

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESCALAMIENTO: ETAPA CRÍTICA DEL DESARROLLO DE
MEDICAMENTOS**

(Trabajo escrito vía curso de educación continua)

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

Jorge Adrián Pérez Mouret

México, D. F.

2006



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.

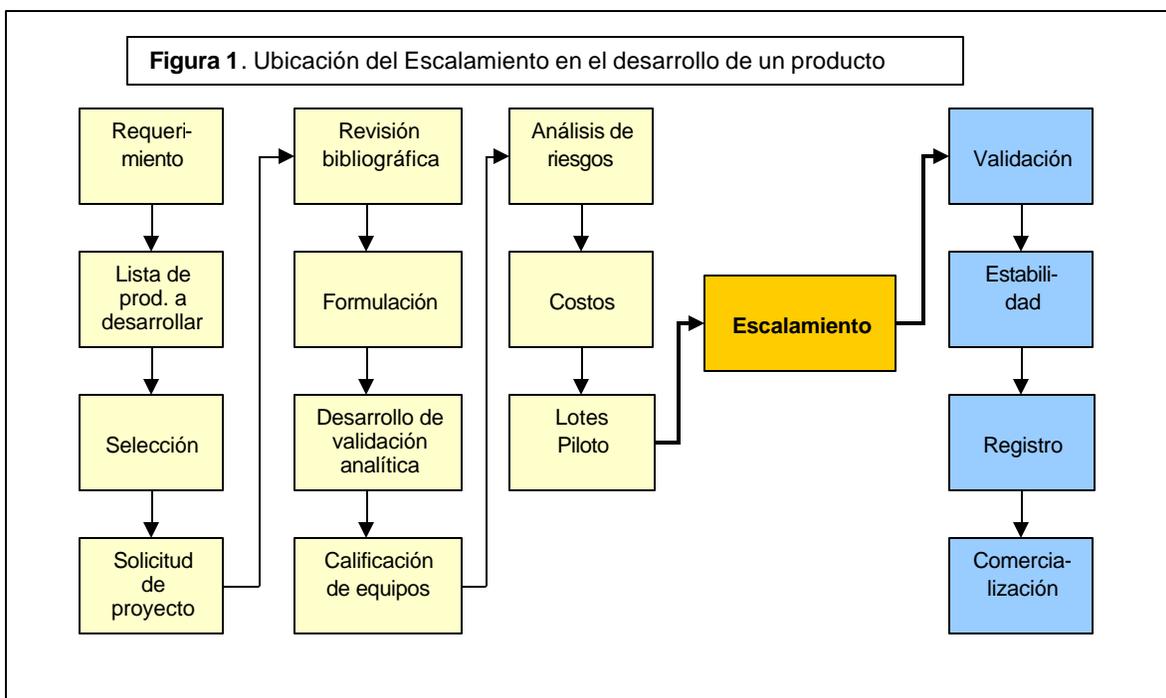
Índice

Tema	Página
Introducción:	2
1.0 Cómo escalar de manera científica	5
1.1 Números adimensionales	5
1.2 Teoría de modelos	6
1.3 Teorema de Buckingham	6
1.4 Lista de relevancia	6
1.5 Matriz dimensional	7
2.0 Escalamiento para procesos de granulación	8
3.0 Escalamiento para aglomeración y secado en equipos de lecho fluidizado	11
4.0 Escalamiento para procesos de mezclado de polvos	13
4.1 Materiales de libre flujo	14
4.2 Polvos cohesivos	16
5.0 Escalamiento para fabricación de líquidos y semisólidos	18
5.1 Importancia del mezclado en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	19
5.2 Puntos importantes a considerar en el escalamiento	19
6.0 Escalamiento para procesos de tableteado	21
6.1 Análisis adimensional	21
6.2 Resultados experimentales	22
7.0 Escalamiento en procesos de recubrimiento	24
8.0 Aspectos regulatorios	27
9.0 Conclusiones	29
Bibliografía	31

Introducción:

El *escalamiento* que se define generalmente como el proceso de incrementar el tamaño de un lote, es una etapa crítica en el desarrollo de medicamentos, ya sean estos provenientes de moléculas nuevas (innovadores), o provenientes de moléculas probadas cuya patente ha vencido ya (genéricos).

El trabajo previo al *escalamiento*, contempla de manera general actividades relacionadas con el desarrollo del medicamento, tales como la selección de la molécula basada en un estudio de mercado que pretende dar información sobre la necesidad del medicamento y sobre la rentabilidad que se presume tendrá el mismo, pasando por una profunda investigación bibliográfica, para posteriormente generar estudios de interacción fármaco – excipiente, prueba de diferentes formulaciones con sus respectivos análisis, desarrollo y validación de métodos analíticos, calificación de equipos utilizados en planta piloto, selección de fórmula y empaque primario, fabricación de lotes piloto, estabilidad acelerada del medicamento y finalmente, transferencia a los equipos de producción, proceso llamado comúnmente *Transferencia de Tecnología* (Ver figura 1).



De manera regular, todo el trabajo para generar una formulación y un proceso que cumplan con los criterios de aceptación previamente establecidos y documentados, tales como cumplimiento de pruebas farmacopéicas (dependiendo de la forma farmacéutica elegida), protección al personal operario y de supervisión, protección al ambiente, etc., se realiza en las instalaciones de una *Planta Piloto*, cuyos equipos son generalmente de menor capacidad a aquellos con que cuentan las diferentes áreas de producción de un laboratorio fabricante de medicamentos.

De aquí la pregunta ¿qué hacer para transferir los procedimientos establecidos en los equipos de la *planta piloto* a los equipos de producción? ¿porqué no hacer el desarrollo de un medicamento directamente en los equipos en los que finalmente se producirá a nivel industrial?

Respondiendo la segunda pregunta se podría decir que de manera general no es conveniente desarrollar un producto en las áreas de producción por dos razones principales, de las cuales la primera tiene que ver con el tamaño de los equipos y la cantidad de materias primas a utilizar. La cantidad de ingrediente activo para llevar a cabo todas las pruebas de las diferentes formulaciones propuestas hasta encontrar la óptima sería excesivamente grande y aunado al costo tan elevado que algunos activos tienen haría prácticamente incosteable este proceso, ya que desde el punto de vista regulatorio, los lotes de desarrollo no son comercializables.

La segunda razón tiene que ver con el tiempo y disponibilidad de áreas y equipos. Normalmente las áreas de producción están ocupadas con programas acordados con el departamento de planeación de la producción, cuyo objetivo es satisfacer la demanda que las áreas de comercialización generan, lo que consume la mayor parte de la capacidad de la planta.

Entonces, se hace evidente que tanto por economía y por disponibilidad de capacidad la mejor opción es hacer el desarrollo de formulaciones en una *planta piloto*.

Para contestar la primera pregunta sobre ¿qué hacer para pasar los procesos de la planta piloto al área de producción es necesario valernos del *Escalamiento*.

Como se mencionó anteriormente, el *escalamiento* es el proceso de incrementar el tamaño de un lote, aunque también puede definirse como el procedimiento para aplicar el mismo proceso a diferentes volúmenes de producción. Estas dos definiciones tienen una diferencia sutil. El incremento del tamaño de lote no se traduce siempre en un incremento en el volumen de producción.

Hablando de *escalamiento*, no puede decirse que éste siempre sirva para incrementar el tamaño de los lotes, sino que en ocasiones puede servir para trasladar los procedimientos de producción a tamaños menores, lo que podría ocurrir en el caso de ajustar la producción a una demanda menor a la esperada, evitando la obsolescencia de los inventarios.

Dentro de la *planta piloto* también se llevan a cabo *escalamientos*, ya que antes de mover el producto a producción, es esencial tener un escalamiento intermedio, el cual se hace en equipos que representan o simulan de la mejor manera a aquellos en los que finalmente se fabricará el producto. Este *escalamiento* hace posible también la fabricación de producto para análisis clínicos y muestras para mercadotecnia. De cualquier forma, este *escalamiento* intermedio no garantiza una transferencia sin problemas a producción. Un producto bien definido puede generar un muy buen producto a nivel laboratorio y *planta piloto*, pero puede fallar las pruebas de control de calidad hechas a los lotes de producción.

Las pruebas de *escalamiento* pueden llevarnos a tener éxito en transferir una mezcla o un granulado de un equipo de 10 litros a uno de 75 y finalmente a otro de 300 litros y la responsable no habrá sido sólo la suerte, sino el haber encontrado la similitud física al

procesar cada uno de estos lotes. Una vez identificado qué hace similar a estos procesos, puede empezar a eliminarse problemas durante el *escalamiento*.

Como planteamiento, debe quedar asentado que el *escalamiento* no puede hacerse sólo bajo un esquema de ensayo y error, ya que el tiempo empleado en transferir los parámetros de la planta piloto a los de los equipos de producción sería muy largo e incosteable, por la capacidad finita que tienen las plantas productivas en la actualidad, además del costo por producto que no cumpliera con los parámetros establecidos, por lo que es necesario tener un enfoque científico, basado en modelos que permitan hacer esta transferencia de una manera más predecible y estable.

1.0 Cómo escalar de manera científica

Existe una forma racional de ver el escalamiento y que ha sido utilizada en las ciencias físicas desde hace tiempo. Este acercamiento racional es conocido como *análisis dimensional* y es un método probado para desarrollar relaciones funcionales que describen cualquier proceso dado de una manera adimensional, para facilitar la generación de modelos y el escalamiento tanto positivo como negativo (incremento o decremento del tamaño de lote).

El análisis dimensional es un método para producir números adimensionales y derivar relaciones funcionales entre aquellos que describen el proceso de manera completa. El análisis puede aplicarse aún cuando las ecuaciones que rigen el proceso sean desconocidas. Este tipo de análisis se aplicó primeramente al flujo de fluidos hace 90 años por Lord Rayleigh.

1.1 Números adimensionales

Las cantidades físicas tales como fuerza o velocidad tienen cualidades dimensionales básicas como la longitud (L), masa (M), tiempo (T), etc. Por ejemplo, la velocidad tiene dimensiones de L/T , y la fuerza tiene una composición dimensional de ML/T^2 . Al contrario de las cantidades físicas regulares, los números adimensionales no tienen dimensión alguna. Estos números se usan frecuentemente para describir la relación entre varias cantidades físicas. Algunos de los más relevantes son: Newton (Ne , potencia), Froude (Fr), y Reynolds (Re), los cuales se expresan respectivamente de la siguiente manera:

$$Ne = P/(\rho n^3 d^5)$$

$$Fr = n^2 d/g$$

$$Re = d^n \rho / \mu$$

en donde P es el consumo de energía (ML^2/T^3), ρ es el peso específico de las partículas involucradas (M/L^3), n es la velocidad del impulsor (T^{-1}), d es el diámetro del impulsor (L), g es la constante gravitacional (L/T^2), y μ es la viscosidad dinámica (M/LT).

El número de Newton (potencia), se relaciona con la fuerza que actúa en una unidad de área del impulsor y el estrés inercial, es una medida de la potencia requerida para vencer la fricción en el flujo de fluidos en un reactor. En aplicaciones de mezclado – granulado, este número puede calcularse a partir del consumo de energía del impulsor.

El número de Froude, primeramente introducido para cuantificar la resistencia de los barcos, ha sido utilizado para el mezclado de polvos y se sugirió como criterio para encontrar similitudes dinámicas, así como parámetro de escalamiento en granulaciones húmedas. La mecánica del fenómeno se describe como una interacción entre la fuerza centrífuga (empujando las partículas contra la pared del mezclador) y la fuerza centrípeta producida por la pared, creándose como consecuencia una “zona de compactación”.

El número de Reynolds, que describe la fuerza inercial a la fuerza de viscosidad, se utiliza frecuentemente para describir los procesos de mezclado, especialmente en Ingeniería Química.

1.2 Teoría de modelos

Una vez que se utiliza el análisis dimensional, el escalamiento es sencillo: hay que expresar el proceso utilizando un juego completo de números adimensionales, tratando de igualar sus magnitudes a diferentes escalas. Este espacio adimensional en el que las mediciones se igualan, hará invariable la escala del proceso.

De acuerdo a la teoría de modelos, se consideran similares dos procesos si hay una similitud geométrica, cinética y dinámica. Se dice que dos sistemas son geoméricamente similares si tienen la misma relación de dimensiones lineales, por ejemplo, dos mezcladores cilíndricos son geoméricamente similares si tienen la misma relación de altura/diámetro. Se dice que dos sistemas geoméricamente similares son cinemáticamente similares, si tienen la misma relación de velocidades entre puntos correspondientes. Dos sistemas cinemáticamente similares son dinámicamente similares cuando ambos tienen la misma relación de fuerzas entre puntos correspondientes. ***Para cada par de sistemas similares, todos los números adimensionales necesarios para describir el proceso tienen el mismo valor numérico.***

La falta de similitud geométrica es a menudo el principal obstáculo cuando se aplica el análisis dimensional para resolver problemas de escalamiento. Se ha demostrado por ejemplo, que los granuladores Gral 10, Gral 75 y Gral 300 de la compañía belga Collette, no son geoméricamente similares, aún y cuando el primero se sugiere como compra para el departamento de Desarrollo Farmacéutico. En tales casos, lo conducente es hacer una corrección a las ecuaciones resultantes.

1.3 Teorema de Buckingham

El teorema fundamental del análisis dimensional, el teorema π , establece que: Cada relación física entre n variables dimensionales y constantes puede reducirse a una relación entre $m=n-r$ grupos adimensionales mutuamente independientes, en donde r es el número de dimensiones; esto es, unidades fundamentales dimensionales.

1.4 Lista de relevancia

El análisis dimensional empieza con una lista de relevancia, la cual consiste en una lista de todas las variables que se piensa sean cruciales para el proceso que se está analizando. Para fijar la lista de un determinado proceso, se necesita generar el grupo completo de de todas las variables dimensionales relevantes y mutuamente independientes y las constantes que afecten al mismo. La palabra *completo* es crucial. Todas las entradas en la lista pueden subdividirse posteriormente en geométricas, físicas u operacionales. Cada lista de relevancia debe incluir sólo una respuesta o variable

dependiente. El principal obstáculo del análisis dimensional a menudo se relaciona con la selección de la lista de referencia, la variable respuesta o a los errores de medición. A mayor tamaño se haga el escalamiento, más precisión se requerirá de las mediciones en el lote piloto.

1.5 Matriz dimensional

El análisis dimensional puede simplificarse arreglando todas las variables relevantes provenientes de la lista de relevancia en una matriz, con una transformación subsiguiente generando los números adimensionales requeridos. La matriz dimensional está formada de una matriz cuadrada principal y una matriz residual. Las filas de la matriz están formadas por las dimensiones básicas, mientras que las columnas representan las cantidades físicas de la lista de relevancia. Las propiedades físicas y los parámetros relacionados al proceso más importantes, así como la variable de respuesta elegida, es decir, la variable que queremos predecir con base en las demás variables, se ubican en una de las columnas de la matriz residual.

La matriz principal se transforma linealmente en una matriz unitaria en la cual la diagonal principal consiste solamente de valores igual a "1" y los elementos remanentes son todos iguales a "0". Los números adimensionales se obtienen de dividir las columnas de la matriz residual entre las columnas de la matriz principal, con los exponentes indicados en la matriz residual.

2.0 Escalamiento para procesos de granulación

Utilizando el análisis dimensional para el escalamiento de procesos de granulación se puede generar la siguiente tabla, la cual representa la lista de relevancia de variables que definen el proceso:

Tabla I: Variables usadas para el análisis dimensional			
Cantidad	Símbolo	Unidades	Dimensiones
Consumo de energía	P	Watt	ML^2/T^3
Peso específico	ρ	kg/m^3	M/L^3
Diámetro de la hoja	d	m	L
Velocidad de la hoja	n	rev/seg	T^{-1}
Cantidad de aglutinante	m	kg/m^3	M
Volumen del mezclador	V_b	m^3	L^3
Constante gravitacional	g	m/seg^2	L/T^2
Altura del mezclador	h	m	L

Para simplificar el modelo, se asume que no hay factor de viscosidad y sólo se presentan interacciones en rangos muy pequeños, por lo tanto, no se considera el número de Reynolds. Se considera la constante gravitacional.

En esta tabla se observa una variable respuesta (consumo de energía) y siete variables o constantes del proceso, haciendo entonces que de acuerdo al teorema $n = 8$, habiendo tres dimensiones básicas (r); las cuales son M , L , y T . De acuerdo a este teorema el proceso puede reducirse a la relación $m = n - r$, siendo entonces $m = 8 - 3 = 5$ grupos adimensionales mutuamente independientes.

Para encontrar estos grupos o números, se elaborará la matriz mostrada en la Figura 2.

	Matriz principal			Matriz residual				
	ρ	d	n	P	m	V_b	g	h
Masa M	1	0	0	1	1	0	0	0
Longitud L	-3	1	0	2	0	3	0	1
Tiempo T	0	0	-1	-3	0	0	-2	0

Figura 2: Matriz dimensional inicial

Una transformación cambia el -3 en la fila L , columna ρ a 0. La multiplicación subsiguiente de la fila T por -1 convierte el -1 de la columna n a +1 (ver Figura 3).

	Matriz principal			Matriz residual				
	?	d	n	P	m	V _b	g	h
Masa M	1	0	0	1	1	0	0	0
Longitud L	0	1	0	5	3	3	1	1
Tiempo T	0	0	1	3	0	0	2	0

Figura 3: Matriz dimensional inicial después de una transformación lineal

A partir de las cinco columnas de la matriz residual se forman cinco grupos adimensionales dividiendo cada elemento de esta matriz por los valores principales de la matriz unitaria, con los exponentes mostrados en la matriz residual.

La matriz residual contiene cinco columnas, por lo tanto se forman 5 grupos o número adimensionales ?, ver Tabla II.

Tabla II: Grupos adimensionales ?		
Grupo ?	Expresión	Definición
? ₀	$P/(?^1 d^5 n^3) = Ne$	Número de Newton (energía)
? ₁	$q/(?^1 d^3 n^0) = qt/(V_b ?)$	Volumen de partículas, q es la velocidad de adición de aglutinante, y t es su tiempo de adición
? ₂	$t/(?^0 d^3 n^0) = (V^p N^b)^{-1}$	Volumen fraccional de partículas
? ₃	$g/(?^0 d^1 n^2) = Fr^{-1}$	Número de Froude
? ₄	$h/(?^0 d^1 n^0) = h/d$	Relación de longitudes

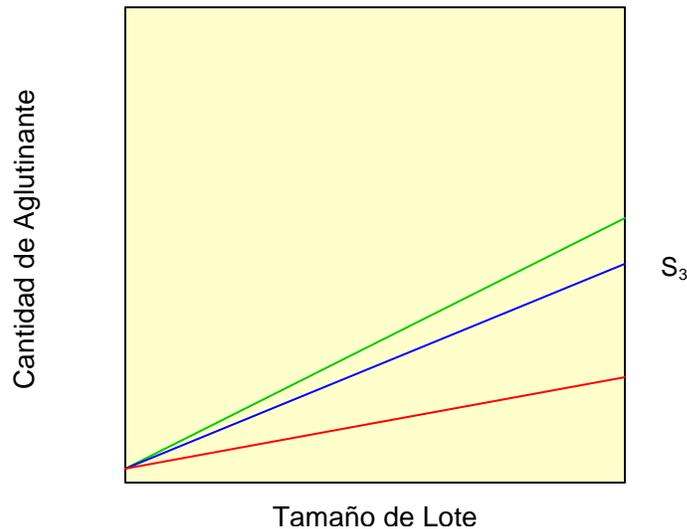
El resultado final del análisis dimensional es una expresión de la forma

$$?_0 = f(?_1, ?_2, ?_3, ?_4)$$

Considerando que los grupos ?₂, ?₃ y ?₄ son “esencialmente” constantes, el espacio ? puede reducirse a la relación ?₀ = f(?₁); esto es, el valor del número de Newton Ne en cualquier punto del proceso es función de la cantidad específica de líquido aglutinante.

Hasta este punto todas las consideraciones fueron bastante teóricas. De la teoría de modelos sabemos que los grupos adimensionales mencionados arriba están relacionados de manera funcional. La forma de esta relación funcional f puede establecerse sólo a través de la experimentación. El científico Hans Leuenberger estableció empíricamente que la cantidad de aglutinante requerido para alcanzar un punto final de granulación deseado, expresado por el valor absoluto de Ne , es esencialmente proporcional al tamaño de lote (ver Figura 4), estableciendo así una relación funcional de dependencia f , y estableciendo también una base racional para el escalamiento.

Figura 4: Cantidad de aglutinante vs. Tamaño de lote



De acuerdo con Leuenberger, la cantidad correcta de líquido aglutinante por lote no varía en el escalamiento, asumiendo que el aglutinante se encuentra mezclado como un polvo seco y que se agrega agua a una velocidad constante. Cabe aclarar que esto es válido para aglutinantes no viscosos.

El cociente obtenido por la cantidad de líquido aglutinante con relación al tamaño de lote en el punto de inflexión S_3 de la Figura 4, de la curva energía vs. tiempo es constante, sin importar el tamaño de lote y el tipo de máquina. Más aún, para la adición de un aglutinante de baja viscosidad a una velocidad constante y proporcional al tamaño de lote, la velocidad de cambio (la pendiente o derivada del tiempo) de la curva de torque o consumo de energía es directamente proporcional al tamaño de lote para un rango amplio de equipos granuladores alto corte y mezcladores planetarios. En otras palabras, el punto final del proceso, como se determinó en la curva, es un parámetro probado de escalamiento para mover el producto desde el laboratorio a los equipos de granulación de producción, considerando varios tamaños y fabricantes.

El tener diferentes mezcladores o geometrías de las paletas de mezclado contribuirá a tener diferencias entre los valores absolutos de las señales, pero el perfil de la señal de un granulado dado en un mezclador alto corte es muy similar al obtenido en un mezclador planetario.

Para calcular Ne , debe utilizarse la energía requerida por el impulsor en lugar de la del motor. Antes de iniciar un análisis dimensional se debe medir o estimar las pérdidas de energía para el mezclador corriendo en vacío. Esta línea base sin embargo, no permanece constante; cambia de manera significativa con la carga, con el estado del mezclador o la eficiencia del motor, lo que representa dificultades inherentes al utilizar medidores de energía en lugar de torque. El torque por supuesto, es directamente proporcional a la energía aplicada por el impulsor, así que el Ne puede calcularse a partir del torque y de las medidas de la velocidad.

3.0

Escalamiento para aglomeración y secado en equipos de lecho fluidizado

El escalamiento de equipos de laboratorio a unidades de producción depende del diseño del mismo equipo y de la escalabilidad que pueda tener. La mayoría de los fabricantes de equipos de lecho fluidizado lo entienden y lo aceptan así, hecho que se comprueba al revisar que dentro de sus líneas de producción se encuentran equipos que pueden procesar desde medio kg hasta equipos de 500 kg o más. Alcanzar el patrón de flujo de aire en estos equipos es un parámetro crítico. Debido a que este flujo de aire es uno de los factores para obtener una determinada capacidad de secado, la relación de volumen de aire por kg o litro de producto es crucial para obtener un proceso de escalamiento lineal. Otra característica crítica del diseño es la sección de área del contenedor del producto y cómo ha sido diseñada a través de varios tamaños de equipos. Para calcular la velocidad de esparcido escalada que debe adicionarse de solución aglutinante puede utilizarse la relación de dimensiones entre los diferentes tamaños de equipo que los fabricantes comercializan.

La aglomeración en un lecho fluidizado es una combinación de tres etapas: mezclado en seco, aglomeración por esperado y secado hasta alcanzar la humedad deseada. Aunque todas las etapas son importantes, la calidad de los gránulos se determina realmente durante la fase de esparcido, el proceso donde se forman de manera constante los gránulos y se evapora el solvente de la solución aglutinante. El tamaño de los gránulos es directamente proporcional a la humedad de la cama durante el proceso, por lo que el control de la humedad durante el escalamiento es crucial.

Se ha estudiado que los factores que más afectan las características del gránulo son la temperatura de aire de proceso, la altura a la que se coloca el orificio de esparcido a partir de la cama de polvo, la velocidad de adición de la solución aglutinante y el grado de atomización de la misma. Dos de los elementos más importantes en el proceso son la presión de atomización y qué tan húmeda esté la cama de producto. Una presión de atomización mayor produce gotas más finas de la solución aglutinante, afectando el crecimiento de los gránulos, por lo que un factor primordial durante el escalamiento es conservar durante el mismo el tamaño de las gotas de la solución aglutinante.

El control del volumen de aire y la presión del mismo que van hacia la boquilla de esparcido debe ser controlada, colocando principalmente sensores de medición, ya que otra vez, este factor influye en el tamaño de las partículas obtenidas. Se ha observado que debido a que el fenómeno de atrición se presenta en mayor medida en los equipos grandes que en los pequeños, la densidad de granel es aproximadamente mayor en 20% en equipos grandes que en los pequeños. Es recomendable también cuidar el nivel de humedad para prevenir la formación de grandes aglomerados.

En las unidades de gran volumen es natural que se tenga un flujo de aire mayor, una capacidad de secado mayor (temperatura) con respecto a unidades pequeñas, lo que provoca que se alcance una velocidad de evaporación mayor. Debido a esto, es recomendable mantener la temperatura de la cama de producto similar a la temperatura de la cama de producto en la unidad de laboratorio. Esto puede conseguirse incrementando la velocidad de esperado, incrementando la temperatura del aire,

incrementando el flujo de aire, o a través de una combinación de estas tres variables para obtener resultados satisfactorios.

En resumen, las siguientes condiciones de proceso deberían de mantenerse similares tanto en los equipos de laboratorio como en los equipos de producción en las fases de escalamiento:

- Velocidad de fluidización del aire de proceso a través del sistema
- Relación entre la velocidad de esperado para la granulación y la capacidad de secado del volumen de aire de fluidización
- Tamaño de las gotas de la solución aglutinante que se esprea

Cada uno de estos valores debe calcularse basado en los resultados de operación de las unidades de planta piloto o laboratorio.

4.0

Escalamiento para procesos de mezclado de polvos

En la fabricación de varios productos farmacéuticos, el mezclado de polvos secos es un paso crítico que afecta directamente la uniformidad de contenido. Uno de los tipos de equipo más utilizados son los mezcladores de volteo (tumbling blenders), los cuales son contenedores fijados a una flecha rotativa; el contenedor se llena parcialmente con las materias primas y se hace girar. Sus principales ventajas son sus grandes capacidades, sus bajas fuerzas de corte, flexibilidad, contención de los materiales y facilidad de limpieza entre otras. Algunos ejemplos de este tipo son los mezcladores en “V” o de pantalón, los doble cono, etc. (ver Figuras 5 y 6). Otro tipo de mezcladores son los de convección, en los cuales se crea un flujo de los materiales a través de la acción de impulsores que giran dentro de una carcasa fija. Este mezclador tiene una alta fuerza de corte (high shear), reduce la segregación de los ingredientes y puede utilizarse para granulación húmeda (ver Figura 7). En la actualidad no existen técnicas rigurosas para generar criterios de predicción para el escalamiento en ambos tipos de mezcladores sin trabajo experimental previo.



Figura 5: Mezclador en V



Figura 6: Mezclador Bohle con baffles internos



Figura 7: Mezclador de listón (impulsor)

En el escalamiento para mezclado las preguntas más frecuentes son las siguientes:

- ¿Qué velocidad de giro utilizar?
- ¿Los % de volumen ocupado del mezclador deben ser los mismos?

- ¿Qué tiempo debe operarse el mezclador?
- ¿Las variaciones geométricas entre mezcladores son aceptables?

Sin importar los requerimientos para el escalamiento, el proceso de mezclado puede clasificarse en dos diferentes grupos: los de materiales de libre flujo y los de materiales cohesivos, ya que los requerimientos para cada uno de estos tipos varían.

4.1 Materiales de libre flujo

Estos materiales son polvos y granulados en los cuales las fuerzas interparticulares de cohesión son lo suficientemente pequeñas como para permitirles moverse de manera individual. El tamaño de estas partículas es generalmente mayor a 100 μm y las fuerzas de atracción interparticulares son similares o menores que el peso de la partícula. Los materiales no requieren de estrés externo para mezclarse, por lo que los equipos preferidos son los mezcladores de volteo. Los riesgos principales se generan debido a la segregación ya sea tanto dentro del mezclador como fuera de él, al momento de la descarga.

Para entender los requerimientos de escalamiento, debe reconocerse primero que la mayoría de los mezcladores de volteo son simétricos, lo cual puede ser el mayor impedimento para alcanzar la homogeneidad de la mezcla. La velocidad de mezclado está limitada a menudo por la cantidad de material que cruza de un lado al otro del plano de simetría. Algunos tipos de mezcladores han diseñado modelos asimétricos, obteniendo mayores eficiencias. Haciendo vibrar el contenedor durante sus giros, la velocidad a la que se alcanza la uniformidad de mezclado puede incrementarse de manera dramática. Esta asimetría puede generarse también a través de colocar baffles en el interior de los mezcladores, cuya eficiencia ha sido probada (ver Figura 8).



Figura 8: Barras intensificadoras de mezclado para Mezclador Bohle

Cuando no se tienen disponibles estos métodos para inducir la asimetría, hay que poner especial atención al procedimiento de carga de las materias primas, porque éste puede afectar de manera severa la velocidad de mezclado, ayudando a disminuir los tiempos de esta etapa. Una carga no sistematizada de varios ingredientes afectará en gran medida la velocidad de mezclado si la dispersión es el mecanismo crítico. En un mezclador en V es deseable al cargar el equipo cuidar que ambas piernas tengan una cantidad muy similar de componentes. Cuando se adiciona un componente en pequeña cantidad al principio (~1%), la posibilidad de que este se vaya a una sola pierna es grande, lo que hará

prolongarse el proceso de mezclado. El orden de adición de los componentes juega también un papel importante, ya que afecta el grado de homogeneidad final.

Hablando del mismo mezclador en V, el flujo entre ambas piernas es el paso más lento porque el mecanismo es de dispersión por naturaleza. El proceso de mezclado “inter e intra piernas” puede describirse con la ecuación:

$$s^2 = Ae^{-kN} \quad (1)$$

en donde s^2 es la varianza de la mezcla N es el número de revoluciones, A es una constante y k es la constante de velocidad. Las constantes de velocidad para un mezclado por convección sin embargo, son en magnitud varias veces mayores que las de mezclado por dispersión, por lo que una carga distribuida de manera desigual a lo largo del plano de simetría favorece el mezclado por dispersión y genera un mezclado más largo, que en comparación con la carga vertical, la cual favorece el mezclado por convección.

Otro punto a considerar es si la velocidad de giro debería cambiar de acuerdo al tamaño de lote. Algunos estudios hechos con mezcladores en V y con mezcladores de doble cono han demostrado que cuando la velocidad de operación se encuentra lejos de la velocidad crítica del mezclador, la velocidad de giro no afecta grandemente la velocidad de mezclado. En adición, el número de revoluciones es el parámetro más importante que gobierna la homogeneidad final. La ecuación (1) se obtiene asumiendo que por cada revolución del mezclador, los ingredientes ganan un “mezclado” incremental, ya sea por dispersión o por convección.

Aunque este enfoque se usa exitosamente al modelar homogeneidades con incrementos de mezcla, no se ha determinado aún reglas de escalamiento para las constantes de velocidad que gobiernan esta ecuación. Teniendo un mezclador geoméricamente similar y una misma composición de mezcla, el nivel de llenado también debería de mantenerse constante en los cambios de escala. Un incremento en el tamaño del mezclador a un mismo nivel de llenado corresponderá a un decremento significativo en el volumen relativo de partículas en la capa de “cascado”, comparada con la “masa” de granel, lo que genera un incremento en la velocidad para alcanzar la uniformidad de mezclado.

Se ha observado que utilizando mezcladores en V y corriéndolos al 40% de su volumen de llenado se obtiene una velocidad para alcanzar la uniformidad de mezclado que es casi 3 veces mayor que una ocupación del 60% del volumen. De esta manera, aunque el volumen de llenado debe permanecer constante para generar una similitud geométrica, puede hacerse imposible tener la misma velocidad de mezclado por cada revolución a través de todos los cambios de tamaño de lote en la escala utilizada si la profundidad de la capa que fluye es un parámetro crítico.

El número adimensional recomendado para utilizarse en el escalamiento para los procesos de mezclado es el número de Froude ($Fr = [O^2R]/g$, en el que O es la velocidad de giro, R es el radio del cuerpo del mezclador y g es la aceleración de la gravedad). Este número se sugiere a menudo para el escalamiento en mezcladores de volteo. El Fr balancea las fuerzas gravitacional e inercial y puede derivarse de las ecuaciones generales para movimiento de fluidos. Desafortunadamente no hay datos experimentales que soporten la validez de este enfoque.

Ejemplo: Escalamiento de un proceso utilizando un mezclador de 5 ft^3 a otro de 25 ft^3 utilizando Fr .

Los requisitos para este caso son asegurar una similitud geométrica, es decir, todos los ángulos y relaciones de longitudes se mantienen constantes, además de mantener también el número total de revoluciones sin variación. Alcanzar una similitud geométrica debe hacer parecer al de 25 ft^3 como una copia fotostática agrandada del de 5 ft^3 . En este caso, el incremento lineal es de 71%. Por similitud geométrica, el nivel de llenado de los mezcladores debe permanecer también constante. Para mantener el mismo número de Froude, las rpm O deben reducirse por un factor de $1.71^{-1/2} = 0.76$, correspondiendo a 11.5 rpm. En la práctica, debido a que la mayoría de los mezcladores de libre flujo no son particularmente sensibles a la velocidad de mezclado y los mezcladores disponibles son generalmente de velocidad fija, la velocidad más cercana a 11.5 rpm sería la selección adecuada. Si el tiempo inicial de mezclado fue de 15 min a 15 rpm, debe mantenerse las 225 revoluciones con el mezclador de 25 ft^3 . Si se seleccionaran 11.5 rpm el tiempo de mezclado sería de 19.5 min. Aunque este enfoque es conveniente y se usa ampliamente, vale la pena decir que es empírico. Algunas violaciones a este enfoque que pueden causar problemas de inmediato incluyen intentar el escalamiento utilizando geometrías diferentes, cambiar el nivel de llenado sin considerar su efecto, y mantener el tiempo de mezclado constante aún cuando se haya cambiado la velocidad de mezclado.

4.2 Polvos cohesivos

Este tipo de polvos genera un escenario completamente distinto al anterior. El efecto cohesivo en el flujo de polvos durante el escalamiento es un tema abierto todavía, por lo que será tocado en este trabajo sólo brevemente.

Un polvo cohesivo puede definirse como un material en el que las fuerzas de adhesión entre partículas exceden el peso de las mismas por al menos un orden en magnitud. En tales sistemas, las partículas no se mueven independientemente, sino que se mueven en "grupo", cuyas características de tamaño dependen de la intensidad de las fuerzas de cohesión.

En estos polvos se observan dos efectos principales: La mezcla completa es lo suficientemente cohesiva para afectar el flujo del material dentro del mezclador, y un ingrediente específico, a menudo el ingrediente activo, es lo suficientemente cohesivo para formar aglomerados.

Algunos lineamientos útiles a considerar son los siguientes:

- Polvos ligeramente cohesivos mezclan más rápido que los de libre flujo
- Polvos altamente cohesivos mezclan mucho más lento
- Polvos altamente cohesivos requieren a menudo aplicación de fuerza externa de corte
- Los baffles integrados a los equipos no incrementan la fuerza de corte requerida

Debido a que no existe una manera sistemática de medir las fuerzas de cohesión bajo condiciones prácticas, sus efectos en el escalamiento se han estudiado muy poco.

Es importante mencionar que para polvos cohesivos, la mezcla depende de la velocidad de corte, así como la velocidad de giro juega un papel importante también.

5.0 Escalamiento para fabricación de líquidos y semisólidos

A menudo se piensa que el escalamiento es más factible si se utilizan equipos geoméricamente similares en cada escala de fabricación. La similitud geométrica significa que la forma de los equipos y sus dimensiones son proporcionales de una escala de producción a otra. Parecería entonces que la similitud geométrica aseguraría los resultados que son independientes del tamaño, siendo esta la razón por la que los fabricantes de equipos promocionan la escalabilidad de sus máquinas. Desafortunadamente esto no es necesariamente cierto. Aunque las propiedades químicas, cinéticas y termodinámicas de un sistema no se ven afectadas por cambios en el tamaño de lote, otras propiedades sí lo son. La similitud geométrica no asegura una similitud mecánica, térmica o química en los sistemas escalados. Los procesos farmacéuticos pueden variar con el tamaño, aún cuando el equipo utilice el mismo principio operativo, tenga las mismas características de diseño y mantenga similitud geométrica, generando diferentes resultados de lo que aparentaría ser el mismo proceso. Los procesos pueden ser caracterizados como dependientes del volumen, área o longitud. Para un cambio de escala dado en longitud (L), el efecto sobre el área (L^2) o volumen (L^3) es muy diferente.

Para el escalamiento de este tipo de formas farmacéuticas, la relación de dependencia área: volumen es fundamental. Conforme más grande es el tamaño de lote a escalar en producción, el área adquiere una relevancia mayor al del volumen. Como resultado de esto, los resultados del proceso van a depender del tamaño al que quiera escalarse el lote en cuestión.

Los procesos controlados por fenómenos de interfase, tal como la transferencia de calor, la dispersión de partículas o la adsorción de surfactante en la interfase durante la emulsificación son procesos dependientes de la dimensión del área involucrada. Conforme el escalamiento incrementa en tamaño, la relación área/volumen disminuye, y la eficiencia general del proceso disminuye también de manera considerable.

Los procesos dependientes del volumen tales como la coalescencia de gotas en un sistema emulsificante o la cantidad de calor generado en un sistema tienen a controlar el comportamiento del sistema en escalamientos mayores.

En el caso de procesos que requieren alcanzar ciertas temperaturas a través de suministrar calor al sistema, como el caso de tanques enchaquetados hay que ser cuidadosos, ya que las condiciones utilizadas en tamaños pequeños pueden ser adecuadas, pero al pasar a tamaños grandes pueden ya no serlo, lo que requeriría un cambio mayor en el diseño de este último equipo. De esta manera, un aspecto problemático del escalamiento positivo o negativo es la necesidad potencial de un cambio mayor en el diseño de los equipos.

Cuando el único factor que se cuida para el escalamiento de productos farmacéuticos se basa casi exclusivamente en la similitud geométrica, los resultados obtenidos fallan a menudo porque no se consideran los efectos de los cambios en los mecanismos controladores del proceso. Por tanto, es de suma importancia que antes del escalamiento

se conozcan estos mecanismos y sigan siendo los mismos comparando el tamaño de lote original y los tamaños a los que este lote se escale.

5.1 Importancia del mezclado en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas

El Mezclado es la operación unitaria más importante de un proceso dado; está involucrado en virtualmente todos los procesos farmacéuticos de líquidos y semisólidos. Se estima que en los Estados Unidos de Norteamérica los problemas derivados del mezclado en el escalamiento de procesos cuesta anualmente unos 500 millones de dólares.

Debido a esto, el diseño del equipo de mezclado adquiere una importancia primordial para lograr la repetibilidad entre lote y lote. En un sistema de mezclado, el régimen de flujo puede pasar de laminar a turbulento en diferentes regiones al mismo tiempo.

En adición, también puede estar presente un régimen de flujo de transición, en el que el flujo no es ni laminar ni turbulento, sino algo entre estas dos categorías. El régimen de flujo cerca del impulsor es a menudo turbulento, mientras que en cualquier otra parte del sistema puede ser laminar o de transición. Otra indicación de la importancia del régimen de flujo se hace evidente debido a la cantidad de energía necesitada por unida de volumen para sistemas de escalamiento similarmente geométricos y con sistemas de agitación a través de impulsores: para un sistema de régimen turbulento, la energía estaría representada por la ecuación $\rho N^3 D^2$, en la que ρ es la densidad, y N y D son la velocidad de rotación del impulsor y el diámetro del mismo respectivamente. Para un régimen de flujo laminar, la energía se define como μN^2 , en la que μ es la viscosidad.

5.2 Puntos importantes a considerar en el escalamiento

Existen tres métodos que podrían utilizarse: la aplicación de las leyes de la energía, el uso de números adimensionales y el enfoque de escalamiento basado en la agitación.

La ley de la energía utiliza la relación siguiente:

$$N_2 = N_1 (1/R)^n \quad (2)$$

en la que n es el exponente de la ley de la energía y N_1 y N_2 son las velocidades de rotación del impulsor a los tamaños de escalamiento 1 y 2 respectivamente. R es un factor de escalamiento geométrico tal como $D_1 T_1$ o $D_2 T_2$, en el que D es el diámetro del impulsor y T es el diámetro del mezclador o tanque, o $Z_1 T_1$ o $Z_2 T_2$, en el que Z es la altura del líquido dentro del tanque de mezclado. Dependiendo del objetivo de escalamiento los valores más comúnmente encontrados están en el rango de $0 = n = 1$. Por ejemplo, para

tiempos iguales de mezclado, $n = 0$, para velocidades iguales de transferencia de masa, $n = ?$ y para igual suspensión de sólidos $n = \frac{3}{4}$.

El método de números adimensionales tales como el número de Reynolds (relación entre fuerzas inerciales y fuerzas de viscosidad en un fluido),

$$Re = (D^2 N / \mu)$$

o el número de Fraude (relación de estrés inercial contra fuerza gravitacional por unidad de área en un líquido),

$$Fr = (DN^2/g)$$

Se usan frecuentemente como medios para correlacionar las características del proceso a varios tamaños de producción. D , N y μ son otra vez el diámetro del impulsor, la velocidad del impulsor y la viscosidad del fluido respectivamente, mientras que ρ y g son la densidad y la constante gravitacional respectivamente.

El escalamiento basado en la agitación considera la relación de la ley de la energía en conjunto con los números adimensionales y un escalamiento empírico basado en la agitación para facilitar el mismo escalamiento bajo condiciones de similitud geométrica (relación masa – velocidad del fluido).

En resumen, para mejorar la probabilidad de un escalamiento exitoso se debe cuidar lo siguiente:

- Identificar los fenómenos físicos y químicos involucrados en el proceso farmacéutico
- Entender cuándo y cómo estos fenómenos son afectados por cambios en el tamaño del lote (dependientes del volumen, área o altura)
- Identificar el mecanismo predominante que controla el proceso
- Identificar las variables críticas que afectan el escalamiento
- Identificar o determinar las propiedades fisicoquímicas, tales como densidad, tamaño de partícula, viscosidad de los componentes de la formulación
- Utilizar análisis dimensional para reducir el número de variables requeridas para caracterizar un proceso conforme el tamaño de escalamiento cambia
- Utilizar software que simule el desempeño del equipo y las características de los materiales.

El análisis dimensional es una herramienta poderosa para el escalamiento, que merece una consideración seria para manejarlo como el método principal que permite obtener resultados equivalentes a varios tamaños de lote.

6.0 Escalamiento para procesos de tableado

Una vez más, el análisis dimensional es una herramienta muy poderosa para el escalamiento de este proceso, ya que suministra una base científica sólida. Genera números adimensionales que describen de manera completa todo el proceso. Este análisis debería realizarse antes de que se hagan las mediciones, ya que así los números adimensionales obtenidos forman el marco dentro del cual se realiza todo el trabajo. Puede aplicarse aún y cuando las ecuaciones que gobiernan el proceso no se conozcan todavía.

Utilizando las dimensiones básicas de masa, longitud y tiempo, la lista de relevancia para la variable buscada (fuerza mecánica de elasticidad) incluiría:

- Profundidad de llenado o profundidad de la cama de polvo h [L]
- Espesor final de la tableta (fuera de la matriz) h_t [L]
- Diámetro de rodillo de compresión D_{cr} [L]
- Presión de compresión máxima aplicada p_m [$ML^{-1}T^{-2}$]
- Velocidad de compresión n [T^{-1}]
- Parámetro de compresibilidad del polvo $[M^{-1}LT^2] = \frac{\Delta V}{V_i}$ donde ΔV y V_i son los cambios en el volumen de la tableta V y la presión aplicada p respectivamente, y V_t es el volumen final de la tableta
- Tiempo de contacto t [T]

El tiempo de contacto es un indicador de la velocidad lineal, un tipo de norma que permite comparar velocidades de tableteadoras diferentes. Se define como el tiempo requerido para que un punzón recorra una distancia horizontal de 9.5 mm, cuando la parte plana de la cabeza de los punzones IPT tipo B está en contacto con el rodillo de compresión.

6.1 Análisis adimensional

La Figura 9 representa la matriz dimensional obtenida de la lista de relevancia.

	Matriz principal			Matriz residual				
	ρ	h_t	n	H	h	D_{cr}	p_m	t
Masa [M]	-1	0	0	1	0	0	1	0
Longitud [L]	1	1	0	-1	1	1	-1	0
Tiempo [T]	2	0	-1	-2	0	0	-2	1

Figura 9: Matriz principal y matriz residual

Por medio de una simple transformación lineal, la matriz principal se convierte en matriz unitaria (ver Figura 10).

	Matriz unitaria			Matriz residual				
	$?$	h_t	n	H	h	D_{cr}	p_m	t
- [M]	1	0	0	-1	0	0	-1	0
[L] + [M]	0	1	0	0	1	1	0	0
-([T] + 2[M])	0	0	1	0	0	0	0	-1

Figura 10: Matriz unitaria

Los números adimensionales se forman como fracciones, en los que cada cantidad física indicada en la matriz residual representa el numerador, mientras que el producto de todas las cantidades de la matriz principal, con los exponentes indicados en la matriz residual, constituyen el denominador. Este procedimiento estándar genera el siguiente juego de números ?:

$$\{H\cdot?, h/h_t, D_{cr}/ht, p_m?, n\cdot t\}$$

La cantidad adimensional buscada ($H\cdot?$) puede expresarse en términos de otras cantidades adimensionales.

6.2 Resultados experimentales

A continuación se presentará la discusión de la prueba de los números adimensionales anteriores, utilizando dos polvos (avicel pH101, un material dúctil y viscoelástico, y Encompress, un material quebradizo, mezclado con 0.5% de estearato de magnesio). Ambos polvos fueron comprimidos en una tableteadora Presster™, una tableteadora de laboratorio de acción mecánica con una sola estación de compresión. Para el primer experimento se utilizó una tableteadora Manesty Betapress de 16 estaciones, tableteadora para escalamiento, se simularon 2 velocidades, 60 y 100 rpm. En el segundo experimento se utilizó una tableteadora Fette P2090, una máquina de tamaño medio para producción, en la que se trabajó a 2 velocidades, 55.8 y 70 rpm. Es de hacer notar que las 100 rpm de la Betapress corresponde a las 55.8 rpm de la Fette 2090 en términos de velocidad lineal de la torreta. En la Tabla III se presentan los parámetros básicos de ambas tableteadoras.

Tableteadora	No. de estaciones	Diámetro de rodillo de compresión D_{cr} (mm)
Manesty Betapress	16	177.8
Fette 2090	36	300

Tabla III: Parámetros de tableteadoras

El herramental utilizado fue de punzones estándar IPT tipo B. Las tabletas se hicieron una a una, y se registraron la fuerza de compresión, así como el desplazamiento del punzón superior y del punzón inferior. Los parámetros básicos para ambas tableteadoras se presentan en la Tabla IV.

Tableteadora	Velocidad de compresión medida (rpm)	Fuerza de compresión (kN)	
		Avicel	Encompress
Manesty Betapress	57.7 a 111.6	2.0 a 11.5	5.1 a 26.3
Fette 2090	53.3 a 88.5	4.8 a 6.8	6.9 a 31.1

Tabla IV: Parámetros de proceso

La tableteadora monopunzón Presster™ puede simular el perfil de carga de cualquier tableteadora de producción. Utiliza medios mecánicos para alcanzar la similitud geométrica con tableteadoras diferentes. Las similitudes cinemáticas y dinámicas se alcanzan a través de ajustar la velocidad y la fuerza de compresión. Los parámetros de proceso para ambas simulaciones de la tableteadora se indican en la Tabla V.

Tabla V: Tabla de regresión (N = 61)

	Error estándar de			
	b_i	b_i	t (56)	nivel p
Pto de Intersección	49.7966	2.4245	20.5387	0.0000
$\ln(h/h_t)$	9.0029	0.3925	22.9383	0.0000
$\ln(D_{cr}/h_t)$	-5.7702	0.5174	-11.1502	0.0000
$\ln(p_m \cdot ?)$	-5.7195	0.5225	-10.9463	0.0000
$\ln(n \cdot t)$	0.7234	0.1193	6.0654	0.0000

R Múltiple = 0.9788, $F(4.56) = 320.32$, $p < 0.00000$, error estándar estimado = 0.28708

La regresión múltiple de la cantidad buscada ($H \cdot ?$) en un juego combinado de datos, incluyendo información para los dos materiales, las dos tableteadora, los dos niveles para cada tableteadora y un rango de fuerzas de compresión en un dominio log-log generaron un coeficiente de regresión de 0.9788. Se determinó que los coeficientes de regresión para cada variable adimensional del grupo ? eran altamente significantes (nivel p menor que 0.00001).

La ecuación resultante fue:

$$\ln(H \cdot ?) = \ln\{a \cdot (h/h_t)^{b_1} \cdot (D_{cr}/h_t)^{b_2} \cdot (p_m \cdot ?)^{b_3} \cdot (n \cdot t)^{b_4}\}$$

Con los resultados obtenidos, se demuestra que el análisis dimensional para el proceso de tableteado produce valores predecibles confiables científicamente hablando para un rango de materiales a través de diferentes mecanismos de compactación.

7.0 Escalamiento en procesos de recubrimiento

De una manera simple, el escalamiento de un proceso de recubrimiento involucra las siguientes actividades:

- Seleccionar un proceso a escala de laboratorio, el cual haya sido propiamente optimizado y transferirlo primero a escala de planta piloto y posteriormente a producción
- Retomar el proceso transferido y optimizarlo considerando factores cuyas influencias no hayan sido previamente observadas

Dentro de un escalamiento de recubrimiento podría considerarse que los siguientes factores ocurrirán:

- Aumento del tamaño de los lotes
- Incremento de los efectos de atrición
- Aumento de las velocidades de esparido
- Incremento del número de pistolas utilizado
- Aumento de los volúmenes de aire para secado
- Incremento de los tiempos de proceso por lote

Muchos de estos parámetros son bastante predecibles, sin embargo, el tiempo de proceso, el cual incrementa la exposición del producto a condiciones de estrés es difícil de pronosticar, y es a menudo la causa raíz de problemas durante la preparación de los primeros lotes a nivel comercial.

Debido a los problemas que pueden generarse en procesos de este tipo tales como rechazar el lote obtenido por encontrar una calidad defectuosa del recubrimiento, reprocesar el lote, seleccionarlo para remover el producto malo del bueno, etc., problemas todos que causan costos y retrasos en tiempo, es importante considerar que debe trabajarse con formulaciones tanto para el interior como para el recubrimiento de los productos, que sean robustas para cubrir las expectativas iniciales del medicamento y del proceso al que serán sometidas. La Tabla VI que a continuación se muestra, presenta las características principales que deben considerarse para obtener un proceso escalado óptimo.

Atributos de tabletas recubiertas		Características del proceso de recubrimiento
Estéticos	Funcionales	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Brillo 2. Aspecto liso 3. Uniformidad de color 4. Bordes sin deportillar 5. Película completa 6. Logo bien delineado 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Requerimientos de liberación de medicamento 2. Cubrir requerimientos de estabilidad 3. Enmascaramiento de sabor efectivo 4. Dureza requerida 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eficiencia alta del proceso y repetibilidad 2. Distribución de uniformidad alta (de tableta a tableta) 3. Productividad alta

Tabla VI: Principales características de un proceso de escalamiento de recubrimiento óptimo

Los elementos clave a analizar para el escalamiento de un proceso de recubrimiento se presentan en la Tabla VII:

<i>Variable de recubrimiento</i>	<i>Rango de ajuste de variable</i>
A. Parámetros fijos de operación	
1. Carga del bombo (kg)	15
2. Aire de secado (cfm)	Entrada:250; Salida:300
3. Sistema de recubrimiento	Opadry II
4. Cantidad de recubrimiento aplicado (% w/w)	3 (teórica)
5. Patrón de presión de aire	
(psi)	30
(bar)	2.1
B. Parámetros variables de operación	
1. Contenido de sólidos de la suspensión de recubrimiento (% w/w)	10-20
2. Temperatura de aire de entrada (°C)	60-90
3. Velocidad de esparado (g min^{-1})	35-75
4. Presión de atomización de aire	
(psi)	22-60
(bar)	1.5-4.1
5. Velocidad del bombo (rpm)	8-20
6. Número de pistolas de esparado utilizadas	1 o 2

Tabla VII: Parámetros para optimizar el proceso de recubrimiento en un equipo de laboratorio de 24" con inyección de aire lateral

Una vez que se ha establecido un proceso a escala de laboratorio sólido, los elementos clave deberán determinarse. Algunos parámetros tales como temperatura de aire de entrada, formulación de recubrimiento y contenido de sólidos de la suspensión utilizada pueden trasladarse directamente de un tamaño a otro, pero existen parámetros que sufrirán algún cambio, entro los cuales se encuentran *el volumen de aire de llenado, la velocidad de giro del bombo, la carga del equipo, el número de pistolas a utilizar, la distancia de la boquilla de esparado a la cama de tabletas, la velocidad de esparado, etc.*

- a) *Volumen de aire de secado*: Las velocidades de entrada y salida deben ajustarse para alcanzar la presión negativa que generalmente recomienda el fabricante del equipo. Una vez ajustado, este parámetro es básico para ajustar otras variables
- b) *Velocidad del bombo*: A menudo las velocidades seleccionadas en los lotes de desarrollo son menores que las de proceso, debido principalmente al reconocimiento del fenómeno de atrición que se incrementa cuando se incrementa el lote de proceso. Sin embargo, una buena medida es calcular de manera lineal el incremento del equipo de laboratorio al de producción.
- c) *Carga del bombo*: Este factor no es problemático, ya que a menudo la carga no tiene nada que ver con la carga ideal, sino con el tamaño del lote de tabletas comprimidas, el cual en ocasiones se fracciona para recubrir todo el lote. Para el caso de cargas pequeñas, es recomendable tener baffles internos para ayudar a mover y distribuir en mayor medida la carga presente
- d) *Número de pistolas*: Lo crucial es vigilar que la totalidad de la cama de tabletas quede cubierta por el esparado de las pistolas, de manera que ninguna o si acaso, sólo algunas pocas tabletas pasen por esta zona sin recibir la suspensión

- e) *Distancia de la pistola a la cama de tabletas*: Se determina a menudo con la ayuda de una simple regla. Es importante asegurar que se cubra la totalidad de la cama de tabletas. Ayuda a tener una buena superficie de secado antes de que la tableta se mezcle con las demás durante su movimiento, asegura reproducibilidad de las características de la suspensión espreada. Es normal encontrar que esta distancia en producción es un 50-60% mayor que en los lotes de laboratorio
- f) *Velocidad de espreado*: Asumiendo que no hay diferencias climáticas importantes entre las áreas de laboratorio y las de producción, el cálculo de la velocidad para los diferentes tamaños a escalar es sencillo, y debe utilizar el flujo de aire utilizado en cada equipo de acuerdo a la ecuación siguiente:

$$S_2 = (S_1 \times V_2)/V_1$$

en donde:

S_1 = velocidad de espreado utilizada en el laboratorio

V_1 = volumen de aire utilizado en el laboratorio

V_2 = volumen de aire utilizado en producción

S_2 = velocidad de espreado a utilizar en producción

La siguiente tabla muestra un ejemplo de valores encontrados para el escalamiento a varios tamaños utilizando una suspensión acuosa de recubrimiento

Parámetro	Accela-Cota		
	24"	48"	60"
Volumen de aire de entrada (m3/hr)	440	3,200	6,700
Volumen de aire de salida (m3/hr)	525	3,500	7,000
Temperatura de entrada (°C)	60-80	60-80	60-80
Temperatura de salida (°C)	40-45	40-45	40-45
Velocidad de espreado (g min ⁻¹)	40-70	250-500	500-1,000
Velocidad del bombo (rpm)	12-14	4-7	3-6

Tabla VIII: Ejemplo de rangos de parámetros de operación utilizando una suspensión acuosa para proceso de recubrimiento en equipos Accela-Cota

En resumen, las características del proceso de recubrimiento lo ponen aparte de la mayoría de los procesos farmacéuticos considerándolos como operaciones unitarias, no sólo en términos de lo que hay que entender de ellos durante el proceso de desarrollo, sino también en términos de lo que sucede durante la fase de escalamiento. La transferencia de tecnología a escala global se facilita cuando se utilizan sistema expertos que almacenan todos los datos del proceso de formulación y ayudan a definir los parámetros para tamaños mayores.

8.0 Aspectos regulatorios

El marco regulatorio es un aspecto importante, ya que sigue siendo fundamental que los medicamentos que han sido desarrollados, conserven sus características de calidad, seguridad, pureza, eficiencia, etc., con las que fueron desarrollados. De manera breve, en los Estados Unidos de Norteamérica la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos, FDA por sus siglas en inglés (Food and Drug Administration), categoriza en dos niveles los cambios en tamaño de lote. El cambio de tamaño de lote de Nivel 1 incluye hasta 10 veces el tamaño del lote piloto o biolote, utilizando equipo que presenta el mismo diseño y los mismos principios operacionales y sin existir cambio en los procedimientos de fabricación y formulación. Los cambios más allá de 10 veces el tamaño del lote piloto y utilizando equipo del mismo diseño y principios operacionales, y conservando sus procedimientos de fabricación y formulación, son clasificados como cambios de Nivel 2.

Las guías SUPAC-IR sugieren que el lote piloto sea como mínimo, un décimo del tamaño del lote de producción, o 100,000 unidades de dosis (tabletas o cápsulas) cualquiera que sea mayor. Si la dosis del medicamento X es de 100 mg, un lote de 10 kg en teoría produciría 100,000 unidades pero no cubriría el requisito de ser 1/10 del tamaño escalado de producción. El origen de este 1/10 del tamaño de producción se tomó originalmente para asegurar que el lote piloto fuera fabricado a través de un procedimiento completamente representativo y simulando a aquel utilizado a escala industrial.

Si el lote piloto por ejemplo se hizo de 10 kg y el lote de producción se escaló a 1,100 kg utilizando equipo del mismo diseño y parámetros operacionales se consideraría que los criterios del Nivel 2 deberían aplicarse. Estos criterios recomiendan entre otras cosas pruebas de estabilidad acelerada a 3 meses, y estabilidad de largo plazo para un lote, así como la comparación de su perfil de disolución.

En cuanto a la legislación mexicana, la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Medicamentos define al Lote Piloto como: Fabricación de un medicamento por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización. En adición, el proyecto de la misma norma lo define como la cantidad de un fármaco o medicamento elaborado por un procedimiento representativo que simule al de producción **y no sea menor al 10% del tamaño de éste.**

Esta misma norma en cuanto a los cambios por tamaño de lote, es decir, el *escalamiento*, divide en dos niveles estos cambios de acuerdo a su afectación. El Nivel 1 considera el cambio en el tamaño de lote de hasta 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos (biolote), donde:

- a) el equipo de fabricación es del mismo diseño y principio de operación,
- b) el lote se fabrica cumpliendo las BPF, y
- c) se utilizan los mismos PNO y controles, así como la misma formulación y procedimiento de manufactura, requiriendo un lote en estabilidad a largo plazo.

El Nivel 2 considera el cambio en el tamaño de lote de más de 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos (biolote), donde:

- a) el equipo de fabricación es del mismo diseño y principio de operación,
- b) el lote se fabrica cumpliendo las BPF, y

c) se utilizan los mismos PNO y controles, así como la misma formulación y procedimiento de manufactura, requiriendo un lote con 3 meses de estabilidad acelerada y un lote a largo plazo.

Lo importante en este caso, es cuidar el aspecto regulatorio, sabiendo que sí existen pruebas a las que habrá que someter el producto con su nuevo tamaño de lote, las cuales como se mencionó anteriormente deberán proveer información fehaciente que demuestre que el producto conserva las especificaciones con las que fue diseñado.

9.0 Conclusiones

Como se ha descrito en las secciones anteriores, el escalamiento de medicamentos en el caso del desarrollo de nuevos productos es una actividad que hace las funciones de “puente” entre el trabajo realizado en el laboratorio y la planta piloto, y las expectativas de obtener producto para comercializar en las áreas de producción. Esta etapa debe ser entendida como un paso crítico, al cual debe llegarse con el mayor y mejor conocimiento de los procesos y productos a transferir a las áreas productivas, y no como un paso más en el que con base en una serie de pruebas y errores se llegará a obtener los parámetros de operación óptimos para fabricar a escala industrial los nuevos medicamentos.

El costo del desarrollo de un producto es una inversión bien comprendida y aceptada. Es completamente entendible el número significativo de pruebas que habrá de hacerse hasta encontrar una formulación robusta, que permita concretar todo el trabajo realizado para la obtención de un medicamento que cumpla con todas las especificaciones de calidad que previamente se hayan acordado. Sin embargo, el paso de la planta piloto a producción involucra costos mayores, debido a la escala diferente de los equipos y al obvio incremento del tamaño de lote. En esta etapa los costos son muy significativos, por lo menos 10 veces mayores a los de la planta piloto, tomando en cuenta que estos lotes deben ser al menos de 1/10 del tamaño de los lotes de producción.

Otro factor de incidencia en los incrementos de los costos a este nivel es que las áreas de producción no tienen capacidad infinita, lo que implica que ocuparla para escalar un producto y no tener éxito, afectará a los costos de oportunidad que puedan presentarse relacionados con retrasar la manufactura de un producto para el cual ya haya pedidos en puerta.

En las secciones anteriores se ha tratado de presentar opciones con fundamento científico para realizar el escalamiento, utilizando el análisis dimensional que se vale de diferentes números adimensionales como los de Reynolds y Froude entre otros. Se trató de resaltar la importancia de tener una similitud geométrica, cinemática y dinámica entre los equipos de desarrollo (planta piloto), y los equipos de producción, ya que de esta manera el foco del trabajo se orienta a encontrar el punto en el que las magnitudes de los números adimensionales son iguales para unos equipos y otros, proveyendo así una muy buena parte de la información para conseguir una transferencia de tecnología o escalamiento adecuados.

Además de obtener las condiciones de similitud entre equipos, se resaltó que es de fundamental importancia conocer cuáles son los mecanismos que controlan el proceso en cuestión, ya que de otra manera aún y cuando se tenga la similitud buscada, el trabajo de escalamiento será infructuoso. Tal es el caso de la fabricación de líquidos y semisólidos, proceso en el cual es importante saber si el “*driver*” del proceso es un flujo laminar, turbulento o de transición en todo caso.

Es aconsejable también asesorarse por los fabricantes de equipos, ya que la mayoría de ellos ha desarrollado trabajos para lograr un escalamiento adecuado a lo largo de los diferentes tamaños de equipos que comercializan, realizando trabajo experimental que les ha llevado a obtener parámetros de operación que pueden servir de guía.

El trabajo descrito en estas secciones, particularmente el de análisis dimensional, requiere de instrumentos de medición para diferentes variables de los procesos, con sensibilidad tal que permita identificar los cambios en magnitud para tales variables. En ocasiones, los laboratorios de desarrollo farmacéutico no cuentan con estos equipos que en algunos casos pueden llegar a ser costosos y muy sofisticados, por lo que la posibilidad de utilizar este tipo de herramientas queda relegada. Es importante que así como la industria mexicana está en la actualidad invirtiendo en tecnología de punta para la producción de medicamentos, lo haga también a nivel desarrollo, no sólo en equipos que permitan contar con los factores de similitud mencionados, sino también con los sensores e instrumentos de medición propicios para registrar y recolectar datos que permitan llevar a cabo los análisis dimensionales propuestos.

Es cierto que este tipo de factores de corrección o números adimensionales suministran una guía para encontrar de manera científica los parámetros de operación óptimos en un escalamiento, pero su estudio y prueba siempre vendrá acompañado de trabajo experimental. Sin embargo, se recomienda ampliamente su uso para los trabajos de escalamiento, ya que permitirá que cuando se llegue a este paso crítico de transferencia a los equipos de producción, la información que se tenga tendrá un mejor respaldo científico que permitirá incrementar las posibilidades de éxito.

Algunos procesos, como el antes mencionado de recubrimiento de tabletas, son caso aparte, ya que son bastante complejos, lo que requiere un fuerte trabajo experimental. De todas formas, conociendo los mecanismos del proceso se podrán mantener constantes en producción los valores de algunas variables utilizadas en los equipos pequeños de desarrollo.

Por último, aunque no menos importante, otra parte que habrá que cuidar será la relacionada con el aspecto regulatorio, ya que cuando se pretenda realizar un escalamiento positivo (incremento de tamaño de lote), o uno negativo (decremento de tamaño de lote), por razones tales como el ajuste a la demanda del producto (incremento o decremento), deberán seguirse los requisitos regulatorios para comprobar que el medicamento conserva sus propiedades de calidad, seguridad, eficacia, pureza, etc., a través de realizar pruebas de estabilidad acordes con la magnitud de la variación en los tamaños de lote, según lo establece la normatividad actual.

Bibliografía

1. Dimensional Analysis. How to scale up scientifically?
Michel Levin
Pharmaceutical Technology, Mar 1, 2005
Páginas: 4, 6, 7, 8, 10, 11 y 12
2. Blending & Mixing. Scale up of powder blending
Fernando J. Muzzio and Albert W. Alexander
Pharmaceutical Technology, Mar 1, 2005
Páginas: 34, 36, 37, 38, 39, 40 y 41
3. Liquids and Semisolids. Scale up of liquid and semisolid manufacturing process
Lawrence H. Block
Pharmaceutical Technology, Mar 1, 2005
Páginas: 26, 28, 29, 30, 32 y 33
4. Dimensional Analysis and Scale-Up in theory and industrial application
Marko Zlokarnik
Pharmaceutical Process Scale Up
Editorial Marcel Dekker, Inc.
2002
5. Scale-Up in the field of granulation and drying
Hans Leuenberger
Pharmaceutical Process Scale Up
Editorial Marcel Dekker, Inc.
2002
6. Batch size increase in fluid bed granulation
Dilip M. Parikh
Pharmaceutical Process Scale Up
Editorial Marcel Dekker, Inc.
2002
7. Dimensional analysis of the tableting process
Michael Levin and Marko Zlokarnik
Pharmaceutical Process Scale Up
Editorial Marcel Dekker, Inc.
2002
8. Scale-Up of film coating
Stuart C. Porter
Pharmaceutical Process Scale Up
Editorial Marcel Dekker, Inc.
2002
9. A collaborative search for efficient methods of ensuring unchanged product quality and performance during scale-up of immediate release solid oral dosage forms

Ajaz S. Hussain
Pharmaceutical Process Scale Up
Editorial Marcel Dekker, Inc.
2002

10. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Medicamentos

11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Edición