



Seminario

HOMOGENIZACIÓN POR ULTRA-ALTA PRESIÓN

Una apuesta por la innovación en Colombia

Ph.D. Herley Casanova

Ph.D. Juan Diego Torres Oquendo

Hotel Dann Carlton

Medellín, noviembre 23 de 2016



Contenido

1. Homogenizadores de alta presión convencionales:

Principios y aplicaciones

2. Homogenizadores de ultra alta presión (HUAP):

Principios y aproximaciones tecnológicas

3. Aplicaciones de la HUAP en el sector alimentario

4. Aplicaciones de la HUAP en el sector farmacéutico

5. Aplicaciones de la HUAP en el desarrollo de nuevos materiales

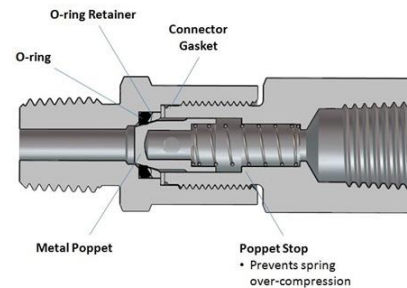
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Primeros Procesos a Alta Presión

Requerimientos:

- Desarrollo de uniones y sellos que mantengan la alta presión
 $P > 10 \text{ MPa}$ (100 bar)

CH Series Poppet Check – High Pressure



SSP

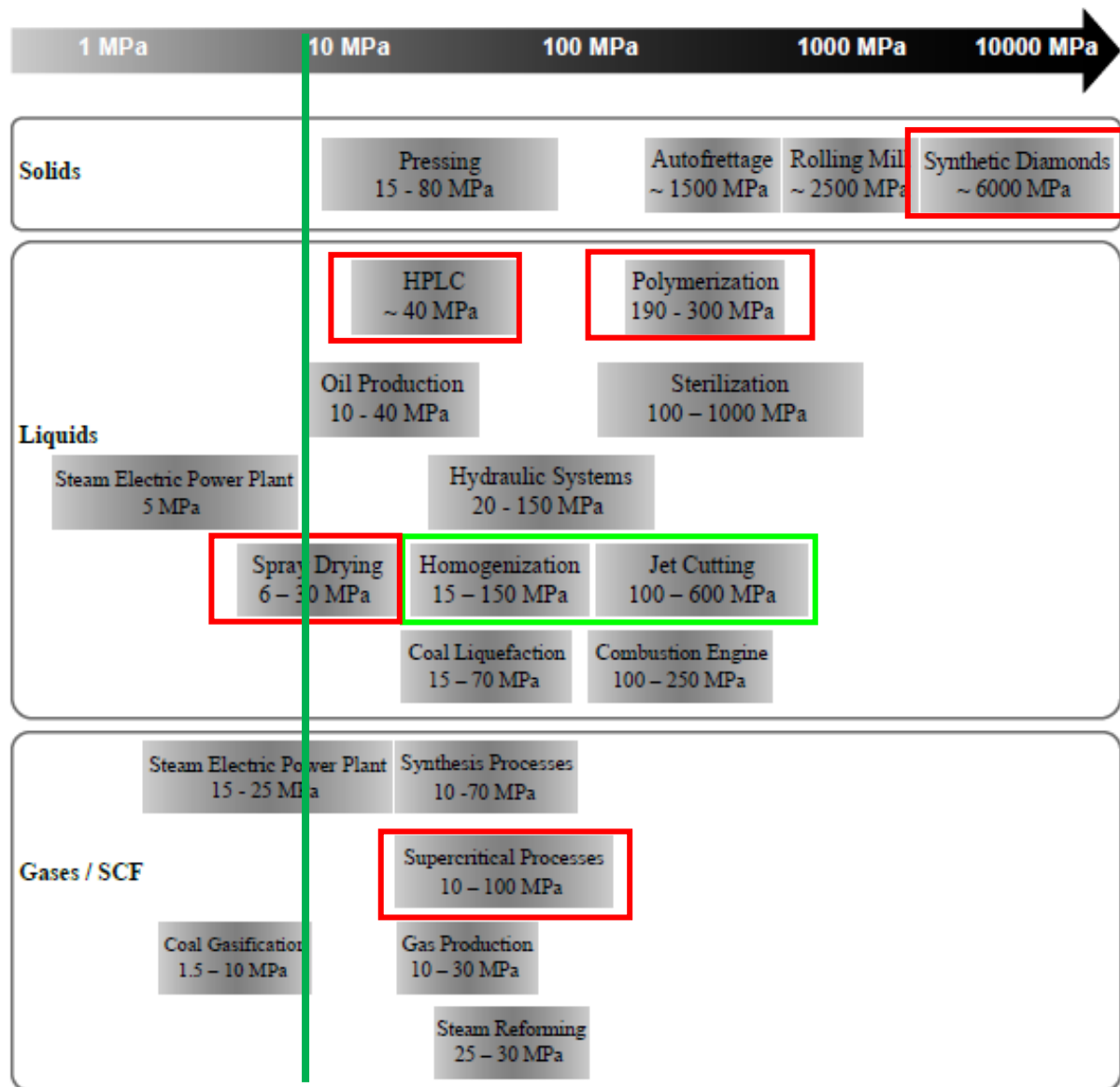


- Seguridad

Estándares internacionales (2009)
ASME VIII-3 (USA)
EN 13445 (UE)



1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones



Procesos a alta presión

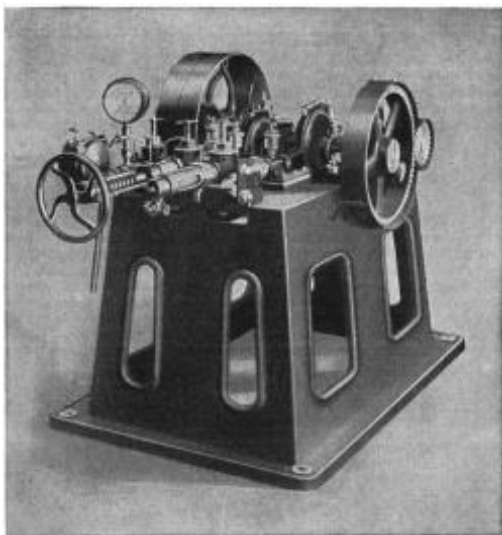
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Primer Homogenizador de Alta Presión (HAP)

Auguste Gaulin (1899)

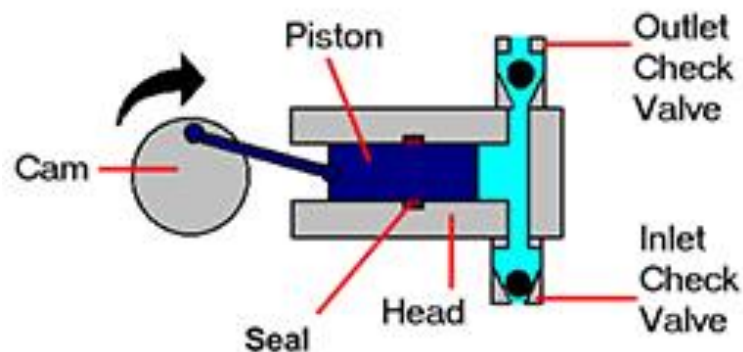
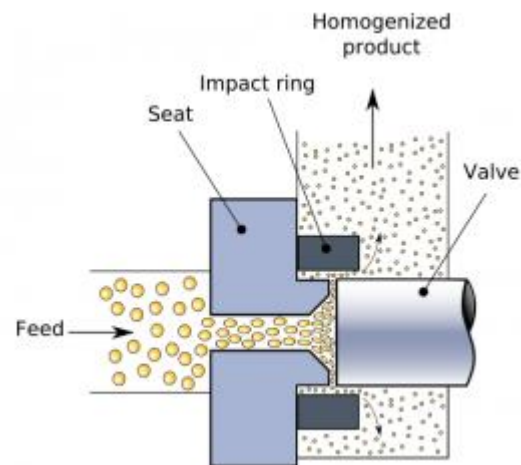
Primera patente de un H.A.P. para tratamiento de leche

Presentado en la Feria Mundial de Paris (1900)



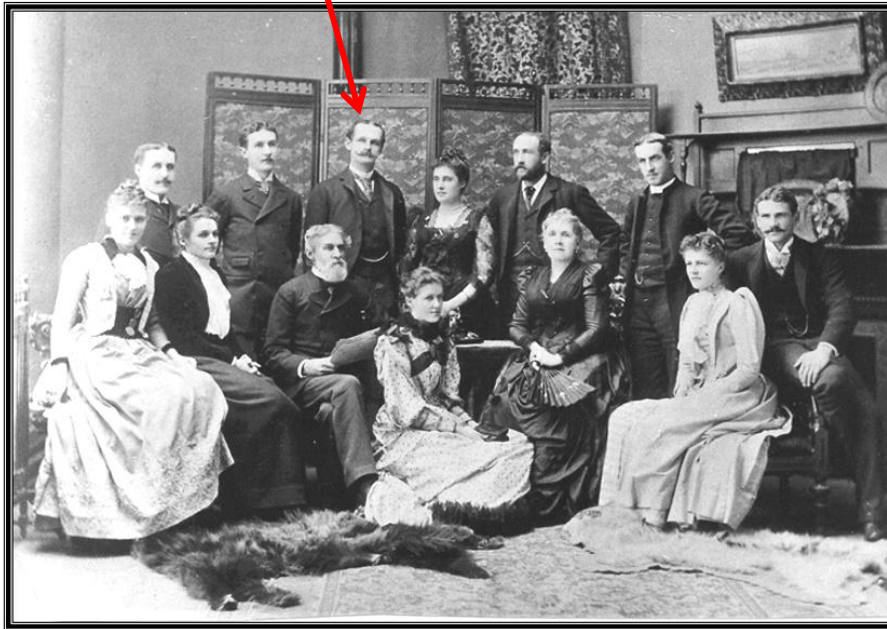
HAP de una (1) Etapa

Principio de la Técnica de HAP

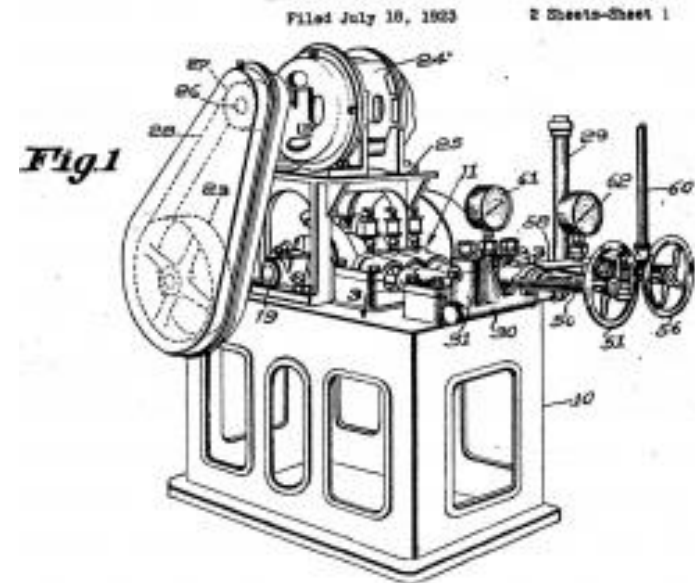


1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Robert Manton, 1909 (Boston, USA)
creó la empresa **Manton-Gaulin**



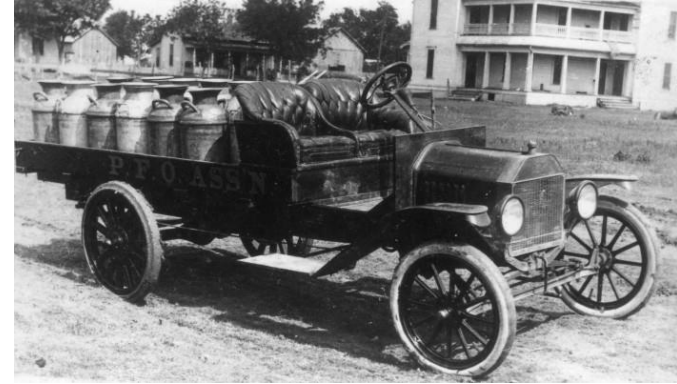
southborough historical society



**HAP de dos (2) Etapas
(Patente de 1925)**

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

1940 Leche homogenizada se populariza en USA



1950 HAP son vendidos por miles y se convierten en un equipo indispensable para la industria láctea



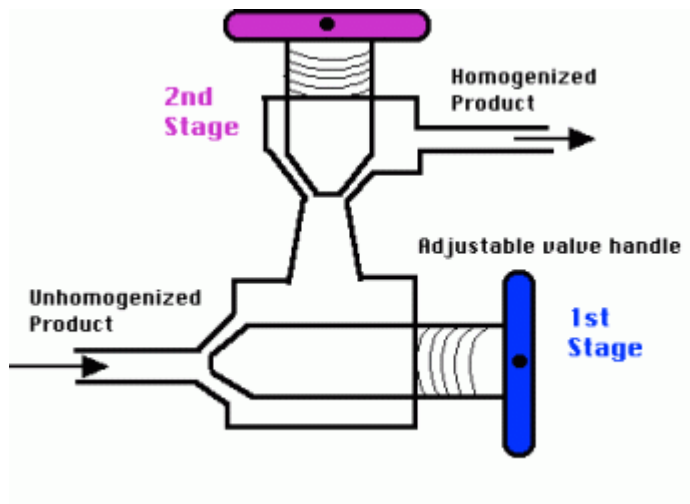
1972 APV compra a Gaulin

2008 APV es adquirida por SPX

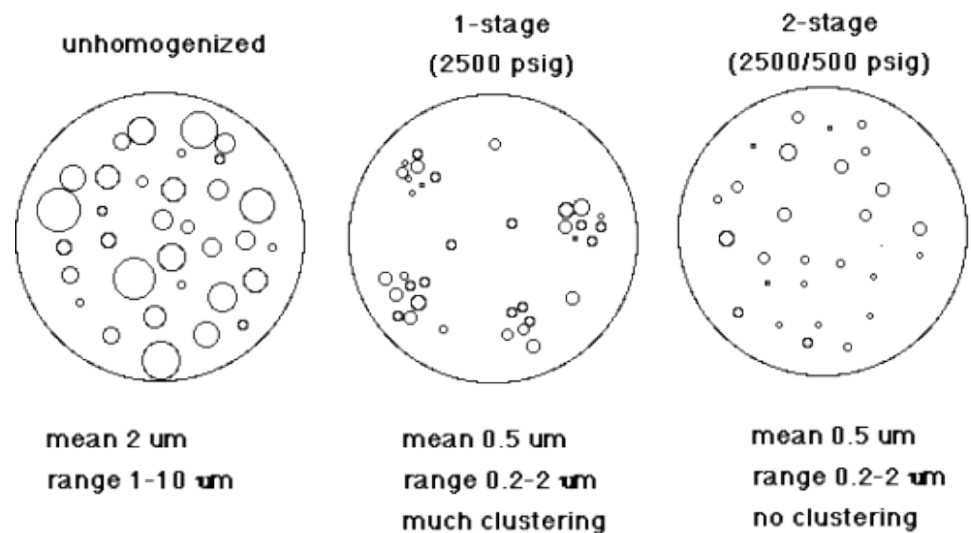


1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

HAP de 2 Etapas



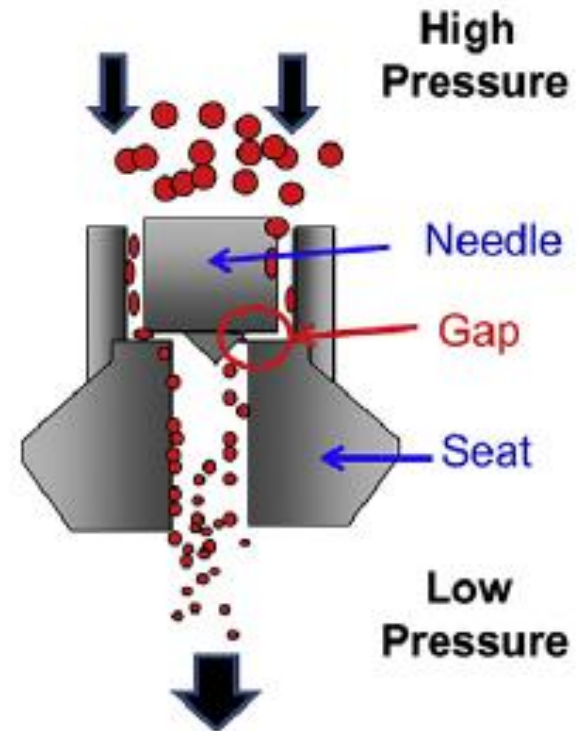
**The Effects of 2-stage Homogenization
on Fat Globule Size Distribution as Seen
Under the Light Microscope**



1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Fuerzas de Mezclado

- a) **Turbulencia**
- b) **Cizalla**
- c) **Cavitación**

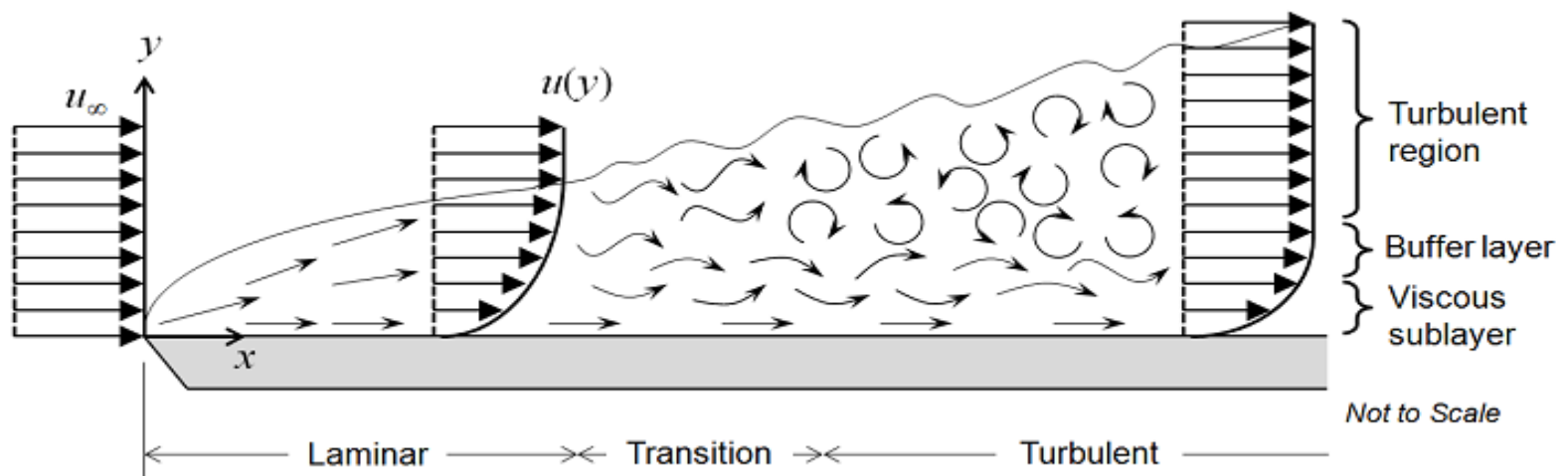


1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Fuerzas de Mezclado

a) Turbulencia

Número de Reynolds $Re = \frac{\text{Fuerza inercial}}{\text{Fuerza viscosa}} = \frac{m \times a}{\tau \times A} = \frac{v \times D \times \rho}{\eta}$



$Re < 2100$

$2100 < Re < 4000$

$Re > 4000$

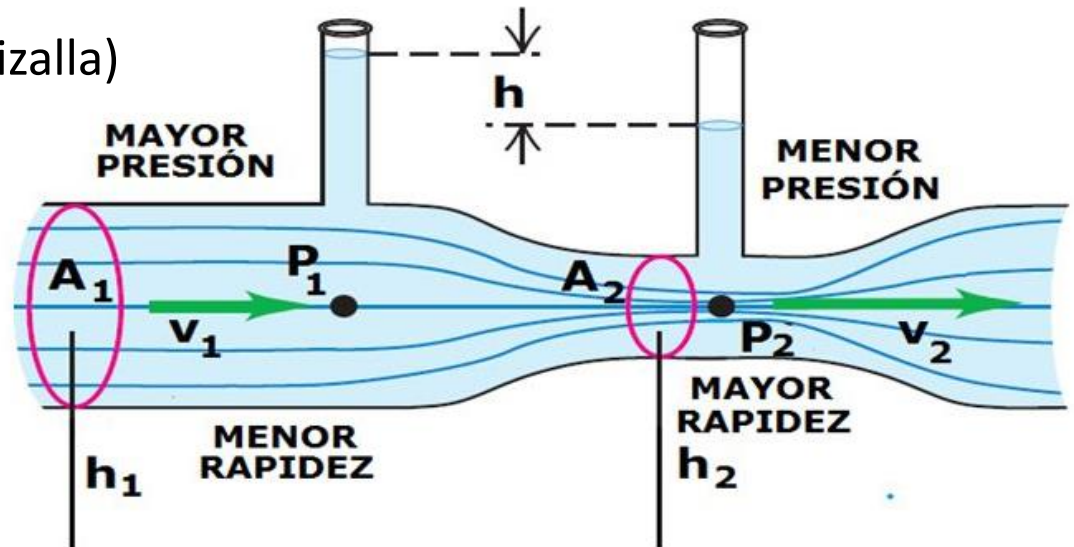
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Fuerzas de Mezclado

b) Cizalla

Ecuación de Newton (viscosidad)

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \Rightarrow \dot{\gamma} = \frac{v}{x} \quad (\text{Velocidad de Cizalla})$$



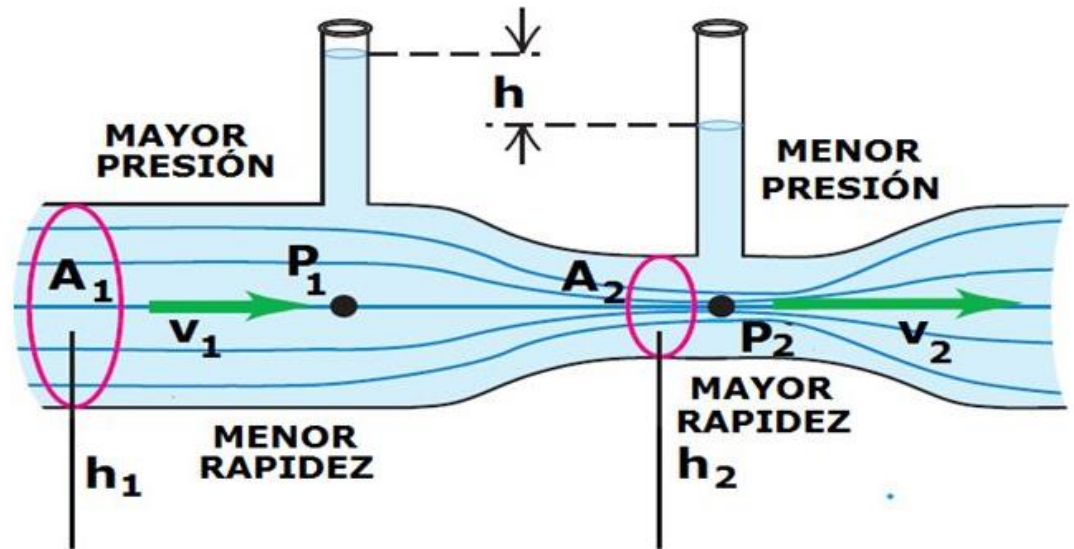
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Fuerzas de Mezclado

c) Cavitación

Ecuación de Bernoulli

$$\frac{v^2 \times \rho}{2} + P + \rho g z = \text{Constante}$$



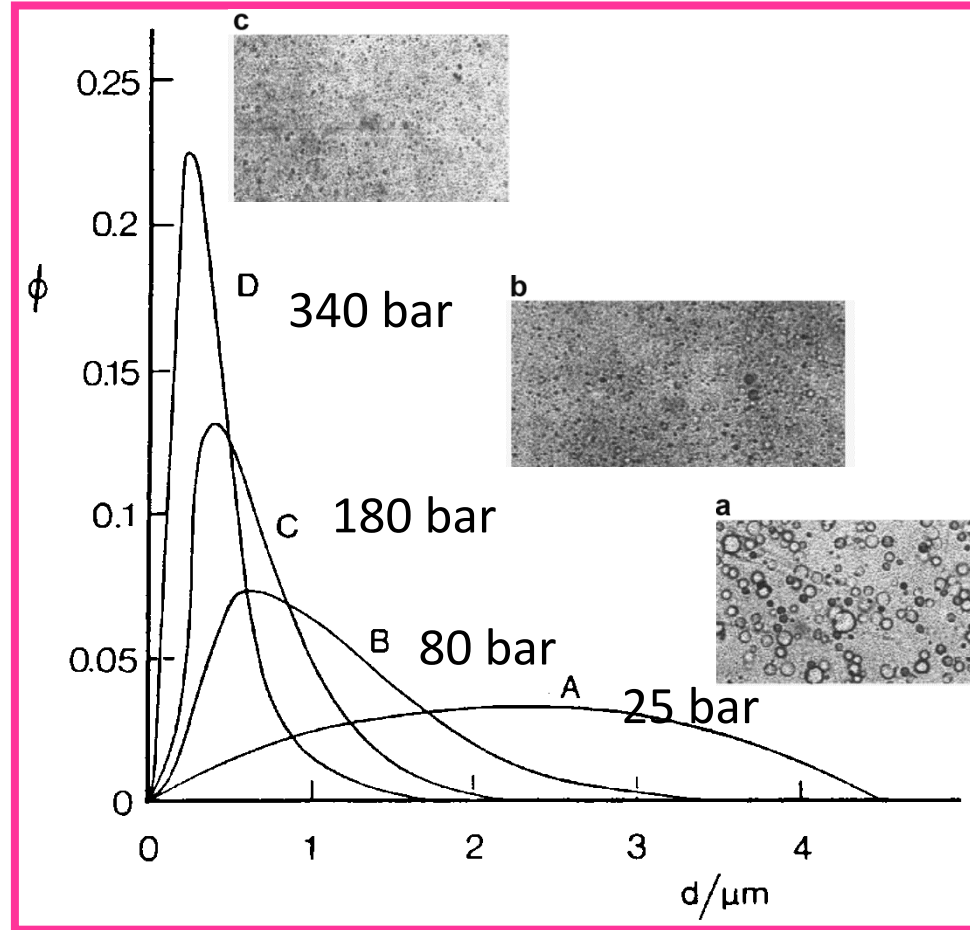
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Principales Ventajas del Proceso de HAP

- Reducción del tamaño de partícula (hasta nivel submicrométrico)
- Distribución de tamaño de partícula homogénea (menor grado de polidispersidad)

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

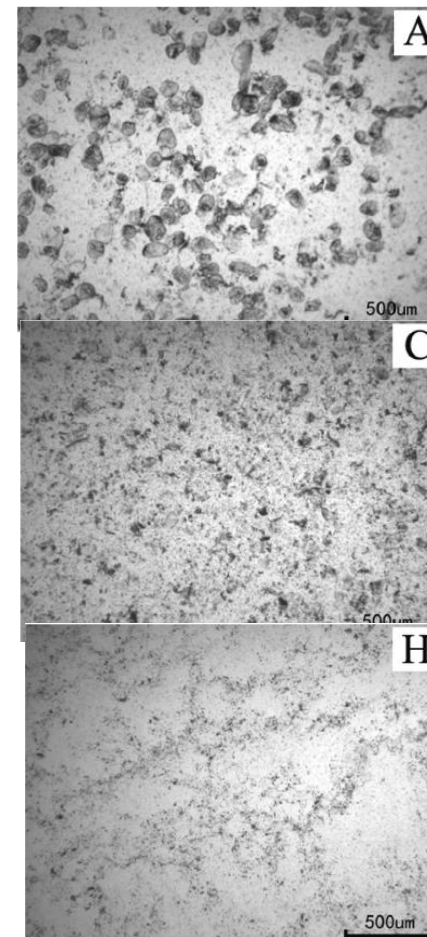
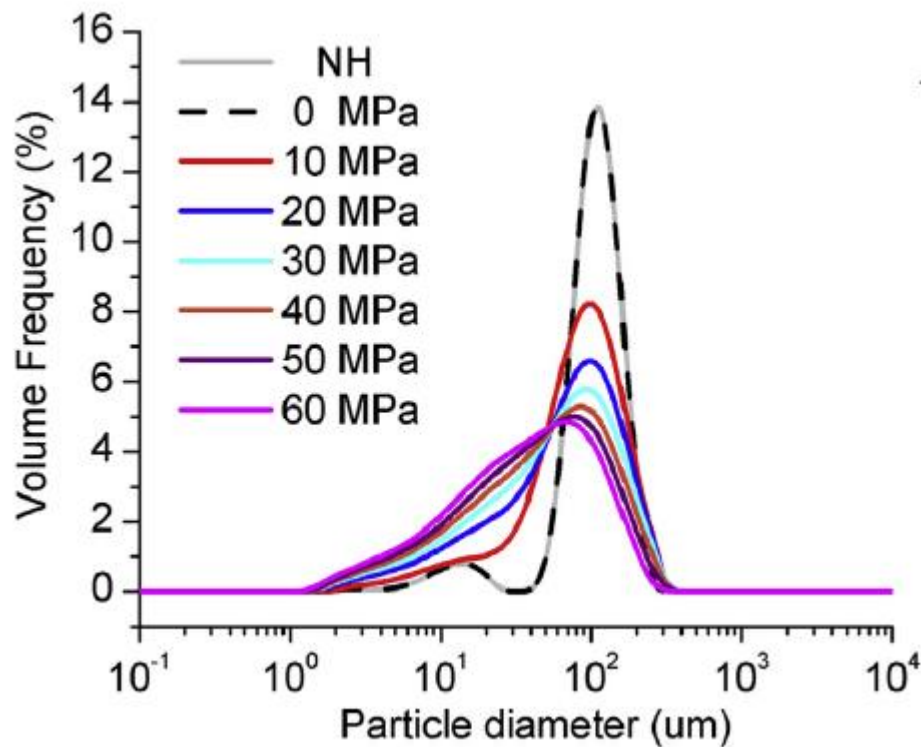
Reducción Tamaño de Partícula y Baja Polidispersidad



Efecto de la presión de homogenización en el tamaño de partícula en leche

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Reducción Tamaño de Partícula y Alta Polidispersidad



0 MPa

10 MPa

60 MPa

Efecto de la presión de homogenización en el tamaño de partícula de pulpa de fruta

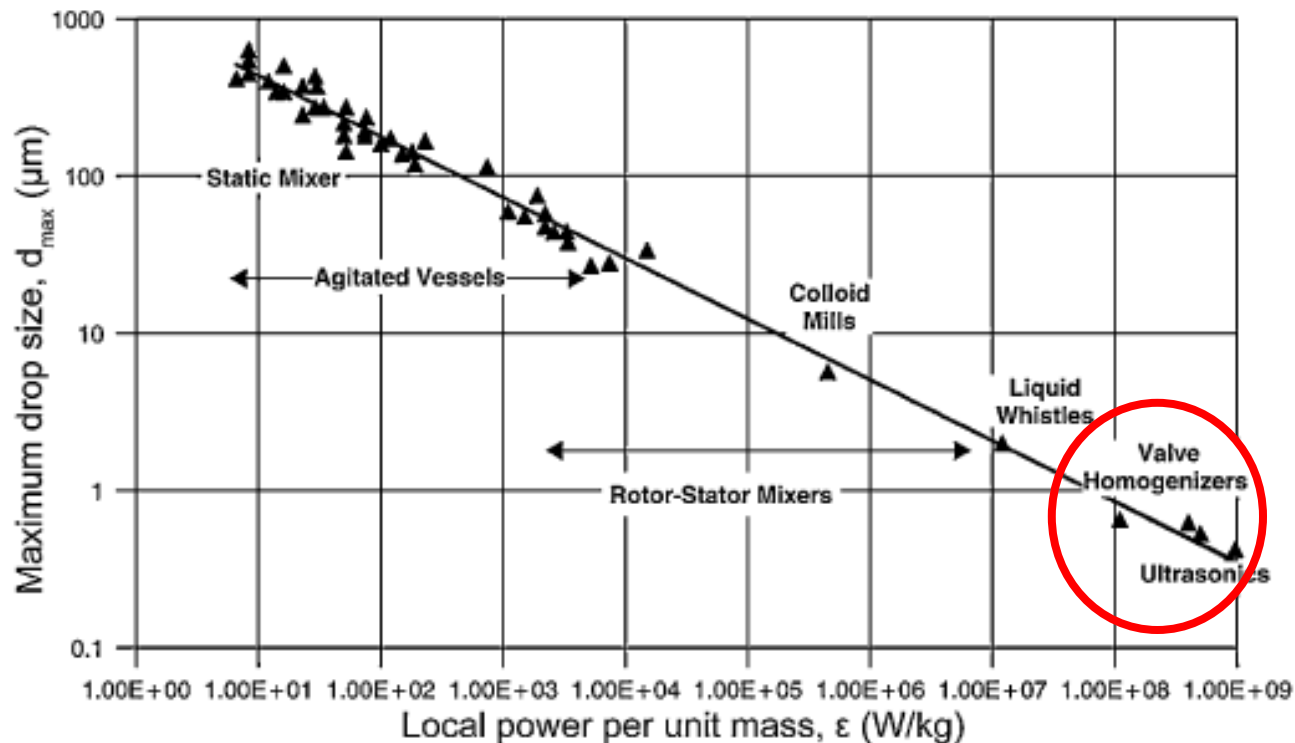
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Principales Ventajas del Proceso de HAP

- Reducción del tamaño de partícula (hasta nivel nanométrico)
- Distribución de tamaño de partícula homogénea (menor grado de polidispersidad)
- **Alta eficiencia energética**

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Eficiencia del Proceso de HAP



$$d_{3,2} = kE^{-0.4}$$

$$E = \frac{\text{Potencia}}{\text{Volume}}$$

Fig. 3. Maximum drop size $d_{\max}$ versus local power draw for dilute oil-in-water dispersions. The local power per mass of fluid is the total power input divided by the mass of fluid in the high intensity dispersion region of the mixer.

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Principales Ventajas del Proceso de HAP

- Reducción del tamaño de partícula (hasta nivel nanométrico)
- Distribución de tamaño de partícula homogénea (menor grado de polidispersidad)
- Alta eficiencia energética
- **Proceso continuo**

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Principales Ventajas del Proceso de HAP

- Reducción del tamaño de partícula (hasta nivel nanométrico)
- Distribución de tamaño de partícula homogénea (menor grado de polidispersidad)
- Alta eficiencia energética
- Proceso continuo
- **Flexibilidad del proceso**

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Flexibilidad del Proceso de HAP

Variables de proceso

- Una o dos etapas de homogenización (✓)
- Presión de homogenización (✓)
- Número de ciclos de homogenización
- Temperatura de homogenización
- Configuraciones de la válvula de homogenización

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Flexibilidad del Proceso de HAP: Ciclos de homogenización

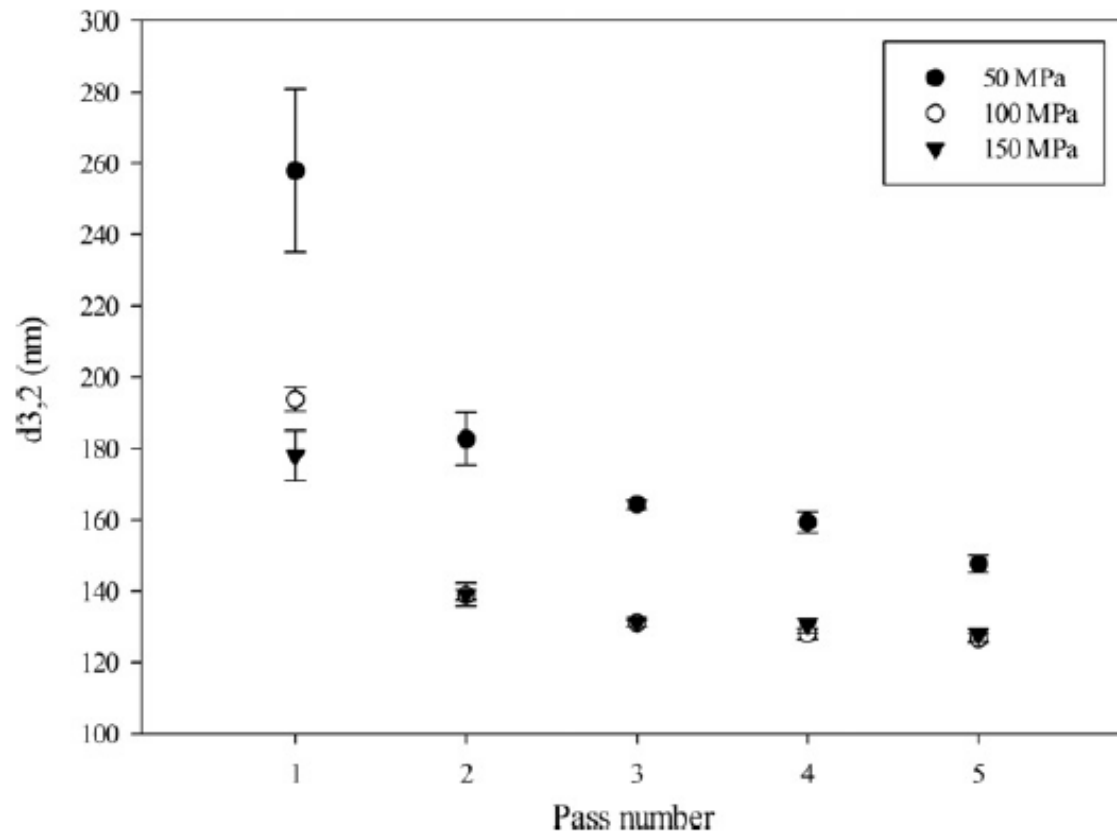


Fig. 1. Effect of pass number and pressure on 10 wt.% silicone oil (0.05 Pa s) in water emulsion droplet size with 3 wt.% Tween 20 in a valve homogeniser. Error bars for all graphs show the standard deviation calculated from three repeats.

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Flexibilidad del Proceso de HAP: Ciclos de homogenización

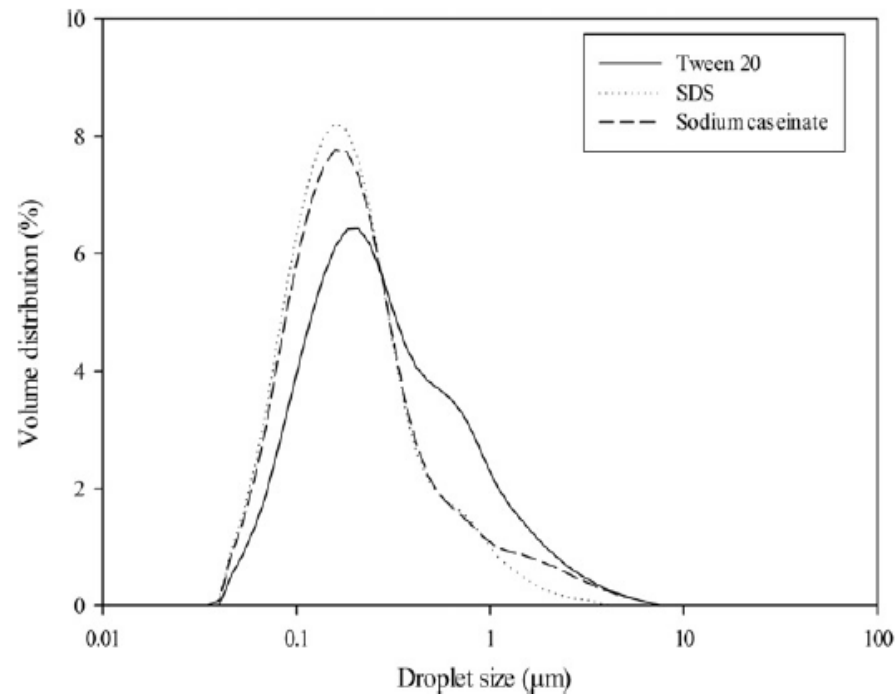


Fig. 8. Droplet size distribution for silicone oil (0.05 Pa s) in water emulsions with 3 wt.% emulsifier, Tween 20, SDS and sodium caseinate, from the 1st pass in the HPH for an operating pressure of 150 MPa.

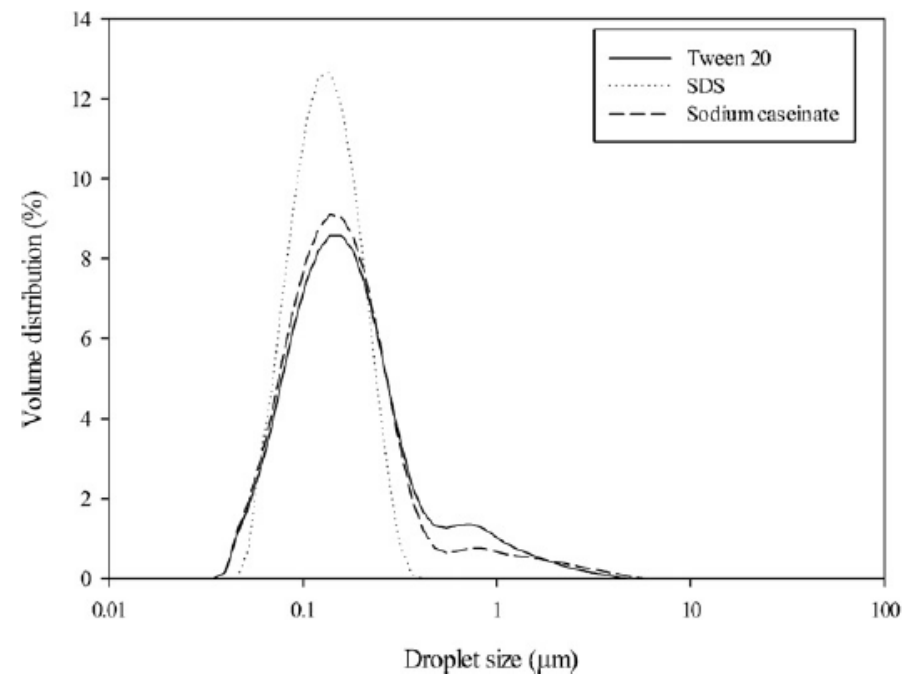
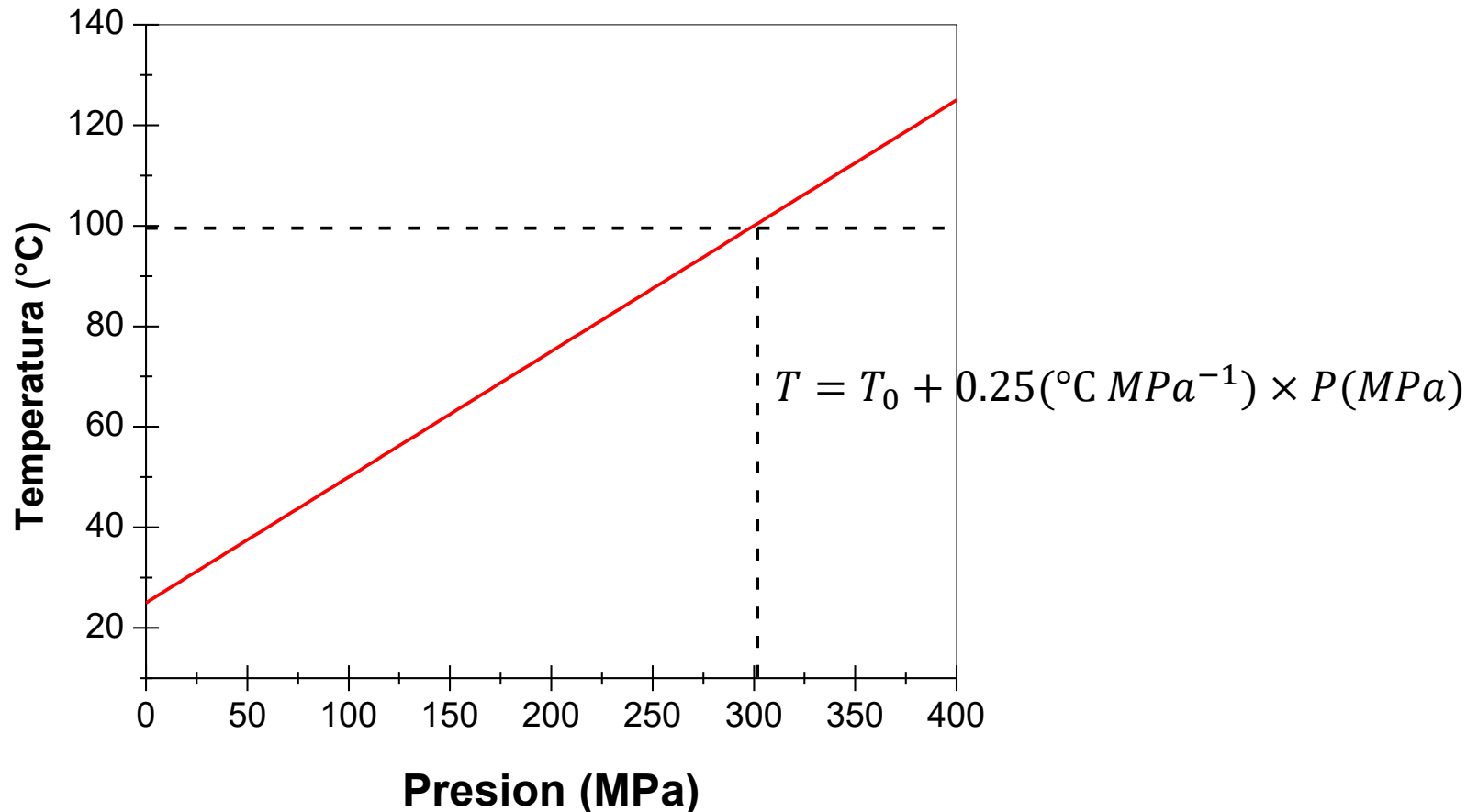


Fig. 9. Droplet size distribution for silicone oil (0.05 Pa s) in water emulsions with 3 wt.% emulsifier, Tween 20, SDS and sodium caseinate, from the 5th pass in the HPH for an operating pressure of 150 MPa.

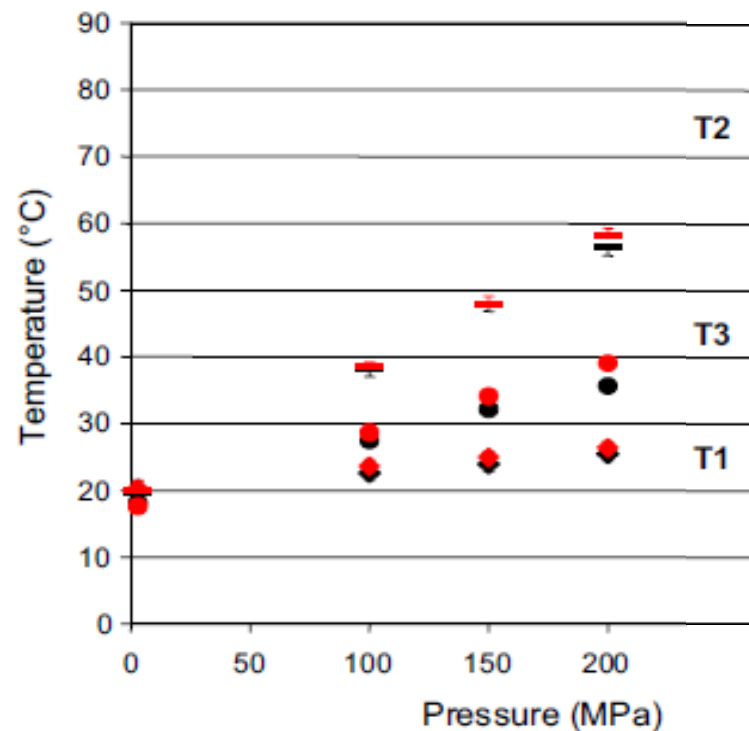
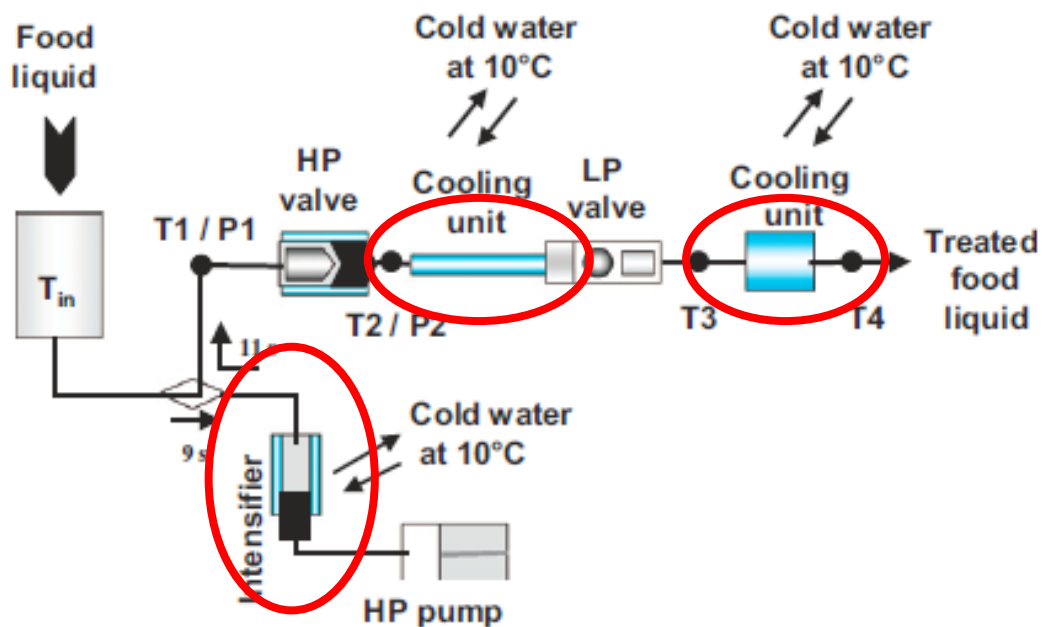
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Flexibilidad del Proceso de HAP: Temperatura de homogenización



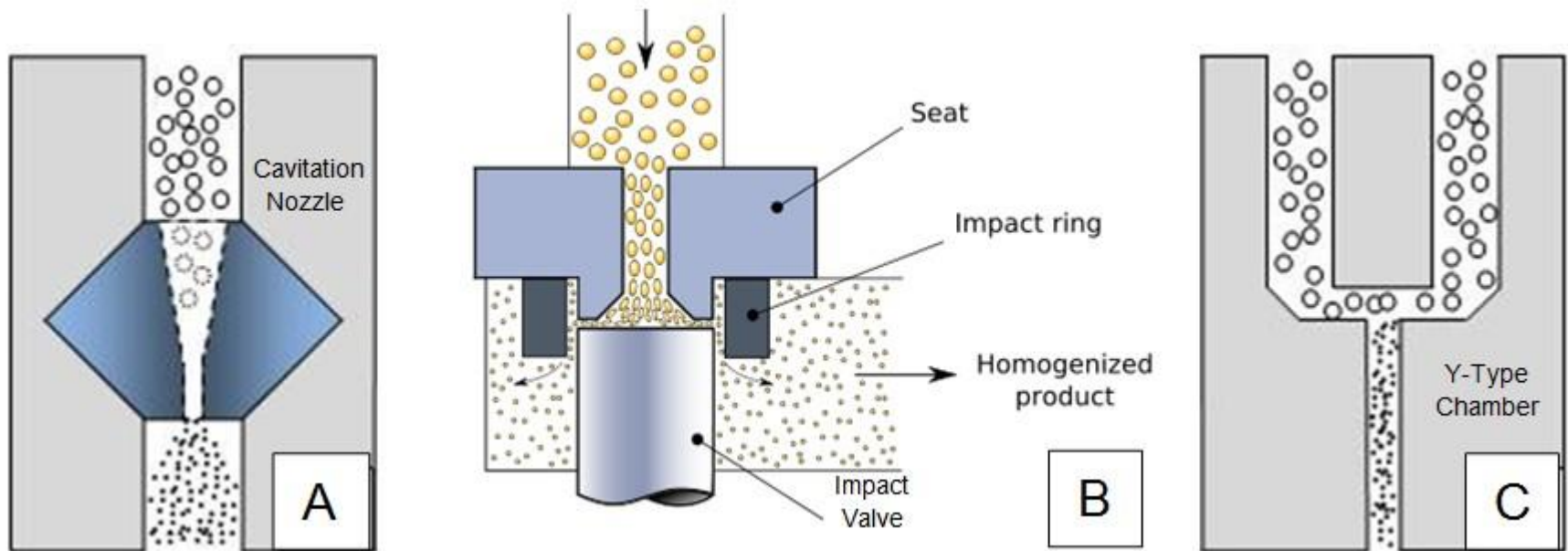
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Flexibilidad del Proceso de HAP: Temperatura de homogenización



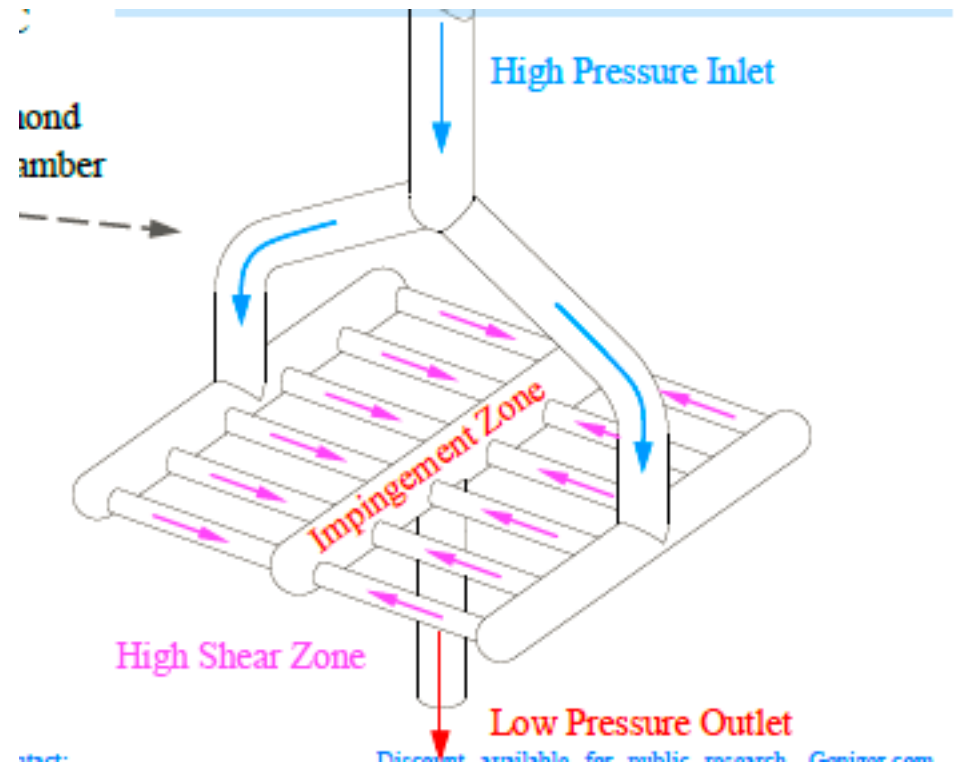
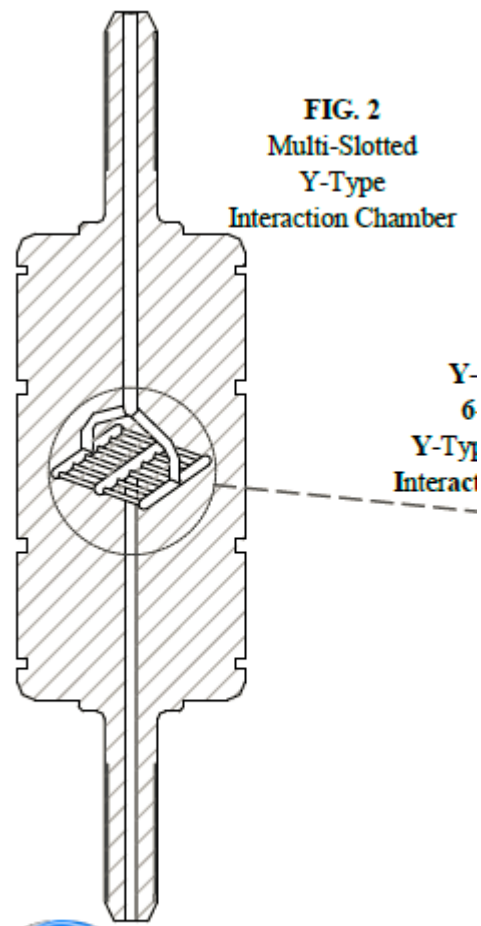
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Flexibilidad del Proceso de HAP: Configuraciones válvula



1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

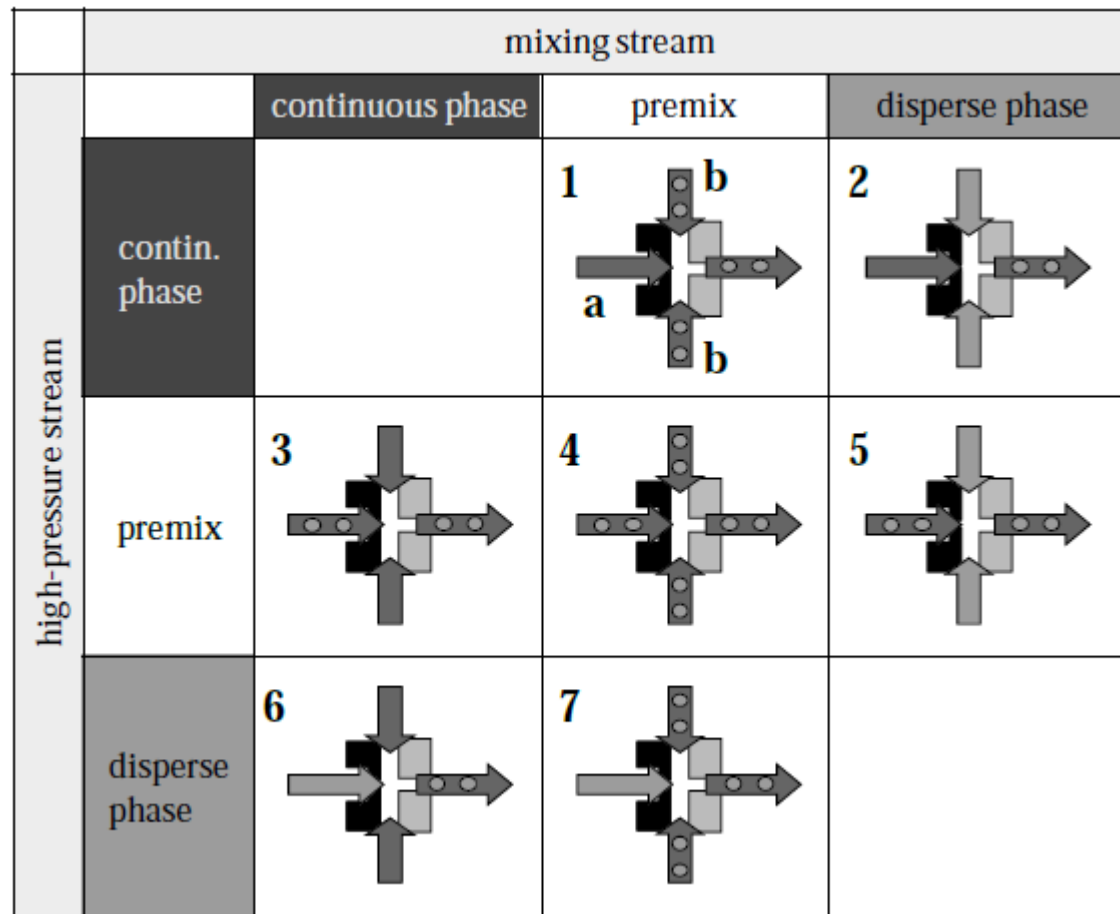
Flexibilidad del Proceso de HAP: Configuraciones válvula



1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

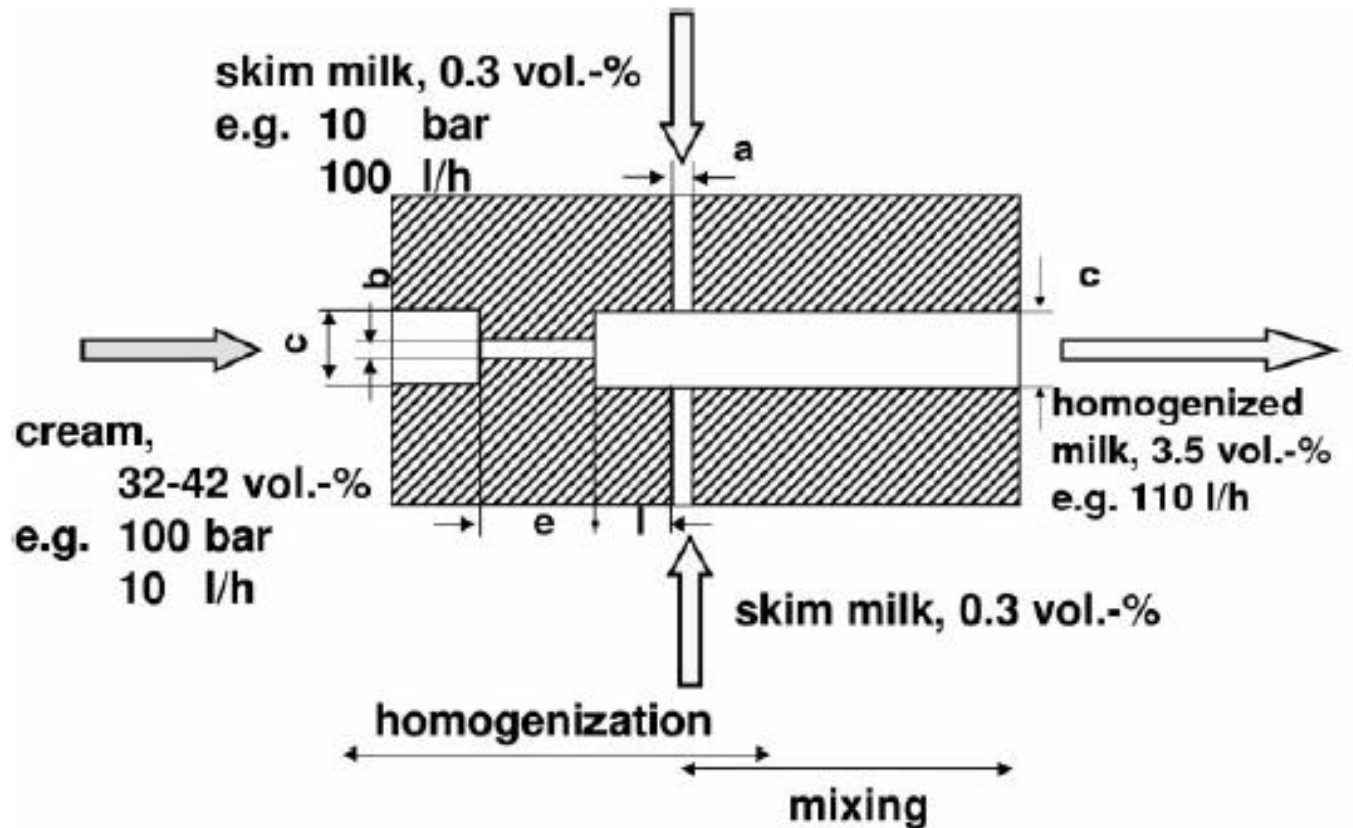
Flexibilidad del Proceso de HAP: Configuraciones válvula

Sistemas de mezclado y homogenización simultáneos



1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Flexibilidad del Proceso de HAP: Configuraciones válvula



1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Casas Fabricantes y Equipos Representativos

>APV®



GEA



1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Casas Fabricantes y Equipos Representativos



1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Aplicaciones de HAP Convencional

- Alimentos
- Farmacia
- Cosméticos
- Química
- Materiales



1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Aplicaciones de HAP Convencional: Alimentos

Effect of homogenization treatments on functional and technological parameters in different products.

Liquid whole egg inoculated with <i>S. enterica</i>	HPH	0, 100 MPa up to 5 passes 10 °C	Effect on microbiological inactivation.	Cryo-SEM, viscosity, foaming properties.	HPH treatment caused an increase in <u>foaming capacity</u> and can be achieved the same target <u>inactivation of microorganism</u> than in thermal treatment.
Tomato juice	HPH	0, 25, 50, 75, 100 MPa 5 °C	Lycopene.	Particle size distribution, pulp sedimentation behavior, serum cloudiness, color and microstructure.	HPH increased the consistency and reduced <u>particle sedimentation</u> and serum separation, hence improving <u>sensory acceptance</u> .
Milk fortified with omega 3 fatty acids	HPH	0, 20, 50, 100 MPa 20 °C Storage at 4 °C for up to 21 days.	—	Cheese yield, moisture, fat content, oxidation and texture	Cheeses obtained with homogenization showed higher <u>moisture and yield and lower fat content</u> than untreated cheeses.
Banana juice	HPH	0, 150, 200, 300, 400 MPa 4 °C Storage up to 30 days	—	Color, viscosity, microbial content, pectate lyase activity	Pressures higher than 200 MPa were needed to obtain 4 log unit <u>reduction of total mesophilic bacteria</u> and pectate lyase inactivation. Banana juice <u>resulted brighter and less viscous</u> .

1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Aplicaciones de HAP Convencional: Farmacia

Examples of the hydrophobic drugs which have been nanosized successfully

Drug	Technique	Category
Danazol	Media milling Continuous precipitation	Gonadotropin inhibitor
Paclitaxel	Media milling	Anti-cancer
Mitotane	Media milling	Anti-cancer
Etoposide	Media milling	Anti-cancer
Beclomethasone Dipropionate	Aerosol flow reactor	Steroid
Amphotericin B	High-pressure homogenization	Anti-fungal
Aphidicolin	High-pressure homogenization	Anti-fungal lead molecule
Atovaquone	High-pressure homogenization	Antibiotic
Bupravaquone	High-pressure homogenization	Antibiotic
Clofazimine	High-pressure homogenization	Anti-tubercular
DRF-4367	High-pressure homogenization	Anti-inflammatory

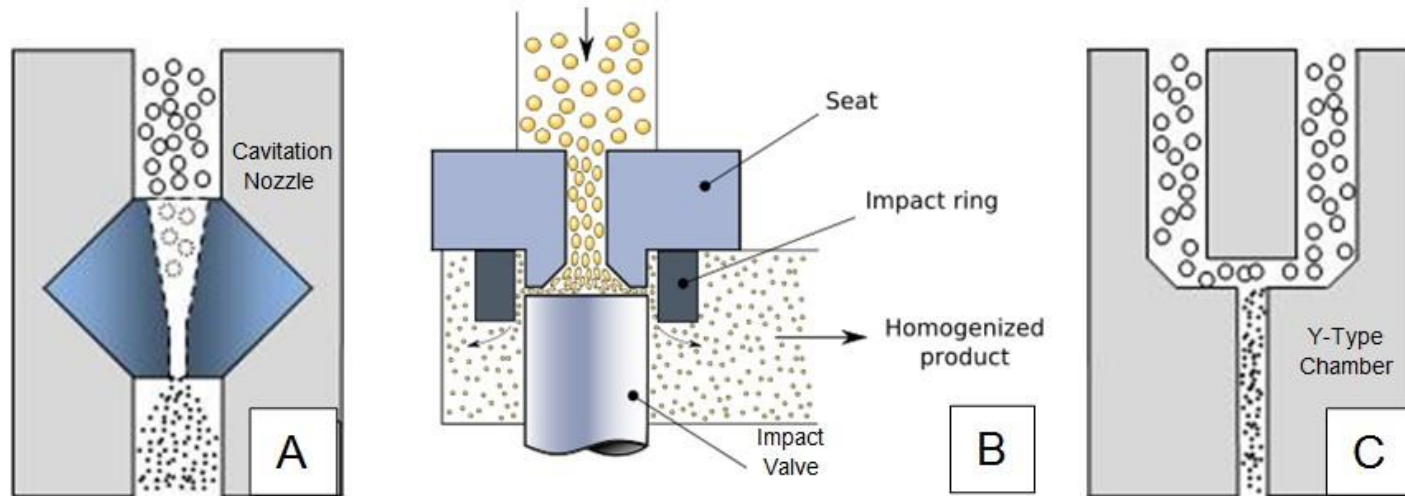
1. Homogenizadores de alta presión convencionales: Principios y aplicaciones

Limitaciones de HAP Convencional

- Distribuciones de tamaño de partícula polidispersas
- Niveles de densidad de energía insuficientes para ciertas aplicaciones
- Dificultad para generar sistemas nanoparticulados
- Se requiere recirculación del producto para lograr los tamaños o funcionalidades buscadas (posible deterioro del producto)

2. Homogenizadores de ultra alta presión: Principios y aproximaciones tec.

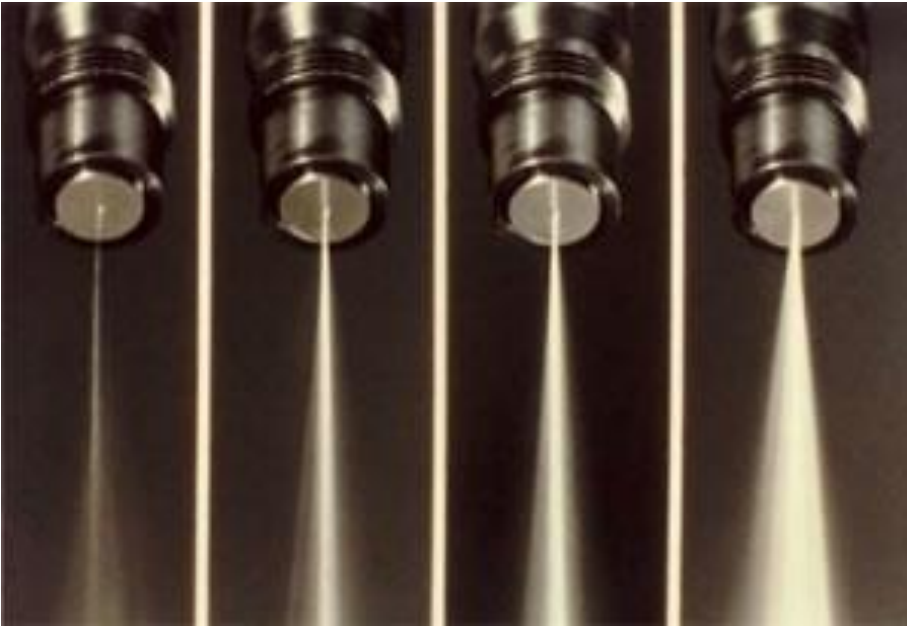
Cambios a HAP tradicionales



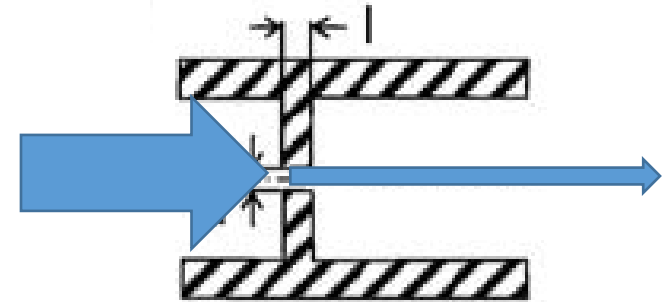
Válvulas manufacturadas en **materiales cerámicos** o con recubrimiento de **diamante** para mayor resistencia a los efectos de la alta presión (cavitación y cizalla).

2. Homogenizadores de ultra alta presión: Principios y aproximaciones tec.

Homogenizadores de Orificio



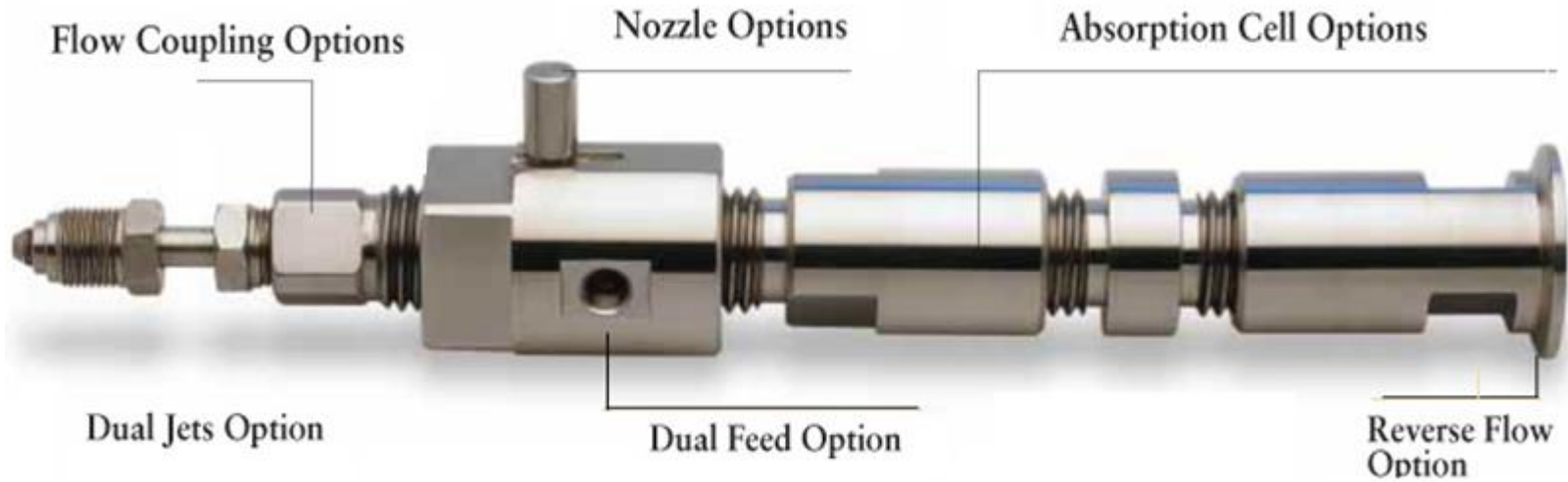
Vista Frontal



Vista Lateral

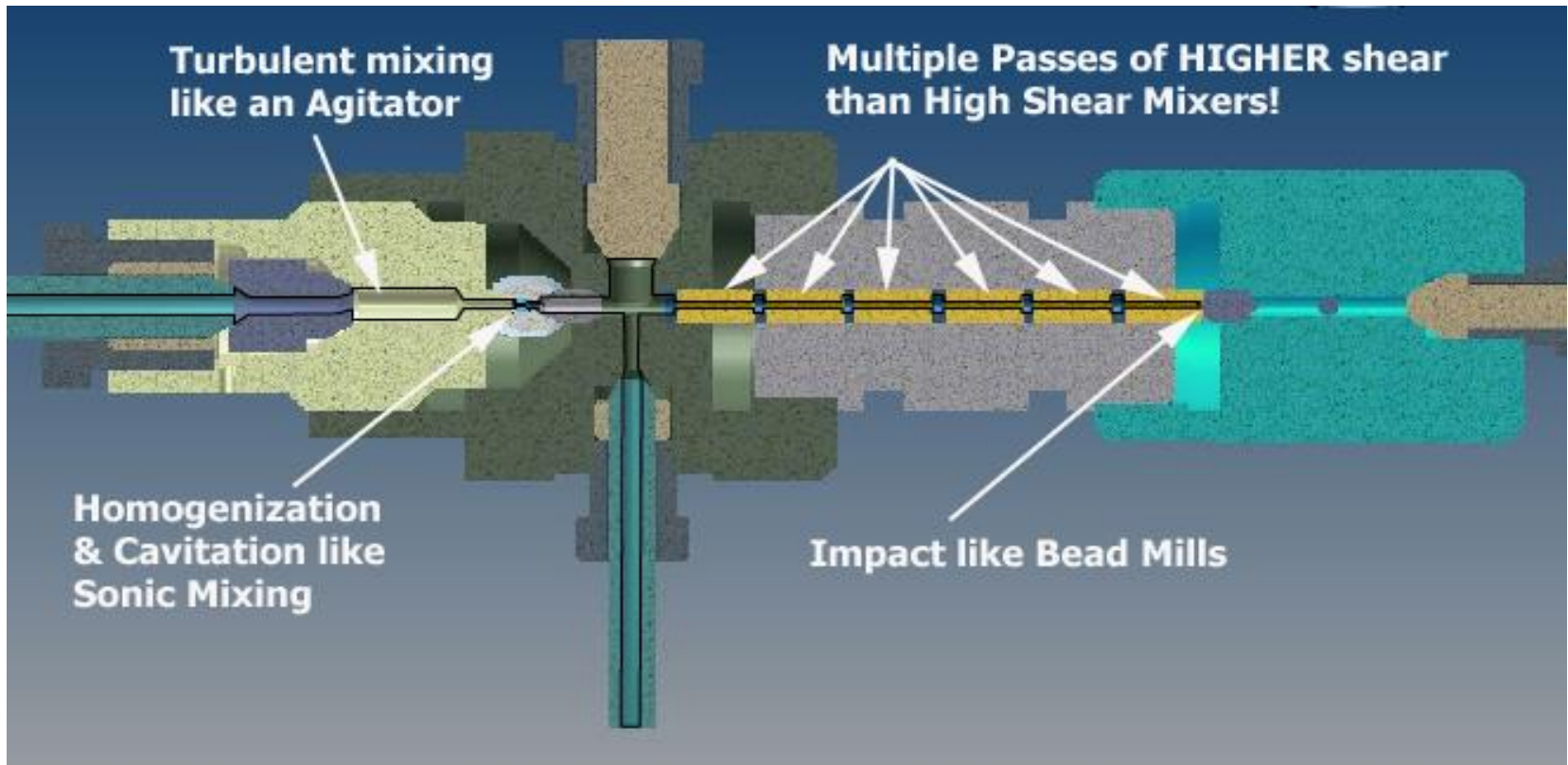
2. Homogenizadores de ultra alta presión: Principios y aproximaciones tec.

Homogenizadores de Orificio



2. Homogenizadores de ultra alta presión: Principios y aproximaciones tec.

Homogenizadores de Orificio (Bee International)



2. Homogenizadores de ultra alta presión: Principios y aproximaciones tec.

Homogenizadores de Orificio (Bee International)



Escala Laboratorio (2 L/hora)



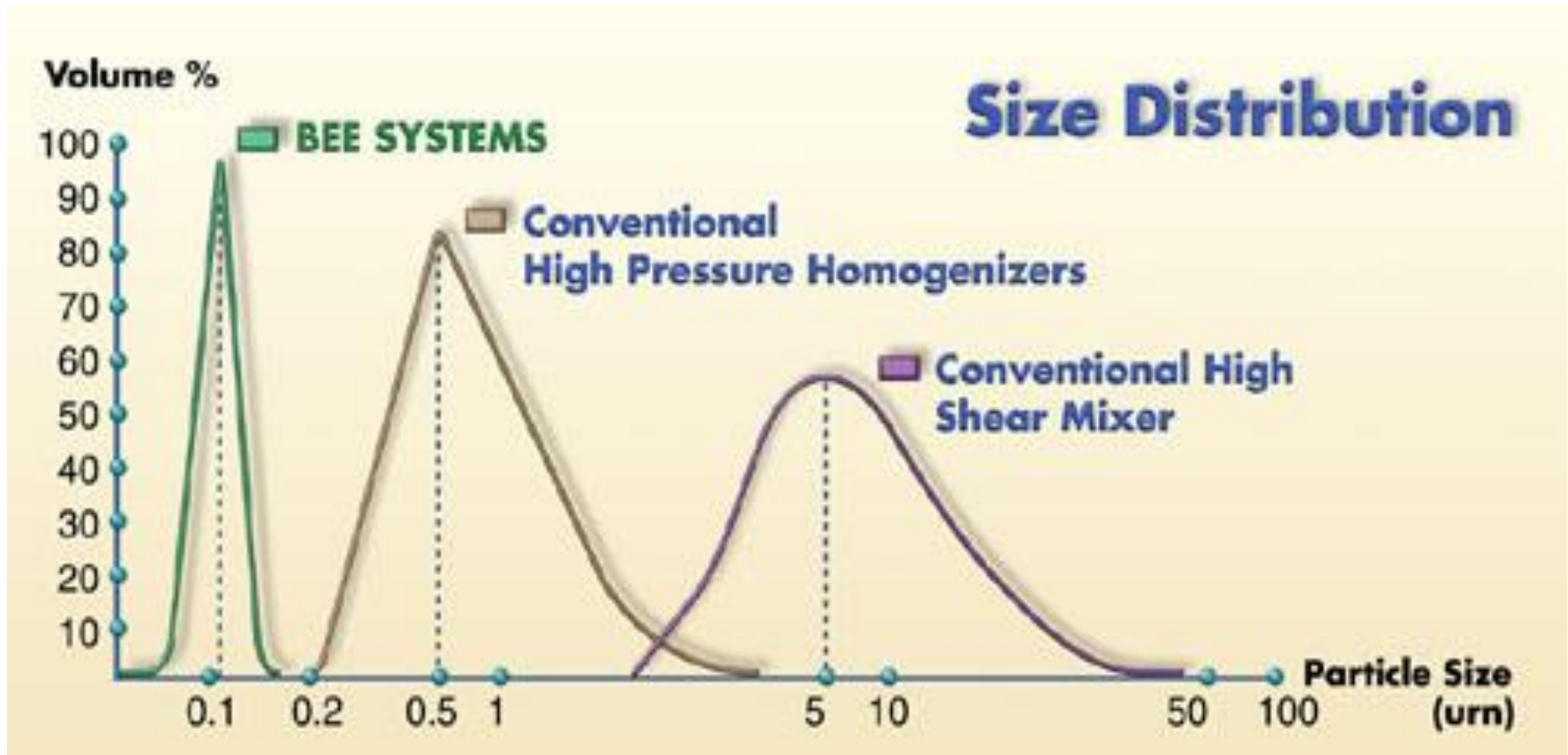
Escala Piloto (60 L/hora)



Escala Industrial (> 200 L/hora)

2. Homogenizadores de ultra alta presión: Principios y aproximaciones tec.

Homogenizadores de Orificio (Bee International)



4. Homogenizadores de ultra alta presión: Aplicaciones en el sector Farma

State of the art of nanocrystals technology for delivery of poorly soluble drugs

Yuqi Zhou · Juan Du · Lulu Wang · Yancai Wang

J Nanopart Res (2016)18:257

DOI 10.1007/s11051-016-3575-y

Table 1 Advantages of nanocrystals

Physicochemical characteristic	Potential advantages
Solid state: increased drug loading	<u>Reduced administration volumes</u> ; essential for intramuscular, subcutaneous, ophthalmic use
Solid state: increased stability	<u>Long-term chemical and physical stability</u> ; Increased resistance to hydrolysis and oxidation
Reduced particle size: increased drug dissolution rate	Oral: <u>increased rate and extent of absorption, increased bioavailability of drug</u> : area under plasma versus time curve, onset time, peak drug level, reduced variability, reduced fed/fasted effects Pulmonary: increased delivery to deep lung
Increased drug amount in dosage form without harsh vehicles	<u>Improved biological performance with reduced toxicity and side effects</u> (especially for intravenous)
Particulate dosage form	<u>Increased mucoadhesion resulting in increased gastrointestinal (GI) retention time</u> , therefore enhanced bioavailability; Targeted drug delivery by modification of surface properties

4. Homogenizadores de ultra alta presión: Aplicaciones en el sector Farma

Table 2 Current marketed nanocrystal formulations

Product	Active ingredient	Company	Indication	Manufacturing approach/ technique	FDA approval (years)
Rapamun®	Sirolimus	Wyeth	Immunosuppressant	Top-down, media milling	2000
Emend®	Aprepitant	Merck	Antiemetic	Top-down, media milling	2003
Tricor®	Fenofibrate	Abbott	For hypercholesterolemia	Top-down, media milling	2004
Megace ES®	Megestrol	PAR pharmaceutical	Appetite stimulant	Top-down, media milling	2005
Triglide®	Fenofibrate	Skye pharmaceutical	For hypercholesterolemia	Top-down, high-pressure homogenization	2005
Sustenna®	Paliperidone palmitate	Janssen	Schizophrenia	Top-down, wet media milling	2009

4. Homogenizadores de ultra alta presión: Aplicaciones en el sector Farma

Elaboración de nanocristales

Pfizer - see *Nanoparticle Formulation: A Modular High Pressure System to Enhance Properties of Poorly Soluble Drugs*

by Umang Shah , Chandra Vemavarapu, Vanessa Askins, Mayur Lodaya, Paul Elzinga, Matthew J. Mollan Jr.

Challenge:

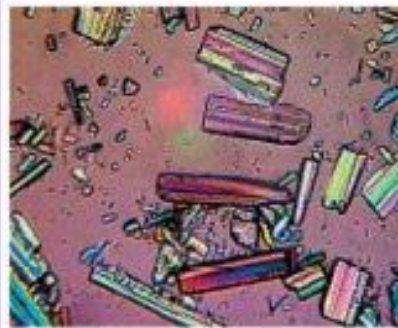
To increase bioavailability using drugs that mirror natural body structures but need to overcome poor solubility

Solution:

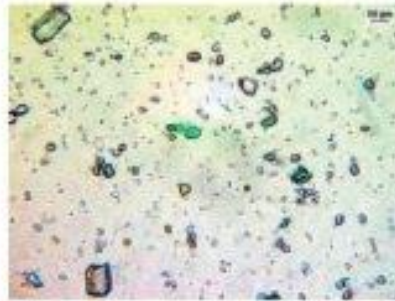
Reverse flow, 11 reactors, 310 MPa operating pressure and 20 MPa back pressure

4. Homogenizadores de ultra alta presión: Aplicaciones en el sector Farma

Elaboración de nanocristales



INV 1
Coarse suspension
(scale 50 μm)



1 cycle
(scale 10 μm)



5 cycles
(scale 10 μm)



10 cycles
(scale 10 μm)



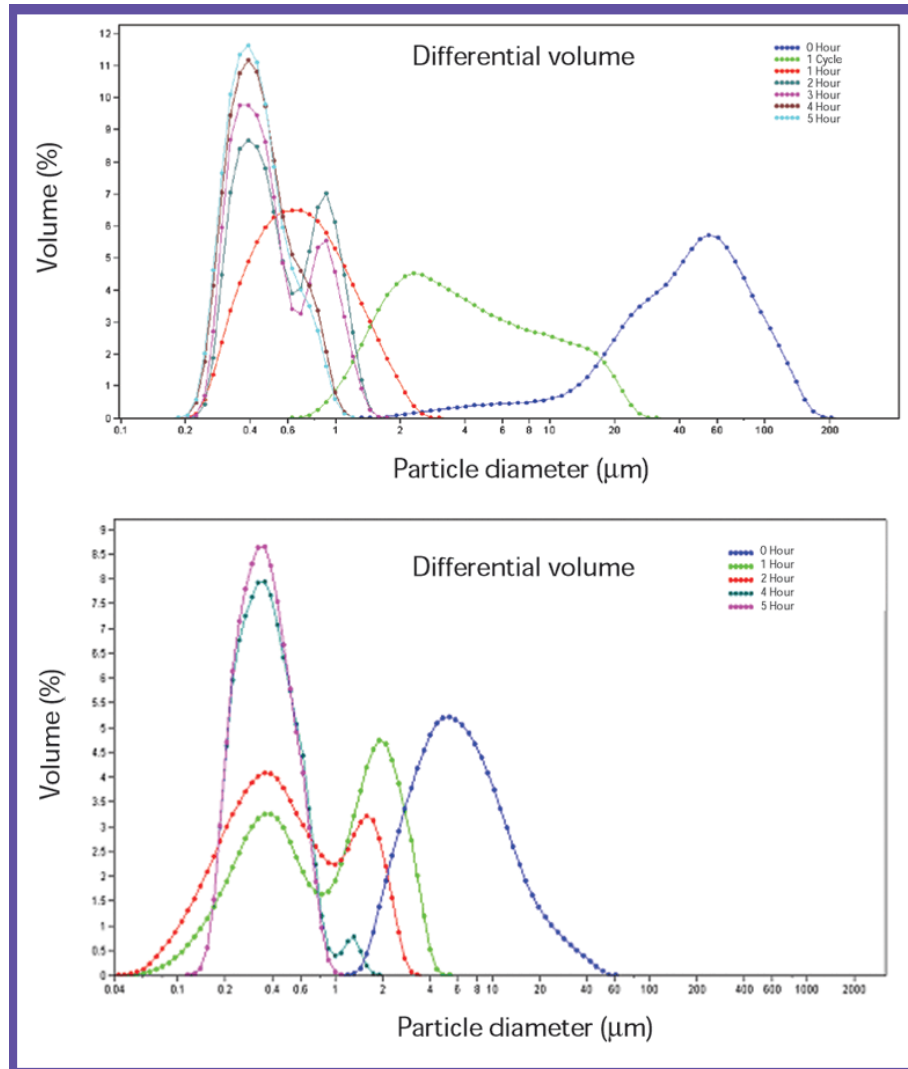
15 cycles
(scale 10 μm)



30 cycles
(scale 10 μm)

4. Homogenizadores de ultra alta presión: Aplicaciones en el sector Farma

Elaboración de nanocristales

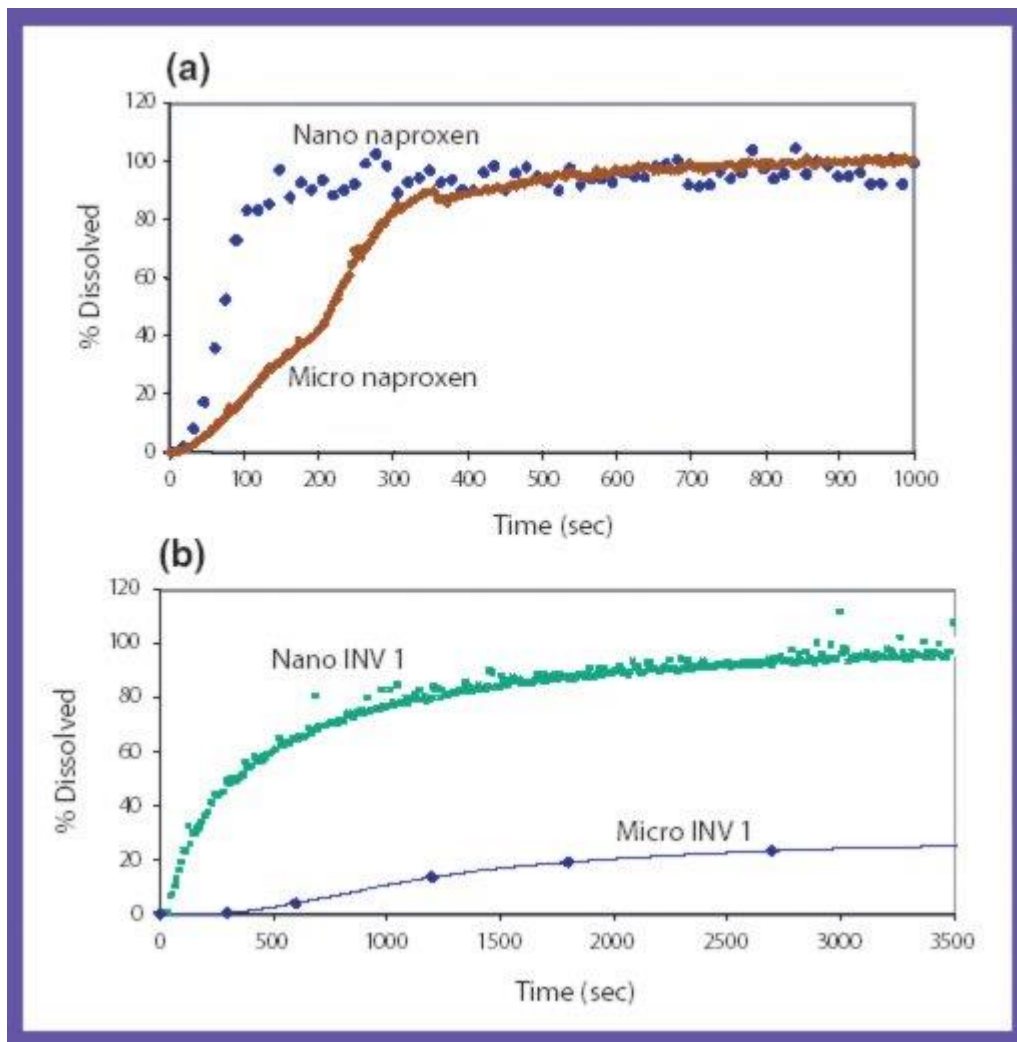


20%

60%

4. Homogenizadores de ultra alta presión: Aplicaciones en el sector Farma

Elaboración de nanocristales



5. Homogenizadores de ultra alta presión: Desarrollo de nuevos materiales

Pharmaceutical

Improved stability

Sterilization by filtration

Nano emulsions

Nano suspensions

Proven Scalability

Vaccines	Injectables
Anesthetics	Cancer treatments
Artificial blood	Liposomes
Encapsulation	Steroids



5. Homogenizadores de ultra alta presión: Desarrollo de nuevos materiales

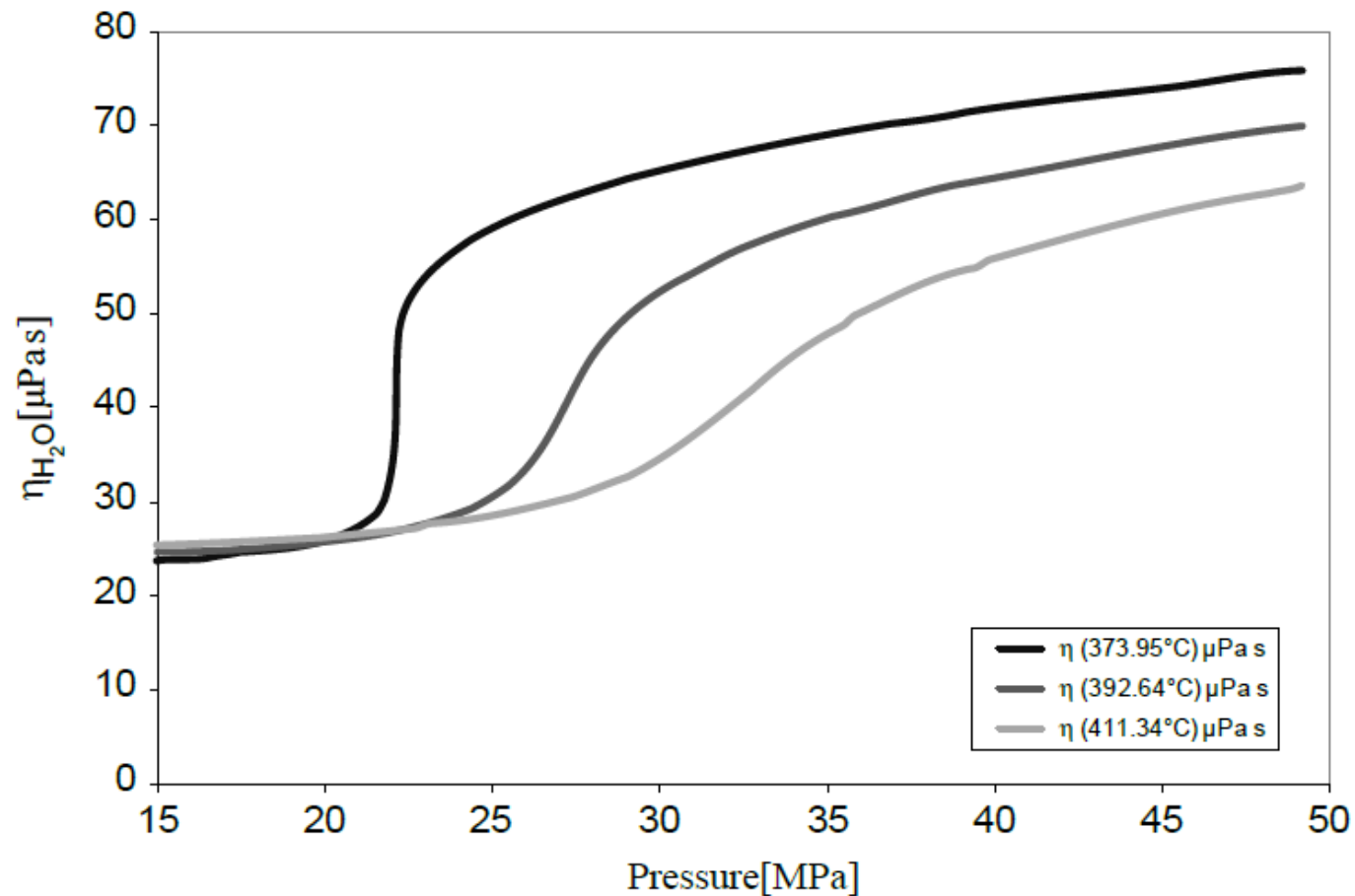


Figure 2.17 Comparison of near-critical dynamic viscosity data for CO_2 and H_2O .

5. Homogenizadores de ultra alta presión: Desarrollo de nuevos materiales

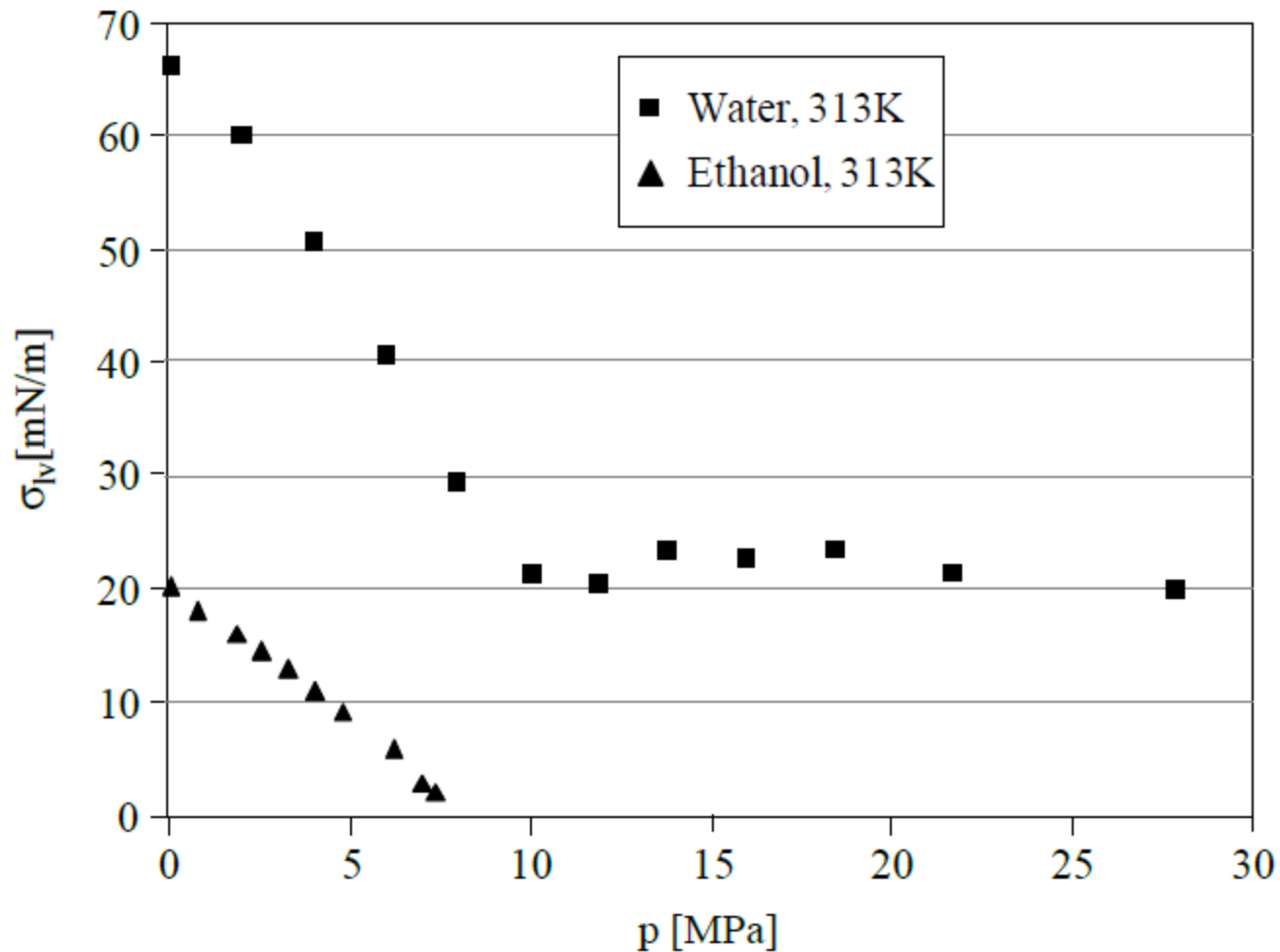
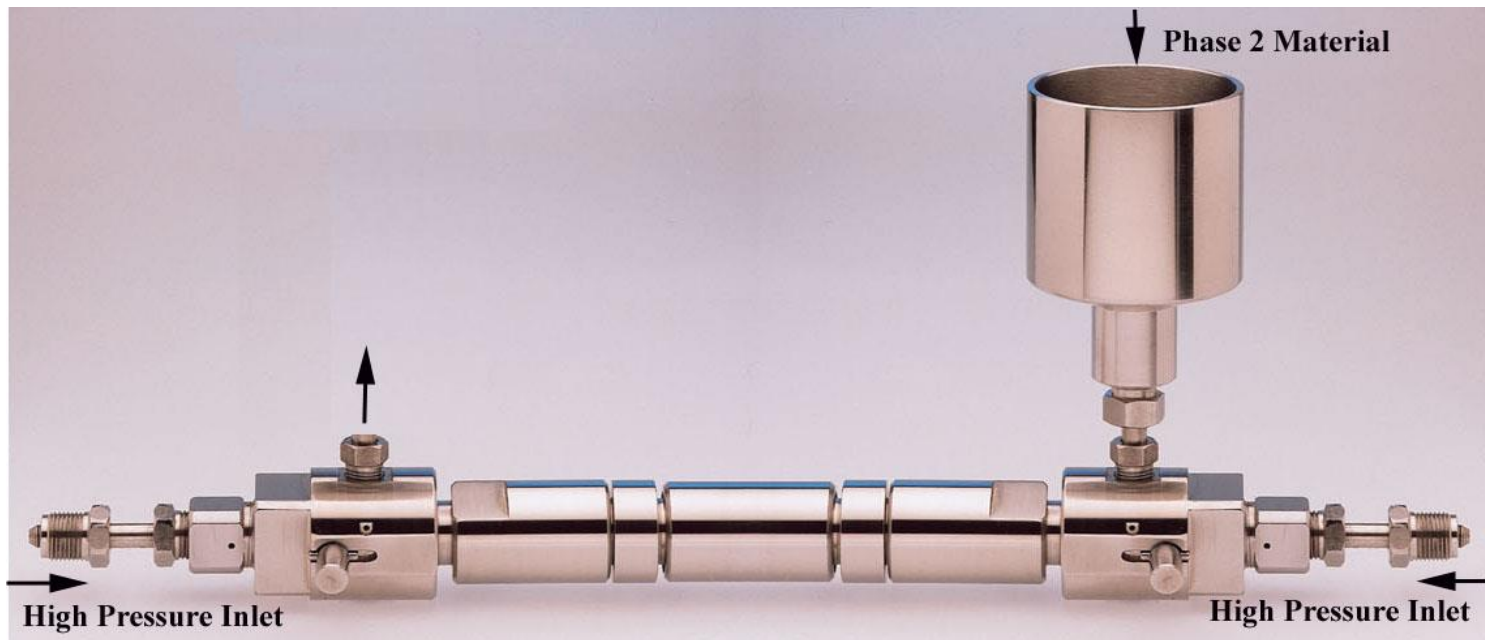


Figure 2.7 Interfacial tension of the system $\text{CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ [15].

5. Homogenizadores de ultra alta presión: Desarrollo de nuevos materiales

YOU CONTROL THE FLOW Dual Jets Setups



Add a Second Nozzle to create Dual Jet Setup

5. Homogenizadores de ultra alta presión: Desarrollo de nuevos materiales

Dual Jet Success Stories

Ceramic Powder for Electronics

Challenge:

To feed dry ceramic powder and produce a slurry with very tight distribution of small particles.

Solution:

Dual Jet/ Dual Flow, 15 reactors, 275 MPa operating pressure



GRACIAS!