

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA

DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

ZARAGOZA

**DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA DE ESCALAMIENTO
DE UN SISTEMA DISPERSO**

(FORMA FARMACÉUTICA SUSPENSIÓN)

TÉRMINO DE LA CARRERA: MARZO 1994

ÁREA: FARMACÉUTICA

ÁREA DEL PROYECTO: FARMACIA INDUSTRIAL

AUTOR: LUIS GERMÁN ESTRADA OLIVARES

DIRECTOR DE TESIS: M en C VICENTE J.HERNADEZ ABAD

MODALIDAD: EXPERIENCIA LABORAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

A DIOS

GRACIAS POR BRINDARME TU INFINITO AMOR, POR PERMITIRME CULMINAR ESTA ETAPA DE MI VIDA Y POR ESTAR SIEMPRE JUNTO A MÍ. TU AMOR ES LA LUZ DE MI CAMINO.

A LA BASE MAS IMPORTANTE DE MI VIDA: MI FAMILIA

MADRE GRACIAS A TI SIEMPRE HE LOGRADO LO QUE ME HE PROPUESTO POR TU CARÍÑO, CONSEJOS Y APOYO INCONDICIONAL EN CUALQUIER SITUACIÓN PUES YO SE QUE TU ESTAS Y SIEMPRE ESTARAS, GRACIAS MAMA.

CRISTINA MI MEJOR AMIGA, COMPAÑERA Y ESPOSA, GRACIAS POR DARME EL APOYO Y LA FELICIDAD QUE HOY COMPARTIMOS TU Y YO, POR QUE SEAMOS MEJORES SIEMPRE JUNTOS.

CON ESPECIAL AGRADECIMIENTO A LAS PERSONAS QUE ME HAN BRINDADO SU APOYO Y CONFIANZA EN MI DESARROLLO COMO PROFESIONISTA.

M en C VICENTE HERNANDEZ ABAD

M en C GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ

Q.F.B. LETICIA CECILIA JUAREZ

Q.F.B. LTECIA HUERTA FLORES

Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

ÍNDICE

	Pag.
Capítulo 1. Introducción	
1.1 Consideraciones Generales	1
1.2 Requisitos del personal	2
1.3 Revisión de la formulación	3
1.4 Importancia de los equipos de proceso	3
1.5 Rapidez de producción	4
1.6 Evaluación del proceso	4
1.7 Consideraciones de las Buenas Practicas de Manufactura	5
1.8 Formas farmacéuticas líquidas	6
1.9 Formas farmacéutica suspensión	7
Capítulo 2. Marco teórico	9
2.1 Sistemas dispersos	11
2.2 Mezclado	11
2.3 Materiales viscosos y no newtoneanos	16
2.4 Reducción del tamaño de partícula	19
2.5 Transferencia de material	23
2.6 Transferencia de calor	23
2.7 Como alcanzar el escalamiento	24
2.8 Principios de similitud	25
2.9 Similitud geométrica	26
2.10 Similitud mecánica	26
2.11 Similitud térmica	27
2.12 Similitud química	27
2.13 Interrelaciones entre área de superficie y volumen sobre escalamiento	27
2.14 Interrelaciones entre las propiedades del sistema sobre el escalamiento	28
2.15 Dimensiones, análisis dimensional y los Principios de similitud.	29
2.16 Modelo matemático y simulación computarizada	33
2.17 Paradigma del escalamiento	34
2.18 Problemas en el Proceso de escalamiento	36
2.19 Complejidad de todos los procesos de manufactura	37
Capítulo 3. Planteamiento del problema,	39
3.1 Objetivo general	41
3.2 Objetivos específicos	41
3.3 Hipótesis	42

Capítulo 4. Metodología

4.1 Investigación bibliográfica	43
4.2 Desarrollo de la metodología	43
4.3 Material y equipo	43
4.4 Descripción de la metodología	43
4.5 Manufactura	43

Capítulo 5. Resultados

5.1 Cronograma de actividades y tablas de resultados	48
5.2 Análisis de resultados	60

Capítulo 6 Conclusiones

64

Capítulo 7 Bibliografía

65

CAPÍTULO 1
INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1

1.0 INTRODUCCIÓN

1.1 CONSIDERACIONES GENERALES (ref. 11,18,21)

REPORTE DE RESPONSABILIDADES

La pregunta de quien debe ser responsable de los estudios de la planta piloto se han discutido ampliamente sin una clara respuesta, esto se puede observar en los reportes e informes relacionados con el uso de las plantas piloto de las grandes compañías farmacéuticas.

La realidad es que las funciones de la planta piloto pueden dividirse, analizarse y desarrollarse en grupos con separación de plantillas o áreas, este diseño puede ser acomodado para prever una jerarquía de responsabilidades en la formulación de escalamiento que ha sido desarrollada por los técnicos en formulación, de esta manera se abre un canal para la crítica y análisis de la fórmula desarrollada.

Alternativamente, el formulador que realizo el desarrollo del producto puede estar dentro de la producción y de esta manera continuar proporcionando soporte técnico después de que la transferencia del proceso se halla realizado a las áreas de producción industrial, la ventaja de este sistema es que puede existir una continuidad histórica del producto escalado.

Estas 2 primeras estructuras surgen como una premisa para la responsabilidad en la investigación de la planta piloto, ya que una de las consideraciones mayores es la preformulación así como las experiencias que se obtienen en el desarrollo inicial del producto.

Algunas compañías prefieren tener a su grupo de planta piloto y al grupo de servicio técnico separados de la investigación y de los reportes económicos de operación de la empresa.

La ventaja que tienen estos grupos, es que están orientados directamente a la operación, son más pragmáticos y son más receptivos a las prioridades de la operación.

La filosofía de la empresa, la naturaleza de los productos y los antecedentes experimentales del personal involucrado en el estudio y análisis de la planta piloto, ayudan a determinar el mejor organigrama de trabajo.

Algunas compañías han adoptado este tipo de organigramas de trabajo que contemplan ambos puntos de vista con la esperanza de lograr ambos enfoques y de esta manera lograr mejores atributos tanto en la investigación, el desarrollo y en los sistemas orientados a la operación.

Cualquiera que sea el organigrama de trabajo empleado, el objetivo primario de una planta piloto es facilitar la transferencia de un producto desde las instalaciones de laboratorio hasta las instalaciones de la planta de producción.

La eficiencia de las plantas piloto esta determinada por la facilidad con que los nuevos productos son transferidos a la rutina normal de una planta de producción, esto se logra de manera adecuada si existe una buena relación entre el grupo de la planta piloto y los grupos o áreas de servicio con las que se trabaja recíprocamente, específicamente con áreas de investigación y desarrollo, producción, acondicionamiento, aseguramiento de calidad y ventas.

1.2 REQUISITOS DEL PERSONAL

Los requerimientos específicos para ocupar una posición en un grupo de planta piloto son los siguientes, poseer una buena mezcla de conocimientos teóricos en farmacia, así como una buena experiencia en la industria farmacéutica, además debe contar con otras características que son también de gran importancia, como contar con una buena capacidad de comunicación tanto escrita como oral, debe saber desarrollar buenas relaciones con otras personas, ya que es importante el aporte de experiencias y conocimientos.

La experiencia práctica en operaciones de planta piloto son ampliamente valoradas, ya que esta experiencia dentro del grupo debe comprender experiencia en formulación, en procesos farmacéuticos y conocimiento relacionado con equipos de fabricación.

El personal de planta piloto debe reconocer la intensidad de la formulación y a su vez reconocer la perspectiva del personal de producción. Por estas razones los integrantes de las plantas piloto frecuentemente incluyen personal capacitado y con amplia experiencia en ambas áreas.

El tipo y nivel de conocimientos teóricos dentro del grupo es importante, ya que personal capacitado en farmacia contribuye y fortalece fundamentalmente con la capacidad para asimilar la compleja interrelación entre procesos farmacéuticos y los de impacto potencial en los atributos químicos, físicos, bioquímicos y concentración de la dosificación.

Es también importante, sin embargo que el grupo posea algunos conocimientos básicos en la ingeniería de escalamiento de procesos, ya que comúnmente este punto no es cubierto en su totalidad por los técnicos farmacéuticos que no han tenido ninguna preparación o especialización en este tema, también llega a ser cada día más importante para el grupo contar con individuos capacitados en electrónica y computación.

El número de personas que deben integrar un grupo de trabajo en planta piloto depende del número de productos al que se está dando apoyo o del nivel de apoyo requerido.

Un químico experimentado con el apoyo de un técnico bien capacitado debe ser capaz de manejar uno o dos proyectos importantes simultáneamente, dependiendo siempre de la complejidad de los mismos, también debe proveer soporte técnico para un grupo adicional de productos de línea. En la mayoría de las compañías establecidas se tienen operadores de producción que han tenido muchos años de experiencia con diversas formas farmacéuticas y con equipos de fabricación así también supervisores de proceso que han tenido una amplia experiencia teórica y práctica, lo cual origina que se requiere menor apoyo técnico por parte del grupo de planta piloto.

En algunas empresas farmacéuticas la introducción de productos nuevos que involucran tecnologías existentes ya que en sus instalaciones requieren menor soporte técnico que las empresas que involucran tecnologías nuevas.

Por otra parte, las empresas farmacéuticas que operan sus áreas de producción sin el apoyo del personal capacitado y además las funciones del supervisor de área son principalmente administrativas, al momento de realizar un proyecto de escalamiento estas requerirán mucho más apoyo técnico durante la introducción de los procesos así como un apoyo mucho más continuo.

1.3 REVISIÓN DE LA FORMULACIÓN (ref 11,23)

Una revisión completa de cada aspecto de la formulación es importante y esta debe de efectuarse antes de iniciar el proceso de escalamiento. El propósito de cada ingrediente y su contribución al producto final fabricado a escala piloto con equipo de laboratorio debe entenderse que presentara algunas diferencias al ser escalado a nivel industrial, pero estos efectos del escalamiento utilizando equipos industriales que someten al producto a tensiones de diferente tipo, si pueden ser predecidas fácilmente a nivel piloto.

La necesidad de modificar la fórmula durante el proceso de escalamiento no es algo raro, aunque esto deberá realizarse lo antes posible en la fase III de los ensayos o pruebas piloto, esto para permitir que se puedan incrementar significativamente los términos de tiempos de estabilidad y puedan soportar los cambios propuestos a la nueva fórmula.

Si estos estudios y cambios no son terminados antes de que se halla realizado la transferencia del proceso a las áreas de producción, pueda causar largas y costosas demoras en la aprobación del producto y del proyecto.

1.4 IMPORTANCIA DE LOS EQUIPOS DE PROCESO (ref 19,20)

Es casi seguro que la mayoría del trabajo de desarrollo de la fórmula se halla efectuado utilizando equipos de laboratorio relativamente simples. Durante los estudios de escalamiento los equipos alternativos de fabricación deben ser considerados con base en el conocimiento de las características del producto.

Los factores que se deben evaluar de un equipo no solo es su funcionalidad operativa, si no que debe cumplir con otros requisitos tales como el ser económico, simple en su funcionamiento, eficiente durante el proceso y el de tener la capacidad para reproducir consistentemente al producto dentro de las especificaciones establecidas para el producto.

Para el estudio de viabilidad de una tecnología en particular que no este disponible en la empresa, los ensayos piloto pueden efectuarse en las instalaciones de los diversos proveedores de equipo.

Cuando la decisión de utilizar un proceso en particular ha sido tomada, la selección del equipo de planta piloto se debe basar en las necesidades de dicho proceso, además el tamaño del equipo debe ser tal que los ensayos experimentales que se realicen en él sean de resultados reproducibles y significativos, si el equipo de la planta piloto no es elegido adecuadamente o es demasiado pequeño el proceso a desarrollar no podrá ser realizado eficientemente y si el equipo es demasiado costoso se incurriría en grandes excesos, especialmente si el producto escalado tiene en su formulación una cantidad grande de principio activo que también es costoso.

Cuando se ha desarrollado un proceso razonable en el equipo de la planta piloto, los lotes experimentales clasificados como intermedios deben de realizarse y repetirse mas de una vez. Cuando no se cuente con el equipo necesario para realizar las pruebas, como se menciona anteriormente se puede recurrir al apoyo de los proveedores de equipo, y estas pruebas se pueden realizar en sus instalaciones, siempre y cuando se documente o sé de algún indicio de la confiabilidad de la extrapolación del proceso, desde estas instalaciones hasta los equipos de nivel industrial.

Cuando se toma la decisión de involucrar equipos que solo están disponibles por un proveedor, el siguiente paso está en determinar las ventajas particulares de este equipo y las consideraciones que deben tomarse en cuenta son que el equipo sea de fácil limpieza especialmente si se piensa fabricar por campañas de producto, debe determinarse el tiempo requerido para realizar una limpieza total del equipo cuando se necesita cambiar a otro producto diferente, la evaluación de estos y otros parámetros precisan que los ensayos sean realizados con el apoyo del proveedor del equipo ya que su experiencia puede ayudar a determinar la verdadera capacidad del equipo, además se conocerá la capacidad técnica de soporte disponible por parte del proveedor del equipo.

1.5 RÁPIDEZ DE PRODUCCIÓN

Los requerimientos inmediatos y a futuro del mercado deben ser considerados cuando se determina la velocidad de producción, así también el tipo y tamaño de los equipos necesarios en su manufactura. El tamaño del equipo debe ser tal, que permita su adecuada utilización, el equipo y el proceso deben elegirse por frecuencia y cantidad de lotes a fabricar, así como tomar en consideración la merma de producto que se genera en el equipo durante la fabricación y el tiempo de limpieza requerido al término de cada lote.

El futuro crecimiento y el reacomodo de las empresas siempre tienen como consecuencia un incremento en su capacidad de producción, esto implica inversión de recursos, pero esto se puede realizar muy económicamente mediante la utilización eficiente de equipos de menor tamaño o mediante la compra de equipo seminuevo, por ejemplo se pueden fabricar en serie varios lotes menores que pueden convinarse en una mezcla final para hacer un lote de mayor volumen.

1.6 EVALUACIÓN DEL PROCESO (ref 11,24)

En las secciones previas se ha descrito el desarrollo de programas de escalamiento de producto, se han evaluado equipos de fabricación y se han propuesto evaluaciones de equipo de laboratorio así como instalaciones. El siguiente paso es evaluar los procesos críticos para poder perfeccionar su desempeño, con base en esa evaluación se incluyen los siguientes parámetros que se deben examinar:

- Velocidad de mezclado
- Tiempo de mezclado
- Cantidad adicionada de agentes granulantes, solventes, soluciones de principio activo.
- Cantidad de calentamiento o enfriamiento.
- Temperaturas de secado
- Tiempos de secado
- Tamaño de poro para filtros

Es importante conocer los efectos de estos parámetros sobre un proceso, también es importante saber reconocerlos ya que un producto final con calidad es la base fundamental para realizar la validación u optimización del proceso.

El propósito de una validación es el confirmar que el procedimiento de manufactura desarrollado asegure la calidad del producto en las diversas etapas críticas del proceso así como en su etapa final.

La validación se realiza mediante el monitoreo de varios lotes y la medición de parámetros tales como la uniformidad de contenido, contenido de la mezcla a diversas etapas y rangos de pH , estos datos indican donde se desempeña el proceso y donde se pueden encontrar las áreas con posibles problemas.

Las operaciones unitarias de un proceso tales como la molienda, mezclado, calentamiento, enfriamiento, esterilización, compactación, y llenado, deben ser evaluadas, ya que estas pueden provocar cambios en los estados de la materia cuando esta en proceso. Estas operaciones bien evaluadas y controladas muestran que el proceso se desempeña constantemente en los pasos críticos de su fabricación y que por lo tanto se obtendrá un producto que cumple con todas las especificaciones, cuando esta situación es reproducible se considera que el proceso ha sido validado.

El resto del proceso se validara solo si no hay cambios en la formulación, la calidad de las materias primas o la configuración de los equipos. Los cambios en cualquiera de estos parámetros deben ser evaluados cuidadosamente y se determinara con respecto a las políticas y necesidades de la empresa la necesidad de una revalidación del proceso.

El personal responsable del proceso de manufactura debe estar capacitado adecuadamente y ser capaz de comprender las instrucciones y llevar el proceso con apego a la técnica.

El proceso de manufactura y la información de control de calidad deben ser revisadas de manera anual y si después de la revisión, se considera necesario realizar un estudio de revalidación del proceso para verificar que no han existido cambios en el proceso este se deberá de realizar.

Un proceso validado establece una base de datos de relación causa - efecto entre los puntos críticos del proceso o las especificaciones finales, la información que se obtiene durante la validación del proceso frecuentemente es utilizada para reducir el tiempo requerido para identificar los factores críticos de un proceso que se ha comportado de forma " Normal ".

1.7 CONSIDERACIONES DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (GMP).

Él termino de Buenas Practicas de Fabricación (GMP) para algunas personas son algo diferentes comparadas con las guías de la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA), realmente son lineamientos muy similares, pero en algunas ocasiones son interpretadas de diferente manera por la misma gente de la Administración de Fármacos y Medicamentos (FDA) y la industria farmacéutica en general.

El sentido común ejercido por personas que tienen un buen conocimiento teórico de principios farmacéuticos, que son técnicamente muy competentes y tienen una amplia experiencia en la fabricación de productos farmacéuticos, garantizan el cumplimiento de las Buenas Practicas de Fabricación.

En el manual de las Buenas Practicas de Fabricación existe una lista de artículos con apartados de escalamiento de productos, productos nuevos e introducción a procesos, donde se enumeran los requisitos que debe cumplir el escalamiento de cualquier producto.

- Contar con la calificación del equipo que se utilizara para el proceso.
- Contar con la validación del proceso.
- Contar con un programa regular de mantenimiento preventivo.
- Realizar una revisión periódica del proceso y si es necesario realizar una revalidación.
- Contar con los Procedimientos Normalizados de Operación
- Dar capacitación adecuada al personal operativo.
- Hacer uso adecuado de las técnicas de manufactura.
- Contar con una tecnología bien definida de sistemas de transferencia de procesos.
- Contar con procedimientos de limpieza validados.
- Tener un arreglo adecuado de los equipos a utilizar en el proceso.
- Contar con un flujo sencillo de materiales que garantice y evite la contaminación cruzada.

1.8 FORMAS FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS (ref 11,19)

Las formas farmacéuticas líquidas que generalmente se desarrollan en plantas piloto, son conocidas como soluciones no estériles, Jarabes, elixir, soluciones, suspensiones o emulsiones.

El escalamiento de cada una de estas diferentes formas farmacéuticas debe ser analizada y considerada muy ampliamente.

Las soluciones simples son la forma farmacéutica más sencilla para realizar el desarrollo de una técnica de escalamiento, de hecho la única limitante que podría presentarse serian los equipos a utilizar ya que se requieren tanques de tamaño adecuado y de capacidad apropiada de mezclado, deben tener la capacidad de calentar y enfriar el producto para efectuar una rápida disolución de los componentes de la fórmula, también son necesarios adecuados sistemas de transferencia así como sistemas eficientes de filtración, estos deben de asegurar y controlar la clarificación del producto sin retener el principio activo o excipientes de la fórmula.

Todo este tipo de equipos deben de estar fabricados en forma apropiada, en materiales sanitarios y con diseños que faciliten su limpieza.

En los procesos de fabricación de formas farmacéuticas líquidas generalmente se utilizan tanques, marmitas, molinos, tubería, equipos de filtración, además de otros accesorios, todo esto fabricado en acero inoxidable.

Los 2 tipos de acero inoxidable utilizados en la industria farmacéutica, son los del tipo 308 y 316 el cual es el más utilizado ya que es el de naturaleza menos reactiva.

El acero inoxidable es teóricamente no reactivo, sin embargo, en ocasiones reacciona con algunos productos farmacéuticos que son un poco ácidos, cuando esta situación se presenta el problema puede ser minimizado utilizando una solución diluida de ácido acético o nítrico para eliminar de las paredes del recipiente de acero la superficie alcalina que este presenta normalmente, este procedimiento generalmente es conocido como pasivación y puede requerir ser repetido en intervalos periódicos de tiempo.

Un ejemplo de cuando se debe de realizar una nueva pasivación, es cuando se utiliza en la limpieza del equipo de fabricación un agente limpiador de origen alcalino y al realizar la fabricación de un producto farmacéutico este reacciona con las paredes del recipiente, en ese momento aplica nuevamente la pasivación del equipo, esto para utilizarlo sin riesgos en las siguientes fabricaciones.

La interacción de los productos líquidos con superficies metálicas puede ser minimizada utilizando vidrio o politetrafluoroetileno (Teflon), aunque se debe observar que estos materiales son superficies altamente inertes, tienen la desventaja de ser muy quebradizos, fácilmente se desgastan, pelan y descaman debido al contacto constante con el producto.

1.9 FORMA FARMACÉUTICA SUSPENSIÓN

Las suspensiones requieren mucho más atención durante la realización de un escalamiento que la atención que requieren las soluciones simples, esto es debido a las necesidades adicionales de su proceso.

La adición y dispersión del agente suspensor en una prueba de laboratorio se puede realizar esparciendo el material en el vórtice del líquido, o puede utilizarse un sistema vibratorio de alimentación, también un polvo viscosante puede facilitar la adición de un material que tiende a aglutinarse o que es difícil de dispersar durante el proceso.

En algunos ejemplos de agentes suspensores que son difíciles de dispersar se pueden incorporar exitosamente a la fórmula, realizando la humectación de una pequeña porción de la materia prima.

El agente suspensor en una concentración baja es más fácil de humectar y puede ser dispersada completamente utilizando una velocidad alta de mezclado en una menor cantidad de vehículo.

Pequeñas cantidades de agente suspensor se hidratan fácil y rápidamente cuando se adicionan en cantidades grandes de vehículo; el tiempo de agitación y la temperatura requerida son factores críticos muy importantes para lograr la completa humectación del agente suspensor, de no lograr el proceso de humectación adecuadamente antes de adicionar los otros componentes de la fórmula, la calidad de la suspensión se verá seriamente afectada.

Los principios activos de una suspensión deben dispersarse uniformemente a lo largo del lote.

Los mejores procesos de dispersión utilizados en los procesos de producción dependen siempre de las características físicas de los ingredientes activos, si se humectan fácilmente, si dispersan rápidamente y si no tienden a aglomerarse.

Esto convierte a materiales poco densos en difíciles de manejar a causa de sus cargas estáticas, polvos fácilmente humectables son mucho más sencillos de manejar ya minimiza las dificultades de humectación y elimina la formación de aglomerados secos (grumos) en el producto final.

Si estos aglomerados secos (grumos) se presentan, el aire atrapado en este material seco puede ocasionar la separación de las fases de producto, ocasionando inestabilidad física o variación en la uniformidad de contenido.

En la manufactura de cualquier tipo de suspensión, el tipo de agitador, propela, bomba de transferencia, molino así como los caballos de potencia del motor deben ser cuidadosamente seleccionados tomando en cuenta el desempeño del escalamiento, el equipo de fabricación también se seleccionara según el tamaño del lote así como la viscosidad máxima del producto durante el proceso de fabricación.

El uso y tipo adecuado de mezclador es muy importante, ya que si el mezclador es de pequeñas dimensiones los problemas de distribución o uniformidad son evidentes, así como un incremento importante en los tiempos de proceso.

Mezclar el producto a una alta velocidad puede dar como resultado la incorporación de aire al sistema disperso, el aire que es atrapado forma pequeñas burbujas que son muy difíciles de eliminar, pero que necesariamente se deben de eliminar del producto ya que de no hacerlo se afectara su estabilidad física y química así como la reproducibilidad de la operación.

Si el aire atrapado es un problema que no puede eliminarse con modificaciones del equipo de proceso, se pueden utilizar entonces equipos especiales de vacío, actualmente en el mercado existen equipos de molienda que cuentan con cámaras de vacío, algunos de estos equipos durante la operación saturan con producto su cámara de vacío mediante una línea de ensamble, en el centro de la cámara de vacío un disco gira a una alta velocidad causando una diseminación de las burbujas de aire, la fuerza centrífuga producida por la rotación del disco ocasiona que el producto forme una ligera película sobre la superficie de disco, la película delgada se mueve hacia el borde exterior de la cámara de vacío y el aire atrapado es expulsado hacia fuera, el producto libre de burbujas es recolectado en el borde exterior de la cámara de vacío.

Los materiales que se surten para realizar la fabricación de un producto, siempre presentan partículas indeseables, que pueden provenir de los contenedores de la materia prima o por un mal surtido de las mismas.

Por mas que se tomen precauciones para evitar esto, siempre existen partículas indeseables que se pueden encontrar a lo largo de la fabricación de un producto.

Para eliminar estas partículas de la suspensión se pueden utilizar mallas de tamaño apropiado que permitan el paso normal del lote, el tamaño de malla elegido debe ser capaz de eliminar las partículas extrañas, pero no debe filtrar ninguno de los componentes de la fórmula.

La mayoría de los ingredientes activos tienen tamaños de partícula por debajo de las 10 micras y tienen como máximo 25 micras, por lo cual se sugiere utilizar mallas con aperturas de 100 a 150 micras para eliminar las partículas suspendidas que son las más sencillas de retener sin afectar o filtrar los activos en suspensión.

Al término de la fabricación de un lote, el proceso de envasado debe ser cuidadosamente controlado y agitado por mínimo una hora, ya que si las suspensiones no son agitadas o recirculadas constantemente los procesos de dosificación pueden verse afectados en la distribución uniforme del principio activo.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 2

2.0 MARCO TEÓRICO

El personal encargado de la investigación y desarrollo de nuevos productos invierte una cantidad considerable de tiempo para realizar el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que cumplan con especificaciones exactas que garanticen adecuadas estabilidades físicas y químicas.

Los productos diseñados para liberar un fármaco según criterios específicos hasta el día de hoy se diseñan y fabrican en laboratorios o plantas piloto.

Todos los productos en que se ha desarrollado un escalamiento además de cubrir los requerimientos obvios de seguridad, eficacia terapéutica y tener una estabilidad en su fórmula, deben comprobar ser de fabricación reproducible y con una alta velocidad de producción de manera eficiente y con un costo mínimo en su fabricación y análisis, este es realmente el factor más importante que diferencia a un producto exitoso de uno que solo es observado como objeto de investigación.

Para que un producto pueda tener éxito, este debe ser capaz de ser fabricado y envasado a gran escala utilizando equipo a nivel industrial, que difiere del que frecuentemente es utilizado en pruebas de laboratorio o plantas piloto.

En la planta piloto una fórmula es transformada en un producto robusto y noble por medio del desarrollo de un método confiable y práctico de fabricación, en la planta piloto también se efectúa la transición ordenada de las operaciones unitarias del proceso desde sus instalaciones, hasta las instalaciones de producción a nivel industrial.

Los estudios realizados en plantas piloto deben incluir un análisis profundo de la fórmula para determinar su capacidad para resistir el escalamiento y las modificaciones al proceso, también debe incluir la revisión de una amplia gama de equipos de proceso, esto es indispensable para determinar cuales serán los más compatibles con la formulación y el proceso de manufactura así como también cual es el más económico, simple y confiable para poder reproducir la fórmula.

Durante este proceso de selección también se debe observar la disponibilidad de las materias primas y materiales de envase, empaque y que estos cumplan con las especificaciones requeridas para poder producir el producto.

Durante la fase piloto se debe prever ineficiencias a corto y largo plazo en lo referente a la cantidad de la producción y su relación inmediata, también debe considerarse a futuro los requerimientos del mercado, deben ser considerados los requerimientos de espacio físico y el esquema de funciones conexas, la capacitación, reportes, relaciones y responsabilidades del personal son factores para lograr un éxito real en el escalamiento de un producto.

Durante el escalamiento los esfuerzos que realice el personal de la planta piloto, producción y de controles en proceso, serán evaluados, validados y finalmente reportados, además de llevar registros e informes apoyados en las buenas prácticas de manufactura, esto con la intención de proveer un desarrollo histórico de la formulación, proceso y tren de equipos de producción utilizados así como de las especificaciones del producto.

Todos los aspectos críticos del proceso deben identificarse en la fase piloto, esto para que el escalamiento pueda ser controlado adecuadamente y así garantizar el proceso del producto en cada nivel del escalamiento y verificar que mantenga los atributos específicos con los que se desarrollo originalmente.

El escalamiento de un proceso de manufactura es referido como un proceso con mayores dimensiones, este proceso de transferencia involucra la transformación de un proceso a escala pequeña que se lleva a cabo en laboratorio o en planta piloto al proceso a gran escala que ocurre en la planta de producción.

El propósito definitivo de una transferencia de proceso es fabricar o procesar un producto a grandes cantidades comerciales, por este medio se asegura la fabricación en serie, el flujo de efectivo y las ganancias. También se enfatiza que el desarrollo y diseño apropiado del escalamiento en los procesos reduce el tiempo para comercializar y distribuir un producto.

Desafortunadamente, el escalamiento de un proceso desde el escritorio, el laboratorio o la planta piloto no es una simple extrapolación, particularmente para sistemas dispersos.

Actualmente pocas guías están disponibles para el formulador dentro de la literatura farmacéutica. Hasta ahora no hay un escalamiento logarítmico que permita predecir rigurosamente el comportamiento de un proceso a gran escala con base en un proceso a escala pequeña o piloto, esto es debido a la complejidad del proceso de fabricación que involucra uno o más de un tipo de operaciones unitarias (Pesado, mezclado, molienda, etc.). El éxito que se tiene con una operación unitaria no puede definir la funcionalidad de la fabricación de un proceso.

Cada operación unitaria puede ser escalada según una relación específica, pero los componentes de los procesos de manufactura quizás no. Puede ser que la relación del escalamiento sea diferente de una operación unitaria a otra.

Algunos problemas inesperados en los procesos de escalamiento, procesos piloto o planta de producción pueden deberse a la capacidad de los sistemas para la dispersión u homogeneización.

La operación de escalamiento puede definirse de la siguiente manera:

$$\text{Relación de escalamiento} = \frac{\% \text{ de escalamiento industrial}}{\% \text{ de escalamiento piloto}} \quad (1)$$

La relación del escalamiento en un sistema disperso varía desde 10 a 100 % en pruebas de laboratorio, planta piloto o la transferencia de proceso y de 10 a 200 % para escalamientos de planta piloto a planta de producción comercial.

El concepto de escalamiento ha tomado un aspecto regulatorio importante en años recientes con la emisión de la guía 22-90 elaborada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), oficina de drogas genéricas en Septiembre de 1990 y el establecimiento de escalamientos y aprobación (SUPAC).

En Mayo de 1993 la Asociación Americana de Farmacia, la Administración de Drogas y Alimentos y la Farmacopea de los Estados Unidos organizaron un curso sobre el escalamiento de sistemas dispersos de líquidos y semisólidos.

El atributo primordial de un producto terminado durante un escalamiento industrial de un sistema disperso, si se fabrica en un equipo idéntico, similar o diferente es el grado de igualdad que debe tener contra un producto similar o de lotes previos al escalamiento.

El consenso del comité de trabajo estableció cuatro criterios a usar para evaluar la igualdad en los procesos escalados industrialmente:

- **Adherencia a control de materiales en bruto y a las especificaciones**
- **Adherencia a controles en proceso**
- **Adherencia a especificaciones de productos terminados**
- **Adherencia a estudios de bioequivalencia de lotes previos.**

2.1 SISTEMAS DISPERSOS: (ref 11, 15, 16)

OPERACIONES UNITARIAS Y VARIABLES DE PROCESOS DESDE UNA PERSPECTIVA DE ESCALAMIENTO

La complejidad de los sistemas dispersos y su fabricación son difíciles al principio, con pocas excepciones los sistemas dispersos son termodinámicamente inestables. Más adelante veremos que los sistemas dispersos son sistemas multifases, en los que juegan un papel crucial los fenómenos interfaciales.

El proceso de dispersión casi siempre involucra a las operaciones unitarias en las que las áreas de contacto entre las fases y la heterogeneidad de las interfases son cruciales.

En el curso del escalamiento, las suspensiones pueden ser más difíciles de trabajar que las emulsiones debido a las propiedades del estado sólido, el más complejo de los estados de la materia.

Finalmente las condiciones de flujo y viscosidad encontradas durante el curso del proceso de un sistema disperso puede variar por diferentes ordenes de magnitud, depende de la escala de revisión, es decir si se examina el flujo sobre un escalamiento macroscópico (volumen) o un escalamiento microscópico. (molecular).

2.2 MEZCLADO

La operación unitaria de mezclado es fundamental en la fabricación de sistemas dispersos. La ciencia de mezclar ha sido explorada desde los años 40. Algunos investigadores han referido con percepción errónea que el mezclado es una tecnología madura. Indiscutiblemente, mecánica y cuantitativamente las descripciones del proceso de mezclado son hasta el día de hoy incompletas.

Las simulaciones de mezclado en computadora frecuentemente introducen artefactos, es decir efectos que no son reflejados en los verdaderos estados de mezclado. La gran cantidad de resultados computarizados se han descrito como animaciones de flujos. Sin embargo, los datos que arrojan son lo bastante fundamentados como para poder realizar algunos pronósticos razonables.

Los términos mezclado y agitación son frecuentemente utilizados, de manera incorrecta, como sinónimos.

Los términos no deben ser confundidos:

Mezclado o mezclar se refiere a la distribución al azar de dos o más fases inicialmente separadas una con otra, mientras que la agitación se refiere solamente al movimiento inducido de un material en una cierta clase de recipiente o envase.

La agitación no necesariamente da lugar a un intermedio de dos o más componentes separados de un sistema que forme un producto uniforme.

Algunos autores reservan el término de mezclado para los intermedios de fases miscibles y mezcla para materiales que puedan ser miscibles o no miscibles.

La diversidad de dispositivos dinámicos de mezclado es grande, la dinámica, el movimiento y las fases de los componentes pueden ser realizados por impulsores de la forma de los propulsores, de turbinas, de paletas, de cintas helicoidales, de tornillos, etc.

Además, se puede variar el número de impulsores, el número de laminas por impulsor, así como la ubicación del impulsor de tal forma que afecte el funcionamiento del mezclador a un grado apreciable.

Además, mientras la configuración de los dispersores de rotor/ estator puedan ser utilizados para efectuar el mezclado en lugar de los impulsores para efectuar el mezclado, esta operación también se puede llevar a cabo utilizando mezcladores de Jet, o mezcladores estáticos.

La variedad tan grande de equipos de mezclado que existen pareciera ser una opción o dar la probabilidad de realizar un escalamiento industrial que pareciera difícil de realizar.

No obstante, debido a la diversidad de equipos de mezclado, las evaluaciones de índice o el grado de mezclado y la de los regímenes de flujo (el término régimen de flujo es usado para caracterizar las condiciones hidráulicas, volumen, velocidad y dirección de flujo) que permitan encontrar una base común para la comparación.

En sistemas de viscosidades bajas, el mezclado de líquidos miscibles es alcanzado a través del transporte del material puro, vía corrientes de flujo, a una zona de mezclado (región de alto movimiento o de mezclado intensivo). En otras palabras, el transporte de masa durante el mezclado depende del flujo aerodinámico o laminar, de la participación de las trayectorias bien definidas, y del flujo turbulento que involucra innumerables clasificaciones de remolinos.

En la mayoría de los mezclados las turbulencias altas ocurren en la región del impulsor, trasladando el fluido a otra parte que sirve sobre todo para trasladar el líquido fresco a esta región.

Así, la caracterización de los procesos de mezclado se basa a menudo en los regímenes de flujo encontrados en equipos de mezclado.

La investigación clásica de Reynolds que habla sobre flujos en tuberías, demostró que el flujo cambia de laminar a irregular o turbulento, una vez que el valor crítico de un cociente de variables se ha excedido en este cociente.

$$N_{Re} = L v \dot{\theta} / \nu \quad (2)$$

Donde δ = densidad, v = velocidad, L = características de longitud, n = viscosidad newtoniana, N_{re} = representa la relación de las fuerzas de inercia, de las fuerzas de viscosidad en un flujo.

Valores altos de N_{re} corresponden a flujos dominados por el movimiento, mientras que valores bajos de N_{re} corresponden a flujos dominados por la viscosidad, así la transición de flujo laminar a flujo turbulento es regida por la densidad y viscosidad del fluido, este promedio de velocidades y las dimensiones de la región en las cuales ocurre el flujo (diámetro de la tubería o el conducto, diámetro de la partícula).

Para una pipeta circular recta, el flujo laminar ocurre cuando $N_{re} < 2,100$, el flujo turbulento es evidente cuando $N_{re} > 4,000$. Para $2,100 < N_{re} < 4,000$, el flujo pasa de la región laminar a la región turbulenta.

Otros factores, por ejemplo la aspereza de la superficie, forma y el área representativa de la región afectada, tienen un efecto muy importante sobre el valor crítico de N_{re} . Así, que para la sedimentación de partículas el valor crítico de N_{re} es 1; para algunos procesos de mezclas mecánicas el N_{re} es 10- 20.

La errática e impredecible naturaleza de los remolinos de flujo turbulento son influenciadas en parte por el tamaño de distribución de los remolinos, cuando son dependientes del tamaño del aparato y la cantidad de energía introducida dentro del sistema. Estos factores indirectamente son tratados por el número de Reynolds.

En fluidos con flujo turbulento, los remolinos se mueven rápidamente con un apreciable componente de velocidad en dirección perpendicular al punto de referencia, en la superficie mas allá de la cual el líquido es mas fluido.

Porque el movimiento rápido del molino, transfiere la masa a la región turbulenta que es mucho más rápida que la que resulta de la difusión molecular en la región laminar, con los resultados que existen de los gradientes de concentración en la región turbulenta estos gradientes se pueden disminuir en la región laminar. Así, la mezcla es mucho más eficiente bajo condiciones de flujo turbulento. No obstante, los técnicos deben considerar un aspecto de potencial compromiso de los flujos turbulentos, incrementando la formación de un vortex y la incorporación constante de aire y el cambio correspondiente en la distribución del tamaño de partícula de la fase dispersa.

Aunque las operaciones de mezclado de flujo continuo son usadas en un grado limitado en la industria farmacéutica, los procesos de sistemas dispersos involucran muy a menudo lotes procesados en un tanque o recipiente pequeño. Así, el tratamiento general de mezclado sigue con importancia el siguiente punto, que es el de mezclado el cual es realizado primeramente por el uso de mezcladores mecánicos dinámicos con impulsores, aunque los mezcladores jet y dispositivos de mezclado estáticos se han utilizado en los procesos de industrias químicas, a ultimas fechas se han ganado defensores dentro de las industrias farmacéuticas y cosméticas.

Los mezcladores comparten una funcionalidad común con las bombas, la energía impartida por el mezclador vía el impulsor, con este sistema se relaciona un efecto de bombeo y es caracterizado en términos de corte y el flujo producido

$$P < Q \delta H \quad \text{ó} \quad H < P/Q \delta \quad (3)$$

Donde P = Energía impartida por el impulsor, Q = % de flujo (capacidad de bombeo) del material a través del dispositivo de mezclado δ = densidad del material, H = velocidad del cabezal o esquileo. Así, para obtener P se realiza una relación entre esquileo y volumen o rendimiento del proceso.

La entrada de energía en la agitación mecánica es calculada usando el número de energía N_p .

$$N_p = P g_c / \rho N^3 D^5 \quad (4)$$

Donde g_c = factor de fuerza de conversión ($g_c = \text{Kg} \cdot \text{m} \cdot \text{S}^{-2} / \text{Newton} = \text{g} \cdot \text{cm} \cdot \text{S}^{-2} / \text{dina}$)
 N = velocidad de rotación del impulsor (S^{-2}), y D = diámetro del impulsor.

Para obtener con impulsor/ mezclado la configuración del tanque, uno puede definir una relación específica entre el número de Reynolds (Eq. 2) y el número de energía (Eq. 4) en el cual 3 zonas (correspondientes a los límites laminar, transcisional y turbulento) son generalmente bien definidas.

Tatterson observó que para la agitación mecánica en un flujo laminar, las correlaciones de la energía laminar se reducen a $N_p N_{re} = B$, donde B es una función compleja de la geometría del sistema y que esta es equivalente a $P \ll \rho N^2 D^3$ " sí las correlaciones de la energía no se reducen de esta forma por mezclas laminares después no podrán ser utilizadas.

Las correlaciones de flujos turbulentas son mucho más simples: Para sistemas que utilizan baffles $N_p = B$, esta es equivalente $P \ll \rho N^3 D^3$. Basados en esta función, cambios leves en D pueden resultar en substanciales cambios en la energía.

Valiosas ideas dentro de la operación de mezclado pueden ser obtenidas de una consideración del comportamiento del sistema como una función del numero de Reynolds N_{re} . Esto se muestra esquemáticamente en la **figura 1** en la cual varios parámetros adimensionales (velocidad adimensional, v/ND ; número de bombeo, Q/ND ; número de poder, $N_p = (P g_c)/(\rho N^3 D^5)$; y tiempo de mezclado adimensional, $t_m N$) son representados como una función log-log de N_{re} . A pesar de que la densidad, viscosidad, diámetro del recipiente de mezclado y la velocidad rotacional de las propelas son comúnmente contempladas como variables independientes por los formuladores, su interdependencia, cuando son incorporadas en el numero de Reynolds adimensional, es evidente. Así, las relaciones esquemáticas incorporadas en la **figura 1** no son sorprendentes.

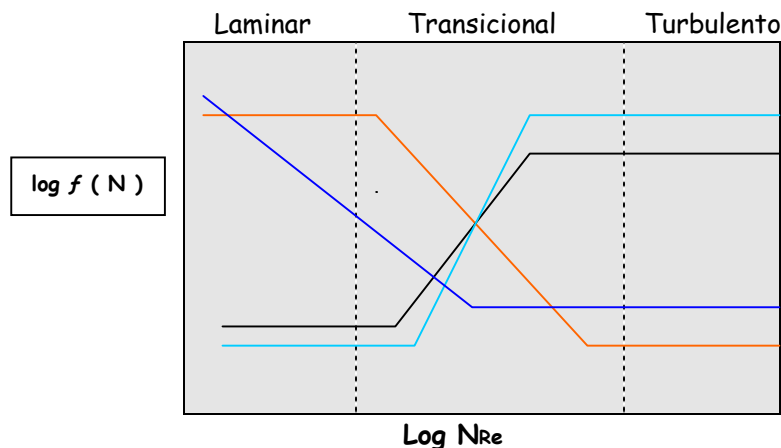


Fig.1 REGIMEN DE FLUJO

El tiempo de mezclado es el tiempo requerido para producir una mezcla de calidad predeterminada; el rango de mezclado es el rango al cual el mezclado se aproxima al estado final. Para una formulación dada y configuración de equipo, el tiempo de mezclado t_m depende de las propiedades del material y las variables de operación. Para sistemas similares geoméricamente, si las dimensiones geométricas del sistema son transformadas a porcentajes, el tiempo de mezclado puede ser expresado en términos de un número dimensional, el tiempo de mezclado \varnothing_m o $t_m N$

$$t_m N = \varnothing_m = f(N_{Re}, N_{Fr}) \Rightarrow f(N_{Re}) \quad (5)$$

El número de Froude, $N_{Fr} = v / Lg$, es similar a N_{Re} ; es una medida del esfuerzo inercial a la fuerza gravitacional por unidad de área actuando en el fluido. Su inclusión en la eq.5 esta justificada cuando se encuentran diferencias en las densidades; en la ausencia de diferencias significativas en la densidad, el término de Froude puede ser rechazado. El tiempo de mezclado adimensional es independiente del número de Reynolds para ambos flujos, el laminar y el turbulento, como es indicado por Plateus en la figura 1. Sin embargo, ya que existen datos conflictivos en la literatura con respecto a la sensibilidad de las propiedades reológicas de la formulación y geometría del equipo, la eq. 5 debe ser observada como una simplificación de la operación de mezclado. Se debe practicar con considerable cuidado al aplicar la relación general a situaciones específicas.

Se han reportado correlaciones específicas para mezclado mecánico turbulento en términos de la siguiente relación de tiempo de mezclado adimensional:

$$\varnothing_m = t_m N = K (T/D)^a \quad (6)$$

Donde K y a son constantes; T = diámetro del tanque; N = velocidad rotacional de las hélices; y D = diámetro de las hélices. Bajo condiciones de flujo laminar, la ecuación 6 se reduce a

$$\emptyset_m = H_0 \quad (7)$$

Donde H_0 se refiere al número de mezclado o número de homogeneización. En el régimen de flujo de transición

$$H_0 = C (NRe)^a \quad (8)$$

Donde C y a = constantes con a variando entre 0 y -1.

Los patrones de flujo en recipientes agitados pueden ser caracterizados como radiales, axiales o tangenciales relativos a la hélice, pero son mejor definidos por la dirección y magnitud de los vectores de velocidad a través del sistema, particularmente en un régimen de flujo de transición: mientras que la velocidad adimensional v^* o v/ND es esencialmente constante en las zonas de flujo laminar y turbulento, es altamente dependiente de NRe en la zona de flujo de transición (**figura 1**).

La iniciación de patrones de flujo circular o tangencial, con movimientos radiales o axiales mínimos, está asociada con la formación de vortex, mezclado mínimo y en algunos sistemas multifases, la separación y clasificación de partículas. Los vórtices pueden ser eliminados o minimizados todos juntos redirigiendo el flujo en el sistema a través de deflectores o colocando la hélice de manera que su entrada al tanque de mezclado no sea en el centro. Para una formulación dada, los tanques grandes son más aptos para exhibir formación de vortex que los tanques pequeños. Así, los tanques de producción a gran escala requerirán deflectores aunque los tanques pequeños no los tengan.

Los procesos de mezclado involucrados en la elaboración de sistemas dispersos, sean suspensiones o emulsiones, son más problemáticos que los utilizados en el licuado de líquidos mezclables de baja viscosidad debido al carácter multifásico de los sistemas y a las desviaciones del comportamiento del flujo newtoniano. Es común que los flujos laminar y turbulento ocurran simultáneamente en diferentes regiones del sistema. En algunas regiones, el régimen de flujo puede estar en transición. Las implicaciones de las variaciones del régimen de flujo para escalamiento son considerables. Sin embargo, debe ser considerado que el proceso de mezclado sólo está terminado cuando el movimiento browniano sucede a una extensión suficiente y esta alcanza la uniformidad en una escala molecular.

2.3 MATERIALES VISCOSOS Y NO NEWTONIANOS (ref 11, 15, 16)

El mezclado en materiales de alta viscosidad es relativamente lento e ineficiente. En general, es más común que suceda un flujo laminar que un turbulento y, como resultado, las fuerzas inerciales impartidas al sistema durante el proceso de mezclado tienden a disiparse muy rápido.

La formación de remolinos y la difusión están prácticamente ausentes. Así, un mezclado efectivo necesita un flujo convectivo sustancial, el cual es comúnmente alcanzado con gradientes en la zona de mezclado. Elementos fluidos en esta zona, sujetos al esquilado (corte) y alargamiento, llevan a la deformación y estiramiento que resultan en reducción de tamaño de los elementos fluidos y un incremento en su área de contacto. El repetitivo corte y plegamiento de los elementos del fluido también dan como resultado disminución de inhomogeneidad y mezclado incrementado. El papel de la difusión de moléculas en la reducción de las inhomogeneidades en sistemas de alta viscosidad tiene poca importancia hasta que estos elementos fluidos se han hecho pequeños y sus áreas interfaciales se han alargado. En sistemas altamente viscosos, el movimiento rotatorio es más que compensado por el corte viscoso, así los deflectores son generalmente menos necesarios.

El equipo de mezclado para materiales altamente viscosos incluye impulsores y configuraciones especializadas. Los impulsores de tipo hélice no son muy efectivos en sistemas viscosos. En su lugar, turbinas, palas, anclas, listones helicoidales, y tornillos son empleados sucesivamente al irse incrementando la viscosidad del sistema. Impulsores múltiples o impulsores especializados son necesarios junto con el mantenimiento de separaciones estrechas u orificios entre las paletas de los impulsores y las paredes del tanque (cámara de mezclado) para obtener la eficiencia de mezclado óptima.

Sin embargo, las perforaciones estrechas tienen sus propios problemas. Estudios acerca de la entrada de energía a los impulsores de ancla utilizados para agitar fluidos newtonianos y corte delgado mostraron que las separaciones entre las paletas de los impulsores y las paredes del recipiente era el factor geométrico más importante N_p a constante N_{Re} era proporcional al cuarto poder de la separación dividido entre el diámetro del tanque. Más aun, a pesar de que el mezclado es promovido por estos impulsores especializados en la cercanía de las paredes del recipiente de mezclado, se encuentra estancado en regiones adyacentes al eje del impulsor.

Finalmente, pueden surgir complicaciones debido a la formación de una capa fluida delgada libre de partículas adyacente a las paredes del tanque o recipiente que tienen una viscosidad menor que el material grueso y permite que ocurra un escurrimiento, a menos que el tanque se modifique para proveerlo con un rasador de pared.

Reológicamente, el flujo de muchos materiales newtonianos puede ser caracterizado por una función de ley de poder independiente del tiempo (algunas veces referida como la ecuación De Oswald - de - Waele)

$$\tau = K\gamma^a \quad \text{ó} \quad \log \tau = K' + a (\log \gamma) \quad (9)$$

Donde τ = esfuerzo de esquilado (corte); γ = rango de esquilado; K' = K constante de proporcionalidad transformada logarítmicamente con dimensiones que dependen de a , el así llamado índice de comportamiento de flujo. Para materiales pseudoplásticos o de corte delgado, $a < 1$; para materiales dilatantes o de corte grueso, $a > 1$; para fluidos newtonianos, $a = 1$. Para un fluido de ley de poder, la viscosidad aparente promedio, puede ser relacionada al promedio del rango de corte por la siguiente ecuación:

$$n_{avg} = K' (dv/dy)_{avg}^{n'-1} \quad (10)$$

Basados en esta relación, un número de Reynolds puede ser derivado y estimado para fluidos no newtonianos de

$$\{ N_{Re} = Lv\dot{\gamma} / n \} \Rightarrow \{ N_{Re,non-N} = Nd_i^2 \dot{\gamma} / K' (dv/dy)_{avg}^{n'-1} \} \quad (11)$$

Las dispersiones que se comportan reológicamente como plásticos Bingham, requieren de un mínimo esfuerzo de corte (el rendimiento) para que ocurra el flujo. Variaciones de esfuerzos de corte en un sistema pueden dar como resultado diferencias locales donde el punto de esfuerzo de campo no es excedido. Como resultado, el flujo puede ser impedido o estar ausente en algunas regiones comparadas con otras, resultando formación de canales o cavidades y pérdida de la eficiencia de mezclado. Sólo si el valor de campo es excedido, el sistema fluirá y el mezclado será relativamente impedido. Los impulsores de listones helicoidales y los impulsores de tornillo son más recomendables para el mezclado de fluidos Bingham, en contraste a las hélices convencionales o impulsores de turbina, dada su distribución mas uniforme de la entrada de energía. Desde un punto practico, monitorear la entrada de poder a las unidades de mezclado podría facilitar el control del proceso y ayudar a identificar comportamientos problemáticos. Etchells Analizó el funcionamiento de configuraciones en mezcladores industriales para plásticos Bingham. Sus estudios indicaron que el camino para el escalamiento lógico del laboratorio o planta piloto a producción para equipo geométricamente similar, incluye el mantenimiento de la velocidad constante de la hélice, la cual es proporcional a N:D, el producto de la velocidad rotacional del impulsor N y el diámetro del impulsor D.

Los impulsores de paleta y ancla, utilizados ventajosamente para la mezcla de fluidos viscosos y no newtonianos, inducen patrones de flujo complejos en los tanques de mezclado: ambos, flujos primario y secundario pueden ser evidentes. El flujo primario o la circulación resultan del movimiento rotacional directo de la paleta del impulsor en el fluido; el flujo secundario es normal a los planos horizontales cerca del eje del impulsor y es responsable del intercambio de material entre diferentes niveles del tanque. En este contexto, los sistemas viscoelásticos rotatorios, con sus fuerzas normales, establece patrones de flujo secundario estables mas fácilmente que los sistemas newtonianos. De hecho, la presencia de esfuerzos normales en fluidos viscoelásticos sujetos a altos rangos de corte, pueden ser sustancialmente mayores que los esfuerzos de corte, como Metzner lo demuestra.

Estas observaciones, sobre otras, llevaron a Fredrickson a observar que la ausencia de efectos de esfuerzos normales puede llevar a errores mayores en cálculos teóricos para el flujo en geometrías complejas. Sin embargo, el efecto de estos flujos secundarios en la eficiencia del mezclado, particularmente en sistemas viscoelásticos, es erróneo. Por otra parte, la velocidad vertical cerca del impulsor de paleta en un sistema newtoniano puede ser 2-5 % de la velocidad horizontal, mientras que, en un sistema no newtoniano, la velocidad puede ser 20-40 % de la horizontal. Así, la circulación total se puede mejorar considerablemente. Por otro lado, los relativamente pequeños vórtices toroidales estables que tienden a formarse en sistemas viscoelásticos, puede dar como resultado un mezclado incompleto.

Smith menciona la colocación asimétrica de paletas deflectoras pequeñas en un brazo de ancla estándar como medio para alcanzar un mejoramiento sustancial en la eficiencia del mezclado de fluidos viscoelásticos sin requerir de alternativas caras como anclas de paletas impulsoras o listones helicoidales.

La separación de la pared lateral, mostrada por Cheng, resultó ser un factor significativo en el desarrollo de los mezcladores de listón helicoidal, no sólo para fluidos viscosos y viscoelásticos sino también para sistemas newtonianos. Sin embargo, la separación del fondo, el espacio entre la base del impulsor y el fondo del tanque, tuvo un efecto relativamente insignificante en el consumo de energía y en el rango de corte efectivo en fluidos no elásticos. Así la eficiencia de mezclado en fluidos no viscoelásticos no sería afectada por variaciones en la separación del fondo. Para fluidos viscoelásticos, por otro lado, los efectos de separación del fondo fueron insignificantes sólo a velocidades rotacionales bajas (<60 rpm); aumentos de consumo de energía fueron evidentes a velocidades rotacionales altas.

2.4 REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA (ref 11, 15, 17)

Los sistemas de dispersión comúnmente requieren de reducción de partícula, así sea una parte integral del proceso del producto, como en el proceso de emulsificación líquido líquido o un requerimiento adicional en una suspensión de partículas sólidas. Cabe mencionar que las partículas sólidas suspendidas en líquidos tienden a aglomerarse. A pesar de que la molienda de tales suspensiones tiende a deshacer estos aglomerados y producir una suspensión homogénea, generalmente no afecta el tamaño de las partículas de unidad que constituyen el aglomerado.

En el caso de emulsiones, la dispersión de un líquido con goteo en otro puede ser expresada en términos del número adimensional Weber N_{we} .

$$N_{we} = \rho v^2 d_o / \sigma \quad (12)$$

Donde ρ = densidad de una gota, v = velocidad relativa del goteo moviéndose; d_o = diámetro de la gota; y σ = tensión interfacial. El número de Weber representa el cociente de la fuerza de conducción causando interrupción parcial a la resistencia debido a la tensión interfacial. Números de Weber incrementados son asociados con una mayor tendencia a que ocurra la deformación de la gota a un corte más alto, con mayor mezclado intensivo. Esto puede ser representado por

$$N_{we} = D_i^3 N^2 \rho_{cont} / \sigma \quad (13)$$

Donde D = diámetro del impulsor, N = velocidad rotacional del impulsor; y ρ_{cont} = densidad de la fase continua. Para un sistema dado, la reducción del tamaño de la gota empieza arriba de un número de Weber crítico específico; arriba del N_{we} crítico, el tamaño de goteo promedio varía $N D$, o, como una aproximación, con él recíproco de la velocidad del impulsor. Además, una mejor dispersión es alcanzada, para la misma entrada de energía, con un pequeño impulsor girando a una velocidad alta.

Así como el tamaño de partícula de una fase dispersa disminuye, existe un aumento correspondiente en el número de partículas y un aumento importante en las interacciones interparticuladas e interfaciales. Así, en general, la viscosidad de una dispersión es mayor que aquella de una dispersión media.

Esto es comúnmente caracterizado de acuerdo con la ecuación clásica de Einstein para la viscosidad de una dispersión

$$N = n_0 (1 + 2.5 \phi) \quad (14)$$

Donde n = viscosidad de la dispersión, n_0 = viscosidad de la fase continua; y ϕ = fracción de volumen de la fase particular. El comportamiento reológico de dispersiones concentradas puede ser demostrablemente no newtoniano (pseudoplástico, plástico o viscoelástico) y su dependencia de ϕ más marcada debido a la deformación de la fase dispersa y/o a la interacción interparticulada.

La reducción del tamaño de partícula de sólidos o pulverización, es considerablemente diferente a la de la ruptura de un líquido por dispersión como pequeñas gotas en otro. La pulverización es generalmente alcanzada por uno de cuatro mecanismos: 1) compresión, 2) impacto, 3) agotamiento o 4) cortado o esquilado. El equipo para la reducción de partícula o molienda incluye molinos (los cuales son operados por compresión) trituradores (los cuales principalmente por impacto y agotamiento, aunque puede involucrar alguna compresión, molino de martillo, molino de bolas) coladeras ultrafinas (operadas principalmente por agotamiento, molinos de fluidos de energía) y cortadores de cuchilla.

Por consiguiente, un buen entendimiento de las operaciones de molienda requiere un entendimiento de mecánicas de fractura, fuerzas aglomerativas (seca y húmeda) involucradas en la adhesión y cohesión de las partículas, y el flujo de partículas y polvos gruesos.

Como Austin lo menciona, la formulación de una teoría general de la operación unitaria de reducción de tamaño es virtualmente imposible dada la multiplicidad de tipos de molinos y mecanismos para la reducción de partículas. La predicción de cualquier proceso de pulverización es más perjudicial dadas las variaciones en los sólidos en características de superficie y reactivada, interacciones moleculares, cristalinidad, etc. Sin embargo, algunas concordancias pueden ser eliminadas. Primero, el rango de reducción de tamaño de partícula depende de la fuerza de partícula y del tamaño de partícula. Segundo, el tiempo de residencia de partículas en el molino es un determinante crítico de la eficiencia del molino.

Así, un molino dado puede operar de modo de paso simple o múltiple y esto puede ser un factor limitante al considerar la caracterización de la eficacia de pulverización. Tercero, la energía requerida para alcanzar un grado de pulverización dado es una función inversa del tamaño inicial de partícula. Esto es debido a 1) el aumento de ineficiencia de la aplicación de esfuerzo de corte a cada partícula de un conjunto de partículas así como disminuye el tamaño de partícula; y 2) la disminución de incidencia de partículas defectuosas que permiten fractura a bajo esfuerzo.

Si las partículas del mismo tamaño son sujetas a un paso a través de un aparato de molienda, la distribución de tamaño de partícula de los fragmentos resultantes puede ser representada en una forma acumulativa. Pasos subsecuentes del material pulverizado a través del aparato de molienda normalmente da como resultado una distribución de frecuencia sobrepuesta cuando los tamaños de partícula son normalizados.

El tiempo de residencia del material procesado por un molino esta dado por

$$t = M/F \quad (15)$$

Donde **M** = masa del polvo en el molino; y **F** = rango de flujo de masa a través del molino. Los resultados de procesos para molinos de retención pueden ser descritos en términos de distribución de tiempo de residencia, definido por la fracción de peso de la carga inicial al tiempo $t = 0$, el cual deja entre $(t + dt)$. Si la operación de molienda es escalable, las distribuciones del tamaño de partícula producidas por un molino grande y uno pequeño del mismo tipo serán comparables y solamente diferirían en la escala de tiempo de operación. El prospecto para escalamiento puede ser mas realizado cuando la fracción de peso restante en un rango mayor es una función lineal logarítmica del tiempo de molienda total.

Un estimado de la eficacia de una operación de trituración o agotamiento es la eficiencia de trituración, descrita como el cociente de la energía de superficie creada por la trituración o agotamiento a la energía absorbida por el sólido

$$E_c = \text{Sigma}_s (A_{wp} - A_{wf})/W_n \quad (16)$$

Donde **Sigma** _s = superficie especifica o superficie por unidad de área; **A_{wp}** y **A_{wf}** = áreas por unidad de masa de productos particulados y partículas alimentadas, por ejemplo antes y después de la molienda, respectivamente y **w** = energía absorbida por el sólido, por unidad de masa. La energía absorbida por el sólido, por unidad de masa, es menor que la energía **W** provista al molino, por unidad de masa. Sin embargo, de la energía total almacenada en un sólido, sólo una fracción pequeña es convertida en energía de superficie a tiempo de fractura. Así como la mayoría de la energía es convertida en calor, los valores de eficiencia de trituración tienden a ser bajos.

La ley de Rittinger es una de las relaciones teóricas que han sido propuestas para caracterizar el proceso de molienda.

$$P/m = K_R (1/D_p - 1/D_f) \quad (17)$$

la cual establece que el trabajo requerido en la trituración un sólido es proporcional a la nueva superficie creada y la ley de Kick

$$P/m = K_k \ln D_f / D_p \quad (18)$$

La cual establece que el trabajo requerido para triturar o moler una masa dada de material es constante para el mismo radio de reducción de tamaño de partícula.

Las ecuaciones (17) y (18) D_p y D_f representan los tamaños de partícula promedio inicial y final. P es la energía (en kilowatts); m = es el rango al cual los sólidos son alimentados al molino (en tons/hr.) y K_R y K_K son constantes para la ecuación de Rittinger y Kick respectivamente.

La ley de Bond de reducción de tamaño de partícula provee un estimado de energía requerido mas razonable para la trituración o molienda de un sólido:

$$P/m = K_B / D_p \quad (19)$$

Donde K_B = una constante que es dependiente del molino y de los sólidos; y D_p = tamaño de partícula producidos por el molino. Esta ecuación empírica esta basada en la hipótesis de Bond de que el trabajo requerido para reducir sólidos particulados muy grandes a un tamaño más pequeño es proporcional a la raíz cuadrada de la superficie, al porcentaje de volumen del producto particulado resultante. El índice de trabajo de Bond W_i es un estimado de la cantidad de energía requerida, en kilowatts horas por tonelada de alimentación, para reducir partículas muy grandes (80% de la cual pasa una malla de medida de D_f mm) a un tamaño tal que el 80% pase a través de una malla de tamaño D_p mm

$$W_i = K_B / D_p \quad (20)$$

Combinando el índice de trabajo de Bond (eq. 20) con la ley de Bond (eq.19) da como resultado

$$P/m = W_i * D_p \left(1/ D_p - 1/ D_f \right) \quad (21)$$

La cual permite que se estimen los requerimientos de energía para una operación de molienda en la cual los sólidos son reducidos del tamaño D_f a D_p .

A pesar de que las relaciones en las ecuaciones (17-21) son de algún uso limitado en el escalamiento de operaciones de molienda, su porcentaje de predicción está limitado por la complejidad inherente de las operaciones de reducción de partícula.

Virtualmente todas las operaciones de molienda retentivas o de paso múltiple, se convierten menos eficientes cuando la molienda procede, ya que el rango de pulverización específico es menor para partículas pequeñas que para grandes. Algunas complicaciones adicionales en la molienda surgen al formarse finos en la cama de polvo: 1) el rango de fractura de todos los tamaños de partículas disminuye, el resultado, aparentemente da un efecto de amortiguación por los finos que minimizan el esfuerzo y la fractura; y 2) las cinéticas de fractura se convierten en no lineales. Otros factores, tales como el recubrimiento de las superficies de los equipos por polvos finos, también afectan la eficiencia de la operación de molienda.

Sin embargo, los análisis matemáticos de las operaciones de molienda, particularmente para molinos de bolas, de rodillos y de fluido de energía, han tenido un éxito moderado.

Hasta el día de hoy continúa existiendo una necesidad pronunciada para una comprensión mas completa de características micrométricas, la naturaleza intrínseca de la operación de molienda por si misma, la influencia de finos en la operación de molienda, y los fenómenos que interfieren, incluyendo fenómenos de estructura del sólidos, fractura de partículas, flujo particulado, y las interacciones a ambas escalas microscópicas y microscópicas.

2.5 TRANSFERENCIA DE MATERIAL (ref 11,15,17)

Una problemática potencial es la transferencia de los materiales de tanques de mezclado o tanques de recepción a equipos de proceso o a una línea final, ya sea por bombeo o por alimentación de gravedad. La inestabilidad (química o física) de un proceso a futuro (mezclado, cambios en la distribución de tamaño de partícula) puede ocurrir durante la transferencia de material (por vaciado o bombeo) de un contenedor a otro debido a cambios en el rango de transferencia, de corte o de esfuerzo de corte.

Mientras que los cambios relacionados con el escalamiento en los perfiles de velocidad de fluidos newtonianos y no newtonianos independientes del tiempo debido a cambios en el rango de flujo o en dimensiones del equipo o geometría pueden ser tomados en cuenta, la dependencia del tiempo debe ser reconocida para ser acomodada.

Los cambios en el tiempo de transferencia de material como consecuencia del escalamiento siempre son pasados por alto. Como Carstensen y Mehta lo analizaron, la mezcla de componentes en el laboratorio puede ser alcanzada casi inmediatamente con un vaciado y agitado rápido.

2.6 TRANSFERENCIA DE CALOR

A escala de laboratorio, la transferencia de calor ocurre relativamente rápido ya que el volumen del área de superficie es relativamente pequeña, el enfriamiento o calentamiento puede o no involucrar contenedores enchaquetados. Sin embargo, en una escala de planta piloto a producción, el volumen al porcentaje de área de superficie es relativamente grande. Consecuentemente, el calentamiento o enfriamiento de los componentes de la formulación o producto toma un tiempo finito durante el cual la temperatura del sistema $T^{\circ}C$ puede variar considerablemente. La inestabilidad inducida por la temperatura puede ser un problema substancial si la formulación es mantenida a temperaturas por debajo de las óptimas por un periodo prolongado de tiempo. Así, los contenedores enchaquetados o calentadores de inmersión o unidades de enfriamiento con tiempos de circulación rápida son una absoluta necesidad. Cartensen y Mehta dan un ejemplo de una tetera enchaquetada con una superficie calentada de A_{cm^2} , con vapor interno o agua caliente en la chaqueta mantenida a una temperatura de $T_0^{\circ}C$. El rango de transferencia de calor (dQ/dt) en este sistema es proporcional al área de superficie de la tetera y al gradiente de temperatura

$T_0 - T$, a un tiempo t

$$DQ/dt = C_p (dT/ dt) = kA (T_0 - T) \quad (22)$$



Donde C_p = capacidad de calor del contenedor enchaquetado y sus contenidos; y k = coeficiente de transferencia de calor. Si la temperatura inicial del contenedor es $T_1^\circ C$, la ecuación (22) se transforma:

$$T_o - T = (T_o - T_1) e^{-at} \quad (23)$$

Donde $a = kA/C_p$. El tiempo t requerido para alcanzar una temperatura específica T_2 puede ser calculada de la ec. (23) si a es conocida o estimada de curvas de temperatura - tiempo para productos similares bajo las mismas condiciones. Los estudios de escalamiento deben considerar el efecto de tiempos de proceso más largos a temperaturas por debajo de las óptimas en la estabilidad fisicoquímica o química de los componentes de la formulación y del producto. Una preocupación más para el escalamiento de sistemas dispersos es la mayor oportunidad en un sistema multifases por la no uniformidad en el transporte de material proveniente de las temperaturas no uniformes en el equipo de proceso.

2.7 COMO LOGRAR EL ESCALAMIENTO (ref 21,23,24)

Algunas pruebas de escalamiento que se realizan sin haber hecho estudios de escalamiento y utilizando equipo de producción, son algunas veces socorridas cuando se involucran sistemas de fase simple ya que el proceso es considerado muy predecible y directamente escalable. Por mucho, estas son suposiciones no realistas cuando se involucran dispersiones. Aun más, el gasto asociado con una prueba de escalamiento es substancial, el equipo de escala comercial es relativamente inflexible y costoso de operar. Los errores en el proceso de escalamiento completo involucran grandes cantidades de material. Además, como los sistemas dispersos son de interés, entonces el proceso de escala completa no es una opción.

Por otro lado, estudios de escalamiento incluyendo rendimientos relativamente bajos y pocos cambios en variables de proceso no son necesariamente una alternativa razonable para prueba de escala completa. Por ese hecho, los diseños experimentales emplean cambios mayores en el equipo de proceso y condiciones tampoco son aceptables. Estas pruebas alternativas son inherentemente inaceptables ya que consumen tiempo, una fuente irremplazable que debe ser utilizada a su máxima ventaja. Desarrollo de proceso apropiado, reduciendo costos y acelerando tiempos de conducción, juegan un papel importante en el desempeño de desarrollo de producto.

Basados en la clasificación esquemática desarrollada por Kline.

Procedimientos aceptables para el escalamiento de sistemas dispersos incluyen lo siguiente:

- Escalamiento modular (escalamiento limitado)
- Correlaciones de escalamiento conocidas (escalamiento limitado)
- Procedimiento fundamental (rendimientos de escalamiento altos)

El escalamiento modular involucra el escalamiento de componentes individuales u operaciones unitarias del proceso de manufactura. Las interacciones entre estas operaciones individuales constituyen un problema de escalamiento potencial, la inestabilidad para alcanzar igualdad cuando el proceso es conducido en una escala diferente. Cuando las propiedades físicas o fisicoquímicas de los componentes de la dispersión son conocidas, el escalamiento de algunas operaciones unitarias puede ser predecible.

Las correlaciones de escalamiento conocidas pueden permitir el escalamiento aun cuando la experiencia en laboratorio o planta piloto es mínima. El procedimiento fundamental para el proceso de escalamiento incluye un modelo matemático del proceso de manufactura y validación experimental del modelo a diferentes rendimientos de escalamiento.

En la medida en que el escalamiento de sistemas dispersos es preocupante, no han sido disponibles guías o modelos para escalamiento. No es sorprendente, entonces, que el método de ensayo y error sea el más utilizado por los técnicos formuladores. Como resultado, del ensayo y error y la experiencia practica juegan grandes papeles en la búsqueda exitosa del proceso de escalamiento.

2.8 PRINCIPIOS DE SIMILITUD (ref 11)

Independientemente del procedimiento tomado para un escalamiento, el escalamiento de operaciones unitarias y procesos de manufactura requiere una apreciación completa de los principios de similitud. **“La similitud de proceso es alcanzada entre dos procesos cuando ellos completan los mismos objetivos de proceso por los mismos mecanismos y producen el mismo producto a las especificaciones requeridas”.**

Johnstone y Thring mencionaron la importancia de cuatro tipos de similitud en la transferencia de un proceso efectivo:

- 1) Similitud geométrica;
- 2) Similitud mecánica (estática, cinemática, y dinámica)
- 3) Similitud térmica
- 4) Similitud química.

Cada una de estas similitudes presupone el logro de las otras. En realidad, aproximaciones de similitud son normalmente necesarias debido a las salidas de la idealidad. Cuando tales salidas de la idealidad no son insignificantes, una corrección de algún tipo tiene que ser aplicada cuando se escala hacia arriba o hacia abajo. Estos efectos de escala deben estar determinados antes de escalar una operación unitaria o de seguir un proceso de manufactura. Debe ser reconocido que el escalamiento de sistemas multifases, basados en la similitud, no es muy exitoso ya que solamente se puede controlar una variable al mismo tiempo. Sin embargo, se pueden obtener valiosas ideas mecánicas a través de los análisis de similitud.

2.9 SIMILITUD GEOMÉTRICA (ref 11)

Punto a punto la similitud de dos cuerpos requiere correspondencia tridimensional. Cada punto en el primer cuerpo es definido por valores coordinados específicos de x,y,z . El punto correspondiente en el segundo cuerpo es definida por valores coordinados x',y' y z' . La correspondencia es definida por la siguiente ecuación:

$$X' / X = Y' / Y = Z' / Z = L \quad (24)$$

Donde el porcentaje de escala lineal L es constante. Contrastando el volumen de un tanque de mezclado de escala de laboratorio V_1 con el de producción geoméricamente similar V_2 el porcentaje de volúmenes (V_1/V_2) es adimensional. Sin embargo, el contraste entre los dos tanques de mezclado necesita ser considerado en una escala lineal.

Si el porcentaje de escala no es el mismo a lo largo de cada eje, la relación entre los dos cuerpos es de una similitud geométrica distorsionada y las relaciones axiales son dadas por

$$X' / X = X \quad Y' / Y = Y \quad Z' / Z = Z \quad (25)$$

Así, las especificaciones de equipos pueden ser descritas en términos del porcenje de escalamiento L o en el caso de equipos con curvaturas, 2 o más porcentajes escalados (X,Y,Z ,). Los porcentajes de escalamiento facilitan la comparación y evaluación de diferentes tamaños o funcionalidad comparable de equipos en el escalamiento de un proceso.

2.10 SIMILITUD MECÁNICA (Ref 11)

La aplicación de fuerza a un sistema estacionario o móvil puede ser descrita en términos estáticos, cinemáticos, o dinámicos que definen la similitud mecánica de equipos de proceso y los sólidos o líquidos entre sus confines. La similitud estática relata la deformación bajo estrés constante de un cuerpo o estructura a otra; esto existe cuando la similitud geométrica es mantenida aun cuando ocurre la deformación elástica o plástica de componentes estructurales estresados. En contraste, la similitud cinemática abarca la dimensión adicional de tiempo, y la similitud dinámica involucra las fuerzas que aceleran o retardan masas en movimiento en sistemas dinámicos. La inclusión de tiempo como otra dimensión necesita la consideración de tiempos correspondientes t' y t , para los cuales el cociente de escala de tiempo t , es definido como $t=t'/t$, y esta es una constante.

Partículas correspondientes en sistemas dispersos son partículas similares geoméricamente que son centradas en puntos correspondientes y tiempos correspondientes. Si dos sistemas fluidos geoméricamente similares son cinéticamente similares, sus partículas correspondientes trazaran caminos geoméricamente similares en intervalos correspondientes de tiempo. Así, sus patrones de flujo son geoméricamente similares y los rangos de transferencia de calor o masa en los dos sistemas son relacionados entre sí.

Ingenieros farmacéuticos pueden preferir caracterizar velocidades correspondientes en sistemas dispersos, las cuales son las velocidades de partículas correspondientes a tiempos correspondientes.

$$V' / V = V = L/t \quad (26)$$

La similitud cinemática y geométrica en fluidos asegura capas de borde geoméricamente similares y sistemas de remolinos. Si fuerzas del mismo tipo actúan en partículas correspondientes a tiempos correspondientes, ellas son fuerzas térmicas correspondientes, y las condiciones para similaridad dinámica son dadas. Mientras que el escalamiento de consumo de energía por una operación unitaria o proceso de manufactura es una consecuencia directa de similitud dinámica, la transferencia de calor y masa funciones directas de similaridad cinemática son únicamente funciones indirectas de la similitud dinámica.

2.11 SIMILITUD TÉRMICA (ref 11)

El flujo de calor, ya sea por radiación, conducción, convección, o transferencia de materia, introducen temperatura como otra variable. Así, para los sistemas en movimiento, la similitud térmica requiere similitud cinemática. La similitud térmica esta descrita por:

$$H' r / H_r = H' c / H_c = H' v / H_v = H' f / H_f = H \quad (27)$$

Donde H_r , H_c , H_v y H_f = flujos de calor o cantidades de calor transferidas por segundo por radiación, convección, conducción, y transporte de masa, respectivamente; y H el cociente térmico, y es una constante.

2.12 SIMILITUD QUÍMICA (ref 11)

Este estado de similitud es concerniente con la variación en composición química de punto a punto como una función de tiempo. La similitud química, la existencia de gradientes de concentración comparable, es dependiente de ambas, la similitud térmica y cinemática.

2.13 INTERRELACIONES ENTRE ÁREA DE SUPERFICIE Y VOLUMEN SOBRE ESCALAMIENTO. (ref 16, 24)

Dejando a un lado los estados de similitud, el técnico de dispersión debe estar alerta de si un proceso es dependiente del volumen o del área. Así cuando la escala de proceso se incrementa, los efectos de volumen se vuelven más importantes mientras que los efectos de área se vuelven menos importantes.

Esto es ejemplificado por la dependencia de los volúmenes de tanques de mezclado y las áreas de superficie en los cocientes de escalamiento (basado en el diámetro de los tanques de mezclado) en la tabla 1 (adaptada por Tatterson). El área de superficie o cociente de volumen es mayor en la escala menor que en la escala mayor; los efectos de área de superficie son así mucho mas importantes en una escala pequeña que en una grande.

Al contrario, el volumen a cocientes de área de superficie es mucho mayor en la escala grande que en la escala pequeña: los efectos volumétricos son así, mucho mas importantes en la escala grande que en la pequeña.

Tabla 1. Dependencia de Área y volumen en radios de escalamiento*

Escala	Diámetro de Tanque (m)	Área (m ²)	Volumen (m ³)	Área/vol.	Vol./área
1	0.1	0.0393	0.000785	50	0.02
10	1	3.93	0.785	5	0.2
20	2	15.7	6.28	2.5	0.4
50	5	98.2	98.2	1	1

*suposiciones: el tanque es un cilindro circular derecho, la altura del lote = diámetro del tanque, los cálculos de área son la suma del área de la superficie convexa y la área del fondo del cilindro.

Así, los procesos dependientes del volumen son más difíciles de escalar que los dependientes del área de superficie. Por ejemplo, los procesos exotérmicos pueden generar mas calor del que puede ser tolerado por una formulación, conduciendo a indeseables cambios de fases o degradación de producto a menos que se usen bobinas de enfriamiento, u otros medios de transferencia de calor intensificante. Un ejemplo mas es provisto por un problema de escalamiento involucrando un incremento de 10 veces en el volumen del tanque, de 400 a 4000 l, y un incremento en el área de superficie de 2 a 10 m². El área de superficie a cocientes de volumen son 1/200 y 1/400, respectivamente. A pesar del incremento 10 veces en el volumen del tanque, el incremento en área de superficie es únicamente 5 veces, necesitando una provisión de capacidad de calentamiento o enfriamiento para permitir 10 m² de superficie adicionales para intercambio de calor.

2.14 INTERRELACIONES ENTRE LAS PROPIEDADES DEL SISTEMA SOBRE EL ESCALAMIENTO

Cuando un proceso es dominado por una operación de mezclado, otro ámbito para el escalamiento efectivo de sistemas similares geoméricamente incluye las interrelaciones que han sido establecidas para un sistema basado en propelas. Tatterson describe un número de procedimientos elementales de escalamiento para sistemas de tanque agitados que dependen en similitud operacional.

Así, al escalar del nivel 1 al nivel 2

$$(P/V)_1 / (P/V)_2 = \begin{cases} (N_1/N_2)^3 (D_1/D_2)^2 & \text{Flujo turbulento} \\ (N_1/N_2)^2 & \text{Flujo laminar} \end{cases} \quad (28)$$

La energía por unidad de volumen es principalmente dependiente del cociente N_1/N_2 ya que los diámetros de las propelas están limitados por similitud geométrica.

Un cambio en el tamaño de escalamiento no es el único determinante en la escalabilidad de una operación unitaria o proceso. La escalabilidad depende del mecanismo de la operación unitaria o las propiedades del sistema involucrado. Algunos mecanismos o propiedades del sistema relevantes a la dispersión son en listados en la **tabla 2**.

En un número de ejemplos, el tamaño tiene poca o ninguna influencia en el proceso o en el comportamiento del sistema. Así, el escalamiento no afecta cinéticas químicas o termodinámica, a pesar de que los efectos térmicos de una reacción podrían perturbar un sistema. La transferencia de calor o masa entre fases es afectada indirectamente por cambios en tamaño, mientras que la convección es directamente afectada.

Así, ya que el transporte de energía, masa y momento son normalmente cruciales a la manufactura de sistemas dispersos, el escalamiento puede tener un efecto substancial en el producto resultante.

2.15 DIMENSIONES, ANÁLISIS DIMENSIONAL Y LOS PRINCIPIOS DE SIMILITUD.

Así, como el proceso de transferencia o escalamiento es facilitado por similitud definida en términos de cocientes adimensionales de medidas, fuerzas, o velocidades, la técnica de análisis dimensional por si solo permite la definición de números adimensionales compuestos cuyos valores numéricos son específicos de procesos.

Cantidades adimensionales pueden ser números puros, cocientes o combinaciones múltiples de variables con unidades no netas.

Tabla 2. Influencia del tamaño en el comportamiento de sistemas o mecanismos de operaciones unitarias.

Comportamiento de sistema o mecanismos de operación unitaria	VARIABLES IMPORTANTES	Influencia del tamaño
Cinéticas químicas	C,P,T	Ninguna
Propiedades termodinmicas	C,P,T	Ninguna
Transferencia de calor	Velocidades locales; C,P,T	Importante
Transferencia de masa en una fase	N_{Re} , C,T	Importante
Transferencia de masa entre fases	Velocidades de fase relativas	Importante
Convección forzada	Rangos de flujo, geometría	Importante
Convección libre	Geometría C,P,T	Crucial

El análisis dimensional es en cuestión con la naturaleza de la relación entre las diversas cantidades involucradas en el problema físico. Un procedimiento intermedio entre las matemáticas formales y empíricas, ofrece al ingeniero farmacéutico una oportunidad para generalizar de la experiencia y aplicar conocimiento a una nueva situación.

Esta es una opción particularmente importante ya que muchos problemas de ingeniería (el escalamiento entre ellos) no pueden ser resueltos completamente por medios teóricos o matemáticos. El análisis dimensional esta basado en el hecho de que si existe una ecuación teórica entre las variables que afectan los procesos físicos, la ecuación debe ser dimensionalmente homogénea. Así, muchos factores pueden ser agrupados, en una ecuación, en un número más pequeño de grupos de variables adimensionales.

El análisis dimensional es un tratamiento algebraico de las variables que afectan un proceso, no resulta en una ecuación numérica. Mejor, permite datos experimentales para ser adaptados a una ecuación de proceso empírico que da como resultado un escalamiento más fácil. Los datos experimentales determinan los exponentes y coeficientes de la ecuación empírica. Los requisitos del análisis dimensional son que:

- 1) Exista solo una relación entre un cierto número de cantidades físicas.
- 2) Que no se excluyan cantidades pertinentes ni se incluyan cantidades extrañas.

Cantidades fundamentales (primarias), las cuales no pueden ser expresadas en términos más simples, incluyen la masa **M**, longitud **L**, y tiempo **T**. Las cantidades físicas pueden ser expresadas en términos de cantidades fundamentales, la densidad ml^3 ; la velocidad es LT^{-1} . En algunos casos, las unidades de masa son expresadas secretamente en términos de fuerza **F** para simplificar expresiones dimensionales o hacerlas más identificables.

Los sistemas **MLT** y **FLT** de dimensiones son relacionados por las ecuaciones:

$$F = Ma = ML/T^2$$

$$M = FT^2/L \quad (29)$$

De acuerdo con Bisio, el escalamiento puede ser logrado manteniendo a los grupos adimensionales y caracterizando los fenómenos de interés constante de la escala pequeña a la grande.

Sin embargo, para fenómenos complejos, esto no puede ser posible. Alternativamente, los números adimensionales pueden ser pesados de manera que la influencia inconveniente de variables poco manejables puede ser minimizada. Por otro lado, este camuflajeo de variables podría dirigir a una caracterización inadecuada de un proceso y a una falsa interpretación de datos de planta piloto o laboratorio.

Ejemplos pertinentes del valor del análisis dimensional han sido reportados recientemente en una serie de informes escritos por Maa y Hsu.

En alguno de sus reportes, establecieron exitosamente los requisitos de escalamiento para microesferas producidas por un proceso de emulsificación en reactores de tanque continuamente agitados, su suposición inicial era que el diámetro de las microesferas d_{ms} es una función de cantidades de fase, propiedades físicas de la dispersión y fases dispersas, y parámetros de equipo de proceso:

$$d_{ms} = f(D_w, D/T, H, B, n_{imp}, g_c, g, c, n_o, n_a, p_o, p_a, v_o, v_a, \sigma) \quad (30)$$

La aceleración gravitacional g es incluida para relacionar la masa a la fuerza inercial. El factor de conversión g_c fue incluido para convertir un sistema en otro. Los suscritos o y a se refieren a las fases orgánica y acuosas, respectivamente. Las anotaciones restantes es como sigue: D = diámetro de la propela (cm); w = velocidad rotacional (velocidad angular) de la(s) propela(s) (s^{-1}); T = diámetro del tanque (cm); H = altura del tanque lleno por el volumen (cm); B = la área total del baffle (cm^2); n = número de baffles; n_{imp} = número de impulsores; v_o y v_a = volúmenes de fase (ml); c = concentración del polímero (g/mL); y n_a = las viscosidades ($g\ cm^{-1}\ s^{-1}$); P_o y P_a = densidades de fase ($g\ ml^{-1}$); y σ = tensión interfacial entre las fases orgánicas y acuosas ($dyne\ cm^{-1}$).

Los estudios iniciales de emulsificación utilizaron un contenedor "reactor" de 1 L con baffles originalmente diseñados para procesos de fermentación. Estudios subsecuentes fueron escalados sucesivamente de 1L a 3, 10, y 100 L. Las variaciones debido a las diferencias en la configuración del reactor fueron minimizadas utilizando reactores similares geométricamente con aproximadamente el mismo cociente D/T .

Maa y Hsu encontraron que experimentos separados en el efecto del área **B** del baffle en el diámetro de la microesfera resultante no afectó significativamente a d_{ms} : Como resultado, para simplificar el sistema, Maa y Hsu siempre usaron doble impulsor ($n_{imp} = 2$) con la mas baja colocada en el fondo del tanque y la otra colocada en el centro del volumen total de la emulsión. Finalmente, Maa y Hsu determinaron que los volúmenes de las fases acuosas y orgánica, en el rango que les interesaba, jugaban un papel muy pequeño afectando d_{ms} . Así, con la omisión de D/T , B , y V_o y V_a , la eq. (30) fue simplificada para dar

$$d_{ms} = f(D_w, g_c, g, c, n_o, n_a, p_o, p_a, \sigma) \quad (31)$$

La ecuación (31) contiene 10 variables y cuatro dimensiones fundamentales (L, M, T, Y F). Maa y Hsu fueron capaces de definir el tamaño de la microesfera d_{ms} en términos de los parámetros de proceso y las propiedades físicas de las fases.

$$g (P_o - P_a) d_{ms}^2 / \sigma = TT_2^{-0.280} TT_3^{-0.108} TT_4^{0.056} (0.025 TT_5 + 0.0071) \quad (32)$$

Donde TT_i = grupo de variables multiplicativas adimensionales. Subsecuentemente, el análisis de regresión lineal del parámetro del tamaño de microesfera, como una función del lado derecho de la eq.(32), dio como resultado $r = 0.973$ para los reactores de 1,3,10, y 100 Litros a dos concentraciones de polímeros diferentes. Estos datos son expresados gráficamente en la fig. 2.

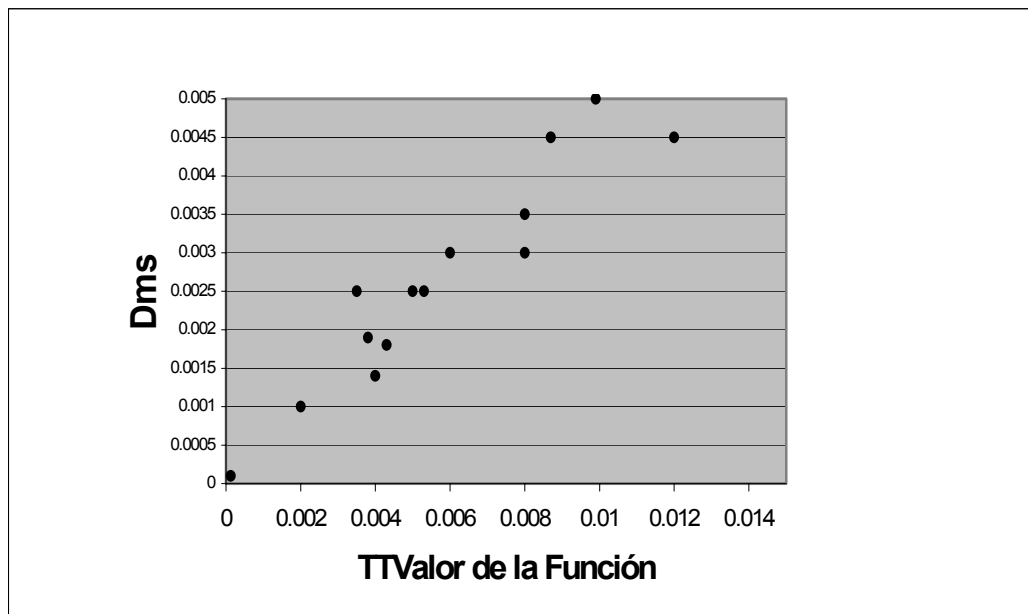


Fig 2. Parámetros de diámetros de microesferas d_{ms} como una función de los parámetros de los procesos y propiedades físicas de las fases

Subsecuentemente, Maa y Hsu aplicaron el análisis dimensional al escalamiento de un proceso de emulsificación líquido líquido para la producción de microesfera utilizando uno u otro de los tres mezcladores estáticos que variaron en diámetro, número de elementos de mezclado, y la longitud de elementos de mezclado. Las diferencias del diseño del elemento de mezclado entre los mezcladores estáticos fueron acomodados por la siguiente ecuación:

$$d_{ms} = 0.483 d^{1.202} V^{-0.556} \text{Sigma}^{0.556} n_a^{-0.560} n_o^{0.004} n_{hc}^{0.663} \quad (33)$$

Donde d_{ms} = diámetro de las microesferas producidas por el proceso de emulsificación; d = diámetro del mezclador estático (cm); V = rango de flujo de la fase continua (mL s^{-1}); sigma = la tensión interfacial entre las fases acuosa y orgánica, respectivamente; n = número de elementos de mezclado; h = un exponente la magnitud de la cual es una función del diseño del mezclador estático; y c = concentración del polímero (g mL^{-1}) en la fase orgánica. La eficiencia relativa de los tres mezcladores estáticos fue determinada fácilmente en términos de eficiencia de emulsificación E , definida como equivalente a $1/d_{ms}$; mejores resultados de mezclado en microesferas menores. De esta forma, Maa y Hsu fueron capaces de comparar y contrastar **CSTRs** con mezcladores estáticos.

2.16 MODELO MATEMÁTICO Y SIMULACIÓN COMPUTARIZADA. (ref 16, 24)

Metodológicas de búsqueda básicas y aplicadas en ciencia e ingeniería están dando mejores transformaciones. Modelos matemáticos de fenómenos del mundo real son más elaborados que en el pasado, con formas gobernadas por sistemas de ecuaciones diferenciales parciales que representan aproximaciones continuas de modelos microscópicos. Relaciones matemáticas apropiadas reflejarían las leyes fundamentales de la física referentes a la conservación de masa, momento y energía, para un sistema Newtoniano de fase simple (con densidad, viscosidad, y capacidad de calor molar constantes a presión constante) en el cual un proceso toma lugar en un elemento de volumen:

$$\rho C_i / \rho_t = \{v_x \rho C_i / \rho_x + v_y \rho C_i / \rho_y + v_z \rho C_i / \rho_z\} + \{D_{ix} \rho_z C_i / \rho_x^2 + D_{iy} \rho^2 C_i / \rho_y^2 + D_{iz} \rho^2 C_i / \rho_z^2\} + R_i$$

Balance de masa

$$\rho \{ \rho v_x / \rho_t + v_x \rho v_x / \rho_x - v_y \rho v_x / \rho_y + v_z \rho v_x / \rho_z \} = -\rho P / \rho_x + n (\rho^2 v_x / \rho_x^2 + \rho^2 v_x / \rho_y^2 + \rho^2 v_x / \rho_z^2) + \rho g_x$$

Balance de momento (en X dirección).

$$\rho C_p \{ \rho T / \rho_t + v_x \rho T / \rho_x + v_y \rho T / \rho_y + v_z \rho T / \rho_z \} = \{ k_x d^2 T / \rho_x^2 + k_y \rho^2 T / \rho_y^2 + k_z \rho^2 T / \rho_z^2 \} + S_R \quad (34)$$

Balance de energía

Donde P = presión; T = temperatura; t = tiempo; v = velocidad del flujo del fluido; k = conductividad térmica; y R_i , g_x y S_R = parámetros cinéticos, gravitacionales y energéticos, respectivamente.

La ecuación (34) es representada como un ejemplo de las relaciones complejas que se están convirtiendo mas favorablemente a la resolución por computadoras más que por su uso de expresión en el problema de escalamiento.

El escalamiento por vía de la solución exacta de la ecuación (34) y sus contra partes no newtonianas todavía no es factible, como rutina. Sin embargo, algoritmos más efectivos para computación acompañados con los avances de sistemas de computo con tera flops (el prefijo tera se refiere a 2^{40} ($=10^{12}$), el termino flops se refiere a al punto de flotación en la operación) de energía y tera bytes de memoria eventualmente permitirán técnicas de simulación y sistemas de realidad virtual para reemplazar modelos a escala y plantas piloto.

2.17 PARADIGMA DE ESCALAMIENTO

El siguiente diagrama de flujo presenta un paradigma de escalamiento que es aplicable a todos los problemas de escalamiento y no sólo en los sistemas dispersos. En el principio, como parte del análisis de proceso, el formulador debe saber y entender los principios físicos y fisicoquímicos que son relevantes a las operaciones unitarias que se deben escalar.

Si las variables de operación y parámetros relevantes no son conocidos y caracterizados adecuadamente (paso I), el escalamiento es llevado a cabo a través de experimentos empíricos conducidos de una manera de ensayo y error en todas las escalas, con un poco más que principios de similitud para guiar al técnico.

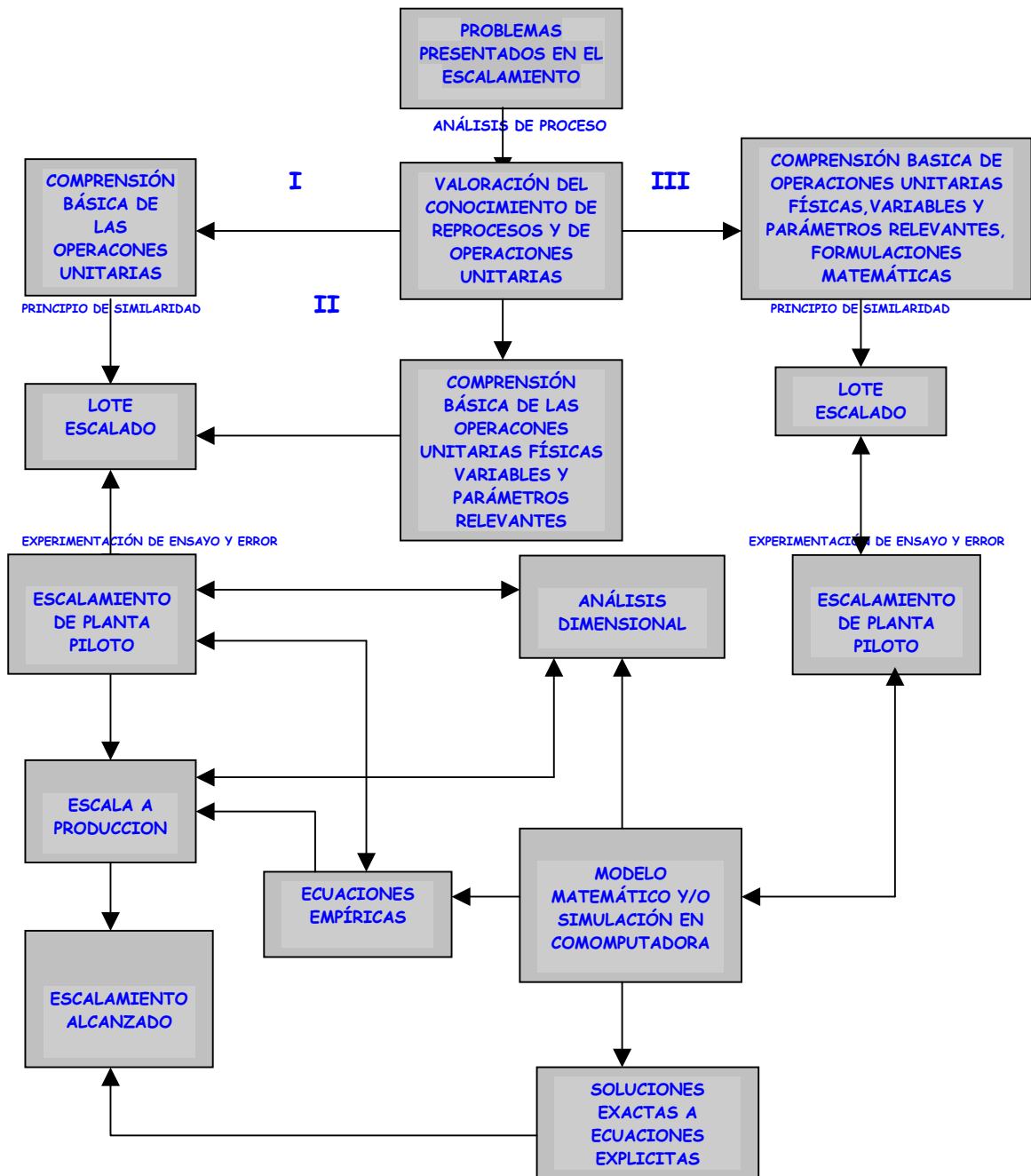
Aun si las variables de operación y parámetros relevantes son conocidos y caracterizados (paso II), y se utilizan los principios de similitud, el escalamiento es todavía logrado a través de experimentos empíricos, conducidos de una manera de ensayo y error en todas las escalas, aunque la longitud del camino parezca mas corta.

El paso III, que involucra modelos matemáticos y/o simulación computarizada, corresponde a un procedimiento de ingeniería a operaciones unitarias y discutiblemente, tiene la longitud mas corta de todos.

La experimentación temprana o " a mano " todavía es requerida para eliminar variables o funciones redundantes o inconsecuentes de las ecuaciones. Modelos relativamente simples y relaciones matemáticas pueden ser desarrolladas particularmente a través de la aplicación del análisis dimensional de tal manera que se puedan generar aproximaciones a la realidad.

A pesar de que, como se menciona anteriormente, las soluciones exactas a ecuaciones fundamentales explícitas, las cuales describen completamente a los sistemas farmacéuticos, no son todavía alcanzables. El progreso de la tecnología farmacéutica hacia una caracterización definitiva de operaciones unitarias y procesos de manufactura permanece como una meta no práctica hasta el momento.

DIAGRAMA DE PARADIGMAS DEL ESCALAMIENTO



2.18 PROBLEMAS EN EL PROCESO DE ESCALAMIENTO (ref 11 ,18, 20)

2.18.1 Análisis de Escalamientos microscópicas y microscópicas.

Un aspecto problemático del escalamiento vía el análisis dimensional involucra una revisión del mismo. La difusión molecular y la viscosidad microscópica influyen el transporte en una así llamada escala microscópica. Estos parámetros, entre otros, ayudan a caracterizar el ambiente molecular, por ejemplo, el ambiente en la cercanía de una molécula difundida o de un goteo, o partícula de una dispersión. En una escala mucho mayor (microscópica), estos parámetros parecerían no tener un efecto notable, pero tampoco pueden ser ignorados: si no hubiera transporte de masa o momento en la escala microscópica (molecular), los procesos de gran escala no funcionarían propiamente.

La transferencia de calor y los procesos de mezclado son caracterizados en una escala microscópica, mientras que los patrones de flujo de un sistema tienen efecto en ambos niveles, el microscópico y microscopio. Los patrones de flujo pueden ser laminar, turbulento o transicionales. Los patrones de flujo laminar son encontrados cuando una capa o fluido se mueve sobre otra. El flujo turbulento involucra una rápida caída y recaída de porciones relativamente largas del fluido o remolinos, caracterizados por raros movimientos circulares sobrepuestos en los patrones de flujo simple. La turbulencia, encontrada en algún grado en virtualmente todos los sistemas de fluido, tiende a ser isotrópico en una escala pequeña pero anisotrópica en una escala grande. Los patrones de flujo transicional son normalmente considerados como una combinación de flujo turbulento y laminar. Imagina un grupo de partículas en una dispersión en el origen (0,0,0) de un sistema de coordenadas tridimensional a un tiempo cero. Si estas partículas se dispersan como una función del tiempo, la extensión a la cual se esparcen es indicativa del patrón de flujo en el sistema. Su dispersión gradual y movimiento fuera de cada uno puede ser descrito en términos de la anchura de la partícula "nube". El cambio en la desviación estándar de las coordenadas de las partículas como función del tiempo es un indicativo de la eficiencia de mezclado del sistema.

$$\text{Sigma} (t) = at_n \quad (35)$$

Cuando ocurre el transporte por difusión molecular (movimiento Browniano) $\text{sigma} (t) < \dot{t}_{1/2}$; para transporte convectivo (flujo de masa), $\text{sigma} (t) < \dot{t}$; y, para flujo turbulento, $\text{sigma} (t) < \dot{t}_{3/2}$. El escalamiento efectivo, entonces, manda una alerta de importancia relativa de varios parámetros de proceso a diferentes escalas de análisis.

Esto es absolutamente crucial si el modelo computarizado o simulación del proceso va a ser exitoso en el cambio del proceso.

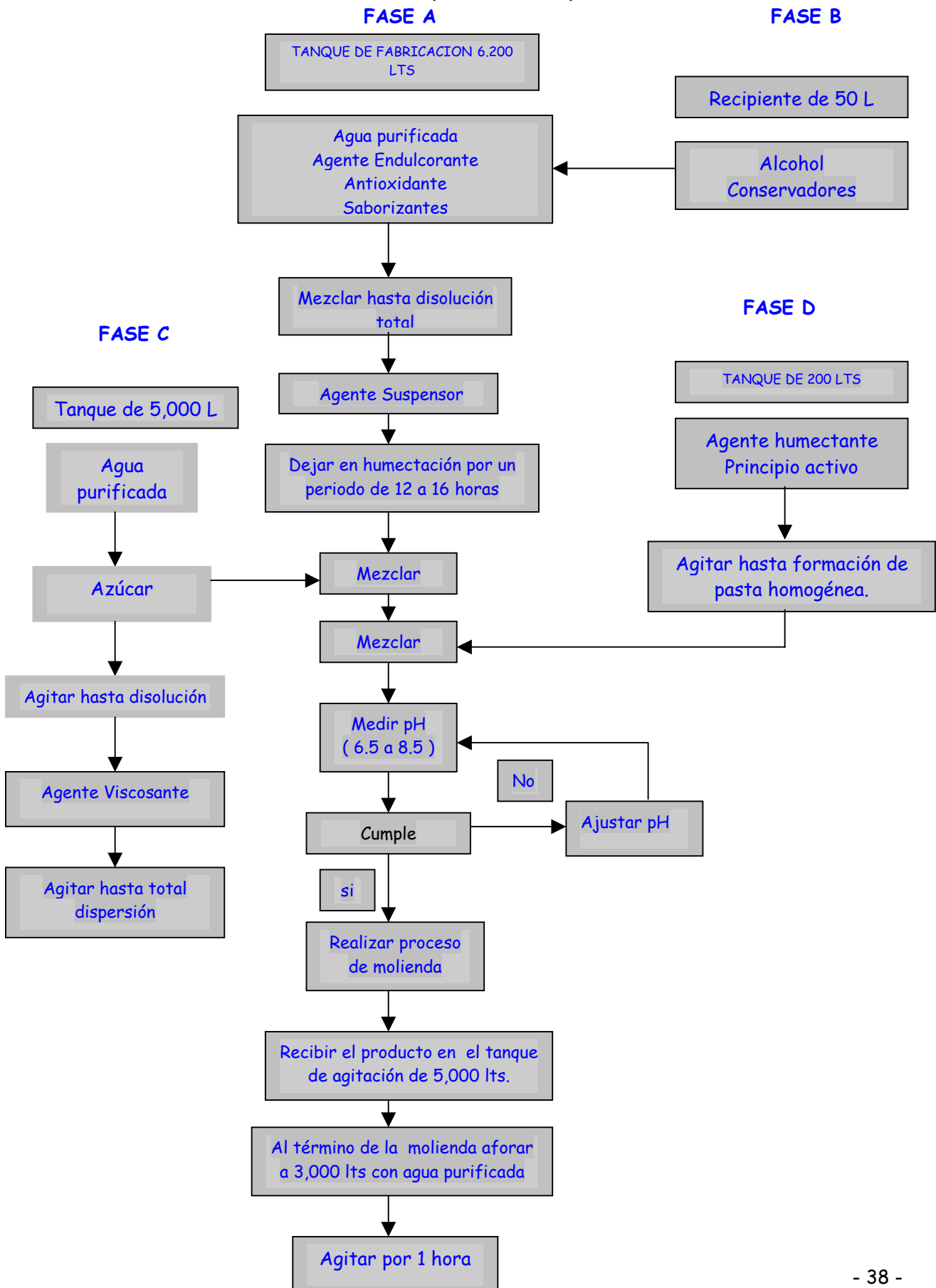
2.19 COMPLEJIDAD DE TODOS LOS PROCESOS DE MANUFACTURA.

En muchos casos, las ediciones del cambio de proceso y escalamiento involucrando sistemas dispersos están direccionados de una manera de ensayo y error. Esto debido en alguna medida, a la complejidad de los procesos de manufactura para sistemas dispersos. El análisis de un ciclo de proceso típico para una emulsión O/W, revela la multiplicidad de operaciones interrelacionadas que ocurren cíclicamente, más que continuamente, durante la manufactura, por ejemplo, la agitación a dos o tres niveles diferentes de intensidad, de aireación, intercambio de calor (enfriamiento), reducción del tamaño de partícula, y emulsificación. La caracterización temporal de estas operaciones interrelacionadas presenta un reto al técnico farmacéutico. Uno puede apreciar que surgen mayores problemas cuando las operaciones unitarias o procesos fundamentales son ignorados o interpretados inapropiadamente. Entre algunos de los errores más penosos y notorios del escalamiento están:

- Escalamiento basado en malos mecanismos de operaciones unitarias
- Uso de diferentes tipos de equipo a diferentes niveles de escalamiento.
- Insuficiente conocimiento del proceso; carencia de información importante sobre el proceso
- Expectativas irreales
- Cambios en el producto o proceso (formulación alterada, cambios de fase, cambios en el orden de adición, etc.) durante el escalamiento
- Equipo caracterizado incompletamente

Como último punto, la creciente aceptación en la industria de los equipo de proceso multifuncional "one pot", por ejemplo, mezcladores multishaft / homogenizadores es paradójica. Por un lado, es un reflejo, en parte, de los esfuerzos para estar en los estándares GMP minimizando la pérdida de producto durante el curso de manufactura y proceso eliminando la necesidad de transferencia de material hasta que el proceso este completo. Por otro lado, la caracterización cuantitativa de los perfiles de velocidad y gradientes térmicos en tal equipo multifuncional inherentemente complejo parecería ser más difícil que con equipo monofuncional convencional. Sin embargo, las simulaciones computarizadas de operaciones unitarias y procesos de manufactura son más realizables a través del software de ingeniería y modelos matemáticos, a pesar de que las limitaciones reales de las simulaciones de proceso son normalmente ignoradas o enmascaradas por la terminología utilizada. Claramente, hay necesidad de una mayor búsqueda en el escalamiento de una gama completa de equipos de manufactura farmacéutica. El desarrollo participativo (por la industria farmacéutica y la FDA) de guías para la selección de equipo y uso en el escalamiento es una creciente preocupación de los organismos regulatorios. Se deben de continuar los esfuerzos para definir las operaciones unitarias y clasificar el equipo de manufactura sobre la base de los principios de operación y características de diseño. Esto motivará a los farmacéuticos de manufactura a usar más equipo escalable, desde el laboratorio a la planta piloto a la producción a gran escala, así, facilitaran el cambio de proceso y escalamiento.

**DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESCALAMIENTO DE UN SISTEMA DISPERSO
(SUSPENSIÓN)**



CAPITULO 3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPOTESIS

CAPÍTULO 3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.0 Planteamiento del problema.

Dentro de los proyectos planeados por la planta farmacéutica para el año 2002, se considero realizar la remodelación de sus áreas de fabricación y llenado correspondiente a los departamentos de fabricación de líquidos y semisólidos, por lo cual la gerencia general y la gerencia de planta giraron la instrucción de elevar un inventario mínimo de 7 meses, para cubrir la necesidad de venta de un periodo de por lo menos 6 meses, en todos los productos fabricados en las áreas a remodelar, para este proyecto se determinó un plazo de 8 meses para tener cubierto dicho inventario.

Para poder llevar a cabo este proyecto, el área de producción, solicitó apoyo a las áreas de planeación, aseguramiento de la calidad, almacenes e ingeniería industrial; esto para integrar un equipo multidisciplinario que contemplara todos los panoramas que el proyecto exigía.

El departamento de planeación fue el encargado de determinar el plazo de cumplimiento del proyecto, tomando como base de partida las ventas mensuales de cada uno de los productos fabricados en el área de líquidos específicamente, lo cual arrojó como resultado que el producto de mayor demanda era una suspensión (Producto líder de la compañía).

La problemática principal que se presentaba para este proyecto, era la de tener a esta suspensión con lotes económicos fabricados a un volumen de 400 lts. (4000 piezas teóricas de 100 ml c/u).

Debido a la capacidad y diseño del área de fabricación y dada la gran cantidad de lotes a fabricar, se pudo determinar (con base a la capacidad instalada del área), que el plazo de tiempo para poder tener un inventario de 7 meses como mínimo era rebasado en mucho, ya que se requieren 5 meses de producción continua de este único producto, lo cual realmente no era posible debido a que también existen otros productos que deberían ser fabricados en este mismo lapso de tiempo.

Por tal motivo el área de producción en coordinación con el área de desarrollo tecnológico determinaron realizar el escalamiento del producto de mayor demanda, esto con base en que actualmente la planta cuenta con un área de reciente construcción y tiene la capacidad requerida para la fabricación de un lote económico de 3,000 litros, en esta área se fabrica un solo producto actualmente, lo cual dejó abierta la posibilidad de usar sus instalaciones, equipo y personal.

Por tal motivo se preparó un plan de trabajo y se presentó a la gerencia general y la gerencia de planta la viabilidad de poder realizar el escalamiento de este producto y así poder cubrir los 7 meses de inventario que se requerían como mínimo para ese producto específicamente.

Una vez autorizado y aprobado el proyecto, se trabajó en conjunto con el área de desarrollo tecnológico para realizar las modificaciones que requería la técnica de manufactura del producto y así poderla ajustar a los equipos y diseño del área en la cual se fabricaría, para realizar esta modificación en la técnica de manufactura se fabricaron varios lotes piloto en los cuales se probaron diversas modificaciones en su manufactura. En cuanto se determinó cual sería la técnica de manufactura mas adecuada, se fabricó un lote piloto al cual se le realizaron todas las pruebas analíticas que el producto requiere.

Una vez obtenidos resultados satisfactorios de este lote piloto, se procedió a llevar a cabo la fabricación de un lote económico de 3,000 litros el cual nos daría 30,000 piezas por lote (el producto se llena a 100 ml.)

3.1 Objetivo general:

Desarrollar una metodología para realizar el escalamiento de un sistema disperso (forma farmacéutica suspensión) considerando las posibilidades tecnológicas de la empresa, que sea estable fisicoquímicamente y que cumpla con las especificaciones de la FEUM 7ª Ed.

3.2 Objetivos específicos:

3.2.1 Desarrollar y establecer la metodología para realizar el escalamiento de un sistema disperso (forma farmacéutica suspensión) de un lote económico de 400 L a un lote comercial de 3,000 L. optimizando los recurso de infraestructura con que cuenta la empresa. (Areas, equipo y personal).

3.2.2 Reducir los costos de fabricación, mano de obra y tiempos de proceso así como dar servicio al área de ventas para cubrir la demanda de producto.

3.2.3 Reducir los costos en análisis químicos y microbiológicos realizados a la suspensión.

3.3 Hipótesis:

3.3.1 El desarrollo y evaluación adecuada de una metodología de escalamiento, permitirá contar con las herramientas necesarias para lograr aminorar los riesgos que se pueden sortear durante la transferencia de tecnología y el escalamiento del laboratorio de desarrollo al terreno de la producción industrial, obteniendo así un producto que cumpla con los requerimientos de calidad bajo los cuales se diseñó.

CAPÍTULO 4
METODOLOGÍA

CAPÍTULO 4

4.0 METODOLOGÍA

El escalamiento de un proceso de manufactura es referido a la transformación de un proceso de escala pequeña en un proceso a gran escala.

Con muy pocas excepciones, los sistemas dispersos son sistemas multifases y presentan inestabilidad termodinámica, por lo que presentan gran complejidad para llevar a cabo su fabricación.

Para lograr el desarrollo de una metodología de escalamiento de un sistema disperso, una etapa importante del trabajo se sustenta en la investigación bibliográfica realizada.

Se debe recopilar la mayor cantidad de información acerca de las operaciones unitarias que se involucran en la manufactura de un sistema disperso (mezclado, molienda, agitación, etc.), lo que servirá para poder predecir o prever el comportamiento de un sistema disperso, las condiciones de manipulación y de almacenamiento, así como para poder realizar el desarrollo de una metodología de manufactura lo mas indicada a las características del producto a escalar.

Las actividades mencionadas ahorran tiempo de proceso, así como la información bibliográfica recopilada, ya que evitan la realización de pruebas innecesarias las cuales originan costos y tiempo.

La efectividad de la metodología desarrollada para realizar el escalamiento será evaluada y monitoreada mediante los análisis de estabilidad que se llevaron a cabo en los 3 primeros lotes fabricados, dichos análisis de estabilidad fueron realizadas en los siguientes periodos de tiempo y bajo las siguientes condiciones de temperatura y humedad:

Estabilidades de anaquel

Periodo de tiempo monitoreado:	30, 40 y 90 días
Temperatura	30° y 40° C
Humedad relativa	Humedad ambiente

Una vez obtenidos todos los resultados y que estos cumplieron satisfactoriamente con todos los parámetros que marca su especificación de producto terminado, se tomó por valida y efectiva la metodología de fabricación, posterior a esto se programo la validación del proceso de manufactura.

El ahorro obtenido en lo referente a mano de obra, análisis químico y microbiológico, así como en tiempo de proceso y la mejora en el servicio al departamento de ventas fue perfectamente palpable en la siguiente tabla comparativa:

**Tabla A. Comparativa
de tiempos de análisis, proceso y piezas terminadas (granel a 400 L vs granel 3000 L)**

Tpo total Litros /hom.	Tpo total de Análisis químico	Tpo total de Análisis Microb.	Tpo total de Proceso	Piezas por Lote	Piezas de venta por mes	Lotes fabricados por mes	No de Análisis químicos y micorb requeridos por mes	Tpo requerido para Cubrir cuota de ventas	Cantidad granel fabricado
15 L/h	8 horas	7 días	20 horas	4000	30,000	8 lotes	8 análisis	14 días	400 L
10 L/h	8 horas	7 días	16 horas	30,000	30,000	1 lote	1 análisis	4 días	3,000 L

4.1 Investigación bibliográfica

4.2 Desarrollo de la metodología.

4.3 Material y Equipo

- Material de consulta
- Literatura especializada
- Base de datos especializadas

4.4. Descripción de la metodología.

A. Se consulto en fuentes bibliográficas oficiales y no oficiales acerca de las características de los sistemas dispersos tales como: Descripción, estabilidad en diferentes condiciones (pH y Temperatura), cuidados y precauciones durante su proceso de manufactura.

4.5 Manufactura

4.5.1 Fabricación FASE A

A) Medidas de seguridad

- Se coloco la cantidad de agua purificada indicada en la técnica de manufactura.

B) Material y Equipo

a) Materiales (Materias Primas)

- Agua purificada.
- Agente endulcorante.
- Agente antioxidante.
- Agentes saborizantes.

b) Equipo

- Tanque de fabricación de 6,200 L
- Tanque de recepción de 5,000 L
- Bomba de transferencia.
- Molino coloidal COLOMAREN
- Potenciómetro Hanna
- Recipientes de acero inoxidable de 50 y 100 litros de capacidad

C) Descripción de la metodología.

- Se adiciono en el tanque de fabricación agua purificada y posteriormente se adicionaron en el orden indicado las siguientes materias primas.
- Agente endulcorante
- Agente antioxidante.
- Agentes saborizantes.

Se agito la solución hasta lograr la disolución total de las materias primas.

4.5.2 Fabricación de la FASE B.

A) Medidas de seguridad.

- Se controlaron las revoluciones por minuto (RPM) al disolver las materias primas.
- El equipo y materiales a utilizar estuvieron limpios y sanitizados.

B) Material y equipo.

a) Material (Materias Primas).

- Alcohol etílico.
- Conservadores.

b) Equipo.

- Tanque de acero inoxidable de 50.0 L.
- Agitador eléctrico
- Espátulas de acero inoxidable.

D) Descripción de la metodología.

- Se adicionaron al tanque de 50 L el alcohol etílico, continuando con la adición de los agentes conservadores y agitando hasta disolución total de las materias primas.

Posteriormente se adiciono la fase B a la fase A y homogeneizó hasta la incorporación total de las mezclas, logrado esto se adiciona lentamente y con agitación continua el agente suspensor, una vez que se incorporó en su totalidad se mantuvo esta mezcla en reposo por un periodo de 12 a 16 horas.

4.5.3 Fabricación FASE C.

A) Medidas de seguridad

- Se adiciono la cantidad de agua purificada que marca la técnica de manufactura.
- Se controlo la temperatura del agua purificada a lo que indica la técnica de manufactura.

B) Material y Equipo.

a). Material (Materias Primas).

- Agua purificada.
- Agente endulcorante.
- Agente viscosante.

b). Equipo.

- Tanque enchaquetado con agitación de 6,000 L de capacidad.

E) Descripción de la metodología.

- Se adicionaron al tanque enchaquetado de 6,000 L agua purificada y se calentó al intervalo que marca la técnica de manufactura, posteriormente se adiciono el agente endulcorante y se agito hasta lograr la disolución total. Inmediatamente después se adiciono el agente viscosante y se agito hasta lograr la dispersión total de la mezcla. Se transfirió la mezcla del tanque enchaquetado de 6,000 L al tanque de fabricación de 5,000 L y agito hasta homogeneizar la mezcla total.

4.5.4 Fabricación FASE D.

A) Medidas de seguridad.

- Se controlaron las RPM (revoluciones por minuto) del agitador eléctrico.
- Se adicionaron las cantidades estipuladas en la técnica de manufactura.

B) Material y Equipo.

a) Material (Materias Primas).

- Agente humectante.
- Principio activo.

b) Equipo.

- Agitador eléctrico.
- Espátulas de acero inoxidable.
- Cucharones de acero inoxidable.
- Tanque de acero inoxidable de 100 L de capacidad.
- Bomba de barril.
- Molino coloidal.
- Potenciómetro

E) Descripción de la metodología.

- Se adicionaron al tanque de acero inoxidable de 100 L de capacidad el agente humectante y a continuación se adiciono lentamente y con agitación constante el principio activo hasta lograr la humectación total del activo, posteriormente se adiciono la fase D al tanque de fabricación de 5,000 L y mantuvo por un periodo de tiempo la agitación continua hasta homogeneizar toda la mezcla, se verifico el pH de la suspensión el cual debía encontrarse dentro de los limites establecidos para el producto, en caso de que fuera necesario ajustar el pH de la suspensión, se utilizara solución básica o ácida según sea el caso.

Al terminó de la verificación del pH, se inicio el proceso de molienda del producto haciéndolo circular a través de un molino coloidal para reducir el tamaño de partícula, al terminó de esta operación unitaria se realizo el aforo del producto a la cantidad escalada y se agito por un periodo de tiempo para homogeneizar la suspensión.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1 Se anexan el cronograma de actividades así como los certificados analíticos y tabla comparativa de los resultados del lote piloto fabricado con la metodología de escalamiento, así como resultados analíticos y microbiológicos de los 3 primeros lotes fabricados en planta.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	SEPTIEMBRE 2001				OCTUBRE 2001				NOVIEMBRE 2001				JUNIO 2004				JULIO 2004				AGOSTO 2004			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
PREPARACIÓN DE PROTOCOLOS Y PRESENTACIÓN DEL PROYECTO																								
FABRICACIÓN DEL LOTE PILOTO (PRODUCCIÓN DESARROLLO)																								
FABRICACIÓN DEL PRIMER LOTE DE GRANUL CON TÉCNICA DESARROLLADA																								
CONTROLES DE CAMBIO PARA TÉCNICAS DE FABRICACIÓN Y LLENADO																								
PREPARACIÓN DE PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN																								
VALIDACIÓN DEL PROCESO DE ESCALAMIENTO																								

CERTIFICADO DE PRODUCTO TERMINADO ESCALADO

CÓDIGO: 00001 D	NOMBRE DEL PRODUCTO: SUSPENSIÓN " A1 " FRASCO C/100 ML		FORMA FARMA. SUSPENSIÓN
LOTE: 00000001			No DE ANÁLISIS C.Q-500
			CANTIDAD: 30 FCOS
ORDEN DE FAB:	FECHA DE FABRICACIÓN 07/Dic/01	FECHA DE CADUCIDAD Dic/03	TÉCNICA EMPLEADA 03/ENE/01
F. INICIO ANÁLISIS: 10/Dic/01	FECHA TERMINO ANÁLISIS. 10/Dic/01	TIEMPO DE ANÁLISIS 8.0 Hrs. 7 Días microb.	LIBRETA/PAG CM 040/195 D.A.11/097

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	ANALISTA
DESCRIPCIÓN	Suspensión homogénea libre de partículas extrañas, color ligeramente amarilla a café	CUMPLE	S. ORTIZ
ENSAYO DE IDENTIDAD	Cromatografía de líquidos	CUMPLE	S. ORTIZ
VOLUMEN PRÓMEDIO	100 ml/ frasco (100 -102 ml/Fco)	CUMPLE	S. ORTIZ
VISCOSIDAD	Entre 200 y 1000 cps.	570	S. ORTIZ
VALORACIÓN	200 mg/ml (180-220) mg/5ml	201.06 mg/5 ml	S. ORTIZ
pH	6.5 - 8.5	6.65	S. ORTIZ
LIMITE MICROBIANO	Cuenta total de organismos mesofilicos aerobios < 50 UFC/ml Cuenta total de hongos y levaduras, < 10 UFC/ml ausencia de microorganismos patógenos: Salmonella sp. Y E:coli	< 10 UFC / ml < 10 UFC / ml Ausentes	E. TORRES

CERTIFICADO DE PRODUCTO TERMINADO ESCALADO

CÓDIGO: 00001	NOMBRE DEL PRODUCTO: SUSPENSIÓN " A 2 " FRASCO C/100 ML		FORMA FARMA. SUSPENSIÓN
LOTE: 00000002			No DE ANÁLISIS C.Q.-533
			CANTIDAD: 30 FCOS
ORDEN DE FAB:	FECHA DE FABRICACIÓN 19/Dic/01	FECHA DE CADUCIDAD Dic/03	TÉCNICA EMPLEADA 03/ENE/01
F. INICIO ANÁLISIS: 20/Dic/01	FECHA TÉRMINO ANÁLISIS. 21/Dic/01	TIEMPO DE ANÁLISIS 8.0 Hrs. 7 Días microb.	LIBRETA/PAG CM040/223 C.Q 11/128

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	ANALISTA
DESCRIPCIÓN	Suspensión homogénea libre de partículas extrañas, color ligeramente amarilla a café	CUMPLE	S. ORTIZ
ENSAYO DE IDENTIDAD	Cromatografía de líquidos	CUMPLE	S. ORTIZ
VOLUMEN PRÓMEDIO	100 ml/ frasco (100 - 102 ml/Fco)	CUMPLE	S. ORTIZ
VISCOSIDAD	Entre 200 y 1000 cps.	860	S. ORTIZ
VALORACIÓN	200 mg/ml (180-220) mg/5ml	208.27 mg/5 ml	S. ORTIZ
pH	6.5 - 8.5	6.70	S. ORTIZ
LÍMITE MICROBIANO	Cuenta total de organismos mesofilicos aerobios < 50 UFC/ml Cuenta total de hongos y levaduras, < 10 UFC/ml ausencia de microorganismos patógenos: Salmonella sp. Y E:coli	< 10 UFC / ml < 10 UFC / ml Ausentes	E. TORRES

CERTIFICADO DE PRODUCTO TERMIANDO ESCALADO

CÓDIGO: 00001	NOMBRE DEL PRODUCTO: SUSPENSIÓN " A 3 " FRASCO C/100 ML		FORMA FARMA. SUSPENSIÓN
LOTE: 00000003			No DE ANALISIS C.Q-602
			CANTIDAD: 30 FCOS
ORDEN DE FAB:	FECHA DE FABRICACIÓN 07/Ene/02	FECHA DE CADUCIDAD Ene/04	TÉCNICA EMPLEADA 03/ENE/01
F. ÍNICIO ANÁLISIS: 08/Ene/02	FECHA TÉRMINO ANÁLISIS. 08/Ene/02	TIEMPO DE ANÁLISIS 8.0 Hrs. 7 Días microb.	LIBRETA/PAG CM040/325 C.Q-11/280

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	ANALISTA
DESCRIPCIÓN	Suspensión homogénea libre de partículas extrañas, color ligeramente amarilla a café	CUMPLE	S. ORTIZ
ENSAYO DE IDENTIDAD	Cromatografía de líquidos	CUMPLE	S. ORTIZ
VOLUMEN PRÓMEDIO	100 ml/ frasco (100 - 102 ml/Fco)	CUMPLE	S. ORTIZ
VISCOSIDAD	Entre 200 y 1000 cps.	792	S. ORTIZ
VALORACIÓN	200 mg/ml (180-220) mg/5ml	206.00 mg/5 ml	S. ORTIZ
pH	6.5 - 8.5	6.60	S. ORTIZ
LIMITE MICROBIANO	Cuenta total de organismos mesofilicos aerobios < 50 UFC/ml Cuenta total de hongos y levaduras, < 10 UFC/ml ausencia de microorganismos patógenos: Salmonella sp. Y E. coli	< 10 UFC / ml < 10 UFC / ml Ausentes	E. TORRES

CERTIFICADO DE PRODUCTO TERMINADO LOTE PILOTO

CÓDIGO: 53141022	NOMBRE DEL PRODUCTO: SUSPENSIÓN PILOTO " A " FRASCO C/100 ML		FORMA FARMA. SUSPENSIÓN
LOTE: DT0110-08			No DE ANALISIS DO-453
			CANTIDAD: 30 FCOS
ORDEN DE FAB: 01J008	FECHA DE FABRICACIÓN 10/Oct/01	FECHA DE CADUCIDAD Oct/03	TÉCNICA EMPLEADA 03/ENE/01
F. INICIO ANÁLISIS: 19/Oct/01	FECHA TÉRMINO ANÁLISIS. 23/Oct/01	TIEMPO DE ANÁLISIS 8.0 Hrs. 7 Días microb.	LIBRETA/PAG CM040/183 DA-11/028

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	ANALISTA
DESCRIPCIÓN	Suspensión homogénea libre de partículas extrañas, color ligeramente amarilla a café	CUMPLE	S. ORTIZ
ENSAYO DE IDENTIDAD	Cromatografía de líquidos	CUMPLE	S. ORTIZ
VOLUMEN PRÓMEDIO	100 ml/ frasco (100 - 102 ml/Fco)	CUMPLE	S. ORTIZ
VISCOSIDAD	Entre 200 y 1000 cps.	780	S. ORTIZ
VALORACIÓN	200 mg/ml (180-220) mg/5ml	210.43 mg/5 ml	S. ORTIZ
pH	6.5 - 8.5	8.01	S. ORTIZ
LIMITE MICROBIANO	Cuenta total de organismos mesofílicos aerobios < 50 UFC/ml Cuenta total de hongos y levaduras, < 10 UFC/ml ausencia de microorganismos patógenos: Salmonella sp. Y E:coli	< 10 UFC / ml < 10 UFC / ml Ausentes	E. TORRES

Tabla 1. Comparativo de resultados analíticos de los 3 primeros lotes fabricados vs resultados analíticos del lote piloto.

Determinación	Valoración (P. Activo)	pH	Viscosidad	Densidad	OMA	Hongos	Levaduras	Org. Objetables
Especificación	(180-220 mg/5ml)	(6.5 a 8.5)	(200 a 1000 cps)	(informativo)	<50UFC	<10UFC	<10UFC	Ausentes
Lote								
DT0110-08	210.43	8.01	780	1.1730	<10	<10	<10	Ausente
00000001	201.06	6.65	570	1.1688	<10	<10	<10	Ausente
00000002	208.27	6.70	850	1.1771	<10	<10	<10	Ausente
00000003	206.00	6.60	792	1.1747	<10	<10	<10	Ausente

Tabla 2. Comparativa de resultados analíticos VS análisis de estabilidad a condiciones de 30°C, por 30, 40, 90 días a humedad ambiente

Lote: 00000001

Determinación	Valoración (P. Activo)	pH	Viscosidad	OMA	Hongos	Levaduras	Org. Objetables	Fecha de realización de análisis
Especificación	(180-220 mg/5ml)	(6.5 a 8.5)	(200 a 1000 cps)	<50UFC	<10UFC	<10UFC	Ausentes	
Lote								
Análisis Normal	201.06	6.65	570	<10	<10	<10	Ausente	10/ Dic/01
Análisis a 30°C 30 Días Humedad amb.	200.00	6.60	550	<10	<10	<10	Ausente	11/Ene/02
Análisis a 30°C 40 Días Humedad amb.	202.04	6.65	560	<10	<10	<10	Ausente	22/Ene/02
Análisis a 30°C 90 Días Humedad amb.	200.00	6.600	550	<10	<10	<10	Ausente	13/Mar/02

Tabla 3. Comparativa de resultados analíticos VS análisis de estabilidad a condiciones de 30°C, por 30, 40, 90 días a humedad ambiente.

Lote: 00000002

Determinación	Valoración (P. Activo)	pH	Viscosidad	OMA	Hongos	Levaduras	Org. Objetables	Fecha de realización de análisis
Especificación	(180-220 mg/5ml)	(6.5 a 8.5)	(200 a 1000 cps)	<50UFC	<10UFC	<10UFC	Ausentes	
Lote								
Análisis Normal	208.27	6.70	860	<10	<10	<10	Ausente	20/ Dic/01
Análisis a 30°C 30 Días Humedad amb.	206.30	6.80	840	<10	<10	<10	Ausente	19/Ene/02
Análisis a 30°C 40 Días Humedad amb.	207.58	6.90	855	<10	<10	<10	Ausente	29/Ene/02
Análisis a 30°C 90 Días Humedad amb.	207.30	6.75	860	<10	<10	<10	Ausente	20/Mar/02

Tabla 4. Comparativa de resultados analíticos VS análisis de estabilidad a condiciones de 30°C, por 30, 40, 90 días a humedad ambiente.

Lote: 00000003

Determinación	Valoración (P. Activo)	pH	Viscosidad	OMA	Hongos	Levaduras	Org. Objetables	Fecha de realización de análisis
Especificación	(180-220 mg/5ml)	(6.5 a 8.5)	(200 a 1000 cps)	<50UFC	<10UFC	<10UFC	Ausentes	
Lote								
Análisis Normal	206.00	6.60	792	<10	<10	<10	Ausente	08/ene/02
Análisis a 30°C 30 Días Humedad amb.	204.80	6.70	800	<10	<10	<10	Ausente	07/Feb/02
Análisis a 30°C 40 Días Humedad amb.	205.20	6.60	792	<10	<10	<10	Ausente	17/Feb/02
Análisis a 30°C 90 Días Humedad amb.	206.35	6.60	796	<10	<10	<10	Ausente	05/Abr/02

Tabla 5. Comparativa de resultados analíticos VS análisis de estabilidad a condiciones de 40°C, por 30, 40, 90 días a humedad ambiente.

Lote: 00000001

Determinación	Valoración (P. Activo)	pH	Viscosidad	OMA	Hongos	Levaduras	Org. Objetables	Fecha de realización de análisis
Especificación	(180-220 mg/5ml)	(6.5 a 8.5)	(200 a 1000 cps)	<50UFC	<10UFC	<10UFC	Ausentes	
Lote								
Análisis Normal	201.06	6.65	570	<10	<10	<10	Ausente	10/Dic/01
Análisis a 40°C 30 Días Humedad amb.	201.00	6.60	560	<10	<10	<10	Ausente	11/Ene/02
Análisis a 40°C 40 Días Humedad amb.	201.04	6.65	560	<10	<10	<10	Ausente	22/Ene/02
Análisis a 40°C 90 Días Humedad amb.	200.00	6.60	550	<10	<10	<10	Ausente	13/Mar/02

Tabla 6. Comparativa de resultados analíticos VS análisis de estabilidad a condiciones de 40°C, por 30, 40, 90 días a humedad ambiente

Lote: 00000002

Determinación	Valoración (P. Activo)	pH	Viscosidad	OMA	Hongos	Levaduras	Org. Objetables	Fecha de realización de análisis
Especificación	(180-220 mg/5ml)	(6.5 a 8.5)	(200 a 1000 cps)	<50UFC	<10UFC	<10UFC	Ausentes	
Lote								
Análisis Normal	208.27	6.70	860	<10	<10	<10	Ausente	21/ Dic/01
Análisis a 40°C 30 Días Humedad amb.	205.20	6.75	820	<10	<10	<10	Ausente	19/Ene/02
Análisis a 40°C 40 Días Humedad amb.	206.01	6.90	855	<10	<10	<10	Ausente	29/Ene/02
Análisis a 40°C 90 Días Humedad amb.	206.82	6.80	860	<10	<10	<10	Ausente	20/Mar/02

Tabla 7. Comparativa de resultados analíticos VS análisis de estabilidad a condiciones de 40°C , por 30, 40, 90 días a humedad ambiente

Lote: 00000003

Determinación	Valoración (P. Activo)	pH	Viscosidad	OMA	Hongos	Levaduras	Org. Objetables	Fecha de realización de análisis
Especificación	(180-220 mg/5ml)	(6.5 a 8.5)	(200 a 1000 cps)	<50UFC	<10UFC	<10UFC	Ausentes	
Lote								
Análisis Normal	206.00	6.60	792	<10	<10	<10	Ausente	08/Ene/02
Análisis a 40°C 30 Días Humedad amb.	205.60	6.75	790	<10	<10	<10	Ausente	07/Feb/02
Análisis a 40°C 40 Días Humedad amb.	205.75	6.60	800	<10	<10	<10	Ausente	17/Feb/02
Análisis a 40°C 90 Días Humedad amb.	206.75	6.70	790	<10	<10	<10	Ausente	09/Abr/02

5.2 Análisis de resultados:

• **Resultados de la etapa piloto**

En esta etapa del proyecto se realizó una revisión completa de cada aspecto de la formulación desarrollada, así como el propósito de cada uno de los excipientes y su contribución al producto final.

Una vez que se estableció la metodología y formulación que se utilizaría para llevar a cabo la fabricación de un lote piloto, esta se realizó, dando como resultado un producto con aspecto similar al lote normal de línea (granel de 400 L) , obteniendo resultados analíticos y microbiológicos aceptables, ya que estos cumplen satisfactoriamente con los requerimientos de las especificaciones del producto.

Estos resultados se pueden observar en el certificado de análisis de granel piloto o en la tabla No 1 que muestra un concentrado de los resultados de estos análisis y donde se realiza un comparativo de este lote con los resultados de los 3 primeros lotes fabricados bajo la formulación desarrollada a 3,000 L.

• **Resultados de la etapa de escalamiento**

Previo a la fabricación de los lotes escalados a 3,000 L, se llevó a cabo una evaluación de los procesos críticos del proceso, con la intención de perfeccionar su desempeño al momento de fabricar a escala mayor, los procesos críticos que se evaluaron fueron los siguientes:

- Velocidad de mezclado.
- Temperatura.
- Tiempo de mezclado.
- Cantidad adicionada de agente suspensor.
- Cantidad de vehículo utilizado para el proceso de humectación.

Una vez que se evaluaron y controlaron estos parámetros críticos del proceso y, tomando en consideración los resultados positivos que se obtuvieron durante el proceso de fabricación los análisis químicos y microbiológicos del lote piloto, se procedió a realizar los preparativos documentales y operativos para iniciar la fabricación del primer lote utilizando la metodología desarrollada para este fin.

Durante el desarrollo del proceso de fabricación no se registraron incidentes mayores, se cumplieron los tiempos marcados para cada parte del proceso, al término de la fabricación se entregó una muestra al departamento de aseguramiento de calidad para la programación y realización de los análisis físicos, químicos y microbiológicos.

Una vez que el departamento de calidad entregó los resultados obtenidos de los análisis que se le realizaron al producto, fueron evaluados por los departamentos de desarrollo farmacéutico y producción para poder determinar el comportamiento de la formulación desarrollada, los resultados analíticos y microbiológicos que se obtuvieron se pueden observar en el certificado de análisis de producto terminado.

Cabe mencionar que el departamento de desarrollo analítico fue el encargado de realizar los análisis de estabilidad, por lo cual tomó muestras del producto terminado para llevar a cabo dichas pruebas bajo las siguientes condiciones.

- Periodos de estabilidad: 30, 60 y 90 días
- Temperaturas de estabilidad: 30° y 40 °C
- Porcentaje de humedad: Humedad ambiental

Una vez que se analizó el proceso de manufactura, formulación, equipo utilizado en proceso, resultados físicos, químicos y microbiológicos, se procedió nuevamente a la preparación documental para la fabricación de 2 lotes más de producto, utilizando la formulación desarrollada.

La fabricación de estos 2 lotes, se llevó a cabo de forma similar y al igual que en el primero, no se presentó ningún problema durante su proceso de fabricación. Cabe señalar que también se le realizaron los análisis físicos, químicos y microbiológicos correspondientes a cada uno de ellos, presentando resultados adecuados en todas ellas.

Los resultados analíticos y microbiológicos se pueden observar en los respectivos certificados de análisis de producto terminado, o en la tabla No 1 donde se muestra un concentrado de dicha información y donde se realiza también un comparativo de resultados de los 3 primeros lotes escalados así como los resultados del lote piloto, se aprecia que el proceso de fabricación es reproducible de la escala piloto a la industrial según los datos mostrados.

A partir del mes de Enero del 2002 el departamento de desarrollo analítico dio inicio con los análisis correspondientes a los periodos de estabilidad programados para cada uno de los lotes fabricados.

Los resultados de estos análisis fueron fluyendo mes a mes hasta llegar al termino de los 90 días, en cada una de las temperaturas en que se mantuvieron las muestras (30° y 40 °C).

Estos resultados se muestran en varias tablas comparativas donde se concentran los datos desde su análisis inicial, pasando por las estabilidades a sus diferentes condiciones de temperatura, tiempo de anaquel y porcentaje de humedad.

Como se puede observar en la tabla No 2, el concentrado de resultados del primer lote fabricado a 3,000 L (obtenidos de los análisis de estabilidad a 30 °C en sus diferentes periodos de tiempo de anaquel (30, 60 y 90 días) así como en el porcentaje de humedad, dichos resultados son muy similares durante todo este periodo de tiempo y bajo diferentes condiciones, lo que hasta el momento indica una estabilidad del producto tanto física como químicamente bajo las condiciones antes mencionadas.

La tabla No 5 muestra de la misma manera los datos obtenidos de los análisis de estabilidad, sólo que esta vez en una condición de temperatura de 40°C pero manteniendo los mismos periodos de tiempo de anaquel (30, 40 y 90 días) y porcentaje de humedad, obteniendo nuevamente resultados muy satisfactorios, lo cual indica con mayor grado de certeza una estabilidad en la formulación propuesta dentro de las condiciones mencionadas.

Las tabla No 3 muestra también resultados muy interesantes, estos datos fueron obtenidos de los análisis de estabilidad del segundo lote escalado y muestran un producto que cumple satisfactoriamente con todas las pruebas realizadas a condiciones de temperatura de 30°C analizados en periodos de 30, 40 y 90 días con un porcentaje de humedad ambiente, nuevamente esto da una certeza y una esperanza de que la formulación funciona adecuadamente para la manufactura de este producto.

La tabla No 6 contiene el concentrado de resultados del segundo lote, solo que con la condición de temperatura de 40°C a los mismos periodos de análisis de 30, 40 y 90 días así como porcentaje de humedad ambiente, estos datos muestran al igual que en la tabla No 3 una linealidad en los datos obtenidos.

Por ultimo se analizaron las muestras del tercer lote fabricado con la formulación desarrollada, estos datos son mostradas en las tablas No 4 Y No 7 respectivamente bajo las mismas condiciones antes mencionadas, en ellas se observa también un comportamiento muy homogéneo en los resultados, lo cual corrobora de manera más certera que la formulación desarrollada es la correcta para la fabricación de este producto.

Realizando un resumen de todos los datos obtenidos en los 3 lotes fabricados, se puede observar que en todos los periodos de evaluación y análisis a los que fueron sometidos no se observa ningún tipo de degradación química del producto, ninguna disminución en la concentración de principio activo o alguna alteración en su aspecto físico (separación de fases, formación de grumos, etc), lo cual lleva a presumir una estabilidad fisicoquímica del producto final, logrando cumplir estrictamente con los principios de similitud (geométrica, mecánica, térmica y química).

Se debe tener muy claro que la finalidad de cumplir o hacer cumplir los principios de similitud en una formulación o proceso ya establecido o en etapa de desarrollo, es vital para el buen desempeño del proceso de fabricación y la estabilidad fisicoquímica del producto.

Se debe tener presente que si alguno de los principios de similitud no se cumple satisfactoriamente, los demás tampoco podran ser alcanzados, ya que muestran una relación directamente proporcional entre ellos, si un proceso no cumple estos 4 principios, tendrá como consecuencia un producto con serios problemas de proceso, problemas fisicoquímicos y además tendrá como resultados un producto con poca estabilidad, poca reproducibilidad y una de mala calidad del producto.

Para poder asegurar que un proceso cumple adecuadamente con los 4 principios de similitud se deben tomar en cuenta primeramente la evaluación de los resultados analíticos obtenidos, estos deben tener una variación mínima en los valores que se reporten en sus diferentes periodos de estabilidad.

Se deberá evaluar y analizar el aspecto físico del producto obtenido, una vez que se tengan todos estos elementos y que cumplan satisfactoriamente todos los requerimientos que permitan asegurar que el producto es de buena calidad, se considerará que el desarrollo de la formulación y el escalamiento fueron exitosos.

Se debe recordar que la similitud de un proceso es alcanzada entre dos procesos diferentes cuando ellos cumplen los mismos objetivos de proceso a través de los mismos mecanismos y logran producir el mismo producto cumpliendo con las especificaciones requeridas.

CAPÍTULO 6
CONCLUSIONES

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

6.1 Con base en los resultados obtenidos durante el tiempo que se trabajó en el proyecto de desarrollo de una metodología de escalamiento para un sistema disperso, se muestran las tablas comparativas de resultados en el capítulo No 5, y en ellas se observa claramente que la metodología propuesta da como resultado final un producto que cumple con las especificaciones que marca la FEUM 7ª Ed.

6.2 La metodología desarrollada para la manufactura del producto mostró ser estable y reproducible, tal como se observa en las tablas de resultados de los análisis de estabilidad que se realizaron a diferentes condiciones de temperatura, en los mismos periodos de tiempo y porcentaje de humedad.

6.3 El desarrollo y proceso de la manufactura fue realizado en función a las características físicas y químicas del producto.

6.4 La metodología desarrollada cumple con los principios de similitud, ya que la similitud del proceso es alcanzada entre dos procesos cuando ellos cumplan los mismos objetivos de proceso por los mismos mecanismos y dan como resultado la misma calidad de producto, cumpliendo con las especificaciones requeridas para el producto.

6.5 Se cumplieron los objetivos planteados al inicio del proyecto, logrando disminuir costos de operación, y mejorando notablemente el servicio al área de ventas.

6.6 Con esta información se llega a la conclusión de que la hipótesis planteada para este proyecto fue confirmada, así como los objetivos que se plantearon fueron cubiertos en su totalidad.

CAPÍTULO 7
BIBLIOGRAFIA

CAPÍTULO 7

BIBLIOGRAFIA

1. Brittain H.G. et. Al ; " Physical characterization of Pharmaceutical Excipients: Practical examples " ; Pharmaceutical technology (1991).
2. Remington; " Farmacia " ; Tomo 2; 19ª edición; editorial Panamericana; 1998
3. Hebert A. Liberman, Martin M. Rieger, and Gilbert S. Banker.
" Pharmeceutical Dosage Forms: Disperse systems " Vol 2 y 3
Second ediction.
4. Schott H. And Martin A.N. " Colloidal and surfase chemical aspects of dosage forms ".
American Pharmacy Lippincott 1974 p.p 103-174.
5. Kibbe H.A.; " Handbook of Pharmaceutical Excipients " ; third edition; American
Pharmaceutical Association and Pharmaceutical press; USA ; 2000
6. Parrott E.L. ; Pharmaceutical Technology. "Fundamental Pharmaceutics" ; Alpha editions,
USA 1970.
7. Lachman L., Liberman H.A., Kaning J.L. "The theory and practice of industrial pharmacy "
third edition 1986.
8. Wells, James I, ; Pharmeceutical preformulation: The Physicochemical properties of
Drug Substances; ellis Horwood Limited; England, 1988.
9. Martin A. ; PhysicalPharmacy. Physycal Chemical Principlies in the Pharmaceutical
Sciences; fourth edition; Williams And Wolkins; USA 1993.
10. Dictionary of Scientific and Technical Terms; 3ª edition; Mc Graw-Hill; USA; 1984.
11. Poot, F.L.; " Planta piloto técnicas de escalamiento " ; Pharm, ews; 1992.
12. Florey K.; " Analitical Profiles of Drug Sustances " ; Vol. 7 Acedemic Press, INC;New
York; 1976.
13. " The Merck Index " ; 10 TH Merck and Co, INC; Rahnway, N.J. USA; 1983.

14. Martin dale " The Extra Pharmacopoeia" ; 26 Edition; Norwan W. Blacon; London 1972.
15. Mehta, A.M " scale Up considerations in the fluid bed process for controlled-Release products " Pharm, Tech; 1989.
16. Svonarbrick J. " Do Precessing and Scale-Up Factors Really Affect Bioavailability a suggestion for Answering The Question " Pharm. Tech.; 15 TH Aniversary.
17. E. Treybal, " Mass-Transfer Operations, 3er Ed. Mc Graw-Hill, New Yprk, 1980
18. G.B. Tatterson, " Scale and Desing of Industrial Mixing Process " , Mc Graw-Hill, New York, 1994
19. Y.F. Maa and C. Hsu, " Liquid-Liquid emulsification by static mixers for use in microencapsulation " , 1996
20. W.L. Mc Cabe, J.C. Smith, and P. Harriott, " Unit Operations of Chemical Engineering, 5th Ed. Mc Graw-Hill New York, 1993
21. A. Bisio, " Introduction to Scale of Chemical Process: Convection from laboratory Scale test to Successful Commercial sinze Design " Wiley, New York 1985
22. J.P. Euzen, P. Trambuze, and J.P. Wauquier, " Scale-Up Metodology for Chemical Process " , Editions Technip, Paris 1993.
23. Fryma, Inc, " Modern Process Techniques for the Pharmaceutical and cosmetic " Industry Edison, NJ.
24. M.J. groves, " somes Engineering aspects of process scale-up, AAPS/FDA/USP Workshop on the scale-up of liquid and semisolid disperse systems " , Arlintong V.A. 1993.
25. www.fda.gov/oral/inspect_ref/igs/foodsp2.htm
26. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm.