo la forma:

$$dS - \frac{dQ}{T} \geq 0 \dots\dots\dots (1)$$

lo que introduce una nueva magnitud, cuyo signo es determinado y que se llama la producción de entropía del sistema. Esta es relativa a los procesos internos que se llevan a cabo en el sistema (dS_i), mientras que el término en dQ/T concierne a los cambios externos (dS_e). En este nuevo lenguaje, el segundo principio se escribe:

$$dS = dS_i + dS_e \quad \text{Donde} \quad dS_i \geq 0 \dots\dots\dots (2)$$

Desde esta perspectiva, un estado de equilibrio está caracterizado, ya no por un máximo de entropía del sistema, sino por un mínimo de producción de la misma, ya que ésta es nula en el equilibrio y positiva para todos los otros puntos de vista.

La cuestión se plantea entonces, en saber si el criterio del mínimo de producción de entropía se aplica igualmente a los estados estacionarios de no equilibrio, para poder estudiar el proceso hacia tal estado, así como su estabilidad. Esta posibilidad es presentada por I. Prigogine - 106 - , y se encuentra confirmada promediando la siguiente restricción :

" Se designan como J_i las corrientes (..de calor, de difusión, rapidez de reacción....), y por X_i los gradientes ó fuerzas generalizadas correspondientes (gradiente térmico, de difusión, afinidad ó energía libre...). La producción de entropía por unidad de tiempo, se escribe entonces bajo la fórmula " :

$$\tau = \sum X_i J_i \geq 0 \dots\dots\dots (3)$$

y para el sistema entero:

$$p = \int_v \tau dv \dots\dots\dots(4)$$

Cuando las corrientes J_i están unidas a las fuerzas X_i por leyes lineales del tipo :

$$J_i = \sum L_{ij} X_j$$

DONDE: L_{ij} son coeficientes supuestos constantes que satisfacen a la ley de reciprocidad de Onsager :

$$L_{ij} = L_{ji}$$

El teorema del mínimo de producción de entropía en el estado estacionario se expresa de la siguiente manera :

$$\delta p / \delta t = 0 \dots\dots\dots(5)$$

En la búsqueda de un criterio más general que no implique la linealidad ni las restricciones antes mencionadas, Glansdorff y Prigogine -106- desarrollaron una formulación general para este tipo de fenómeno:

$$\frac{\delta p}{\delta t} = \int_v J_i \frac{\delta X_i}{\delta t} dv = 0 \dots\dots\dots(6)$$

Esta expresión muestra solamente una parte de la producción de entropía, y posee un signo definido. Por otra parte, la producción de entropía por unidad de tiempo se reescribe de la siguiente manera :

$$dt = \sum (J_{id} X_i + X_{id} J_i) \dots\dots\dots(7)$$

No obstante, el criterio más general expresado por la relación (6), contiene la presencia de una ley diferencial y no de una ley variacional (aunque Glansdorff menciona los principios variacionales que se obtienen a partir de una misma ley diferencial más general conocida bajo el nombre del Teorema del Trabajo Virtual) - 29 -

El criterio general que se acaba de describir es manifiestamente incompleto todavía. En efecto, estando basado únicamente en el segundo principio de la termodinámica y sobre las propiedades de la producción de entropía que se derivan de ella, no hace intervenir más que procesos disipativos.

Por tanto, está claro que un criterio universal de evolución (o desarrollo del proceso), debe de tener en cuenta todos los fenómenos que acompañan a éste, ya sean disipativos e irreversibles, ó conservadores y reversibles. Se sigue de ello que el criterio precedente excluye las relaciones de naturaleza mecánica y no concierne pues, más que a los sistemas que hayan llegado anteriormente a su equilibrio mecánico.

Recientemente, Glansdorff y Prigogine - 104,106 - han podido generalizar éste formalismo y darle la forma de un criterio de carácter universal, aplicable a todo sistema sometido a influencias fijas sobre su frontera. Este criterio es de la misma forma que (6), pero esta vez, las corrientes J_i y las fuerzas X_i que intervienen, no son ya relativas únicamente a los efectos disipativos y contienen además los términos de inercia.

No se dará aquí la forma explícita de estas corrientes y de estas fuerzas generalizadas, y sólo se señalará que se pueden deducir directamente de las leyes generales de la conservación de la masa, de la energía y de la cantidad de movimiento.

El criterio universal así obtenido es independiente de toda ley de cinética y se inscribe por consiguiente en el cuadro de la termodinámica no lineal.

2.1.1 PUNTO EUTECTICO Y MEZCLAS EUTECTICAS

Para determinar las condiciones de equilibrio entre las fases sólida y líquida de una mezcla, se utilizan métodos experimentales y teóricos - 125,105 - . Algunos de los más utilizados para la liofilización son los siguientes :

1.- Análisis Térmico.-

Este método contempla el estudio de las velocidades de enfriamiento, o sea de las gráficas de temperatura (T) contra tiempo (t), y de las diversas composiciones de un sistema durante la solidificación. Cualquier equipo de liofilización que cuente con un graficador dispone de los elementos para efectuar este tipo de análisis.

Considérese una gráfica de temperatura (T) versus tiempo (t) de una solución simple de sal en agua (Figura 5). A medida que la temperatura disminuye la solución es susceptible de subenfriarse (debajo de su punto de congelación), por lo que se colocará en un estado metaestable "rs".

Eventualmente este estado se rompe induciendo la cristalización del agua para formar hielo; de hecho, la energía que estaba distribuida en el movimiento aleatorio de las moléculas de agua en el estado líquido, se pierde.

A medida que las moléculas pasan al estado cristalino la energía de exceso se emite en forma de calor (calor latente de fusión); esto explica la meseta "rt".

En la figura 5 pueden apreciarse las distintas etapas consideradas para el análisis y qué significa cada una. Debajo de la gráfica principal se observan diagramas que representan el análisis de los fenómenos que ocurren en el transcurso del proceso.

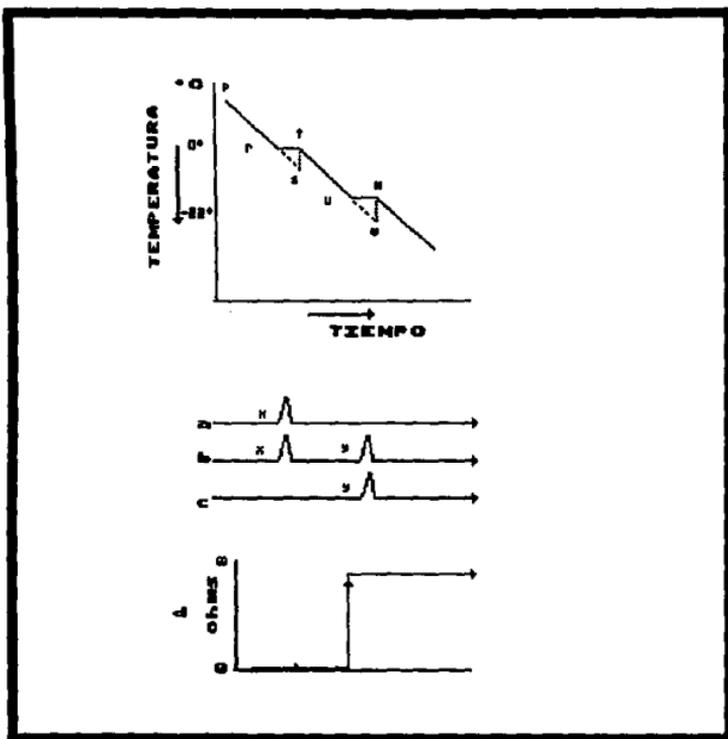


FIGURA 5.- Gráfica de temperatura (T) vs tiempo (t) (Tomada de 30) para el congelamiento de una mezcla eutéctica de (NaCl en H₂O), donde:

- rs .- Representa el estado metaestable o de subenfriamiento del agua.
- rt .- Meseta obtenida si el hielo es llevado a 0 °C ó alternativamente durante el recalentamiento de la solución congelada. (Liberación del calor latente de fusión a medida que el agua cristaliza en la solución).
- uw .- Corresponde al congelamiento de la mezcla eutéctica.
- uv .- Representa el estado metaestable.

Los demás esquemas de la figura 5 representan :

- a) Diagrama que representa la liberación de calor en X a medida que el líquido subenfriado congela repentinamente.
- b) La liberación de calor en X y Y representa el congelamiento del agua y de la sal eutéctica respectivamente.
- c) Representa la comparación de a) con b) y da la diferencia de temperaturas obtenidas a medida que el eutéctico se congela.
- d) Gráfica de la resistencia para el experimento anterior; ésta aumenta repentinamente cuando el eutéctico está totalmente congelado.

El hielo se separa hasta que la concentración de sal alcanza un valor específico; entonces la solución se vuelve a enfriar de nuevo y se libera hielo progresivamente hasta que se alcance la temperatura eutéctica. La mezcla eutéctica cristaliza y de nuevo se da una reacción exotérmica a medida que el calor de movilidad es liberado. Una vez que se ha llegado a este punto, la mezcla se vuelve a enfriar y el proceso se repite progresivamente, si se cuenta con otra mezcla eutéctica distante.

El problema del análisis térmico es la dificultad que se tiene en percibir de una manera visual, los cambios termodinámicos que ocurren tanto en el congelamiento como el aporte de calor, ya que en general las desviaciones características de las curvas no son muy notorias.

2.-Análisis térmico diferencial.-

Más exacto que el análisis térmico normal, ya que estudia la variación de la temperatura (ΔT) del producto (comparando con una sustancia de referencia que se encuentra en igualdad de condiciones), versus tiempo (t). La sustancia de referencia es por lo general agua destilada, ya que se ha comprobado en ella la ausencia de fenómenos termodinámicos entre -200 y cero grados centígrados, y que ante un suministro constante de calor, su temperatura aumenta en forma lineal con respecto al tiempo -125-

3.- Saturación o Solubilidad.-

En este método se analiza la solubilidad de una sustancia en otra a varias temperaturas. Cada diagrama se puede considerar compuesto de una combinación de cierto número de otros simples, obteniendo un diagrama más complejo. En cualquier caso, el significado de las relaciones de fase en un sistema se comprende fácilmente si se dispone de los conceptos elementales, y en base a éstos trabajar el problema en liofilización, ya que dependiendo del producto que se maneje se tendrá un tipo de diagrama y consideraciones diferentes para alcanzar el punto eutéctico más bajo.

Obsérvese en la Figura 6 el diagrama eutéctico para un equilibrio sólido líquido de dos componentes, cuando éstos componentes puros son completamente miscibles en el estado líquido, y además cristalizan únicamente desde la solución :

"A una presión constante se tienen representadas dos fases sólidas A y B en equilibrio con la solución. En este diagrama los puntos A y B son los de fusión de A y B puros respectivamente" - 30 - .

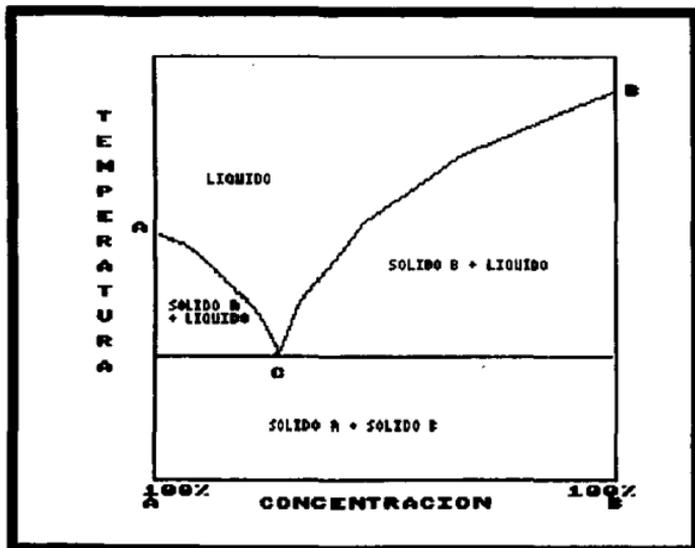


FIGURA 6.- Esquema general de un diagrama eutéctico simple de dos fases sólidas A y B en equilibrio con su solución.
Tomado de 30

Esto nos define un punto eutéctico C donde se encuentran las curvas AC y BC de puntos de solidificación y es la menor temperatura a la cual cualquier mezcla líquida puede estar en equilibrio con los sólidos A ó B; por consiguiente, es la temperatura más baja a la cual se funde ó congela cualquier mezcla de A y B sólidos o líquidos respectivamente - 30 - .

Generalmente la mayoría de las muestras orgánicas e inorgánicas combinadas presentan más de un punto eutéctico a lo largo del congelamiento, y es por ello que es muy importante conocer el punto eutéctico más bajo del producto a liofilizar a fin de garantizar una congelación perfecta.

4.- Cálculo teórico a partir de las ecuaciones de:

- a) Clausius-Clapeyron - 120 - .
- b) Van't Hoff.- Ver en sección 2.2.2.3.2 .

5.- Análisis por resistividad eléctrica:

La resistividad sufre un gran aumento al congelarse el producto, por lo que se implantan en el producto sondas que determinan el estado del mismo.

2.2 ETAPAS DE LA LIOFILIZACION.

El proceso de Liofilización se divide en cinco etapas principales. Obsérvese en la Figura 7 el diagrama de bloques y en la Figura 8 el esquema detallado del proceso :

- 2.2.1 PREPARACION DEL PRODUCTO.
- 2.2.2 CONGELACION.
- 2.2.3 SECADO PRIMARIO.
- 2.2.4 SECADO SECUNDARIO.
- 2.2.5 CONDICIONES FINALES.

FIGURA 7. - DIAGRAMA DE BLOQUES DE UN PROCESO DE LIOPILIZACION

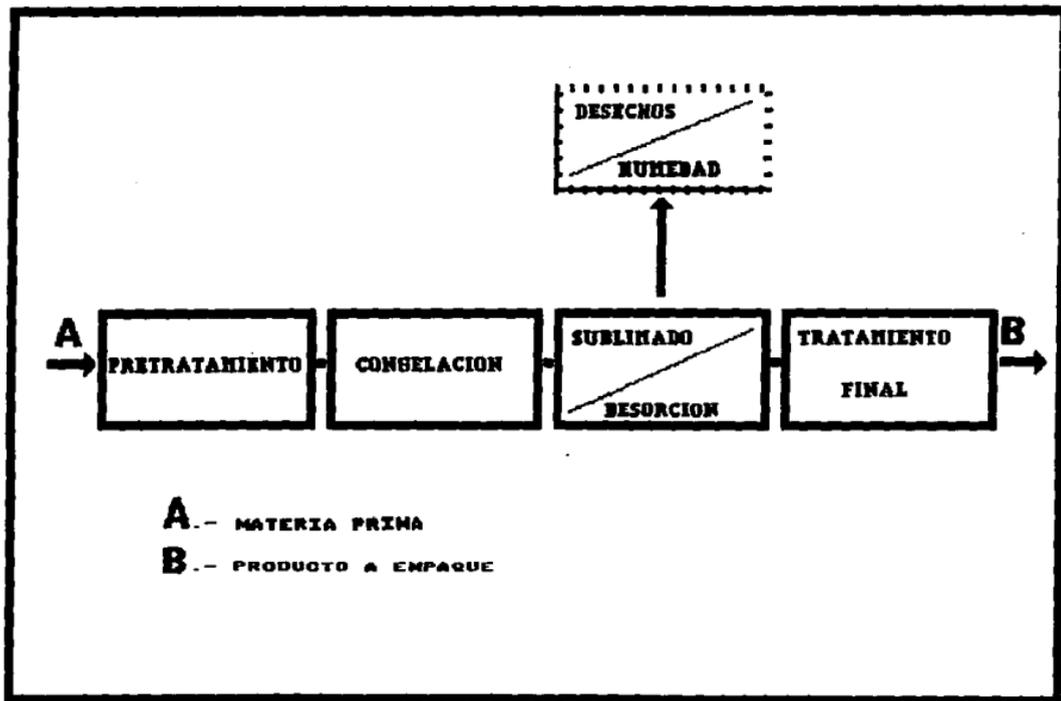
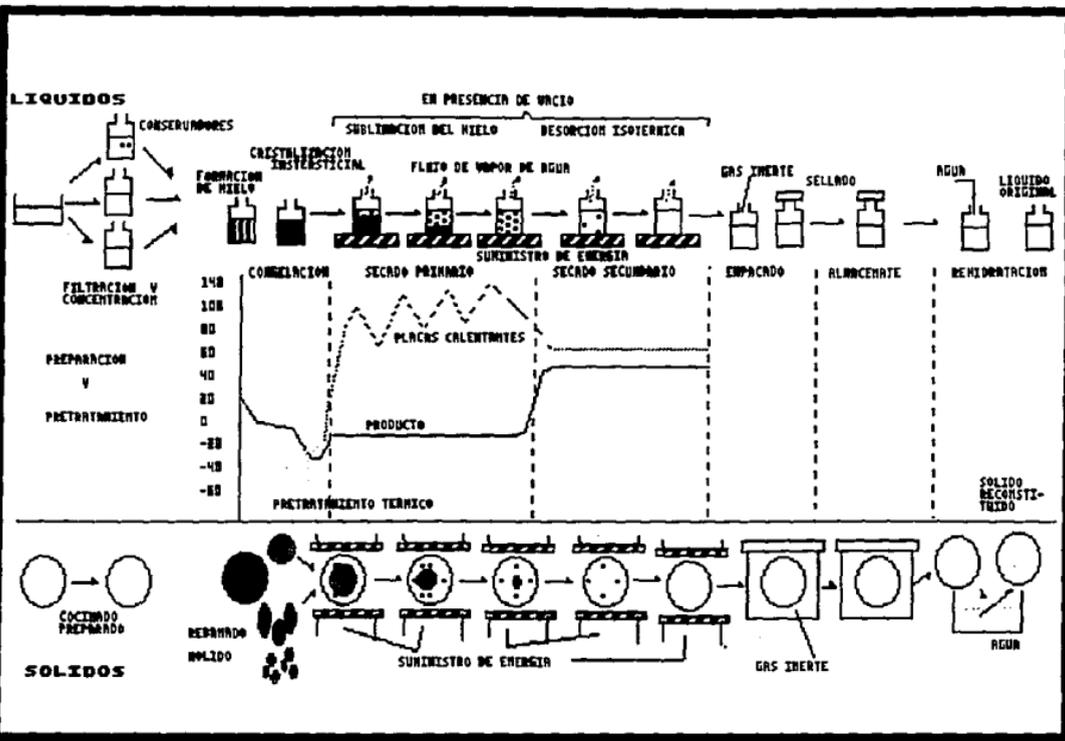


FIGURA 8.- DIAGRAMA GENERAL DE UN PROCESO DE LIOFILIZACION
 Modificada de 106



2.2.1 PREPARACION DEL PRODUCTO.

La justificación del preparamiento ó pretratamiento de un producto en cuestión, se basa en la diversidad de formas, texturas y consistencias que podamos encontrar, ya que el producto no siempre se puede liofilizar en su estado original. El objetivo de cualquier pretratamiento antes de congelar deberá estar sujeto a las siguientes necesidades, teniendo en cuenta en todo momento la congelación y deshidratación posteriores :

a) Operación Adecuada.- El producto tiene que ser pretratado de tal manera que las condiciones de operación de la planta ó equipo sean las más adecuadas.

b) Permeabilidad al agua.- El pretratamiento deberá dejar al producto susceptible al paso del agua tanto en la deshidratación como posteriormente en la rehidratación .

c) Naturaleza del producto final seco.- Es posible pretratarlo de tal manera que el aspecto final sea el mejor (consistencia y estabilidad).

d) Calidad de la materia prima.- El material deberá ser de la mejor calidad, escogiéndolo y preparándolo inmediatamente para poder conservar de la mejor manera posible sus propiedades organolépticas, biológicas y nutricionales; no obstante habrá variaciones y por consiguiente pretratamientos diferentes, dependiendo de las propiedades del producto en cuestión.

e) Protección de microorganismos.- En el caso de la liofilización de tejidos vivos, células, bacterias, virus...etc. se utiliza un pretratamiento para evitar que mueran y mejorar su reconstitución.

f) Prevenir reacciones espontáneas.- Durante el proceso y almacenamiento pueden llevarse a cabo reacciones que descompongan el producto.

g) Protección contra microorganismos patógenos.- Cuando se desea tener condiciones estériles se hace el pretratamiento más adecuado para cada caso en particular.

h) Optimizar costos de producción.- Es importante escoger el pretratamiento adecuado, ya que esto puede significar un ahorro substancial en los costos de producción. Al liofilizar un producto con la mayor rapidez y con calidad superior, se podrán bajar costos y aumentar utilidades

Los diferentes métodos utilizados como pretratamientos podemos clasificarlos en :

- a) Pretratamientos Físicos.
- b) Pretratamientos Químicos.

2.2.1.1 Pretratamientos Físicos:

Este tipo de tratamiento comprende principalmente los siguientes puntos:

1.-Tamaño óptimo de materiales sólidos :

Es esencial contar con una superficie amplia y una distribución uniforme de paquetes homogéneos con espesores reducidos. También se pueden tener formas esféricas pequeñas ó cuñas delgadas.

2.-Tamaño óptimo de materiales líquidos :

Aquí se utilizan viales, ampollitas ó frascos del mismo tamaño y forma. Se usan también charolas llenas de líquido, el cual después se saca y pulveriza para almacenarlo.

3.-Filtración.-

Para productos que no requieran partículas sólidas presentes en el producto final, medicinas, etcétera.

4.-Clarificación.-

Para eliminar la turbidez del producto hidratado, y es el caso de medicamentos y jugos de frutas entre otros.

5.-Preparación de soluciones, extractos de jugos.

6.-Molienda fina.

7.-Descascarado y deshuesado.

8.-Rebanado.-

En todo tipo de carnes el rebanado se hace perpendicular a las fibras musculares para que la liofilización sea lo más eficiente, ya que si el corte fuera paralelo el agua no podría escapar adecuadamente de los cristales formados entre las fibras.

9.-Concentración de soluciones diluídas (criocconcentración).

10.-Precocido.

11.-Esterilización.-

Puede ocuparse calor, ultrafiltración, radiación y gases como el óxido de etileno.

2.2.1.2 Pretratamientos Químicos:

1.-Agregado de aditivos para:

a) Incrementar el contenido de peso seco de una solución, ayudando de esta manera a la producción de una masa homogénea durante la sublimación (excipientes). Se utiliza para sustancias activas que no pueden preconcentrarse y deben distribuirse en cantidades muy pequeñas, como: hormonas, vitaminas y antibióticos.

b) Prevenir colapso.- Materiales inertes tales como: lactosa, glicina, dextrán y albúmina son añadidos antes del secado primario (Ver COLAPSO en 2.2.3.3.7)

c) Protección de microorganismos.- En el congelamiento se utilizan: dextrán, polivinilpirrolidona (PVP), albúmina y dimetilsulfóxido (DMSO). Después del secado: glucosa, sacarosa etc. Para prevenir la formación de grupos carbonilo: glutamato de sodio.

d) Inhibición de reacciones espontáneas.- Un ejemplo es el dióxido de azufre que se utiliza para prevenir el "browning" (Véase BROWNING en 2.2.3.3.8)

2.2.2. CONGELACION.

La congelación es una operación previa y obligatoria en todo proceso de liofilización y su importancia es clave en el mismo :

" En el momento de la etapa de congelación, la transferencia de calor desde la estantería hasta el producto se efectúa por conducción y por convección (si la cámara se encuentra a la presión atmosférica). Las transferencias térmicas son muy importantes para que la congelación se efectúe en buenas condiciones " - 7 -.

Por lo tanto, es siempre necesario un estudio exhaustivo de la congelación del producto a liofilizar. En el transcurso de la liofilización, los cristales de hielo formados serán posteriormente sublimados, dejando en su lugar poros del mismo tamaño y número. Ello repercutirá lógicamente en la velocidad de sublimación y en el aspecto externo del producto seco.

Las principales transformaciones fisicoquímicas que suceden en la congelación pueden resumirse en cinco puntos :

- 1.-Acción del frío sobre los sistemas biológicos (uso de protectores 2.2.1).
- 2.-Formación de cristales de hielo a diferentes velocidades y tamaños (afecta propiedades de membrana,pH,pRedox.....etc.).
- 3.-Al aumentar la concentración de solutos se puede alterar la composición química de algunos organismos.
- 4.-Precipitación de electrolitos.
- 5.-Aumento del volumen al cristalizar (por lo general 10%) . -104-

A continuación podemos ver una gráfica típica del congelamiento de un producto que se va a liofilizar posteriormente, en la cual se llega a la "Temperatura máxima de completa solidificación (Tcs) ":

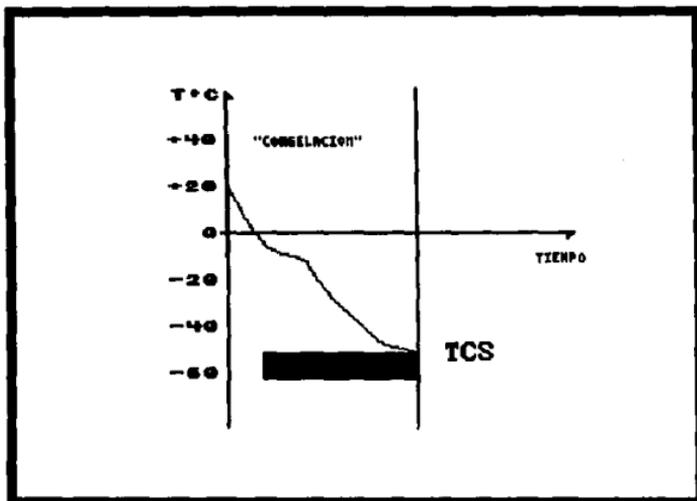


FIGURA 9.- TEMPERATURA MAXIMA DE COMPLETA SOLIDIFICACION (T_{cs})
Tomada de 105

Es necesario hacer incapié que esta temperatura (que debe ser la del punto eutéctico más bajo de la solución) es un factor NECESARIO y SUFICIENTE para poder asegurar la rigidez adecuada del producto y que si por alguna razón se somete a temperaturas más bajas no habrán cambios importantes en su estructura.

Es por ello que la "Tcs" es el primer límite a cuidar en cualquier ciclo de liofilización - 102 - .

Para la mayoría de los productos, la "Tcs" se encuentra entre -40 y -60°C, sin embargo, en algunos casos tales como jugos de frutas y mezclas de vitaminas, pueden alcanzarse los -70°C e inclusive los -80°C. Es por ello que el diseño completo para un equipo de liofilización implica el conocer la naturaleza del producto - 106 - .

2.2.2.1 DEFINICION.

Cuando se enfría un líquido puro y pasa a sólido cristalino en forma definida a una cierta temperatura, se dice que se ha llegado al punto de congelación.

Como se mencionó anteriormente, cuando el producto (líquido o sólido) que se quiere congelar no es puro, forma una mezcla eutéctica, la cual se congela hasta su punto eutéctico más bajo.

2.2.2.2 TIPOS DE AGUA.

Es importante comprender que en el momento de congelar un producto biológico complejo, se tienen, en base a las aportaciones de J.King - 64 - , Rockland - 128 - , Nemitz - 34 - , Kuprianoff - 67 - , y Rey - 106 - , diferentes formas de agua ligada ó enlazada en los productos a liofilizar :

a) Agua libre.- Constituye la mayoría del agua presente en el producto y es la que ejerce la presión total de vapor de agua a una temperatura dada.

b) Agua de cristalización.- Es la que esta incorporada dentro de las estructuras cristalinas sólidas de las moléculas simples tales como el agua de hidratación.

c) Agua de constitución.- Es la que está incorporada dentro de las macromoléculas tales como el ADN de la misma manera que el agua de hidratación está incorporada en las moléculas simples.

2.2.2.3 ACTIVIDAD DEL AGUA

Recuérdese que la definición de actividad dada por Lewis y Randall - 15 - es la siguiente : "Actividad es a una temperatura dada, la relación de la fugacidad f de una sustancia en cierto estado, y la fugacidad f_0 en otro estado, el cual por conveniencia ha sido escogido como un estado estándar".

Pero ¿ Qué es la fugacidad y cómo puede ser medida ? . La fugacidad puede ser considerada como la medida de la tendencia de escape de un gas. Cuando se habla de soluciones acuosas es suficiente considerar a la fugacidad como una presión de vapor corregida de cualquier no idealidad del vapor en cuestión.

De aquí se infieren los siguientes puntos importantes:

- 1.- Como es un concepto termodinámico, se refiere únicamente al equilibrio.
- 2.- La actividad se define a una temperatura fija.
- 3.- Ya que el estado estándar es cuestión de elección, uno debe especificar claramente la misma.

Si la desviación de la idealidad no es muy grande, la fugacidad puede ser sustituida por la presión de vapor p . Esto, afortunadamente, es aplicable para sistemas acuosos, ya que a condiciones NPT (Normales de presión y temperatura) el vapor de agua -15- se aproxima al comportamiento de un gas ideal . Por lo que :

$$f = p \dots\dots\dots(8)$$

Ya que la actividad "a" se define como la relación de las fugacidades, el próximo paso es escoger un estado estándar, siendo comunes dos alternativas:

a) Para sistemas gaseosos se toma el gas ideal con una fugacidad igual a la unidad, por lo tanto:

$$a = f/f^\circ = f/1 = p \dots\dots\dots(9)$$

b) Para sistemas acuosos se escoge el solvente líquido puro como estado estándar, de aquí que :

$$a = f/f^\circ = p/p^\circ \dots\dots\dots(10)$$

Donde p° es la presión de vapor del solvente puro.

En una mezcla ideal que contiene un compuesto A, la fugacidad de A en la mezcla será:

$$f_A = f_A^\circ X_A \dots\dots\dots(11)$$

Donde: X_A = fracción mol del componente A
 f_A° = fugacidad de A puro.

Si el vapor se comporta como gas ideal (ley de Raoult):

$$p_A = p_A^\circ X_A \dots\dots\dots(12)$$

Donde p_A° = presión de vapor de A puro.

Aplicando la definición de actividad, y el estado estándar para soluciones acuosas ideales junto con la ley de Raoult:

$$a = p_A/p_A^\circ = X_A \dots\dots\dots(13)$$

Se puede entonces decir que para una solución ideal, la actividad del solvente puro en el estado estándar estará dada por la fracción mol X del solvente en la mezcla. En una solución no ideal, sin embargo :

$$a = p_A/p_A^\circ = X_A \dots\dots\dots (14)$$

La actividad " a " puede ser considerada como una medida de la concentración efectiva del solvente siempre y cuando se utilice correctamente el estado estándar del mismo. En efecto, corrige la fracción mol para la no idealidad de la misma manera que la fugacidad corrige a la presión de vapor para la no idealidad del mismo. La ley de Raoult, entonces aplica únicamente cuando la solución es ideal.

Considérense ahora las consecuencias de la definición de actividad, y su aplicación a sistemas reales -en este caso para liofilización-. Se utilizará únicamente el estado del solvente puro a menos que se haga notar lo contrario - en este caso agua-, y entonces la actividad puede ser igualada a la humedad relativa de equilibrio (En el siguiente inciso se manejan las ecuaciones) para sistemas acuosos. Se debe tener en mente, sin embargo, que si el estado estándar había sido seleccionado para un gas ideal de fugacidad igual a la unidad, la actividad estaría dada por la presión de vapor de equilibrio. Es por esta razón que uno debe especificar cuidadosamente el estado estándar de referencia escogido.

En la gráfica de la figura 10 podemos observar la variación de la presión de vapor de agua pura con la temperatura, y de la misma manera se muestra la curva para una solución. Se consideran dos maneras de tomar el estado estándar para conocer la actividad. Para la temperatura T_1 la actividad se da por la ecuación 10 y siguientes como $(p/p^\circ)_{T_1}$. Si se quisiera conocer la actividad a una T_2 , entonces se procede como en el caso anterior obteniendo $(p/p^\circ)_{T_2}$. Tanto en un caso como en el otro se tiene un estado estándar a la temperatura T_1 y otro diferente a la temperatura T_2 .

Por lo tanto: " La actividad del agua nos proporciona la tendencia de escape del AGUA DE LA SOLUCION RELATIVA a la tendencia de escape del agua pura a la MISMA TEMPERATURA " -33-

En la liofilización se considera el producto como una solución acuosa, por lo que se deben tomar en cuenta los siguientes puntos:

- 1.-Congelamiento y descenso relativo en la presión de vapor.
- 2.-Actividad en el punto de congelación.
- 3.-Abatimiento del punto de congelación.
- 4.-Cantidad de agua congelada.
- 5.-Cantidad de agua sin congelar.

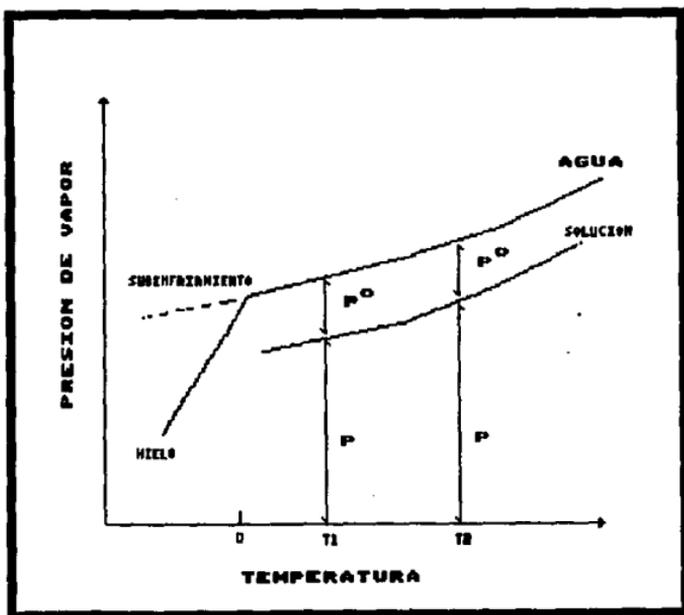


FIGURA 10.- Gráfica de la presión de vapor versus temperatura para agua pura y para una solución cualquiera.
Tomada de referencia 33

2.2.2.3.1 CONGELAMIENTO Y DESCENSO RELATIVO EN LA PRESION DE VAPOR

Por encima del punto eutéctico más bajo, la presión absoluta P y la temperatura T son constantes; por lo tanto en el equilibrio termodinámico:

$$P_H = P_{SOL} \dots\dots\dots(14)$$

Donde: P_H = Presión de vapor del hielo
 P_{SOL} = Presión de vapor de la solución

Aplicando la ley de Raoult en el equilibrio:

$$X_W = P_{SOL} / P_W = \frac{W / M_W}{W / M_W + S / M_B} \dots\dots(15)$$

Donde: W = Masa de agua
 X_W = Fracción mol de agua
 S = Masa de soluto
 M_i = Peso molecular de :
 P_W = Presión de vapor del agua pura

De la ec. (13) obtenemos:

$$a'_W = P'_H / P'_W = \frac{W}{W + S (M_W / M_B)} \dots\dots(16)$$

Donde: a'_W = Actividad del agua en T_0
 P'_i = Presión de vapor de : a T_0
 T_0 = Temperatura absoluta de congelación del agua

Suponiendo que W es el agua susceptible de congelación, y x es la cantidad de hielo, se tendrá:

$$(W - x) = \text{CANTIDAD DE AGUA SIN CONGELAR}$$

por lo tanto, a la temperatura de congelación T_0 se utiliza la ecuación (16) y debajo de ella se usará:

$$a_w = \left[\frac{p_H}{p_w} \right]_T = \frac{(W - x)}{(W - x) + S (M_w / M_B)} \dots\dots\dots(17)$$

Donde a_w = Actividad del agua sin congelar por debajo de T_0

Despejando $S (M_w/M_B)$ de las ecuaciones (16) y (17) e igualándolas se obtiene la fracción másica de agua congelada -99-:

$$\frac{x}{W} = \frac{(1 - a_w / a'_w)}{(1 - a_w)} \dots\dots\dots(18)$$

Se sustituyen las presiones de vapor y se reacomoda la ecuación, obteniendo entonces la fracción de agua sin congelar en función del descenso relativo en la presión de vapor:

$$\frac{(W - x)}{W} = \frac{(p'_w - p'_H) / p'_H}{(p_w - p_H) / p_H} \dots\dots\dots(19)$$

* El $\Delta p' = \Delta p$. Ya que conforme baja la temperatura, la presión de vapor del hielo disminuye (hay más hielo), y la del agua aumenta, con lo que el cociente de la ecuación anterior se hace más grande a medida que se avanza en la congelación y por lo tanto la fracción de agua sin congelar se hace más pequeña.

2.2.2.3.2 ACTIVIDAD EN EL PUNTO DE CONGELACION

La ecuación (16) es aceptable en rangos por debajo de -10°C . El punto de congelación casi siempre se desconoce, y para mejorar la exactitud deben determinarse a_w , a_w' y el punto de congelación termodinámicamente de la siguiente manera:

Considérese la variación de la actividad o de la fracción mol de agua X_w con respecto a una temperatura, (dentro del rango de congelación desde el punto de congelación al punto eutéctico) a una presión $P =$ constante. Basándose en la ley de Vant'Hoff, para valores por debajo del punto de congelación se tiene que :

$$\left(\frac{\partial \ln a_w}{\partial T} \right)_P = \left(\frac{\partial \ln X_w}{\partial T} \right)_P = \frac{\Delta H_f}{R T^2} \dots \dots \dots (20)$$

Donde: ΔH_f = Calor latente molar de fusión del hielo
 R = Constante universal de los gases
 T = Temperatura absoluta

Por lo general, ΔH_f es constante para soluciones diluídas (altos puntos de congelación) . A medida que la solución se vuelve más concentrada, la temperatura del punto de congelación disminuye, y ΔH_f varía con respecto a T ; esta variación puede ser expresada por la ecuación de Kirchkoff:

$$\left(\frac{\partial \Delta H_f}{\partial T} \right)_P = (C_p)_w - (C_p)_H = \Delta C_p \dots \dots \dots (21)$$

Donde: $(C_p)_i$ = Calor específico molar de i a $P =$ Cte

El ΔC_p puede ser considerado constante en rangos pequeños de temperatura. De esta manera, la integración de la ecuación (21) se dará de la manera siguiente :

$$\Delta H_f = \Delta H_o - \Delta C_p (T_o - T) \dots\dots\dots (22)$$

Donde: ΔH_o = Calor latente molar de fusión del agua a T_o

Sustituyendo la ecuación (22) en la (20) e integrando:

$$\int d \ln a_w = \int \frac{\Delta H_o - \Delta C_p(T_o - T)}{R T^2} dT \dots\dots\dots (23)$$

Evaluando la integral, se obtiene (tomando $a_w=1$ en el punto de congelación para evaluar las constantes):

$$\ln a_w = - A + B (1/ T_o) + C \ln T_o$$

Donde:
$$A = \frac{\Delta C_p T_o - \Delta H_o}{R T_o} + \frac{\Delta C_p}{R} \ln T_o$$

$$B = \frac{\Delta C_p T_o - \Delta H_o}{R}$$

$$C = \frac{\Delta C_p}{R}$$

Usando los valores para AGUA-HIELO:

- $\Delta H_o = 601.08 \text{ Joule/mol}$
- $T_o = 273 \text{ }^\circ\text{K}$
- $R = 8.31 \text{ Joule/mol }^\circ\text{K}$
- $(C_p)_w = 75.24 \text{ Joule/mol }^\circ\text{K}$
- $(C_p)_H = 37.62 \text{ Joule/mol }^\circ\text{K}$

y para la temperatura real de congelación T_c , la ecuación quedará:

$$a'_w = e^{(-A + B(1/T_c) + C \ln T_c)}$$

Donde: A = 27.306
 B = 513.848
 C = 10.435

2.2.2.3.3 ABATIMIENTO DEL PUNTO DE CONGELACION

El descenso en el punto de congelación para soluciones diluidas se puede calcular ya sea por medio de la ecuación de Clausius Clapeyron ó con la ecuación (20); integrando X_w de 0 a X_w y T de T_c a T_0 se obtiene:

$$\ln X_w = (\Delta H_0/R) (1/T_0 - 1/T_c) \dots\dots\dots(24)$$

Si se considera que :

$$\ln X_w = - \ln(1 - X_s) \approx X_s \dots\dots\dots(25)$$

Donde: X_s = Fracción mol del soluto

y suponiendo un ΔT muy pequeño se llega a:

$$\Delta T = \frac{K \Omega}{M_s} \dots\dots\dots(26)$$

Donde: $\Omega = S/W$
 $K = M_w (RT_0^2) / \Delta H_0$

Para materiales biológicos, el descenso en el punto de congelación es relativamente muy pequeño (alrededor de 0.5 a 2°C). Para fines prácticos de diseño se podrá considerar como despreciable.

2.2.2.3.4 CANTIDAD DE AGUA CONGELADA

En los materiales biológicos, la cantidad de agua congelada en relación al agua que se puede congelar a cualquier temperatura, resulta de sustituir la ecuación (23) en la ecuación (18):

$$\frac{x}{W} = \frac{1 - \left(a_w / e^{(-A + B(1/T_c) + C \ln T_c)} \right)}{1 - a_w} \dots\dots(27)$$

D O N D E :

$$a_w = e^{(-A + B(1/T) + C \ln T)} \quad \text{para } T < T_c$$

2.2.2.3.5 CANTIDAD DE AGUA SIN CONGELAR

Por lo general, la cantidad de agua sin congelar se determina experimentalmente, sin embargo para materiales biológicos es posible aplicar una corrección para sustancias insolubles, la cual incluye la cantidad de agua no congelable del total de agua contenida.

Esta agua puede ser considerada como enlazada (Ver tipos de agua 2.2.2.2) y sólida, como los insolubles a temperaturas muy bajas, esté o no bien definido el punto eutéctico. Partiendo de la ecuación de Kramers - 64 -, para la fracción mol de agua congelada en presencia de insolubles:

La ecuación anterior puede también reescribirse de la siguiente manera:

$$\Gamma_{INS} = \Gamma_f \left(\frac{1 - X_{wf}}{X_{wf}} + 1 \right) - \Gamma_{SH} (1 - \Gamma_{INS}) \dots (29)$$

Donde: $\Gamma_f = \Gamma_{SH} (1 - \Gamma_{INS}) - \Gamma_S \dots \dots \dots (30)$

Γ_f = Fracción masa de la porción congelada

Considerando la fracción masa de insolubles en el material Γ_{INS} como la fracción masa de la parte sin congelar Γ_{UNF} , (la cual incluye insolubles) entonces se tiene que:

$$\Gamma_{INS} = \Gamma_{UNF}$$

y además:

$$(1 - \Gamma_{UNF}) = \text{Fracción masa de la solución pura.}$$

Si se despeja Γ_{SH} de la ecuación (30) y se sustituye en la ecuación (28), se obtiene :

$$\Gamma_{UNF} = \left(\frac{1 - X_{wf}}{X_{wf}} \right) \Gamma_f - \Gamma_S \dots \dots \dots (31)$$

por lo tanto, la fracción masa de agua sin congelar Γ_{ASC} se calcula con la ecuación:

$$\Gamma_{ASC} = \Gamma_{UNF} - \Gamma_{INS} \dots \dots \dots (32)$$

Además de la ecuación (29), los datos de Γ_{INS} pueden obtenerse con nomogramas como el de Riedel (1950) -96-, y para la ecuación (32), los datos de Γ_{ASC} pueden obtenerse de tablas como la que se muestra en la Tabla 1 :

TABLA 1.- INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA EN LA CANTIDAD DE AGUA CONGELADA PARA ALIMENTOS VARIOS. (Tomada de 104).

" TABLA 1 "
INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA SOBRE LA CANTIDAD DE AGUA CONGELADA PARA VARIOS ALIMENTOS.

ALIMENTO	CONTENIDO TOTAL DE AGUA (%).	PORCENTAJE DE AGUA CONGELADA DEL TOTAL CONGELABLE A DIFERENTES TEMPERATURAS.					AGUA INCONGELABLE
		-5	-10	-15	-20	-30	
CARNE S/GRASA	74	83	93	97	99	100	0.35
MERLUZA	83.5	87	94	97	98	100	0.39
BACALAO	80.5	85	94	97	98	100	0.39
TRUCHA	79	84	94	97	98	100	0.39
HUEVO COMPLETO	74	90	95	98	99	100	0.20
YEMA DE HUEVO	50	89	94	97	98	100	0.40
CLARA DE HUEVO	86.5	93	96	98	99	100	0.40
JUSO DE FRUTA	88	75	87	93	96	100	0.20
PAN BLANCO	46	50	87	97	99	100	0.30
CHICHAROS	70	60	86	92	96	100	0.20-0.30
FRIJOLES	89	84	92	96	98	100	0.20-0.30
ESPINACAS	93	95	97	98	99	100	0.20

Cuando se toma en cuenta la actividad -en este caso en el congelamiento de un producto- es muy importante que se alcance el equilibrio en el sistema, ya que si no es así, la definición de actividad no aplica.

La Figura 12 muestra uno de los aspectos de la condición de equilibrio para agua pura y tres diferentes soluciones. Después del congelamiento puede verse que todos estos sistemas tienen la misma presión de vapor de equilibrio (Línea de Hielo) y por lo tanto tendrán la misma actividad de agua (Aquí p es la presión de vapor del agua subenfriada- línea punteada).

Para fines prácticos, se puede afirmar que en el equilibrio, todos los alimentos congelados deberán tener la misma presión de vapor de agua y por lo tanto la misma actividad, si están almacenados a la misma temperatura.

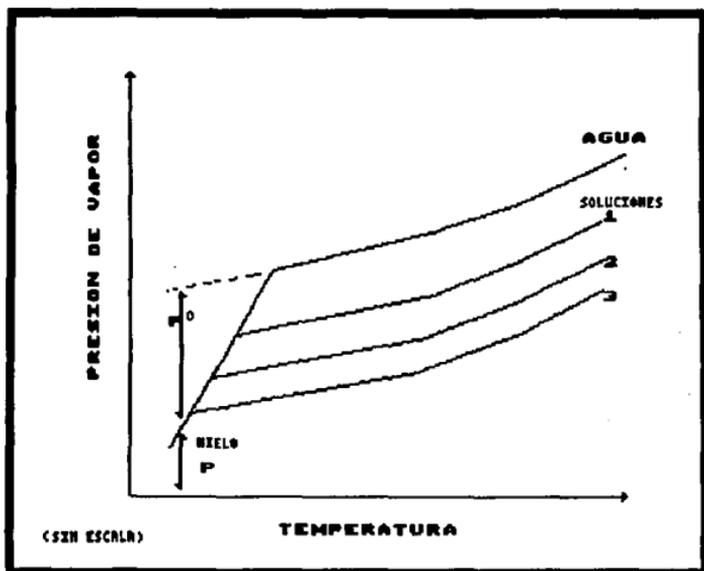


FIGURA 12.- EFECTO DE LA CONGELACION EN LA PRESION DE VAPOR.
(Tomada de 15)

2.2.2.4 CRISTALIZACION

2.2.2.4.1 DEFINICION

La cristalización es el fenómeno por el cual una sustancia, dentro de sus características específicas tiene la tendencia a formar entidades organizadas crecientes llamadas cristales.

Asimismo, un cristal es la forma más altamente organizada de la materia sin vida. Los átomos o iones que la forman, se encuentran acomodados dentro de estructuras tales, que las distancias interatómicas y los ángulos entre las caras son constantes (para cada tipo de producto).-125-

El agua pura cristaliza normalmente en el sistema hexagonal, como se muestra en la Figura 13 :

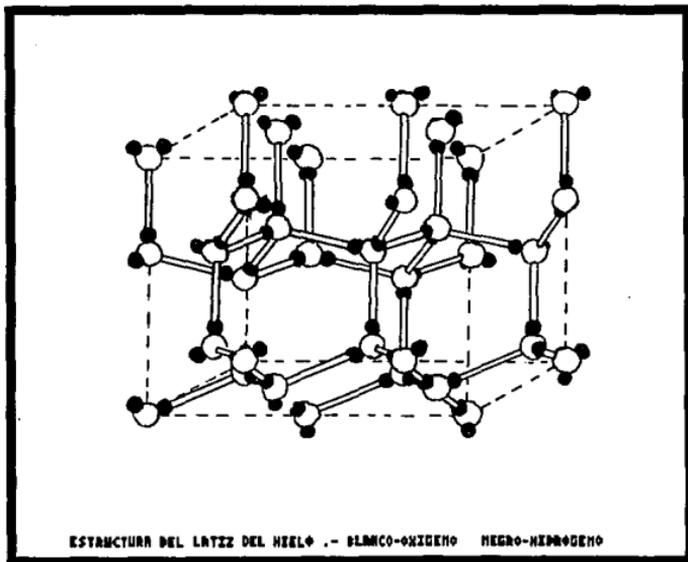


FIGURA 13.- ESTRUCTURA DEL LATIZ EN HIELO (Blanco-O₂, Negro-H₂)-31-

Sin embargo, al variar la presión y temperatura se tiene un diagrama de fases (Figura 14) que presenta 10 estructuras cristalinas (polimorfos del hielo), y según investigaciones de Fediakin -32- existe un polimorfo extraño (agua anómala) cuya fase sólida es vítrea y que no está incluido en el presente diagrama :

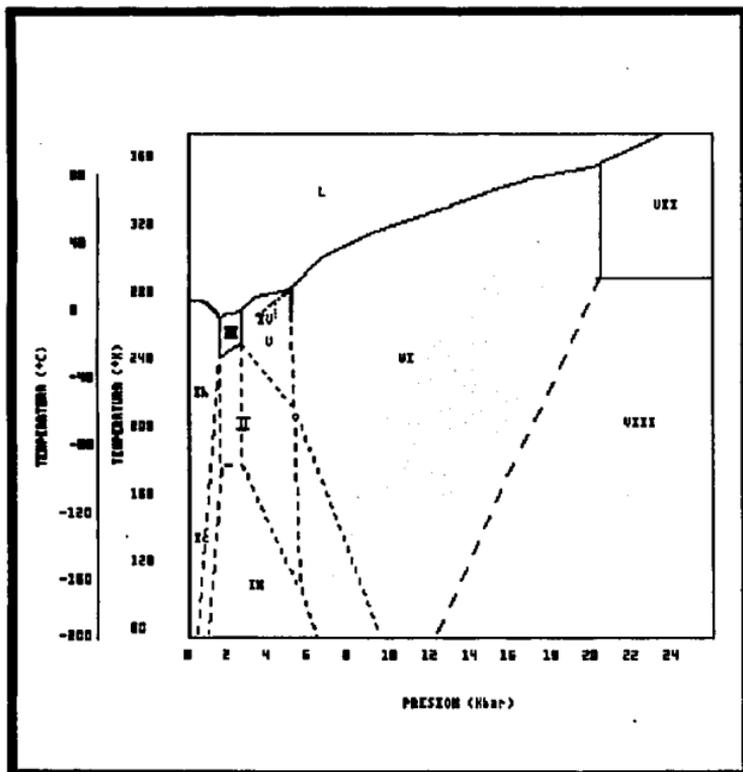


FIGURA 14.- DIAGRAMA DE LAS ESTRUCTURAS CRISTALINAS DEL AGUA
(Tomada de 32)

Los nombres de cada una de las formas cristalinas del agua congelada se indican en la Tabla 2 :

TABLA 2.- POLIMORFOS DEL HIELO PARA LA FIGURA 14. (Tomada de 32) :

TIPO	DENSIDAD (g /cm ³)	FORMA	PROTONES
Ih	0.92	HEXAGONAL	DESORDENADOS
Ic	0.92	CUBICA	DESORDENADOS
II	0.17	ROMBICA	ORDENADOS
III	1.14	TETRAGONAL	DESORDENADOS
IV	1.20	----	..
V	1.23	MONOCLINICO	..
VI	1.31	TETRAGONAL	..
VII	1.50	CUBICA	..
VIII	1.50	CUBICA	ORDENADOS
IX	1.14	TETRAGONAL	ORDENADOS

2.2.2.4.2 PASOS EN LA CRISTALIZACION.

El desarrollo de una cristalización se lleva a cabo en dos pasos principales:

- I) Nucleación.
- II) Crecimiento.

I.- NUCLEACION.

La nucleación consiste en la aparición de semillas cristalinas -49-. Este paso es necesario para iniciar el proceso de congelación. Dependiendo de las condiciones del sistema, existen dos tipos principales de nucleación:

- A).- Nucleación homogénea.- Es la que sucede cuando existen semillas cristalinas formadas de hielo.

- B).- Nucleación heterogénea.- Es la que sucede cuando existen semillas cristalinas formadas por sustancias extrañas (partículas sólidas insolubles en agua) que actúan como formadoras de hielo.

En la práctica se tienen curvas que nos muestran el umbral de temperaturas de una nucleación determinada y parámetros de energía de superficie -32-.

II.- CRECIMIENTO.

El crecimiento consiste en el aumento de tamaño de las semillas cristalinas y está relacionado con las dislocaciones que sufre el latiz del hielo; éstas dislocaciones sobresalen de la superficie del cristal permitiendo el crecimiento paulatino del mismo. Este paso depende principalmente de dos factores:

A).- Suministro constante de moléculas de agua de la fase líquida:

Por lo general es abundante, y debe de tenerse en cuenta que está relacionado con la viscosidad; además se impide al bajar la temperatura

B).- Remoción del calor latente libre.

Puede ser removido por cualquiera de las dos maneras siguientes ó combinadas:

- 1).- **A TRAVÉS DE LA FASE LIQUIDA SUBENFRIADA**, bajo un gradiente de temperatura dirigido hacia el frente de congelación, como lo indica la Figura 15 inciso (a).

En la remoción se pueden desarrollar dos tipos de crecimiento:

- 1.- **Crecimiento Libre**.- El crecimiento libre de núcleos cristalinos en agua nos marca una tendencia de desarrollo, gobernada por la anisotropía de las velocidades de crecimiento en diferentes direcciones cristalográficas. Por ejemplo, si una molécula de agua se une a la faceta de un prisma, resulta una mayor ganancia de energía libre que si ocupara una cara basal del mismo, de ahí que el crecimiento radial es el que domina.

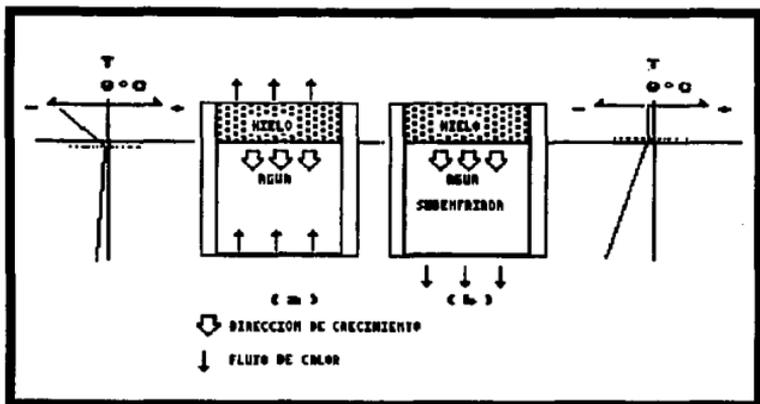


FIGURA 15.- CRECIMIENTO DEL HIELO Y REMOCION DEL CALOR LATENTE
 (a) Transferencia de calor a través del hielo enfriado que crece en agua templada.
 (b) Transferencia de calor a través del agua en donde el hielo templado crece en agua subenfriada.
 (Tomada de 5).

Otros factores que influyen la tendencia de crecimiento son la temperatura y la velocidad de subenfriamiento, como puede verse en la Figura 16 :

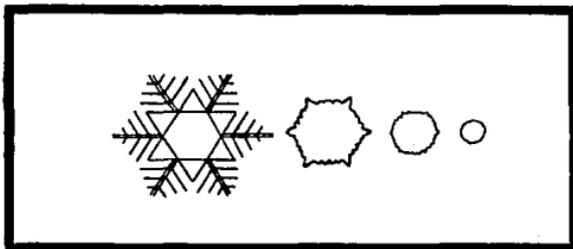


FIGURA 16.- CRECIMIENTO LIBRE DE CRISTALES DE HIELO EN AGUA
 El subenfriamiento se incrementa de izquierda a derecha. (Tomada de 31).

Refiriéndose a la Figura 16, los gérmenes cristalinos son de forma redonda cuando se ven al microscopio, y cuando aumenta la velocidad de subenfriamiento, se vuelve dominante el crecimiento del cristal en ejes determinados, tomando apariencia hexagonal; un subenfriamiento más fuerte produce un mejoramiento del intercambio de calor en las protuberancias de las esquinas del cristal, formándose brazos dendríticos.

2.- Crecimiento Policristalino. - Depende principalmente del número de semillas cristalinas activadas y por ende del tipo de subenfriamiento. Entre mas rápido sea el subenfriamiento habrá mas semillas activadas antes de completar la solidificación y los cristales serán pequeños. Con velocidades extremadamente altas de enfriamiento a temperaturas muy bajas, los cristales tienen un latiz imperfecto y están sujetos a tensiones locales; estos defectos son centros de una RECRISTALIZACION subsecuente, caracterizada por crecimientos selectivos basados en la velocidad anisotrópica de crecimiento.

Cuando sucede una recristalización interna, el tamaño de los cristales será mayor al disminuir la temperatura. En la liofilización, debe tenerse un control adecuado del descenso de la temperatura, debido a fenómenos que pueden arruinar el producto. Se nombrarán los más importantes, y en algunos se dará mención a los pasos que hay que seguir para evitarlos :

1.- Vitrificación.-

Polimorfo extraño del agua el cual es particularmente inestable y tiene un estado amorfo -10,49,83-. Se presenta principalmente cuando la temperatura desciende muy rápido, y en productos con un alto contenido de azúcar (jugos de frutas) ó mezclas de vitaminas del grupo B. Cuando se tienen productos de este tipo, Rey -106- propone un tratamiento térmico cuyos pasos son :

- 1.- Enfriar el material a una temperatura T_1 muy baja (aproximadamente -80°C) para inducir el estado vítreo.
- 2.- Recalentar lentamente a una temperatura T_2 (aproximadamente de -20°C), de tal manera que se suceda la transformación vítreo y la subsecuente desvitrificación.

Los cuerpos vítreos se volverán altamente inestables, provocándose la cristalización.

3.- Finalmente la sustancia se reenfria a la temperatura máxima de completa solidificación (T_{cs})

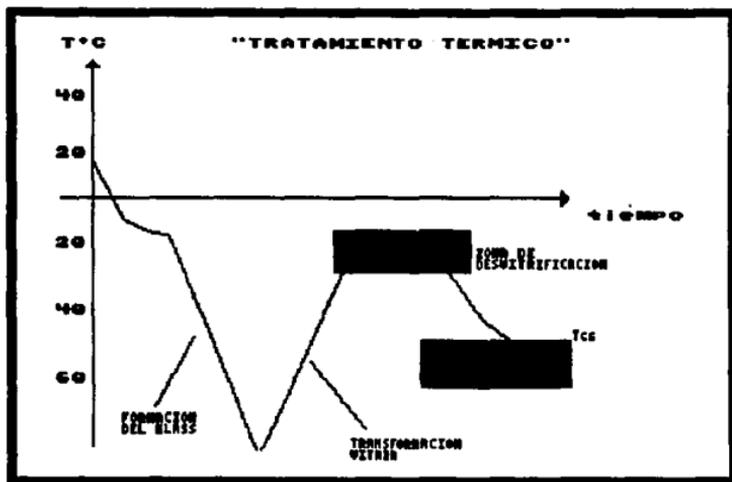


FIGURA 17.- GRAFICA DEL TRATAMIENTO TERMICO PARA VITRIFICACION.
(Tomada de 106)

2.- Subfusión.-

Fenómeno por el cual el agua permanece líquida aún por debajo de su punto de congelación -4° . Se produce cuando el descenso de la temperatura es muy lento y la libertad de las moléculas en la solución se encuentra bloqueada. Por ser un estado muy inestable puede haber cristalizaciones espontáneas provocadas por:

- + Choque mecánico
- + Choque Térmico.
- + Aparición de una semilla cristalina

2).- A TRAVES DE LA FASE SOLIDA, bajo un gradiente de temperatura en el hielo:

Es evidente que en este caso la velocidad de enfriamiento disminuye uniformemente si la temperatura en la superficie del hielo se mantiene constante. Además, como se ve en la Fig. 13(b), la transferencia de calor se efectúa a través del agua subenfriada

2.2.2.4.3 CONSIDERACIONES IMPORTANTES.

La congelación es un paso básico en cualquier proceso de liofilización, es por ello que deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones prácticas relacionadas con la cristalización:

I.- En el caso de la liofilización se tiene una formación de cristales a partir de una nucleación heterogénea, y un crecimiento hasta llegar al punto eutéctico más bajo. Es mucho más fácil liofilizar un producto cuyos cristales hayan crecido de arriba hacia abajo que de abajo hacia arriba.

II.- El congelamiento en sistemas capilares es muy complejo, y puede presentarse un efecto de expansión tal que la presión destruya el capilar. La capa de agua en contacto con las paredes del poro tiene una estructura ordenada y una presión de vapor reducida.

III.-A lo largo de la cristalización y a medida que la temperatura desciende la concentración tiende a aumentar, formándose una solución hipertónica -49- que puede dañar el producto. Se aconseja pasar éste estado crítico lo más rápidamente posible.

IV.- En el caso de soluciones simples no se produce la subfusión, la velocidad de cristalización es mas lenta a medida que disminuye la temperatura, los cristales son grandes y en disposición irregular.

2.2.2.5 TIPOS DE CONGELACION

Los tipos de congelación pueden clasificarse de la siguiente manera:

TIPOS DE CONGELACION	}	A) POR SU VELOCIDAD	{	I- RAPIDA
				II- LENTA
		B) POR SU SITIO	{	I- CONGELADOR
				II- CAMARA DE SECADO
		C) POR SU MOVIMIENTO	{	I- MOVIL
				II- ESTATICA

Para fines de diseño, es importante tener en cuenta que ésta clasificación es dinámica; o sea que todos los tipos de congelación interactúan entre sí para dar combinaciones a escoger. Por ejemplo:

" El diseñador puede tener la siguiente combinación:

CONGELADOR - RAPIDO - MOVIL

Esto significa que para congelar el producto se dispondrá de una cámara de congelación independiente y adyacente al liofilizador que baje la temperatura del producto rápidamente, y cuente además con un dispositivo mecánico de agitación."

La manipulación del producto independientemente del tipo de congelación a utilizar será por lo general :

A) EN VIALES, AMPOLLETAS O FRASCOS.- Para muestras pequeñas.

B) EN BANDEJAS.- Para productos a granel (sólidos o líquidos).

2.2.2.5.1 CONGELACION EN BASE A SU VELOCIDAD

Puede considerarse que una congelación es rápida cuando disminuye la temperatura del producto hasta -40°C en menos de una hora $-49-$.

Analizando los dos sistemas de congelación rápida y lenta, se pueden estudiar los fenómenos de la cristalización, y así poder deducir cuál será el método preferible en cada caso. Para tener una idea más clara de lo que sucede en cada uno, se utilizan gráficas como la de la Figura 18 para el registro y operación en una congelación RAPIDA y la Figura 19 en el caso de una congelación LENTA:

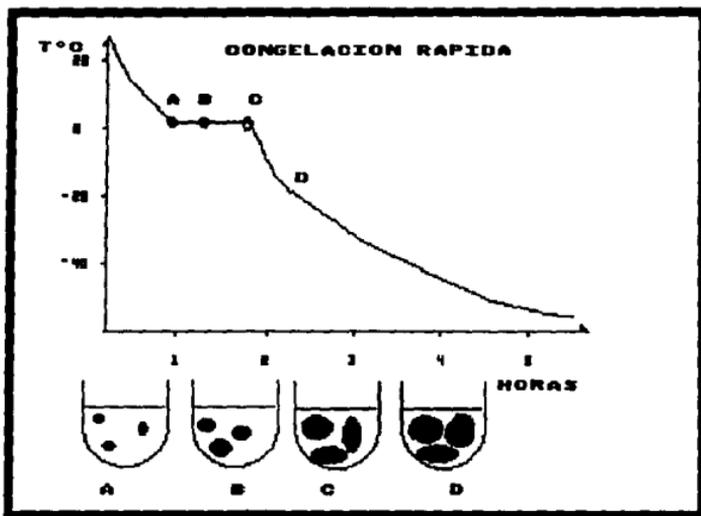


FIGURA 18.- GRAFICA DE COMPORTAMIENTO EN UNA CONGELACION RAPIDA
(Modificada de 49)

Los incisos indican lo siguiente :

- A) La temperatura de un producto que contiene de 80 a 90% de agua disminuye a 0°C en un breve lapso, presentándose la formación de los núcleos cristalinos (Nucleación).

B) La cristalización del agua es prácticamente total, ya que en este punto la temperatura tiende a estabilizarse, mientras que los cristales de hielo aumentan en número y tamaño hasta alcanzar el 80-90% del volumen inicial.

C) A partir de este momento, la temperatura de la muestra desciende hasta alcanzar la solidificación total (Punto eutéctico más bajo). El producto congelado presentará un aspecto sólido y con una estructura cristalina fácil de observar a simple vista.

D) Con el fin de garantizar la estabilidad de la cristalización, es conveniente descender la temperatura unos grados más, manteniendo la congelación por varias horas.

El tiempo de congelación para un producto a liofilizar, se determina en base a los siguientes parámetros:

a) Cantidad.

b) Naturaleza.

c) Concentración.- A medida que la concentración de soluto es más alta, serán mas pequeños:

+ Los cristales

+ La difusividad del vapor de agua

+ La velocidad de sublimación

+ La permeabilidad del producto seco

y esto puede provocar una fusión parcial ó total del producto.

d) Acondicionamiento.- (Ver preparación 2.2.1).

e) Temperatura de alcance del equipo.

f) Método de transferencia de calor utilizado.

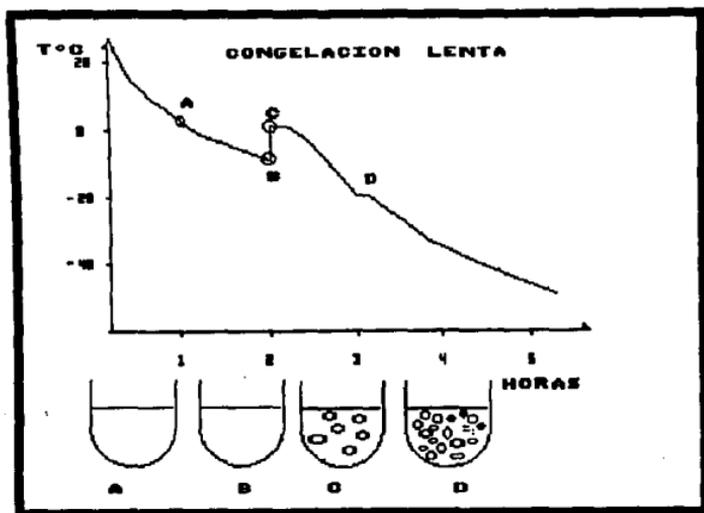


FIGURA 19.- GRAFICA DE COMPORTAMIENTO EN UNA CONGELACION LENTA
(Modificada de 49)

- A) En este primer paso se presenta el ya mencionado fenómeno de la subenfriamiento; el agua de constitución del producto presenta un subenfriamiento, y es por ello que no existe la fase de estabilización a los 0°C que ocurre en la Figura 18.
- B) Alcanzada la temperatura de eutexia de la solución, se produce una nucleación instantánea que se transmite a toda la masa en fracciones de segundo. Esto provoca la formación de un gran número de cristales pequeños de hielo, y al estar uniformemente repartidos, dan al producto un aspecto amorfo. Dado que el fenómeno de la congelación es endotérmico, se produce un calentamiento instantáneo del producto, que provoca un aumento sensible de su temperatura.
- C) A partir de este punto, la temperatura descenderá hasta la solidificación total. El producto congelado presenta un aspecto amorfo fácil de observar.

D) Al igual que en la Figura 18, es conveniente prolongar la congelación por varias horas para asegurar la completa estabilidad de la muestra.

Para fines prácticos, se presentan en la Tabla 3 las variables más importantes que afectan la velocidad de congelación en un producto a liofilizar.

Es importante recordar que : el qué tan bajos ó altos sean los valores dependerá de las propiedades específicas del equipo, de cada producto y de la forma de preparación del mismo. En la Figura 20 se muestra la relación del tamaño de cristal (que al sublimarse dejará un poro) con la velocidad de congelación :

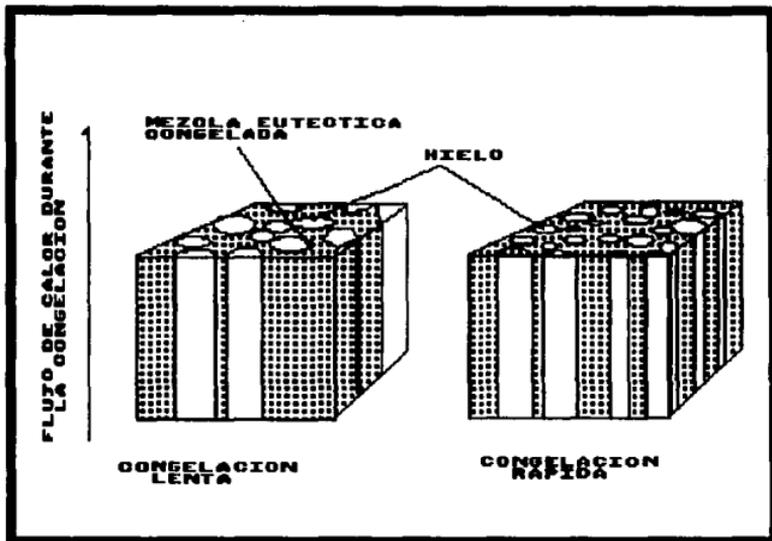


FIGURA 20.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE LA RELACION CRISTAL-PORO EN FUNCION DE LA VELOCIDAD DE CONGELACION
(Tomado de 34)

TABLA 3.- VARIABLES QUE DEPENDEN DE LA VELOCIDAD DE CONGELACION

VARIABLES	CONGELACION RAPIDA	CONGELACION LENTA
CALIDAD FINAL	MUY ALTA	BAJA
PROPIEDADES LIOFILICAS	SE CONSERVAN	SE DETERIORAN
VELOC.HIDRATAACION	BAJA	ALTA
CICLO DE SECADO	LARGO	CORTO
COSTO	ALTO	REGULAR
DESNATURALIZACION DE PROTEINAS	BAJA	ALTA
PROBABILIDAD DE FORMACION DE SOL. HIPERTONICAS	BAJA	ALTA
DAÑO ESTRUCTURA	PEQUEÑO	GRANDE
CANTIDAD CRISTALES	NUMEROSOS	POCOS
DISTRIBUCION	HOMOGENEA	HETEROGENEA
TAMAÑO CRISTAL	PEQUEÑO	GRANDE
DIAMETRO PORO	PEQUEÑO	GRANDE
RECORRIDO LIBRE MEDIO	SE REDUCE	AUMENTA
PERMEABILIDAD	MENOR	MAYOR
EFICIENCIA EN LA TRANSFERENCIA MASA	BAJA	ALTA
VELOC.SUBLIMACION	BAJA	ALTA
CONDUCCION DE CALOR AL FRENTE DE SUBLIMACION	ALTO	BAJO
PROBABILIDAD DE SUBFUSION	MUY BAJA	ALTA
LUMINISCENCIA	MAYOR	MENOR
PERDIDA COLOR	ALTA	BAJA
PRODUCTO SIMPLE	NO RECOMENDABLE	RECOMENDABLE
PRODUCTO COMPLEJO	RECOMENDABLE	NO RECOMENDABLE

2.2.2.5.2 CONGELACION EN BASE A SU SITIO

El diseñador tiene dos opciones dentro de esta clasificación:

I.-En la cámara de liofilización.-

En este caso debe tenerse la seguridad de poder alcanzar una temperatura de -60°C en las placas. En el siguiente cuadro se muestran algunas de sus ventajas y desventajas:

VENTAJAS

AUSENCIA DE FUSION PARCIAL
DEL PRODUCTO

BAJA PROBABILIDAD DE CONTA-
MINACION DEL PRODUCTO

NO HAY MANEJO DE BANDEJAS
A BAJAS TEMPERATURAS

DESVENTAJAS

LA CONGELACION DEPENDE DE LA
CAMARA DE LIOFILIZACION

MEJOR RENDIMIENTO DEL EQUIPO
DE LIOFILIZACION

PROBLEMAS EN EL CONTROL Y LA
ORGANIZACION DEL PROCESO

II.-En un congelador independiente.-

En este caso, la densidad de carga debe ser la misma que la de la cámara de liofilización. A continuación tenemos sus ventajas y desventajas

VENTAJAS

OPERACION INDEPENDIENTE A
LA CAMARA DE LIOFILIZACION

MAYOR RENDIMIENTO DEL LIOF.
SI SU CONDENSADOR LO PERMITE

FACILITA EL TRABAJO DENTRO
DE LA PLANTA YA QUE SE OPTI-
MIZA EL PROCESO

DESVENTAJAS

ALTA PROBABILIDAD DE FUSION
PARCIAL EN EL TRASLADO

PELIGRO DE CONTAMINACION EN
EL TRASLADO

PROBLEMAS AL MANEJAR LAS CHA-
ROLAS A BAJAS TEMPERATURAS

2.2.2.5.3 CONGELACION EN BASE A SU MOVIMIENTO

I.- Congelación móvil.-

Consiste en rotar, agitar, vibrar etc. el producto a liofilizar mientras se le somete a bajas temperaturas, para lograr principalmente dos objetivos :

- a) Espesores delgados con superficies de producto grandes.
- b) Evitar la formación de una capa superficial concentrada, la cual retrasa la velocidad de sublimación al funcionar como un tapón de materia seca.

Las diferentes técnicas para lograr este efecto -105,49,106- pueden ser:

- 1.-Inmersión en baños fríos de alcohol (etilenglicol).
- 2.-Circulación de aire helado.
- 3.-Aspersión de alcohol frío dirigido a las paredes del recipiente.
- 4.-Intercambiador de calor de superficie rugosa que inyecta un gas para espumar y semicongelar el producto por debajo de 0°C para después pasar al congelador estático -95- .

La única desventaja en el uso de alcoholes es la forma de eliminar los residuos de los mismos.

En este tipo de congelación, se debe contar con un motor eléctrico de velocidad variable (por lo general de 100-750 rpm) -49-, que produzca la acción mecánica deseada.

2.2.2.6 RECOMENDACIONES PARA ASEGURAR LA CONGELACION OPTIMA

Para asegurar que el procedimiento de congelación utilizado es el óptimo, es recomendable tener en cuenta varios puntos importantes.

Este tipo de reglas prácticas son en la mayoría de los casos la gran diferencia en cuanto a calidad de liofilizado se refiere, y se recopilan aquí a manera de herramientas para optimizar la congelación :

- I- Descongelar algunas muestras de producto y verificar que no exista cambio en las propiedades originales.

- II- Analizar los espesores del producto verificando que se realice un congelamiento homogéneo y regular.

- III- Considerar el uso de un buen sistema de control para el proceso.

- IV- No olvidar que para cada producto existe un procedimiento específico de congelación. Este por lo general se determina experimentalmente por ensayo y error, así que el extrapolar los comportamientos de un producto con otro no es correcto ni recomendable.

2.2.3 SECADO PRIMARIO

2.2.3.1 INTRODUCCION

Las dos etapas sucesivas en el proceso de Liofilización son, en primer lugar el secado primario o sublimación, que consiste en eliminar el agua intersticial congelada en el producto; ésta tendrá lugar al introducir el mismo (ya preparado y congelado) en una cámara hermética al vacío. En seguida interviene el secado secundario que corresponde a la desorción de las moléculas de agua fijadas en la superficie de la materia seca.

Se puede observar el desempeño del secado primario y del secundario en las llamadas "CURVAS DE LIOFILIZACION", las cuales varían según la naturaleza del producto y por lo general se obtienen de manera experimental. No obstante, todas presentan tendencias específicas muy parecidas, como puede verse en la Figura 21 :

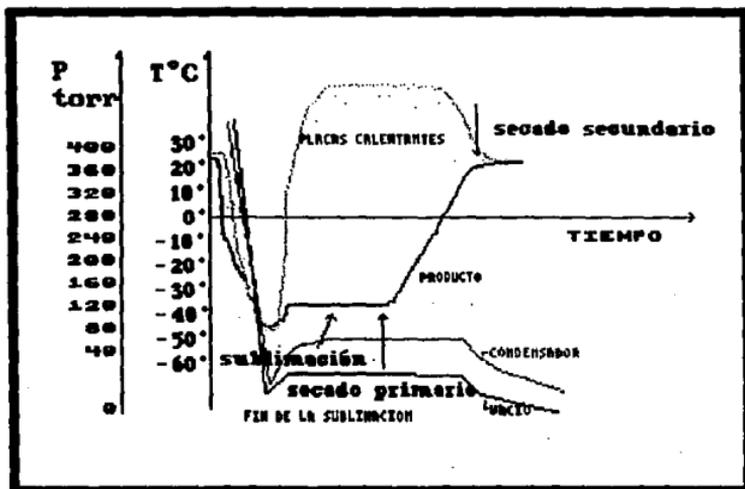


FIGURA 21.- CURVA OPERATIVA TÍPICA DE UN PROCESO DE LIOFILIZACION
(Tomada de 129)

La curva de liofilización en un producto corresponde a un esquema fundamental característico que no varía según las diferentes liofilizaciones más que por detalles secundarios. Su utilidad está basada en:.. "la representación gráfica del conjunto de fenómenos que ocurren en el interior del liofilizador, reflejando los cambios físicos que sufre el producto y las modificaciones de los diversos parámetros, que pueden ser regulados por el operador"-49-

Las variables escogidas para determinar este tipo de curvas son la presión y la temperatura en función del tiempo, (no obstante pueden complementarse con variables tales como : % de agua, peso del producto, etc.) y es por ello que el desempeño de un equipo de liofilización tendrá generalmente las siguientes gráficas:

- 1.-Presión de la cámara vs. tiempo.
- 2.-Temperatura de las placas calefactoras vs. tiempo.
- 3.-Temperatura del producto vs. tiempo.
- 4.-Temperatura de la superficie del condensador (si se cuenta con el mismo) vs. tiempo.

Estos parámetros deberán medirse con equipo especializado según sea el caso (ver sección 4.3.1.3) durante todo el proceso, para obtener así curvas confiables y un buen control del mismo.

Si bien, estos tres parámetros (temperatura, presión y tiempo) pueden ser modificados independientemente, se encuentran tan íntimamente relacionados entre ellos, que no es posible modificar uno sin afectar los otros y por ello deben ser considerados en todo momento de una forma conjunta para el análisis de sus efectos.

Las 2 razones más importantes por las cuales es importante el secado primario son:

1.- La cantidad de agua eliminada en el secado primario por transferencia de masa bajo forma de vapor es la más importante representando el 90% y en algunos casos hasta el 99% -14- de la cantidad de agua presente en el producto -7- .

II.-Es en este momento cuando el consumo de calor por sublimación es el más importante (debido a que es una reacción endotérmica).

La energía aportada por el calentamiento es enteramente consumida por la sublimación del hielo y se llega a un estado de equilibrio. Si se hace variar ligeramente la cantidad de calor aportada, la velocidad de sublimación del hielo va a modificarse en un nuevo estado de equilibrio; de ahí que la regulación del aporte térmico deberá evitar los siguientes inconvenientes :

- a) El aumento desmedido de la cinética de sublimación.
- b) La fusión localizada del producto.
- c) El fenómeno de quemado (Browning) de la superficie del producto seco por un exceso de calentamiento.

Más adelante se explicarán este tipo de fenómenos, (Véase 2.2.3.3.) en los cuales la temperatura del producto es la variable más importante a monitorear, como en la Figura 22 donde se ve un claro ejemplo de lo que representa la curva de temperatura (y en un segundo lugar aunque no menos importante la presión) del producto vs. tiempo.

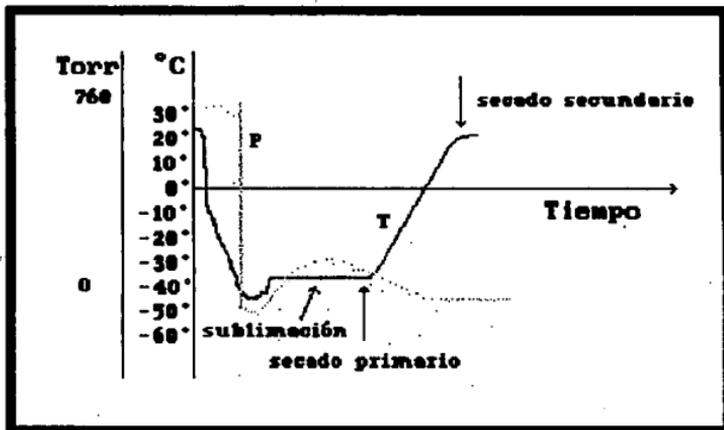


FIGURA 22.- GRAFICA DE TEMPERATURA Y PRESION VERSUS TIEMPO PARA UN SECADO PRIMARIO EN GENERAL. (Tomada de 111)

Como se puede observar en las Figuras 21 y 22, la curva de temperatura del producto en el secado primario presenta lo más a menudo el aspecto de una meseta. Esquemáticamente, si se conoce la cantidad de hielo a eliminar en un producto a liofilizar, el tiempo empleado para llevar a cabo el secado primario es función del área bajo la curva de temperatura del mismo -7-. Entre más larga sea la meseta, será necesario más tiempo y por lo tanto la velocidad de criodesecación será lo más grande posible, para poder conservar la calidad del producto final.

La gráfica de la Figura 22 es bastante teórica, ya que no toma en cuenta el aumento del espesor de materia seca que el vapor de agua tendrá que atravesar para dejar el producto. Si éste es muy poroso, la difusión del vapor será buena (cualquiera que sea el grosor de materia seca) y la velocidad de sublimación se mantendrá constante; es entonces cuando la curva presentará una meseta parecida a la teórica. Si por el contrario, la porosidad del producto es mala, la evacuación del vapor de agua se verá entorpecida debido a la existencia de una supresión local al nivel del frente de sublimación (interfase hielo-producto seco) -122- ; el mal paso del vapor puede entorpecer los intercambios térmicos entre la superficie calefactora y el frente de sublimación, lo que hace más lento el rendimiento del secado primario.

La curva de temperatura del producto en proceso de liofilización va a aumentar progresivamente a medida que el frente de sublimación ó interfase de sublimación, retrocede en el interior del mismo. La Figura 23 ilustra la afirmación anterior.

Esta curva se hace en realidad de la integración de una sucesión de nuevas mesetas de temperatura que se crean cada vez que el espesor de la materia seca se acrecenta.

2.2.3.2 FLUJO DE FLUIDOS

Se considera el flujo de fluidos en el secado primario ya que es la etapa en la que se remueve la mayor cantidad de agua, pero no por ello debe dejarse de tomarse en cuenta el secado secundario; por lo tanto aplica tanto a uno como a otro.

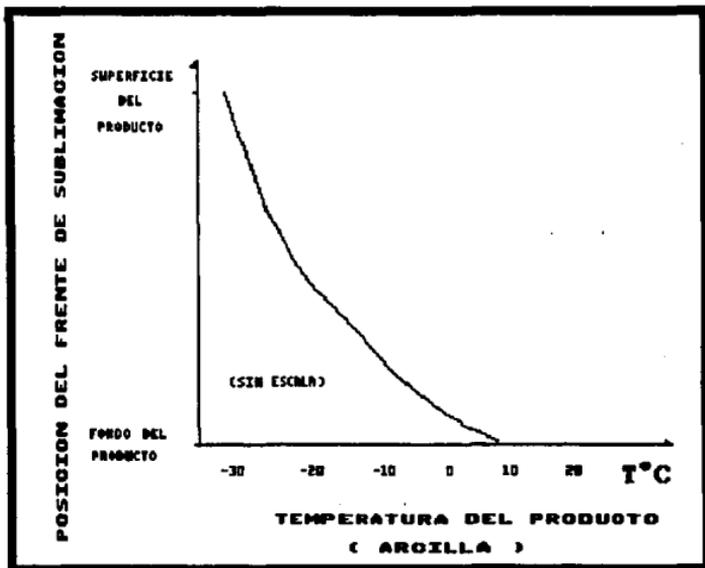


FIGURA 23.- GRAFICA QUE MUESTRA LA TEMPERATURA DE ARCILLA VERSUS DISTANCIA DEL FRENTE DE SUBLIMACION.
(Tomada de 5)

Los fluidos que se manejan comúnmente en un liofilizador, a presión reducida son:

- 1.-Vapor de agua (ó del disolvente utilizado)
- 2.-Aire ó gases inertes

2.2.3.2.1 FLUJOS A PROVOCAR EN UN LIOFILIZADOR

En un equipo ordinario de liofilización deben provocarse los siguientes flujos de fluidos:

1.-Flujo de aire.-

Para evacuar la cámara de liofilización y obtener así una presión reducida, se utiliza por lo general una bomba de vacío o eyector de vapor (Ver sección 4.1.1.).

2.-Flujo de vapor de agua.-

Este flujo es provocado por la llamada "FUERZA DIRECTORA" (DRIVING FORCE). Este término es muy usado en la literatura referente a liofilización -83,14,106- y no es otra cosa más que el AP (Diferencia de presión); depende de la diferencia de presiones de vapor de agua entre el frente de sublimación del producto y la cámara de remoción con que se cuenta (Ver sección 2.2.3.2.2).

3.-Flujo de gases inertes ó aire tratado.-

En algunos casos es posible aumentar la presión en el interior de la cámara por inyección controlada de aire ó gas inerte estériles, sin perjudicar la estructura final del producto. Esto provoca un aceleramiento sustancial de la velocidad de sublimación, a la vez que permite trabajar a temperaturas de calentamiento más bajas -49- .

Una vez que se ha provocado el flujo de fluidos, es indispensable conocer los métodos de remoción de los mismos, para mantener el desequilibrio en el sistema.

2.2.3.2.2 TIPOS DE REMOCION DE FLUIDOS

La eliminación de fluidos puede considerarse en 3 partes principales para un sistema típico de liofilización:

1.-El producto.-

La separación del fluido (vapor de agua ó del disolvente principal), es la sublimación propiamente dicha pudiendo ocurrir de 3 maneras -49-:

A) SUBLIMACION DIRECTA.-

Es la que sucede como si se tuvieran cristales de agua pura, caso que ocurre cuando hay poco soluto y los cristales están todos juntos.

B) SUBLIMACION POR DIFUSION MOLECULAR A TRAVES DE LA MATERIA SECA.-

Sucede cuando los cristales están separados y rodeados por materia seca ya liofilizada. El vapor de agua debe atravesar la capa seca por los poros, ya sea en régimen molecular, difusivo ó viscoso (ver Tabla 4) ,dependiendo de la presión a la que se encuentre.

C) SUBLIMACION DIRECTA A TRAVES DE GRIETAS.-

Sucede como la primera, pero en este caso el vapor fluye a través de las grietas que se forman cuando se trabaja a granel, debido a la cantidad de producto y a su peso.

2.-La Cámara.-

La remoción de fluidos en la cámara de liofilización puede suceder bajo diferentes regímenes, dependiendo de la presión a la que se trabaje, como puede apreciarse en la Tabla 4.

Un parámetro sumamente importante en el flujo de gases en Liofilización es la trayectoria libre media (λ), que se define -71,49- como la distancia en promedio que una molécula puede recorrer antes de chocar con otra, desviándose de su camino a una presión y temperatura determinadas. Dado que la presión es proporcional al número de partículas por unidad de volumen, se deduce que el camino libre medio es inversamente proporcional a la presión (teoría cinética de los gases).

Las diferencias principales entre los regímenes de flujo son:

- a).-Régimen Viscoso.-Ocurre cuando la mayor parte de los choques se producen entre las moléculas.
- b).-Régimen Difusivo.-Es cuando gobierna la difusión natural de las moléculas.
- c).-Régimen Molecular.-Sucede cuando predominan los choques de las moléculas con las paredes del sistema (poro, cámara, etc).

TABLA 4.- REGIMENES DE FLUJO DE GASES EN LIOFILIZACION (Ref.17).

PRESSION (torr)	LIBRE CANINO 1/2 (cm)	REGIMEN VACIO
760	6×10^{-6}	VISCOSO
100	3×10^{-5}	..
10	5×10^{-4}	..
1	0.005	DIFUSIVO
10^{-3}	5	..
10^{-4}	50	MOLECULAR

EL REGIMEN DIFUSIVO ES EL HABITUAL PARA LA LIOFILIZACION.

Para entender mejor el comportamiento de las moléculas de vapor de agua dentro de una tubería a régimen tanto viscoso como molecular, se puede observar en la Figura 24 un diagrama esquemático bastante aceptado :

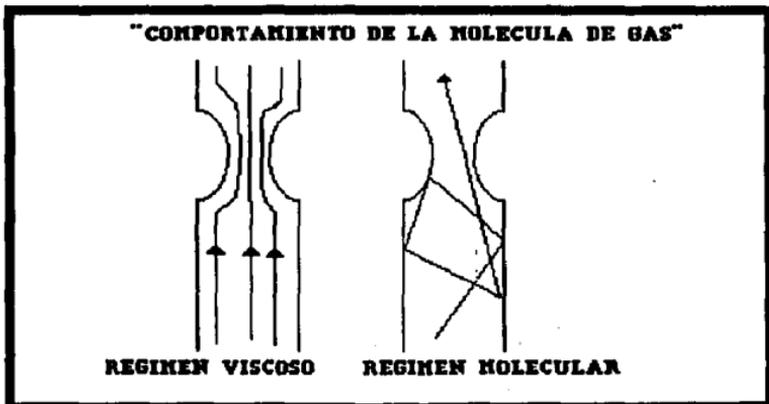


FIGURA 24.- COMPORTAMIENTO DE LAS MOLECULAS DE AGUA EN REGIMEN VISCOSO Y MOLECULAR EN UNA TUBERIA (Tomada de 71).

3.-El Sistema.-

La eliminación del vapor de agua (ó disolvente principal) del sistema de liofilización puede efectuarse por 2 métodos principales:

a).-Bombeo Directo.-

Consiste, como lo indica su nombre, es el bombeo total de los vapores de agua al exterior, ya sea con la bomba de vacío ó con un eyector de vapor. Es uno de los procesos comerciales más simples, y necesita principalmente :

*-Necesita de sistemas de bombeo muy grandes , ya que la carga es muy pesada para un sistema convencional de vacío.El eyector es muy usado a larga escala.

*-Si se utiliza bomba de vacío es necesario el uso de filtros ó clarificadores centrífugos, para mantener la calidad del aceite y no dañar la bomba.

b).-Sumidero ó trampa de vapor.-

Existen 3 principales maneras para atrapar los vapores:

1°-Condensación.-

Los vapores se atrapan por medio de una superficie que se encuentra a una temperatura y presión de vapor por debajo de las correspondientes al producto en la cámara. El agua condensada en forma de hielo se remueve posteriormente del ciclo de liofilización por medio de:

- i) Circulación de agua corriente ó de vapor de agua.
- ii) Raspado.
- iii) Inversión del ciclo de refrigeración.

2° Formación de hidratos.-

Consiste en atrapar los vapores por medio de un reactivo suficientemente higroscópico. Los más comunes son:

- + Pentóxido de fósforo (P_2O_5)
- + Oleum ($H_2SO_4 + SO_3$)
- + Sulfato de calcio. (Ca_2SO_4)
- + Drierita.- Compósito de $CaSO_4$ activada a tamiz molecular -23-.

Este tipo de remoción se utiliza únicamente en plantas piloto, debido a los problemas de contacto y al costo del manejo de reactivos a escala industrial; por otra parte es más cómodo (si no es indispensable) en los laboratorios abstenerse de manejar fluidos criogénicos y de remover hielo.

3° Adsorción física.-

Los vapores son atrapados por desecantes tipo fisisorción tales como:

- * Alúmina.
- * Silica gel.

Estos compuestos se hinchan al adsorber el agua, y pueden regenerarse con calor -106- al efectuarse el secado secundario, solamente que hay que tener mucho cuidado ya que el calor de adsorción contribuye al aumento de la presión de vapor.

En ambos casos (2 y 3), se colocan camas de producto lo suficientemente largas como para soportar un ciclo, ó arreglos en paralelo para regenerar una de las camas mientras está funcionando la otra. En la Tabla 5 se plasman los desecantes más usados en liofilización, tanto para adsorción como para hidratos.

Para lograr que en los dos casos la presión de vapor sea mínima y no se sature, se puede llegar a enfriar el desecante ó reactivo e inclusive mantenerlo en movimiento para que no existan las llamadas "zonas muertas". La Drierita por ejemplo, tiene la propiedad de conservar la presión de vapor lo suficientemente baja y no necesita enfriarse -14, 23-.

TABLA 5.- AGENTES DESECANANTES DE USO COMUN EN LIOFILIZACION.
(Tomada de 17)

AGENTE DESECANANTE	NUMEDAD RESIDUAL (mg/l de gas)
Condensador refrigerado(-194 °C).....	1.6 x 10 ⁻²³
F ₂ O ₇	2 x 10 ⁻⁵
Hg(ClO ₄) ₂	5 x 10 ⁻⁴
Hg(ClO ₄) ₂ 3H ₂ O.....	2 x 10 ⁻³
KOH.....	2 x 10 ⁻³
Al ₂ O ₃	3 x 10 ⁻³
H ₂ SO ₄ (100%).....	3 x 10 ⁻³
HgO	8 x 10 ⁻³
NaOH	0.16
CaBr ₂	0.2
CO ₂	0.2
CaCl ₂ (granulado).....	0.14-0.25
H ₂ SO ₄ (95.1%).....	0.3
CaCl ₂	0.36
ZnCl ₂	0.8
ZnBr ₂	1.1
CuSO ₄	1.4

(TODOS LOS DATOS SON A 25°0)

2.2.3.3 FENOMENOS IMPORTANTES DURANTE EL SECADO PRIMARIO

Durante el periodo de sublimación, tiene que observarse un cuidado minucioso con ciertas variables tales como presión (P), temperatura (T), y con ciertos fenómenos inherentes al proceso que afectan al producto de manera irreversible si no se toman las debidas precauciones controlándolos adecuadamente (Ver sección 4.3.2), y perjudicando la buena calidad del mismo e inclusive provocando su descomposición.

A continuación, se presenta una recopilación de los fenómenos más importantes registrados en la bibliografía para un ciclo de liofilización en general :

- 1.-Alteración Enzimática
- 2.-Pérdida de volátiles
- 3.-Pérdidas por arrastre
- 4.-Contaminación
- 5.-Espumado ó "Puffing"
- 6.-Fusión o "Melting"
- 7.-Colapso
- 8.-"Browning"

2.2.3.3.1 ALTERACION ENZIMATICA

Consiste en la modificación de la estructura propia de las proteínas o enzimas debida a la ruptura de los enlaces intramoleculares (principalmente de hidrógeno). Esta alteración es provocada generalmente por -49-:

- 1.-La presencia de oxígeno en la etapa de acondicionamiento final (Ver 2.2.5).
- 2.-El aumento en la temperatura del producto en un ciclo demasiado prolongado.

Los productos que comunmente presentan este tipo de alteraciones son: hormonas, antibióticos, suero terapéutico y productos biológicos en general, algunos alimentos etc.-102-

2.2.3.3.2 PERDIDA DE VOLATILES

Fenómeno natural de toda sustancia, el cual se debe a que las presiones de vapor de los componentes llamados volátiles son mayores que la presión de vapor del agua. Sin embargo, y contrario a lo que pudiera pensarse, éstos compuestos no se eliminan en la sublimación, ya que son retenidos en la matriz seca del producto liofilizado por un fenómeno de adsorción.-123,76-

Un factor determinante para la pérdida de volátiles es el fenómeno de colapso (Ver 2.2.3.3.6), ya que ambos están íntimamente relacionados. Se ha demostrado además, que para favorecer la retención se necesita una congelación lenta (Ver cuadro en 2.2.2.5) y espesores pequeños de producto. -26-

Se ha comprobado que los aromas del producto se escapan principalmente de la superficie del mismo ó de la fase líquida (cuando se presenta el colapso y/o fusión), ya que en el hielo se encuentran alojados los volátiles -24- .

Por otra parte, los estudios realizados a este respecto han encontrado una estrecha relación de la pérdida de volátiles con otros factores tales como el pH -120- etc.

2.2.3.3.3 PERDIDAS POR ARRASTRE

Fenómeno por el cual algunas partículas del producto en curso de liofilización abandonan el recipiente que lo contiene. Se presenta principalmente en soluciones muy diluidas que se secan en bandeja, -49- y sus dos causas principales son:

- 1.-La formación de una " CAPA CONCENTRADA " en la superficie del líquido, debida a una congelación lenta sin movimiento (Véase 2.2.2.5).
- 2.-La operación a vacíos muy elevados.

Para minimizar este efecto existen varias soluciones prácticas, acumuladas por años de experiencia con este tipo de equipos -3- . Algunas de las principales y más comunes son:

- + Inyección de gas inerte (en la fuga controlada).
- + Adicionar en la preparación del producto una sustancia de "CARGA" que aumente la rigidez del mismo.

Los principales efectos de este fenómeno son la contaminación (si se liofilizan virus ó sustancias radiactivas -102- no es permitido ni adecuado encontrarlos en el condensador ó en la atmósfera), y la pérdida de producto.

Existen estudios muy elaborados de este fenómeno, los cuales involucran la velocidad de partícula de un producto determinado, así como la pérdida de electrolitos, flujo de fluidos etc -93-. Para los fines de diseño de la presente tesis no se les tomará en cuenta por que se manejan alimentos.

2.2.3.3.4 CONTAMINACION

Alteración del producto a liofilizar ó del ambiente externo debida principalmente a una operación deficiente del equipo, ó al uso de materias primas contaminadas.

La contaminación en un equipo de liofilización se puede clasificar en dos :

1.-Contaminación Interna.-Existen 4 causas principales:

a) Retrodifusión de aceite.-

Cuando se utilizan bombas rotatorias de vacío existe el peligro de presentar este problema si se conjugan 3 parámetros-49-:

- * Vacío final alcanzado muy elevado
- * Camino libre medio muy elevado (λ)
(consecuencia del anterior)
- * Duración excesiva del secado secundario.

Cuando esto sucede, el aceite de la bomba puede llegar al producto ya sea en forma líquida por las paredes de la cámara, ó en forma de vapor. Estudios recientes consideran este fenómeno como despreciable siempre y cuando el mantenimiento y limpieza de las bombas sean óptimos -1- .

b) Turbidez no deseada.-

Si la calidad de los tapones (de hule por lo general) de los viales para farmacéuticos ó de frascos en general no es la adecuada, puede darse el caso de que al trabajar con vacíos muy altos y excesivos, y un secado secundario muy prolongado, se desprendan pequeñas partículas de los mismos. Esto provoca turbidez a la solución rehidratada y su consecuente desecho.-49-

c) Aparición de partículas insolubles.

Este caso se presenta comúnmente en plantas de liofilización que no cuidan la debida asepsia en el mantenimiento de los equipos: autoclave, cámara , transportadores, charolas, etc.

d) Presencia microbiana.-

En los casos en que se requiera evitar presencias microbianas, debe hacerse uso de un antiséptico. Para seleccionar el más adecuado debe buscarse el que permanezca en el producto durante todo el proceso, ó por lo menos que sea retenido el tiempo suficiente para eliminar microbios.

Hacemos incapié en una preparación adecuada del producto. Como puede verse, una liofilización óptima no puede llevarse a cabo si se presenta algún tipo de contaminación, la cual puede evitarse ó controlarse desde la preparación. No debe olvidarse el mantenimiento de los equipos como un parámetro necesario para evitar la contaminación del producto en cuestión.

2.-Contaminación Externa.-

Este tipo de contaminación puede existir si se manejan inadecuadamente productos ó sustancias peligrosas tales como efluentes radiactivos ⁻¹⁰²⁻, efluentes industriales, virus, bacterias, carcinógenos y una gran gama de productos susceptibles de ser liofilizados. Es por ello que el diseñador del equipo deberá tomar las precauciones necesarias según el producto que se maneje; si el equipo se compra a una compañía comercial deberá especificarse el tipo de producto para evitar posibles catástrofes.

2.2.3.3.5 ESPUMADO O PUFFING

Cuando por alguna razón la temperatura del producto aumenta excesivamente, puede originarse la ebullición incontrolada del mismo. Esto provoca una gran formación de espuma, la cual se debe al estrechamiento de los poros del producto (por el calor), e impide el paso del vapor de agua -83- .la espuma se desbordará entonces del recipiente, echando a perder todo el proceso. A continuación se presenta en la Figura 25 un esquema típico del " Puffing " referidos a las experiencias -3- y a la teoría -25,33,35,39- :



FIGURA 25⁵. - ESQUEMA GENERAL DEL " PUFFING " (Interpretación basada en 25,33,39)

2.2.3.3.6 FUSION O MELTING

El aporte excesivo de calor en el producto congelado puede causar también la fusión del mismo, provocando que el secado se realice por evaporación directa y no por sublimación. Esto conlleva a una mala calidad del producto seco, rehidratación parcial e inclusive su desnaturalización -49- .

Para evitar en lo posible este fenómeno, debe tenerse la precaución de no sobrepasar la temperatura eutéctica , llamada también : " Temperatura de incipiente fusión " (T_m) del producto.

La temperatura de incipiente fusión es....."la más baja que puede alcanzarse sin que aparezcan fenómenos endotérmicos en el producto congelado cuando se aplica calor " -106- ; es por esta razón que al fenómeno también suele llamársele " FUSION EUTECTICA " -32- . La obtención de estas temperaturas es de tipo experimental, encontrándose tabuladas para distintos productos, (alimenticios ó farmacéuticos) como se aprecia en la Tabla 6 :

TABLA 6.- TEMPERATURAS DE INCIPIENTE FUSION O RECRISTALIZACION PARA DIFERENTES PRODUCTOS. (Tomada de 104).

SUBSTANCIAS	TEMPERATURAS DE RECRISTALIZACION	
	TEMPERATURA DE INCIPIENTE FUSION	
	MIN. (°C)	MAX. (°C)
SUERO DE CABALLO	-34	-17
DEXTRAN	-10	
FRUCTOSA	-48	
GLUCOSA	-41	
FRESAS	-32	-20
JUGO DE NARANJA	-43	-18
JUGO DE MANZANA	-43	-23
JUGO DE UVA (MISOAT)	-45	-27
JUGO DE LIMON	-22	-19
JUGO DE DURAZNO	-21	-18
JUGO DE CHABACANO	-29	-22
GELATINA	-11	

2.2.3.3.7 COLAPSO

Fenómeno característico de la Liofilización, irreversible y repentino que consiste en la desnaturalización del producto seco debida al... " flujo del líquido concentrado intersticial que cierra los poros por falta de rigidez de la capa seca " -32- .

El fenómeno del colapso se presenta de manera diferente al "Puffing", comparando la Figura 26 con la 25. Este fenómeno depende generalmente de 4 parámetros:

- 1) Viscosidad de la fase amorfa.
- 2) Temperatura del producto.
- 3) Concentración de soluto en el producto.
- 4) Velocidad de secado.



FIGURA 26.- ESQUEMA DEL COLAPSO
(Interpretación basada en 33, 39,)

Se ha comprobado experimentalmente que si se trabaja por encima de la llamada **TEMPERATURA DE COLAPSO**, la probabilidad de que se presente el fenómeno aumenta -79,83-. Es por ello que se tabulan para fines prácticos como en la Tabla 7, dependiendo como siempre del tipo de producto.

Si se disminuye el espesor del producto a liofilizar, se mantiene muy baja la temperatura en el condensador y se proporciona un buen vacío, por lo que las temperaturas de colapso aumentan.

TABLA 7.- TEMPERATURAS DE COLAPSO PARA DISTINTOS PRODUCTOS.
 (Tomada de 33)

TEMPERATURAS DE COLAPSO DE ALGUNOS ALIMENTOS.	
	T° C
JUGO DE NARANJA	-24
JUGO DE LIMON	-36.5
JUGO DE MANZANA	-41.5
JUGO DE PINA	-41.5
CAFE SOLUBLE	-20
CIRUELA PASA (EXTRACTO)	-35
JUGO DE TORONJA	-30.5

2.2.3.3.8 " BROWNING "

Fenómeno de oscurecimiento del producto por acción de la temperatura en la superficie del mismo -122,83- .

Existen muchos otros fenómenos que no hemos mencionado, ya que son particulares de cada producto y a condiciones muy específicas. Si el diseñador conoce el producto debe de informarse suficientemente para decidir el tipo de controles a utilizar
 -47,38,90- .

2.2.3.4 TRANSFERENCIA DE MASA Y CALOR

Por razones económicas y prácticas, la velocidad de sublimación debe ser optimizada -104- para un producto determinado. Es por ello que se cuenta con dos problemas diferentes, los cuales por lo general se resuelven de manera simultánea -96,97- ;

- 1.-Transferencia de masa
- 2.-Transferencia de calor.

De manera general, el Dr.C.Judson King -65,122- establece que para las 2 transferencias (MASA Y CALOR), existirá una etapa interna y una externa, y es por ello que las transferencias quedarán divididas en 4 y la diferencia entre cada una de las transferencias se establece en la Figura 27.

A) Transferencia externa de calor.-

De la fuente de calor a la superficie externa del producto (radiación, conducción).

B) Transferencia interna de calor.-

De la superficie exterior del producto hasta el frente de sublimación (conducción).

C) Transferencia de masa interna.-

A partir del frente de sublimación a la superficie externa del producto (difusión, flujo hidrodinámico, viscoso etc).

D) Transferencia externa de masa.-

De la superficie del producto hasta el condensador ó sumidero de humedad disponible (Ver 2.2.3.2.2.).

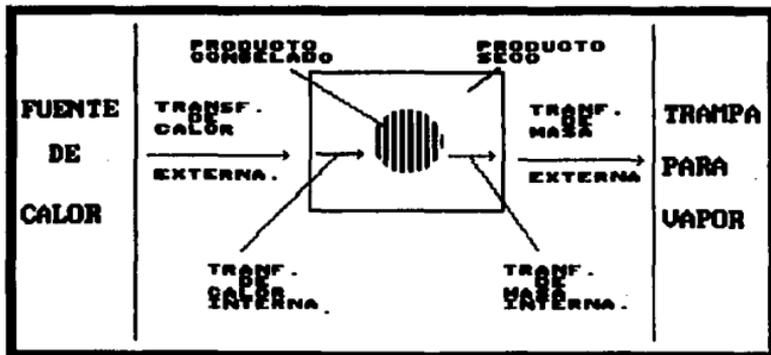


FIGURA 27.- TRANSFERENCIA DE MASA Y CALOR EN LIOFILIZACION
(Tomada de 90)

2.2.3.4.1 TRANSFERENCIA DE MASA

Por transferencia de masa se entiende la salida del vapor de agua emitido desde el frente de sublimación o interfase, hasta la superficie libre del producto, atravesando la zona ya seca del mismo y una vez en esta zona libre, el camino que debe recorrer hasta alcanzar la superficie del condensador frigorífico ó sumidero de vapor para convertirse en hielo ó evacuarse del sistema.

Desde hace aproximadamente 20 años, la teoría clásica de la sublimación ha ido transformándose en una ciencia aplicada para la liofilización. P.C.Carman sentó las bases de esta teoría, incluyendo parámetros tales como el camino libre medio y la velocidad absoluta de sublimación, aún aplicables hoy en día. El siguiente paso fué dado por Knudsen, al desarrollar la siguiente ecuación para la sublimación de hielo puro:

$$G_s = \alpha P_s \left(\frac{M}{2\pi RT} \right)^{1/2} \quad 0 < \alpha < 1 \quad \dots \dots \dots (33)$$

D O N D E :

- G_s = Velocidad absoluta de sublimación del hielo.
- α = Coeficiente de evaporación.
- P_s = Presión de vapor de saturación del hielo.
- M = Peso molecular del vapor de agua.
- R = Constante universal de los gases.
- T = Temperatura absoluta.

Esta ecuación considera:

* Equilibrio dinámico entre la superficie del hielo y el vapor.

* El número de moléculas de vapor que escapan depende de la temperatura del hielo, mientras que el número de moléculas que se regresan a la superficie del mismo y no vuelven a escapar, depende de la presión y la temperatura del vapor.

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

Investigaciones posteriores se dedicaron a verificar y complementar la ecuación de Knudsen, así como a explicar el significado específico de los valores de " α " : Strasser, Stchudin, Kramers, Strickland etcétera -OPERE CITATO-. De esta manera se desarrollaron factores de corrección como el de Schrage (1953), y ecuaciones de tipo logarítmico muy parecidas a la ecuación 33 anterior, involucrando resistencias al paso del calor (inverso de los coeficientes de transferencia) y relacionando " α " con la trayectoria media libre en ecuaciones (Cooke y Sherwood). Si se desea ahondar más en el tema pueden consultarse las referencias -32,41,13- .

A partir de estos modelos base se ha buscado la manera de representar la sublimación de una interfase de hielo a través de una capa seca porosa para predecir las velocidades óptimas de corrida de un equipo. En el caso de la Liofilización debe considerarse una caída de presión más alta, debido a la resistencia que presenta la difusión del vapor ; es por ello que las velocidades de sublimación serán menores que las que predice la ec. de Knudsen. -49 .

La transferencia de masa será influenciada principalmente por los siguientes factores -53,106- :

- a) Permeabilidad del producto seco.
- b) Espesor de la capa de producto seco.
- c) Diferencia de presión " ΔP " entre el frente de sublimación y condensador.
- d) Distancia y dificultades mecánicas (Propias del equipo).

El Dr. C.Judson King del " Instituto Tecnológico de Massachussets " y en los EEUU, pionero en investigación referente a la liofilización de productos alimenticios establece el siguiente modelo -65- :

El flujo másico de vapor de agua que parte del frente de sublimación está dado por:

$$N_w = k_{ge} (P_{f_w} - P_{s_w}) \dots\dots\dots (34)$$

$$N_w = k_{gi} (P_{sv} - P_{ev}) \dots\dots\dots(35)$$

$$N_w = \frac{1}{\frac{1}{k_{ge}} + \frac{1}{k_{gi}}} (P_{fv} - P_{ev}) \dots\dots\dots(36)$$

Además se tiene que : $P_{fv} = f (Tf)$

D O N D E :

- N_w = Flujo de vapor de agua (lbmol/hr ft²).
- P_{ev} = Presión parcial de vapor de agua en equilibrio con la temperatura del sumidero de vapor ó del condensador (= de H_g).
- P_{sv} = Presión parcial de vapor de agua en la superficie externa de la pieza.
- k_{ge} = Coeficiente externo de transferencia de masa
- k_{gi} = Coeficiente interno de transferencia de masa (lbmol/hr ft² mmHg).

Más adelante se explicará el tratamiento similar para la transferencia de calor y cómo se resuelve todo de manera conjunta. Por lo pronto, basta decir que es la base para explicarse los desarrollos que se han hecho.

Hemos organizado los modelos en base al análisis de las velocidades de sublimación en 3 bloques principales:

- 1.-Del frente de sublimación hasta la superficie externa del producto.
- 2.-Comportamiento del vapor en camino al condensador.
- 3.-Comportamiento en el condensador.

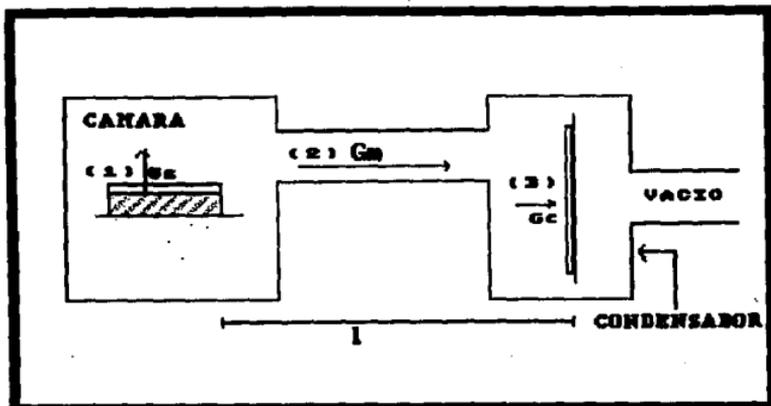


FIGURA 28.- " ESQUEMA DE LAS VELOCIDADES MASICAS PRINCIPALES PARA UN LIOPILIZADOR ". (Tomada de 83).

2.2.3.4.1.1 DEL FRENTE DE SUBLIMACION AL EXTERIOR DEL PRODUCTO

Existen modelos muy diferentes en cuanto al flujo de vapor se refiere; unos consideran la estructura del producto como parámetro básico -121-, y otros se refieren a la presión, la temperatura, ó ambas en función del tiempo, fijando la estructura del producto como en el caso para rebanadas y productos líquidos congelados. Uno de los más importantes es el efectuado por Mellor (Ver Figura 29) -83-, que considera lo siguiente:

La presión de vapor a una profundidad "x" y a un tiempo "t" en la capa seca satisface la siguiente ecuación fundamental:

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} = \frac{1}{b_d} \frac{\partial P}{\partial t} \quad 0 < x < X \quad \dots\dots\dots(37)$$

D O N D E :

- b_s = Permeabilidad del vapor de agua en el producto seco.
- t = tiempo.
- x = Distancia (profundidad) .
- P = Presión de vapor.
- P_s = Presión de vapor saturado de hielo (constante) .

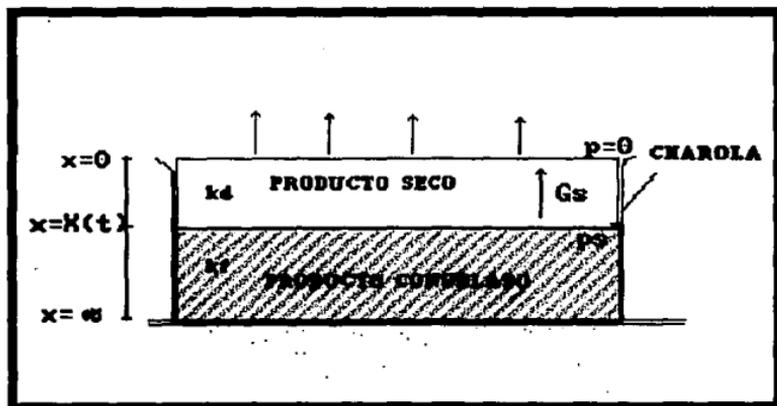


FIGURA 29.- REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MODELO DE FLUJO DE VAPORES DEL FRENTE DE SUBLIMACION A LA SUPERFICIE LIBRE DEL PRODUCTO " G_s ". (Tomada de 83).

Las condiciones límite (P) son :

SUPERFICIE $P = 0$, $x = 0$, $t > 0$

INTERFASE $P = P_s$, $x = X$

Para resolver la ecuación (37) hacemos el siguiente cambio de variable :

$$\eta = \frac{x}{2 \sqrt{b_s t}} \dots \dots \dots (38)$$

La transformación está representada por el siguiente esquema:

$$\begin{pmatrix} x & t \\ \eta & \end{pmatrix} \quad \frac{\partial P}{\partial t} = \frac{dP}{d\eta} \cdot \frac{\partial \eta}{\partial t} = - \frac{dP}{d\eta} \cdot \frac{x}{2\sqrt{b_d}} \cdot \frac{1}{2t\sqrt{t}} \dots (39)$$

P

$$\frac{\partial P}{\partial x} = \frac{dP}{d\eta} \cdot \frac{\partial \eta}{\partial x} = \frac{dP}{d\eta} \cdot \frac{1}{2\sqrt{b_d \cdot t}} \dots (40)$$

Para obtener la $\partial^2 P / \partial x^2$ se deriva la ecuación (40) :

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} = \frac{d^2 P}{d\eta^2} \cdot \frac{1}{2\sqrt{b_d \cdot t}} \cdot \frac{1}{2\sqrt{b_d \cdot t}} \dots (41)$$

Al sustituir la ecuación (39) y (41) en (37) :

$$\frac{d^2 P}{d\eta^2} = -2\eta \frac{dP}{d\eta} \dots (42)$$

Resolviendo la ec. anterior:

$$\int_0^P dP = C_1 \int_0^\eta e^{-\eta^2} d\eta$$

Integrando dP desde 0 hasta P_η :

$$P_\eta = C_1 \int_0^\eta e^{-\eta^2} d\eta + C_2 \dots\dots\dots (43)$$

Para la condición límite de la superficie:

$$\begin{aligned} x = 0 & \quad \Delta \eta = 0 \\ P(0, t) = 0 & \quad P_\eta = C_1 \int_0^{\eta=0} e^{-\eta^2} d\eta + C_2 \dots\dots (44) \end{aligned}$$

$$\Delta C_2 = 0$$

Para la condición límite de la interfase:

$$\begin{aligned} x = X(t) \\ P(X(t), t) = P_s \end{aligned} \quad \eta_x = \frac{X(t)}{2\sqrt{D \cdot t}}$$

$$P\eta_x = P_s = C_1 \int_0^{\eta_x} e^{-\eta^2} d\eta$$

Por definición de la función error:

$$\int_0^\eta e^{-\eta^2} d\eta = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \operatorname{erf}(\eta) \dots\dots\dots (45)$$

$$C_1 = \frac{P_s}{\sqrt{\pi} / 2 \operatorname{erf}(\eta_x)}$$

Al sustituir C_1 , C_2 y la función error : " erf (η) " en la integral de la ecuación (44) :

$$\frac{P}{P_s} = \frac{\operatorname{erf}(\eta)}{\operatorname{erf}(\eta_x)} = \frac{\operatorname{erf}(x/2\sqrt{bd^3t})}{\operatorname{erf}(X/2\sqrt{bd^3t})} \dots\dots\dots(46)$$

Ya que " C_1 " es una constante, debe ser independiente del tiempo. Anteriormente se indicó que $x = X(t)$ por lo que X se considera proporcional a $t^{1/2}$ de la siguiente manera:

$$X = \gamma t^{1/2} \dots\dots\dots(47)$$

Donde γ = constante de proporcionalidad.

Sustituyendo esta consideración en la ecuación (46) :

$$\frac{P}{P_s} = \frac{\operatorname{erf}(x/2\sqrt{bd^3t})}{\operatorname{erf}(\gamma/2\sqrt{bd^3})} \dots\dots\dots(48)$$

Como el valor de $\gamma/2\sqrt{bd^3}$ es para secciones delgadas y muy pequeñas, se realizará la siguiente expansión (para la barra ó rebanada en forma de barra "SLAB") :

$$\operatorname{erf}\left(\frac{\gamma}{2\sqrt{bd^3}}\right) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \sum_{v=0}^{\infty} \frac{(-1)^v (\gamma/2\sqrt{bd^3})^{2v+1}}{(2v+1) v!} \approx \frac{\gamma}{\sqrt{\pi bd^3}} \dots\dots(49)$$

Sustituyendo la ecuación (49) en la (48) y se tiene a " p' " como la presión de vapor en la superficie del producto; entonces " Ps " será equivalente a (Ps - p') que es el ΔP. Como p' es muy pequeño entonces:

$$\frac{P}{\Delta P} = \frac{\text{erf}(x/2\sqrt{b_d t})}{\gamma / \sqrt{\pi b_d}}$$

de aquí que:

$$P = \frac{\Delta P}{\gamma} (\sqrt{\pi b_d}) \text{erf} \left[\frac{x}{2\sqrt{b_d t}} \right] \dots\dots\dots (50)$$

Por otra parte, para una interfase que se mueve, la masa velocidad del vapor de agua que se escapa es:

$$G_s = \rho_i \left(\frac{d X}{dt} \right) \dots\dots\dots (51)$$

D O N D E :

G_s = Masa velocidad del vapor de agua
 ρ_i = Densidad del hielo

Si se recurre a la definición de K entonces también puede expresarse como:

$$G_s = \frac{b_d M}{R T} \left(\frac{\partial P}{\partial x} \right)_{x=X} \dots\dots\dots (52)$$

Se obtiene la derivada parcial de la ecuación (40) :

$$\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right) = \frac{dP}{d\eta} \cdot \frac{1}{2\sqrt{b_0 \cdot t}} \dots\dots\dots (53)$$

Asimismo, derivamos la ecuación (50) respecto a η :

$$\frac{dP}{d\eta} = \frac{\Delta P \sqrt{\pi b_0}}{\gamma} \cdot \left[\frac{2}{\sqrt{\pi}}\right] e^{-\eta^2} \dots\dots\dots (54)$$

Sustituyendo (54) en (53) se obtiene junto con la ec.(38), en $x=X$:

$$\left(\frac{\partial P}{\partial x}\right)_{x=X} = \frac{\Delta P}{\gamma \sqrt{t}} e^{-\left[\frac{x^2}{4b_0 \cdot t}\right]_{x=X}} \dots\dots\dots (55)$$

Se procede a derivar la ecuación (47) :

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\gamma}{2\sqrt{t}} \dots\dots\dots (56)$$

Se sustituye la ecuación(56) en la ecuación (51) y después se iguala a la ecuación (52) sustituyendo la ecuación (55). Después se despeja el valor de γ^2 :

$$\gamma^2 = \frac{2 \Delta P}{\rho_1 RT} e^{-\left[\frac{x^2}{4b_0 \cdot t}\right]_{x=X}} \dots\dots\dots (57)$$

2.2.3.4.1.2 COMPORTAMIENTO DEL VAPOR HACIA EL CONDENSADOR.-

Ede -83- considera que la penetración recíproca del aire y vapor a una distancia " x " de la interfase del hielo durante la liofilización, es lineal y uniformemente distribuida de acuerdo con la ecuación de Stefan Nusselt, sentando las bases para poder calcular el comportamiento del vapor en su camino hacia el condensador:

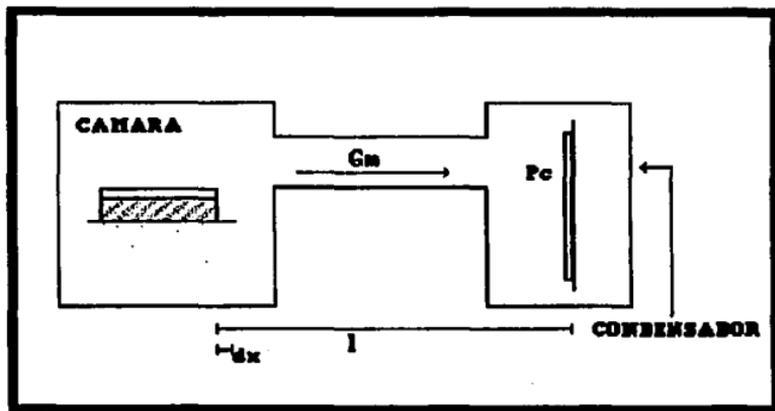


FIGURA 30.- MODELO ESQUEMATICO DEL FLUJO DE VAPORES EN CAMINO AL CONDENSADOR. (Interpretación de 83).

Se toma la ecuación de Stefan Nusselt:

$$G_m = - \frac{D M_w}{R T} \cdot \frac{dP_w}{dx} + \frac{V_g M_w}{R T} P_w \dots\dots\dots (58)$$

Y para el caso específico del aire en el liofilizador se arregla de la siguiente manera:

$$-\frac{D M_w}{R T} \cdot \frac{d(P-P_w)}{dx} + \frac{V_g M_a}{R T} \cdot (P-P_w) = 0 \quad \dots\dots(59)$$

D O N D E :

- G_w = Masa velocidad de difusión.
- P = Presión absoluta ó total.
- P_w = Presión parcial de vapor de agua.
- M_w = Peso molecular del agua.
- M_a = Peso molecular del aire.
- V_g = Velocidad de la mezcla de gases hacia el condensador.
- T = Temperatura absoluta.
- R = Constante universal de los gases.
- dx = Variación de x a l de la distancia.
- D = Difusividad del vapor de agua en aire.

Se asume que P es constante en cualquier parte del equipo, y se ignoran las variaciones de temperatura. Si se despeja el valor de V_g/D de (58) y (59), al igualar, tomando en cuenta la presión parcial del aire como Π = P-P_w se obtiene :

$$\frac{G_w R T}{D M_w (P-\Pi)} + \frac{1}{(P-\Pi)} \cdot \frac{d(P-\Pi)}{dx} = \frac{1}{\Pi} \cdot \frac{d\Pi}{dx} \quad \dots\dots\dots(60)$$

Simplificando, se procede a la integración:

$$\frac{G_w R T}{D M_w P} \int_0^1 dx = \int \frac{P-P_w}{\Pi} \frac{d\Pi}{P-P_w}$$

Donde: P_{wc} = Presión parcial del vapor de agua en el condensador

Al final se obtiene la ecuación que describe el flujo de vapor hacia el condensador:

$$G_m = \frac{D M_w P_w}{R T I} \ln \left[\frac{P - P_{wc}}{P - P_w} \right] \dots \dots \dots (61)$$

D O N D E :

$P_w \neq P_{wc}$
 $P \neq P_w$

2.2.3.4.1.3 COMPORTAMIENTO DEL VAPOR EN EL CONDENSADOR.-

Conjuntamente a los modelos anteriores, Roissart y col. -16-, establecieron un modelo experimental simplificado para calcular las características de un condensador para un liofilizador, basados en la transferencia de calor que sucede en el mismo. Considérese la Figura 31 :

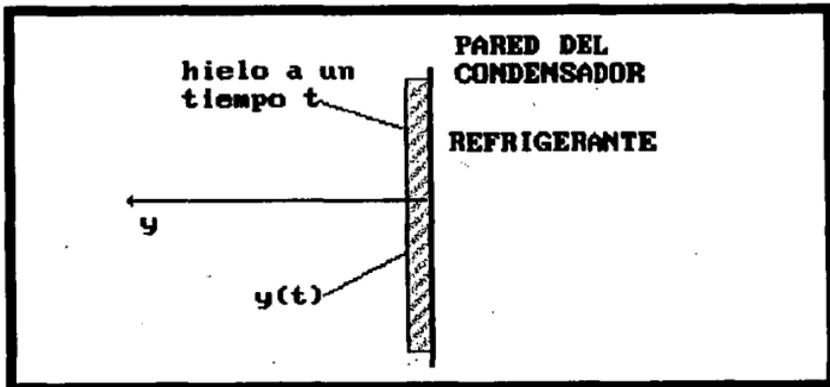


FIGURA 31.- MODELO ESQUEMATICO DEL FLUJO DE VAPORES EN EL CONDENSADOR. (Tomada de 16).

Ts = Temperatura de equilibrio vapor-sólido a la presión del condensador.

Tr = Temperatura en la superficie de la pared fría.

A) Desarrollo de la ecuación de conducción de calor.-

Sea una pared refrigerante a la temperatura Tr, recubierta de una capa de condensado de espesor "y". La ecuación de conducción de calor en este condensado es de la forma:

$$k \cdot \left(\frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right) = \rho_i C_p \cdot \left(\frac{\partial T}{\partial t} \right) \dots\dots\dots (62)$$

D O N D E :

- k = Conductividad térmica del condensado
- ρ_i = Densidad del condensado (hielo)
- Cp = Calor específico del condensado
- y = Posición del frente de hielo al instante t
- T = Temperatura al instante t

Para no complicar la solución de la ecuación se supone que k, Cp y ρ_i serán constantes en la gama de temperaturas que se considere. Por otra parte, las condiciones frontera de la ecuación (62) son :

$$y=0 ; T(0, t) = Tr$$

$$y=y(t) ; T(y(t), t) = Ts$$

El flujo térmico que atraviesa la superficie del condensado es igual al flujo de calor de condensación del vapor condensado, por lo tanto se tendrá que :

$$k \cdot \left(\frac{\partial T}{\partial y} \right)_y = - \rho_i \cdot \Delta H_c \cdot \frac{d y}{d t} \dots\dots\dots (63)$$

D O N D E :

ΔH_c = Calor latente de condensación del vapor
 t = Tiempo

Integrando la ecuación (63) en relación a t se obtiene:

$$y(t) = \frac{k}{\rho_i \cdot \Delta H_c} \int_0^t \left(\frac{\partial T}{\partial y} \right)_y dt \dots\dots\dots (64)$$

Para resolver la ecuación (62) se hace el mismo tratamiento que cuando se resolvió la ecuación (37), y se propone :

$$\theta = \frac{k}{\rho_i \cdot \Delta H_c} \dots\dots\dots (65)$$

La variable " η " (se vuelve a llamar así por que la transformación es idéntica a la hecha para la ecuación 37) será:

$$\eta = \frac{y}{2\sqrt{\theta t}} \dots\dots\dots (66)$$

Se procede de la misma manera que en la ecuación (38) hasta obtener :

$$\frac{d^2 T}{d \eta^2} = - 2\eta \cdot \frac{d T}{d \eta} \dots\dots\dots (67)$$

Resolviendo de la misma manera que en la ecuación (39) :

$$T\eta = C_1 \int_0^{\eta} e^{-\eta^2} d\eta + C_2 \dots\dots\dots (68)$$

Para la primera condición límite:

$$y = 0 \quad \Delta\eta=0 \quad T\eta = C_1(0) + C_2 = T_R \quad \underline{C_2 = T_R}$$

$$T(0, t) = T_R$$

Para la segunda condición límite:

$$y = y(t) \quad \eta_y = \frac{y(t)}{2\sqrt{\alpha t}}$$

$T(y(t), t) = T_S$ Se sustituye la ecuación (66) en la anterior:

$$\eta_y = \frac{1}{2\sqrt{\alpha t}} \cdot \frac{k}{\rho_i \cdot \Delta H_c} \int_0^t \left(\frac{\partial T}{\partial y} \right)_y dt \dots\dots\dots (69)$$

Se sustituye " C₂ " y se evalúa " T η_y " para obtener " C₁ " :

$$T\eta_y = T_S = C_1 \int_0^{\eta_y} e^{-\eta^2} d\eta + T_R$$

Tomando en cuenta la definición de la función error, el valor de " C_i " será:

$$C_i = \frac{T_s - T_R}{\operatorname{erf}(\eta_y)} \cdot \frac{2}{\sqrt{\pi}}$$

Se sustituyen en la ecuación (68) los valores correspondientes y se llega a la ecuación:

$$T_{\eta_y} = \frac{\operatorname{erf}(\eta)}{\operatorname{erf}(\eta_y)} \cdot (T_s - T_R) + T_R \quad \dots\dots\dots(70)$$

La transferencia de calor en la superficie del hielo es:

$$q_s = \left(\frac{\partial T}{\partial y} \right)_y \quad \dots\dots\dots(71)$$

Se deriva la ecuación (70) y se sustituye en la siguiente transformación, la cual fué uno de los pasos intermedios para llegar a la ecuación (68) :

$$\left(\frac{\partial T}{\partial y} \right)_y = \frac{dT(\eta)}{d\eta} \cdot \frac{1}{2\sqrt{\pi}\epsilon}$$

$$\left(\frac{\partial T}{\partial y} \right)_y = \frac{T_s - T_R}{\operatorname{erf}(\eta_y)} \cdot \frac{2e^{-\eta^2}}{\sqrt{\pi}} \cdot \frac{1}{2\sqrt{\pi}\epsilon} \quad \dots\dots\dots(72)$$

Al sustituir la ecuación (72) en la ecuación (71) se obtiene :

$$q_c = \frac{T_s - T_R}{\text{erf}(\eta)} \cdot \frac{e^{-\eta^2}}{\sqrt{\pi}} \cdot \frac{k}{\sqrt{et}} \dots\dots\dots(73)$$

Esta ecuación representa el flujo de calor mínimo correspondiente a un flujo de vapor mínimo a condensar.

Cuando $t = t_c$ se satisface la ecuación (73) para el tiempo crítico mas allá del cual, la rapidez de condensación caerá por abajo del mínimo requerido. La solución de la ecuación (73) puede ser aproximada dando valores a las funciones $y(t)$ y $\eta(t)$.

La ecuación (69) puede ser simplificada reescribiéndola en términos sin dimensiones, introduciendo los siguientes cambios:

$$\bar{T} = \frac{T}{T_s - T_R} \quad , \quad \bar{E} = \frac{t}{t_c}$$

$$\bar{y} = \frac{y}{y_c} \quad , \quad \bar{q} = \frac{q}{\Delta H_c}$$

Donde y_c, t_c son valores límite característicos

Sustituyendo estos valores en la ecuación (69) se llega a:

$$\eta_y = \frac{k (T_s - T_R)}{2\rho_1 \Delta H_c \sqrt{et}} \cdot \frac{\sqrt{t_c}}{y_c} \cdot \int_0^{\bar{E}} \left(\frac{\partial \bar{T}}{\partial \bar{y}} \right) d\bar{E} \dots\dots\dots(74)$$

Se propone lo siguiente :

$$q_s = \frac{k (T_s - T_n)}{\Delta H_c \cdot y_c} \dots \dots \dots (75)$$

$$F(\bar{t}) = \frac{1}{\sqrt{\bar{t}}} \cdot \int_0^{\bar{t}} \left(\frac{\partial \bar{T}}{\partial \bar{y}} \right) d\bar{t} \dots \dots \dots (76)$$

Sustituyendo estos valores en la ecuación (74) :

$$\eta_y = \sqrt{\frac{C_p}{k \cdot \rho_1}} \cdot \frac{\sqrt{t_c}}{2} \cdot q_s \cdot F(\bar{t}) \dots \dots \dots (77)$$

La experiencia ha mostrado que $F(\bar{t})$ es una cantidad aproximadamente constante en función de " t " -31- :

$$\begin{aligned} F(t) &= 125 \\ t_c &= 1 \text{ s} \\ y_c &= 32 \text{ cm} \end{aligned}$$

$F(\bar{t})$ puede ser normalizada a la unidad, como en el siguiente caso :

$$\begin{aligned} F(t) &= 1 \\ t_c &= 15,265 \text{ s} \\ y_c &= 1 \text{ cm} \end{aligned}$$

Reemplazando los valores anteriores en la ecuación (77) se puede obtener una expresión reducida :

$$\eta_y = 62.5 \cdot q_s \cdot \sqrt{\frac{C_p}{k \cdot \rho_i}} \dots \dots \dots (78)$$

Para obtener la ecuación general de condensación se reemplaza q_s por su valor original en la ecuación (77) :

$$\eta_y = \sqrt{\frac{C_p}{k \cdot \rho_i}} \cdot \frac{\sqrt{t_c}}{2} \cdot \frac{k(T_s - T_r)}{\Delta H_c \cdot y_c} \cdot F(\bar{E}) \dots \dots \dots (79)$$

Para simplificar se propone la siguiente constante experimental:

$$A = \frac{F(\bar{E}) \cdot \sqrt{t_c}}{y_c} \quad (=) \quad \frac{s^{1/2}}{cm}$$

Se sustituye la constante:

$$\eta_y = \sqrt{\frac{C_p}{k \cdot \rho_i}} \cdot \frac{A \cdot k \cdot (T_s - T_r)}{2 \cdot \Delta H_c} \dots \dots \dots (80)$$

B) Cálculo del espesor de condensado (hielo):

Se reemplaza η_y por su valor en función de y (ecuación (66)) en la ecuación (80), resultando la función:

$$y = A \cdot k \cdot \frac{(T_s - T_r)}{\rho_i \cdot \Delta H_c} \cdot \sqrt{t} \quad \dots\dots\dots (81)$$

C) Cálculo del caudal condensado.-

Sea " S " la superficie del condensador. En un instante dado, su capacidad de condensación " b " es la siguiente:

$$b = \rho_i \cdot S \cdot \frac{d y}{d t} \quad \dots\dots\dots (82)$$

Si se deriva la ecuación (81) y se sustituye en la ecuación (82) se obtiene la ecuación para el cálculo de la masa velocidad de los vapores que están siendo atrapados por el condensador :

$$G_c = \frac{A S k}{2 \Delta H_c \sqrt{t}} (T_s - T_r) \quad \dots\dots\dots (83)$$

D O N D E :

- G_c = Masa velocidad del vapor condensado
- S = Superficie del condensador

2.2.3.4.2 Transferencia de calor

Por transferencia de calor se entiende la transmisión de calorías desde la placa calefactora hasta el frente de sublimación o desorción -49-. Como el fenómeno de sublimación es esencialmente endotérmico, es necesario contar con un aporte específico de calor, el cual debe de estar bien controlado para la operación óptima del equipo y por ende la buena calidad del producto final; de igual manera para el secado secundario ó desorción.

Se tiene que tomar en cuenta que el trabajar a alto vacío no implica necesariamente un requerimiento menor de calor; (el calor para sublimar una libra de hielo (1,220 BTU) es más grande que el necesario para evaporar una cantidad igual de agua).

Se tendrán involucrados involucrados los siguientes parámetros:

- * Calor latente de sublimación.- Calor latente de fusión más el calor latente de evaporación.
- * Calor latente de condensación.- Se pueden condensar los vapores al estado líquido o al estado sólido.
- * Trabajo de compresión.- En el sistema de refrigeración.

La transferencia de calor estará influenciada principalmente por los siguientes factores:

a) La conductividad térmica de los materiales que intervienen:

- *Placas calefactoras
- *Bandejas porta-producto
- *Recipientes de vidrio, etc.

b) El espesor de la capa de producto congelado.

c) El espesor de la capa de producto seco.

d) Los espacios libres que quedan entre las superficies en contacto:

*Placa

*Bandeja

*Recipiente, etc.

e) La diferencia de temperaturas entre los dos puntos, entre los cuales tiene lugar la transferencia de calor.

Conforme a lo establecido por King -65- se tiene el siguiente planteamiento general de la velocidad de transferencia de calor en el estado cuasi-estable correspondiente a la Figura 27 :

$$Q = h_e \cdot (T_e - T_s) \dots\dots\dots (84)$$

$$Q = h_i \cdot (T_s - T_f) \dots\dots\dots (85)$$

$$Q = \frac{1}{\frac{1}{h_e} + \frac{1}{h_i}} (T_e - T_f) \dots\dots\dots (86)$$

Donde: Q = Flujo de calor (BTU/hr ft²).
T_e = Temperatura de la fuente de calor (°F).
T_s = Temperatura de la superficie externa de la pieza.
T_f = Temperatura del frente de sublimación.
h_e = Coeficiente externo de transferencia de calor (BTU/hr ft² °F).
h_i = Coeficiente interno de transferencia de calor.

En el momento de la sublimación del hielo, la cámara está en condiciones de alto vacío. El aporte de calorías considera dos parámetros esenciales a tomar en cuenta:

- 1.-Métodos de calentamiento ó transferencia de calor.
- 2.-Transferencia de calor dentro del producto.

El primero de ellos, como podrá verse en el siguiente punto, está íntimamente relacionado con el segundo, ya que por ejemplo se puede hablar de conducción a través de la capa congelada, pero no a través de la capa seca, ya que ésta actúa como aislante -35,61,86,96-.

2.2.3.4.2.1 Métodos de transferencia de calor

Se pueden clasificar en 4 grupos, las principales formas de suministrar el calor al producto en un equipo de liofilización:

1.- CONDUCCION.-

El calor se transmite por conducción cuando se tiene un contacto íntimo entre el material a liofilizar y la fuente calorífica (por lo general las placas de la estantería).

La energía de conducción es llevada desde el fondo del recipiente, y atraviesa en seguida la masa congelada del producto para llegar al frente de sublimación.

En este caso casi siempre se utiliza (para fines de cálculo) el modelo llamado: "DE LA CAPA CONGELADA" -58-97-, debido a que el calor se transmite de la fuente hacia la interfase del hielo-producto seco a través de la capa congelada de material, mientras que el flujo de vapor sale a través de la capa seca. En la Figura 32 se esquematizan las principales características de este tipo de modelo .

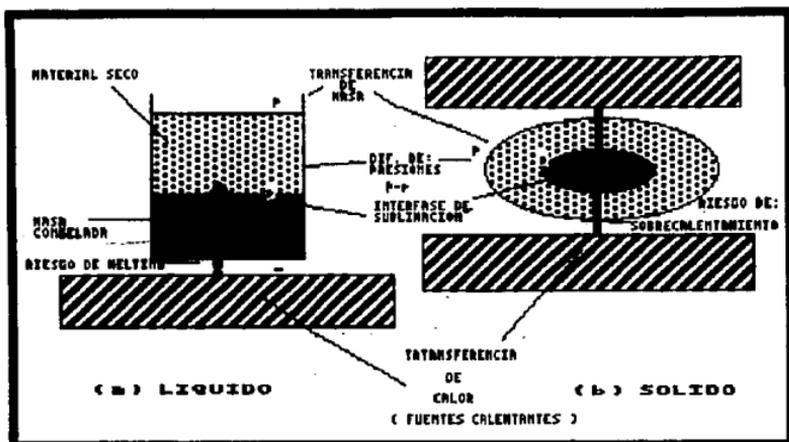


FIGURA 32.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL MODELO DE CONDUCCION A TRAVES DE LA CAPA CONGELADA (Tomada de 106)

Los gradientes típicos de temperatura y presión de vapor que presenta el calentamiento a través de la capa congelada son mostrados en la Figura 33 :

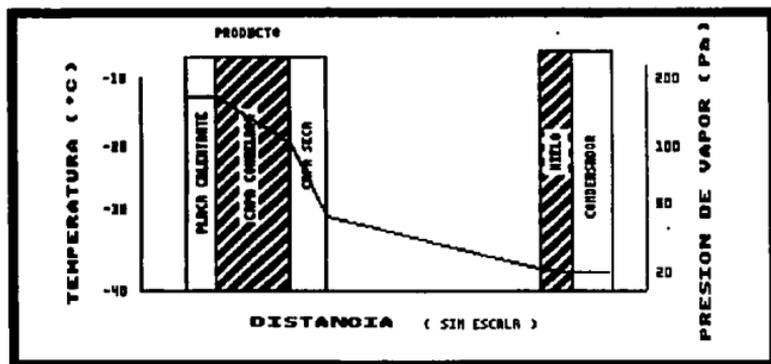


FIGURA 33.- GRADIENTES DE TEMPERATURA Y PRESION DE VAPOR DEL MODELO A TRAVES DE LA CAPA CONGELADA. (Tomada de 57).

Este tipo de transferencia de calor puede analizarse en el estado estacionario para materiales líquidos ó pastosos, siendo el modelo más típico el siguiente -7,25,59- :



FIGURA 34.- ESQUEMA DEL FLUJO DE CALOR Q_r POR CONDUCCION
(Tomada de 83)

La ecuación general de transferencia de calor es:

$$Q_r = h_r \cdot (T_s - T_i) \quad \dots \dots \dots (87)$$

D O N D E :

- h_r = Coeficiente global de transferencia de calor
- T_s = Temperatura de la capa seca
- T_i = Temperatura de la interfase charola-capa congelada
- Q_r = Calor total transferido

"T_s" no debe de sobrepasar la temperatura de fusión del producto, por lo que es indispensable un buen control del suministro de la fuente calorífica. El recipiente por lo general es una charola de metal que contiene el producto ó los viales, ampolletas, ampollas etc.

En el caso de un producto en barras delgadas (SLABS) que presenta un buen contacto con la charola, y ésta a su vez con la placa calefactora, la ecuación de conducción de calor a través de las distintas capas estaría dada por:

$$Q_T = \frac{T_s - T_i}{\frac{1}{h_p} + \frac{x_{no}}{k_{no}} + \frac{x_r}{k_r} + \frac{1}{h_d} + \frac{1}{h_i}} \dots\dots (88)$$

Esta ecuación puede reescribirse como:

$$Q_T = \frac{T_s - T_i}{\frac{1}{h_p} + \frac{1}{h_{no}} + \frac{1}{h_r} + \frac{1}{h_d} + \frac{1}{h_i}} \dots\dots (89)$$

D O N D E :

- h = Coeficientes de transferencia de calor
- k = Conductividad térmica
- x = Espesor

Los subíndices significan:

- p = Placa calefactora
- no = Metal de la charola
- r = Capa congelada
- d = Capa seca
- i = Interfase charola-capla congelada

Las últimas trazas de hielo a sublimar en un producto, se encuentran en el centro del mismo. En este momento las calorías se aportan desde la superficie seca hacia el frente de sublimación por conducción a través de la capa seca, la cual por ser aislante debe tener un espesor razonable para no crear ciclos de sublimación demasiado largos.

La cantidad de calor a aportar por gramo de hielo para permitir la sublimación es aproximadamente de 2717 Joule/g. Teniendo en cuenta los obstáculos que encuentra la energía térmica para llegar al frente de sublimación, la temperatura de las placas calefactoras puede llegar a valores elevados que pueden eventualmente provocar el ya mencionado fenómeno de quemado en la superficie del producto seco (Browning).

La temperatura al nivel del frente de sublimación deberá siempre ser superior a la temperatura de equilibrio hielo-vapor para el valor de presión de vacío reinante dentro de la cámara.

Se han desarrollado otros modelos tales como el de Dyer y Sutherland -18,83-, el cual tiene una ecuación para cada geometría de producto. Basados en los mismos principios se pueden calcular los tiempos de secado -58- (Véase 2.2.3.6).

Las reglas prácticas para utilizar la conducción como método de calentamiento mencionan que hay que evitar principalmente los siguientes fenómenos :

a) Efectos de borde.-

Es cuando se seca el producto cerca de las paredes de la charola. Esta dificultad se resuelve controlando las temperaturas de la ó las placas calefactoras y de las interfases de secado de una manera automática.-83-

b) Efectos de fondo.-

Existen cuando el producto se seca cerca del fondo de la charola, y puede evitarse trabajando a temperaturas más bajas en charolas de metal, ó colocando películas de plástico entre la capa congelada de producto y el fondo de la charola -113-.

2. - RADIACION. -

En la liofilización, la transferencia de calor por radiación se lleva a cabo en el vacío, sin ningún contacto entre la fuente calorífica y el producto. La energía de radiación llega de todas las direcciones:

- *-Al producto a través de las paredes del recipiente.
- *-Desde la parte superior del producto, donde atraviesa la materia seca antes de llegar al frente de sublimación.

En otras palabras, la radiación infrarroja emitida por las placas calientes, se reverbera sobre todas las paredes y obstáculos contenidos en la cámara de sublimación, hasta su absorción total por la materia. De hecho, ya se mencionó que existe un efecto de borde que favorece la sublimación rápida del hielo contenido en los recipientes situados en la periferia de los estantes. Los recipientes situados en la parte central en los estantes sufrirán un retraso proporcional a la lejanía del borde y serán los últimos en secar.

Este tipo de calentamiento se lleva a cabo según la descripción del modelo llamado: "A TRAVES DE LA CAPA SECA"-65,83-, el cual recibe este nombre debido a que el calor es transmitido de ambos lados del producto hacia los frentes de sublimación (esto supone una de las ventajas más importantes del método, respecto a la conducción). Sin embargo, se cuenta con la resistencia que ofrecen las capas secas a la transferencia de calor al tener un efecto aislante.

Los gradientes típicos de temperatura y presión para el modelo "A través de la capa seca" pueden observarse claramente en la Figura 35.

El calentamiento por radiación siempre debe de tomarse en cuenta independientemente del diseño del liofilizador ya que es de suma importancia -83,65- ; un modelo sencillo para el cálculo en el estado estacionario del calor transferido por radiación es el que se presenta con el esquema de la Figura 36.

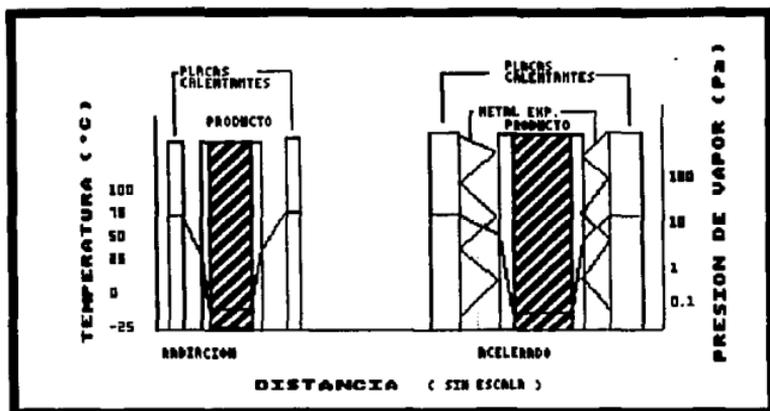


FIGURA 35.- GRADIENTES DE TEMPERATURA Y PRESION PARA EL MODELO A TRAVES DE LA CAPA SECA. (Tomada de 96).

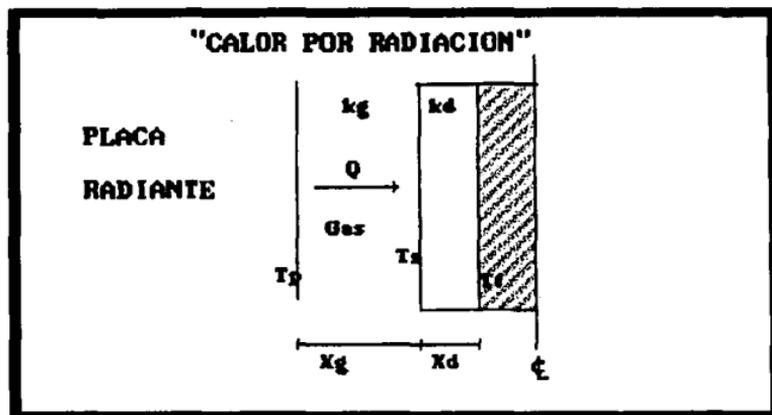


FIGURA 36.- ESQUEMA PARA EL MODELO DEL Q POR RADIACION. (Tomada de 83)

D O N D E :

- T = Temperatura
- k = Conductividad térmica
- h = Coeficiente de transferencia de calor
- x = Espesor

SUBINDICES

- f = Frente de sublimación
- s = Superficie
- d = Capa seca
- g = Espacio gaseoso

El flujo de calor por unidad de área Q está expresado por:

$$Q = \frac{T_p - T_r}{\frac{1}{h_s} + \frac{1}{h_d}} \dots\dots\dots (90)$$

En esta ecuación la resistencia de la capa gaseosa no se toma en cuenta ($1/h_g$). Este flujo de calor puede (recordar que $Q=Q'$) expresarse de la siguiente manera:

$$Q' = h_d \cdot (T_s - T_r) \dots\dots\dots (91)$$

El valor de h_d puede calcularse como: k_d/x_d

Si igualamos las ecuaciones (90) y (91) se obtiene que:

$$\frac{h_d}{h_s} = \frac{T_p - T_s}{T_s - T_r} \dots\dots\dots (92)$$

Si la placa calefactora permanece a una temperatura constante " T_p " y las condiciones de operación no varían, las temperaturas del frente de sublimación " T_r " y de la superficie en el producto " T_s " serán constantes; entonces se puede determinar " T_s " con la ecuación (92).

Por otra parte, el cálculo de h_s es más laborioso, y tienen que hacerse las siguientes suposiciones:

- La superficie está calentada por radiación y por conducción del gas en contacto con ella.
- $T_p =$ Constante.
- k_g es independiente de la presión.
- El perfil de temperaturas dentro del producto seco es lineal.

Kan y DeWinter -83- determinaron que Q_r es:

$$Q_r = \frac{k_g}{x_g} \cdot [T_p - T_s] + \left[\frac{\sigma \cdot F \cdot (T_p^4 - T_s^4)}{\frac{1}{c_p} + \frac{1}{c_s} - 1} \right] \dots (93)$$

\downarrow

\downarrow

$$Q_r = h_g \cdot (T_p - T_s) + h_s \cdot (T_p - T_s) \dots (94)$$

CONDUCCION EN EL
ESPACIO GASEOSO

RADIACION

Esta ecuación concuerda siempre y cuando:

$$h_s = \frac{\sigma \cdot F \cdot (T_p - T_s) \cdot (T_p^2 - T_s^2)}{\frac{1}{c_p} + \frac{1}{c_s} - 1} \dots\dots\dots (95)$$

D O N D E :

- σ = Constante de Stefan
- F = Factor geométrico de observación:
 $F \leq 1$
- c = Emisividad

Para la liofilización, la diferencia de temperaturas ($T_p - T_s$) es significativamente pequeña, por lo que h_s puede simplificarse de la siguiente manera -65-:

$$h_s = \frac{4 \sigma F T^3}{\frac{1}{c_p} + \frac{1}{c_s} - 1} \dots\dots\dots (96)$$

$$\text{Donde: } T = \frac{T_p + T_s}{2}$$

Combinando la ecuación (94) con la ecuación (91) se obtiene lo siguiente:

$$Q_T = \frac{T_p - T_f}{\frac{x_d}{k_d} + \frac{1}{\frac{k_g}{x_g} + h_s}}$$

Que puede reescribirse como:

$$Qr = \frac{T_p - T_r}{\frac{1}{h_d} + \frac{1}{h_g + h_b}} \dots\dots\dots(97)$$

"ECUACION GENERAL DE FLUJO DE CALOR"

A lo largo de los años se ha efectuado mucha investigación respecto a la mejor manera de aprovechar la radiación. Ennumerar aquí los detalles de algunos inventos no sería suficiente para abarcar la gran variedad que existe, por lo que si se desea consultar más sobre el tema puede uno remitirse a: -113, 38, 58, 83, 10, 104, 41-.

3.-MICROONDAS.-

Este método de calentamiento continúa en desarrollo, y se basa en el empleo del efecto calentante que causa la energía electromagnética en el rango de microondas, dependiendo del factor de pérdida de cada producto-10-. En este caso el calor se genera en el interior del producto y se transmite hacia afuera (Ver Figura.45).

En la Figura 37 se muestran claramente los gradientes de temperatura y presión típicos para este tipo de calentamiento.

Existen modelos muy interesantes desarrollados por T.K.Ang, para calcular el balance de calor utilizando microondas-2-, basados en sistemas de ecuaciones diferenciales parciales hiperbólicas; detallarlos aquí rebasa los alcances de esta tesis, pero si se quiere profundizar existen referencias muy completas a este respecto -83, 58-.

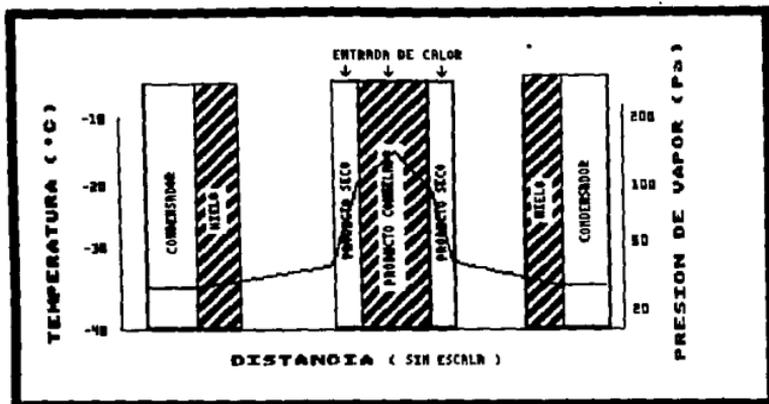


FIGURA 37.- GRADIENTES DE TEMPERATURA Y PRESION EN EL MODELO DE MICROONDAS (Tomada de 96).

Se han visto hasta ahora los 3 métodos más importantes de transmisión de calor en un equipo típico de liofilización; el diseñador debe de conocer las ventajas y desventajas del uso de cada uno de ellos, por lo que se han recopilado las mismas y se presentan en la Tabla 8.

4.-OTROS METODOS.-

El mencionar los métodos más importantes para la transmisión de calor no implica que existan otros que pudieran estar involucrados en el proceso y que son poco usados ó con una aportación mínima para algunos casos. Además no se descarta la combinación de los 3 anteriores, por lo que a grandes rasgos se mencionarán los siguientes:

a) Calentamiento Mezclado -115.-

Aquí intervienen: convección, radiación e inclusive en algunos casos conducción, siendo común en un rango medio de presiones. El calor es transmitido tanto por la atmósfera del gas residual en la cámara, como por radiación a cortas distancias -113,38,104-.

TABLA 8.- VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS METODOS DE CALENTAMIENTO.

M E T O D O	V E N T A J A S	D E S V E N T A J A S
<u>MICROONDAS</u>	<ul style="list-style-type: none"> * CALENTAMIENTO SELECTIVO (CAPA CONG.) . * ALTA VELOCIDAD DE SUBLIMACION. 	<ul style="list-style-type: none"> * CONTROL MUY COMPLEJO. * ALTO COSTO DE OPERACION. * MALA DISTRIBUCION DE CALOR DEBIDA A LA HETEROGENEIDAD DEL PRODUCTO. * IONIZACION DEL GAS INTERNO (DEPENDE DE P Y V.) * FUSION FRECUENTE CON CALENTAMIENTO Y A VECES EXPLOSION.
<u>RADIACION</u>	<ul style="list-style-type: none"> * SECADO POR LOS DOS LADOS. * BUENA TRANSFERENCIA EN EL VACIO. * TRANSFERENCIA UNIFORME HACIA EL PRODUCTO. 	<ul style="list-style-type: none"> * PELIGRO DE BROWNING POR UNA MALA REGULACION DE T. * ABSORCION VARIANTE DE Q POR LA HETEROGENEIDAD DE LA SUPERFICIE. * CONTROL COMPLEJO EN EL SUMINISTRO, PERO MENOS QUE EN MICROONDAS.
<u>CONDUCCION</u>	<ul style="list-style-type: none"> * RECOMENDABLE PARA MUESTRAS PEQUEÑAS. * ENCOMIABLE EN PRODUCTOS QUE NECESITAN UNA ESTERILIZACION (BIOLOGICOS). 	<ul style="list-style-type: none"> * EFECTOS DE BORDE. * EFECTOS DE FONDO. * VELOCIDAD DE SUBLIMACION LENTA. * ESPESORES PEQUEÑOS. * EL PRODUCTO SE QUEMA SI ESTA EN CONTACTO CON LA SUPERFICIE CALEFACTORA.

b) Calentamiento con gas inerte.-

El producto es sometido a una corriente de gas inerte a alta temperatura, que arrastra las moléculas de vapor de agua sublimadas -10, 104, 38-.

c) Convección.-

Esta se debe al calentamiento por contacto de las moléculas de vapor de agua, ya sea con la superficie del producto ó con las placas calefactoras; así, ocurre un sobrecalentamiento del vapor.

La aportación térmica por convección es muy débil en la cámara del liofilizador ya que existe un vacío muy alto. Esta aportación no debe, sin embargo ser descuidada debido a la existencia de huellas gaseosas, y a la existencia de microfugas (inyección de aire), lo cual aporta un cierto número de calorías por convección y permite acelerar el proceso de sublimación del hielo -7-.

En general, este efecto es despreciable en la práctica .-104-

d) Conducción mejorada.-

Esta innovación fué sugerida por Mellor -83-, y se le bautizó con el nombre de "LIOFILIZACION ACELERADA" debido a la sensible reducción de los tiempos de secado. Consiste en emplear placas calefactoras con picos que penetran en el producto, mejorando la transferencia de calor. Se menciona por que fué uno de los intentos más exitosos por optimizar el proceso, pero no es muy recomendable por ser poco higiénico -38-.

Independientemente del método de calentamiento a utilizar, debe hacerse incapié en la importancia que tiene la llamada "TEMPERATURA DE SEGURIDAD " ; ésta se define como la temperatura a la cual puede llegar el producto seco ó congelado, sin descomponerse ó alterarse en cualquier forma.

Las temperaturas de seguridad se encuentran tabuladas para distintos productos, tanto alimenticios como farmacéuticos, y si no se dispone de ellas es necesario determinarlas experimentalmente -106-.

2.2 3.5 DISTRIBUCION DE PRESIONES

El conocimiento de la diferencia de presiones de vapor en un equipo de liofilización es básico para el diseño del mismo, ya que la llamada "FUERZA DIRECTORA" del proceso depende de ésta Δp .

Teóricamente, se puede expresar la diferencia de presiones de vapor en términos de la velocidad de sublimación ($G_s, G_m, G_c...$), y de las varias presiones en el equipo. Además, debe tenerse en cuenta que existen tres arreglos principales de distribución en un equipo simple de liofilización mostrados en la Figura 38 :

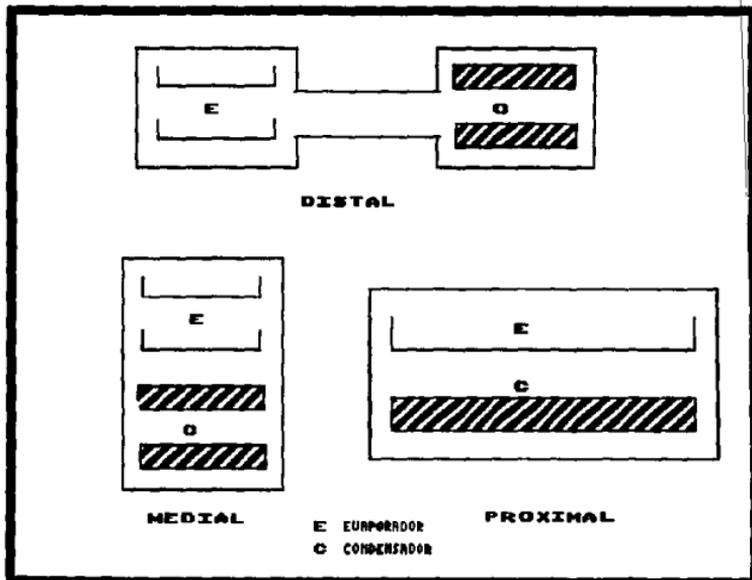


FIGURA 38.- ARREGLOS DE DISTRIBUCION PARA EL DISEÑO DE UN LIOFILIZADOR (Tomada de 83)

POR EJEMPLO: Considérese un equipo distal.

Este tendrá distribuidas las velocidades de sublimación y las presiones de la manera en que lo muestra la Figura 39 :

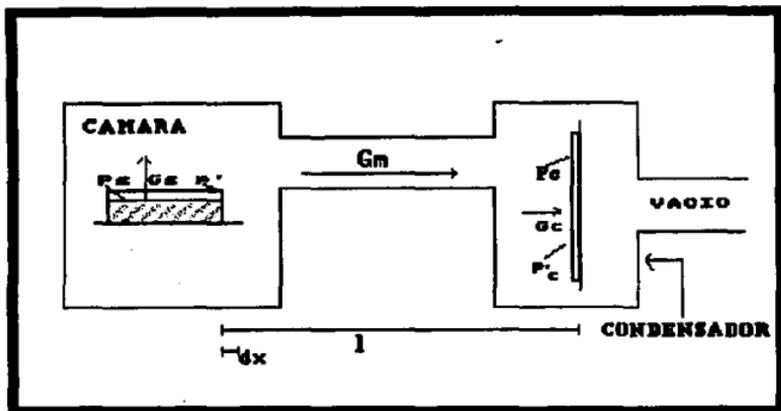


FIGURA 39.- DISTRIBUCION DE PRESIONES Y VELOCIDADES DE SUBLIMACION EN UN LIOFILIZADOR DE ARREGLO DISTAL (Interpretación basada en 83)

Disponiendo de " G_s, G_c y G_m " se pueden calcular las variaciones de presión considerando el equipo como un sistema cerrado. El desarrollo completo se verá en el siguiente inciso.

2.2.3.5.1 Desarrollo del AP.-

La velocidad de sublimación desarrollada en la sección (Véase 2.2.3.4.1.1, ecuación 43), muestra que G_s es proporcional a la

diferencia existente entre las presiones de vapor en la interfase del hielo y en la superficie del producto. Esto puede simplificarse de la siguiente manera:

$$G_s = a (P_s - p') \dots\dots\dots(98)$$

D O N D E :

- a = KM/XRT es una constante
- Ps= Presión de vapor de sublimación ó del hielo
- p'= Presión parcial de vapor de agua en las cercanías del producto.

De una forma similar, la velocidad de condensación "Gc" es proporcional a la diferencia entre las presiones de vapor en las cercanías del condensador (pc') y en la superficie del mismo (pc):

$$G_c = a' (p_{c'} - p_c) \dots\dots\dots(99)$$

D O N D E :

a' = Constante que no necesariamente es igual a: "a"

Por último, la velocidad de migración del vapor de agua en el espacio al vacío entre el producto y el condensador es, como ya se vió en la sección 2.2.3.4.1.2 :

$$G_m = b \cdot \ln \frac{P - p_{c'}}{P - p'} \dots\dots\dots(100)$$

D O N D E :

- b = DMP/RTl
- l = Distancia entre el producto y el condensador.
- D = Coeficiente. de difusión del vapor de agua en aire.
- P = Presión total.
- M = Peso molecular del agua.

En general, considerando al liofilizador como un sistema cerrado, las velocidades se igualan:

$$G_s = G_a = G_c \dots\dots\dots(101)$$

Si se sustituye " G_s " por " G_c " en la ecuación (99) se obtiene :

$$p_{c'} = p_c + \frac{G_s}{a'} \dots\dots\dots(102)$$

En base a la ecuación (101) se sustituye " G_s " por " G_a " de la ecuación (100) :

$$p' = P - \left[P - p_{c'} \right] \cdot e^{\left[-G_s / b \right]} \dots\dots\dots(103)$$

Después de eliminar p_{c'} de la ecuación (103) usando la ecuación (102), la presión de vapor en las cercanías de la superficie del producto (p') en términos de cantidades conocidas queda de la siguiente manera:

$$p' = P - \left[P - p_c - G_s/a' \right] \cdot e^{\left[-G_s / b \right]} \dots\dots\dots(104)$$

Ahora, la diferencia de presiones de vapor entre la interfase que se mueve (frente de sublimación) y la superficie de la capa seca estará dada por:

$$\Delta P = P_s - P + \left[P - p_c - G_s/a' \right] \cdot e^{\left[-G_s / b \right]} \dots\dots(105)$$

La ecuación anterior puede obtenerse también a partir de la ecuación de Knudsen partiendo de la ecuación 33 modificada de la siguiente manera :

$$G_s = \alpha \cdot (P_s - p') \cdot \left(\frac{M}{2\pi RT} \right)^{1/2}$$

Durante el proceso existen dos períodos bien determinados por sus patrones de flujo:

- 1.-De velocidad constante
- 2.-De velocidad decreciente

2.2.3.5.2 Período de velocidad constante.-

El período de velocidad constante ocurre en las primeras etapas de la liofilización, en los inicios de la sublimación. Los rasgos distintivos de esta etapa son:

- 1.-Es un período corto.
- 2.-Los vapores fluyen hidrodinámicamente (Flujo tipo " bulk ").

Las manifestaciones características en esta parte pueden observarse claramente en la Figura 40 y pueden resumirse en la gran diferencia de presiones de vapor desde la superficie congelada ó de hielo, a través del frente de sublimación, y hacia las vecindades inmediatas del producto, extendiéndose más allá del condensador, donde existe una muy pequeña diferencia de presiones de vapor.

Ya que en este período la capa seca no se ha desarrollado lo suficientemente, y la presión absoluta es lo suficientemente alta, la resistencia al flujo bulk ó hidrodinámico permanece baja y entonces el vapor fluirá sin impedimentos.

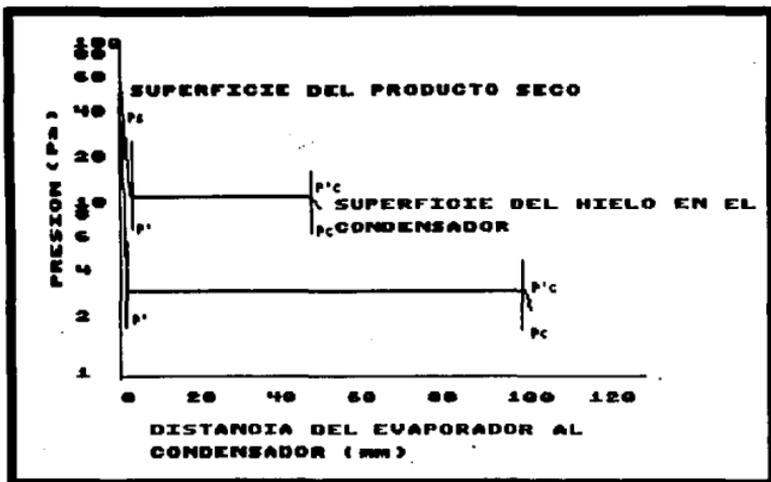


FIGURA 40.- VARIACION DE LA PRESION DE VAPOR A TRAVES DEL ESPACIO VACIO DURANTE EL PERIODO DE VELOCIDAD CONSTANTE (Tomada de 105)

En este periodo, el valor exponencial de la ecuación (102) vale 1, ya que como puede verse en la gráfica : $p' = p_c'$ para el espacio vacío. Si tomamos en cuenta la ecuación (101) tendremos que :

$$e^{-[Gs/ b]} = 1$$

El valor de Gs/a' no se desprecia (Ver ecuaciones (99) y (100)) debido a que $p_c' > p_c$, por lo que al sustituir estas condiciones en la ecuación (105), la ecuación de la fuerza directora de las presiones de vapor en el periodo de velocidad constante será :

$$\Delta P = P_s - P_c - \frac{G_s}{a'}$$

$$\text{D O N D E : } G_s = G_c$$

Y

$$a' = \alpha \cdot \left(\frac{M}{2\pi RT_c} \right)^{1/2}$$

Se ha observado que $a' = 0.016$ para vapor de agua a -40°C y asumiendo $\alpha = 1$. Esta ecuación puede ser exacta para unos productos (jugos de frutas, soluciones variadas etc.) y representa hasta un error del 10% para otros (carnes, verduras etc.).

Existen ecuaciones como las desarrolladas por Schrage para condiciones de no equilibrio, que se aplican como factores de corrección, en la obtención del valor de " α " -83-; escoger la más adecuada depende del producto que se maneje, y de los resultados experimentales que se tengan.

2.2.3.5.3 Período de velocidad decreciente.-

El período de velocidad decreciente ocurre cuando la capa seca ha llegado a ser lo suficientemente grande como para incrementar su resistencia térmica. Una vez que esto ha sucedido, el flujo se convierte en difusivo por lo que resta del ciclo de liofilización -49-. En la Figura 41 se muestran los dos períodos de secado y el punto crítico que los divide.

Este período se caracteriza por ser largo, y por que la transferencia de vapor de agua ocurre por difusión; cuando se tiene un espesor de capa seca apreciable, el factor controlante será la transferencia de masa. La representación del $\Delta p'$ en este período puede apreciarse en la gráfica de la Figura 42.

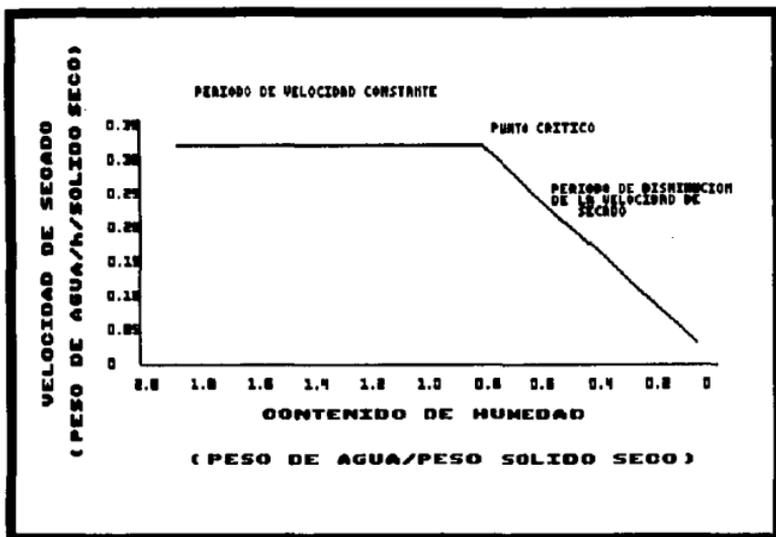


FIGURA 41.- GRAFICA DE SHERWOOD PARA DATOS DE VELOCIDADES DE SECADO (Tomada de 83).

Como puede observarse, $p_c' - p_c$ es muy pequeño y despreciable, y a medida que el flujo va decreciendo, el término G_s/a' se vuelve muy pequeño por lo que ahora aplicará la ecuación. (100) de G_m (debido a que tenemos flujo difusivo); consecuentemente, la ecuación (105) retiene el término de G_s/b :

$$\Delta P = P_s - P + (P - p_c) \cdot e^{-G_s/b} \dots\dots\dots (106)$$

D O N D E :

$b = 1.013 \times 10^6 (DM/IRT)$

$P =$ Presión absoluta

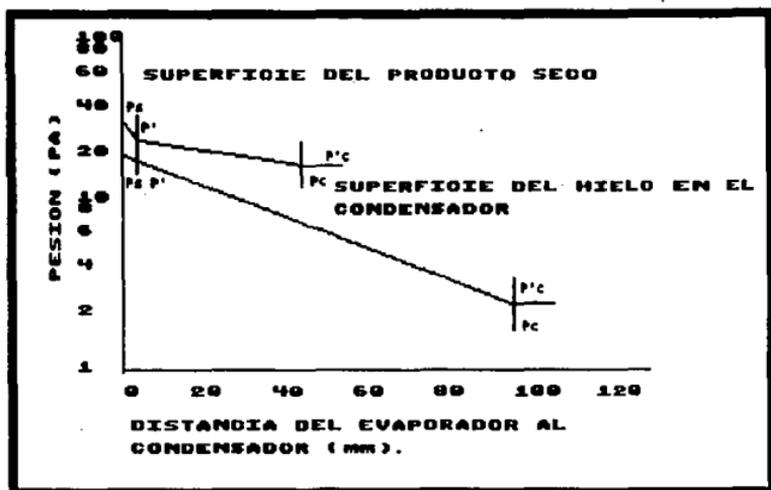


FIGURA 42.- VARIACION DE LA PRESION DE VAPOR A TRAVES DEL ESPACIO VACIO DURANTE EL PERIODO DE VELOCIDAD DECRECIENTE (Tomada de 102).

Durante el período de velocidad decreciente, ocurren dos caídas de presión:

- a) Una a través de la capa seca.
- b) Otra a través del espacio vacío.

En cambio, en el período de velocidad constante la principal caída de presión ocurre a través de la interfase al final del evaporador. Se puede asegurar que la ecuación (105) es de amplia aplicación para los dos períodos mencionados, y que predice la fuerza directora cubriendo satisfactoriamente el proceso de sublimación. Para un producto en específico se necesitan mediciones experimentales de los $\Delta p'$ para el diseño óptimo del equipo en cuestión.

2.2.3.5.4 Diferencia de presiones de evaporador a condensador.-

Existen varios análisis acerca del comportamiento de las diferentes presiones en ciertas partes de un equipo de liofilización. Uno de los más confiables es el realizado por Ede -w-, el cual sugiere que la corriente de vapor que pasa del evaporador hacia el condensador ocupa toda la sección transversal de la cámara de secado. Partimos de la ecuación (60) y en vez de integrar de 0 a 1, se hará:

$$\left. \begin{array}{l} x=x \longrightarrow P - P \text{ Este sí cambia!} \\ \text{Y YA QUE } P \propto x, \text{ tendremos que..} \\ x=0 \longrightarrow P - P \text{ Este no cambia} \end{array} \right\}$$

Por lo que se obtiene la ecuación (60) modificada de la siguiente manera:

$$\frac{P - P}{P - P} = e^{\left(\frac{G_m RT}{D M P} x \right)} \dots \dots \dots (107)$$

Si $P = P_c$ y $x = 1$, entonces se hace una transformación algebraica para obtener:

$$\frac{P - P_c}{P - P} = e^{\left(\frac{G_m RT}{D M P} 1 \right)} - 1 \dots \dots \dots (108)$$

Ahora se considerará la presión parcial de aire promedio $\bar{\Pi}$ como:

$$\bar{\Pi} = \frac{\Pi_E - \Pi_c}{2} \dots \dots \dots (109)$$

Donde: Π_e = Presión parcial del aire en el evaporador
 Π_c = Presión parcial del aire en el condensador.

Si se sustituyen los valores de $\Pi_e = P - P$ y $\Pi_c = P - P_c$ en la ecuación 109 :

$$\bar{\Pi} = \frac{2P - P_c - P}{2} \dots\dots\dots(110)$$

Por otra parte, Ede propone que la Π se incrementa exponencialmente a razón de:

$$\Pi = k_1 \cdot e^{k_2 x} \dots\dots\dots(111)$$

Donde: k_1, k_2 = Constantes
 x = Distancia de la superficie del producto al condensador.

Si aplicamos la definición de un centro mecánico para obtener la presión promedio:

$$\bar{\Pi} = \frac{\int_0^l \Pi \, dx}{\int_0^l dx} \dots\dots\dots(112)$$

Diferenciando la ecuación (112) se obtiene :

$$dx = \frac{1}{k_2} \cdot \frac{d\Pi}{\Pi} \dots\dots\dots(113)$$

Se sustituye la ecuación (113) en la ecuación (112) para que la ecuación de la presión parcial promedio de aire en el liofilizador sea:

$$\bar{\Pi} = \frac{P - P_c}{\ln \left(\frac{P - P_c}{P - P} \right)} \dots\dots\dots(114)$$

Como puede observarse, el valor logarítmico de la ecuación (60) y de la ecuación (114) son idénticos, así que si se despeja este valor de sus respectivas ecuaciones, podemos igualar la (60) con la (114) :

$$\frac{P - P_c}{\bar{\Pi}} = \left[\frac{G_m RT \cdot l}{D \cdot M \cdot P} \right]$$

que puede reescribirse como:

$$\Delta P = \left[\frac{G_m RT \cdot l}{D \cdot M \cdot P} \right] \bar{\Pi} \dots\dots\dots(115)$$

Para obtener la ecuación general se sustituye la ecuación (107) en (108) con el valor (P-P), y teniendo en cuenta que $\bar{\Pi} = P - P_c$:

$$\Delta P = \left[e^{\left(\frac{G_m RT}{DMP} l \right)} - 1 \right] \cdot \left[\frac{\bar{\Pi}}{e^{\left(\frac{G_m RT}{DMP} x \right)}} \right] \dots\dots\dots(116)$$

Ahora se sustituye la ecuación (116) en la ecuación (115) y se obtiene la ecuación general para la presión parcial de aire en un equipo de liofilización:

$$\Pi = \bar{\Pi} \cdot \left[\frac{G_0 RT \cdot I}{D \cdot M \cdot P} \right] \cdot \left[\frac{e^{\left(\frac{G_0 RT \cdot x}{D \cdot M \cdot P} \right)}}{e^{\left(\frac{G_0 RT \cdot I}{D \cdot M \cdot P} \right)} - 1} \right] \dots\dots\dots (117)$$

La ecuación (115) está correlacionada por Ede como se muestra en la Figura 43, encontrándose un cumplimiento satisfactorio a bajas velocidades de secado:

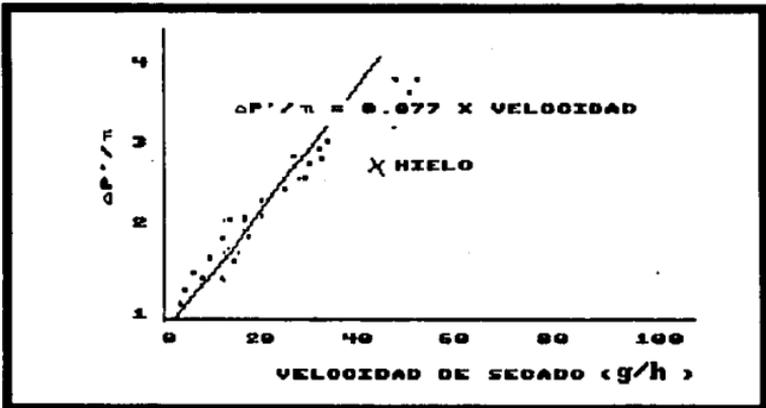


FIGURA 43.- VARIACION DE LA RELACION DE: LA DIFERENCIA DE PRESIONES DE VAPOR CON LA PRESION MEDIA DE AIRE COMO FUNCION DE LA VELOCIDAD DE SECADO

"El diseño de equipos de liofilización debe ser considerado en relación a este aspecto, y el equipo debe ser construido y probado de tal manera que corrobore las consideraciones teóricas mencionadas".-20-

2.2.3.6. TIEMPOS DE SECADO

Debido a la gran variedad de productos que pueden ser liofilizados, existe una gran dificultad para determinar un modelo matemático preciso que prevea la duración exacta de un proceso de liofilización, y que cumpla con la desecación adecuada del producto en cuestión. Se han realizado muchos estudios -58, 63, 17, 3, 80, 64-, en los cuales aparece un denominador común :

"Para obtener la curva general exacta de secado para un producto determinado, se precisa de factores experimentales".

Esto no es nada raro, ya que como se ha visto a lo largo de la tesis, algunos de los modelos constan de factores tales como porosidad, conductividad térmica, difusividad, etc. que si bien pueden predecirse con bastante exactitud para algunos compuestos y elementos puros, no funcionan para elementos más complejos tales como: carne, virus, legumbres, frutas etc.

A continuación se presentarán los modelos más comunes para calcular tiempos de secado, y en ellos se podrá ver que los factores que inciden principalmente en la duración de un ciclo típico de liofilización son:

- a) Naturaleza del producto
- b) Espesor del producto \longrightarrow FACTOR PRINCIPAL DETERMINANTE
- c) Porcentaje de humedad ($\frac{gr H_2O}{gr \text{ prod. seco}}$) del producto.
- d) Humedad residual mínima que se desea obtener.

Tomando de base los modelos presentados en 58, 63, 64 y 65, se desarrollaron las siguientes ecuaciones para determinar el tiempo de secado, dependiendo del método de transferencia de calor utilizado:

2.2.3.6.1 Modelos matemáticos para tiempos de secado

I.-A TRAVES DE MICROONDAS.

II.-A TRAVES DE LA CAPA CONGELADA → USO GRAL EN FARMACIA

III.-A TRAVES DE LA CAPA SECA → USO GRAL EN ALIMENTOS

Para los dos primeros modelos se tratarán únicamente las transferencias internas y para el tercero, que es el que más relacionado está con la presente tesis, se mencionarán tanto las internas como la total. Es preciso denotar que los modelos mencionados para el caso de la capa seca son en su mayoría para barras de material 6 " Slabs ".

I.-A TRAVES DE MICROONDAS.-

En la Figura 44 se muestra el esquema básico de transferencias de calor y de masa en una liofilización por microondas.

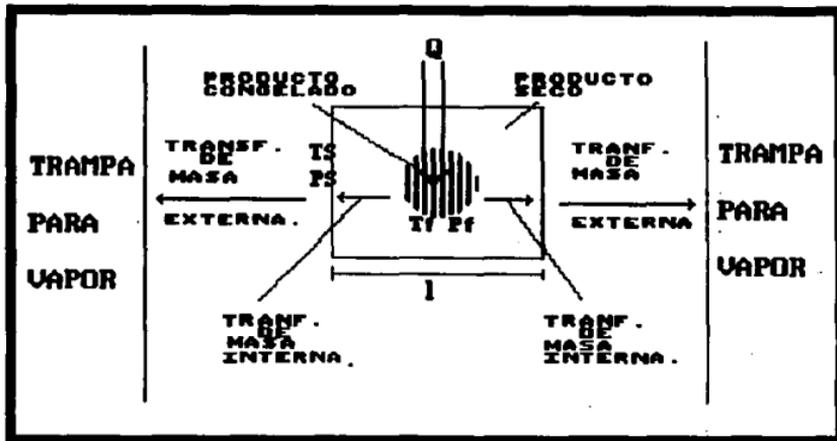


FIGURA 44.- DIAGRAMA ESQUEMATICO PARA EL MODELO DE MICROONDAS
(Tomada de 2)

Ia.-Transferencia de masa.-

Las dos ecuaciones que representan el flujo de vapor de agua se pueden expresar como funciones del tiempo de la siguiente manera:

$$\frac{dW}{dt} = A \cdot b_d \cdot (P_f - P_s) \cdot x^{-1} \dots \dots \dots (118)$$

$$-\frac{dW}{dt} = A \cdot \rho_d \cdot (m_0 - m_1) \cdot \frac{dx}{dt} \dots \dots \dots (119)$$

D O N D E :

- W = Masa de agua (lb)
- A = Area de sublimación (ft²)
- b_d = Permeabilidad capa seca (lb/hr ft torr)
- ρ_d = Densidad capa seca (lb/ft³)
- m₀, m₁ = (lb agua/lb sólido) al inicio y al final
- x = Espesor de la capa seca (ft)
- P_f, P_s = Presiones parciales de agua en el frente de sublimación y en la superficie de la capa seca, respectivamente (torr).
- t = Tiempo (hr)

Para obtener una ecuación de tiempo de secado que involucre las dos ecuaciones de transferencia de masa, se procede a igualar las ecuaciones (118) y (119), integrando dentro de los límites:

$$\frac{b_d \cdot (P_f - P_s)}{\rho_d \cdot (m_0 - m_1)} \int_0^{t_d} dt = \int_0^{L/2} x \cdot dx \dots \dots \dots (120)$$

Despejando el tiempo:

$$t_d = \frac{L^2 \cdot \rho_d \cdot (m_0 - m_1)}{8 \cdot b_d \cdot (P_f - P_s)} \dots \dots \dots (121)$$

D O N D E :

L = Espesor del producto
 t_d = Tiempo de secado

Ib.-Transferencia de calor.-

Este caso tan especial nos permite generar calor desde el interior del producto, el cual se cuantifica en base a la ecuación (122) :

$$Q = P \cdot V \dots \dots \dots (122)$$

$$P = E^2 \cdot \nu \cdot \epsilon'' \cdot 55 \times 10^{-14} \dots \dots \dots (123)$$

D O N D E :

Q = Calor generado (Watt)
 V = Volumen (cm^3)
 P = Potencia (Watt/ cm^3)
 E = Fuerza del campo eléctrico (v cm^{-1})
 ν = Frecuencia (Hz s^{-1})
 ϵ'' = Factor de pérdidas, intrínseco de cada sustancia. Este factor es una función de:
 $\epsilon'' = f (T , C)$
 T = Temperatura
 C = Concentración

Para mayores detalles del factor intrínseco y de otros modelos para microondas véase las referencias :-2,10,-.

II.-A TRAVES DE LA CAPA CONGELADA

En la Figura 45 se muestra el esquema básico de transferencias de calor y de masa en una liofilización que sigue el modelo de la capa congelada.

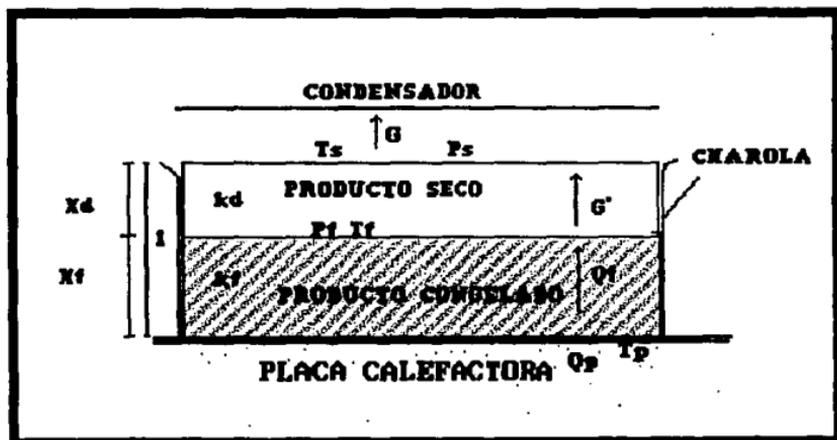


FIGURA 45.- ESQUEMA PARA EL MODELO DE LA CAPA CONGELADA
(Tomada de 83)

A).-Transferencia de masa.-

De la misma manera que en el modelo de microondas, las ecuaciones (118) y (119) pueden igualarse, pero ahora se integrará con diferentes límites únicamente para la " x ":

$$\frac{b_d \cdot (P_f - P_s)}{\rho_d \cdot (m_o - m_i)} \int_0^{t_d} dt = \int_0^L x \cdot dx \dots\dots\dots (124)$$

Resultando una ecuación para el tiempo:

$$t_d = \frac{L^2 \cdot \rho_d \cdot (m_0 - m_1)}{2 \cdot b_d \cdot (P_f - P_s)} \dots \dots \dots (125)$$

B).-Transferencia de calor.-

En este caso se explicarán un poco más las ecuaciones donde el calor atraviesa la capa congelada:

$$Q'f = A \cdot k_f \cdot (T_p - T_f) \cdot x_f^{-1} \dots \dots \dots (126)$$

D O N D E :

x_f = Espesor de la capa congelada de prod. (ft).

k_f = Conductividad térmica de la capa congelada (BTU/ft hr °F).

$Q'f$ = Calor que pasa por la capa congelada (BTU).

T_p, T_f = Temperatura de la placa calefactora y del frente de sublimación, respectivamente (°F).

Para relacionar la transferencia de calor con la de masa se puede escribir el flujo de vapor de agua como:

$$G' \quad \delta \quad - \frac{dW}{dt} = \frac{Q'f}{\Delta H_s} \dots \dots \dots (127)$$

D O N D E :

ΔH_s = Calor latente de sublimación (BTU/lb)

Se sustituye la ecuación (126) en la ecuación (127) y se iguala con la ecuación (118). Arreglando un poco los valores se obtiene la ecuación de la línea de operación:

$$P_f = P_s + \left(\frac{k_f}{\Delta H_s \cdot b_d} \right) \cdot \left(\frac{x}{x_f} \right) \cdot (T_p - T_f) \dots\dots\dots (128)$$

Para dejar la ecuación con una sola " x " se debe tomar en cuenta que :

$$L = x + x_f \dots\dots\dots (129)$$

Se sustituye el valor correspondiente y la ecuación (128) será una función de " x " ó de " x_f ". En este caso, de " x ".

$$P_f = P_s + \left(\frac{k_f}{\Delta H_s \cdot b_d} \right) \cdot \left(\frac{x}{L - x} \right) \cdot (T_p - T_f) \dots\dots\dots (130)$$

Si por otra parte, al sustituir la ecuación (126) en la ecuación (127), se iguala con la ecuación (119) y no con la ecuación (118) se obtiene lo siguiente :

$$\frac{k_f \cdot (T_p - T_f)}{\Delta H_s \cdot \rho_d \cdot (m_o - m_i)} \cdot dt = (L - x) \cdot dx \dots\dots\dots (131)$$

Para obtener la ecuación general para el tiempo de secado se despeja el valor de la diferencia de temperaturas (T_p-T_f) de la ecuación (130) y se sustituye en la ecuación (131), quedando la integral que a continuación se presenta :

$$\frac{b_d}{\rho_d \cdot (m_0 - m_1)} \cdot \int_0^{t_d} dt = \int_0^L \frac{x}{(P_f - P_s)} \cdot dx \dots\dots\dots (132)$$

\downarrow
 $f(x)$

La integral del lado derecho se resuelve sin problema con métodos numéricos debido a que " P_f " es una función de " x "; la integral de la izquierda no presenta problema. Cuando se tiene resuelto todo, se dispone de un tiempo de secado que involucró las dos transferencias: calor y masa, y cuyo valor puede usarse como buena aproximación.

III.-A TRAVES DE LA CAPA SECA.-

En la Figura 46 se muestra el esquema básico de transferencias de calor y de masa en una liofilización que sigue el modelo de la capa seca.

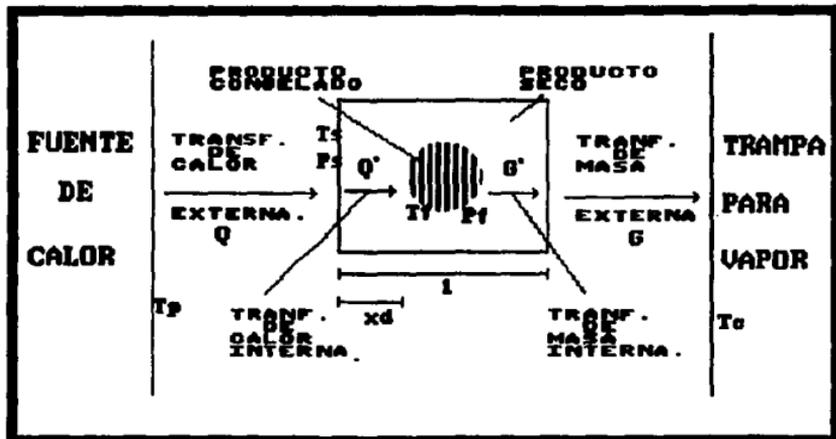


FIGURA 46.- ESQUEMA PARA EL MODELO DE LA CAPA SECA.
(Tomada de 106,83)

A) .-Transferencia de masa.-

a) Interna.-

Tomando en cuenta la transferencia interna, se utiliza el mismo método que en el modelo de microondas para obtener la ecuación (121) :

$$t_d = \frac{L^2 \cdot \rho_d \cdot (m_0 - m_1)}{8 \cdot b_d \cdot (P_f - P_B)} \dots\dots\dots (121)$$

b) Total.-

Para la transferencia de masa total, que involucra lo que sucede en el producto y fuera de él, se regresa a las ecuaciones: (34), (35) y (36) :

NOTA: LAS ECUACIONES SIGUIENTES ESTAN EXPRESADAS EN GRANOS-MOL:

$$\text{Gr } \dot{O} - \frac{dW}{dt} = \frac{1}{\frac{1}{k_{ge}} + \frac{1}{k_{gi}}} (P_{fW} - P_{eW}) \dots\dots\dots (36)$$

$$\text{DONDE : } k_{gi} = \frac{D_{ed}}{RTx} \dots\dots\dots (133)$$

Existe otra ecuación de transferencia de masa para este caso, cuando se considera un slab ó barra delgada de un producto determinado con un espesor " L " (si el secado ocurre por ambos lados de la misma), y se ocupa la ecuación siguiente :

$$-\frac{dW}{dt} = \frac{L \cdot \rho_d \cdot (m_0 - m_1)}{2 \cdot M_w} \cdot \left(-\frac{d\kappa}{dt} \right) \dots \dots \dots (134)$$

D O N D E :

κ = Fracción mol de la humedad inicial que queda en el producto, en relación al espesor de la capa seca "x", que no es más que un ΔL expresado por la ecuación (135).

$$x = \Delta L = (1 - \kappa) \cdot L/2 \dots \dots \dots (135)$$

Esto aplica asumiendo que toda la humedad es removida de una región, a medida que la capa seca aumenta paulatinamente, desplazando el frente de sublimación. De la misma manera que con las transferencias de masa internas, igualando las ecuaciones (36) y (134), sustituyendo el valor de la ecuación (133) en ello, para obtener:

$$\left[\frac{2 \cdot D_w d}{R \cdot T \cdot L \cdot k_{ge}} + (1 - \kappa) \right] \cdot \int_{\kappa}^1 d\kappa = \left[\frac{4 \cdot D_w d \cdot M_w}{R \cdot T \cdot L^2 \cdot V_w} \right] \cdot \int_0^{t_d} (P_{fv} - P_{ev}) \cdot dt \dots \dots \dots (136)$$

D O N D E :

$$V_w = \rho_d \cdot (m_0 - m_1)$$

El valor del coeficiente de transferencia de masa externo "kge" puede obtenerse de manera experimental -65-, ó en tablas, dependiendo del producto -68,97-. Para simplificar un poco esta ecuación, se puede considerar el término $(P_{fv} - P_{ev})$ como constante, y así de esta manera se integra obteniendo la ecuación (137) :

$$t_d = \left[\frac{4 \cdot D_{wd}}{R \cdot T \cdot L \cdot k_{ge}} + (1-\kappa) \right] \cdot \left[\frac{8 \cdot D_{wd} \cdot M_w \cdot (P_{fw} - P_{ew})}{R \cdot T \cdot L^2 \cdot V_w \cdot (1-\kappa)} \right]^{-1} \dots (137)$$

B) .-Transferencia de calor.-

a) Interna.-

Para la transferencia de calor dentro del producto se tienen dos ecuaciones: una idéntica a la ecuación (127) y en la (138) la única variación consiste en considerar las propiedades de la capa seca :

$$G' \delta - \frac{dW}{dt} = \frac{Q' f}{\Delta H_s} \dots (127)$$

$$Q' = A \cdot k_d \cdot (T_s - T_f) \cdot x^{-1} \dots (138)$$

D O N D E :

k_d = Conductividad térmica de la capa seca.

T_s = Temperatura de la superficie de la capa seca.

Q' = Cantidad de calor que atraviesa la capa seca.

De igual modo que en el modelo precedente, se combinan las ecuaciones (126) Y (127) y esto se iguala :

A.- Con la ecuación (118) para obtener la ecuación de la línea de operación :

$$P_f = P_s + \left(\frac{k_d}{\Delta H_s \cdot b_d} \right) \cdot (T_s - T_f) \dots (139)$$

B.- Con la ecuación (119) para obtener una ecuación de tiempo, dependiente de las Temperaturas y no de las presiones como la ecuación (133). En este caso ambas integrales pueden resolverse de manera analítica, obteniendo la ecuación (140) :

$$t_d = \frac{L^2 \cdot \Delta H_s \cdot \rho_d \cdot (m_o - m_i)}{8 \cdot k_d \cdot (T_s - T_f)} \dots\dots\dots (140)$$

Salta a la vista el parecido con la ecuación (121).

b) Total.-

En este caso se referirán las ecuaciones de King -65-:

$$Q_T = \frac{1}{\frac{1}{h_e} + \frac{1}{h_f}} (T_e - T_f) \dots\dots\dots (86)$$

Donde el valor de h_f será :

$$h_f = \frac{k_d}{x} \dots\dots\dots (141)$$

Por otra parte se puede generalizar la ecuación (86) de la siguiente manera:

$$Gr \text{ ó } - \frac{dW}{dt} = \frac{Q_T}{\Delta H_s} \dots\dots\dots (142)$$

Como se ha venido haciendo, se sustituye la ecuación (86) en la ecuación (142) y esto se iguala :

A.- Con la ecuación (36), para obtener la línea general de operación :

$$P_f = P_e + \xi \cdot T_p - \xi \cdot T_f \dots\dots\dots (143)$$

D O N D E :

$$\xi = \left(\frac{\frac{1}{k_{ge}} + \frac{1}{k_{gl}}}{\frac{1}{h_e} + \frac{1}{h_i}} \right) \cdot \frac{1}{\Delta H_s} \dots\dots\dots (144)$$

B.- Con la ecuación (134) para la ecuación del tiempo de secado.

Para toda fracción mol de humedad inicial que queda en el producto se debe tener en cuenta la ecuación (145) :

$$x = \frac{L \cdot (1 - R)}{2} \dots\dots\dots (145)$$

La ecuación del tiempo de secado será la siguiente :

$$\int_{\kappa}^1 \left[1 + \frac{2 \cdot k_d}{L \cdot h_e} - \kappa \right] d\kappa = \frac{4 \cdot k_d \cdot M_w}{L^2 \cdot \Delta H_s \cdot V_w} \cdot \int_0^{t_d} (T_p - T_f) dt \quad \dots\dots\dots (146)$$

La ecuación (146), al igual que la ecuación (136), puede simplificarse considerando el término $(T_p - T_f)$ como constante.

El valor del coeficiente de transferencia de calor externo "he" puede obtenerse experimentalmente -64- ó con la ecuación (95) para radiación (Véase 2.2.3.4.2.1). La ecuación arreglada es la (147)

$$t_d = \left[\frac{4 \cdot k_d}{L \cdot h_e} + (1 - \kappa) \right] \cdot \left[\frac{8 \cdot k_d \cdot M_w \cdot (T_p - T_f)}{\Delta H_s \cdot L^2 \cdot V_w \cdot (1 - \kappa)} \right]^{-1} \quad \dots\dots\dots (147)$$

El término de un ciclo de liofilización se determina complementando los datos arrojados por las ecuaciones anteriores con métodos experimentales (Véase 4.3).

En el transcurso del proceso, es muy importante conocer cuál es la resistencia controlante que limita la velocidad de secado, es por ello que King -77,64,63- refiere en un sentido práctico lo que sucede cuando la resistencia controlante es:

1.-Transferencia interna de calor.-

Sucede cuando se alcanza en un principio la temperatura límite (de seguridad) de la superficie del producto "Ts", la velocidad de secado estará limitada por la ecuación (59) y solo podrá incrementarse elevando el valor de "hi".

La mayoría de los procesos de liofilización que se llevan a cabo a escala comercial están limitados por la transferencia interna de calor -37- .

2.-Transferencia de masa.-

Cuando en un ciclo de liofilización se alcanza primero la temperatura límite (de fusión) del frente de sublimación, la velocidad de secado estará limitada por la ecuación (36) , y solo podrá incrementarse aumentando los valores de " k_{ge} " ó " k_{gi} ".

Para sustancias con una temperatura de colapso muy baja (-30 °C y menores), el proceso tiende a ser limitado por la transferencia de masa.

2.1.- Transferencia de masa interna.-

Sucede si " $k_{ge} > k_{gi}$ "; en este caso la velocidad de secado estará dominada por la ecuación (36) , y solo podrá incrementarse si se acrecenta el valor de " k_{gi} ".

2.2.- Transferencia de masa externa.-

Sucede si " $k_{gi} > k_{ge}$ "; en este caso la velocidad de secado estará condicionada a la ecuación (36) , y solo podrá incrementarse si se alza el valor de " k_{ge} ".

3.- Transferencia externa de calor.-

Es cuando " $h_e < h_i$ "; en este caso los coeficientes de transferencia de masa son lo suficientemente grandes como para que " P_{fv} " tenga un valor muy cercano al de " P_{ev} ", y la temperatura de la fuente calorífica sea baja (ejemplo : temperatura ambiente).

En los liofilizadores de laboratorio tipo " FLASK ", en los cuales se colocan las muestras en el árbol de frascos, el calor se suministra por las paredes de los mismos a una temperatura

Refiriéndonos a las ecuaciones de los modelos precedentes, se debe tomar en cuenta que :

" CUANDO LAS RESISTENCIAS CONTROLANTES SON INTERNAS, (YA SEAN DE MASA O DE CALOR), EL TIEMPO ES PROPORCIONAL AL CUADRADO DEL ESPESOR DEL PRODUCTO; MIENTRAS QUE PARA LAS RESISTENCIAS CONTROLANTES EXTERNAS , EL TIEMPO DE SECADO ES PROPORCIONAL AL ESPESOR " - 111, 65 -

Por lo tanto, al reducir el espesor de la pieza se pueden obtener velocidades de secado más altas. Es por esta razón que se afirma que : **" EL ESPESOR DE PRODUCTO ES EL FACTOR PRINCIPAL DETERMINANTE EN LA VELOCIDAD DE SECADO " -119- .**

Existen modelos más complejos para la descripción de las transferencias de masa y calor durante la liofilización para cierto tipo de productos, generalmente farmacéuticos; todos ellos parten de las mismos principios descritos hasta ahora, por lo que se puede afirmar que:

"No existe todavía un acceso por parte del público en general a un modelo matemático lo suficientemente amplio como para describir y optimizar todo un ciclo de liofilización, involucrando cualquier tipo de producto que se desee y cualquier geometría con el fin de diseñar un equipo; se necesita de la intervención de grupos de investigación, experimentación y desarrollo tecnológico, de compañías dedicadas al diseño y construcción de equipos de liofilización, para lograr un diseño lo más completo posible".

En la mayoría de los estudios consultados: Pikal -97,96-, Cheng-Chang -43-, T.K.Ang -2-, Greenfield -36- y Roseman -19-, así como muchos más.-89,77,92,18-, se limitan a geometrías determinadas, a productos muy específicos, a partes aisladas en un ciclo de liofilización y bajo condiciones sumamente especiales, en equipos muy diversos; y aunque algunos de los modelos ya se presentan como programas y paquetes computacionales, sus resultados describen el desarrollo parcial del secado para un producto en específico, ó productos en general para geometrías específicas.

Por otra parte, los modelos matemáticos desarrollados para la sublimación tales como el de Burghardt -6-, y Y.C. Fey -22-, así como los que presentan Mellor -83- y Roissart -16-, Donald y Sutherland -83- y otros más, sientan las bases para elaborar otros más exactos (de hecho las grandes compañías como Hull, Edwards, Virtis, Usifroid etc. deben tener información muy valiosa recopilada a través de años de investigación respecto a este tipo de modelos, siendo muy lógico el acceso restringido a éstos) y que abarquen grupos de productos afines; algunos de los modelos más avanzados disponibles se tienen en el campo de la liofilización de farmacéuticos, a pesar de que en el campo alimenticio se realiza bastante investigación, ya que el mercado para el alimento liofilizado es muy vasto.

2.2.4 SECADO SECUNDARIO

2.2.4.1 INTRODUCCION

A medida que la sublimación del hielo remanente se realiza, la presión que reina dentro de la cámara del liofilizador comienza a bajar. Si el aporte térmico de las charolas calefactoras se mantiene, el producto seco generalmente comienza a calentarse, hasta alcanzar progresivamente temperaturas arriba de los 0°C, pues la extracción de las calorías aportadas ya no es compensada por la sublimación del hielo.

Este punto de inflexión en la medida de la temperatura permite (cuando está bien caracterizado) establecer el fin del secado primario y el principio de la etapa de :

" SECADO SECUNDARIO O PERIODO DE DESORCION ISOTERMICA "

En este momento el agua adsorbida en la enorme superficie porosa del producto semiseco va a comenzar a desorberse progresivamente.

En la Figura 48, se puede observar que la temperatura de las placas calefactoras tiende a igualarse a la temperatura del producto:

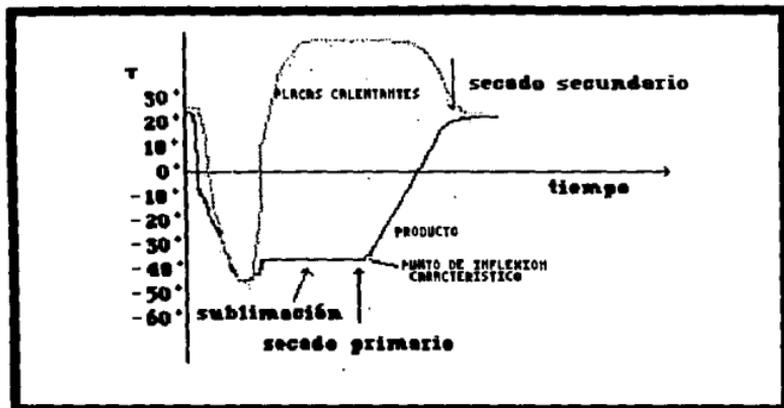


FIGURA 48.- GRAFICA DEL COMPORTAMIENTO TERMICO DE LAS PLACAS CALEFACTORAS CONTRA EL COMPORTAMIENTO DEL PRODUCTO A LIOFILIZAR (Tomada de 83).

DELIMITANDO EL SECADO PRIMARIO DEL SECADO SECUNDARIO, SE ENCUENTRA EL PUNTO DE INFLEXION CARACTERISTICO.

La temperatura del producto va a crecer hasta llegar a la temperatura de equilibrio del sistema de calentamiento (sin sobrepasar, claro, la temperatura de seguridad del producto, la cual es por lo general de 30°C para biológicos y 50°C para alimentos) -102-.

La ausencia de hielo en el producto, permite aumentar el aporte calorífico, pues los riesgos de fusión han sido totalmente excluidos.

La etapa de desorción es variable según la naturaleza del producto, su porosidad, su higroscopicidad y además del contenido final de agua a que se quiere llegar en el mismo. Es por ello que la duración del secado secundario no puede ser limitada por un punto de ruptura en la curva de temperatura del producto, como en el caso del secado primario; en este caso es necesaria la experimentación para determinar el fin de esta etapa.

En algunos casos, la medida del flujo de vapor entre el evaporador y la trampa de vapor permite darse cuenta de la condición del secado secundario.

Es importante hacer notar, (para fines de diseño) que la etapa del secado secundario no necesariamente tiene que llevarse a cabo en la misma cámara de liofilización (lo cual es lo más común, y lo más adecuado para ahorrar espacio), sino que pueden habilitarse cámaras especiales para la desorción. -23,20,94-

2.2.4.2 Desorción en el Secado secundario.-

Como se vió en la sección 2.2.2.2, todos los productos tienen distintos tipos de agua ligada, y es para "PULIR" el secado que después de la sublimación se procede a eliminar el agua adsorbida en los mismos.

Para ello, es indispensable que la trayectoria media libre " λ " del vapor de agua sea lo suficientemente grande, para que el vapor sea fácilmente eliminado por los métodos que se elijan: condensador, desecantes, bombeo directo, etc.

Debe considerarse que en esta etapa el vacío tenderá a maximizarse (generalmente 10^{-2} Torr *) -17-, por lo que se deberán tomar las precauciones necesarias para no descomponer el producto. Si se suman las dos condiciones anteriores, la transferencia de calor es poco eficiente, ya que el producto seco a un alto vacío actúa como aislante (aunque en este período no se precisa un gran aporte de calorías).

Las investigaciones referentes al secado secundario han sido menos numerosas que las del primario; sin embargo existen modelos desarrollados a partir de las leyes de Fick, las cuales se representan en las ecuaciones siguientes :

$$N_A = - D_A \cdot \left(\frac{dC_A}{dz} \right) \quad \dots \text{Primera Ley}$$

$$\left(\frac{\partial CA}{\partial t} \right) = D_A \cdot \left(\frac{\partial^2 CA}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 CA}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 CA}{\partial z^2} \right) \dots \text{Segunda Ley de Fick}$$

Antes de que estos modelos fueran desarrollados, todo estaba (y aún hoy en día hay equipos que así funcionan) basado en datos experimentales de las Isotermas de Adsorción de cada producto -103-, como las presentadas en la Figura 49 -48- .

Se pueden revisar datos importantes utilizados en el análisis de un producto específico en varias referencias: -76,43,59- en los cuales se recalca la importancia de la medición exacta de factores tales como: actividad, pH etc, y sus relaciones para poder controlar la calidad del producto final.

Por otra parte, Karel -26,63- en 1974 desarrolló una simplificación de varios modelos, asumiendo un contenido de humedad uniforme en el inicio del secado secundario para una barra de material ó "SLAB".

Karel se basó en una isoterma lineal en donde combina la difusividad efectiva " D_{EF} " del vapor de agua en el producto seco, la permeabilidad Kv y una constante de proporcionalidad " ϕ " entre la presión de vapor "P" y el contenido de humedad "m". La ecuación que presenta su modelo es la (148) :

$$\frac{d m}{d t} = \frac{Kv \cdot \phi}{\rho_d} \cdot \left(\frac{\partial^2 m}{\partial x^2} \right) = D_{EF} \cdot \left(\frac{\partial^2 m}{\partial x^2} \right) \dots \dots \dots (148)$$

D O N D E :

t = Tiempo

ρ_d = Densidad producto seco

x = Espesor producto seco

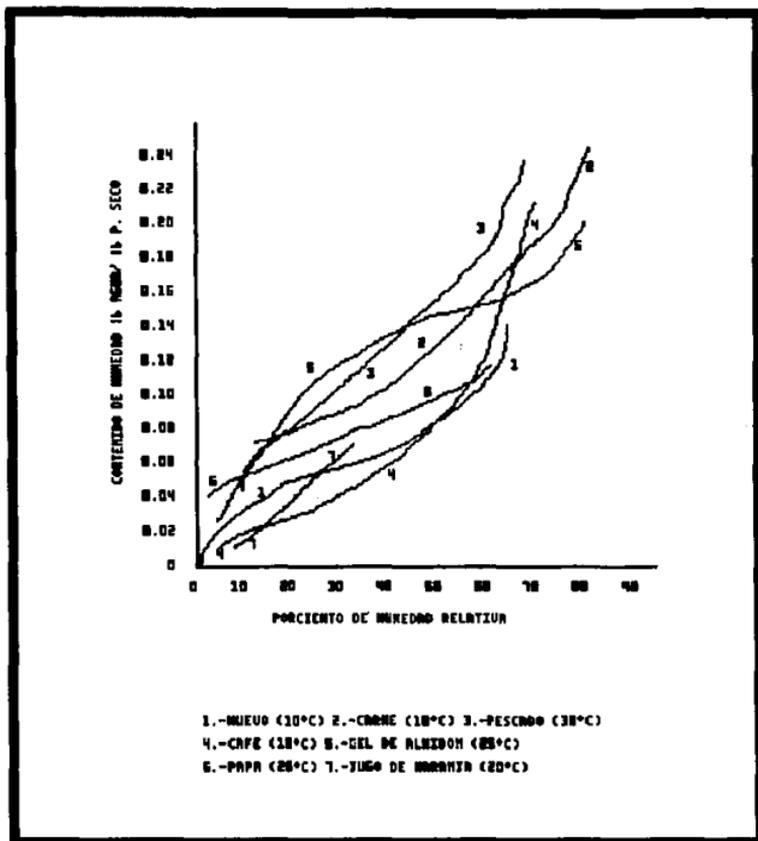


FIGURA 49.- ISOTERMAS IMPORTANTES PARA ALIMENTOS VARIOS.
(Tomada de 122)

Algunas de las isotermas más comunes son:

TABLA 9.- ECUACIONES DE ISOTERMAS PARA EL SECADO SECUNDARIO.

ISOTERMAS QUE DESCRIBEN EL COMPORTAMIENTO DEL SECADO SECUNDARIO DE ALIMENTOS.

HENDERSON	$(1-a) = e^{-cm^n}$
FUGASSI	$m = \frac{c \cdot b}{(cb)(1-a) + cb}$
KUHN	$m = \frac{c_1}{(\ln a)^n} + c_2$
OSWIN	$m = c \left[\frac{a}{1-a} \right]^n$
MIZRANI	$a = \frac{c_1 + m}{c_2 + m}$
ISOTERMA LINEAL	$m = c_1 a + c_2$

a = ACTIVIDAD DEL AGUA.

c = CONSTANTE.

m = CONTENIDO DE AGUA.

n = EXPONENTE.

Cuando el contenido de humedad no es uniforme, la difusividad D_{EF} será variable, y la ecuación (149) toma la siguiente forma:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_{EF} \cdot \frac{\partial m}{\partial x} \right) \dots\dots\dots(149)$$

D O N D E :

$$D_{EF} = \frac{D' \cdot P}{P - P_w} \cdot \left(\frac{M_w \cdot P^\circ}{\rho_s \cdot RT} \right) \cdot \left(\frac{\partial r'}{\partial m'} \right) T \cdot \frac{\kappa'}{\kappa' + 1} \dots \dots \dots (150)$$

$$\kappa' = \frac{\lambda \cdot R^2 \cdot T^2}{\Delta H^2 \cdot D' \cdot r' \cdot P^\circ} \dots \dots \dots (151)$$

$$D' = e \cdot \left(\frac{g_e}{g} \right)^{-2} \cdot D \dots \dots \dots (152)$$

$$r' = \frac{P_w}{P^\circ} \dots \dots \dots (153)$$

DONDE A SU VEZ :

- D' = Difusividad del vapor en el producto poroso.
- D = Difusividad del vapor en el aire.
- P° = Presión de vapor de saturación del agua.
- Pw = Presión parcial del agua.
- P = Presión total.
- r' = Relación de presiones de vapor (humedad relativa).
- T = Temperatura absoluta.
- κ' = Constante definida por la ecuación (151).
- λ = Conductividad térmica del sólido.
- ΔHA = Calor de adsorción.

La relación de la porosidad con el factor de tortuosidad ó Relación de difusión está representada por la fórmula :

$$c \cdot \left(\frac{\rho_e}{\rho} \right)^2$$

Esta ecuación considera los siguientes parámetros :

- a) Transferencia de masa únicamente de la fase vapor.
- b) No hay cambio de tamaño (encogimiento).
- c) Calor de adsorción constante.

El lado izquierdo de la ecuación (149) nos representa la fase condensada, y el del lado derecho la transferencia de humedad en fase vapor con una fuerza directora determinada por el gradiente de humedades. En la ecuación (150), el término marcado con "0", expresa la relación de las densidades de humedad en las dos fases, y el término "c" determina si es controlante la transferencia de calor ó de masa.

Teorías similares fueron desarrolladas por Krischer y Van Arsdel -83-, la única diferencia es el término "c". Además del modelo de Karel, existe otro de Urif, el cual no es muy confiable -64-.

En un fenómeno de desorción se deben de tener en cuenta tres restricciones principales al flujo de vapor:

- 1.- Resistencias Internas.
- 2.- Resistencias Externas.
- 3.- Resistencias Combinadas.-

Cuando el producto no se prepara adecuadamente, ó cuando se funde el excipiente de la muestra, se forma una cáscara en la superficie de la misma, que funciona como una barrera al paso del vapor.

Mellor presenta una serie de ecuaciones que aplican para los tres casos mencionados arriba y que involucran un coeficiente efectivo de transferencia de masa, los coeficientes interno y externo de transferencia de calor y además se encuentran linealizadas para obtener las correspondientes isotermas -83-.

Existen otros estudios acerca del agua en productos para el secado secundario. En la Figura 50 se presentan gráficas experimentales que muestran la influencia de la Temperatura en la adsorción y desorción de varios alimentos, obtenidas por Saravacos et al. -83-

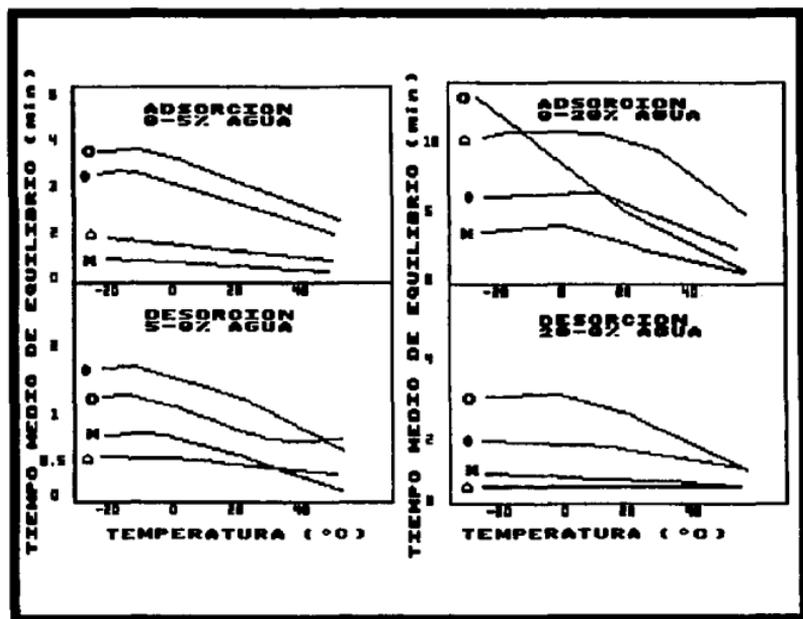


FIGURA 50.- GRAFICAS QUE MUESTRAN LA INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA EN LA DESORCIÓN DE AGUA PARA :
 • CARNE • PAPA
 Δ DURAZNO * ALMIDON.

2.2.4.3 Condiciones finales para el Secado Secundario.-

Las condiciones finales en la etapa de Secado Secundario dependen principalmente de 3 puntos principales:

- 1.-Contenido óptimo de humedad residual.
- 2.-Tiempo de desorción.
- 3.-Determinación del punto final (RMI)

2.2.4.3.1 Contenido óptimo de humedad residual.-

El contenido óptimo de agua residual en alimentos liofilizados depende de los fenómenos de deterioro que ocurran durante todo el proceso y aún en el almacenamiento (una humedad residual elevada puede provocar la desnaturalización del producto al paso del tiempo, y ésta es totalmente irreversible).

Basado en un análisis con la Isoterma Henderson, King -64- establece valores de humedad residual del 2 al 7% para la mayoría de los productos alimenticios, pudiendo llegar a valores hasta del 1% -49-. Esta es una de las características más importantes de la liofilización, ya que permite obtener contenidos finales de agua muy bajos sin necesidad de usar temperaturas elevadas de tratamiento como en el secado por espreas, tostación, etc. Obtener tan bajos porcentajes de agua es una consecuencia de la textura porosa y de gran superficie causada por la sublimación del hielo, permitiendo la extracción eficaz del agua hasta las zonas más profundas del producto sin dañarlo.

La humedad residual puede ser determinada por varios métodos, siendo los más importantes:

- 1.-Titulación química por el método de Karl Fischer -49-.

- 2.-Mediciones de la presión de equilibrio de vapor de agua ó Método de Beckett -103-.
- 3.-Determinaciones eléctricas tales como la Absorción Dipolar de Debye -103-.
- 4.-Resonancia Magnética Nuclear -123,103-.
- 5.-Método ponderal -49-,de pesadas ó de Flosdorf -14-.

2.2.4.3.2 Tiempo de desorción.-

Para manejar este aspecto es importante conocer cuatro aspectos básicos, basados en la experiencia (Reglas Heurísticas) :

- 1) El secado secundario consume la mayoría de las veces un tercio del tiempo total de secado -83-; pero su determinación (para un producto determinado y para una humedad final deseada), debe estudiarse cuidadosamente, y como ya se mencionó antes, sólo se puede obtener de manera experimental.
- 2) Si se prolonga excesivamente el tiempo de secado secundario, además de ser antieconómico, puede provocar una pérdida ó disminución de las características de los elementos activos del producto tales como: aromas, color etc. -49-
- 3) Para reducir el tiempo de secado final, puede elevarse la temperatura hasta el límite de seguridad del producto seco (Temperatura de Seguridad), la cual es mayor que la del producto en su estado húmedo, con las debidas precauciones.

4) Si el producto contiene compuestos volátiles que deban ser protegidos (sustancias aromáticas), es necesario limitar la temperatura y el tiempo de desorción a valores mínimos.

2.2.4.3.3 Determinación del punto final 6 RMI -102-;

El secado secundario no termina en un punto específico como el primario y por ello es muy importante saber en que punto termina para cada producto; esto significa que sólo se puede determinar experimentalmente, y será distinto para cada material, ya que se establece cuando la humedad residual es lo suficientemente apropiada para su preservación posterior.

Entre los principales métodos para determinarlo se encuentran los siguientes:

- 1.-Relación de la curva "peso de la muestra vs tiempo" -102,10-.
- 2.-Determinaciones de presión de vapor de agua -83,14,38-.
- 3.-Medición del flujo de vapor de agua -83-.
- 4.-Métodos térmicos -102,10,104-.
- 5.-Métodos eléctricos (constantes dieléctricas, resistividad, etc.) -102,64,5-.

Si este punto no se determina adecuadamente, se corre el riesgo de afectar propiedades del producto que repercutan en la buena calidad del mismo, y el costo del proceso podría ser más elevado. Más adelante en instrumentación (4.3) se verá que aparatos se utilizan para este tipo de mediciones.

2.2.5 ACONDICIONAMIENTO FINAL

El acondicionamiento final es la última etapa de un proceso de liofilización, y comprende principalmente cuatro procedimientos :

2.2.5.1 Apertura

2.2.5.2 Empacado

2.2.5.3 Almacenamiento

2.2.5.4 Rehidratación

2.2.5.1 Apertura.-

Para concluir el proceso de la mejor manera posible, debe ponerse especial cuidado en la preservación de las condiciones finales del producto antes de empacarse. Para ello existen varias técnicas -102,83,64,49-:

1.-Rotura del vacío con gas inerte.-

Se desean mantener condiciones mínimas de agua y oxígeno, es por ello que en los procesos farmacéuticos se utiliza generalmente argón y en los alimenticios nitrógeno y bióxido de carbono.

2.-Rotura del vacío con aire atmosférico.-

En esta técnica se utiliza aire con humedad controlada, y en la mayoría de los casos estéril.

3.-Conservación en cámaras de bajo vacío.-

Al término del secado secundario se deposita el producto en cámaras de conservación al vacío para su posterior empaque.

2.2.5.2 Empacado.-

El empacado se debe de llevar a cabo de tal manera que el oxígeno y la humedad no se encuentren presentes en el entorno del producto: "...lo más recomendable es que se realice dentro de la cámara de liofilización" -9- ; un ejemplo es el caso de viales para productos farmacéuticos, donde se cuenta con un sistema hidráulico llamado "STOPPERING", que cierra los frascos de forma automática y cuyo esquema puede apreciarse en la Figura 51 :

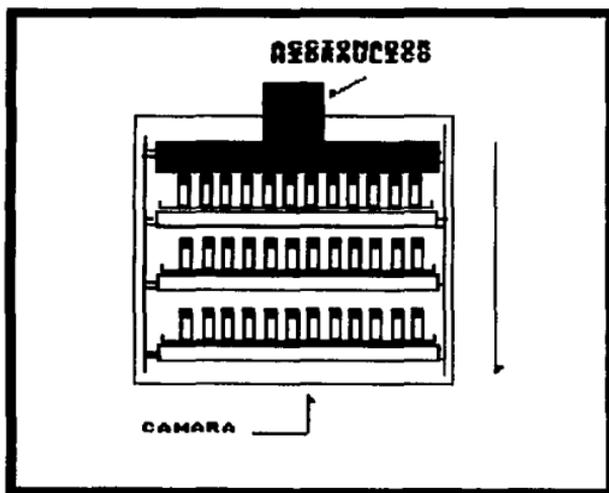


FIGURA 51.- ESQUEMA DE UN SISTEMA COMUN DE "STOPPERING"
(Interpretación basada en 129)

En el caso de ampollas se procede a su sellado a la llama con maquinaria especializada; en el procesamiento de alimentos se utilizan otro tipo de técnicas (aún cuando se puedan usar las anteriormente mencionadas):

1.-Maquinaria para empackado al vacío.-

Por lo general se utilizan bolsas de material plástico aluminizado, y dependiendo del producto se puede escoger entre una gran variedad de materiales -9-.

2.-Maquinaria para empackado con atmósfera de gas inerte.-

Se inyecta un gas al empaque como : nitrógeno, helio, bióxido de carbono etcétera.

3.-Empacado por compresión.-

El aire es desplazado por compresión del empaque si es que el producto lo resiste.

En la Tabla 10 se pueden observar las variables de interacción empaque-ambiente que se toman en cuenta para alimentos liofilizados :

TABLA 10.- TABLA DE LAS INTERACCIONES PRINCIPALES EMPAQUE-AMBIENTE
(Basada en 14)

INTERACCIONES	
MEDIO AMBIENTE	EMPAQUE
FACTORES AMBIENTALES MANEJO VIOLENTO PRESION DE OXIGENO, AGUA Y OTROS GASES INTENSIDAD DE LUZ TEMPERATURA AGENTES BIOLOGIICOS	PROPIEDADES APTAS RESISTENCIA AL MANEJO PERMEABILIDAD TRANSMISION CONDUCTIVIDAD TERMICA Y POROSIDAD PENETRABILIDAD

En resumidas cuentas, para evitar el deterioro de un producto en su empaque (especialmente alimenticio), deben tomarse en cuenta siete requerimientos principales -10,122- para escoger el empaque más adecuado:

REQUERIMIENTOS PRINCIPALES PARA DEFINIR EL EMPAQUE MAS ADECUADO

- 1) *Humedad* }
- 2) *Oxígeno.* } → **CONCENTRACIONES MINIMAS.**
- 3) *Prevención de la contaminación de sabores.*
- 4) *Daño Mecánico.*
- 5) *Contaminación de agentes biológicos y microorganismos.*
- 6) *Protección de los rayos ultravioleta y la luz visible.*
- 7) *Bajo Costo.*

Se han desarrollado modelos matemáticos (Referencias a continuación) en base a teorías que describen el flujo de vapor de agua a través del empaque hacia el producto, tiempos de vida de anaquel, etc. Todos responden a seis preguntas básicas que deben hacerse, para evaluar posibilidades y así optar por el empaque más adecuado para cada caso :

- 1.- ¿Cuánto tiempo de vida de anaquel se requiere? -53,59-
- 2.- ¿Bajo qué condiciones se va a almacenar? -122,49,126-
- 3.- ¿Qué cantidad se empaca por unidad? -10,33-
- 4.- ¿Costo previsto para el empaque? -33,126,122-
- 5.- ¿Qué propiedades tiene el producto alimenticio?
- 6.- ¿Qué materiales están disponibles y cuáles son sus propiedades?
(122,10)

La Tabla 11 ilustra algunos de los principales materiales de empaque que se utilizan en la liofilización de alimentos:

TABLA 11.- MATERIALES FLEXIBLES DE EMPAQUE PARA ALIMENTOS QUE HAN SIDO LIOFILIZADOS. Se anexan los valores para permeabilidad a la humedad y al oxígeno de c/u :
(Basada en referencias anteriores)

PERMEABILIDADES DE EMPAQUES FLEXIBLES IMPORTANTES		
MATERIALES	A LA HUMEDAD ₁	AL OXIGENO ₂
D.001 EN NSHT/W.003 EN POLIETILENO	21	28
D.001 LA NSHT/W.001 EN POLIETILENO	50	125
D.0012 EN NHHT/W.0017 EN POLIETILENO	48	4
D.0008 MELINEX/W.008 EN POLIETILENO	205	55
EN 16.01P/10 s. SARAN	2	2
EN 16.01P/10 H D.0005 EN ALUMINIO H8.0016 EN PLIOFIL	1	1
D.0004 EN ACETATO H 8.0005 EN ALUMINIO 4.5 9, H.S.C.	1	2
1.- (GRAMOS DE AGUA/100 PULGADAS CUADRADAS POR DIA A 25°C)		
2.- (CENTIMETROS CUBICOS DE OXIGENO/METROS CUADRADOS POR DIA A 1 atm. Y 25°C)		

Las relaciones matemáticas que representan la transferencia de vapor de agua en alimentos empacados a una Temperatura y Presión dadas se puede consultar en -83-; asimismo, las relaciones de actividad versus tiempo de deterioro (las cuales se usan como un excelente parámetro de control de calidad) pueden consultarse en 43 y 15. No obstante, existe mucho más información a este respecto que permite elegir entre el equipo y proceso de empaque óptimos.

2.2.5.3 Almacenamiento.-

Este punto es muy importante y está íntimamente relacionado con los anteriores, sobre todo con el empaque, ya que éste debe proteger al producto de los cambios que suceden en el mismo.

Los principales cambios que ocurren en el almacenamiento dependen de un conjunto de variables que han sido resumidas para su comprensión general en la Figura 52.

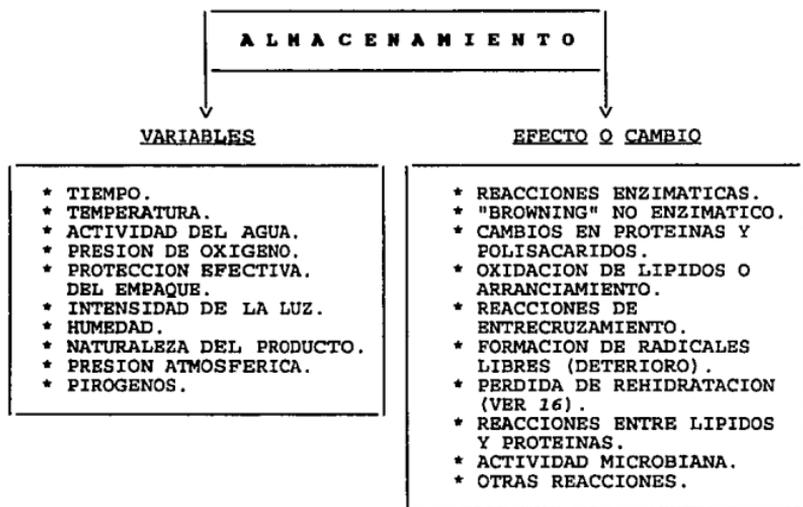


FIGURA 52.- Variables principales que deben tomarse en cuenta al almacenar alimentos liofilizados, así como los cambios principales a evitar .

Existen modelos matemáticos que describen el comportamiento de algunos alimentos durante su almacenamiento; como son bastantes, no sería posible explicarlos todos en el presente trabajo, así que pueden consultarse las referencias : -59,122,101,33,12,64- .

2.2.5.4 Rehidratación.-

La última etapa del proceso está íntimamente relacionada con la calidad del producto y consiste en la reconstitución del mismo

por la adición de agua al material seco. La rehidratación deberá ser rápida y completa, debido a la por la estructura altamente porosa que deberá presentar el producto (si fué correctamente procesado).

De hecho, Goldblith -102- ha demostrado que la rehidratación es un excelente parámetro para el control de calidad en la liofilización, y King -64- coincide al respecto. En la Figura 53 se presenta un ejemplo del monitoreo de calidad para la hidratación de camarón liofilizado :

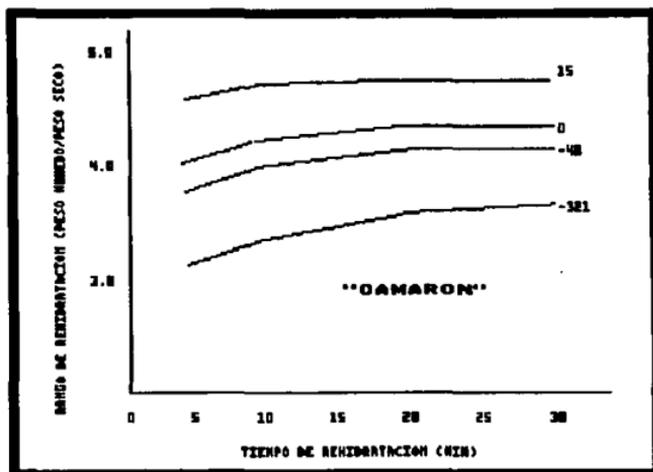


FIGURA 53.- GRAFICAS QUE MUESTRAN LA REHIDRATACION DE CAMARON.
El rango de rehidratación es función del tiempo de rehidratación y de la temperatura.
(Tomada de 83)

El modo de agregado del agua depende invariablemente de la naturaleza del producto , y las principales maneras de hacerlo se resumen de la siguiente manera :

A.-Farmacéuticos.-

La manera más simple es agregar la cantidad exacta de agua (en la mayoría de los casos destilada y libre de pirógenos) directamente en el vial que contiene el producto seco. La disolución debe ser instantánea sin agitar, ó al menos con una ligera agitación.

B.-Productos biológicos y bancos de tejido.-

Generalmente se empapan en soluciones salinas balanceadas ó fisiológicas. El procedimiento dura unos pocos minutos (arterias, piel, córnea) ó varias horas (hueso).

C.-Alimentos.-

La rehidratación puede requerir algunos minutos, y depende de la forma en que fué preparado el producto:

- 1.-*Precocidos.*- Se efectúa hundiéndolos en agua tibia ó hirviendo.
- 2.-*Crudos para asar.*- Se empapan en agua, se escurren y se procede al asado. Si se liofilizó correctamente y ha conservado su capacidad de retención de agua, se cocinará fácilmente; en caso contrario, el encogimiento es excesivo.
- 3.-*Polvos.*- Aquí se procede a la adición directa de agua según la concentración deseada (aplicable a todos los productos).
- 4.-*Casos Especiales.*- Es importante aclarar que para cada producto existen condiciones óptimas de reconstitución por lo que debe contarse con una "RECETA" para cada caso, la cual es 100% experimental -33,32,64-.

Algunos productos como el pescado y la carne cruda obtienen mejor reconstitución si se utiliza agua helada -10-.

Existen productos liofilizados que no requieren de una reconstitución; tal es el caso de:

A.- Desperdicios radiactivos -8-.

B.- Desperdicios resultantes de la purificación de agua.

C.- Flores, plantas y animales de colección y exposiciones -127,47-.

Los parámetros de mayor importancia en el proceso de rehidratación, así como sus efectos, los cuales se presentan en la Figura 54.



FIGURA 54.- PRINCIPALES VARIABLES QUE HAN DE TOMARSE EN CUENTA PARA LA REHIDRACION, ASI COMO LOS EFECTOS NOCIVOS.
(Basada en 102)

3.- DISEÑO TÉRMICO.-

3.1 CONSIDERACIONES GENERALES

En el diseño del sublimador para un liofilizador es indispensable contar con un diseño térmico que abarque los parámetros necesarios que permitan el seguimiento del ciclo de liofilización, cumpliendo de esta manera con los requerimientos de un proceso específico.

Las transferencias a tomar en cuenta en el diseño térmico son las citadas anteriormente en 2.2.3.4. Por otra parte no debe olvidarse que en todo procedimiento de esta índole es necesario especificar el tipo de variables y la manera en que se manejan dentro de una secuencia lógica, comunmente llamada: "SECUENCIA DE CALCULO".

Se pretende esbozar un diseño didáctico cuya finalidad es mostrar de la manera mas práctica posible, los fenómenos más importantes que intervienen en una liofilización, y con ello obtener las bases para proyectar un diseño mecánico aceptable. Para este propósito se utilizarán bases teóricas que soportan a su vez a los modelos matemáticos mencionados, y además reglas heurísticas experimentales recopiladas de la bibliografía.

Este diseño podría optimizarse seleccionando un producto en específico, pero esto conlleva a estudios más profundos (en la mayoría de los casos con ecuaciones especiales para el producto), que serían la continuación de la presente tesis, ya que para un diseño real se necesita de investigación experimental con equipo muy sofisticado.

3.2 SECUENCIA DE CALCULO

3.2.1 ANALISIS PRELIMINAR

El presente diseño, esta basado en la transferencia de masa;

en torno a ella gira una serie de modelos que se relacionan con la transferencia de calor que debe asegurar la continuidad de la sublimación del hielo y presentar el área adecuada para la condensación de los vapores.

Se utilizarán las ecuaciones mencionadas en (2.2.3.4.1 y 2.2.3.4.2) , descritas en la Tabla 12.

TABLA 12.- DESCRIPCION DE LAS ECUACIONES UTILIZADAS

No. DE ECUACION	ASUNTO QUE DESCRIBE O REPRESENTA
(51), (61), (83)	$G_c = G_a = G_b$ MASA VELOCIDAD DEL VAPOR
(50), (116)	DISTRIBUCION DE PRESIONES EN LA CAMARA
(89), (93), (97)	CALOR REMOVIDO Y SUMINISTRADO (suponiendo que el producto no se daña)
(82)	AREA DE CONDENSACION

Paralelo a esto se encuentran las reglas heurísticas que sirven de base para algunas variables importantes de diseño. A continuación enumeraremos algunas de las principales reglas heurísticas que se mencionan en -106,83,32,17,49- :

3.2.1.1 REGLAS HEURISTICAS

Se han recopilado algunas reglas heurísticas referentes al diseño y comportamiento térmico de un equipo de liofilización del tipo comercial; este tipo de "consejos que da la experiencia" son

muy útiles para un diseñador y también para el operador de un equipo y es por ello que se presenta este anexo; enumerarlas todas sería imposible, por lo que se escogieron las más comunes, ya que su orden de importancia varía dependiendo de cada el caso -10,126,9- :

- 1.- Todos los alimentos que pueden ser congelados ó secados, pueden ser liofilizados.
- 2.- Con una temperatura de condensación promedio de -30°C , y a una velocidad de secado/condensación de 1 Kg/hr , se requiere de un suministro de calor de 1 Kw , y una cantidad equivalente en el compresor.
- 3.- La pérdida en peso durante la etapa de congelamiento (en procesos convencionales), donde el aire tiende a eliminar la humedad del producto, puede ser hasta de un 12%.
- 4.- La cámara de sublimación deberá contar con aislamiento completo de temperatura, además de un sistema de deshielo y métodos que hagan fácil el drenado y la limpieza del gabinete.
- 5.- Entre menor sea la temperatura de secado, mayor será la calidad del producto, pero el costo se incrementará.
- 6.- La velocidad de sublimación del hielo del producto congelado, será tanto más rápida, cuanto mayor sea la diferencia de presiones de vapor de agua entre el hielo del producto y el del condensador, y por ende, cuanto mayor sea la diferencia de temperaturas entre ambos.
- 7.- El calor latente de sublimación teórico del agua congelada es de 672 cal/g , pero en la práctica suele estar cercano a 900 cal/g .
- 8.- El punto (7) puede llevarnos a la consideración práctica de que 1 watt de calor suministrado, puede sacar 1 g de agua por hora (corrobora el punto 2).

9.- Generalizando, puede decirse que la desecación de un producto avanza en profundidad a razón de 1 mm de espesor por hora.

10.- Está demostrado que cuando el vacío alcanza valores cercanos a la centésima de mm de Hg, la transmisión de calor se efectúa principalmente por radiación, lo que exige valores de temperaturas muy elevados para ser eficaz.

11.- Si la presión se eleva a valores superiores a la centésima de mm de Hg, y cercanos al mm de Hg, los fenómenos de convección a través de los gases son muy importantes, facilitando de manera apreciable la transmisión de calor a través de las zonas entre las placas calefactoras superior e inferior y la superficie de sublimación.

12.- Es posible aumentar la presión en el interior de la cámara para trabajar a temperaturas de calefacción más bajas y aumentar la velocidad de sublimación. Esto se lleva a cabo con un dispositivo de inyección de aire ó gas inerte.

13.- La superficie del condensador debe de ser calculada de manera que sea capaz de condensar eficazmente todos los vapores desprendidos del producto, inclusive en la fase de máxima sublimación, y evite así, el paso de los mismos a la bomba de vacío.

14.- El espesor medio de hielo en el condensador no deberá ser superior a los 4-6 mm.

15.- Normalmente, la superficie útil de condensación debe ser de 2.5 a 3 veces mayor que la superficie de carga de la cámara, para poder garantizar una velocidad de sublimación correcta.

16.- A fin de que el proceso se efectúe rápidamente, es necesario llevar la temperatura de calefacción al valor más elevado posible, sin llegar nunca a la temperatura de fusión eutéctica.

17.- En la práctica, la cantidad de calor suministrado no puede ser muy elevada, ya que existen varios factores limitantes de la

velocidad de desecación , que dificultan la emisión de moléculas de agua y restringen el flujo de vapor al condensador. Ejem: Distancia entre placas calefactoras, tapones de viales, etc.

18.- La velocidad de desecación es directamente proporcional al calor externo aplicado al producto congelado.

19.- El valor de las transferencias de calor y de masa, disminuye a medida que el frente de sublimación avanza hacia el interior de la masa.

20.- El precentrar una solución acuosa que se quiera liofilizar, incrementará el porcentaje de sólidos disueltos, aumentando consecuentemente la conductividad térmica de la capa seca y disminuyendo la permeabilidad de la misma. Todo esto provoca que el coeficiente de transferencia de calor interno " h_i " aumente y el coeficiente de transferencia de masa interno " k_{gi} " disminuya. Aplicar esta regla a determinadas condiciones puede provocar el cambio de la resistencia controlante de la transferencia de calor hacia la transferencia de masa.

21.- Otra manera de incrementar la conductividad térmica de la capa seca , y por ende el valor de " h_i ", es agregar un gas inerte a la cámara de secado. Esto aumenta la velocidad de secado, pero debe tenerse cuidado, ya que la difusividad del vapor de agua (y de ahí que " k_{gi} ", y " k_{ge} ") disminuyen al incrementar la presión.

3.2.2 DESARROLLO DEL DISEÑO TERMICO

3.2.2.1 ANALISIS DE VARIABLES

En base a la comparación de las necesidades más comunes para la liofilización en general, se han determinado en tablas las variables a manejar (Tablas 13, 14, y 15) : - 3, 7, 9, 10, 14, 17, 21, 40, 44, 47, 49, 69, 71, 95, 109, 35, 72, 87, 94, 115, 116, 127, 129, 130 - . En la Tabla 13 se encuentran las variables más representativas para un diseño térmico de un liofilizador convencional. :

TABLA 13.- VARIABLES DE DISEÑO TERMICO PARA UN LIOFILIZADOR

VARIABLES DEL DISEÑO TERMICO	
PARTE DEL EQUIPO	VARIABLES IMPORTANTES
PLACAS CALEFACTORAS	a) RANGO DE TEMPERATURAS. b) DISTANCIA ENTRE ELLAS. c) CONSUMO ENERGETICO. d) AREA DE LAS MISMAS. e) FLUIDO DIATERMICO
CONDENSADOR	a) TEMPERATURA LIMITE ($T_s - T_r$). b) ESPESOR DEL HIELO. c) CAPACIDAD (CAUDAL). d) AREA DEL MISMO.
SISTEMA (S) DE REFRIGERACION	a) TIPO DE SISTEMA. b) N ^o DE ETAPAS. c) FLUIDO REFRIGERANTE. d) POTENCIA DE REFRIGERACION. e) COEF.DE OPERACION.-Trabajo Comp f) CONSUMO ENERGETICO.- (Eléctrico.. g) PRESIONES DEL SISTEMA. h) INTERCAMBIO DE CALOR.-Area, flujo i) SIST. ENFRIAMIENTO: * Area * Potencia del ventilador * Temperatura del agua
DESHIELO	a) FLUIDO PARA DESHIELO. b) CAUDAL c) TEMPERATURA d) TIEMPO

Asimismo, y a manera de complemento, se presentan en la tabla 15, las variables a considerar en el diseño mecánico de un liofilizador convencional; esto es basándose en el análisis de información proporcionada por compañías fabricantes de este tipo de equipos.

TABLA 14.- VARIABLES PARA EL DISEÑO MECANICO DE UN LIOFILIZADOR.

VARIABLES DEL DISEÑO MECANICO	
PARTE DEL EQUIPO	VARIABLES IMPORTANTES
CAMARA DE LIOFILIZACION	a) GEOMETRIA b) ESPESOR DE PLACA c) MATERIAL d) TIPO DE SOLDADURA e) TIPO DE BOQUILLAS f) FUGAS g) TIPO DE SOPORTES h) MEDIO ESTERIL O INERTE i) TIPO DE PUERTA. } *Bisagras j) PESO BRUTO } *Visor k) DEL PRODUCTO } *Cerradura
PLACAS CALEFACTORAS	a) ESTRUCTURA { * Area Placas b) UBICACION { * Mallas y Charolas c) MATERIALES { * Soportes d) CONEXIONES: - Mecánicas - Eléctricas e) SOLDADURA
CONDENSADOR	a) GEOMETRIA b) TUBERIA Y ACCESORIOS c) BOQUILLAS INT. Y EXTERIORES b) MATERIAL c) ESPESOR
SISTEMA DE REFRIGERACION	a) COMPRESOR { * N° de Etapas { * Material { * Caudal b) TUBERIA Y ACCESORIOS c) CONDENSADOR { * Geometría { * Material { * Accesorios { * Espesor { * Medio Enfriante
DESHIELO	a) TIPO DE RESISTENCIA
SISTEMA DE VACIO	a) DESEMPEÑO Y TIPO DE BOMBA b) TUBERIAS c) ACCESORIOS d) CAUDAL e) PRESION MAXIMA

Para el presente diseño térmico, se tienen que clasificar las variables de diseño y las variables dependientes, por lo que la Tabla 16 muestra las más importantes para un equipo de liofilización:

TABLA 15.- VARIABLES DE DISEÑO Y VARIABLES DEPENDIENTES PARA EL DISEÑO DE UN LIOFILIZADOR.

VARIABLES DE DISEÑO	VARIABLES DEPENDIENTES
1.- PRESION ATM DE LA ZONA.	1.- MASAS VELOCIDAD:
2.- RANGO DE TEMPS AMBIENTE.	Gs, Gm, Gc
3.- MASA DE AGUA A CONDENSAR:	2.- PRESIONES DE VAPOR:
4.- EN UN TIEMPO..(to).	Pe', Pc', Pm'
5.- PRESION MAXIMA DE VACIO.	3.- PRESIONES PARCIALES DE
6.- TEMP. DE LA PARED DEL	AIRE:
CONDENSADOR (TR).	Πa, Πm, Πc
7.- RANGO DE TEMPERATURAS DEL	4.- FLUJO DE CALOR:
TIPO DE SISTEMA DE REFRI-	QI, QII, qo
GERACION A UTILIZAR.	5.- AREA DEL CONDENSADOR.
8.- MASA DEL PRODUCTO.	6.- AREA DE LAS PLACAS.
9.- % DE AGUA EN EL PRODUCTO	7.- VOLUMEN Y MASA DEL
O HUMEDAD INICIAL.	FLUIDO DIATERMICO.
10.- HUMEDAD RESIDUAL DESEADA	8.- ESPESOR FINAL DEL
O POSIBLE.	HIELO (CONDENSADO).
11.- DENSIDAD DEL PRODUCTO	
SECO Y CONGELADO.	
12.- TEMP. DE SEGURIDAD DEL	
PRODUCTO.	
13.- DISTRIBUCION DEL EQUIPO	
(DISTAL...ETC.).	

NOTA: LOS SIMBOLOS DE LAS VARIABLES SON DE LAS ECUACIONES DE LA TABLA 12

3.2.2.2 SECUENCIA GENERAL DE CALCULO

Para el cálculo global de un liofilizador simple, es necesario determinar todas las variables dependientes. Esto conlleva a un diseño térmico detallado que incluye características de un producto en especial. Es por ello que se ha elaborado un diagrama de la secuencia general de cálculo que se puede seguir para obtener los datos requeridos (Véase Figura 55).

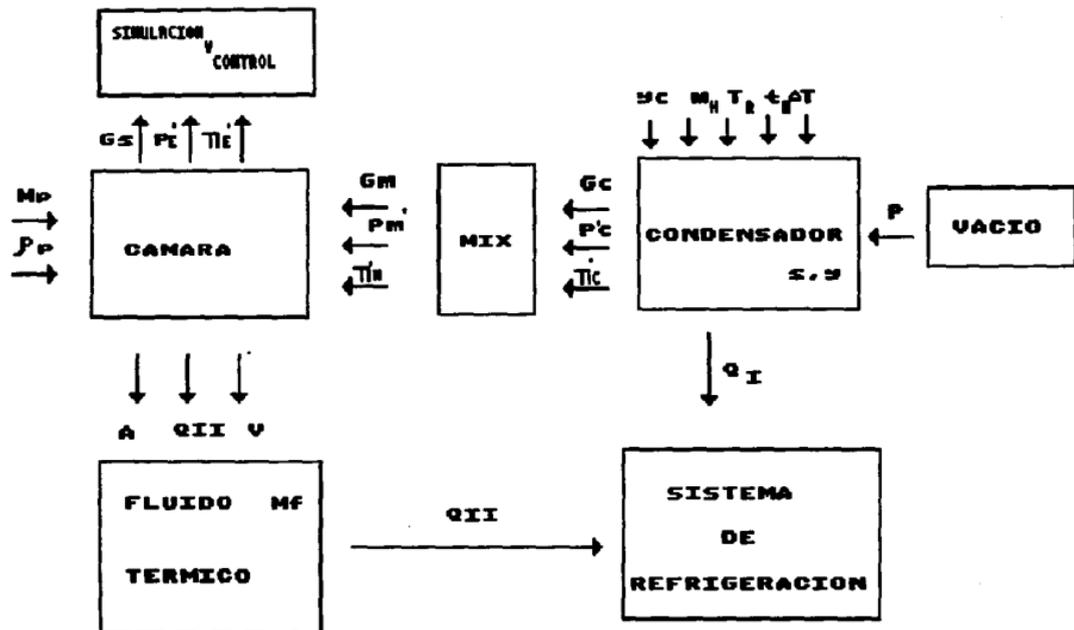


FIGURA 55.-ESQUEMA GENERAL DE UNA SECUENCIA DE CALCULO SIMPLE PARA UN LIOFILIZADOR ALIMENTICIO.

Ahora que ya se tiene una idea de las variables a considerar, es tiempo de que se limite el diseño, enfocándose principalmente a las variables térmicas que pueden obtenerse "EN GENERAL"; esto quiere decir que no se hará referencia a un producto alimenticio en específico, y es claro que no se contempla un uso farmacéutico, el cual exige además un sistema extra de esterilización, y otro tipo de consideraciones térmicas, mecánicas y de control dependiendo del medicamento a tratar.

3.3 RESULTADOS

Se ha decidido seguir la secuencia de cálculo sin especificar el tipo de producto alimenticio a manejar; así que los cálculos se reducen para obtener únicamente el esqueleto básico del diseño térmico de un liofilizador.

Es muy importante tener en cuenta que para obtener un cálculo completo se necesitan datos específicos del producto, ecuaciones específicas e inclusive experimentación a niveles bastante elevados. Por eso, y por ser el presente trabajo un intento de diseño simple, se aplicarán las restricciones mencionadas.

3.3.1 EN EL CONDENSADOR

Sin involucrar directamente el tipo de producto a utilizar, se puede manejar el método para el cálculo del condensador para un liofilizador según Roissart y Laederich -16-. Este método contempla (como se menciona en la secc: 2.2.3.4.1.3) la transmisión de calor a través de una capa de hielo de espesor "y" (..el cual "no puede ser mayor a 1cm -49-") para condensadores sencillos.

En el laboratorio pueden variarse algunos parámetros con el fin de registrar comportamientos reales de un equipo en específico; esto sucede únicamente a nivel experimental, pues se contempla un producto específico, y por ello es necesario tomar el cálculo de Roissart con prudencia y acatando sus limitaciones.

Las principales fórmulas contempladas en el artículo de Roissart son las siguientes :

1.- Calor mínimo requerido.-

$$q_0 = \frac{T_s - T_n}{\operatorname{erf}(\eta)} \cdot \frac{e^{-\eta^2}}{\sqrt{\pi}} \cdot \frac{k}{\sqrt{\sigma t}} \dots\dots\dots (73)$$

2.- Espesor de hielo.-

$$y = A \cdot k \cdot \frac{(T_s - T_n)}{\rho_i \cdot \Delta H_c} \cdot \sqrt{t} \dots\dots\dots (81)$$

3.- Caudal máximo del vapor de agua condensado a un tiempo "t".-

$$G_c = \frac{A S k}{2 \Delta H_c \sqrt{t}} (T_s - T_n) \dots\dots\dots (83)$$

4.- Superficie.-

Aquí se dará una breve explicación , ya que se calculará la superficie de condensación a partir del caudal máximo condensado.

Utilizando la ecuación del espesor podemos obtener:

$$U(t) = \rho \cdot U_s \cdot y \dots\dots\dots (154)$$

D O N D E :

- $U(t)$ = Caudal máximo condensado por unidad de superficie en (kg/m^2) .
 U_s = Número de unidades de superficie.
 y = Espesor del hielo a un tiempo t .

Si se tiene que "U" es la cantidad de agua en kilogramos que se quieren condensar en un tiempo "t", entonces la superficie de condensación se obtiene fácilmente mediante la relación:

$$S = \frac{U}{U(t)}$$

5.- Datos para un serpentín.-

El condensador se ha pensado como un serpentín, ya que es bastante común en los equipos comerciales.

a) Longitud del tubo.- $L = \frac{S_r}{S_e} \dots\dots\dots(156)$

D O N D E :

- S_e = Superficie externa del tubo.
 S_r = Superficie total de condensación.

b) Número de vueltas.-

$$N_v = \frac{L}{2 \cdot \pi \cdot R_c} \dots\dots\dots(157)$$

D O N D E :

R_c = Radio de la circunferencia del serpentín.

- c) Altura.- Se toma el espacio entre tubo y tubo como un porcentaje del espesor "y".

$$H_{SERP} = Nv \cdot [DE + 2 \cdot y] + [Nv - 1] \cdot y \cdot yf \dots\dots (158)$$

D O N D E :

H_{SERP} = Altura del serpentín.

DE = Diámetro externo del tubo.

yf = Fracción de y que se deja entre tubo y tubo.

3.3.1.1 FLUJO DE CALOR

Según la ecuación (8), q_c es :

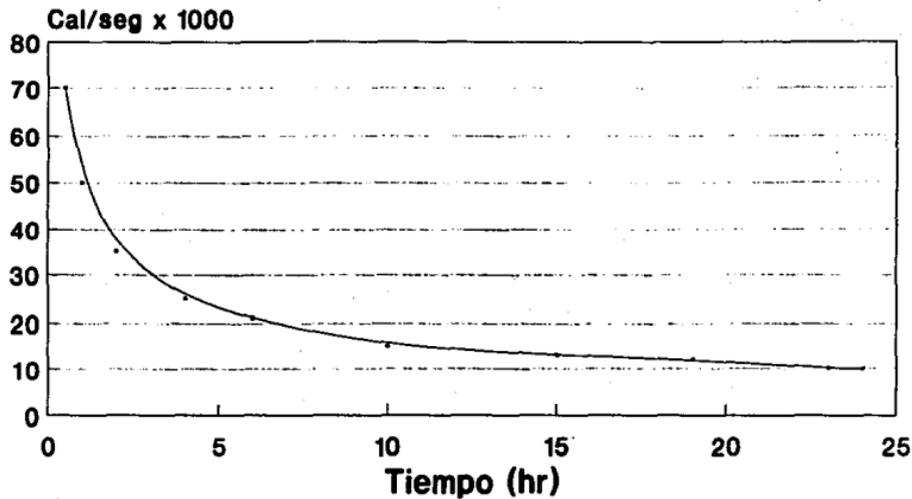
"...el flujo de calor mínimo correspondiente a un flujo de vapor mínimo a condensar en un instante t" -16-

Este flujo de calor mínimo se puede entender como el flujo indispensable de calorías a retirar con el fin de asegurar la condensación completa del vapor de agua que escapa en ese momento. Este flujo de vapor es muy pequeño y va aumentando con el tiempo; por el contrario, el flujo de calor disminuye al pasar el tiempo.

En la Figura 56, puede observarse claramente una gráfica típica para q_c y su comportamiento para un área de 1 m². Este tipo de gráficas son características de cada equipo, por lo que al obtener los resultados del presente diseño, se adjuntará la gráfica de q_c que corresponda al área obtenida.

Para calcular los valores de q_c , se utilizó un programa en BASIC cuyo diagrama de flujo se presenta en la Figura 57.

"GRAFICA DE q_0 "



— Para 1 cm cuadrado

FIGURA 56.- GRAFICA CARACTERISTICA DE " q_0 "
(Tomada de 18)

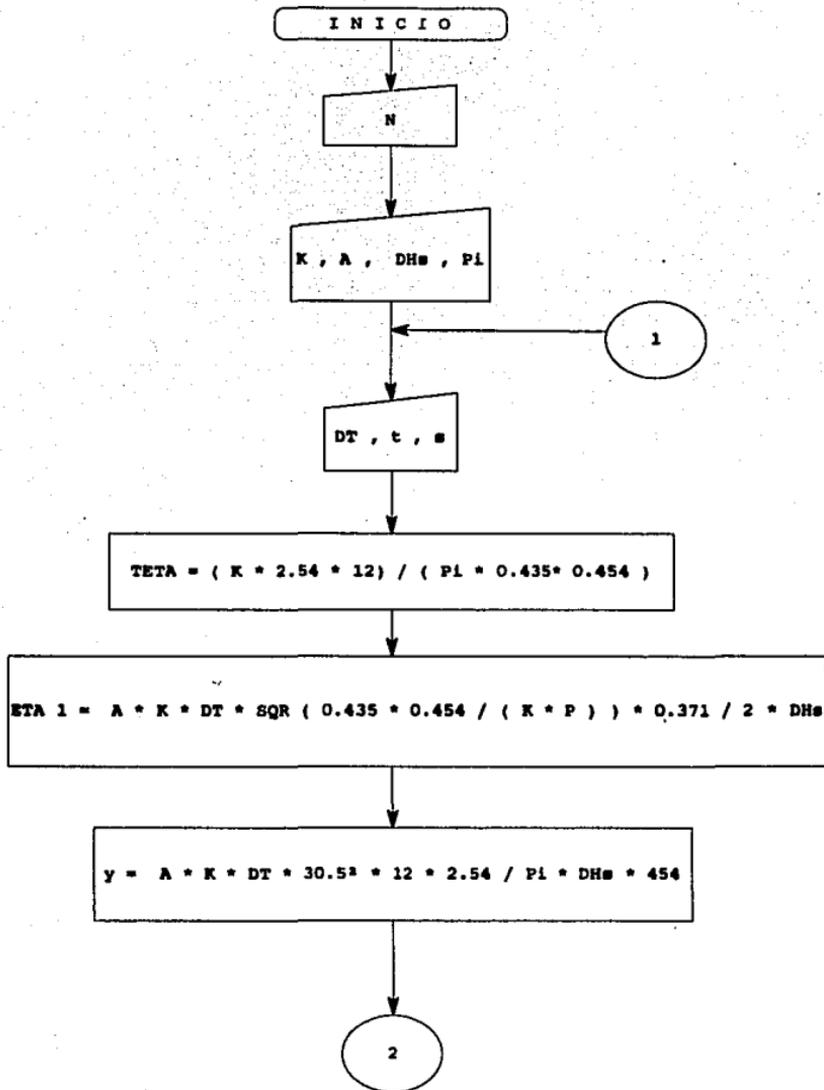


FIGURA 57.- DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROGRAMA PARA EL CALCULO DE "q₀"
(HOJA 1)

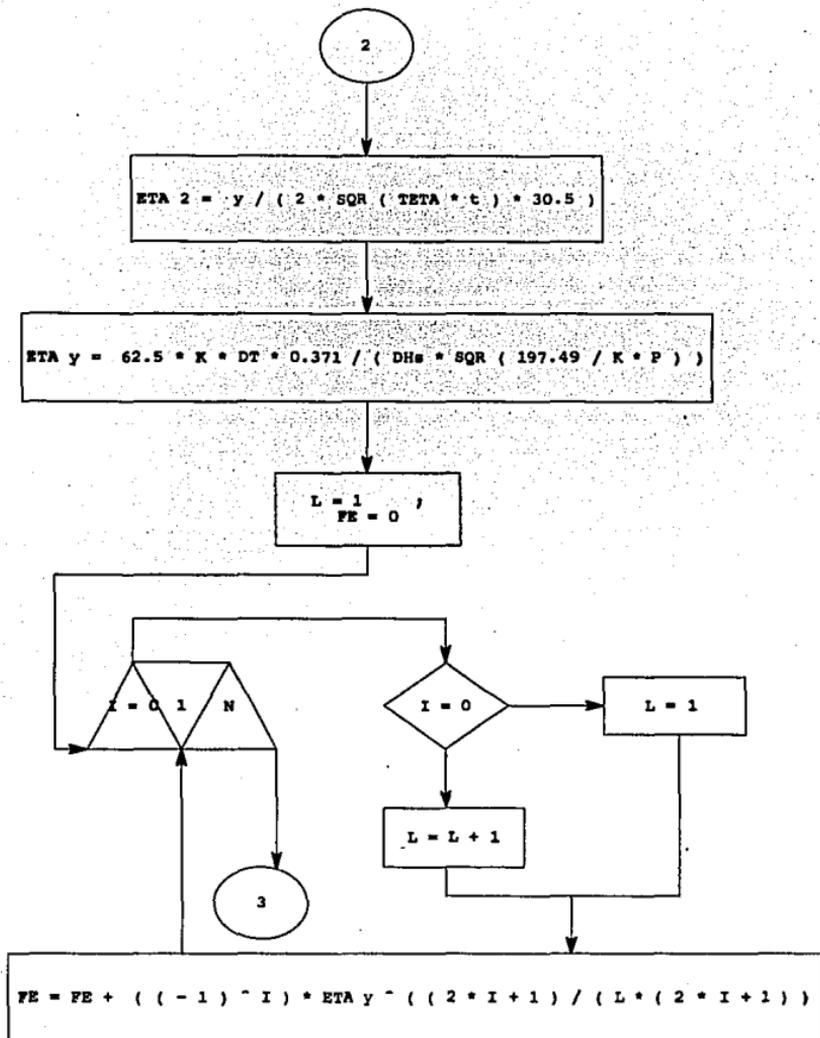


FIGURA 57.- DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROGRAMA PARA EL CALCULO DE "q."
(HOJA 2)

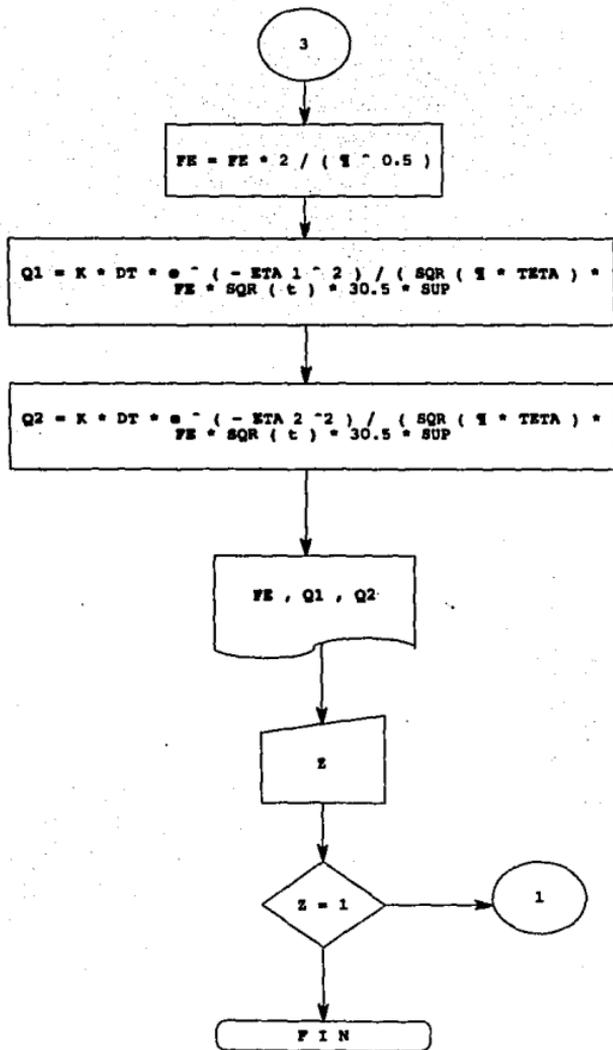


FIGURA 57.- DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROGRAMA PARA EL CALCULO DE "q_u"
(HOJA 3)

Por otra parte, el calor total que se retira para condensar una masa total de agua " m_r " será calculado como :

$$Q_T = m_r \cdot [\lambda_{FUS} + \lambda_{VAP}] \dots\dots\dots (159)$$

D O N D E :

Q_T = Calor total ó flujo total de calor

m_r = Masa total ó flujo másico

λ's = Calores latentes de fusión y vaporización cuya suma es el calor latente de sublimación (λ_{SUB}).

Es importante tener en cuenta que el cambio de fase se llevará a cabo a la misma temperatura, y por eso se maneja esta ecuación. Es por ello, y para nuestro caso en particular que se ha escogido para un liofilizador pequeño y práctico, la condensación de 2.5 kilogramos.

Por lo tanto el calor total a remover ó administrar será de:

$$\lambda_{SUB} = 676 \text{ cal/g}$$

$$Q_T = 2.5 \text{ Kg/CICLO} \cdot [676 \text{ cal/g} \cdot 1000 \text{ g/Kg}]$$

$$Q_T = 1,690,000 \text{ cal/CICLO}$$

ó

$$Q_T = 6706.765 \text{ BTU/CICLO}$$

3.3.1.2 AREA

Basándonos en el modelo de Roissart y especificando las siguientes variables de diseño se obtiene lo siguiente :

A) VARIABLES DE DISEÑO Y CONSTANTES EXTRA

1.- Capacidad: 1.5 Kg en 12 hrs.

2.- Conductividad térmica : $k = 0.0057 \text{ cal/seg cm } \cdot \text{K.}$

3.- Constante de Roissart : $A = 3.2945 \text{ seg}^{1/2} \text{ cm}$

4.- Rango de temperaturas del sistema de refrigeración a utilizar :

Se opta por un sistema de refrigeración simple con refrigerante 502, con un rango $(T_s - T_r) = 20^\circ \text{K}$, el cual es común para freones como el 502.

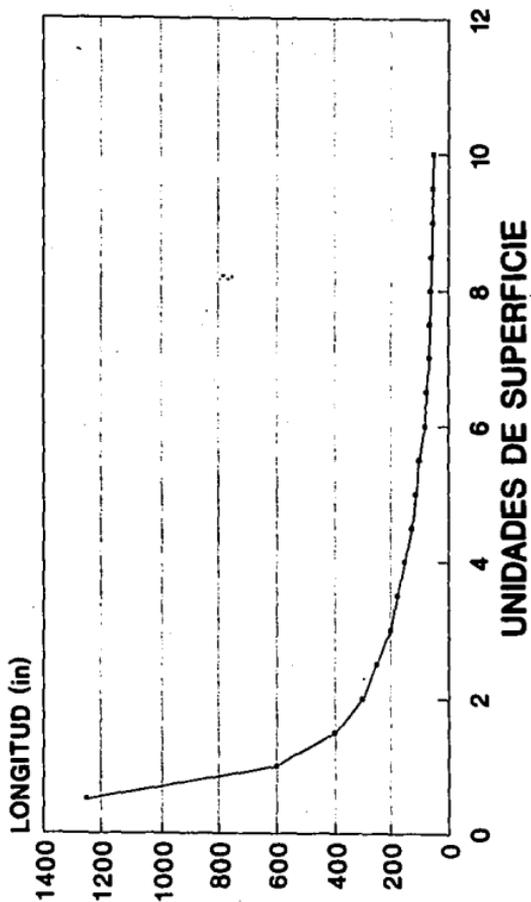
5.- Número de unidades de Superficie :

Se opta por UNA unidad de superficie, por ser lo más común²¹ y además , como se ve en la Figura 58 (para 2.5 Kg de hielo), para no exceder ó disminuir en demasía la longitud del serpentín. Al ver la gráfica, cualquiera piensa mejor en escoger 2 unidades, pero hay que tomar en cuenta la división de los vapores hacia un condensador extra ó simplemente el aumento de la capacidad del sistema de refrigeración; esto contempla gastos extra que pueden ser necesarios para ciertos productos farmacéuticos, ó alimenticios a gran escala.

6.- Carga máxima de hielo en el condensador : $U = 2.5 \text{ Kg.}$

"LONGITUD VS UNIDADES DE SUPERFICIE"

CARGA DE HIELO = 1 Kg



— Para 72000seg = 20hr

FIGURA 58.- GRAFICA DE LONGITUD VS UNIDADES DE SUPERFICIE
(Tomada de 16)

7.- Densidad del hielo :

$$\rho_i = 57.096 \text{ lb/ft}^3$$

8.- Capacidad calorífica del hielo a -40°C :

$$C_p = 0.435 \text{ cal/g } ^\circ\text{C} \quad 112$$

9.- Calor latente de sublimación :

$$\lambda_{\text{SUB}} = 676 \text{ cal/g}$$

10.- Teta :

$$\theta = \sqrt{\frac{k}{\rho_i \cdot C_p}} = 1.5407792 \times 10^{-5}$$

En la Tabla 16 se muestran los resultados obtenidos del cálculo del equipo de condensación del liofilizador con los datos anteriormente citados

3.4 ANALISIS DE RESULTADOS

3.4.1 CALOR

El calor necesario para condensar ó sublimar 2.5 Kg de agua es:

$$Q_T = \pm 1, 690, 000 \text{ cal/ciclo de liof.}$$

Este es el total de calorías necesarias en el proceso, sin tomar en cuenta la etapa de congelación; el cambio de fase se llevará a cabo a una T_{cte}.

Por otra parte, debemos analizar la manera de suministrar ese calor obtenido para asegurar la buena marcha del proceso. Es por ello que el calor mínimo se calculó de 2 maneras:

A) PARA CADA SUPERFICIE EN CADA TIEMPO :

En un primer plano, calculamos " q_0 " involucrando 2 variables:

i-Tiempo

ii-Superficie necesaria.

De esto podemos observar que el número de calorías en cada caso es exactamente el mismo, ya que se requiere atrapar la misma cantidad de hielo en un tiempo " t " (G_c en g/s).

B) PARA UNA SUPERFICIE $S = 1.676 \text{ m}^2$:

En este caso tomamos como referencia la superficie final obtenida para condensar 2.5 Kg de H_2O en 20 horas. En la gráfica de la Figura 59 se observa la variación de " q_0 " con respecto al tiempo necesario para condensar 2.5 Kg de agua.

Por ejemplo:

"Si quisiésemos condensar 2.5 Kg en 7,200 seg, necesitaríamos un suministro y retiro mínimo de 592,394 cal/s a lo largo de ese tiempo para asegurar la condensación y/o sublimación."

Puede observarse además que en el caso de 20 hrs ó 72,000 seg, el suministro mínimo coincide con el calculado en el inciso anterior :

$$q_0 = 187,332 \text{ cal/s.}$$

"CALOR REMOVIDO"

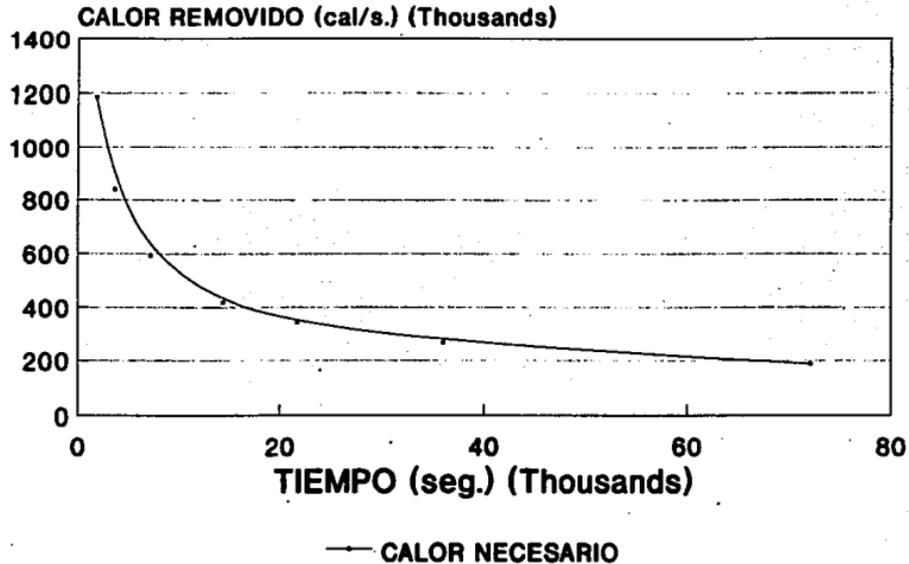


FIGURA 59.- GRAFICA DE "q" PARA UNA SUPERFICIE DE 1.876m²

TABLA 16.- TABLA DE RESULTADOS NUMERICOS.

"RESULTADOS GENERALES"

t (s)	q ₁ (cal/s) PARA UNA SUPERFICIE DE 1 M ² DE CURVAS.	q ₂ (cal/s)	δ (in)	Gc (s/s) CMMAL	S (m ²) SUPERFICIE	P (Kg) MASA DE NIELO RETENIDA
1800	1' 184.788	187.332	0.01015	0.01735	0.265	0.0625
3600	837.771	187.332	0.01436	0.01735	0.375	0.125
7200	592.394	187.332	0.02030	0.01735	0.531	0.25
14400	418.885	187.332	0.02871	0.01735	0.749	0.50
21600	342.018	187.332	0.03516	0.01735	0.918	0.75
36000	264.926	187.332	0.04539	0.01735	1.186	1.25
72000	187.332	187.332	0.06419	0.01735	1.676	2.50

"MEDIDAS DEL CONDENSADOR"

	ALTURA (in)	LONGITUD (in)	NUMERO DE VUELTAS
1800	6.02	242.5	10
3600	8.66	342.9	14
7200	12.54	484.9	20
14400	18.32	685.9	28
21600	22.98	848.0	34
36000	30.74	1084.4	44
72000	46.46	1533.6	62

3.4.2 FLUJO DE VAPOR

En los datos obtenidos se observan dos cosas importantes :

1.- G_c (g/s) es el mismo a lo largo del proceso.-

Como en este caso se está calculando el secado primario, es lógico que en el período de velocidad constante, el flujo másico se mantenga constante.

2.- G_c ($g/s \cdot m^2$) disminuye a lo largo del proceso.-

Esto se debe a que la masa se reparte cada vez en una mayor superficie comparando de punto a punto.

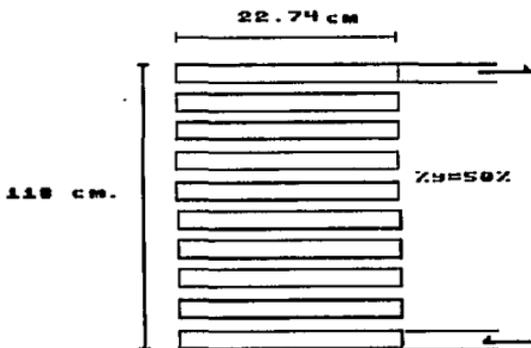
3.4.3 AREA

Según el método de Roissart , se debe de escoger el número de unidades de superficie que utilizará el equipo; esto se puede extrapolar al número de condensadores que utilizará el mismo.

Como se puede observar en la gráfica de la Figura 58, la longitud del serpentín depende en gran manera del número de unidades de superficie que existan. como ya se mencionó, en nuestro caso, y para fines de simplificación se decidió utilizar 1 unidad de superficie, calculada de $S = 1.679 \text{ m}^2$. Esta superficie será la de un tubo de acero inoxidable enrollado como serpentín, que tendrá las siguientes dimensiones:

Para el área de las placas calefactoras, distancia entre las mismas, la capacidad de la cámara de evaporación, y los datos que complementan la secuencia de cálculo presentada en la Figura 55 se necesita especificar la naturaleza y la cantidad del producto que se desea procesar en una corrida de liofilización; además no debe olvidarse que la capacidad del condensador y del equipo de evaporación es de hasta 2.5 kg máximo de agua. Si se desea alguna variación en la capacidad, simplemente se deberá efectuar de nuevo la secuencia de cálculo para el producto y la cantidad en cuestión.

"GENERALIDADES DEL SERPENTIN"



Serpentín de acero inoxidable.
Carga máxima de 2.5 Kg.
Longitud del tubo 3865.35 cm.
Número de vueltas 62.
Diámetro: 20 cm.
Diámetro de tubería: 0.645 cm.
Ondula de la tubería 40.
Espesor máximo de hielo: 0.16 cm.
Superficie 1.676 m²

FIGURA 60.- SERPENTIN DEL CONDENSADOR DE UN LIOFILIZADOR

4.- BASES DEL DISEÑO MECANICO

4.1 ASPECTOS GENERALES DE UN EQUIPO DE LIOFILIZACION

Las partes principales de un equipo estándar de liofilización se han ido mencionando a lo largo del presente trabajo en la teoría. A manera de resumen, las partes de un equipo de liofilización son :

A) Cámara de liofilización, evaporador, cuva ó sublimador.-

Es la cámara en la cual se encuentra el producto por liofilizar. En los aparatos industriales, el evaporador está equipado de niveles ó estantes, en los cuales se colocan las bandejas que contienen los productos . Los estantes contienen un sistema de intercambio de calor para el producto. Un ejemplo común es el que permite la circulación de un refrigerante ó de un líquido caliente, por lo que el papel del equipo de intercambio de calor en los estantes es doble :

- a) En un primer tiempo sirve para congelar los productos a liofilizar.
- b) En un segundo tiempo para calentar el producto y así permitir una mayor rapidez de sublimación.

El circuito de intercambio de calor para la estantería se puede apreciar en las Figuras 68 y 69, y los líquidos utilizados para el intercambio son de tipo inerte, ya sea aceite de silicón ó etilenglicol, cuya temperatura está regulada en función de las necesidades del proceso. También se pueden utilizar freones en el caso que se invierta el ciclo de refrigeración.

B) Bomba de vacío ó eyectores.-

La bomba de vacío tiene por finalidad mantener la presión reinante en el interior del liofilizador lo suficientemente baja para provocar la sublimación rápida del hielo por eliminación de los gases incondensables que provienen de las fugas del aparato y de la desorción de la materia seca.

Las bombas de vacío son casi siempre del tipo bomba de paleta. Algunas veces son útiles las bombas de difusión para mejorar el valor del vacío obtenido. Posteriormente se analizarán los tipos de bombas de vacío.

C) Condensador ó adsorbedores, etc.-

El condensador es la parte del liofilizador que permite atrapar el vapor que deja el evaporador bajo forma condensada al estado sólido. El condensador puede estar constituido por una placa fría ó por un serpentín. Puede estar a cierta proximidad del evaporador ó estar situado en una cámara separada ligada al evaporador por un conducto de vapor. Esta trampa frigorífica tiene la finalidad de mantener la presión de vapor total reinante en el aparato lo más baja posible. La temperatura de la trampa debe ser lo suficientemente baja para que la presión local de vapor saturado en su superficie sea inferior a la presión total en el interior del liofilizador. El vapor de agua obtenido del evaporador será así totalmente captado al nivel de la trampa y no irá hacia la bomba de vacío.

La temperatura de la trampa frigorífica puede ser obtenida por expansión directa de un gas refrigerante ó por la circulación de un líquido frío, alcohol ó otro a través de un serpentín. La superficie de condensación y el volumen total de la trampa constituyen la capacidad total de sublimación del aparato. Para fines de diseño, existen 3 sistemas principales en el proceso :

- 1.-Sistema de vacío.
- 2.-Sistema de refrigeración.
- 3.-Sistema de calentamiento.

4.1.1 SISTEMA DE VACIO

4.1.1.1 Definición.-

"Se puede entender al vacío como una reducción en la presión atmosférica". Una definición más académica es la que lo describe como: "Espacio libre de materia" -125-, pero como esto es prácticamente imposible la definición de vacío que da la experiencia puede bien ajustarse a: "Espacio lleno con un gas a una presión inferior a la atmosférica en el rango de 0 a 760 milímetros de mercurio " -49-.

4.1.1.2 Unidades.-

Se utilizan las mismas que para la presión, pudiéndose expresar de dos maneras:

- A) Con signo negativo si se relaciona con la presión atmosférica (Presión relativa).
- B) Con signo positivo respecto al cero absoluto (Presión absoluta).

4.1.1.3 Clasificación del vacío.-

Generalmente el vacío se clasifica según el rango de presiones en que se trabaje; esto puede observarse claramente en la gráfica de la Figura 61. En ella se dividen los rangos de vacío, desde ultra alto vacío hasta bajo vacío.

Al paso de los años, y con el avance de la tecnología se han logrado vacíos de hasta 10^{-16} milímetros de mercurio, para trabajar en laboratorios de aceleradores de partículas, diseño de máquinas termonucleares y en la construcción de cámaras para satélites artificiales -71-.

Las aplicaciones de la tecnología del vacío son muy amplias, siendo la liofilización uno de los tantos campos en los cuales puede aprovecharse.

La clasificación de los tipos de vacío varía de un país a otro, por lo que se ha la más utilizada en E.E.U.U. Aunque los rangos no varían significativamente en la mayoría de los casos, pueden encontrarse otras clasificaciones: -125,49,10,64,71-.

TABLA 17.- PRINCIPALES UNIDADES DE PRESION
(Tomada de 17)

"UNIDADES DE PRESION Y SUS EQUIVALENCIAS"

	Torr	micrón	Pascal	atm.	bar	mm agua	P. S. i.
1 torr.	1	1000	133	1.316×10^{-3}	1333	13.595	1.9×10^{-2}
1 micrón	0.001	1	0.133	1.316×10^{-6}	1.333	0.01359	1.9×10^{-5}
1 Pascal	7.5×10^{-3}	7.5	1	9.87×10^{-6}	10	0.102	1.45×10^{-4}
1 atm.	760	7.6×10^5	101300	1	1013000	10330	14.7
1 bar	0.75×10^{-3}	0.75	0.1	0.98×10^{-6}	1	0.0102	1.45×10^{-5}
1 mm agua	0.0735	735.6	9.81	9.88×10^{-5}	98	1	1.4×10^{-3}
1 P. S. i.	51.71	51710	6890	0.68	68900	703	1

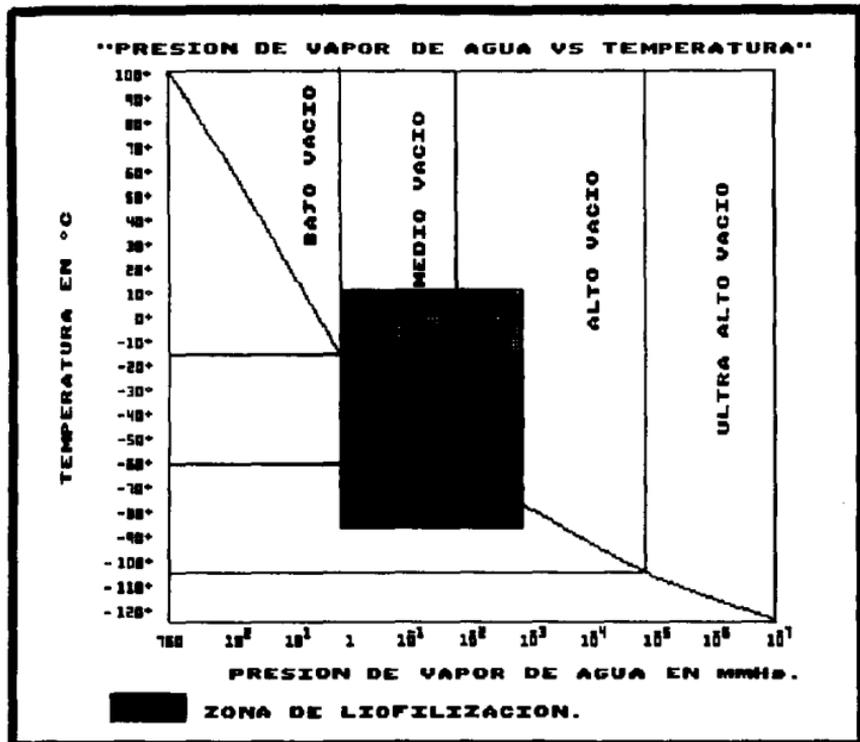


FIGURA 61.- TIPOS DE VACIO DEPENDIENDO DEL RANGO DE PRESION
(Tomada de 17)

4.1.1.4 Mecanismos de producción de vacío.-

A lo largo de muchos años, se han ido mejorando e inventando equipos muy diversos para producir vacío. La operación puede ser realizada con mecanismos particulares llamados bombas de vacío.

Una visión general de las principales bombas de vacío que existen así como su principio de funcionamiento , rangos de trabajo y utilidad común , se presenta en la Tabla 18.

Las bombas más comúnmente usadas en los equipos comerciales de liofilización para la industria, así como los de laboratorio son por lo general las mencionadas en las Tablas 18 y 19. En la Tabla 19 puede apreciarse una clasificación más detallada de las mismas, y en la Tabla 18 sus principales usos, ventajas y desventajas. Por otra parte, y para complementar las Tablas 18 y 19, se presenta un esquema de cada una de las tres bombas de vacío más utilizadas para liofilización comercial y de laboratorio :

- 1.- BOMBAS ROOTS.- Figura 62.
- 2.- BOMBAS ROTATIVAS.- Figura 63.
- 3.- EYECTORES DE VAPOR.- Figura 64.

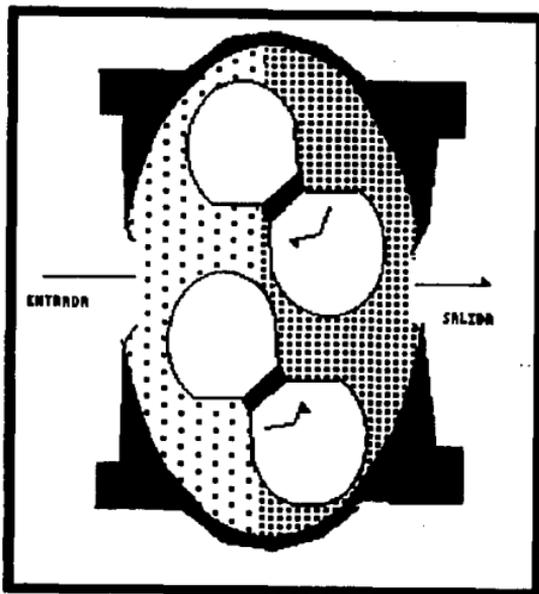


FIGURA 62.- BOMBA DE VACIO TIPO ROOTS
(Modificada de 17)

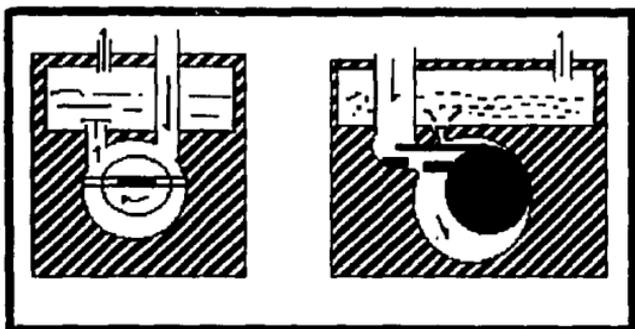


FIGURA 63.- BOMBAS ROTATIVAS. (Modificada de 17).

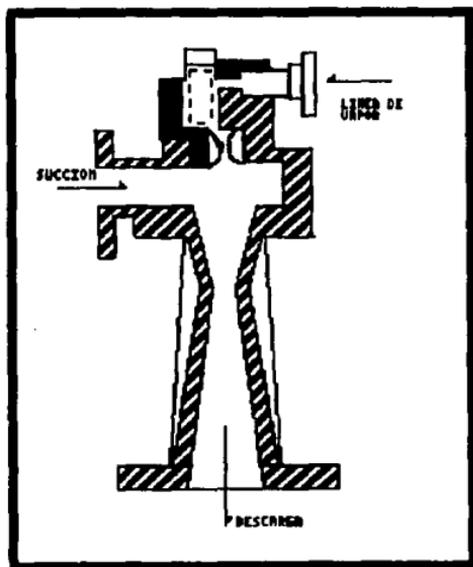


FIGURA 64.- EYECTOR DE VAPOR. (Modificada de 17).

TABLA 18.- BOMBAS DE VACIO EN GENERAL
(Tomada de 71)

CUADRO EXPLICATIVO DE BOMBAS

BOMBA	PRINCIPIO	RANGO PRESION μmHg .	RANGO VELOCIDAD P/H ₂ litros/seg.	PRESION PREVIA USUAL P/H ₂ Torr	OBSERVACIONES
BOMBA PREVIA ROTATORIA DE ACEITE	PISTON ROTANTE O PALETAS	10^{-3} - 10^3	1 - 400		UTIL PARA BOMBEAR DESDE LA PRESION ATMOSFERICA; PUEDE RECUPERAR ATRAPA- DORES DE VAPOR DE ACEITE.
BOMBA PREVIA DE SORCION	SORCION SOBRE ZEOLITA O CARBON ENFRIADOS	10^{-2} - 10^3	PEQUEÑAS UNIDADES		BOMBEO INICIAL PARA SISTEMAS LIBRES DE ACEITE, CON PEQUEÑOS CARGOS DE GAS.
BOMBA ROOTS	ROTORES GIRANDO EN SENTIDOS CONTRARIOS	5×10^{-4} - 10^1	40 - 6000		PARA MEDIAS Y ALTAS CARGAS DE GAS A PRESIONES INTERMEDIAS.
EYECTORES DE VAPOR	CHORRO DE VAPOR	10^{-3} - 10	ALTA A MUY ALTAS.		PARA ALTAS CARGAS DE GAS; GRAN REFLEJO AUN SIN CARGA; NECESITAN CHORRO LÍQUIDO.
EYECTORES DE MERCURIO O VAPOR	CHORRO DE VAPOR	10^{-4} - 10^{-1}	40 - 20000		PARA MEDIAS Y ALTAS CARGAS; RE- QUIEREN ATRAPADORES.
DIFUSORES DE: a) ACEITE b) MERCURIO	CHORRO DE VAPOR	10^{-11} - 10^{-2}	1 - 10	a) 10^{-1} b) 10	TIENEN ALTA CAPACIDAD DE BOMBEO; DEBEN ATRAPARSE LOS VAPORES.
BOMBA DE ARRASTRE MOLECULAR	ROTOR DE ALTA VELOCIDAD (ESTRIADO)	10^{-4} - 10^{-1}	140		BATA RELACION DE COMPRESION PARA LOS GASES LIGEROS; NO RE- QUIEREN ATRAPADOR; PRECIO EXCE- SION.
SORCION-IONIZACION Y PULVERI- ZACION CATIONICA-IONIZACION	CARGAS METALICAS RE- BOMBADAS POR BOMBEO IONICO	10^{-11} - 10^{-4}	10 - 10		PEQUEÑA CAPACIDAD DE BOMBEO; EFECTOS DE REBORN; PEQUEÑA VELOCIDAD DE BOMBEO PARA LOS GASES NOBLES.
BOMBAS CRIOGENICAS DE CONDENSACION	CONDENSACION SOBRE SUPERFICIES FRIAS.	10^{-10} - 10^{-2}	MEDIAS A MUY ALTAS		ALTA CAPACIDAD DE BOMBEO; SE REQUIERE LIQUIDO CRIOGENICO.

TABLA 19.- BOMBAS PARA EQUIPOS DE LIOFILIZACION
(Tomada de 71)

TABLA COMPARATIVA DE LA BOMBAS MAS USADAS EN LA LIOFILIZACION.

BOMBA	VELOCIDAD DE BOMBEO	CONTRAPRESION	PRESION LIMITE
PISTON OSCILANTE DE SIMPLE EFECTO	HASTA 100 l/s.	ATMOSFERICA	100 torr.
PISTON OSCILANTE DE DOBLE EFECTO	HASTA 100 l/s.	ATMOSFERICA	7 torr.
ROTATIVA DE ACEITE A PALETAS EN EL ROTOR:			
DE SIMPLE EFECTO	0.25 - 500 l/s.	ATMOSFERICA	5x10 ⁻³ torr.
DE DOBLE EFECTO	0.25 - 500 l/s.	ATMOSFERICA	2x10 ⁻⁴ torr.
ROTATIVA DE ACEITE A PALETA EN EL ESTATOR			
DE SIMPLE EFECTO	0.25 - 500 l/s.	ATMOSFERICA	10 ⁻² torr.
DE DOBLE EFECTO	0.25 - 500 l/s.	ATMOSFERICA	10 ⁻³ torr.
ROTATIVA DE ACEITE CON PISTON DESLIZANTE			
DE SIMPLE EFECTO	0.25 - 500 l/s.	ATMOSFERICA	5x10 ⁻³ torr.
DE DOBLE EFECTO	0.25 - 500 l/s.	ATMOSFERICA	2x10 ⁻⁴ torr.
DE ANILLO LIGADO (AGUA)			
DE SIMPLE EFECTO	1 - 2500 l/s.	ATMOSFERICA	100 torr.
DE DOBLE EFECTO	1 - 2500 l/s.	ATMOSFERICA	25 torr.
ROOTS DE SIMPLE EFECTO	50 - 3500 l/s.	1 torr.	10 ⁻³ torr.
ROOTS DE DOBLE EFECTO	50 - 3500 l/s.	1 torr.	10 ⁻⁴ torr.
(NECESITAN UNA DE LAS BOMBAS ANTERIORES COMO BOMBA PRIMARIA)			
A MEMBRANAS (BOMBA SECA)		ATMOSFERICA	50 torr.
BOMBAS MOLECULARES. - LOS EJES SON ENGRASADOS POR EL VARIANTE, HACIA LA BOCA DE ASPIRACION DE UNA PRIMARIA, PROTEGIDO POR SUPERFICIES METALICAS ESTRIADAS QUE GIRAN A GRAN VELOCIDAD (2000 A 4000 RPM.) DESPLAZANDO HASTA 1000 l/s.		-1 10 torr.	-10 10 torr.

Para el diseño de un sistema de vacío simple deben de tomarse en cuenta los siguientes parámetros en equilibrio, los cuales dependen de la geometría del equipo -10-:

- 1.- Fuga externa de gas -130,71,115,44-.
- 2.- Gas desorbido desde las paredes -21,69,71-.
- 3.- Gas procedente de la bomba -71,117,109-.
- 4.- Cantidad de gas bombeado por unidad de tiempo -117,116-.
- 5.- Presiones y volúmenes.

Estos parámetros se representan en un esquema simple de un recipiente que representa la cámara de sublimación y que va a ser sometido a vacío, en la Figura 65.

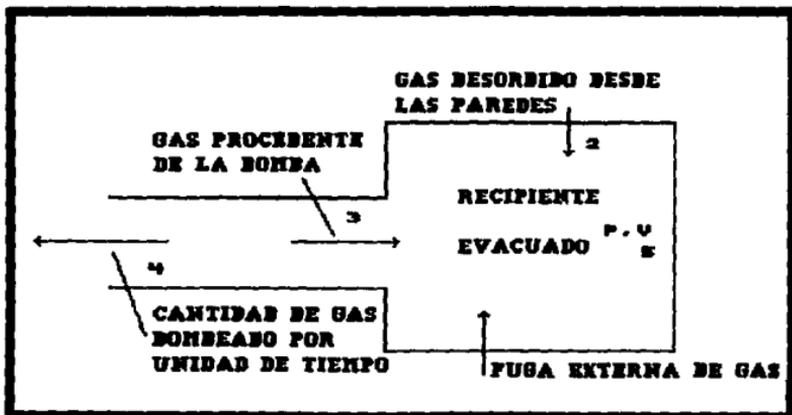


FIGURA 65.- EQUILIBRIO EN LA EVACUACION DE UN SISTEMA ESTANDAR PARA LIOFILIZACION ".
(Tomada de 71).

4.1.2 SISTEMA DE REFRIGERACION

En un equipo de liofilización existe al menos un sistema simple de refrigeración, para mantener sin riesgo de fusión el producto congelado antes de la sublimación, y en algunos casos para congelarlo. -49-

Si se cuenta con un condensador para la captura de vapores durante la sublimación, es necesario disponer de un sistema de refrigeración en dos etapas, modificando el sistema con alguna de las siguientes opciones:

- 1) Aumentar la capacidad de enfriamiento del sistema anterior (Montaje en serie). Véase la Figura 66.
- 2) Colocar un sistema en cascada (Montaje en paralelo). Véase en la Figura 67.

4.1.2.1 Montaje en Serie.-

Puede ser realizado con dos compresores ó uno a doble etapa interna; esto reduce la relación de compresión entre el vacío de aspiración y la presión de descarga, aumentando la capacidad de enfriamiento. En la Figura 66 se representa el diagrama para este tipo de arreglo.

4.1.2.2 Montaje en paralelo.-

En este caso el condensador del compresor principal es enfriado por medio de un intercambiador, que está formado por el evaporador de la segunda máquina frigorífica.

La diferencia de presiones en la máquina principal, queda reducida al valor correspondiente a la temperatura de expansión del segundo compresor. El esquema del arreglo se aprecia en la Figura 67.

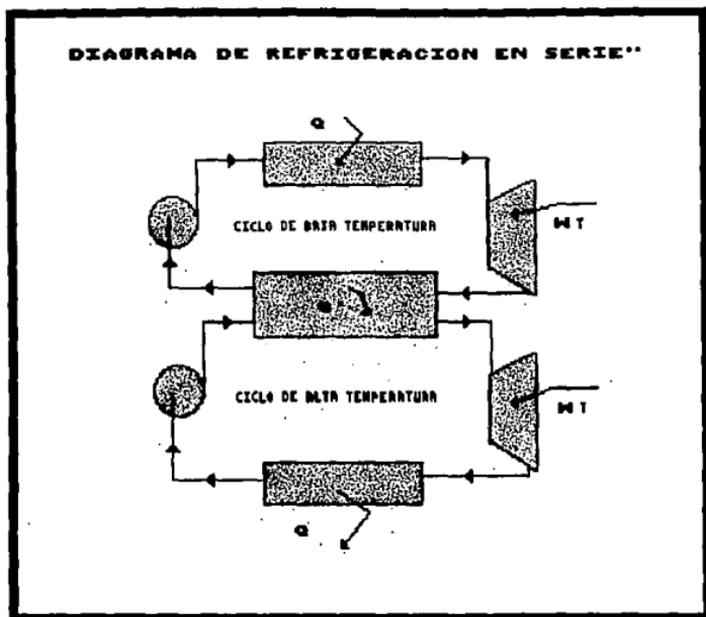


FIGURA 66.- DIAGRAMA DE UN SISTEMA DE REFRIGERACION EN SERIE
(Tomada de 49)

4.1.2.3 REFRIGERANTES Y SISTEMAS ANEXOS

Los refrigerantes usados comunmente en la liofilización a nivel comercial -49,81,17,11- son:

- A) Para sistemas simples: * Freón 22
* Freón 502
- B) Para sistemas en cascada: * Freón 13
- C) En algunos países se usa amoniaco por la prohibición del Freón.

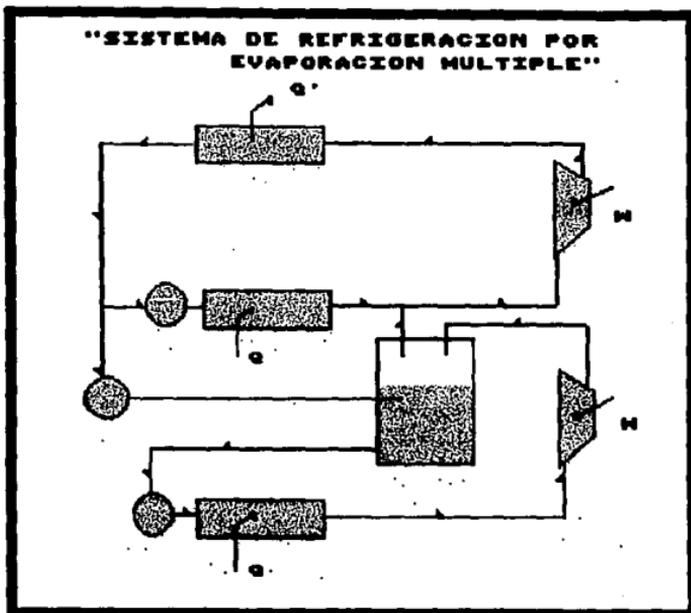


FIGURA 67.- DIAGRAMA DE UN SISTEMA DE REFRIGERACION EN PARALELO.
(Tomada de 49)

Los equipos deberán contar además con:

- 1.-*Separador de aceite.*- Para el fluido frigorífico a la salida del compresor, por si existen trazas de aceite lubricante.
- 2.-*Depósito de refrigerante.*- Para almacenar los condensados.
- 3.-*Filtros mecánicos.*- Para eliminar las eventuales trazas de impurezas.

4.-Deshidratadores.

5.-Instrumentación.- (Véase la sección 4.3.1).

4.1.3 SISTEMA DE CALENTAMIENTO

Antes se mencionó que las placas calefactoras de la cámara de un liofilizador comercial, constan de un circuito tipo intercambiador de calor por el cual atraviesa un fluido diatérmico (etilenglicol, aceite de silicón, salmueras, etc.), como muestra la Figura 68 y 69.

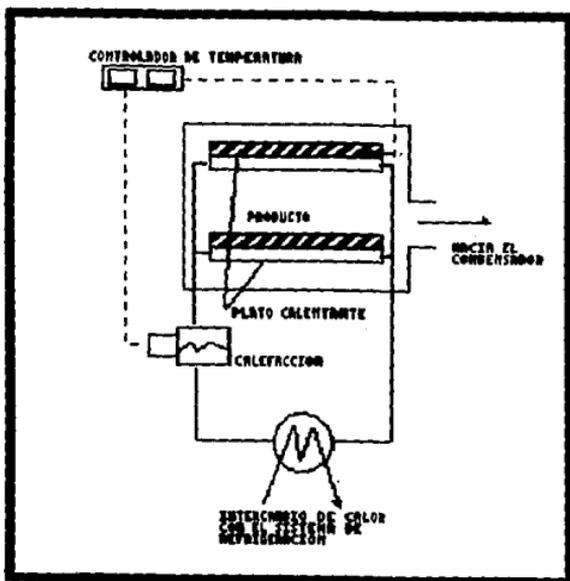
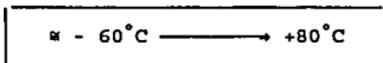


FIGURA 68.- ESQUEMA DE UN SISTEMA DE CALENTAMIENTO Y SU CONTROL EN LAS PLACAS PARA UN SISTEMA SIMPLE DE LIOFILIZACION.
(Tomada de 49)

Si el sistema anterior no cumple con los requerimientos del comprador, existen otras opciones :

- a) Resistencias eléctricas directas en las placas -49-.
- b) Cuando no hay placas se utiliza el calor de la atmósfera (manifold) -69,47-.
- c) Microondas -9-.
- d) Circulación de agua -49,113-.
- e) Circulación de vapor -122,65-.

Las placas por lo general, deben operar con un rango amplio de temperaturas -62,94-:



y por lo tanto su control es vital en el proceso (Véase la sección 4.3.2 y la Fig. 68). El esquema general del sistema de intercambio de calor para las placas sería como el de la Figura 69:

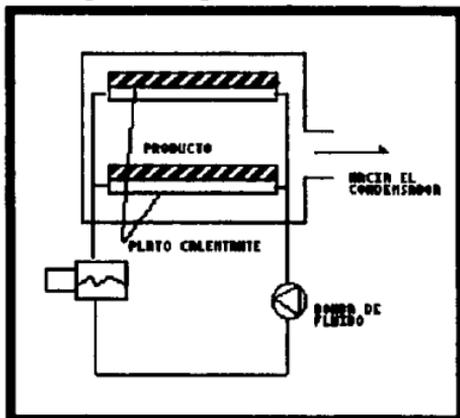


FIGURA 69.- SISTEMA DE INTERCAMBIO DE CALOR EN LAS PLACAS CALFACTORAS DE UN LIOPILIZADOR. (Tomada de 49).

La distancia entre las charolas dentro de la cámara, y por ende de las placas calefactoras, es un compromiso entre dos variables principales:

" Por una parte debe haber una caída de presión lo suficientemente grande como para que el flujo de agua pase sin impedimento entre las charolas, y por otra está el uso eficiente del espacio dentro de la cámara " -65-.

Para calcular la distancia entre las placas se puede proceder de diferentes maneras; una de las más usadas es la de contar con gráficas que involucren los efectos de radiación a una distancia " x_d ", que incluye un espesor " x_d " de un producto específico (Véase la sección 2.2.3.4.2); entre menor sea la distancia mayor será la dificultad de transferencia de masa.

Hackenberg y col.-39- , desarrollaron un método experimental para optimizar la distancia entre placas para diferentes productos alimenticios.

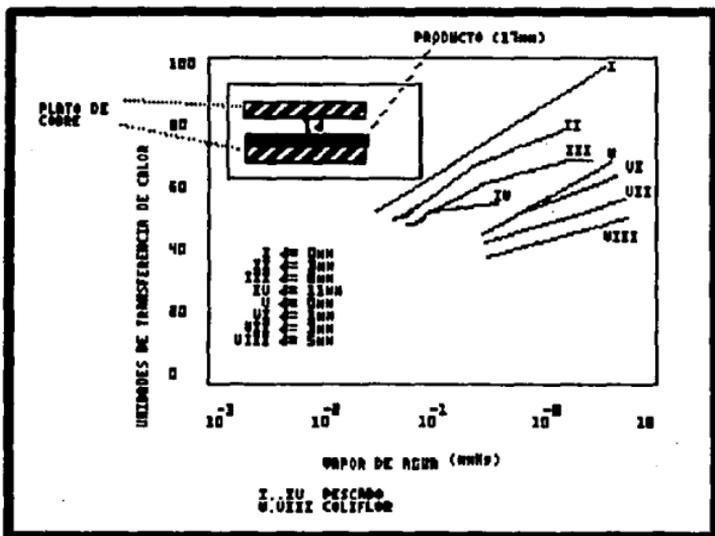


FIGURA 70.- GRAFICA EXPERIMENTAL PARA EL CALCULO DE LA DISTANCIA ENTRE LAS PLACAS CALEFACTORAS DEPENDIENDO DE LA TEMPERATURA, PARA PESCADO. (Tomada de 9).

4.2 MATERIALES DE CONSTRUCCION

4.2.1 MATERIALES DE CONSTRUCCION PARA SISTEMAS DE VACIO

4.2.1.1 Tipos de materiales.-

Existe una vasta variedad de materiales que pueden ser empleados en los sistemas de vacío, como puede observarse en -44,117. Dentro de este gran grupo, se han seleccionado los más utilizados en equipos comerciales de liofilización (Véase Tabla 20) -3, 21, 49, 71, 116- ; los dos grandes grupos están en función del tamaño del equipo, observando principalmente que :

- A) En sistemas grandes.- Se utilizan metales y vidrio especiales.
- B) En sistemas pequeños.- Se utiliza vidrio y resinas especiales.

TABLA 20. - Materiales de construcción para Sistemas de Vacío.
(Tomada de 71,114,69)

V I D R I O S	M E T A L E S	R E S I N A S
(TUBOS Y VENTANAS)	Aceros Inoxidables:	(VENTANAS , CONEXIONES, ETC)
7050 BOROSILICATO	304 L SS	
0120 CLASE PLOMO	304 SS	POLICARBONATO
7910 96% SILICE	316 L SS	ACRILICOS VACIADOS
1720 ALUMINOSILICATO	316 SS	FIBRA DE VIDRIO REFORZADA
0080 CARBONATO DE Ca	302 SS	

En los liofilizadores, es muy común que la geometría de la cámara sea rectangular, y en estos casos se necesitan reforzamientos especiales. Es por ello que presentan espesores bastante considerables, que pueden ser de hasta 1.5 cm o más dependiendo del tamaño -129-.

La tendencia actual es construir cámaras cilíndricas de sección circular, -83-reduciendo así el espesor de pared y evitando reforzamientos (esto mejora la transferencia de masa) . El esquema de la Figura 71 muestra la resistencia de las cámaras en función de la geometría en orden decreciente:

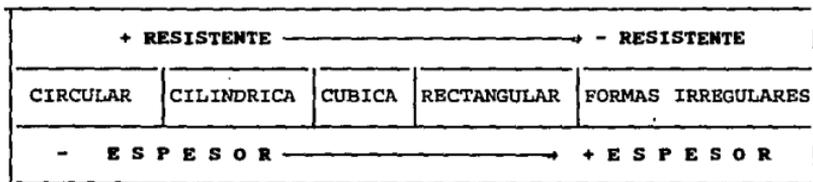


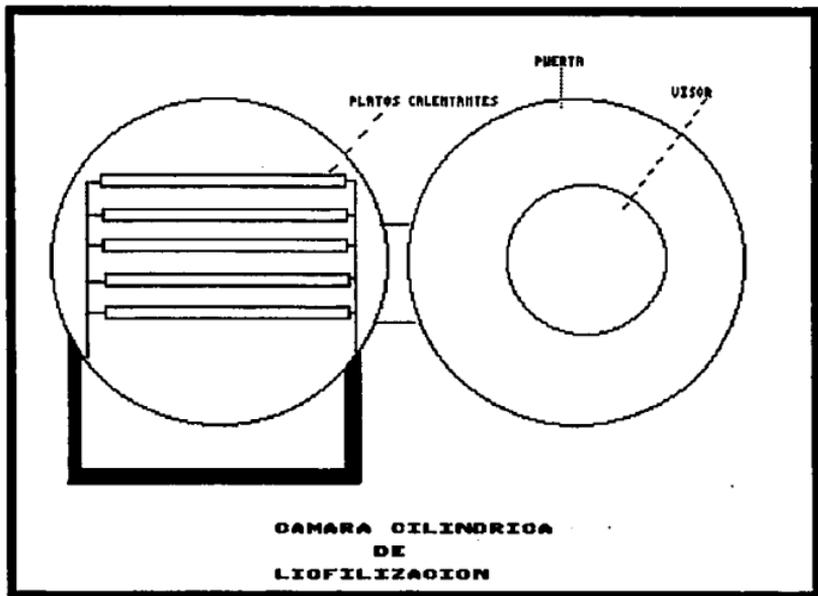
FIGURA 71.- RESISTENCIA DE LA CAMARA DE LIOFILIZACION EN FUNCION DE LA GEOMETRIA DE LA MISMA . (Basada en 71).

El espesor de la lámina de la cámara será mayor, entre menos resistente sea la forma geométrica, y es por eso que se prefiere la cilíndrica. Los cilindros se construyen por lo general de alguno de los aceros mencionados en la Tabla 20, con unión de costura por dentro y protegidos por pintura galvanizada ó resinas aromáticas de acabado (que no sean tóxicas, por supuesto).

Dependiendo del diseño, que considera espacios, áreas, materiales etcétera, las puertas de la cámara pueden ser:

- a.- Corredizas sobre riel
- b.- De bisagras
- c.- Tipo autoclave

La puerta del tipo "a" puede verse en la Figura 72, siendo la más común para liofilización de alimentos a nivel industrial. Las de tipo "b" y "c" son más comunes para uso farmacéutico, aunque no se descarta el uso indistinto de los mismos.



**FIGURA 72.- ESQUEMA DE UNA CAMARA CILINDRICA PARA SU USO EN LA LIOFILIZACION DE ALIMENTOS A NIVEL INDUSTRIAL.
(Modificada de 129)**

El sellado de las puertas se asegura por lo general con elastómeros de sellado para vacío, comúnmente :

- * Caucho butílico
- * Caucho natural
- * Caucho de silicón.

Además de lo mencionado arriba, la cámara debe ser diseñada considerando el aislamiento térmico para que el calor de la atmósfera que intervenga en el proceso sea mínimo. El arreglo común es el que se muestra en la Figura 73 :

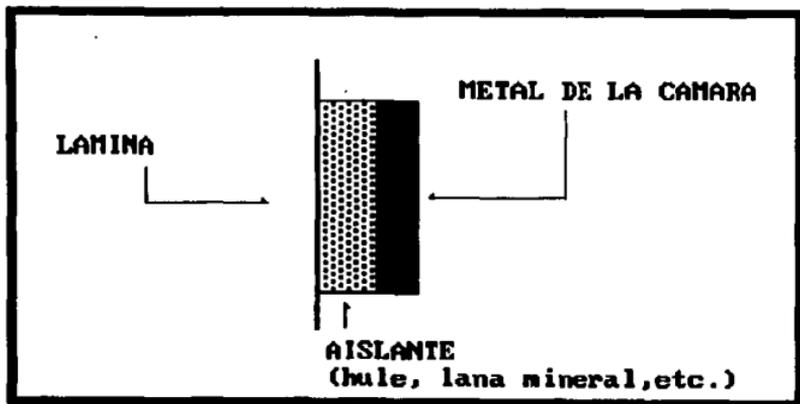


FIGURA 73.- Esquema de la sección de una cámara para liofilización, mostrando el espesor de la misma, repartido entre la lámina, aislante y recubrimiento, el cual suele ser una lámina delgada de acero inoxidable.

(Basada en 71).

4.2.1.2 Soldadura.-

Para unir las distintas partes que conforman los sistemas de vacío, existen métodos muy variados, así como materiales de unión -69-. Para los sistemas de liofilización, y dependiendo del uso, existen los mostrados en la Figura 74. Esta lista no es norma definitiva, ya que los nuevos descubrimientos de materiales y técnicas permiten optimizar la resistencia y durabilidad del equipo -115-.

SOLDADURA CON APORTACION	<u>ALEACIONES</u>		
	-	Cu OFHC.	
	-	0.6% C, 3.8% B,	4% Fe
		4.5% Si, 16.5% Cr,	Bal. Ni.
	-	18% Ni, 82% Au.	
-	28% Cu, 72% Ag.		

FIGURA 74.- Cuadro sinóptico de las principales aleaciones utilizadas como soldadura de aportación para acero inoxidable en liofilización . (Basado en 94,114).

TABLA 21.- Materiales comunes para soldadura por fusión (ARCO) para aceros inoxidables 300 en adelante (Tomada de 71).

METAL	METAL	ATMOSFERA
1.- Cobre OFHC	Acero Inoxidable	A
2.- Acero Inox.300	Tántalo	
3.- Platino	Acero Inox. 300	R
4.- Kovar	Acero Inox. 300	
5.- 46%Fe,54%Ni	Acero Inox. 300	G
6.- Monel	Acero Inox. 300	
7.- Cu cubierto de A.Inox.430	Acero Inox. 300	O
8.- Paladio	Acero Inox. 300	N

Con el avance de la técnica se han ido desarrollando nuevas aleaciones y materiales mejorados que permiten una unión óptima entre las partes -117-. Después de soldar, el equipo es sometido a diferentes pruebas para asegurar una unión correcta; algunas de ellas son las siguientes :

- * Tratamiento térmico.
- * Análisis de resistencia.

- * Radiografía total.
- * Inspección ultrasónica.
- * Detección de fugas con espectrómetro de masas -71-.

En la Figura 75 se muestran las formas comunes para una soldadura correcta en los sistemas de vacío:

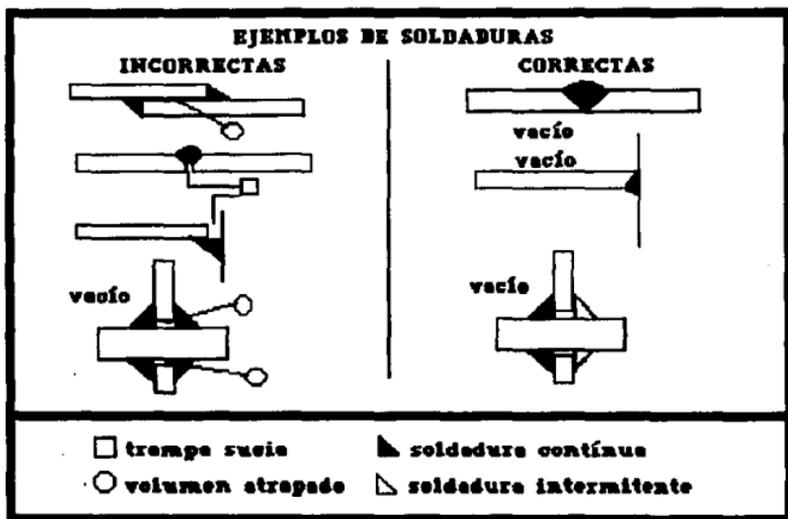


FIGURA 75.- ESQUEMA DE LAS MANERAS CORRECTAS E INCORRECTAS DE SOLDAR PARA UN SISTEMA DE VACÍO EN LIOFILIZACIÓN .
(Tomada de 71)

4.2.1.3 Tuberías, válvulas y empaques.-

4.2.1.3.1 Tuberías.-

En el diseño de tuberías se solían emplear métodos simplificados utilizando nomogramas como el de la Figura 76.

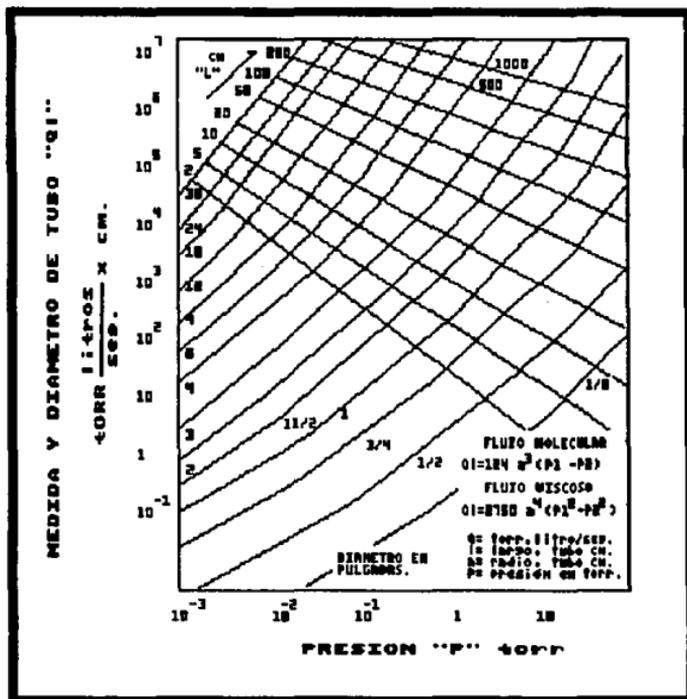


FIGURA 76.- NOMOGRAMA DE USO COMÚN PARA CÁLCULO DE TUBERÍAS EN UN SISTEMA DE VACÍO PARA LIOFILIZACIÓN. (Tonada de 122)

Actualmente existen paquetes de software para el diseño de las mismas. Algunos de los materiales más utilizados son los que describe la Tabla 22 :

TABLA 22.- Materiales de uso común en tuberías para sistemas de vacío en liofilización .
(Tomada de 10)

MATERIAL SINTETICO	D I A M E T R O	MATERIAL METALICO
HULE Y PVC	D < 10cm	COBRE
HULE Y PVC REFORZADO	D > 10cm	ACERO TEMPLADO Y ACERO TEMPLADO CON RECUBRIMIENTOS DE NIQUEL Y PLATA.

La regla general para el diseño es la de : " no restringir el flujo de gas y vapor ", haciendo las tuberías lo más cortas y amplias (diámetros grandes) posible, con un mínimo de restricciones y dobleces -10-.

4.2.1.3.2 Válvulas.-

La selección de válvulas en un sistema de vacío para liofilización debe de cumplir con la regla anteriormente mencionada para tuberías y tener así un "mínimo de restricciones". Por lo tanto, para un liofilizador simple se contará principalmente con (Véase la Figura 86) :

- 1.- La válvula que aísla la cámara del condensador.
- 2.- La válvula que separa la bomba de vacío

Las válvulas usadas más frecuentemente son las de la Tabla 23.

TABLA 23.- Válvulas que se utilizan generalmente en equipos de liofilización.

(Tomada de 10).

TIPO DE VALVULA	R A N G O D E U S O
MARIPOSA	DIAMETROS \leq 15cm
DIAFRAGMA	DIAMETROS \leq 25cm
COMPUERTA	DIAMETROS \leq 1m (Continuos)

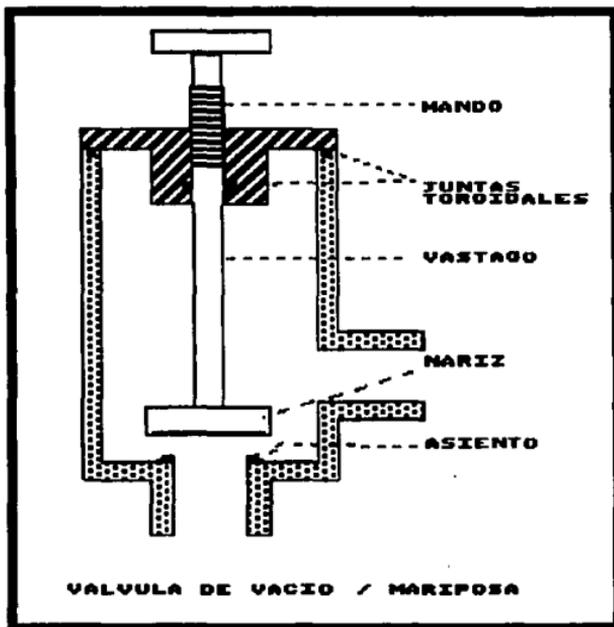


FIGURA 77.- ESQUEMA DE UNA VALVULA DE MARIPOSA UTILIZADA EN EL SISTEMA DE VACIO PARA UN EQUIPO DE LIOFILIZACION.
(Tomada de 10)

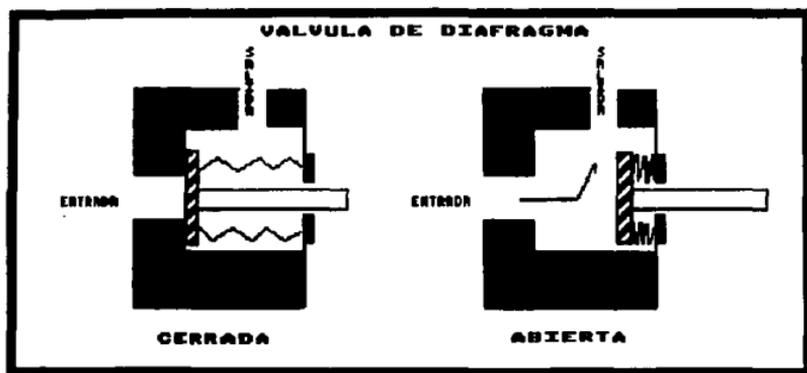


FIGURA 78.- ESQUEMA DE UNA VALVULA DE DIAFRAGMA USADA EN SISTEMAS DE VACIO PARA EQUIPOS DE LIOFILIZACION. (Tomada de 17).

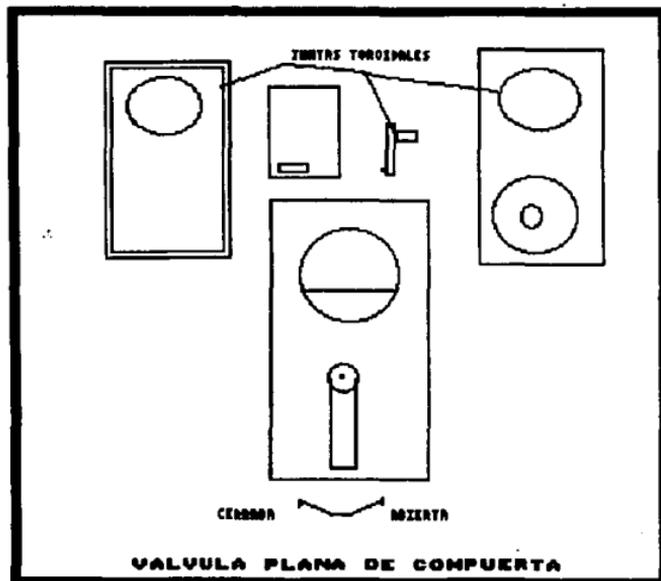


FIGURA 79.- ESQUEMA DE UNA VALVULA DE COMPUERTA PARA UN SISTEMA DE VACIO EN UN EQUIPO DE LIOFILIZACION. (Tomada de 71).

4.2.1.3.3 Empaques.-

Los distintos materiales utilizados para las juntas ó empaques en las conexiones de vacío dependen del rango de presión que se ocupe (al igual que las bridas), y para la liofilización es importante que no desprendan residuos tóxicos que pudieran contaminar el producto. Se listan los más usados (Véase Figura 24).

TABLA 24. - MATERIALES DE EMPAQUES EN SISTEMAS DE VACIO PARA LIOFILIZACION . (Tomada de 71).

M A T E R I A L	
ELASTOMEROS	METALES
TEFLON	Pb
KEL-F	Ag
VITON-A	Cu
NEOPRENO	In
CAUCHO BUTILICO	Al
CAUCHO NATURAL	Au
CAUCHO DE SILICONA	
BUNA-N	
SILASTIC	

Estos empaques se utilizan en: juntas, bridas y pasamuros. El esquema de un pasamuro para soldadura al vacío es presentado en la Figura 80.

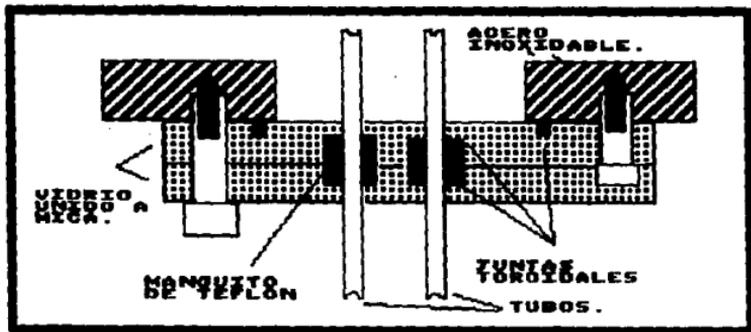


FIGURA 80.- PASAMUROS DE RADIOFRECUENCIA, REFRIGERADOS POR AGUA PARA SOLDADURA EN CAMPANA DE VACIO. (Tomada de 71).

Los materiales para el ó los sistemas de refrigeración son los utilizados en cualquier sistema simple, a excepción del condensador, que utiliza los de la Tabla 20 de la sección 4.2.1.1.

4.2.2 EN EL SISTEMA DE CALEFACCION

Las placas calefactoras están hechas por lo general de:

- A) Acero inoxidable (Tabla 20 de la sección 4.2.1.1)
- B) Aluminio anodizado.
- C) Estaño.

Las tuberías utilizadas en este sistema, pueden ser de cobre y galvanizado (por fuera de la cámara de secado). Las charolas utilizadas en las placas, así como los accesorios: mallas expandibles, separadores, etc.. -47,72-,son invariablemente de aluminio anodizado ó de acero inoxidable debido a varias razones:

- * Resistencia a la corrosión.
- * Buena conductividad térmica.
- * Materiales higiénicos.

NOTA : Se prefiere el aluminio por su costo más bajo -125-.

4.3 INSTRUMENTACION Y CONTROL

4.3.1 INSTRUMENTACION

4.3.1.1 Definición.-

Se entiende por instrumentación la colocación adecuada de los diferentes aparatos ó instrumentos de medida que servirán para monitorear un proceso.

En la gran mayoría de las referencias acerca de la liofilización, se dedica parte de ellas al tema de la instrumentación -53,54,114,4- y en algunos casos a nuevos aparatos que proporcionan un rango más pequeño de incertidumbre por ser más sensibles. La instrumentación es una parte esencial en el equipo y en el proceso de liofilización, y no se puede dejar a un lado al hablar del tema.

4.3.1.2 Variables importantes a medir.-

En un sistema de liofilización, las variables susceptibles de medida son por lo general:

- A) Presión.
- B) Temperatura.
- C) Resistividad.
- D) Tiempo.

Los lugares en los cuales se colocan ordinariamente los elementos sensores de estas variables son:

- A) Presión.- En la cámara y en el condensador.
- B) Temperatura.- En la cámara, condensador, placas calefactoras y en distintas partes dentro del producto.
- C) Resistividad.- En diferentes niveles dentro del producto.
- D) Tiempo.- En lugares accesibles a otros controles.

La medición de las distintas variables proporciona lecturas que sirven para monitorear el ciclo y para controlar cualquier percance a lo largo del mismo.

4.3.1.3 Instrumentos comunes de medida.-

Ya que se conocen las distintas variables que pueden medirse, se referirán a continuación algunos de los principales instrumentos que se usan generalmente en los equipos de liofilización industriales y de laboratorio: - 5, 68, 129, 71, 127, 117 - .

A).-Presión.-

En el caso de la presión, los instrumentos más utilizados se resumen en la Tabla 25.

B).-Temperatura.-

Los instrumentos para medir la temperatura en liofilización están esquematizados en la Tabla 26 -129,21,69,125,72,-.

TABLA 25.- Instrumentación para la presión en liofilización .

INSTRUMENTOS PARA MEDICION DE LA PRESION		
NOMBRE	PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO	RANGO DE PRESION (Torr)
1.-Mc LEOD	GAS COMPRIMIDO POR MERCURIO O ACEITE DE SILICON.	5 - 10 ⁻⁵ DEPENDIENDO DEL VOL
2.-DIAFRAGMA	MEMBRANA MOVIL.	50 - 10 ⁻⁴
3.-PIRANI ó Cond.Térmica	ENFRIAMIENTO DE UN FILAMENTO CALIENTE.	30 - 10 ⁻³
4.-BAYARD & ALPERT ó De Ionización	IONIZACION DE UN GAS CON ELECTRONES PROCEDENTES DE UN FILAMENTO CALIENTE.	10 ⁻³ -10 ⁻¹⁰
5.-BAYARD & ALPERT Alta presión	IONIZACION DE UN GAS CON ELECTRONES PROCEDENTES DE UN FILAMENTO CALIENTE.	1 - 10 ⁻⁵
6.-PENNING ó (MIP)Phillips *	DESCARGA DE GAS CON CATODO FRIO EN CAMPOS MAGNETICOS Y ELECTRICOS CRUZADOS.	10 ⁻² -10 ⁻¹²
7.-MAGNETRON CATODO FRIO *	DESCARGA DE GAS CON CATODO FRIO: GEOMETRIA Y CAMPOS DE UN MAGNETRON.	10 ⁻⁴ -10 ⁻¹³
8.-MAGNETRON CATODO CALIENTE *	DESCARGA DE GAS CON CATODO CALIENTE: GEOMETRIA Y CAMPOS DE UN MAGNETRON	10 ⁻³ -10 ⁻¹³ HASTA 10 ⁻¹⁶

* NO SON MUY COMERCIALES

Por razones económicas y prácticas, los manómetros de mas uso comercialmente hablando son los 3 primeros, aunque los demás también son utilizados en laboratorios especializados.

Se anexan los esquemas básicos de los principales manómetros en las Figuras 81, 82 y 83 :

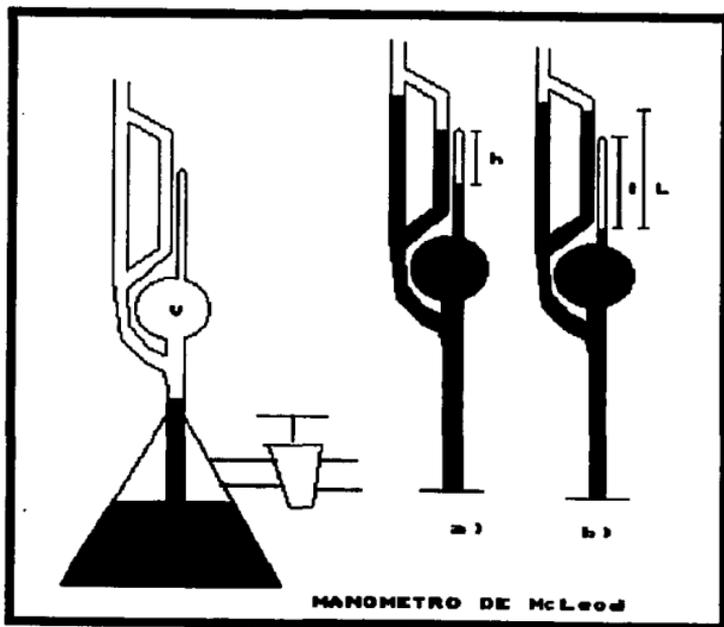


FIGURA 81.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL MANOMETRO MC. LEOD
(Tomada de 17)

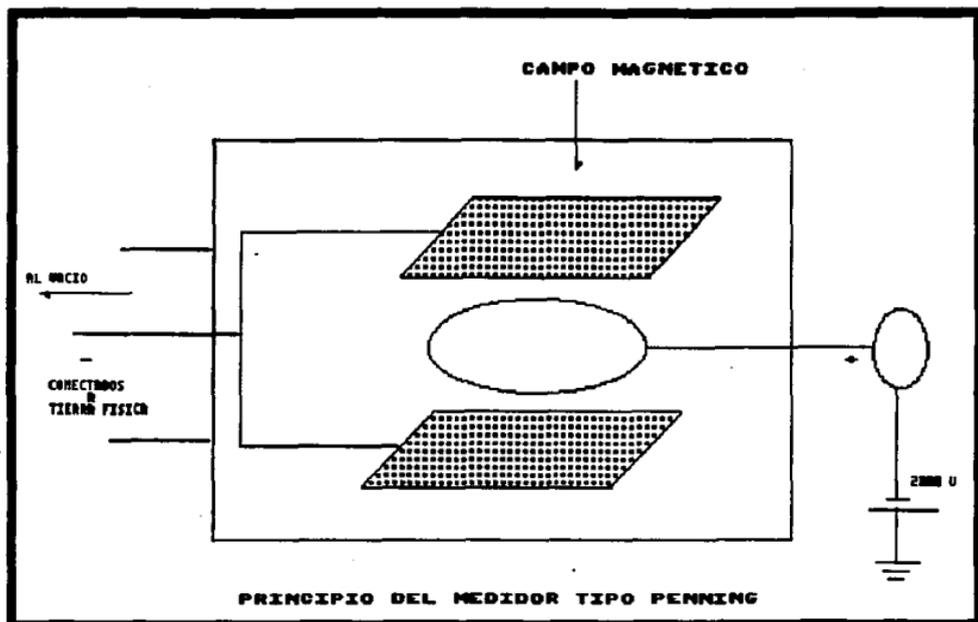


FIGURA 82.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL MANOMETRO TIPO PENNING
 (Tomada de 17)

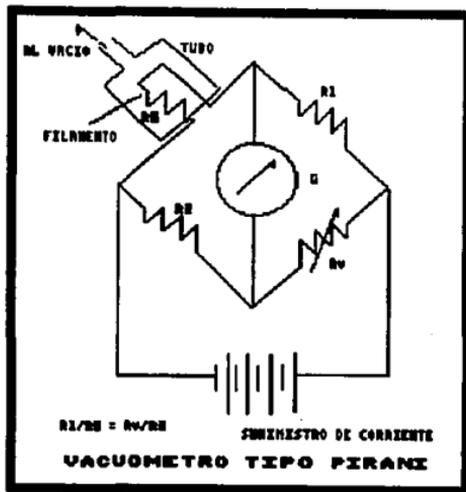


FIGURA 83.- MANOMETRO TIPO PIRANI. (Tomada de 17)

TABLA 26.- INSTRUMENTOS PARA MEDICION DE LA TEMPERATURA		
NOMBRE	PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO	RANGO TEMPERATURA (°C)
1.- TERMOMETROS LLENOS	DILATACION O CONTRACCION VOLUMETRICA DE UN FLUIDO EN UN CAPILAR.	-201 HASTA 648
2.- TERMOPARES	CORRIENTE QUE FLUYE EN UN CIRCUITO CONTINUO DE DOS ALAMBRES METALICOS DIFERENTES.	-200 HASTA 800
3.- TERMOMETROS DE RESISTENCIA (Platino)	CAMBIO DE LA RESISTIVIDAD ELECTRICA DEL METAL CON RESPECTO A LA TEMPERATURA.	-259.34 HASTA 630
4.- TERMISTORES	CAMBIO DE LA RESISTIVIDAD ELECTRICA DEL MATERIAL SEMICONDUCTOR CON RESPECTO A LA TEMPERATURA.	-60 HASTA 30

C).-Resistividad.- Para medir la resistividad dentro del producto a liofilizar ó liofilizado se utilizan principalmente -38,5,42- :

ELECTRODOS DE PLATINO

Se colocan en el interior del producto en el nivel deseado conectado con un Ohmetro. El principio de funcionamiento es el de la resistencia del producto al paso de la corriente, y el rango de funcionamiento es variable.

La Figura 84 muestra un medidor de resistividad para laboratorio, colocado en el producto para liofilización :

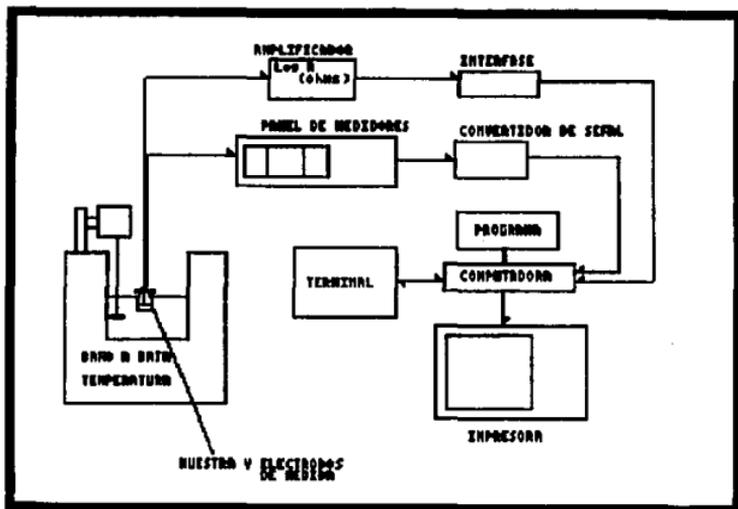


FIGURA 84.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN APARATO PARA LA MEDICION DEL LOGARITMO DE LA RESISTIVIDAD VERSUS LA TEMPERATURA DE LA MUESTRA.

(Tomada de 4).

4.3.2 CONTROL

4.3.2.1 Definición.-

Se entiende por control a la operación compleja que reúne funciones de verificación, regulación y mando, de los datos aportados por los instrumentos, refiriéndose a condiciones tipo.

En los equipos de liofilización se tienen dos tipos de control :

I.-Control Manual.-

Es el que se ha venido utilizando desde los albores de la liofilización, y consiste en la interpretación de las lecturas de los instrumentos de medición realizada por el operario, para lograr un procedimiento adecuado basándose en corridas anteriores.

II.-Control Automático.-

El desarrollo de la tecnología ha permitido el refinamiento de los llamados: "Sistemas de control total", repaldados por microprocesadores que efectúan la labor del operador, verificando y corrigiendo las variables del proceso, comparándolas con ciclos piloto tipo.

El control manual es más usado en laboratorios pequeños en estudios de planta piloto, y el automático en producción a gran escala; esto no significa que el control por ordenadores no se use en las plantas piloto para optimizar corridas y efectuar diversos experimentos.

4.3.2.2 Variables y consideraciones para el control.

La liofilización necesita un control permanente de las condiciones de operación. Las principales variables ó parámetros a controlar en un ciclo típico de liofilización son -92,00-:

A) PRESION.

B) TEMPERATURA.

Los sitios más importantes para el control de estas variables son:

A) PRESION.- En la cámara y el condensador.

B) TEMPERATURA.- En las placas, el producto y condensador:

La medida de la temperatura es de por sí muy delicada; la de la trampa frigorífica y de las placas calefactoras no presentan problemas mayores, pero la del producto en el momento de la liofilización es más compleja. Esta temperatura es la que permite controlar el buen desarrollo del proceso de sublimación y regula el valor del calentamiento que se debe aplicar sobre los estantes. Para ello se implantan, sondas termoresistivas en el interior de un cierto número de recipientes de referencia.

La elección de la colocación de los recipientes de medida es importante, pues en el interior de la cámara de un liofilizador la temperatura no es homogénea y la medida efectuada debe representar el comportamiento medio de las temperaturas en la misma ó al menos las temperaturas más representativas de un estado crítico de descongelación parcial del producto.

La manera de implantar las sondas en el interior de las muestras es igualmente importante; la sonda debe encontrarse en el interior de la parte congelada para poder medir la temperatura del hielo hasta el término de la sublimación. Si la sonda está mal colocada

se corre el riesgo de que se liofilice rápidamente la parte en donde se encuentra incluida. La temperatura medida en este momento será más importante que la del resto del producto. De hecho, numerosas sondas se implantan simultáneamente en muchas muestras de producto a fin de eliminar los riesgos de errores.

Las temperaturas reveladas se reportan inmediatamente en un cronoregistrador que sigue así la tendencia de la curva de liofilización del producto.

A lo largo del presente trabajo, se han mencionado los límites de temperatura más importantes a tomar en cuenta para un ciclo de liofilización. En el control de la temperatura es importante tener un límite de seguridad en cada una de las etapas del proceso, por lo que se presenta en las Figura 85 una gráfica con esos rangos de temperatura para un proceso de liofilización

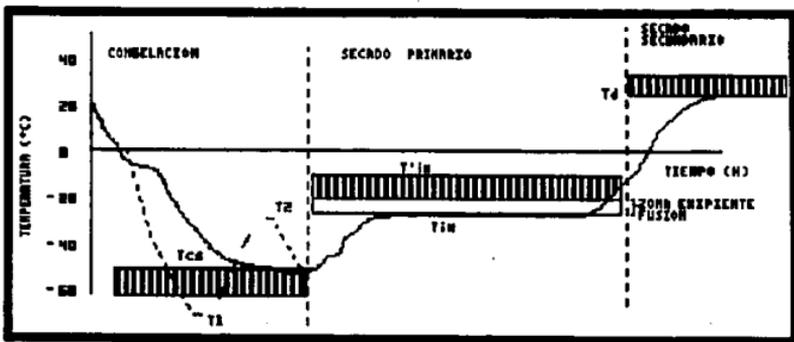


FIGURA 85.- RANGOS DE TEMPERATURA MAS IMPORTANTES EN UN CICLO DE LIOFILIZACION.
(Tomada de 102).

Es importante considerar que la mejor instrumentación del mundo no serviría sin un control (manual ó automático) adecuado para obtener la mejor calidad del producto liofilizado.

4.3.2.3 Sistemas de Control.-

Para describir todos los sistemas de control existentes en los equipos de liofilización se necesitaría escribir otra tesis, y aún así, los cambios entre uno y otro son tan variados que es casi imposible abarcarlos todos. Es por ello que se limitará el trabajo a mencionar en qué se basan los sistemas más representativos:

1.-Inyección de aire ó gas inerte a la cámara.-

Representado en la Figura 86, es muy utilizado para regular la presión y la temperatura.

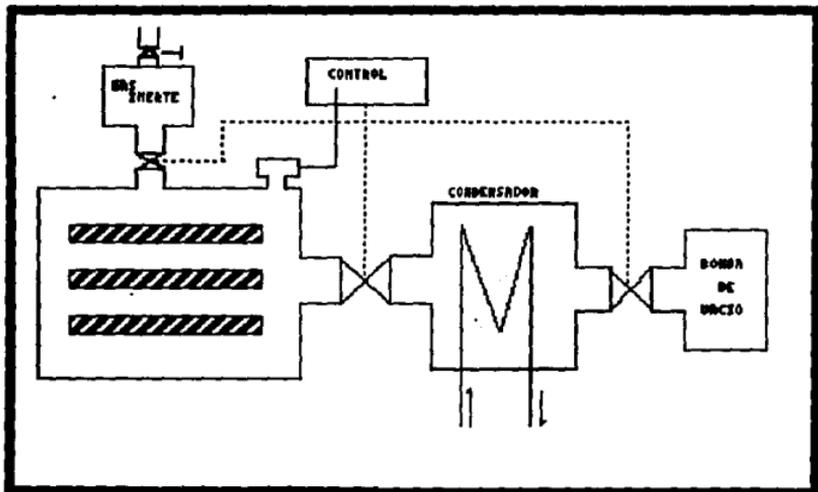


FIGURA 86.- DIAGRAMA DE UN SISTEMA SIMPLE DE INYECCION, YA SEA DE AIRE O DE UN GAS INERTE PARA UNA CAMARA DE SECADO EN UN EQUIPO DE LIOFILIZACION.
(Interpretación de 49)

2.-Control de la válvula intermedia.-

La válvula entre la cámara y el condensador (arreglo distal) se utiliza para regular la presión en la cámara, como se esquematiza en la Figura 87.

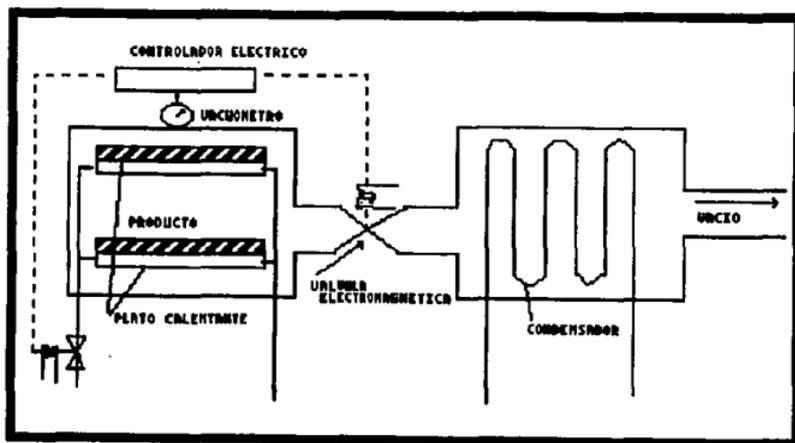


FIGURA 87.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN SISTEMA DE CONTROL PARA UNA CAMARA DE LIOFILIZACION , BASADO EN UNA VALVULA INTERMEDIA PARA UN ARREGLO DISTAL.
(Tomada de 49).

3.- Método de la Resistividad.-

Se basa en la comparación de la temperatura de las placas con la resistividad del producto, emitiendo la señal al sistema de calefacción.

La Figura 88 representa un sistema de control basado en el método de la resistividad para un liofilizador de laboratorio.

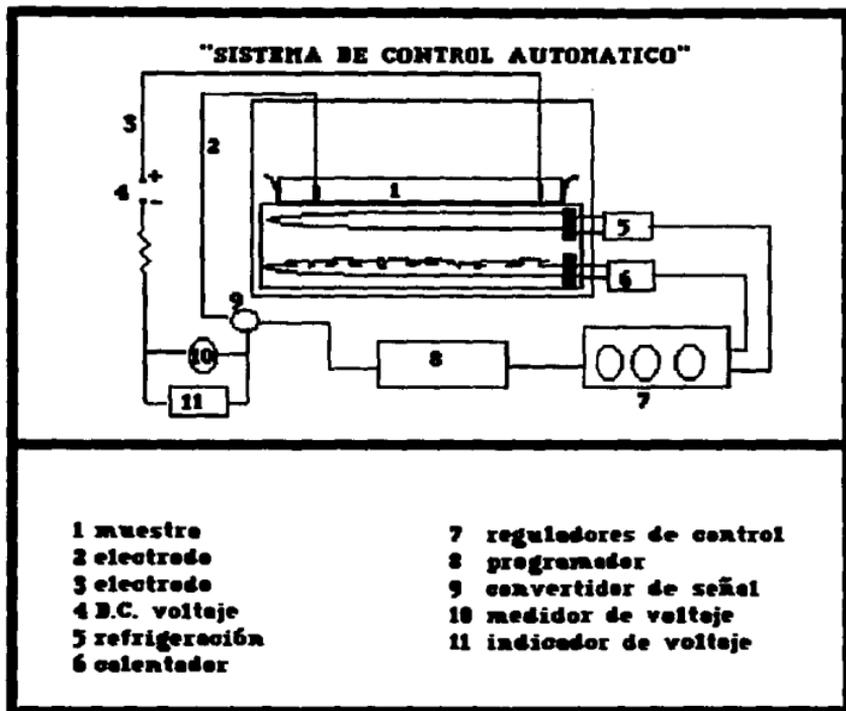


FIGURA 88.- SISTEMA DE CONTROL AUTOMATICO DE LA TEMPERATURA EN UN LIOFILIZADOR, BASADO EN EL METODO DE LA RESISTIVIDAD DEL PRODUCTO.
(Tomada de 105).

4.- Sistema de Refrigeración.-

Por medio del control del sistema de refrigeración, pueden controlarse también la temperatura del condensador y de las placas con el fin de no sobrepasar la temperatura patrón para cada caso " set point " en las placas y en el producto.

5.-Sistema de calentamiento.-

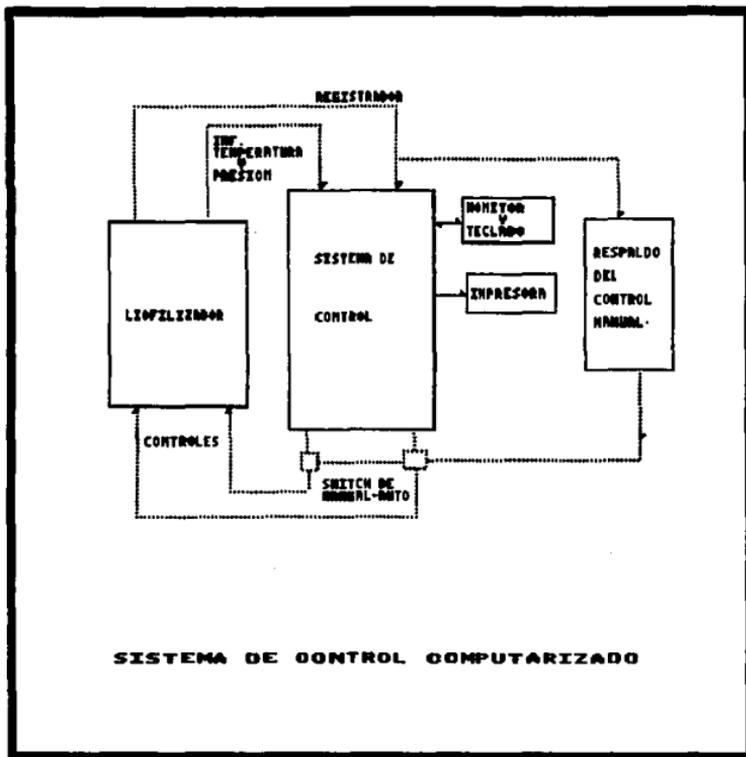
En este sistema se regula la cantidad de calor que se suministra a las placas para no sobrepasar la temperatura de seguridad del producto.

Existen muchas otras combinaciones de estos y otros sistemas, y los ordenadores permiten hoy en día, un control total del proceso que incluye en muchos casos hasta el empaque.

En el diagrama de la Figura 89 se muestra de manera general un sistema de control integrado a un liofilizador, y en la Figura 90 se esquematiza con más detalle un sistema de control automatizado para una planta piloto de liofilización.

Por otra parte, la secuencia de operaciones llevadas a cabo en un monitoreo por ordenador tendrá rangos como el ilustrado y simplificado en el diagrama de flujo de la Figura 91.

Asimismo, existen modelos de optimización muy variados -75,55-, que involucran análisis teóricos muy complejos y sumamente eficientes -72-, combinados con modelos de transferencia de calor y de masa para distintos productos -2-.



SISTEMA DE CONTROL COMPUTARIZADO

FIGURA 89.- DIAGRAMA DE FLUJO DE UN SISTEMA INTEGRAL DE CONTROL COMPUTARIZADO PARA UN LIOFILIZADOR.
(Tomada de 73)

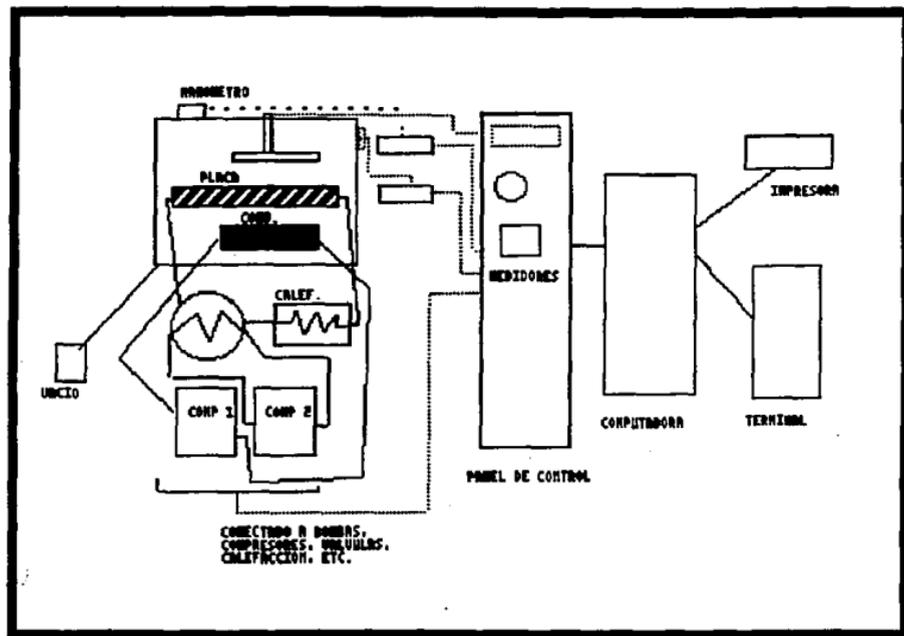


FIGURA 90.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN SISTEMA AUTOMATIZADO PARA UNA PLANTA PILOTO DE LIOFILIZACION.

(Tomada de 82)

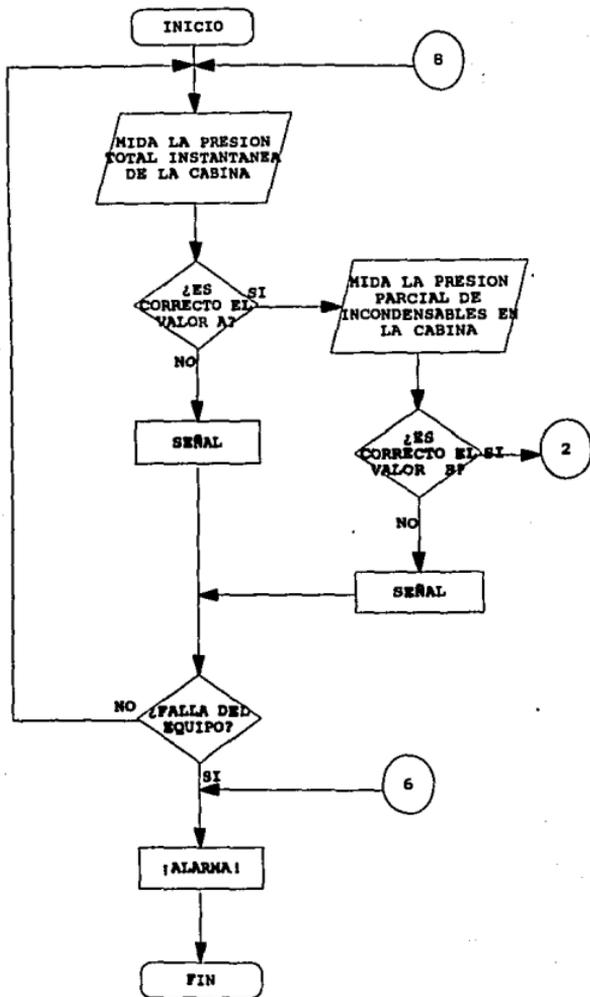


FIGURA 91. - DIAGRAMA DE FLUJO DE UNA SECUENCIA DE MONITOREO POR ORDENADOR EN UN SISTEMA DE LIOFILIZACION.
(Tomado de 14).

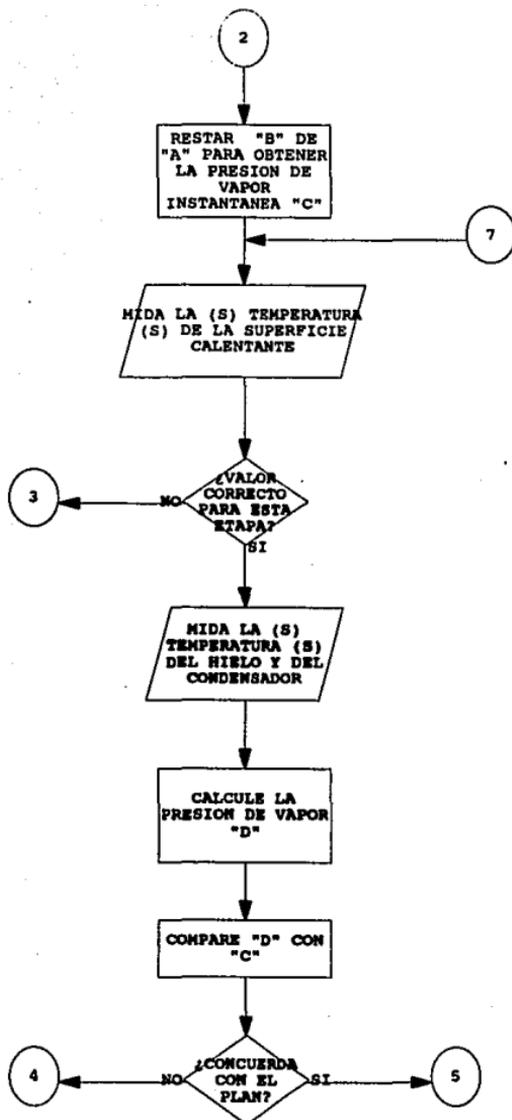


FIGURA 91.- SECUENCIA DE MONITOREO POR ORDENADOR (Continuación).

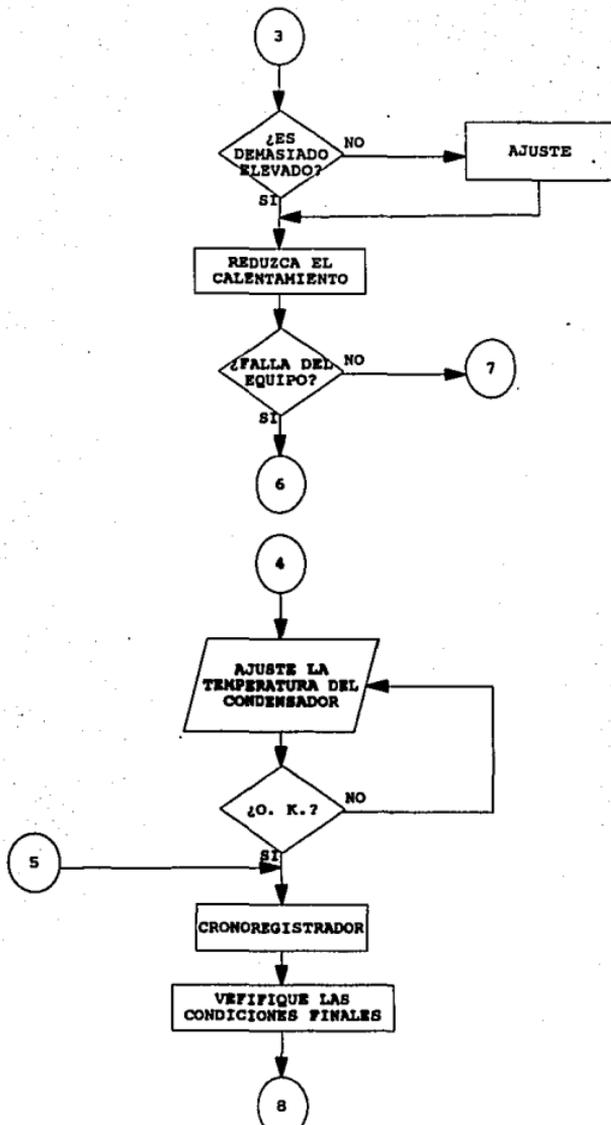


FIGURA 91. - SECUENCIA DE MONITOREO POR ORDENADOR (Continuación).

4.4 REGLAS HEURISTICAS

A continuación se presentará el complemento a las reglas heurísticas para el diseño térmico; este tipo de recomendaciones empíricas también son muy usadas en el diseño mecánico de un liofilizador simple, comercial y de laboratorio.

Las siguientes reglas no se pueden listar por orden de importancia ya que depende del caso en cuestión -49,106,71,65,74-:

- 1.- La presión de vacío en un equipo de liofilización deberá ser siempre inferior a la presión de vapor saturante del hielo del producto congelado, a fin de que sublime, y a la vez deberá ser superior a la presión de vapor saturante del hielo de la superficie del condensador.
- 2.- Un vacío demasiado profundo, constituye un obstáculo importante en la transferencia de calor de las placas al producto.
- 3.- Para la eliminación de las últimas trazas de agua, es preciso restablecer un vacío elevado.
- 4.- Refiriéndonos a la regla anterior, la experiencia demuestra que un vacío de 10^{-3} Torr es lo suficiente para la gran mayoría de los productos.
- 5.- Un vacío más elevado que el mencionado en el punto "4" presenta problemas técnicos en la construcción del aparato, muy costosos y correlativos a una temperatura del condensador más baja; además, su aplicación por un largo espacio de tiempo puede provocar la retrodifusión del aceite de las bombas de vacío (si son mecánicas), contaminando el producto.

6.- La rotura de vacío en la cámara dura por lo general entre 15 y 30 minutos.

7.- Generalmente , para equipos comerciales se utiliza el vacuómetro tipo Pirani, tarándolo con un Mc.Leod de mercurio.

8.- Para la industria alimenticia a gran escala, los tiempos de desecación deben ser muy cortos por razones económicas, y para lograrlo se promueven dos frentes de sublimación (suspendiendo el producto entre dos placas calefactoras), ó múltiples frentes de sublimación (productos granulados, en láminas pequeñas etc.).

9.- Para frenar el excesivo aporte de calor inicial en productos muy sensibles suele utilizarse la interposición de una cartulina ó papel filtro de poco espesor entre las bandejas y las placas calefactoras.

10.- La migración de microgotas de aceite de la bomba mecánica de vacío al producto liofilizado puede evitarse colocando un anillo de teflón a la salida de la bomba de vacío, ya que el aceite no moja el teflón y actúa como barrera. Si esto no es suficiente deberá trabajarse a un vacío menor.

11.- La presencia de hidrocarburos en la cámara de liofilización se evita cambiando el aceite de la bomba con mayor frecuencia.

12.- Se recomienda el uso de tapones (cuando el proceso así lo requiera) de goma butilo para evitar que se desprendan partículas contaminantes , así como se deberá evitar un vacío demasiado prolongado.

13.- Si se tiene alcohol en el producto deberá preverse un condensador auxiliar refrigerado, colocado debajo del condensador principal.

14.- Para productos con elevado contenido en proteínas deberá evitarse lo más posible la presencia de oxígeno en el acondicionamiento final, así como un secado secundario demasiado prolongado.

15.- Para fines de homogeneizar ciertos tipos de productos en una geometría específica suele utilizarse la extrusión-congelación; esto facilita la continuidad del proceso, el acomodo, y la migración de vapores, debido a las condiciones cristalinas que propicia.

16.- Es muy común (y recomendable) contar con un sistema de inyección de gas inerte ó aire tratado para controlar mejor el vacío y si se manejan alimentos altamente proteínicos, mantener su estructura sin desnaturalización.

17.- Para mejorar la transferencia de calor suelen utilizarse charolas de superficie extendida, con un gran número de paredes verticales sobre las cuales se coloca el producto extruido, granulado ó líquido.

18.- Asimismo, las placas calefactoras pueden ser también de superficie extendida.

5.- EQUIPO DE LIOFILIZACION

5.1 EQUIPOS PARA LABORATORIO

Como se mencionó en la sección 1.2, la liofilización nació en el laboratorio; desde ese entonces los equipos y las técnicas utilizados para tratar ciertos productos han ido cambiando constantemente.

En un laboratorio puede utilizarse desde un sistema simple de cristalería hasta un liofilizador diseñado específicamente para un producto en cuestión -94-.

También se debe tomar en cuenta el tipo de laboratorio en el cual se va a trabajar con el equipo; no es lo mismo efectuar prácticas sencillas para observar como se desenvuelve el fenómeno de la liofilización, que realizar corridas con fines de investigación ó tipo plantas piloto.

El equipo de cristalería para uso simple varía según el ingenio del practicante; pueden consultarse arreglos previos para prácticas sencillas -83,62,78-, y más complicados como el de diseño y construcción para una planta piloto de liofilización de virus -131-.

Por otra parte, existen los equipos comerciales -99,23,115,40-, cuyas opciones de uso son muy variadas; es por ello que se han recopilado en la Figura 93 las distintas opciones que se toman en cuenta para equipos comerciales, ya sean para uso farmacéutico ó alimenticio.

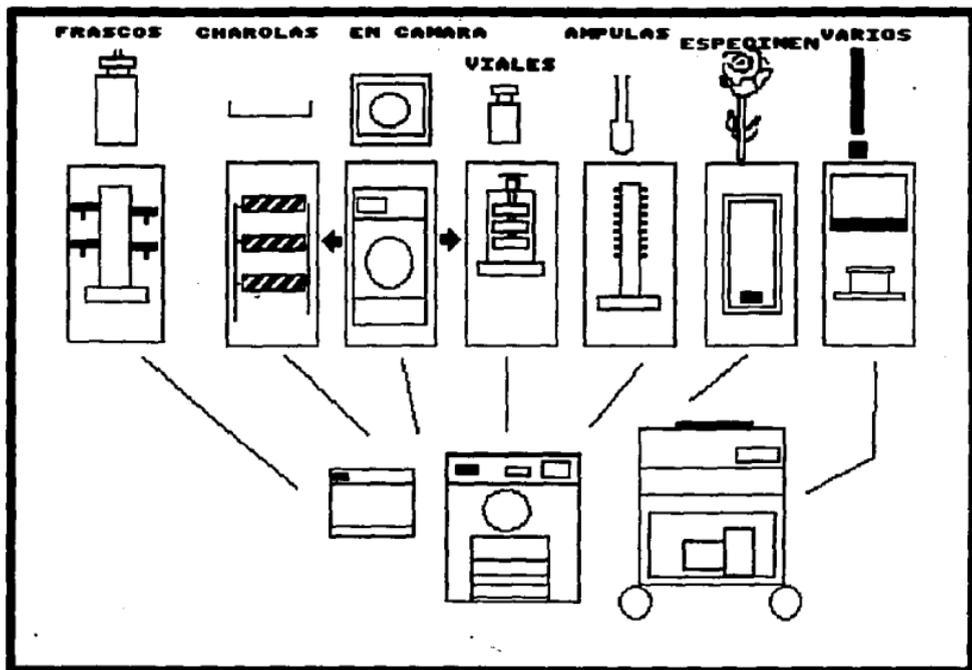


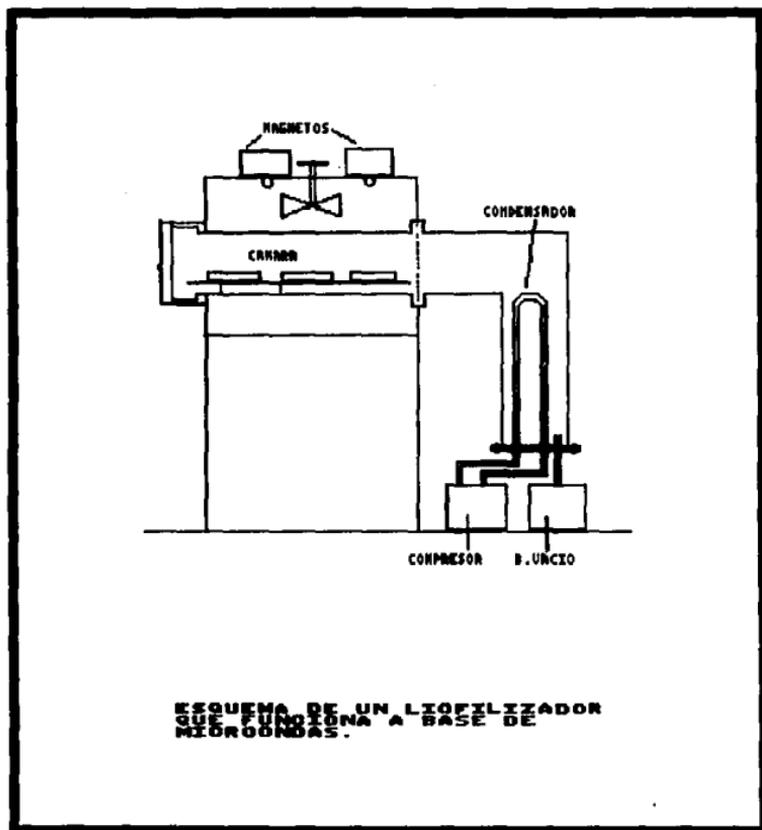
FIGURA 92.- ESQUEMA GENERAL PARA LOS DISTINTOS TIPOS DE EQUIPO DE LIOFILIZACION COMERCIAL DISPONIBLES HASTA 1993. (Modificadas de 47)

5.1.1 MODIFICACIONES EN EL EQUIPO

Ennumerar todas las modificaciones que pueden hacerse a un equipo de liofilización de laboratorio es imposible, pero sí se puede dar mención a las más significativas a la largo de estos años :

- 1.- Liofilización Centrífuga -104-.
- 2.- Liofilización sin vacío -84-.
- 3.- Liofilización Azeotrópica -132-.
- 4.- Liofilización con Adsorción -31-.
- 5.- Liofilización con Microondas -58-10-.
- 6.- Liofilización con control de peso -104-.
- 7.- Liofilización con placas inflables -21-.
- 8.- Liofilización con rotación de charolas -104-.
- 9.- Liofilización con Refrigeración Termoeléctrica -38-.

La Figura 93 muestra el esquema de un liofilizador al cual se le ha incorporado un sistema de microondas para el calentamiento del producto. Sólo el tiempo dirá si la industria utilizará estos equipos en el futuro con la rentabilidad suficiente, ya que por lo pronto se trabaja en la optimización de los mismos -43- .



**ESQUEMA DE UN LIOFILIZADOR
QUE FUNCIONA A BASE DE
MICROONDAS.**

FIGURA 93.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN EQUIPO DE LIOFILIZACION
CON UN SISTEMA INTEGRADO PARA CALENTAR CON MICROONDAS.
(Tomada de 9).

5.2 EQUIPOS PARA LA INDUSTRIA

En la liofilización a nivel industrial se deben tener en cuenta parámetros tales como:

- 1.- Costo.
- 2.- Eficiencia.
- 3.- Capacidad de producción.
- 4.- Naturaleza del producto.
- 5.- Mercadotecnia del producto.

Todo ello para una implementación exitosa del sistema. A esto se le llama comunmente " VALIDACION " -124-.

Es frecuente encontrar casos en los cuales el alto costo de la liofilización implica sacrificar un porcentaje de la calidad del producto, utilizando métodos alternativos de secado -80-; ya que por lo general las pérdidas energéticas en la liofilización son mayores que en otros tipos de secado tales como el de secado por tambor ó por aire -27-, y esto redunda en los costos. En cada caso deben de evaluarse todas las posibilidades y no son pocos los casos en los cuales la liofilización es la más adecuada.

La liofilización a nivel industrial está dividida en dos grandes ramas:

- A) Farmacia
- B) Alimentos.

Por ende, los equipos utilizados deberán corresponder a las necesidades de cada una de ellas (grado de esterilidad, limpieza, estándares microbiológicos, etc.).

En los cuadros sinópticos de las Figuras 94 y 95, se pueden apreciar los dos tipos de equipo que utiliza la industria en base al tipo de operación -99,35,114,90- :

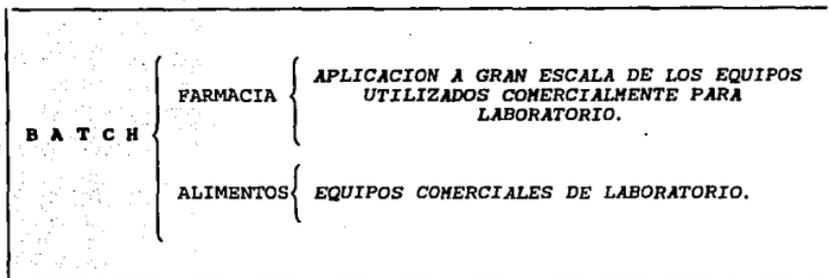


FIGURA 94.- EQUIPOS DE LIOFILIZACION DE USO EN LA INDUSTRIA EN BASE A UNA OPERACION POR LOTES O " BATCH " .

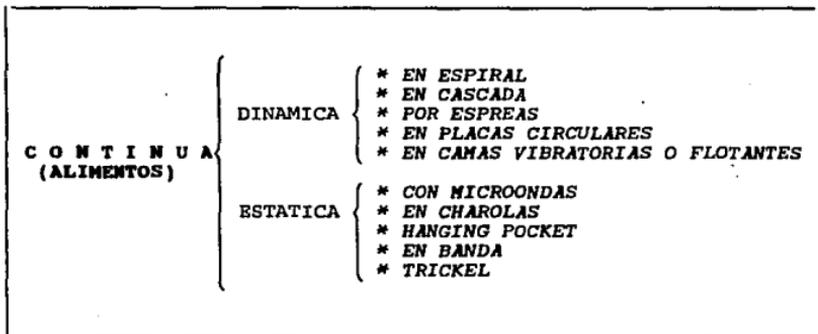


FIGURA 95.- EQUIPOS PARA LIOFILIZACION UTILIZADOS EN LA INDUSTRIA EN BASE A UNA OPERACION CONTINUA.

La Figura 96 nos muestra un diagrama esquemático de un equipo continuo dinámico, conocido como " Liofilizador con placas 6 platos circulares " y la Figura 97 de un equipo continuo estático conocido como " Liofilizador de Charolas " .

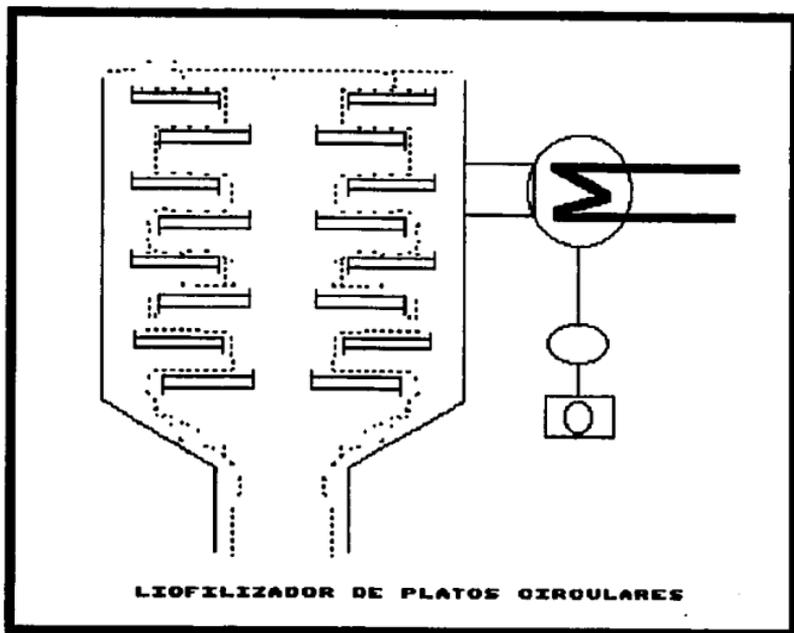


FIGURA 96.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN EQUIPO DE LIOFILIZACION CONTINUA DINAMICA EN PLACAS CIRCULARES.
(Tomada de 70).

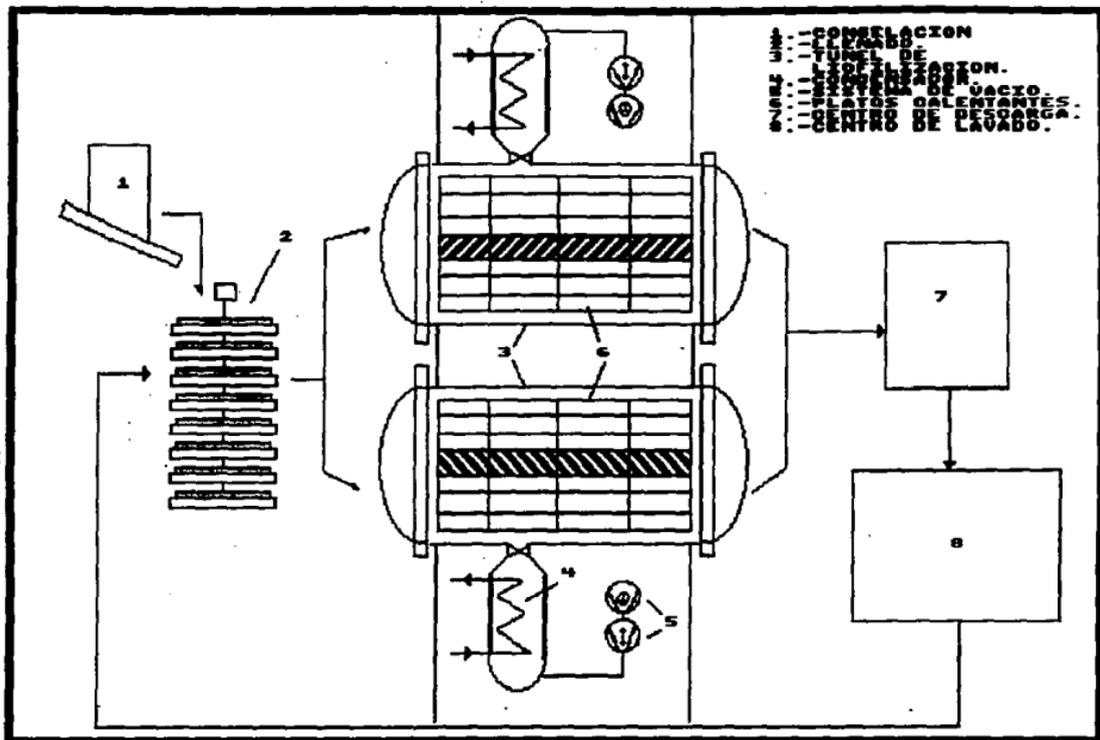


FIGURA 97.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN EQUIPO DE LIOFILIZACION ESTATICA EN CHAROLAS.

(Tomada de 49)

5.2.1 MODIFICACIONES EN EL EQUIPO

Los bufetes de ingeniería encargados de diseñar y construir este tipo de equipos, así como las compañías de equipo comercial, pueden modificar de innumerables maneras a los aparatos, dependiendo de las necesidades del cliente. A continuación se presentan algunas de las más exitosas :

- 1.- Liofilización Acelerada -83-.
- 2.- Liofilización Vibratoria -38-.
- 3.- Liofilización con Presión Cíclica -36-.
- 4.- Liofilización en Lecho Fluidizado -104-.
- 5.- Liofilización con Tornillo Helicoidal -38-.
- 6.- Liofilización en Lecho Fluidizado sin vacío -131-.
- 7.- Liofilización combinada con secado por aire -104-.
- 8.- Liofilización con Energía Sonora sin vacío -85-.
- 9.- Liofilización por Radiación con raspado de la capa seca -104-.

La Figura 98 ilustra una de las modificaciones anteriores, el :
" Liofilizador Vibratorio de uso continuo ", el cual es usado para
Café y otros productos como Té -38- .

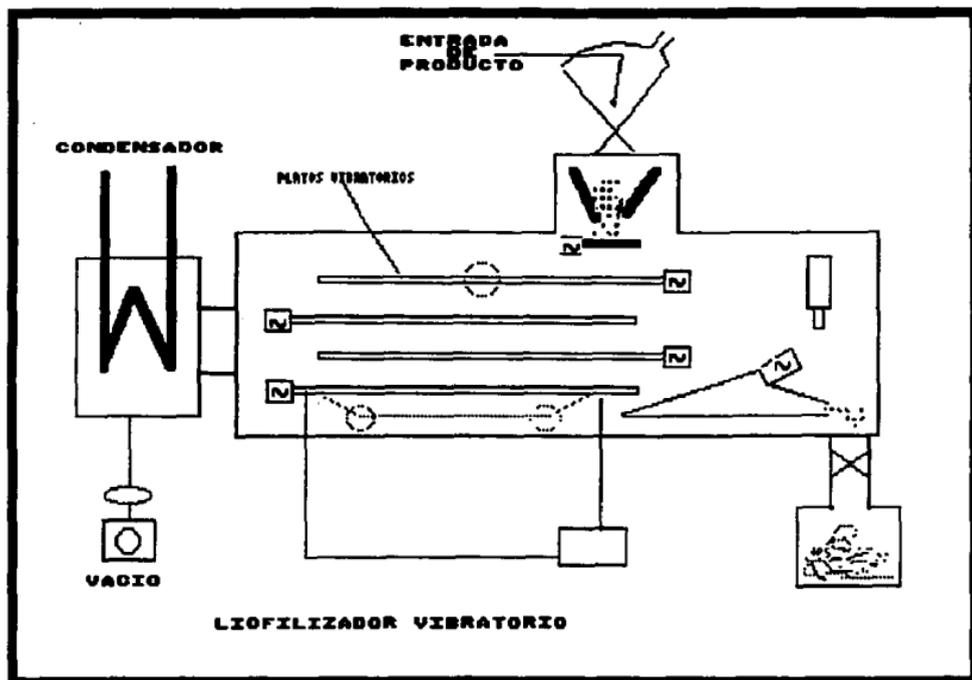


FIGURA 98.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN LIOFILIZADOR VIBRATORIO PARA USO CONTINUO.

(TOMADA DE 79)

5.3 PLANTAS DE LIOFILIZACION

A continuación se presentarán las principales características de una planta de liofilización, dependiendo si es farmacéutica ó alimenticia, y algunos arreglos comunes para simplificar su manejo.

5.3.1 LIOFILIZACION EN FARMACIA

Para este tipo de plantas debe tenerse especial cuidado en:

1.- El equipo más adecuado.-

- a) Especificar el tipo de parámetros específicos del producto a manejar (Rangos de Temperatura, etc...).
- b) Tipo de envase : ampulas, ampolletas, ampollas, viales...etc.
- c) Equipo con ó sin dispositivo de cerrado "stoppering".
- d) Equipo adicional para esterilización.
- e) En base a las necesidades del inciso a, se decidirá :

- * Tipo de control.
- * Aparatos de medición.
- * Dispositivos anticontaminantes.
- * Tipo de charolas, mallas, etc.

f) Separación entre la cámara y los equipos mecánicos.-

Aquí es necesario explicar que en las plantas de farmacéuticos se necesitan condiciones estériles muy exigentes, por lo que se ha optado por aislar el contacto de la cámara de liofilización con el resto de los equipos, siendo las ventajas principales las ennumeradas a continuación :

1.- PREVENIR CONTAMINACION POR AGENTES EXTERNOS.

2.- EL MANTENIMIENTO DE LOS APARATOS SE HACE APARTE.

3.- SE TIENE UN MEJOR CONTROL DEL PROCESO.

g) El equipo de llenado de recipientes debe reunir condiciones estériles muy importantes.

h) La congelación del producto dependerá de sus características específicas y deberá reunir condiciones de esterilidad acordes con la anteriormente mencionado.

2.- Lugar de la planta.-

Por lo general se buscan lugares donde la contaminación ambiental sea baja, sobre todo en aire y agua (aunque se disponga de equipo de tratamiento y esterilización).

3.- Distribución de la planta.-

Para ilustrar lo anterior, en la Figura 99 se anexa el plano de una planta real de liofilización en farmacia que muestra la distribución más común de sus equipos.

"PLANTA LIOFILIZADORA DE PRODUCTOS EN VIALES"

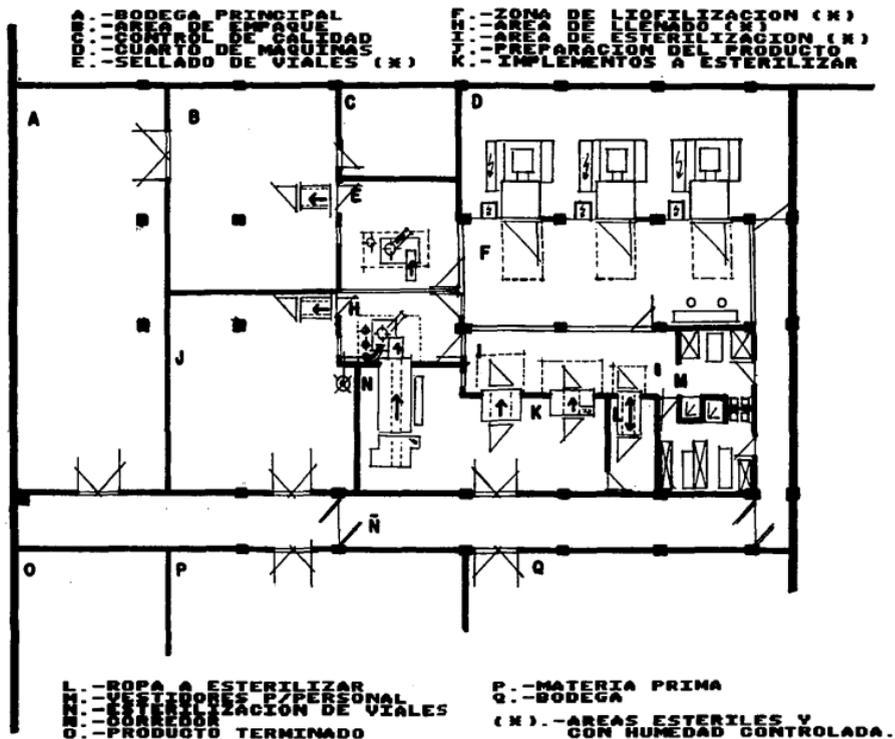


FIGURA 99.- PLANO DE UNA PLANTA DE LIOFILIZACION FARMACEUTICA.
(TOMADA DE 47).

5.3.2 LIOFILIZACION DE ALIMENTOS

El enfoque del presente trabajo gira en torno a la liofilización alimenticia, por lo que se presenta un panorama del avance que ha tenido esta rama del proceso de liofilización.

5.3.2.1 RESEÑA HISTORICA

La preservación de alimentos ha sido un problema para el hombre desde los albores de la historia. Los egipcios y persas secaban carne al sol y los fenicios pescado para sus viajes; los griegos secaban frutas como higos, ciruelas, uvas....etc. A través de los años se han desarrollado métodos de deshidratación sencillos y complejos. A mediados y finales de 1930 se hizo trabajo experimental con liofilización de algunos alimentos, y a partir de 1938 se empezaron a preparar y consumir alimentos completos.

En Dinamarca se trabajó considerablemente sobre esta tecnología a principios de 1940 y el trabajo básico se prosiguió en Aberdeen, Escocia; se estudiaron jugo de naranja (interés del gobierno de E.E.U.U. en obtener vitamina C para las fuerzas armadas), varias legumbres, café, arándalos, carne y derivados de la leche.

Para 1957 el proceso pareció lo suficientemente prometedor como para decidir a varias compañías a iniciar la producción en pequeña escala, mientras que otras mantenían en operación plantas piloto. Muchos procesadores de alimentos en E.E.U.U. y Europa que investigaron en años recientes la liofilización, compararon el nuevo proceso con los métodos convencionales de conservación de alimentos y decidieron que hacían falta mejoras radicales para que la liofilización pudiera convertirse en una herramienta importante y provechosa para la industria alimentaria.

Por otra parte, las empresas no se preocuparon por problemas de la liofilización, sino que sacaron ventaja de lo que se puede hacer con el proceso para desarrollar nuevos conceptos en alimentación y sacar al mercado novedosos productos alimenticios.

A continuación la Tabla 27 muestra las plantas liofilizadoras en el mundo hasta 1984.

TABLA 27.- PLANTAS LIOFILIZADORAS EN EL MUNDO HASTA 1984.
(Tomada de 14)

CONTINENTE	PAIS	EQUIPO
AFRICA	ANGOLA	2 A c r
ASIA	INDIA JAPON MALASIA PAKISTAN COREA DEL SUR TAIWAN	3 A c r 1 Aca, 4 At 1 A c r 1 L c r 2 A t 8 Acr, 1 At
OCEANIA	AUSTRALIA NUEVA ZELANDA	2 L t 1 Aca, 3 Cc
EUROPA	BELGICA DINAMARCA EIRE FRANCIA HOLANDA HUNGRIA ITALIA NORUEGA PORTUGAL ESPAÑA SUECIA SUIZA REINO UNIDO URSS ALEMANIA	2 L, 5 t 5 A c r 4 Vca, 2 Scr, 1 Aca 2 L c 7Aca, 1Lc, 1Lt, 1Lv 2 L c 9Acr, 1At, 1L, 2t, 1Cc 2 L c 6 A c r 1 Acr, 1 L, 3 t 3 L c 3 Acr, 1 At, 1 Lv 3 Aca, 3 Cc, 3 Ec 1L, 2t, 1Vt, 4Vca 3 A c a 1Aca, 5Acr, 3Lc, 7L4t, 1L3Jt, 4L2t, 2Lv
AMERICA	CANADA USA MEXICO COLOMBIA BRASIL VENEZUELA PERU	4 Sc, 2 Cc 14Fc, 2Aca, 2Cc, 23Sc 1 Sc 1 L 2 A, 2 Lt, 1 C 1 A 1 Lt

SIGNIFICADO DE LAS CLAVES PARA EQUIPOS DE LA TABLA 27.

MÁRCAS DE EQUIPOS	TIPO DE PROCESO
A = Atlas L = Leybold F = FMC S = Stokes V = Vickers E = Edwards C = Fabricado para un diseño específico.	a = Acelerado c = Gabinete t = Continuo J = Diámetro de 3m r = Calentamiento por radiación

5.3.2.2 CARACTERISTICAS DE LAS PLANTAS ALIMENTICIAS

En general se siguen los mismos pasos que con las de farmacia, pero con dos diferencias principales :

1.- Las condiciones de esterilidad son mucho menos severas.

Es por ello que se prescinde de los equipos de esterilización usados para farmacia, aunque esto no significa descuido en la asepsia tan importante en los equipos y en el manejo de los alimentos.

2.- Puede trabajarse a granel con mucha más facilidad.

Los recipientes para liofilizar alimentos varían desde charolas de doble fondo hasta vasijas ó botellas especiales.

Históricamente, en el proceso de liofilización, el alimento congelado se coloca en una cámara de secado depositándolo en las charolas, las cuales son por lo general de aluminio anodizado. Este material es adecuado para limpiarse fácilmente y presenta un buen coeficiente de transferencia térmica.

En las primeras plantas, se usaron charolas sencillas para todos los productos (todavía se emplean en muchas plantas actuales), sin embargo, su transferencia térmica hacia el producto es menor que la que se consigue con las actuales charolas especiales, las cuales hacen uso de superficies extendidas para permitir la radiación de más cantidad de calor.

5.3.2.2.1 Distribución de las plantas.-

Las charolas se pueden llenar con el producto que se va a secar en condiciones ambientales. Luego, la charola llena se lleva generalmente en transportadores especiales a través de un túnel de congelación, ó se mantiene en un cuarto frigorífico antes de colocarse en la cámara de liofilización.

Sin embargo, la mayoría de las veces es más eficiente congelar individualmente y en forma rápida los productos cortados en forma de cubos, en un transportador de banda ó en un túnel, y después colocar el producto congelado en las charolas antes de la liofilización. A esta congelación rápida individual se le conoce como: "Individually Quick Freeze" , que se abrevia I.Q.F.

La carga de las charolas generalmente se lleva a cabo en una atmósfera fría, usando charolas preenfriadas. Esto es particularmente cierto para líquidos que tienen bajos puntos eutécticos. Este tipo de precongelamiento y llenado elimina el daño y aglomeración del producto, y asegura que las partículas individuales se sequen rápidamente, desapareciendo las áreas mojadas ó mal secadas (lugares fríos), al final de cada ciclo. El llenado de productos congelados cortados en cubos es especialmente ventajoso si se usan charolas encostilladas, en las cuales además, se puede mejorar el ciclo de secado en una proporción hasta del 50%.

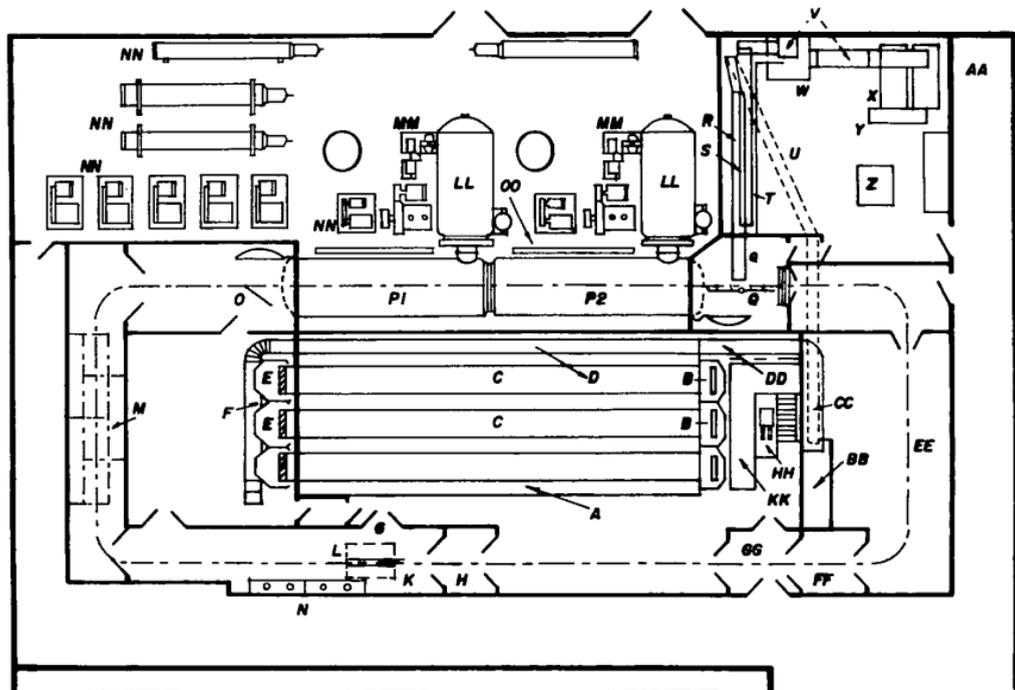
Las primeras plantas usaban carritos transportadores de charolas, para llevarlas una vez llenas hacia el secador. Luego, las charolas se empujaban hacia la cámara para colocarlas en los estantes y así efectuar el secado. Los carros se usaban nuevamente para descargarlas, y llevarlas al cuarto de empaque. Uno de los sistemas que se usan, retira todo el conjunto de repisas calentadas junto con las charolas, coloca el nuevo producto congelado y empuja todo el conjunto nuevo en la cámara de secado.

Las plantas más recientes utilizan llenadores de charolas, cargadores para colocar las charolas en el mecanismo de transporte, descargadores para retirarlas automáticamente y vaciarlas en los recipientes de llenado, además usan lavadores de charolas, todo en una línea automática desde el cuarto frío hasta el cuarto de empaque. En este caso, se utilizan pequeños vagones montados en rieles, ó diversos tipos de mecanismos de circulación para empujar los transportadores llenos y los vacíos hacia sus posiciones, eliminándose así la necesidad del manejo manual.

Las plantas ocupan casi siempre varios pisos para aprovechar el flujo de gravedad, eliminando la necesidad de elevadores y otros mecanismos que podrían alzar costos y causar dificultades. En las instalaciones mayores se sabe que el montaje a desnivel es mejor que el montaje a nivel, ya que en este último los pisos deben de tener cierta inclinación para satisfacer las necesidades de drenaje y de limpieza.

A continuación se presenta en la Figura 100 y Figura 101 los planos de distribución para dos plantas alimenticias diferentes.

Como complemento, y para dar una idea de las plantas de liofilización de alimentos que existen en el mundo, se presenta la Tabla 28.



- A.- CANAL DE CONDENSACION
- B.- EQUIPO DE ALMACENAMIENTO DEL PRODUCTO
- C.- CANAL DE CONDENSACION PARA EL PRODUCTO
- D.- CANAL DE DISTRIBUCION PARA CHAMIZAS
- E.- EQUIPO DE DISTRIBUCION PARA PRODUCTO CONDENSADO
- F.- BARRERA DE CARGA PARA CHAMIZAS
- G.- BARRERA DE CARGA PARA TRANSFORMACIONES DE CHAMIZAS
- H.- COMPRESOR PARA TRANSFORMACION CHAMIZAS
- I.- TUNEL DE DESARROLLO PARA TRANSFORMACIONES DE CHAMIZAS
- J.- MAQUINARIA PARA CARGA DE TRANSFORMACIONES DE CHAMIZAS
- K.- CANAL DE DESARROLLO PARA TRANSFORMACIONES CON CHAMIZAS CONDENSADAS

- N.- AREA ACCESORIO
- O.- MAQUINARIA
- P.- TUNEL DE CONDENSACION
- Q.- SECCION DE ELECTRICIDAD DE TRANSFORMACIONES DE CHAMIZAS
- R.- BARRERA TRANSFORMACION DE CHAMIZAS
- S.- CANAL DE DESARROLLO
- T.- BARRERA TRANSFORMACION PARA PRODUCTO SECO
- U.- BARRERA DE ENTREGA PARA CHAMIZAS SECCAS
- V.- TRANSFORMACION DE PRODUCTO SECO
- W.- FILTRACION DE PRODUCTO SECO
- X.- BARRERAS DESCONDENSADORAS
- Y.- BARRERA DESCONDENSADORA
- Z.- BARRERA HELADORA CALIENTE

- AA.- CANAL DE ALMACENAMIENTO
- BB.- BARRERA DE CHAMIZAS
- CC.- BARRERA TRANSFORMACION PARA CHAMIZAS
- DD.- BARRERA PARA ENTREGA DE CHAMIZAS
- EE.- BARRERA DE TRANSFORMACIONES DE CHAMIZAS
- FF.- SECCION DE TRANSFORMACIONES DE CHAMIZAS
- GG.- COMPRESOR
- HH.- BARRERA
- II.- PLANTILLA
- JJ.- CONDENSADOR
- KK.- BARRERA DE ENTREGA DE TUNEL
- LL.- BARRERA DE IMPERMEABILIZACION
- OO.- CONDENSADOR DE VAPORES

FIGURA 101.- PLANO PARA UNA PLANTA DE LIOFILIZACION DE ALIMENTOS (II)
(TOMADA DE 125)

TABLA 28. - PLANTAS LIOFILIZADORAS DE ALIMENTOS EN EL MUNDO (1985).
(Tomada de 14)

PAIS	LUGAR	COMPAÑIA	MARCA EQUIPO	PRODUCTO	AÑO	NOTAS
ALEMANIA	HAMBURGO	DEUTSCHE EXTRAKT KAFFEE	ATLAS	CAFE		REFRIGERACION ATLAS
ALEMANIA	DAHENBURG	MOLKEREI DAHM.	ATLAS	CAFE		REF. ABS. EN JAULA
ALEMANIA	SINGEN	LIFFI/FAGGI	SOPAS	VARIOS		
ALEMANIA	HERRENBERG	IRFORM	ATLAS	VARIOS		
ALEMANIA	SECRETO	CLIENTE CONFIDENTIAL	LEYBOLD	COMIDA DIETETICA	1972	
ALEMANIA	DRESDEN	GEN. FDS.	LEYBOLD	CAFE	1966	REFRIGERACION ASS.
ALEMANIA	HEILBRONN	P. HOLL. FLOCKENWERKE	LEYBOLD	CAFE	1969	REF. ABS. (Des-diam.)
ALEMANIA	ELZSHORN	NESTLE / AFICO	LEYBOLD	SOPAS	1971	
ALEMANIA	ELZSHORN	NESTLE / AFICO	LEYBOLD	SOPAS	1968	
ALEMANIA	SCHWEITEN	OPPO GESELLSCHAFT	LEYBOLD	CARNE		SIN RASTRO
ALEMANIA	BREMEN	LIANDRO	LEYBOLD(2)	CAFE		EXTINTA
ALEMANIA	HAMBURGO	DAHLENBURG MOKEREI	LEYBOLD(5)	VEGETALES, FRUTA, CAFE	1964-60	
ALEMANIA	HAMBURGO	DR. OTTO SUEHLACK	LEYBOLD(5)	VARIOS	1964-69	REF. ABS.
ALEMANIA	HEILBRONN	NESTLE (CTC)	PROPIA	SOPAS		EXTINTA
ALEMANIA	MAIHZ	NESTLE	PROPIA	CAFE		
ALEMANIA	DEMSHEIM	OUTLIED	PROPIA	VEGETABLES		SIN RASTRO
ALEMANIA	DEMSHEIM	SCHWILICH	PROPIA	INGREDIENTES PARA SOPA		
ALEMANIA	BERLIN	FINE FOODS INT.	KRAUS-HAFFEI	CAFE		
ANGOLA	LUSANDA	LIANDRO	LEYBOLD	VARIOS		
AUSTRALIA	SIDNEY	AUSTRALIAN EGG MKT DD	LEYBOLD	HUEVOS	1968	AHORA EN ALEMANIA
BANGLADESH	CHITTAGONG	PAKISTAN FDS	ATLAS	VARIOS		
BELGICA	LIEGE	LILOBE	LEYBOLD	CAFE	1975	MARCA REG.
BELGICA	LIEGE	LILOBE	LEYBOLD	CAFE	1975	REF. ABS.
BRAZIL	SAO PAULO	FRUTAS SOLHEVES FRUSOL	ATLAS	JARABE		COCA-COLA
BRAZIL	SAO PAULO	GEN. MOGI DE CAFE SOLHEV	LEYBOLD	CAFE		
BRAZIL	SAO PAULO	COCA COLA IND.	ATLAS	CAFE	1969	REFRIGERACION ASS.
BRAZIL	RIO DE JANEIRO	COCA COLA	LEYBOLD	CAFE	1970	REFRIGERACION ASS.
BRAZIL	SAO PAULO	LIORBA	PROPIA	VARIOS		
CANADA	QUEBEC	SLACK BROS	ATLAS	CHAMPINIONES		
CANADA	CARVILLE, ONT.	HARLEN FRIS/F-DRIE FDS.	ATLAS	INGREDIENTES PARA SOPA		
COLOMBIA	BOGOTA	FED. NAL. CAFETEROS	LEYBOLD	CAFE		
COREA	SEOUL	DONG SUN FOODS CORP	ATLAS(2)	VARIOS	1979-80	REFRIGERACION ASS.
DINAMARCA	COPENHAGEN	LABORATORIOS CHR HANSEN	ATLAS	CAFE		REFRIGERACION ASS.
DINAMARCA	KIRKE NYLLINGE	DANISH FREEZEDRYING	ATLAS(2)	MARISCOS, FRUTAS, HIERBAS		
E.E.U.U.	CHICAGO	ARMOUR	ATLAS/STORES	CARNE		
E.E.U.U.	ALBANY, OREGON	ALBANY FREEZERDRIE	ATLAS	CAFE		SEVEN UP/PH. MORRIS
E.E.U.U.	NEW JERSEY	CAMPBELL SOUPS	PROPIA	SOPAS		
E.E.U.U.	LANCASTER, PA	FRUIT OF THE LIPS	PROPIA	HONGOS, AVES, CHICHUAROS		ALIM.HANOVER (VDS)
E.E.U.U.	MODESTO, CA	GEN. FDS. CA VEG. CONCS	PROPIA	RANCO LIBRE	1966	
E.E.U.U.	BAT-CREK, MICH	GEN. FDS. POST	PROPIA	FRUTAS	1966	
E.E.U.U.	LOS ANGELES	INNOVATIVE FDS	PROPIA	FRUTAS, CEREALIS, HELADO		
E.E.U.U.	OHAMA NEBRASKA	WILSON	PROPIA	VARIOS		
E.E.U.U.	MUSKA YORK	ONTARIO FDS. PRODS.	STOKES	TE Y VARIOS		
E.E.U.U.	RIGHT ANVY FDS	STOKES	STOKES	HUEV., LANGOSTINOS Y CARNE		
E.E.U.U.	BURLINGAME CA.	WANNICK/HIRSCHBERG	STOKES	VARIOS		
E.E.U.U.	LAUREL HILLS	LABORATORIOS CHR HANSEN	ATLAS	VARIOS		
EZCUADOR	QUITO	UNABLES INSTANTANES	ATLAS	CAFE	1969	
ZIRE	SLIGO	LIEBIGER EXTRACT OF MEAT	ATLAS	CARNE Y PESCADO		
ZIRE	ESLIGO	UNILEVER/DEHYNEATS	PROPIA	CARNE		
ZIRE	WEDLETON	ERIN FOODS	STOKES	VARIOS		
ESPARA	BARCELONA	FAENA CAFE	ATLAS	CAFE	1980	
ESPARA	VALENTIA	LTOPRASA	ATLAS	VARIOS		
ESPARA	BARCELONA	SEC. ALIMENT	LEYBOLD	CAFE	1969	
ESPARA	BARCELONA	SEC. ALIMENT	ATLAS	VARIOS		
FRANCIA	AUXONNE	NESTLE/SITPA	LEYBOLD	SOPAS	1959	
FRANCIA	NE-ET-L	BLANZAC	PROPIA	CHAMPINIONES		
FRANCIA	ST. CYR	SOC. SERCAL	PROPIA	VARIOS		
FRANCIA	SAMBR	SOPAS	PROPIA	CHAMPINIONES		
FRANCIA	NE-ET-L	BROOKE-BOND	VICKERS	PESCADO BLANCO, HIERBAS		
HOLANDA	VLAARDINGEN	NESTLE/R. HOLLANDIA MILK	ATLAS	LACTEOS		
HOLANDA	BREDA	GENERAL FOODS AJINAHOTO	ATLAS	VARIOS		
HUNGRIA	BUDAPEST	MEDICAR WERK	LEYBOLD	VARIOS	1973	
HUNGRIA	BUDAPEST	UNGARISCHEKALTEHINSTITUT	LEYBOLD	CAFE, FRUTAS, VEGET.	1965	
INDIA		GOEDERBO INDIO	ATLAS	VARIOS		
ITALIA	CATANIA, SIC.	AGRO-FIL CORP	ATLAS	JUGO NARANJA		
ITALIA	MILAN	LIDDIETICI	ATLAS	VARIOS		
ITALIA	PROSECCO	LIDDIETICI	ATLAS	VARIOS		
ITALIA	NOVA	LIDDIETICI	ATLAS	VARIOS		
ITALIA	NOVA	LIDDIETICI	ATLAS	VARIOS		
ITALIA	GATELHO	HEINZ/ROSSI & CAPELLI	PROPIA	VEGETALES Y FRUTAS	1962	AHORA CAFE
ITALIA	PALMA	HEINZ/ROSSI & CAPELLI	PROPIA	INGREDIENTES PARA SOPA		
ITALIA	MILAN	MELLIN D'ITALIA	PROPIA	COMIDA PARA BEBE	1966	
JAPON	KIOTO	GENERAL FOODS AJINAHOTO	ATLAS	RANCO LIBRE		
JAPON	KIOTO	JIFFY FDS(NIPPON)	ATLAS	VARIOS		SIN RASTRO
JAPON	TOKIO	ISHIGAKI FDS	PROPIA	VARIOS		SIN RASTRO
MALASIA	KUALA LUMPUR	LIORBA	ATLAS	VARIOS		
MEXICO	D.F.	LIORBA	STOKE(S)	VARIOS	1968	
MEXICO	QUERETARO	LIORBA	LEYBOLD	VARIOS	1971	
NUOVA ZELANDA	AUCKLAND	MAC FARLANES LAD	CUDDOH	MEJILLONES AJUNADOS		
NUOVA ZELANDA	AUCKLAND	NESTLE	PROPIA	VARIOS		
NUOVA ZELANDA	AUCKLAND	NESTLE	PROPIA	VARIOS		
NUOVA ZELANDA	INVERCARGILL	ALLIANCE FREEZING	CUDDOH	VARIOS		UNION DE AGENTES
NUOVA ZELANDA	AUCKLAND	ABELS	PROPIA	VARIOS		
NUOVA ZELANDA	SIBIRONE	WATTS	PROPIA	VARIOS		
PAISES BAJOS	OS	DOMO/DE JONG VERENIGDE	LEYBOLD	INGREDIENTES SOPA	1958	
PAISES BAJOS	OS	UNILEVER/HARIGOS	LEYBOLD	VARIOS		
PAISES BAJOS	OS	UNILEVER/HARIGOS	LEYBOLD	VEGETALES	1964	
PERU	AREQUIPA	DESHIDRATADORA DE ALIM	LEYBOLD	AJO, CAFE	1957	REFRIGERACION ASS.
PORTUGAL	LISBOA	LIORBA	ATLAS	VARIOS		
REINO UNIDO	BERKELEY, ESC.	ADARTE FOODS	ATLAS	PESCADO Y TE		EXTINTA
REINO UNIDO	LONDRES	LYONS TEA	ATLAS	TE	1968	
REINO UNIDO	CLITHEROE	COMMERCIAL FREEZERDRIE	AUTEC	CARNE, PESCADO	1955-80	
REINO UNIDO	PRESTON	COMMERCIAL FREEZERDRIE	AUTEC	CARNE, PESCADO	1988	
REINO UNIDO	HULL INGLATERRA	JAMES FINLAY PLC	EDWARDS	TE	1988	MAQUILADOR
REINO UNIDO	LONDRES	LYONS/SOL CAFE	LEYBOLD	HUEVO Y TE	1968	EXTINTA
REINO UNIDO	HIGH WYCOMBE	R. H.	PROPIA	VARIOS		
REINO UNIDO	ASHFORD	UNILEVER/BATCHELOR FDS	VICKERS	VARIOS		
RUSIA	MOSCÚ	TECHNOPROMEXPORT	VICKERS	VARIOS		EXTINTA
SUECIA	ESTOCOLMO	KABI	LEYBOLD	VARIOS		
SUECIA	HALMSTAD	UNILEVER/BIA BAND	PROPIA	VARIOS	1972	
SUIZA	GOLDFELD	UNILEVER	ATLAS (2)	CAFE		DOBLE REF. ABS.
TAIWAN	TAIPEI	ASIA FOOD CORP	ATLAS	VARIOS		
TAIWAN	CADIXIANG	FROZEN FOODS VACRS	ATLAS	VARIOS		
TAIWAN	TAIPEI	DRAGON OTE FOOD CORP	ATLAS(2)	VARIOS		
TASHANITA	SCOTTSDALE	AUSTRAL FRG. RES. EST.	BUDGE	CAFE		
VEZUEVOLA	KURBO	CVF/INACATA	ATLAS	VARIOS		DOBLE REF. ABS.
VEZUEVOLA	SARDINIA	SOLIS	ATLAS	CAFE		

VI.- CONCLUSIONES

La liofilización en México es un proceso poco conocido y restringido en muchos casos por su alto costo. Aún así, en el campo farmacéutico se ha ido desarrollando poco a poco desde 1952, cuando la primera planta de liofilización de plasma de América Latina fué puesta en operación -3-. En el campo alimenticio no se tuvo el mismo desarrollo hasta 20 años después, cuando se puso en operación una planta de liofilización de huevo.

Por ello, la información acerca de este tema en nuestro país es sumamente escasa; está por demás decir que información respecto al diseño de un equipo de liofilización es casi nula. Afortunadamente se tuvo la ayuda externa del Dr. C Judson King, investigador y pionero en este campo de la Universidad de Berkeley en California, así como de otras finas personas que conocen profundamente del tema.

El alcance de la presente tesis en cuanto al diseño del equipo está limitado por varios factores: El primero de ellos es la casi total ausencia de material a este respecto, y el segundo el factor tiempo de investigación. El tercero es la especificación de un producto para utilizar los modelos mencionados en la optimización del equipo, lo cual rebasa los alcances del trabajo. Aún así, quedan asentados los cimientos para un trabajo posterior sobre esta tesis y ampliar el diseño de un liofilizador con más detalle.

El propósito del presente trabajo, es despertar el interés en el proceso de liofilización debido a su alto potencial y versatilidad. Nuestro país es una fuente muy rica de alimentos (nopal, amaranto, mamey , mango, jitomate), que superan en calidad nutritiva a muchas importaciones y además existen otros más, que se echan a perder cada año (naranja, piña, aguacate, calabaza etc...) por la falta de una infraestructura de conservación lo más natural posible, es decir sin tantos conservadores y productos químicos nocivos para la salud .

Creemos firmemente en el futuro de este proceso en nuestro país, y es por ello que aumentar el interés a niveles universitarios dará la pauta para que gente preparada en el tema se involucre cada día más, sobre todo con la apertura inminente a los mercados internacionales.

VII.- A P E N D I C E S

APENDICE I

INDICE DE FIGURAS

- 1.- CRIOPHORUS DE WOLLASTON.
- 2.- DIAGRAMA DEL EXPERIMENTO DE LESLIE.
- 3.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL PRIMER LIOFILIZADOR DE SUERO Y PLASMA HUMANOS EN LA UNIVERSIDAD DE PENNSYLVANIA EN 1933.
- 4.- DIAGRAMA DE FASES DEL AGUA.
- 5.- GRAFICA DE TEMPERATURA VERSUS TIEMPO PARA EL CONGELAMIENTO DE UNA MEZCLA EUTECTICA DE CLORURO DE SODIO EN AGUA.
- 6.- DIAGRAMA EUTECTICO SIMPLE DE DOS FASES SOLIDAS A Y B EN EQUILIBRIO CON SU SOLUCION.
- 7.- DIAGRAMA DE BLOQUES DE UN PROCESO DE LIOFILIZACION.
- 8.- DIAGRAMA GENERAL DE UN PROCESO DE LIOFILIZACION.
- 9.- TEMPERATURA MAXIMA DE COMPLETA SOLIDIFICACION.
- 10.- GRAFICA DE LA PRESION DE VAPOR VERSUS TEMPERATURA PARA AGUA PURA Y PARA UNA SOLUCION CUALQUIERA.
- 11.- AGUA CONGELADA EN PRESENCIA DE INSOLUBLES.
- 12.- EFECTO DE LA CONGELACION EN LA PRESION DE VAPOR.
- 13.- ESTRUCTURA DEL LATIZ EN HIELO.
- 14.- DIAGRAMA DE LAS ESTRUCTURAS CRISTALINAS DEL AGUA.
- 15.- CRECIMIENTO DEL HIELO Y REMOCION DEL CALOR LATENTE.
- 16.- CRECIMIENTO LIBRE DE CRISTALES DE HIELO EN AGUA.

- 17.- GRAFICA DEL TRATAMIENTO TERMICO PARA VITRIFICACION.
- 18.- GRAFICA DEL COMPORTAMIENTO EN UNA CONGELACION RAPIDA.
- 19.- GRAFICA DE COMPORTAMIENTO EN UNA CONGELACION LENTA.
- 20.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE LA RELACION CRISTAL-PORO EN FUNCION DE LA VELOCIDAD DE CONGELACION.
- 21.- CURVA OPERATIVA TIPICA DE UN PROCESO DE LIOFILIZACION.
- 22.- GRAFICA DE TEMPERATURA Y PRESION VERSUS TIEMPO PARA UN SECADO PRIMARIO EN GENERAL.
- 23.- GRAFICA QUE MUESTRA LA TEMPERATURA DE ARCILLA VERSUS DISTANCIA DEL FRENTE O INTERFASE DE SUBLIMACION.
- 24.- COMPORTAMIENTO DE LAS MOLECULAS DE AGUA EN REGIMEN VISCOZO Y MOLECULAR EN UNA TUBERIA.
- 25.- ESQUEMA GENERAL DEL "PUFFING".
- 26.- ESQUEMA DEL COLAPSO.
- 27.- TRANSFERENCIA DE MASA Y CALOR EN LIOFILIZACION.
- 28.- ESQUEMA DE LAS VELOCIDADES MASICAS PRINCIPALES PARA UN LIOFILIZADOR.
- 29.- REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MODELO DE FLUJO DE VAPORES DEL FRENTE DE SUBLIMACION A LA SUPERFICIE LIBRE DEL PRODUCTO.
- 30.- MODELO ESQUEMATICO DEL FLUJO DE VAPORES HACIA EL CONDENSADOR.
- 31.- MODELO ESQUEMATICO DEL FLUJO DE VAPORES EN EL CONDENSADOR.
- 32.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL MODELO DE CONDUCCION A TRAVES DE LA CAPA CONGELADA.

- 33.- GRADIENTES DE TEMPERATURA Y PRESION DE VAPOR DEL MODELO A TRAVES DE LA CAPA CONGELADA.
- 34.- ESQUEMA DEL FLUJO DE CALOR Q POR CONDUCCION.
- 35.- GRADIENTES DE TEMPERATURA Y PRESION PARA EL MODELO A TRAVES DE LA CAPA SECA.
- 36.- ESQUEMA PARA EL MODELO DEL CALOR Q POR RADIACION.
- 37.- GRADIENTES DE TEMPERATURA Y PRESION EN EL MODELO DE MICROONDAS.
- 38.- ARREGLOS DE DISTRIBUCION PARA EL DISEÑO DE UN LIOFILIZADOR.
- 39.- DISTRIBUCION DE PRESIONES Y VELOCIDADES DE SUBLIMACION EN UN LIOFILIZADOR DE ARREGLO DISTAL.
- 40.- VARIACION DE LA PRESION DE VAPOR A TRAVES DEL ESPACIO VACIO DURANTE EL PERIODO DE VELOCIDAD CONSTANTE.
- 41.- GRAFICA DE SHERWOOD PARA DATOS DE VELOCIDADES DE SECADO.
- 42.- VARIACION DE LA PRESION DE VAPOR A TRAVES DEL ESPACIO VACIO DURANTE EL PERIODO DE VELOCIDAD DECRECIENTE.
- 43.- VARIACION DE LA RELACION DE LA DIFERENCIA DE PRESIONES DE VAPOR CON LA PRESION MEDIA DE AIRE COMO FUNCION DE LA VELOCIDAD DE SECADO.
- 44.- DIAGRAMA ESQUEMATICO PARA EL MODELO DE MICROONDAS.
- 45.- ESQUEMA PARA EL MODELO DE LA CAPA CONGELADA.
- 46.- ESQUEMA PARA EL MODELO DE LA CAPA SECA.
- 47.- TEMPERATURAS A LO LARGO DE LA SUBLIMACION EN LA SUPERFICIE DEL PRODUCTO Y EN LAS PLACAS CON TRANSFERENCIAS CONTROLANTES.

- 48.- GRAFICA DEL COMPORTAMIENTO TERMICO DE LAS PLACAS CALEFACTORAS CONTRA EL COMPORTAMIENTO DEL PRODUCTO A LIOFILIZAR.
- 49.- ISOTERMAS IMPORTANTES PARA ALIMENTOS VARIOS.
- 50.- GRAFICAS QUE MUESTRAN LA INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA EN LA DESORCION DE AGUA PARA ALIMENTOS.
- 51.- ESQUEMA DE UN SISTEMA COMUN DE STOPPERING.
- 52.- VARIABLES PRINCIPALES QUE DEBEN TOMARSE EN CUENTA AL ALMACENAR ALIMENTOS LIOFILIZADOS.
- 53.- GRAFICAS QUE MUESTRAN LA REHIDRATAACION DEL CAMARON.
- 54.- PRINCIPALES VARIABLES QUE HAN DE TOMARSE EN CUENTA PARA LA REHIDRATAACION, ASI COMO EFECTOS NOCIVOS.
- 55.- ESQUEMA GENERAL DE UNA SECUENCIA DE CALCULO SIMPLE PARA UN LIOFILIZADOR ALIMENTICIO.
- 56.- GRAFICA CARACTERISTICA DE " q_0 ".
- 57.- DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROGRAMA PARA EL CALCULO DE " q_0 ".
- 58.- GRAFICA DE LONGITUD VERSUS UNIDADES DE SUPERFICIE.
- 59.- GRAFICA DE " q_0 " PARA UNA SUPERFICIE DE 1.676 m^2 .
- 60.- SERPENTIN DEL CONDENSADOR DE UN LIOFILIZADOR.
- 61.- TIPOS DE VACIO DEPENDIENDO DEL RANGO DE PRESION.
- 62.- BOMBA DE VACIO TIPO ROOTS.
- 63.- BOMBAS ROTATIVAS.

- 64.- EYECTOR DE VAPOR.
- 65.- EQUILIBRIO EN LA EVACUACION DE UN SISTEMA ESTANDAR PARA LIOFILIZACION.
- 66.- DIAGRAMA DE UN SISTEMA DE REFRIGERACION EN SERIE.
- 67.- DIAGRAMA DE UN SISTEMA DE REFRIGERACION EN PARALELO.
- 68.- ESQUEMA DE UN SISTEMA DE CALENTAMIENTO Y SU CONTROL EN LAS PLACAS PARA UN SISTEMA SIMPLE DE LIOFILIZACION.
- 69.- SISTEMA DE INTERCAMBIO DE CALOR EN LAS PLACAS CALEFACTORAS DE UN LIOFILIZADOR.
- 70.- GRAFICA EXPERIMENTAL PARA EL CALCULO DE LA DISTANCIA ENTRE LAS PLACAS CALEFACTORAS DEPENDIENDO DE LA TEMPERATURA, PARA PESCADO.
- 71.- RESISTENCIA DE LA CAMARA DE LIOFILIZACION EN FUNCION DE LA GEOMETRIA DE LA MISMA.
- 72.- ESQUEMA DE UNA CAMARA CILINDRICA PARA SU USO EN LA LIOFILIZACION DE ALIMENTOS A NIVEL INDUSTRIAL.
- 73.- SECCION DEL ESPESOR PARA UNA CAMARA DE LIOFILIZACION.
- 74.- CUADRO SINOPTICO DE ALEACIONES PARA SOLDADURA DE APORTACION.
- 75.- ESQUEMA DE LAS MANERAS CORRECTAS E INCORRECTAS DE SOLDAR PARA UN SISTEMA DE VACIO EN LIOFILIZACION.
- 76.- NOMOGRAMA DE USO COMUN PARA EL CALCULO DE TUBERIAS EN UN SISTEMA DE VACIO PARA LIOFILIZACION.
- 77.- ESQUEMA DE UNA VALVULA DE MARIPOSA PARA LIOFILIZACION.
- 78.- ESQUEMA DE UNA VALVULA DE DIAFRAGMA PARA LIOFILIZACION.

- 79.- ESQUEMA DE UNA VALVULA DE COMPUERTA PARA LIOFILIZACION.
- 80.- PASAMUROS DE RADIOFRECUENCIA.
- 81.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL MANOMETRO Mc.LEOD.
- 82.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL MANOMETRO TIPO PENNING.
- 83.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DEL MANOMETRO TIPO PIRANI.
- 84.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN APARATO PARA LA MEDICION DEL LOGARITMO DE LA RESISTIVIDAD VERSUS LA TEMPERATURA DE MUESTRA.
- 85.- RANGOS DE TEMPERATURA MAS IMPORTANTES EN UN CICLO DE LIOFILIZACION.
- 86.- DIAGRAMA DE UN SISTEMA SIMPLE DE INYECCION DE GAS PARA UNA CAMARA DE SECADO EN UN EQUIPO DE LIOFILIZACION.
- 87.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN SISTEMA DE CONTROL PARA UNA CAMARA DE LIOFILIZACION, BASADO EN UNA VALVULA INTERMEDIA PARA UN ARREGLO DISTAL.
- 88.- SISTEMA DE CONTROL AUTOMATICO DE LA TEMPERATURA EN UN LIOFILIZADOR.
- 89.- DIAGRAMA DE FLUJO DE UN SISTEMA INTEGRAL DE CONTROL COMPUTARIZADO PARA UN LIOFILIZADOR.
- 90.- DIAGRAMA ESQUEMATICO DE UN SISTEMA COMPUTARIZADO PARA UNA PLANTA PILOTO DE LIOFILIZACION.
- 91.- DIAGRAMA DE FLUJO DE UNA SECUENCIA DE MONITOREO POR ORDENADOR EN UN SISTEMA DE LIOFILIZACION.
- 92.- ESQUEMA GENERAL PARA LOS DISTINTOS TIPOS DE EQUIPO DE LIOFILIZACION COMERCIAL DISPONIBLES HASTA 1993.
- 93.- EQUIPO DE LIOFILIZACION POR MICROONDAS.

- 94.- EQUIPOS DE LIOFILIZACION "BATCH" EN LA INDUSTRIA.
- 95.- EQUIPOS PARA LIOFILIZACION CONTINUA EN LA INDUSTRIA.
- 96.- EQUIPO DE LIOFILIZACION CONTINUA DINAMICA EN PLACAS CIRCULARES.
- 97.- EQUIPO DE LIOFILIZACION ESTATICA EN CHAROLAS.
- 98.- EQUIPO DE LIOFILIZACION VIBRATORIO PARA USO CONTINUO.
- 99.- PLANO DE UNA PLANTA PARA LIOFILIZACION EN FARMACIA.
- 100.- PLANOS DE DISTRIBUCION PARA UNA PLANTA LIOFILIZADORA DE ALIMENTOS (I).
- 101.- PLANOS PARA UNA PLANTA DE LIOFILIZACION DE ALIMENTOS (II).

APENDICE II

INDICE DE TABLAS

- 1.- INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA SOBRE LA CANTIDAD DE AGUA CONGELADA PARA VARIOS ALIMENTOS.
- 2.- POLIMORFOS DEL HIELO PARA LA FIGURA 14.
- 3.- VARIABLES QUE DEPENDEN DE LA VELOCIDAD DE CONGELACION.
- 4.- REGIMENES DE FLUJO DE GASES EN LIOFILIZACION.
- 5.- AGENTES DESECANTES DE USO COMUN EN LIOFILIZACION.
- 6.- TEMPERATURAS DE INCIPIENTE FUSION O RECRISTALIZACION PARA DIFERENTES PRODUCTOS.
- 7.- TEMPERATURAS DE COLAPSO PARA DISTINTOS PRODUCTOS.
- 8.- VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS METODOS DE CALENTAMIENTO.
- 9.- ECUACIONES DE ISOTERMAS PARA EL SECADO SECUNDARIO.
- 10.- TABLA DE LAS INTERACCIONES PRINCIPALES EMPAQUE-AMBIENTE.
- 11.- MATERIALES FLEXIBLES DE EMPAQUE PARA ALIMENTOS LIOFILIZADOS.
- 12.- DESCRIPCION DE LAS ECUACIONES UTILIZADAS.
- 13.- VARIABLES DE DISEÑO TERMICO PARA UN LIOFILIZADOR.
- 14.- VARIABLES PARA EL DISEÑO MECANICO DE UN LIOFILIZADOR.
- 15.- VARIABLES DE DISEÑO Y VARIABLES DEPENDIENTES PARA EL DISEÑO DE UN LIOFILIZADOR.
- 16.- TABLA DE RESULTADOS NUMERICOS.

- 17.- PRINCIPALES UNIDADES DE PRESION.
- 18.- BOMBAS DE VACIO EN GENERAL.
- 19.- BOMBAS PARA EQUIPOS DE LIOFILIZACION.
- 20.- MATERIALES DE CONSTRUCCION PARA SISTEMAS DE VACIO.
- 21.- MATERIALES PARA SOLDADURA POR FUSION EN ACEROS INOXIDABLES 300 EN ADELANTE.
- 22.- MATERIALES DE USO COMUN EN TUBERIAS PARA SISTEMAS DE VACIO EN LIOFILIZACION.
- 23.- VALVULAS UTILIZADAS COMUNMENTE EN LIOFILIZACION.
- 24.- MATERIALES PARA EMPAQUES EN LIOFILIZACION.
- 25.- INSTRUMENTACION PARA LA PRESION EN LIOFILIZACION.
- 26.- INSTRUMENTOS PARA MEDICION DE LA TEMPERATURA.
- 27.- PLANTAS LIOFILIZADORAS EN EL MUNDO HASTA 1984.
- 28.- PLANTAS LIOFILIZADORAS EN EL MUNDO HASTA 1993.

VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Amoignon, J.
"PHYSICO-CHEMICAL CONTAMINATION OF FREEZE DRIED PHARMACEUTICAL AND BIOLOGICAL PRODUCTS"
Société Usifroid
Boulogne-Billancourt, France.
- 2.- Ang, T.K.; Ford, J.P.
"MICROWAVE FREEZE DRYING OF FOODS. A THEORETICAL INVESTIGATION"
Int. J. of Heat and Mass Transfer 20 (5), 517-26, 1977.
- 3.- Asesoría Técnica en LIOFI S.A.
Ing. Gustavo Escribano
Ing. Jorge Islas.
México, D.F. 1992-1993.
- 4.- Avallone, H.L.; Wolk, A.E.
"REGULATORY ASPECTS OF LYOPHILIZATION"
J. Parenter. Sci. Technol. 40 p.81-82, 1986.
- 5.- Bouldoires, J.P.
"ETUDE EXPERIMENTALE DES TRANSFERTS DE CHALEUR ET DE MASSE EN COURS DE LYOPHILISATION PAR MESURES DIELECTRIQUES ET PAR MESURES DE PRESSIONS DE VAPEUR"
Lab. de Recherches sur les Produits Nestlé
Vevey Suisse, 1970.
- 6.- Burghardt, M.D.; Bowley, W.W.
"SUBLIMATION IN POROUS CONTINUUM DEVELOPED FROM NONEQUILIBRIUM THERMODYNAMICS"
Journal of Heat Transfer 96 (3), 319-23, 1974.
- 7.- Cavé, Guy
"LA LYOPHILISATION"
INFORMATIONS CHIMIE NO 310 , p.357-361, 1989.
- 8.- Cerre, P.; Mestre, E.
"LA LYOPHILISATION DES EFFLUENTS RADIO-ACTIFS"
Section Intervention-Décontamination-Stockage
Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay, France.
En ref 14.

9. - Cotson & Smith
 "FREEZE DRYING OF FOODSTUFF"
 Ed. C. & S., 1969.
- 10- Cotson & Smith
 "FREEZE DRYING OF FOODS"
 Ed. Columbine Press
 Borough, London, 1963.
11. - Chaperon, Yves.
 "APERÇUS GENERAUX SUR LES FLUIDES CRYOGENIQUES"
 Directeur Adjoint du Centre d'Etudes Cryogéniques de l'Air
 Liquide, France.
 En ref 14.
12. - Chichester, C.O.
 "PRESERVATION OF ORGANOLEPTIC PROPERTIES AND STORAGE PROBLEMS IN
 FREEZE DRIED FOODSTUFFS"
 Department of Food Science and Technology
 University of California, Davis, U.S.A.
13. - Daintith John B.Sc.Ph.D.
 "DICCIONARIO DE QUIMICA"
 Colección : LLave de la Ciencia
 Ed. Norma
 Bogotá, Colombia, 1985.
14. - Dalgleish, J; Mo, N.
 "FREEZE DRYING FOR THE FOOD INDUSTRIES"
 Ed. Elsevier Applied Science
 London, 1990.
15. - Davies; Birch; Parker
 "INTERMEDIATE MOISTURE FOODS"
 Applied Science.
 U. S. A. , 1976.
16. - De Roissart, H. ; Laederich, T.
 "UN DEVELOPPEMENT DE L'EQUATION DE CONDUCTION DE CHALEUR
 APPLIQUE A LA CONDENSATION ET A LA CONGELATION EN LYOPHILISATION"
 Ingénieurs, Centre D'études cryogéniques L'air liquide. France.
17. - Didacta Co.
 "Liofilizzatore da Laboratorio"
 Monografia
 Torino , Italia, 1992.

18. - Dyer D.F.; Sunderland J.E.
 "THE INFLUENCE OF VARYING INTERFACE TEMPERATURE ON FREEZE DRYING"
 En ref 36.
19. - Eco Umberto
 "COMO SE HACE UNA TESIS"
 11ª reimpresión en México
 Ed. Gedisa Mexicana, S.A.
 México, D.F. 1989.
20. - Ede, A.J.
 "FREEZE DRYING CHAMBER: EFFECT OF SHAPE"
 Nature, Lond. 159, 610
21. - Edwards
 DOCUMENTOS VARIOS Y FOLLETERIA
 1992.
22. - Fey, Y.C.; Boles, M.A.
 "AN ANALYTICAL STUDY OF THE EFFECT OF THE DARCY AND FICK LAWS ON THE SUBLIMATION OF A FROZEN SEMI-INFINITE POROUS MEDIUM"
 Journal of Heat Transfer 109 (4), 1045-8, 1987.
23. - Flösdorf, E.W.
 "FREEZE DRYING, DRYING BY SUBLIMATION"
 Ed. Reinhold Publish Corp
 New York, 1949.
24. - Flink James.
 "THE RETENTION OF VOLATILE COMPONENTS DURING FREEZE DRYING: A STRUCTURALLY BASED MECHANISM"
 Department of Nutrition and Food Science
 Massachusetts Institute of Technology
 Cambridge, Massachusetts.
 U.S.A. En ref 38.
25. - Flink, James H.
 "APPLICATION OF FREEZE DRYING FOR PREPARATION OF DEHYDRATED POWDERS FROM LIQUID FOOD EXTRACTS"
 Massachusetts Institute of Technology
 U.S.A., 1970.
26. - Flink J., Karel M.
 "EFFECTS OF PROCESS VARIABLES ON RETENTION OF VOLATILES IN F.D."
 Journal of Food Science, 35, 1970.

- 27.- Flink, James M.
 "ENERGY ANALYSIS IN DEHYDRATATION PROCESSES"
 Food Technology 31 (3), 77-84, 1977.
- 28.- Food Abstracts
- 29.- Glansdorff, P.
 "SYNTHESE THEORIQUE DES PHENOMENES THERMODYNAMIQUES SIMULTANES
 ACCOMPAGNANT LA LYOPHILISATION"
 Professeur a l'Universite de Bruxelles. En ref. 14
- 30.- Glasstone Samuel
 "ELEMENTOS DE FISICOQUIMICA"
 Ed. Médico quirúrgica
 Argentina, 1950.
- 31.- Goldblith, Samuel A. ; Karel, Marcus.
 "STABILITY OF FREEZE DRIED FOODS"
 Massachusetts Institute of Technology, U.S.A.
- 32.- Goldblith, S.A.
 "FREEZE DRYING AND ADVANCED FOOD TECHNOLOGY"
 Ed. Academic Press. U.S.A. , 1974.
- 33.- Goldblith, Samuel A.
 "FREEZE DEHYDRATION OF FOODS"
 Professor M.I.T. Cambridge , U.S.A. En ref 14.
- 34.- Goldblith, S.A.
 "PRINCIPLES AND APPLICATION OF RADIOFREQUENCY ENERGY TO FOOD
 PRESERVATION WITH PARTICULAR REFERENCE TO CONCENTRATION AND
 DEHYDRATION"
 Department of Nutrition and Food Science
 Massachusetts Institute of Technology
 Cambridge, Massachusetts U.S.A. , 1975.
- 35.- Greaves, R.I.
 "THEORETICAL ASPECTS OF DRYING BY VACUUM SUBLIMATION"
 Ed. Academic Press
 New York, 1954.
- 36.- Greenfield, P.F.
 "CYCLIC PRESSURE FREEZE DRYING"
 Chem. Eng. Sci. 29 (10), 2115-2123, 1974.

- 37.- Gunn, R.D. ; Clark, J.P. ; King C. Judson
"MASS TRANSPORT IN FREEZE DRYING, BASIC STUDIES AND PROCESSING
IMPLICATIONS"
Department of Chemical Engineering
University of California , Berkeley.
- 38.- Gutcho, M.H.
"FREEZE DRYING PROCESSES FOR THE FOOD INDUSTRY"
Ed. Noyes Data Corporation
New Jersey, USA, 1977.
- 39.- Hackenberg, U.
"BASIC PRINCIPLES OF THE FREEZE DRYING OF FOODSTUFFS"
Leybold Company , Germany.
- 40.- Hackenberg, U.
"SOME FUNDAMENTAL AND TECHNICAL ASPECTS OF FREEZE DRYING"
Leybold, Hochvakuum. Germany, 1964.
- 41.- Harper, J.C. ; Tappel A.L.
"FREEZE DRYING OF FOOD PRODUCTS"
Adv. Food Research , 7, 171 , 1957.
- 42.- Havellea J.
"ETUDE DU TRANSFERT DE CHALEUR ET DE MASSE PENDANT LA
LYOPHILISATION . COND. REG. AUT. MATERIAUX LIQUIDES"
Université Agricole
Tchécoslovaquie, 1975.
- 43.- Heidelbaugh, Norman D.
"INTERMEDIATE MOISTURE FOOD TECHNOLOGY"
Biomedical Research Division
N.A.S.A. , Johnson Space Center
Houston, Texas, U.S.A. En ref 38
- 44.- Holland L.
"VACUUM MANUAL"
E and F.M. Spon
London , England, 1974.
- 45.- Hougen; Watson ;Ragatz
"PRINCIPIOS DE LOS PROCESOS QUIMICOS"
Vol I
Santiago de Compostela, España, 1980.

- 46.- Huber, C. S., Stadelman, W. J.
"EFFECT OF FREEZING RATE AND FREEZE DRYING ON THE SOLUBLE
PROTEINS OF CHICKEN MUSCLE"
Journal of Food Science, 35, 1970.
- 47.- Hull
FOLLETERIA Y APUNTES VARIOS
1992.
- 48.- Iglesias Héctor A.
"HANDBOOK OF FOOD ISOTHERMS: WATER SORPTION PARAMETERS FOR FOOD
AND FOOD C"
Academic Press
Nueva York, 1982.
- 49.- Industrias Telstar
"APUNTES DE LIOFILIZACION"
Barcelona, España, 1982.
- 50.- INSTITUT INTERNATIONAL DU FROID
"RECENT DEVELOPMENTS IN FREEZE DRYING"
France, 1969.
- 51.- INSTITUT INTERNATIONAL DU FROID
"INTERNATIONAL DICTIONARY OF REFRIGERATION"
Ed. Pergamon Press
London, 1964.
- 52.- INTERNATIONAL INSTITUTE DU FROID
"FREEZE DRYING OF BIOLOGICAL MATERIALS"
París, France, 1973.
- 53.- Jeannin, C.; Margaret, A.; Verain, A.
"INGENIERIA FARMACEUTICA"
Ed. El Manual Moderno
México, 1980.
- 54.- Jennings, Thomas A.
"THE EFFECT OF RESISTIVITY PROBE DESIGN ON THE MEASUREMENT OF
THE FREEZING TEMPERATURE OF LYOPHILIZED FORMULATIONS"
J. of Parent. Drug. Assoc. 34 (2) 109, 1980.
- 55.- Jennings, Thomas A.
"OPTIMIZATION OF THE LYOPHILIZATION SCHEDULE"
Drug & Cosmetic Ind. 127 (5) 43, 1980.

- 56.- Jennings, Thomas A.
"DISCUSSION OF PRIMARY DRYING DURING LYOPHILIZATION"
J. Parenter. Sci. Technol. 42 (4) 118-121, 1988.
- 57.- Jennings, Thomas A.
"EFFECT OF PRESSURE ON THE SUBLIMATION RATE OF ICE"
J. Parent. Sci. Technol. 40 (3), 95, 1988.
- 58.- Karel, Marcus.
"HEAT AND MASS TRANSFER IN FREEZE DRYING"
Department of Nutrition and Food Science
Massachusetts Institute of Technology
U.S.A., 1980.
- 59.- Karel, Marcus.
"STABILITY OF LOW AND INTERMEDIATE MOISTURE FOODS"
Massachusetts Institute of Technology
U.S.A., 1989.
- 60.- Karel M.
"FUNDAMENTALS OF DEHYDRATION PROCESSES IN: ADVANCES IN
PRECONCENTRATION AND DEHYDRATION OF FOODS"
Applied Science Publishes
London, 1979.
- 61.- Kessler, H.G.
"HEAT AND MASS TRANSFER IN FREEZE DRYING OF MIXED GRANULAR
PARTICLES"
Technische Universität München, Germany. En ref 38.
- 62.- Kilcullen, Brian M.; Harter, Robert R.
"SIMPLE SYSTEM FOR FREEZE DRYING"
Journal of Chemical Education 51 (9), 590, 1974.
- 63.- King, C.J.; Carn, R.M.; Jones, R.L.
"PROCESSING APPROACHES FOR LIMITED FREEZE DRYING"
Journal of Food Science 41 (3) 612-618
Berkeley, CA. USA, 1977.
- 64.- King C. Judson
"FREEZE DRYING OF FOODS"
CRC Monoscience series
London Butterworths, 1971.

- 65.- King C.Judson
 "COMUNICACION DIRECTA CON EL DR. KING"
 Universidad de California, Berkeley, 1992.
- 66.- Kumar, Romesh; King, C.Judson.; Lynn, Scott.
 "CONTINUOUS WATER-VAPOR REMOVAL SYSTEM FOR THE FREEZE DRYING
 PROCESS"
 ASHRAE Journal 14 (7), 38-45, 1972.
- 67.- Kuprianoff, J.
 "FUNDAMENTAL AND PRACTICAL ASPECTS OF THE FREEZING OF
 FOODSTUFFS"
 Professor Doctor
 Bundesforschungsanstalt für Lebensmittelfrischhaltung Karlsruhe
 En ref. 14
- 68.- Kuthandaraman C.P.
 "HEAT AND MASS TRANSFER DATA BOOK"
 Wiley & Sons
 New York. 1975.
- 69.- Labconco
 DOCUMENTOS VARIOS Y FOLLETERIA
 1993.
- 70.- Lachman León.
 "FREEZE DRYERS"
 Specialized drying methods
 The theory and practice of Industrial Pharmacy
 U.S.A. , 1988.
- 71.- Levin Gerhard S.
 "FUNDAMENTOS DE LA CIENCIA Y LA TECNICA DEL VACIO"
 Ed. Aguilar
 Colección "Ciencia y Técnica", sección Física.
 Madrid, 1972.
- 72.- Leybold
 "DOCUMENTOS VARIOS Y FOLLETOS"
 1992.
- 73.- Liapis, Athanasios I.; Litchfield, Rod J.
 "OPTIMAL CONTROL OF A FREEZE DRYER. A THEORETICAL DEVELOPMENT
 AND QUASISTEADY STATE ANALYSIS"
 Chem. Eng. Sci. 34 (7), 975-81, 1979.

74. - Livesey, R.G; Rowe, T.W.G.
 "A DISCUSSION OF THE EFFECT OF CHAMBER PRESSURE ON HEAT AND MASS TRANSFER IN FREEZE DRYING"
 J. Parenter. Sci. Technol. 41 (5) , 169-171, 1987.
75. - Lombraña, J.I. ; Díaz, J.M.
 "HEAT PROGRAMMING TO IMPROVE EFFICIENCY IN A BATCH FREEZE DRYING"
 Chem. Eng. J. 35 (3), B23-B30, 1987.
76. - Loncin M.
 "BASIC PRINCIPLES OF MOISTURE EQUILIBRIA"
 Universität Karlsruhe
 Germany . En ref 38.
77. - Luikov A.V.
 "HEAT AND MASS TRANSFER IN FREEZE DRYING AT HIGH VACUUM"
 Institut International du Froid
78. - Lunelli, Bruno; Gamician, G.
 "LYOPHILIZATION APPARATUS"
 J. Chem. Educ. 50 (8), 577-8, 1973.
79. - Mackenzie, A.P.
 "COLLAPSE DURING FREEZE DRYING: QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ASPECTS"
 Cryobiology Research Institute
 American Foundation for Biological Research , U.S.A. En ref 38.
80. - Marshall W.R. Jr.
 "DRYING"
 University of Wisconsin Report, pp.326-378
 U.S.A. 1980.
81. - Massieu O. Guillermo
 "LA LIOFILIZACION COMO AUXILIAR EN EL ESTUDIO DE LOS PROCESOS"
 México, 1985.
82. - Masterson, Michael P.
 "APPLYING AUTOMATED PROCESS CONTROL TO LYOPHILIZATION"
 Pharmaceutical Technology 13 (1), 48, 1989.
83. - Mellor, J.D.
 "FUNDAMENTALS OF FREEZE DRYING"
 Ed. Academic Press Inc. U.S.A. , 1978.

- 84.- Meryman, H.T.
 "SUBLIMATION FREEZE DRYING WITHOUT VACUUM"
 Science, 130 91959
- 85.- Moy, James H.
 "EXPLORING AIRBORNE SOUND IN A NONVACUUM FREEZE DRYING PROCESS"
 Journal of Food Science , 35 , 1970.
- 86.- N.F.H. Ho, T.J. Roseman
 "LYOPHILIZATION OF PHARMACEUTICAL INJECTIONS: THEORETICAL
 PHYSICAL MODEL"
 Journal of Pharmaceutical Science 68, (9) ,1170-1174, 1979.
- 87.- Nail, S.L. ; Gatlin, L.A.
 "EFFECT OF CHAMBER PRESSURE ON HEAT TRANSFER IN FREEZE DRYING"
 J. Parenter. Drug. Assocc. 34 p.358-368, 1980.
- 88.- Nail, S.L. ; Gatlin, L.A.
 "ADVANCES IN CONTROL OF PRODUCTION FREEZE DRYERS"
 J. Parenter. Sci. Technol. 39 p.16-27, 1984.
- 89.- Nonner, B. ; Heschel, I
 "THE INFLUENCE OF THE FREEZING PROCESS ON VAPOR TRANSPORT DURING
 SUBLIMATION IN VACUUM FREEZE DRYING"
 Int. J. of Heat and Mass Transfer 34 (9) , 2395-408, 1991.
- 90.- Noyes, Robert.
 "FREEZE DRYING OF FOODS AND BIOLOGICALS"
 Ed. Noyes Data Corporation
 Food Processing Review, U.S.A., 1968.
- 91.- Oetjen, G.W.
 "FREEZE DRYING OF FOOD PRODUCTS"
 Germany. En ref 52.
- 92.- Oetjen, G.W. ; Eilenber, H.J.
 "HEAT TRANSFER DURING FREEZE DRYING WITH M. PARTICLES"
 Leybold-Heraeus GmbH 6 Co
 Germany, 1969.
- 93.- Orville C. Sandal; King C.J.
 "THE RELATIONSHIP BETWEEN TRANSPORT PROPERTIES AND RATES OF
 FREEZE DRYING OF POULTRY MEAT"
 AIChE Journal May, pp.428 ,1967.

- 94.- Parker, J.; Smith, H.M.
 "DESIGN AND CONSTRUCTION OF A FREEZE DRYER INCORPORATING INTERNATIONAL STANDARDS OF BIOLOGICAL SAFETY"
 J. Appl. Chem. Biotechnology 22 (8), 925-32, 1972.
- 95.- Peña Flores Juan J.
 "ANTEPROYECTO DE UNA PLANTA LIOFILIZADORA DE CAFE SOLUBLE"
 Tesis U.N.A.M. México, 1969.
- 96.- Pikal, M.J.
 "MASS AND HEAT TRANSFER IN VIAL FREEZE DRYING"
 J. Pharm. Sci. 73, 1224, 1984.
- 97.- Pikal, M.J.
 "HEAT AND MASS TRANSFER COEFFICIENTS AND THE COMPUTER SIMULATION OF FREEZE DRYING"
 J. Parent. Sci. Technol. 39 (3), 115-139, 1984.
- 98.- Polderman, J.; Hooymans, P.M.
 "DETERMINATION OF RESIDUAL MOISTURE CONTENT IN LYOPHILIZED PRODUCTS"
 Analytical Abstracts 34 (1), 1978.
 Pharm. Week 112 (23) 562-565, 1977.
- 99.- Pyle, H.A., Watson Victor, Eilenberg, H., Leybold H.
 "CONTINUOUS FREEZE DRYING"
 Vacuum, 21, 1970.
- 100.- R. Gómez Carlos
 "LA TECNICA DE LA LIOFILIZACION"
 INSTITUTO DE CAPACITACION ESPECIALIZADA, México D.F., 1976.
- 101.- R.F. Gómez and Bates
 "STORAGE DETERIORATION OF FREEZE DRIED AVOCADO PUREE AND GUACAMOLE"
 Journal of Food Science, 35, 1970.
- 102.- Rey Louis R.
 "FUNDAMENTAL ASPECTS OF LYOPHILIZATION"
 Professeur à la Faculté des Sciences de Dijon.
- 103.- Rey, Louis R.
 "L'HUMIDITE RESIDUELLE DES PRODUITS LYOPHILISES"
 Président de la Société Française des Ingénieurs et Techniciens du Vide, France. En ref 14.

104. - Rey, Louis R.
"TRAITE DE LYOPHILISATION"
Ed. Hermann
Paris, France, 1963.
105. - Rey, Louis R.
"ADVANCES IN FREEZE DRYING LYOPHILIZATION"
Ed. Hermann
Paris, France, 1966.
106. - Rey Louis R.
"ASPECTS THEORIQUES ET INDUSTRIELS DE LA LYOPHILIZATION"
Ed. Hermann
Paris, 1964.
107. - Reynolds & Perkins
"INGENIERIA TERMODINAMICA"
Ed. Mc Gray Hill
México D.F. , 1982.
108. - Rifa, M.R.; Volley, A.
"COLLAPSE AND AROMA RETENTION DURING STORAGE OF FREEZE DRIED PRODUCTS"
Journal of Food Science and Technology 28 (3), 135-7, 1991.
109. - Rivera M.; Zaphiropoulos y Harra
Vacuum Symposium Trans.
1960.
110. - Rosenzweig, M.D.
"FREEZE DRYING OF FOODS FACES A LUKEWARM FUTURE"
Chem. Eng, Jan 1976.
111. - Rothmayr, W.W.
"BASIC KNOWLEDGE OF FREEZE DRYING"
Nestlé Products Technical Assistance Co. Ltd
Switzerland, 1986.
112. - Rothmayr W.W.
"HIGH POWERED LOW TEMPERATURE REFRIGERATION PLANTS IN INDUSTRIAL FREEZE DRYING"
Nestlé Products Technical Assistance Co. Ltd
Research and Development Department
En ref . 38

- 113.- Rowe, Terence W.G.
 "ENERGY, MASS TRANSFER AND ECONOMY IN LARGE SCALE FREEZE DRYING"
 Chemical Engineering Research Division
 Edwards High Vacuum, 1985.
- 114.- Rowe, T.W.G.
 "FREEZE DRYING HANDBOOK"
 Ed. Routledge Chapman & Hall
 U.S.A., 1986.
- 115.- Rowe, Terence W.G.
 "RECENT ADVANCES IN VACUUM METHODS"
 Chemical Engineering Research Division
 Edwards High Vacuum.
- 116.- Rowe Terence W.G.
 "MACHINERY AND METHODS IN FREEZE DRYING"
 Edwards High Vacuum
 Manor Royal, Crawley, Sussex, U.K.
- 117.- Ryans James L.
 "PROCESS VACUUM SYSTEM DESIGN AND OPERATION"
 Mc. Graw Hill
 U.S.A. 1986.
- 118.- Ryan, J.W.
 "LIOFILIZACION DE ALIMENTOS: SU ESTADO ACTUAL DE DESARROLLO"
 Tecnología de alimentos 4, México D.F., 1970.
- 119.- Sheng, T.Y.R.; Peck, R.E.
 "RATES FOR FREEZE DRYING"
 AIChE Symposium series 73 (163) 124-130
 Illinois Institute of Technology, USA, 1977.
- 120.- Smyrl, T.B.; Le Maguer, Marc.
 "EFFECT OF pH ON VOLATILE RETENTION IN FREEZE DRYED MODEL
 SOLUTIONS"
 Journal of Food Science 43 (4), 1357-8, 1978.
- 121.- Spiess, W.E.L.; Wolf W.
 "THE INFLUENCE OF THE STRUCTURE ON THE MASS TRANSFER IN FREEZE
 DRYING"
 Federal Research Institute for Food Preservation
 Germany, 1980.

- 122.- The AVI Publishing Co. Inc.
 "FREEZING PRESERVATION OF FOODS"
 Vol. XIII, Chapter 3
 Commercial Food Freezing
- 123.- Thijssen H. A. C.
 "EFFECT OF PROCESS CONDITIONS IN FREEZE DRYING ON RETENTION OF
 VOLATILE COMPOUNDS"
 Eindhoven University of Technology, the Netherlands. En ref. 38
- 124.- Trappler Edward H.
 "VALIDATION OF LYOPHILIZATION"
 Pharmaceutical Technology, Jan p. 56 , 1989.
- 125.- Trejo Smith Antonio H.
 "SECADO POR LIOFILIZACION: SELECCION Y PRUEBAS DE UN EQUIPO A
 NIVEL EXPERIMENTAL Y FINES DIDACTICOS"
 Tesis U. I. A.
 México, 1982.
- 126.- Ullate Val F. L.; Vernon Carter E. J.
 "ESTUDIO MONOGRAFICO SOBRE LA LIOFILIZACION DE ALIMENTOS"
 Tesis U. I. A.
 México, 1974.
- 127.- Usifroid
 APUNTES Y DOCUMENTOS
 Ediciones especiales Usifroid.
 1992.
- 128.- Valiente Antonio; Stivalet R.
 "PROBLEMAS DE BALANCES DE MATERIA Y ENERGIA"
 Ed Alhambra
 México D. F., 1986.
- 129.- Virtis Co.
 "FOLLETERIA Y APUNTES DE LIOFILIZACION"
 U. S. A. , 1992.
- 130.- Waltrich, P. F.
 "SYSTEM EVACUATION RATE AND LEAK RATE DETERMINATION IN FREEZE
 DRYERS"
 J. Parent. Sci. Technol. 40 (2), 66-69, 1986
 U. S. A. , 1986.

131.- Willemer, Hanna.

"LOW TEMPERATURE FREEZE DRYING OF AQUEOUS AND NON AQUEOUS SOLUTIONS USING LIQUID.NITROGEN"
Leybold Research Division, Germany. En ref 14.

132.- Wistreich, HUGO E., BLAKE, J.A.

"AZEOTROPIC FREEZE DRYING"
Science, 138 91962