

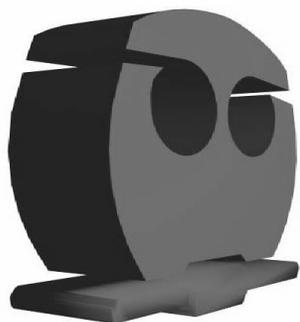


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

ESCALAMIENTO FARMACÉUTICO EN LA FABRICACIÓN DE  
NANOPARTÍCULAS

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
PRESENTA  
DIANA GUADALUPE ESTUDILLO VICENTE



**MÉXICO, D.F.**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**JURADO ASIGNADO:**

Presidente	Prof. Horacio San Vicente Aguilar
Vocal	Prof. Tania Campos González
Secretario	Prof. Ma. Josefa Bernad Bernad
1er. Suplente	Prof. Joaquín González Robledo
2do. Suplente	Prof. Ma. de Guadalupe Díaz Nanclares

*Este trabajo se desarrolló en la Facultad de Química de la  
Universidad Nacional Autónoma de México*

**Asesor del tema:**

DRA. MARÍA JOSEFA BERNAD BERNAD

**Sustentante:**

DIANA GUADALUPE ESTUDILLO VICENTE

## AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

*A Dios. Por ser mi luz y guía siempre.*

*A Carlitos, mi vida. Por ser la principal inspiración que tengo para seguir adelante y por que me has esperado pacientemente. Te amo pequeñín.*

*A Pily, mi maestra, tutora y amiga. Por que me ha brindado incondicionalmente su apoyo, cariño y comprensión, por escucharme y confiar en mí. Por todo lo que no puedo describir con las palabras y por ser la persona que es, le agradezco todo lo que ha hecho por mí. ...muchísimas gracias.*

*A Julio César. Por todo el amor, cariño, apoyo y comprensión que me has dado desde que te conocí. Por todos los momentos que hemos compartido. Te amo.*

*A la Dra. Fina. Por haberme brindado su apoyo, dedicación, comprensión y paciencia en todos sentidos. Mil gracias por brindarme su amistad y ayudarme a cumplir esta meta. Gracias, gracias...*

*A los profesores Tania Campos y Horacio San Vicente. Por su valiosa participación en la realización de este proyecto. Gracias.*

*A mi universidad, la UNAM. Por haberme permitido seguir con mis estudios y porque en esta Facultad me ha permitido conocer personas tan maravillosas y pasar los momentos más significativos de mi vida.*

## ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	1
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>III. OBJETIVOS</b> .....	3
<b>IV. GENERALIDADES</b> .....	4
1.0 . Escalamiento.....	4
2.0 . Diseño y desarrollo.....	7
3.0 . Transferencia de tecnología.....	10
3.1. Proceso de transferencia de tecnología.....	10
3.2. Procedimientos y documentación.....	11
3.3. Información técnica.....	12
3.4. Información relacionada con la preparación de la documentación de transferencia de tecnología.....	13
<b>V. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN     MODIFICADA</b> .....	14
<b>VI. MÉTODOS DE ESCALAMIENTO DE LÍQUIDOS</b> .....	25
1.0 . Ley de la energía.....	25
2.0 . Números adimensionales.....	25
2.1 . Teoría de modelos.....	30
2.2 . Teorema II .....	34
2.3 . Derivación de Rayleigh.....	42
3.0 Escalado de agitación.....	50
<b>VII. CIENCIA Y TECNOLOGÍA RELACIONADA     CON EL POLVO</b> .....	52
<b>VIII. PROCESOS PREVIOS Y OPERACIONES     UNITARIAS INVOLUCRADOS EN LA     FORMACIÓN DE NANOPARTÍCULAS</b> .....	55
<b>1.0 . Agitación</b> .....	56
1.1 . Tipos de flujo .....	56
1.2. Agitación de líquidos poco viscosos.....	57
1.3. Técnicas para evitar la formación de remolinos.....	58
1.4. Equipo .....	59
1.5. Escalamiento.....	62

<b>2.0 . Mezclado</b> .....	63
2.1 . Régimen de flujo.....	64
2.2 . Mecanismos de mezclado.....	64
2.3 . Equipo.....	65
2.4 . Escalamiento.....	69
<b>3.0 . Aclaramiento</b> .....	69
3.1 . <i>Filtración</i> .....	70
3.1.1. Tipos de filtración.....	70
3.1.2. Mecanismos de filtración.....	71
3.1.3. Factores que afectan la velocidad de filtración.....	73
3.1.4. Equipo.....	76
3.1.5. Escalamiento.....	77
3.2 . <i>Sedimentación</i> .....	78
3.2.1. Escalamiento.....	78
3.3 . <i>Centrifugación</i> .....	78
3.3.1. Equipo.....	80
3.3.2. Escalamiento.....	80
<b>4.0 . Secado (lecho fluido)</b> .....	80
4.1 . Ventajas.....	84
4.2 . Desventajas.....	85
4.3 . Escalamiento.....	85
<b>IX. MÉTODOS DE ESCALAMIENTO DE PREPARADOS</b>	
<b>DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL</b> .....	86
1.0 . <i>Similitud geométrica</i> .....	86
2.0 . <i>Método de los números adimensionales</i> .....	88
3.0 . <i>Escalado de agitación</i> .....	88
4.0 . <i>Escalado de agitación para suspensiones</i> .....	91
<b>X. ESCALAMIENTO EN SISTEMAS NANOPARTICULADOS</b> .....	94
<b>XI. CONCLUSIONES</b> .....	96
<b>XII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	97

## I. RESUMEN

El *escalamiento* consiste en incrementar el lote de un fármaco o producto farmacéutico. Los diseños y procedimientos de operación son basados, en parte, en experimentación y demostración en una pequeña escala de manufactura (laboratorio).

La tecnología farmacéutica utiliza ampliamente esta herramienta (*escalamiento*) para poder introducir al mercado nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada con objeto de que la sociedad las utilice para el cuidado de su salud, prevención o tratamiento de enfermedades.

Con el objeto de tratar los aspectos de documentación, se inicia con una revisión de la guía de transferencia de tecnología de la FDA (*Food and Drug Administration*). Ésta trata de elucidar la información necesaria para la transferencia de tecnología de la fase de investigación y desarrollo a la fase de producción.

Se verá que la formulación de fármacos, en sistemas de liberación modificada, puede involucrar el empleo de sistemas coloidales donde las partículas dispersas (con un tamaño entre 10 y 1000 nm) contienen al fármaco (disuelto o disperso) que se incorpora en un soporte macromolecular (polímero o lípido), entre ellas se encuentran las nanopartículas.

Se estudiará el escalamiento involucrado en la meta final de la obtención de nanopartículas de fármacos para liberación controlada. Para abordar este punto, se considera necesario conocer el escalado de operaciones unitarias utilizadas en la formación de nanopartículas.

Por último, se informarán los artículos relacionados directamente con escalamiento de nanopartículas.

## **II. INTRODUCCIÓN**

En los últimos años, la investigación farmacéutica ha empleado el diseño y desarrollo de sistemas de liberación modificada y, actualmente, es uno de los aspectos de mayor relevancia en el desarrollo de nuevas formas de medicación. El objetivo de estos sistemas es obtener formas farmacéuticas que garanticen un efecto terapéutico seguro y eficaz, disminuir o eliminar los efectos adversos locales o sistémicos y prolongar los tiempos de administración.

Dentro de los sistemas de liberación modificada se encuentran los sistemas coloidales que incluyen, entre otros, a las nanopartículas.

Considerando el gran auge que las nanopartículas han supuesto en el campo de la formulación farmacéutica, alrededor de 3300 artículos de investigación, 80000 páginas Web y 40000 patentes, en los últimos 20 años, es de gran relevancia revisar la posible problemática que su escalamiento supone.

Actualmente, existe muy poca información acerca de este proceso de escalamiento referente a nanopartículas de fármacos para la liberación controlada, es por ello que se intenta que este escrito sea un apoyo bibliográfico a fin de que las áreas tecnológicas y farmacéuticas que realicen tareas de investigación y desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos puedan resolver el problema de escalado.

### **III. OBJETIVOS**

#### *OBJETIVO GENERAL*

- ❖ Proporcionar un panorama general acerca del proceso de escalamiento farmacéutico.

#### *OBJETIVO PARTICULAR*

- ❖ Proveer las bases teóricas para resolver el problema de escalamiento de nanopartículas de fármacos.

#### IV. GENERALIDADES

El objetivo de este apartado es exponer las generalidades del escalamiento y explicar su importancia en la fabricación de las nanopartículas.

La tecnología es un término general que se aplica al proceso a través del cual los seres humanos diseñan herramientas y máquinas para incrementar el control y comprensión de su entorno material. Este término (tecnología) proviene de las palabras griegas *tecné*, que significa 'arte' u 'oficio', y *logos*, 'conocimiento' o 'ciencia', por lo que la tecnología es el estudio o ciencia de los oficios.

La tecnología es un conjunto de conocimientos e información propios de una actividad, que pueden ser utilizados en forma sistemática para el diseño, desarrollo, fabricación y comercialización de productos, en pocas palabras, es el estudio sistemático de la aplicación del conocimiento científico al desarrollo de productos y/o procesos industriales.

Por tanto, la tecnología farmacéutica es la aplicación del conocimiento científico al desarrollo y manufactura de los medicamentos. Ésta es muy importante en lo que a investigación y desarrollo se refiere, ya que ayuda a resolver la problemática de formulación y escalamiento de las formas farmacéuticas, tanto de las convencionales como las de liberación modificada.

Las innovaciones tecnológicas parecen surgir a un ritmo que se incrementa en progresión geométrica, sin tener en cuenta límites geográficos ni sistemas políticos. Estas innovaciones tienden a transformar los sistemas de cultura tradicionales, produciéndose con frecuencia consecuencias sociales inesperadas, por tanto, la tecnología debe concebirse como un proceso creativo en el que se pueden presentar múltiples obstáculos para su realización adecuada.

##### 1.0. *Escalamiento*

Dentro de la literatura revisada, el concepto de escalamiento se expresa como:

- ❖ El proceso que consiste en la transferencia de los resultados de los procedimientos de investigación y desarrollo de escala laboratorio a piloto y a producción <sup>1</sup>.

- ❖ El incremento del tamaño del lote, usualmente en respuesta al aumento de la demanda del producto o por una necesidad para abastecer las investigaciones clínicas <sup>2</sup>.
- ❖ El procedimiento en el que se aplica el mismo proceso a diferentes volúmenes de producción <sup>1</sup>.

Al analizar estos conceptos se puede decir que el escalamiento no es necesariamente un incremento en el tamaño o escala de lote, sino que puede ser una disminución del mismo (desescalamiento) <sup>1</sup>. Sin embargo, en este documento se considerará al escalamiento como un incremento en el tamaño del lote de producto farmacéutico.

Se requiere garantizar la estabilidad física y química de las formas farmacéuticas y su eficacia terapéutica, así como establecer la posibilidad de que la presentación elegida pueda fabricarse de manera eficiente y a gran escala <sup>3</sup>.

Es por lo anterior que el principal objetivo de este subcapítulo es proporcionar los aspectos generales del proceso de escalamiento.

Al escalar un proceso se requiere del empleo de una escala intermedia (piloto), definida como la manufactura del producto por un procedimiento completamente representativo y de simulación que es utilizado para complementar la escala de fabricación <sup>4</sup>.

Sin embargo, el adicionar un paso intermediario entre las escalas de investigación y fabricación, no siempre garantiza una transición satisfactoria, pues el proceso puede fracasar en las pruebas de aseguramiento de calidad a nivel producción aún cuando se haya generado un producto perfecto a escalas laboratorio y piloto <sup>4-6</sup>.

Dicha transición conlleva problemas que pueden ser causados por las variaciones en las propiedades macroscópicas y/o microscópicas de los componentes de la formulación y de los productos en las diferentes escalas de manufactura, por la falta de información acerca del rendimiento del equipo y por la complejidad del procesamiento farmacéutico (que puede involucrar diferentes operaciones unitarias y equipo de procesamiento) <sup>1</sup>.

En la literatura se ha encontrado que la falta de información en relación con la escalabilidad de los procesos de manufactura farmacéutica continúa siendo un problema, ya que la que existe al respecto no es suficiente para resolverlo y por ende se soluciona, generalmente, con el empirismo <sup>1</sup>.

El desarrollar formulaciones que sean robustas a escala laboratorio, con respecto a las condiciones de procesamiento, hace posible disminuir los problemas de escalamiento. Para esta propuesta es indispensable que exista una base de datos de excipientes, detallando las propiedades del material; sin embargo, en términos prácticos, esto no puede lograrse a menos que se tengan algunas pruebas en escala producción. Cabe mencionar que los fármacos en esta etapa se encuentran disponibles sólo en pequeñas cantidades, por lo que se requiere alguna especie de simulación a pequeña escala (laboratorio) <sup>7</sup>. El uso de sistemas modelo resulta ser una gran ventaja para resolver este problema, ya que se realizan estudios “*mock up*” o simuladores que se comportan de manera similar al sistema farmacéutico que será escalado <sup>1</sup>. Por ejemplo, Zlokarnik ha usado soluciones acuosas de varios hidrocoloides para simular las condiciones en estudios de biotecnología <sup>8</sup>.

A pesar de proveer ciertas ventajas, estos sistemas de estudios (simuladores) no representan siempre lo que ocurre realmente en una escala dada, por lo que el no conocer verdaderamente el comportamiento del sistema farmacéutico a escalar podría llevar a una idea errónea acerca del mismo y por tanto, un posible fracaso en la fase de escalamiento. Sin embargo, este tipo de estudios han contribuido a que se facilite la escalabilidad <sup>1</sup>.

Para aumentar la probabilidad de obtener un escalamiento exitoso, se puede usar Internet, que proporciona información numerosa de sitios Web dedicados a simulaciones de procesos de manufactura, particularmente de aquéllos basados en el mezclado. El incremento de los programas de computadora (simuladores) al respecto de la ingeniería farmacéutica se ha comenzado a reflejar notablemente en los últimos años <sup>9,10</sup>.

## 2.0. *Diseño y desarrollo*

En este punto se presentan las generalidades sobre el diseño y desarrollo del escalamiento.

El primer paso en el diseño exitoso del escalamiento consiste en desarrollar un informe que resumirá los principios usados. Se deberá revisar cada operación unitaria y crear una estrategia de escalamiento para cada variable <sup>11</sup>.

El tamaño del lote depende de los requerimientos de producción y las limitaciones del escalamiento, para ello deben considerarse las restricciones de espacio y equipo, así como los tiempos de proceso <sup>11</sup>.

Por otro lado, con el objeto de lograr que las áreas y equipos involucrados en el desarrollo a escala producción sean adecuadas, el personal de mantenimiento necesita tener el acceso a motores y bombas de los equipos e instalaciones, paneles de control, etc. Es por ello que se necesita un diseño bien elaborado del lugar de trabajo pues de lo contrario se pueden causar demoras. Se debe hacer una demostración del acceso para cada parte del lugar y, en caso necesario, del equipo. Al contar con esta información, los operadores pueden funcionar eficazmente, lo cual se reflejará en la eficiencia del proceso <sup>11</sup>.

Los dibujos proveen información exacta e inequívoca de los requisitos del diseño y sirven como un mecanismo para controlar el estado de un proceso y el nivel de detalle dependerá del tamaño y la complejidad del proyecto. Los dibujos más importantes son los diseños de la instalación, los diagramas de tuberías, de instrumentos y de equipo. <sup>11</sup>.

Cabe mencionar que la asistencia de contratistas es importante para poder completar los proyectos de escalamiento farmacéutico y tienen el papel de terminar proyectos dentro de un plazo de tiempo y presupuesto determinados <sup>12</sup>.

Al seleccionar un contratista se debe asegurar que éste proporcione todos los documentos necesarios para permitir la posterior validación del proceso. Es por ello que su participación es de gran importancia dentro del proceso de escalamiento farmacéutico. Los contratistas pueden ser empleados para el diseño a través de las etapas del desarrollo de un proceso de manufactura farmacéutica:

electricistas, especialistas en calibración, servicios de limpieza de áreas, expertos en aseguramiento de calidad, etc. Los contratistas farmacéuticos pueden proveer servicios consolidados para reducir costos, entre otras funciones <sup>12</sup>.

La automatización puede utilizarse como herramienta en el proceso de producción debido a que incrementa la uniformidad del producto y reduce el porcentaje de error debido al operador. Es fundamental mantener el control del proceso de automatización en la fase final del escalamiento <sup>13</sup>.

Se debe enfatizar el uso de la escala piloto, durante la parte de desarrollo de un proyecto, a fin de reducir el número de experimentos en la escala producción ya que pueden ser costosos en tiempo y materiales. Cada experimento efectuado en esta escala debe ser diseñado para determinar parámetros específicos operacionales.

Las variables que no son dependientes de la escala, tales como la temperatura y presión, deben ser optimizadas en la escala más pequeña posible. La optimización de los parámetros de cada unidad operacional (lote) deber ser determinada antes de moverse a la siguiente escala para asegurar que los cambios posteriores no afectarán las operaciones unitarias ya realizadas <sup>13, 14</sup>.

Las dificultades asociadas al escalamiento pueden darse en el proceso como tal y/o en la medición o modelado de una variable del proceso (ver figura 1) <sup>15</sup>, están involucrados:

- ❖ *Información.* Se requiere tener datos de las propiedades del producto a escalar, las propiedades físicas y químicas de los excipientes y fármacos a utilizar.
- ❖ *Control del proceso.* Debe hacerse un estudio del desarrollo de sistemas y parámetros de control para la operación segura durante el proceso.
- ❖ *Mezclado.* Los cambios en el tiempo de mezclado pueden repercutir en una diferencia en los productos finalmente obtenidos.
- ❖ *Adición de sólidos.* En los sistemas sólido-líquido, la adición continua de sólidos en el proceso es en muchas ocasiones heterogénea debido a la dificultad de un control continuo que con el paso del tiempo introduce variabilidad.

- ❖ *Suspensión de sólidos.* Debe existir un proceso de agitación continuo cuando se trate de suspender sólidos en un medio líquido. En la mayoría de los casos se necesita tener una suspensión uniforme para poder completar el proceso con cierto grado de certeza de que la cantidad de sólidos se encuentra distribuida uniformemente en la mezcla, sin embargo, no siempre es posible alcanzar este hecho.
- ❖ *Disolución de sólidos.* Estos procesos involucran la disolución de un soluto en un disolvente y, en ocasiones, la velocidad de disolución es un paso limitante para lograr el objetivo. Es por ello que es necesario, en el caso de que la disolución no se lleve a cabo, tratar de utilizar estrategias que ayuden a resolver esta problemática.

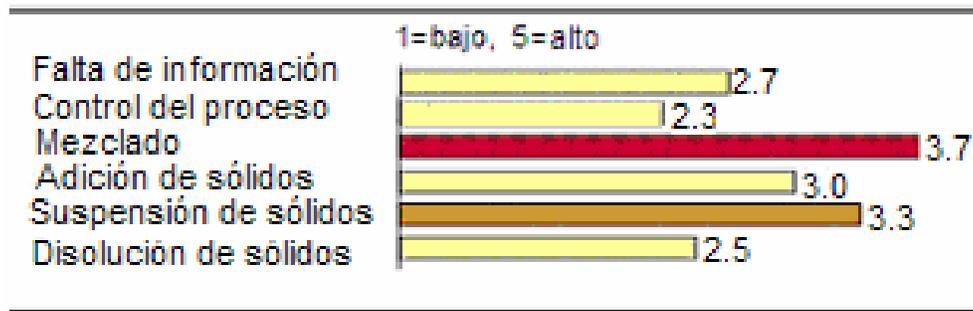


Figura 1. Aspectos que dificultan el escalamiento de los procesos farmacéuticos <sup>15</sup>.

Como es de observar, el éxito del escalamiento de un proceso implica tomar en cuenta muchas consideraciones. Paul da una descripción muy útil acerca de lo que significa un escalamiento exitoso <sup>16</sup>:

*“Successful scale-up can be defined as plant operation that achieves the same conversion, selectivity, and product distribution as defined in the laboratory”*

### 3.0. *Transferencia de tecnología*

La transferencia de tecnología es un mecanismo para transferir métodos de manufactura y sus modificaciones. Consiste en las acciones que permiten que la calidad diseñada de un producto farmacéutico durante la manufactura permanezca constante, aún cuando se produzca en diferentes localidades con respecto a las iniciales.

A falta de una guía emitida por las autoridades mexicanas sanitarias para transferir tecnología en la industria farmacéutica, se recomienda la consulta del documento “Guideline for Transfer Technology” emitido por parte de la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos FDA (*Food and Drug Administration*) en Estados Unidos de Norteamérica <sup>2</sup>.

Es conveniente mencionar que durante los últimos años se ha incrementado el interés en la transferencia de tecnología hasta en un 20% <sup>17</sup>.

#### 3.1. Proceso de transferencia de tecnología

Este proceso consiste en tomar acciones durante la fabricación de un producto farmacéutico para diseñar la calidad del mismo. La transferencia de tecnología puede tomar lugar en el proceso y en el sitio de fabricación. El proceso está clasificado en las siguientes categorías <sup>2</sup>:

- ❖ Diseño de calidad (fase de investigación)
- ❖ Variabilidad de factores en el mejoramiento del escalamiento y detección de la calidad (fase de desarrollo)
- ❖ Transferencia de tecnología de investigación y desarrollo a producción
- ❖ Validación y producción (fase de producción)
- ❖ Retroalimentación de la información generada en las fases de producción y transferencia de tecnología de los productos comercializados para mejorar la calidad del producto.

### 3.2. Procedimientos y documentación

Para realizar apropiadamente la transferencia de tecnología es necesario incluir los siguientes procedimientos y/o documentos: organización para la transferencia de tecnología, informe de investigación y desarrollo, documentación de transferencia de tecnología, implementación de la transferencia de tecnología, documentos relacionados con la fabricación y por último, la verificación de los resultados de la transferencia de tecnología. Tales procedimientos/documentos se detallan a continuación <sup>2</sup>:

- ❖ *Organización para la transferencia de tecnología.* Se compone por las partes a transferir y la transferida. Se deben fijar objetivos y asegurar una adecuada comunicación/retroalimentación de la información. Es necesario que esta organización cumpla con las GMP's (*Good Manufacture Practices*, Buenas Prácticas de Fabricación).
- ❖ *Informe de investigación y desarrollo.* Es un archivo de información técnica necesaria para la manufactura farmacéutica y se obtiene a través del desarrollo farmacéutico. Este documento indica el diseño de la calidad de los productos farmacéuticos, por lo que se debe incluir información sobre materias primas, componentes, métodos de fabricación y especificaciones.
- ❖ *Documentación de transferencia de tecnología.* Ambas partes indican los contenidos de la transferencia de tecnología. La información que forma parte de esta documentación es: archivo de especificación del producto, plan de transferencia de tecnología, informe de transferencia de tecnología y finalmente el control y aprobación por el departamento de calidad y seguridad. A continuación se explica cada uno de ellos:
  - *Archivo de especificación del producto.* Define las especificaciones de manufactura del producto y los métodos de evaluación. Debe contener información acerca de la manufactura del producto, el aseguramiento de la calidad del mismo, la evaluación del impacto ambiental y los costos. Este archivo debe ser revisado a intervalos regulares.

- *Plan de transferencia de tecnología.* Describe los procedimientos detallados de la transferencia de tecnología.
- *Informe de transferencia de tecnología.* Se debe alcanzar un acuerdo por las partes a transferir y transferida.
- *Control y aprobación por el departamento de calidad y seguridad.* Es conveniente que estos departamentos establezcan un proceso de confirmación y aprobación de la documentación pertinente.
- ❖ *Implementación de la transferencia de tecnología.* Se recomienda la cooperación de ambas partes en donde se esté utilizando la transferencia de tecnología.
- ❖ *Documentos relacionados con la fabricación.* La parte a la que se transfiere la tecnología debe reunir información de los planes e informes de validación después de finalizada la transferencia de tecnología. La parte a transferir debe hacer la confirmación de la misma.
- ❖ *Verificación de los resultados de transferencia de tecnología.* Se debe verificar que el producto fabricado tenga la calidad predeterminada y debe conservar los registros de los resultados obtenidos.

### 3.3. Información técnica

Durante la etapa de investigación y desarrollo se debe proporcionar detalladamente la información correspondiente a la composición de la forma farmacéutica, los métodos de manufactura, instalaciones y equipos, métodos de prueba y especificaciones <sup>2</sup>.

Al escalar las formas farmacéuticas se deben detectar los factores de variabilidad que repercuten en la calidad de éstas. Por ejemplo, al emplear más de un componente es necesario registrar las condiciones de mezclado de las materias primas para asegurar la uniformidad de contenido. La documentación que debe presentarse para este caso es el informe de desarrollo y la documentación de la transferencia de tecnología de los productos farmacéuticos.

- ❖ *Informe de desarrollo.* Debe contener los motivos de la selección de las formas de dosificación, explicación del diseño de fórmula, desarrollo

histórico, consideraciones de escalamiento, métodos de fabricación, historia de los cambios de proceso, perfil de calidad de los lotes fabricados, especificaciones y métodos de prueba en los productos farmacéuticos finales, motivos para el establecimiento de procesos importantes, intervalos de control de los parámetros del proceso y referencias bibliográficas.

- ❖ *Documentación de la transferencia de tecnología de productos farmacéuticos.* Debe incluir información acerca de los métodos de manufactura, prueba y empaque, procedimientos de limpieza, métodos analíticos, almacenamiento y métodos de transporte, instalaciones, manejo ambiental, salud industrial higiene/ocupacional y preparación de la documentación de transferencia de tecnología.

#### 3.4. Información relacionada con la preparación de la documentación de transferencia de tecnología

Para lograr una transferencia de tecnología sin problemas, las partes a transferir y transferida deben contar con documentos apropiados y con el registro de la información necesaria de la transferencia de tecnología, para lo cual se recomienda preparar la siguiente documentación <sup>2</sup>:

- ❖ Documentos para clarificar tecnologías aplicables, responsabilidades y sistemas de aprobación referentes a la transferencia de tecnología (acuerdos y escritos).
- ❖ Informe de desarrollo
- ❖ Especificaciones del producto
- ❖ Plan de transferencia de tecnología
- ❖ Informe de la transferencia de tecnología

## V. FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

El término liberación modificada describe aquellas formas farmacéuticas cuya liberación de fármaco no ocurre de manera convencional (ver figura 3), es decir, la liberación no es inmediata y puede presentarse antes de la distribución<sup>3</sup>,<sup>18</sup>. Todas las formulaciones de liberación modificada utilizan una «barrera» química o física para hacer más lenta la liberación de la dosis de mantenimiento<sup>3</sup>. El grado de precisión del control de la velocidad de liberación del fármaco varía según la técnica utilizada en función del grado de control sobre la liberación deseada.

Por otra parte, las formas farmacéuticas convencionales son aquellas en las que el fármaco se libera y distribuye inmediatamente después de su administración.

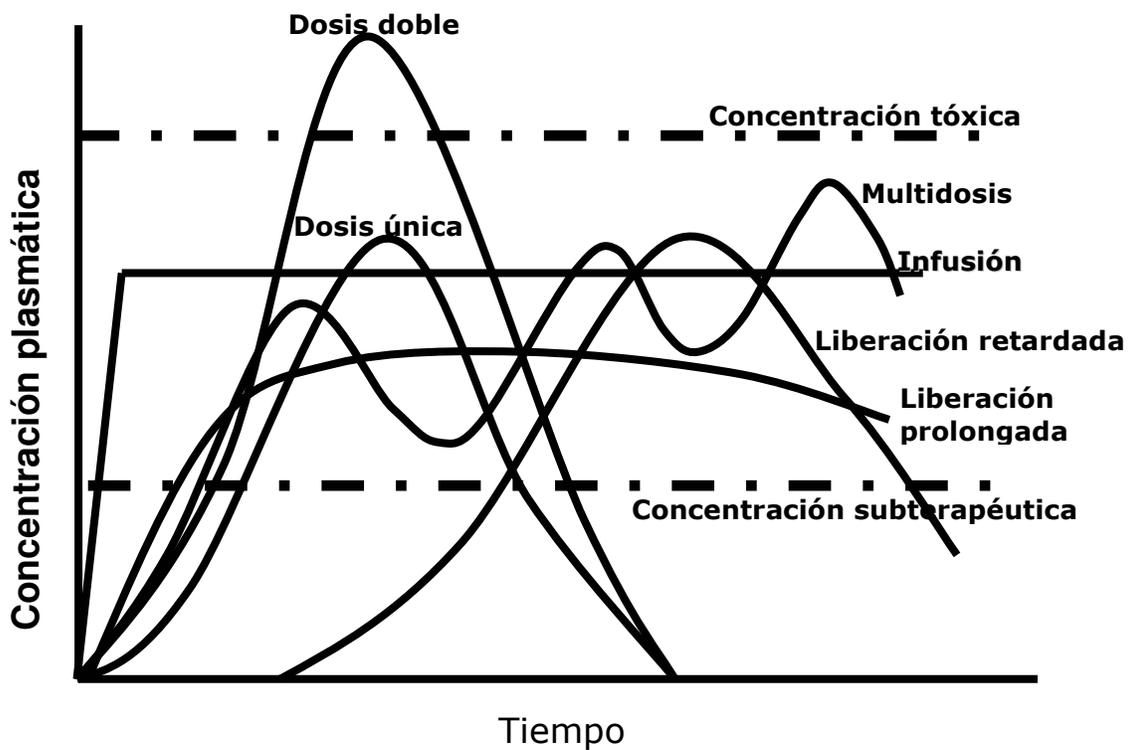


Figura 2. Sistemas de liberación de fármacos.

Para lograr comprender la diferencia entre estas formas de liberación es preciso comparar las diferencias existentes entre las formas de liberación convencional y las formas de liberación modificada.



Dentro de este tipo de sistemas de liberación modificada se encuentran los acarreadores que pueden ser coloidales (eritrocitos resellados), moleculares (ciclodextrinas, dendrímeros y algunas otras macromoléculas) y coloidales (liposomas, niosomas, microemulsiones, micropartículas y nanopartículas).

La formulación de éstos implica la mezcla de excipientes para obtener determinadas características físicas para una adecuada dosificación, conservación y administración <sup>3, 20-22</sup>.

Los excipientes utilizados dentro de una formulación desempeñan funciones farmacéuticas variadas y especializadas: solubilizar, suspender, espesar, conservar, mejorar la capacidad de compresión o añadir sabor y/o dulzor a la formulación <sup>3</sup>.

Las formas farmacéuticas de liberación modificada proporcionan ciertas ventajas que ofrecen sobre las formas farmacéuticas convencionales:

- ❖ Mejorar el control de la concentración plasmática terapéutica del fármaco, el cual permite:
  - Tratar enfermedades crónicas cuyos síntomas se reactivan cuando la concentración plasmática del fármaco cae por debajo de la concentración mínima. Por ejemplo el asma y los trastornos depresivos.
  - Mantener la acción terapéutica de un fármaco durante el período nocturno sin dosis. Por ejemplo el tratamiento del dolor durante la noche en enfermos terminales permite mejorar el sueño.
  - Reducir la incidencia y gravedad de efectos secundarios sistémicos indeseables relacionados con concentraciones plasmáticas máximas excesivamente elevadas.
  - Disminuir la cantidad total de fármaco administrada a lo largo del tratamiento. Esto contribuye a reducir la incidencia de efectos secundarios sistémicos y locales, tal como se ha observado con muchos fármacos administrados mediante formulaciones de liberación modificada.

- ❖ Mejorar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente debido a la reducción del número y la frecuencia de las dosis necesarias para mantener la respuesta terapéutica deseada. Por ejemplo, un producto oral de liberación modificada, administrado cada 12 horas, contribuye a obtener mejores concentraciones terapéuticas que el producto convencional.
- ❖ Disminuir la incidencia y gravedad de los efectos secundarios digestivos (en el caso de la administración oral) producidos por la liberación rápida de fármacos irritantes a partir de las formas farmacéuticas convencionales.
- ❖ Reducir el costo económico al mejorar el tratamiento de la enfermedad.
- ❖ Minimizar efectos secundarios indeseables.
- ❖ Aumentar la eficacia del principio activo.
- ❖ Evitar la biodegradación del fármaco durante su distribución.
- ❖ Posibilitar el acceso del principio activo a biofase.
- ❖ Favorecer la aceptación por parte del paciente.
- ❖ Promover la liberación constante del activo, es decir, favorecer una cinética de orden cero.

Sin embargo, estas formas de liberación proveen ciertas limitaciones tales como:

- ❖ *Influencia de factores fisiológicos sobre la biodisponibilidad del fármaco y sobre el control preciso de la liberación y absorción del fármaco.* Estos factores pueden ser (en el caso de administración oral) tales como el pH y la velocidad de tránsito gastrointestinal, la actividad enzimática los alimentos y la gravedad de la enfermedad.
- ❖ *Posible sobredosificación.* Los productos de liberación modificada suelen contener una cantidad total de fármaco mayor que la dosis administrada habitualmente con las formas farmacéuticas convencionales. Si un producto de liberación modificada está mal elaborado existe la posibilidad de que se produzca sobredosificación o falta de actividad terapéutica, por lo que el fármaco contenido se libera a la vez o en un plazo de tiempo demasiado

breve. Por ello, no es aconsejable administrar fármacos muy potentes con este tipo de formulaciones.

- ❖ *Precio.* Las formulaciones de liberación modificada tienen un costo mayor (por unidad de dosis) que las formas farmacéuticas convencionales que contienen el mismo fármaco. Sin embargo, con las formulaciones de liberación modificada se suele necesitar un número menor de unidades.

La naturaleza de la indicación clínica que se pretende tratar con el fármaco es un factor importante a considerar en el momento de seleccionar la forma farmacéutica a preparar. Se deben tomar en cuenta factores como la necesidad de un tratamiento local o sistémico, la duración necesaria de la acción y si el fármaco se utiliza en situaciones de urgencia. En la mayoría de los casos, un fármaco se presenta en varias formas farmacéuticas para satisfacer las preferencias particulares de los pacientes o médicos y las necesidades específicas de cada situación clínica concreta.

Al formular un principio activo en una forma farmacéutica de liberación modificada, es importante tomar en consideración lo siguiente:

- ❖ Los fármacos poco solubles presenta una liberación intrínseca lenta
- ❖ La administración oral está gobernada por el tránsito gastrointestinal
- ❖ Si la potencia es baja, se necesitarán grandes dosis de activo.
- ❖ Pueden tener una vida media larga al poseer una acción sostenida intrínsecamente (>8hrs)
- ❖ Pueden tener una vida media corta: dosis múltiple excesiva (<3hr)
- ❖ Existe el riesgo de alcanzar dosis adversas si hay un estrecho índice terapéutico
- ❖ Existe falta de correlación entre niveles plasmáticos y duración de la acción terapéutica.

Cabe mencionar que estas características son subjetivas, ya que depende de cuales sean los alcances que deseemos para el medicamento fabricado.

Dentro de los sistemas de liberación modificada se encuentran:

- ❖ Sistemas de liberación de velocidad preprogramada:
  - Permeación a través de membranas poliméricas
  - Difusión a través de una matriz polimérica
  - Sistemas mixtos
  
- ❖ Sistemas de liberación modulados por activación:
  - Estímulos físicos
    - Presión osmótica
    - Presión hidrodinámica
    - Presión de vapor
    - Activados mecánicamente
    - Activados magnéticamente
    - Activados por sonoforesis
    - Activados por iontoforesis
    - Activados por hidratación
  - Estímulos químicos
    - Activados por pH
    - Activados por iones
    - Activados por hidrólisis
  - Estímulos bioquímicos
    - Activados por enzimas
  
- ❖ Sistemas de liberación regulados por retroalimentación
  
- ❖ Sistemas de liberación de ubicación espacial

La administración de estos sistemas pueden hacerse por diferentes vías: gastrointestinal, en mucosas (ocular, tracto respiratorio, nasal, oral, sublingual, vaginal, intrauterina, rectal), piel o parenteral.

Se ha buscado desarrollar medicamentos que administren el fármaco en sitios específicos o durante períodos prolongados a velocidades controladas se desarrollada con tecnologías a nivel nanométrico (nanotecnología). Los sistemas

en estudio a nivel nanométrico y multicomponentes pueden ser vistos como las primeras nanomedicinas con beneficios clínicos y buscan lo que logra en cada instante el organismo pero en condiciones controladas de laboratorio <sup>23</sup>.

Es conveniente mencionar que en el campo de la medicina, la Fundación Europea de la Ciencia define a la nanotecnología como: “La ciencia y tecnología del diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad y heridas traumáticas, dolor, y para la preservación y mejora de la salud humana, usando herramientas moleculares y conocimiento molecular del cuerpo humano <sup>23</sup>.”

El estudio de las ciencias y técnicas aplicadas a nanoescala permiten trabajar y manipular las estructuras moleculares y sus átomos abarcando el estudio, la creación, el diseño, la síntesis, la manipulación y la aplicación de los materiales, aparatos y sistemas funcionales a través del control de las estructuras moleculares <sup>24</sup>.

En México, el desarrollo en el área de sistemas de liberación a escala nanométrica, específicamente de nanopartículas es poco conocida, no obstante es una línea de investigación vanguardista a escala internacional <sup>23, Pitkethly, 2003 #95, 24, 25</sup>.

Las nanopartículas surgieron a finales de los años 1970 como alternativa a la problemática que presentaban otros sistemas coloidales como los liposomas con baja estabilidad y eficiencia en la incorporación de fármacos. Un caso particular dentro de la revisión, está enfocado hacia las nanopartículas poliméricas que han sido uno de los sistemas de liberación coloidal más prometedores.

Estos sistemas acarreadores (nanopartículas) pueden considerarse como las mejores alternativas para acarrear principios activos, debido a su estructura multifuncional, estabilidad y posible escalamiento.

Las nanopartículas, como su nombre lo indica, son partículas coloidales sólidas en el rango de tamaños comprendidos entre 10-1000 nm. Están constituidas por un fármaco disperso en un material macromolecular (polímero o lípido), en el cual el material el activo está disuelto o disperso <sup>26-28</sup>. Considerando que estos polímeros o lípidos servirán como plataformas de liberación dentro del

organismo por un extenso período, es requisito fundamental que sean altamente biocompatibles con el medio circundante.

Al hablar de nanopartículas, se considera pertinente referir los métodos de preparación que, en general, involucran una fase orgánica con los componentes del sistema acarreador, la cual funciona como fase interna durante la preparación y una solución acuosa que contiene estabilizantes, misma que constituye el medio de dispersión <sup>29</sup>. Es importante tomar en cuenta que la técnica utilizada para la formación de las nanopartículas va a depender de la naturaleza del material, las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la naturaleza del activo, el tamaño deseado, las especificaciones de carga/liberación y la meta terapéutica.

La manufactura de las nanopartículas puede ser alcanzada a través de una amplia variedad de rutas. En esencia, existen tres métodos de elaboración de las nanopartículas: salting-out, emulsificación-difusión y nanoprecipitación . Aunque, algunos autores describen otros métodos. Por ejemplo, los métodos de preparación de nanopartículas propuestos por Piñón y Pitkethly son <sup>27, 30</sup>:

- ❖ A partir de monómeros
- ❖ A partir de polímeros preformados:
  - Homogenización por alta presión
  - Evaporación de disolvente
  - Microemulsión o/w
  - Deposición de disolvente
  - Desolvatación desde una disolución orgánica de polímeros
  - Emulsión múltiple w/o/w

Las técnicas principalmente usadas para fabricar nanopartículas sólidas lipídicas son: homogenización por alta presión, evaporación por disolvente y microemulsión <sup>31, 32</sup>. A continuación se describen cada una de ellas:

- ❖ *Homogenización por alta presión.* El fármaco se disuelve en el lípido fundido, entre 5 y 10°C por encima de su punto de fusión, se dispersa la mezcla con agitación en una disolución caliente (a la misma temperatura que la fase lipídica) del tensoactivo. Esta pre-emulsión se homogeniza con

alta presión. La emulsión se enfría y la recristalización del lípido conlleva a la formación de las estructuras nanométricas. También es posible encapsular fármacos sensibles a la temperatura, mediante mezclado en frío<sup>33</sup>, de este modo se evita parcialmente la migración del fármaco a la fase acuosa durante el proceso inicial de formación de la preemulsión<sup>34, 35</sup>.

- ❖ *Evaporación de disolvente.* El fármaco y el lípido se disuelven en un medio orgánico y se dispersa en agua formando una emulsión o/w. Posteriormente, se evapora el disolvente (por calor o bajas presiones) dejando el lípido en contacto con el agua, que al ser no soluble, precipitará dando lugar a las nanopartículas sólidas lipídicas. El inconveniente de este método es el empleo de disolventes orgánicos<sup>33</sup>.
- ❖ *Microemulsión.* En este caso, es conveniente definir una microemulsión. Ésta es un sistema constituido por dos fases líquidas (acuosa y orgánica) inmiscibles entre sí que, de manera espontánea, una se dispersa en la otra con la ayuda de un tensoactivo o una mezcla de tensoactivo-cotensoactivo. Se les considera sistemas termodinámicamente estables, transparentes, con un tamaño de gota menor a 2  $\mu$  m.

Se genera una microemulsión, siendo la fase interna el lípido fundido con el fármaco incorporado, es decir, adicionando con agitación a una fase acuosa con tensoactivos y cotensoactivos a la misma temperatura. La microemulsión formada se adiciona a una disolución acuosa fría y la precipitación de las nanopartículas sólidas lipídicas es instantánea. La desventaja que presenta este método es que la cantidad de fase lipídica con respecto a la acuosa puede ser pequeña y, por tanto, para obtener una cantidad significativa de nanopartículas, es necesario eliminar una cantidad excesiva de agua<sup>36-40</sup>.

De este método derivan dos técnicas para la elaboración de nanopartículas:

- *Microemulsión por fusión.* Se disuelve el fármaco en el lípido fundido entre 5 y 10 °C por encima de su punto de fusión, se adicionan, con agitación, los componentes que forman la fase acuosa a la misma

temperatura. Posteriormente, se adiciona agua fría y la precipitación de las nanopartículas es inmediata, eliminando el exceso de agua con el proceso de liofilización <sup>31</sup>.

- *Microemulsión por disolvente.* Se disuelve la cantidad del lípido y del principio activo en el disolvente orgánico, a continuación se adiciona la fase acuosa con tensoactivos y cotensoactivos, a temperatura ambiente, generando las nanopartículas y finalmente, se elimina el disolvente orgánico, el cotensoactivo y el agua con el proceso de liofilización <sup>31</sup>.
- ❖ *Desolvatación desde una disolución orgánica de polímeros.* Se adicionan polímeros, copolímeros y fármaco en un disolvente orgánico miscible con el agua. Posteriormente, se adicionan al agua, que dará lugar a la formación de nanopartículas poliacrílicas.
- ❖ Emulsión oleosa (o/w). El fármaco y el polímero se disuelven en agua y se emulsionan en una fase oleosa. Las gotas pueden ser endurecidas por desnaturalización a altas temperaturas.
- ❖ *Emulsión múltiple w/o/w.* se incorpora la fase acuosa con el fármaco a la fase orgánica con el polímero y el tensoactivo. Se forma una emulsión w/o, la cual se adiciona sobre un medio acuoso con estabilizante y, finalmente, se evapora el disolvente.

En algunas ocasiones se logra la conservación estable de estos sistemas mediante la liofilización, siendo necesaria la incorporación de crioprotectores como la trehalosa, que impidan la agregación de las nanopartículas durante la liofilización <sup>31, 41, 42</sup>.

A pesar de la poca información relacionada con la aparición de estos sistemas dentro del mercado farmacéutico se ha logrado la introducción de estos sistemas (ver Tabla 1).

**Tabla 1. Las nanopartículas en el mercado.**

<b>Principio activo</b>	<b>Finalidad de la microencapsulación</b>	<b>Presentación final</b>
Paracetamol	Enmascaramiento de sabor	Comprimido
Aspirina	Enmascaramiento de sabor	Comprimido/cápsula
Bromocriptina	Reducción de irritación gástrica	Suspensión inyectable
Leuprorelina	Liberación controlada	Suspensión inyectable
Nitroglicerina	Liberación controlada	Cápsula
Progesterona	Liberación controlada	Varios

A pesar de que existen estudios numerosos sobre sistemas de liberación modificada, pocos son aquellos que informan aspectos relevantes sobre el escalamiento de los mismos. De hecho, solo dos citas aparecen en la búsqueda bibliográfica realizada, misma que a continuación se comenta.

En orden cronológico son Maa y col, en 1996, los primeros en enfrentarse con este hecho. Su investigación trata sobre el modo de realizar un aumento de escala de un sistema microencapsulado, de 1 a 100L. Para ello se basan en el método de análisis dimensional y hacen un seguimiento del tamaño de las micropartículas, aplicando esta metodología tanto a la fase dispersa como dispersante en la formación del sistema. Dichos investigadores concluyeron que esta técnica es adecuada para lograr el objetivo propuesto <sup>43</sup>.

No es hasta 1999 que aparece el siguiente estudio dentro del área. En este caso, se investigaron los liposomas como acarreadores e hicieron un seguimiento de la optimización de varias operaciones unitarias, en donde los parámetros estudiados fueron: velocidad de agitación y tiempo de procesamiento, los cuales se evaluaron frente a las especificaciones del producto <sup>44</sup>.

## VI. MÉTODOS DE ESCALAMIENTO DE LÍQUIDOS

Gorsky concluye que los métodos más utilizados para el escalamiento de líquidos son: la aplicación de la ley de la energía, el uso de números adimensionales y la propuesta de escalado de agitación para líquidos y suspensiones <sup>1, 4, 45, 46</sup>.

### 1.0. Ley de la energía

Se sabe de la literatura <sup>45</sup>, que la ley de la energía usa la siguiente relación:

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

Donde  $n$  es el exponente de la ley de energía y  $N_1$  y  $N_2$  son las velocidades rotacionales de la propela en las escalas 1 y 2, respectivamente.  $R$  es un factor de escalamiento geométrico, tal como  $D_1T_1$  o  $D_2T_2$ , donde  $D$  es el diámetro del agitador y  $T$  es el diámetro del tanque de mezclado, o  $Z_1T_1$  o  $Z_2T_2$ , en donde  $Z$  es la altura del líquido en el tanque de mezclado. Dependiendo del objetivo de escalamiento, los valores comúnmente encontrados abarcan el intervalo  $0 \leq n \leq 1$ . Por ejemplo, para iguales tiempos de mezclado,  $n = 0$ ; para igual velocidad de transferencia de masa,  $n = 2/3$ ; y para igual suspensión de sólidos,  $n = 3/4$  <sup>45</sup>. Para poder entender de manera clara este último punto (valores de  $n$ ), véase el capítulo IX que se refiere a métodos empleados para el escalamiento de preparados de administración parenteral.

### 2.0. Números adimensionales

Este apartado comienza con una descripción de la importancia del análisis dimensional y de su uso, para lo cual es necesario revisar lo referente a los términos y usos de unidades.

El análisis dimensional es una poderosa herramienta para poder efectuar el escalamiento por lo que merece una consideración especial. Es un método para producir números adimensionales y obtener relaciones en función de las variables que caracterizan completamente al proceso. El análisis puede ser aplicado aún cuando las ecuaciones que gobiernen el proceso no sean conocidas <sup>47</sup>.

Por ejemplo, en un espacio adimensional en donde no existe masa, longitud ni tiempo, no se tienen problemas de escalamiento dado que no existe una escala [2].

Hace aproximadamente 92 años, el procedimiento analítico dimensional fue sistemáticamente aplicado al flujo de fluidos por Lord Rayleigh con base en el principio de similitud <sup>48</sup>. Este análisis va más allá de la obtención de números adimensionales pues se requiere de un proceso físico y de las condiciones en las que éste se comporte de manera similar en las diferentes escalas.

El análisis dimensional es necesario sólo si las variables físicas relevantes pueden ser descritas en términos de dimensiones básicas de masa, longitud, tiempo y temperatura. Este análisis está basado en el reconocimiento de que una formulación matemática de un problema fisicotecnológico puede ser de validez general solo cuando la ecuación del proceso es dimensionalmente homogénea, lo cual significa que podría ser válido en cualquier sistema de dimensiones <sup>46</sup>.

Por ejemplo, es posible relacionar la energía térmica con la temperatura mediante la ecuación a presión constante <sup>49</sup>:

$$H = mc_p T \quad (2)$$

Donde:

$m$ = masa del sistema, con dimensión de  $M$

$c_p$ =capacidad de energía térmica del material que entra al sistema, con dimensiones de  $H/MT$

$T$ = temperatura, con dimensión de  $T$

Con lo anterior parece ser que el proceso de escalamiento entonces, resulta sencillo: tan solo se trata de expresar el proceso, usando un conjunto completo de números adimensionales, y tratar de utilizarlos en diferentes escalas. Este espacio adimensional (en donde las mediciones son presentadas o medidas) hará la escala invariante del proceso.

Es conveniente aclarar que los términos dimensión y unidad poseen significados diferentes. Una dimensión es la descripción de una clase particular de cantidad, es una descripción puramente cualitativa de una apreciación de una entidad física. La unidad es el medio utilizado para expresar esa dimensión.

Es importante indicar las unidades de cualquier número ya que proporciona ciertas ventajas:

- ❖ Disminuye la posibilidad de invertir por descuido cualquier parte de los cálculos.
- ❖ En muchos casos, los cálculos se reducen a simples relaciones que pueden manejarse sin dificultades.
- ❖ Se reducen los cálculos intermedios y el tiempo requerido para resolver el problema en estudio
- ❖ Sirve como demostración del significado físico de los números que se utilizan

Por otra parte, una cantidad física, a diferencia de una dimensión, representa la descripción de una cualidad física. Consiste de una unidad de medición y un valor numérico. Un sistema dimensional consiste en dimensiones primarias y secundarias y sus correspondientes unidades de medición.

A continuación se presenta una tabla en donde se muestran seis dimensiones (las mayoritariamente empleadas) y sus correspondientes unidades, de acuerdo con cada uno de los tres sistemas de unidades más ampliamente utilizados. Dichas dimensiones son suficientes para poder describir cualquier fenómeno o condición de ingeniería, pero cabe mencionar que se debe tomar precaución al utilizar las relaciones dadas entre las dimensiones presentadas <sup>49</sup>.

**Tabla 2. Dimensiones básicas y sus correspondientes unidades.**

Sistema de 50 Unidades	Inglés de Ingeniería	Sistema Internacional
Dimensión		
<b>Longitud (<math>L_j</math>)<sup>*</sup></b>	pie, ft	metro, m
<b>Tiempo (<math>\theta</math>)</b>	hora, h	segundo, s
<b>Masa (<math>M</math>)</b>	libra, lb	kilogramo, kg
<b>Fuerza (<math>F_j</math>)</b>	libra fuerza, lb <sub>f</sub>	newton, N
<b>Energía térmica (<math>H</math>)</b>	Unidad térmica inglesa, Btu	joule, J
<b>Temperatura (<math>T</math>)</b>	Grados Fahrenheit, °F	kelvin, K

\* El subíndice  $j$  indica que la cantidad no está totalmente especificada a menos que se indique la dirección.

Dado que la longitud ( $L_j$ ) y la fuerza ( $F_j$ ) son vectores, se debe especificar la dirección de aplicación, por lo tanto, se debe escribir la posición de un punto de términos de tres dimensiones individuales,  $L_x$ ,  $L_y$  y  $L_z$ , cuando se utiliza el sistema de coordenadas tridimensionales:

$$L_j = \sqrt{L_x^2 + L_y^2 + L_z^2}$$

Las cantidades físicas tales como la fuerza o la velocidad se pueden expresar en términos de dimensiones básicas: longitud ( $L$ ), masa ( $M$ ), tiempo ( $\theta$ ) y así sucesivamente.

Por ejemplo, la velocidad tiene dimensiones de  $L/\theta$ , y la fuerza tiene una composición dimensional de  $ML/\theta^2$ .

El empleo adecuado de las dimensiones en la resolución de problemas es de gran ayuda en el método del análisis adimensional.

A diferencia de las cantidades físicas regulares, los números adimensionales no tienen dimensiones. Tales números son frecuentemente utilizados para describir la relación de varias cantidades físicas<sup>4</sup>.

Los números adimensionales como el número de Newton ( $Ne$ , energía), Froude ( $Fr$ ) y Reynolds ( $Re$ ), que se utilizan frecuentemente para describir procesos de mezclado.

Éstos son expresados, respectivamente, de la siguiente manera <sup>4</sup>:

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

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

$$Re = d^2 n \rho / \eta$$

En donde,  $P$  es la energía de consumo ( $ML^2/\theta^3$ ),  $\rho$  es la densidad específica de las partículas ( $M/L^3$ ),  $n$  es la velocidad angular del agitador ( $\theta^{-1}$ ),  $d$  es el diámetro del agitador ( $L$ ),  $g$  es la constante gravitacional ( $L/\theta^2$ ), y  $\eta$  es la viscosidad dinámica ( $M/L\theta$ ).

El número de Newton (energía) relaciona la fuerza de arrastre que actúa sobre una unidad de área del agitador y el estrés inercial, es una medida de la energía requerida para vencer la fricción en un flujo en un reactor de agitación. En las aplicaciones de mezcladoras de granulación, este número puede ser calculado de la energía de consumo del agitador.

El número de Froude indica la relación de estrés inercial a la fuerza gravitacional por unidad de área en un líquido. Primeramente fue introducido para cuantificar la resistencia de los barcos <sup>[22]</sup>. En aplicación farmacéutica ha sido descrito para mezcladoras de polvos y se ha sugerido como criterio para la similitud dinámica así como un parámetro de escalamiento en granulación húmeda.

La mecánica del fenómeno es descrita como una interacción de la fuerza centrífuga (empujar las partículas contra la pared del mezclador) y la fuerza centrípeta producida por la pared, de este modo se crea una “zona de compactación”.

El número de Reynolds, relaciona la fuerza inercial con la fuerza viscosa, es frecuentemente utilizado para describir los procesos de mezclado, especialmente

en la ingeniería química, por ejemplo, para los problemas de mezclado de agua-aire en tanques equipados con agitadores de turbina donde el escalamiento puede ir de 2,5 a 906 L, en donde el factor de escalamiento es de 1:71 <sup>51</sup>.

## 2.1. Teoría de modelos

En muchas ocasiones, el comportamiento operativo de una unidad o aparato puede predecirse mediante un procedimiento de prueba, utilizando un modelo a escala, dimensionado en forma conveniente. El uso de modelos menos costosos y pruebas que consumen menos tiempo con equipo pequeño de prueba ha incrementado de manera considerable la disponibilidad de características de operación de equipo. La interpretación de datos de prueba a partir de pruebas con modelos a escala y la aplicación a equipo de tamaño industrial, depende de la teoría de modelos. Es por lo anterior que el escalamiento para el equipo existente se basa también en la teoría de modelos, de ahí la necesidad que se tiene de explicarla en esta sección <sup>49</sup>.

En la implementación industrial se desarrollan procesos en los cuales la conversión de materiales químicos o microbiológicos toma lugar en conjunto con la transferencia de masa, calor y momento. Estos procesos son dependientes de la escala, esto es, se comportan de manera diferente a pequeña escala (en laboratorios o escala piloto) y a gran escala (en producción). Es por ello que se ha buscado encontrar vías de simulación de esos procesos en modelos para obtener una idea que ayude al diseño de nuevas plantas industriales.

Independientemente de si el sistema modelo involucrado representa un escalamiento o desescalamiento, son importantes ciertas cuestiones: saber si el modelo es suficiente o si deben probarse en modelos de diferentes tamaños, conocer cuándo o cómo pueden diferir las propiedades físicas, cuáles son las reglas que gobiernan la adaptación de los parámetros del proceso en las mediciones del modelo con respecto a aquéllas de escala industrial, conocer si es posible alcanzar completamente la similitud entre los procesos en el modelo con respecto a aquéllos de la escala de producción, etc. Estas cuestiones toman su

fundamento en la teoría de modelos, la cual está basada en el análisis dimensional <sup>46</sup>.

El tamaño de un modelo depende del factor de escala y de la precisión experimental de medición. Un modelo de escala es suficiente si los valores numéricos relevantes de los números adimensionales necesarios para describir el problema (el denominado "proceso punto" en el espacio  $\Pi$ , describen la condición operacional de la planta técnica) pueden ser ajustados por elección de los parámetros de proceso o de las propiedades físicas apropiadas del material del sistema modelo. Si esto no es posible, las características del proceso deben ser determinadas en modelos de diferentes tamaños, o el "proceso punto" debe ser extrapolado a experimentos en plantas técnicas de diferentes tamaños.

En este sentido, el escalamiento en términos sencillos expresa el proceso utilizando un conjunto completo de números adimensionales y su combinación en varias escalas. Este espacio adimensional en el cual las mediciones son presentadas o medidas hará una escala invariante del proceso. Los fundamentos de la teoría de modelos son <sup>46</sup>:

- ❖ Esta teoría depende de diversos criterios de similitud, tales como la similitud geométrica, cinemática y dinámica.
- ❖ De acuerdo con esta teoría, dos procesos son considerados similares si hay similitud geométrica, cinemática y dinámica. Por ejemplo, cuando las dimensiones equivalentes de diámetro y longitud en una tubería son proporcionales en dimensión, se puede decir que existe similitud geométrica, aunque ello no garantiza las otras dos; en este caso, se considera que existe similitud en el sistema.
- ❖ Para aumentar la probabilidad de que el proceso de escalamiento sea exitoso, es necesario considerar la similitud geométrica utilizada en cada escala de manufactura. Si bien es cierto que la similitud geométrica no garantiza la similitud cinemática y dinámica, puede ser una ventaja al representar un parámetro ya controlado en cierta medida.
- ❖ La similitud geométrica es la semejanza existente entre dos figuras geométricas cuando todas las proporciones equivalentes de longitud

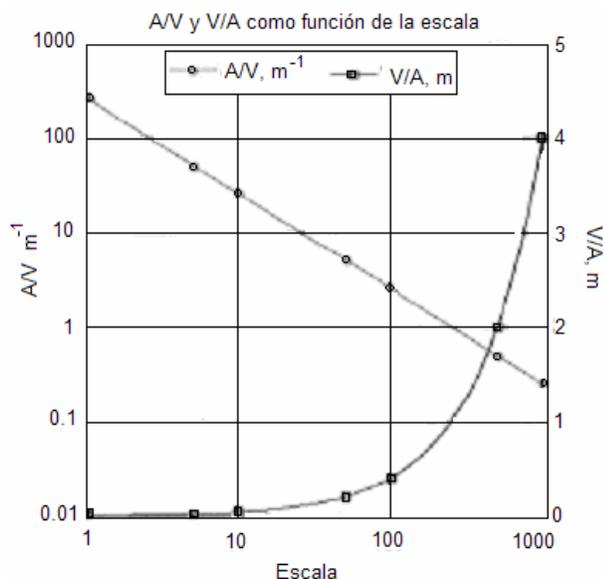
mantienen una relación constante, esto significa que la forma del equipo y las dimensiones son proporcionales de una escala de producción a otra. Por ejemplo, dos vasos cilíndricos de mezclado son geoméricamente similares si tienen la misma proporción de altura al diámetro.

- ❖ Es necesario que exista una similitud geométrica, de otra manera, las posiciones equivalentes no existirían. Por ejemplo, la similitud cinemática existe en un sistema geoméricamente similar de modelos de diferente tamaño, cuando todas las velocidades en las posiciones equivalentes mantienen una relación constante.
- ❖ Cuando se aplica el análisis dimensional para resolver problemas de escalamiento, la pérdida de similitud geométrica es, a menudo, el principal obstáculo, ya que cuando esto ocurre se requiere hacer una apropiada corrección a las ecuaciones resultantes. La similitud dinámica existe en dos sistemas geoméricamente similares que mantienen una relación constante y por ende poseen posiciones equivalentes. De no existir la similitud geométrica, habrá que modificar las variables involucradas en la ecuación que describe el proceso a fin de contar con la similitud dinámica.

Podría parecer, entonces, que la similitud geométrica asegura resultados que son independientes de la escala, desafortunadamente, esto no es cierto en la mayoría de las ocasiones, pues la similitud geométrica no asegura similitud mecánica, térmica o química en sistemas escalados. Los procesos farmacéuticos pueden variar con la escala, aún cuando el equipo use el mismo principio de operación (por ejemplo un mezclador de bajo corte) y las mismas características de diseño (por ejemplo un mezclador planetario) que mantiene la similitud geométrica. Si no se asegura la similitud completa del proceso, se pueden obtener diferentes resultados, a pesar de que se efectúe el mismo proceso <sup>[23]</sup>. Si el producto a fabricar no se comporta de igual manera en las diferentes escalas, la causa puede deberse a la falta de similitud o a la naturaleza de los compuestos utilizados durante el proceso.

Para un cambio lineal dado en la escala (L), el efecto sobre el área ( $L^2$ ) o volumen ( $L^3$ ) es muy diferente. Es por ello que un cambio de 10 veces en la escala lineal resulta en un cambio de volumen de 3 órdenes de magnitud y un cambio en el área de 2 órdenes de magnitud.

A fin de que existan mayores posibilidades de lograr un éxito en el escalamiento, los procesos deben ser caracterizados como dependientes del volumen, área o longitud. La figura 3 es un ejemplo que muestra la dependencia de la relación área/volumen (A/V) y de la relación V/A en la escala lineal. En escalas pequeñas de producción, el área es más prominente que el volumen. En escalas mayores de producción, el volumen es mucho más prominente que el área. Como consecuencia, los resultados del proceso son, a menudo, dependientes de la escala <sup>1</sup>.



**Figura 3. Relación de área:volumen (A:V) y (V:A) en función de la escala <sup>1</sup>.**

Conforme incrementa la escala, el área relativa al volumen decrece y la eficiencia total del proceso puede declinar considerablemente.

Por un lado se tienen los procesos controlados interfacialmente, tales como la transferencia de calor, dispersión de partículas o adsorción de tensoactivos en la interfase durante la emulsificación; éstos son procesos dependientes del área.

Por otro lado se tienen los procesos dependientes del volumen, tales como la cantidad de calor generado en un sistema, y éstos tienden a dominar el comportamiento del sistema en escalas mayores. Los accesorios de equipos de intercambio de calor (por ejemplo las chaquetas) que son adecuados a pequeña escala pueden ser inadecuados a escalas mayores y necesitan un gran cambio en el diseño del equipo.

Tatterson destaca que: “es imprudente escalar un proceso sin conocer los mecanismos de control. Se requiere que los mecanismos de control sean los mismos entre las dos diferentes escalas. Si hay un cambio en el mecanismo, entonces ha ocurrido un cambio en el régimen”<sup>52</sup>.

## 2.2. Teorema II

El teorema fundamental del análisis dimensional, el teorema II, establece que cada relación física entre  $n$  variables dimensionales y constantes puede ser reducida a una relación entre  $m = n - r$  grupos adimensionales mutuamente independientes, en donde  $r$  es el número de dimensiones; esto es, unidades dimensionales fundamentales (intervalo de la matriz dimensional). El teorema es universalmente adscrito a Buckingham, quien introdujo el término y se popularizó en los Estados Unidos, aunque fue dado anteriormente por otros autores<sup>53</sup>.

El análisis dimensional comienza con una lista de relevancia, es decir, una lista de todas las variables que se piensa son cruciales para el proceso que está siendo analizado. Para organizar una lista de relevancia para un proceso, se necesita compilar un conjunto completo de todas las variables y constantes dimensionales relevantes y mutuamente independientes que afecten el proceso. Todas las entradas en la lista pueden ser además subdivididas como geométricas, físicas u operacionales. Cada lista de relevancia podría incluir solo una variable blanco (por ejemplo: “respuesta” dependiente).

Las dificultades del análisis dimensional, generalmente, están relacionadas con la lista de referencia, variable blanco, o errores de medición (por ejemplo las

pérdidas de fricción del mismo orden de magnitud como la energía de consumo de un motor).

El análisis dimensional puede ser simplificado por ordenamiento de todas las variables relevantes de una lista de relevancia en una matriz, con una subsecuente transformación que da como resultado los números adimensionales requeridos. La matriz dimensional consiste en una matriz núcleo cuadrada y una matriz residual. Las filas de la matriz consisten en dimensiones básicas, mientras que las columnas representan las cantidades físicas de la lista de relevancia. Las propiedades físicas más importantes y los parámetros relacionados al proceso, así como la variable blanco (que se podría predecir con base en las otras variables) son colocadas en una de las columnas de la matriz residual.

La matriz núcleo es transformada linealmente a una matriz de unidad en la cual las diagonales principales consisten solo de valor uno y los elementos remanentes son todos cero. Los números adimensionales son creados como una proporción de columnas en la matriz residual y la matriz núcleo, con los exponentes indicados en la matriz residual. Los siguientes ejemplos ilustran este proceso tan simple.

*Caso de estudio I:*

Hans Leuenberger y col., propusieron una teoría para la determinación del punto final de granulación y del escalamiento usando análisis dimensional, comenzando con la lista de relevancia en la tabla 3<sup>21, 22</sup>.

**Tabla 3. Variables utilizadas en análisis dimensional.**

<b>Cantidad</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Unidades</b>	<b>Dimensiones</b>
Energía de consumo	$P$	Watt	$ML^2/\theta^3$
Densidad específica	$\rho$	kg/m <sup>3</sup>	$M/L^3$
Diámetro de la paleta	$d$	m	$L$
Velocidad de la paleta	$n$	rev/s	$\theta^{-1}$
Cantidad de aglutinante	$m$	kg	$M$
Volumen del tazón	$V_b$	m <sup>3</sup>	$L^3$
Constante gravitacional	$g$	m/s <sup>2</sup>	$L/T\theta^2$
Altura del tazón	$h$	m	$L$

Esta lista refleja ciertas suposiciones que son utilizadas para simplificar el modelo; es decir, sólo hay interacciones de pequeño intervalo que no tienen un factor de viscosidad (de ahí que no exista un número de Reynolds).

El que se incluya la constante gravitacional, es importante para el desarrollo del proceso, ya que el mismo proceso hecho en otro lugar en donde la fuerza de gravedad sea distinta, puede variar.

De esta forma se tiene un blanco viable (energía de consumo) y siete variables de proceso o constantes que representan el número  $n = 8$  del teorema  $\Pi$ , describiéndose con tres dimensiones básicas ( $r$ ):  $M$ ,  $L$  y  $\theta$ .

De acuerdo al teorema, el proceso puede ser reducido a una relación entre  $m = n - r = 8 - 3 = 5$  grupos adimensionales mutuamente independientes.

Para encontrar esos grupos adimensionales, o números, se forma la matriz dimensional mostrada en la figura 4.

	Matriz núcleo			Matriz residual				
	$\rho$	$d$	$n$	$P$	$m$	$V_b$	$g$	$h$
Masa $M$	1	0	0	1	1	0	0	0
Longitud $L$	-3	1	0	2	0	3	1	1
Tiempo $\theta$	0	0	-1	-3	0	0	-2	0

Figura4. Matriz dimensional inicial para el caso de estudio I.

Una transformación cambia el -3 en la fila  $L$ , columna  $\rho$ , a cero. La subsecuente multiplicación de la fila  $\theta$  por -1, transfiere el -1 de la columna  $n$  a +1 (ver figura 5).

	Matriz unitaria			Matriz residual				
	$\rho$	$d$	$n$	$P$	$m$	$V_b$	$g$	$h$
$M$	1	0	0	1	1	0	0	0
$3M + L$	0	1	0	5	3	3	1	1
$-\theta$	0	0	1	3	0	0	2	0

Figura 5. Matriz dimensional inicial después de una transformación lineal.

De esta manera, se forman cinco grupos adimensionales de las cinco columnas de la matriz residual por división de cada elemento de la matriz residual entre la columna del encabezado de la matriz unitaria, con los exponentes mostrados en la matriz residual.

La matriz residual contiene cinco columnas, de ahí que se formen cinco grupos adimensionales  $\Pi$  (números) (ver tabla 4).

**Tabla 5. Grupo  $\Pi$  y su correspondiente expresión y definición.**

Grupo $\Pi$	Expresión	Definición
$\Pi_0$	$P / (\rho^1 d^5 n^3) = Ne$	Número de Newton (energía)
$\Pi_1$	$q / ((\rho^1 d^3 n^0) = qt(V_b \rho)$	Cantidad específica de líquido $V_\rho$ es el volumen de partículas, $q$ es la velocidad de adición del aglutinante, y $t$ es el tiempo de adición del aglutinante
$\Pi_2$	$t / ((\rho^0 d^3 n^0) = (V_\rho / V_b)^{-1}$	Volumen fraccional de la partícula
$\Pi_3$	$g / (\rho^0 d^1 n^2) = Fr^{-1}$	Número de Froude
$\Pi_4$	$h / (\rho^0 d^1 n^0) = h / d$	Proporción de las longitudes

El resultado final del análisis dimensional es una expresión de la forma  $\Pi_0 = f(\Pi_1, \Pi_2, \Pi_3, \Pi_4)$ .

Asumiendo que los grupos  $\Pi_1, \Pi_2, \Pi_3, \Pi_4$  son “esencialmente” constantes, el espacio  $\Pi$  puede ser reducido a una simple relación  $\Pi_0 = f(\Pi_1)$ ; esto es, el valor del número de Newton  $Ne$  en cualquier punto en el proceso es una función de la cantidad específica de granulante líquido.

Por arriba de este punto, todas las consideraciones pudieran ser solamente teóricas.

De la teoría de modelos, se sabe que los grupos dimensionales anteriores están relacionados funcionalmente. La forma de esta relación funcional  $f$ , sin embargo, puede establecerse sólo a través de experimentos.

Leuenberger y su grupo establecieron empíricamente que la cantidad de aglutinante requerida para alcanzar un punto final deseado (como lo expresado

por el valor absoluto de  $Ne$ ) es esencialmente proporcional al tamaño del lote (ver figura 6), esto es, especificando la dependencia funcional  $f$  y estableciendo una base racional para el escalamiento de granulación <sup>21</sup>.

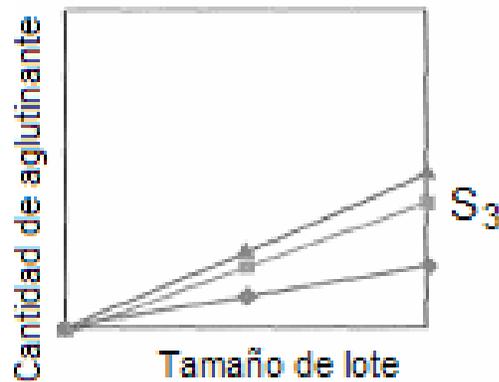


Figura 6. Cantidad de aglutinante contra el tamaño del lote <sup>54</sup>.

De acuerdo con Leuenberger, la cantidad correcta de granulante líquido por lote es un escalamiento invariable, siempre que el aglutinante sea mezclado en forma de polvo seco y se adicione posteriormente el agua a una velocidad constante.

La relación de cantidad de granulante líquido a un tamaño de lote en la inflexión del punto  $S_3$  del polvo contra la curva de tiempo es constante (Figura 6), independientemente del tamaño del lote y el tipo de máquina. Además, para una velocidad constante de la adición de aglutinante de baja viscosidad proporcional al tamaño del lote, la velocidad de cambio (pendiente o tiempo) de la curva de torque o energía de consumo está relacionada linealmente con el tamaño del lote para un amplio espectro de mezcladores de alto corte y planetarios. En otras palabras, el punto final del proceso, como se determinó en una cierta región de la curva, es un parámetro prácticamente dado por un parámetro de escalamiento para la movilización del producto del laboratorio a los mezcladores de producción de varios tamaños y fabricantes <sup>21</sup>.

Diferentes geometrías de tanques y agitadores contribuirán a diferencias en los valores absolutos de las señales, pero el perfil señalado de una composición

de granulado dada en un mezclador de alto corte es muy similar a la obtenida en un mezclador planetario.

Para calcular  $Ne$ , deberá usarse la energía puesta sobre el agitador más que la que es puesta sobre el motor del mezclador. Antes de intentar usar el análisis dimensional, se debería medir o estimar las pérdidas de energía depositadas en el tanque de mezclado.

Esta línea base, sin embargo, no permanece constante; cambia significativamente con la carga, la condición del mezclador, o la eficiencia del motor, lo cual puede presentar dificultades inherentes en el uso de mediciones de energía en vez de mediciones de torque. El torque es directamente proporcional a la energía trazada por el agitador así que el número de energía puede ser calculado de las mediciones de torque y las mediciones de velocidad.

*Caso de estudio II:*

Se ha estudiado el escalamiento en mezcladores de granulación de contenedor fijo, usando los números adimensionales clásicos: de Newton (energía), Reynolds, y Froude para predecir los puntos finales en la similitud geométrica, máquinas de alto corte Fielder PMA 25-, 100-, y 600-L<sup>55</sup>.

La lista de relevancia incluye energía de consumo del agitador (como respuesta) y seis factores de cantidad: densidad específica, diámetro del agitador, velocidad del agitador, constante gravitacional, altura del tanque (todo con unidades y dimensiones mostradas en la tabla 5), y viscosidad de la masa húmeda ( $\eta$ , unidades de Pas, dimensiones  $M/L\theta$ ). La viscosidad dinámica ha reemplazado la cantidad de aglutinante y el volumen del contenedor de la lista de relevancia de Leuenberger, haciéndolo que el método sea aplicable a aglutinantes viscosos.

La matriz dimensional y la matriz después de realizar una transformación lineal se muestran en las figuras 7 y 8, respectivamente.

	Matriz núcleo			Matriz residual				
	$\rho$	$d$	$n$	$P$	$m$	$\eta$	$g$	$h$
Masa $M$	1	0	0	1	1	1	0	0

Longitud $L$	-3	1	0	2	0	-1	1	1
Tiempo $\theta$	0	0	-1	-3	0	-1	-2	0

Figura 8. Matriz dimensional inicial para el caso de estudio II.

	Matriz unitaria			Matriz residual				
	$\rho$	$d$	$n$	$P$	$m$	$\eta$	$g$	$h$
$M$	1	0	0	1	1	1	0	0
$3M + L$	0	1	0	5	3	2	1	1
$-\theta$	0	0	1	3	0	1	2	0

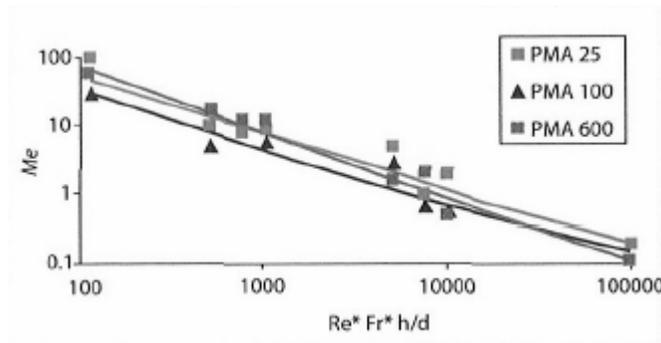
Figura 8. Matriz dimensional inicial después de una transformación lineal.

La matriz residual contiene cuatro columnas, por tanto, se forman cuatro grupos  $\Pi$  adimensionales (números) de acuerdo con el teorema  $\Pi$  (ver tabla 4). Bajo la suposición de similitud dinámica, se tiene que  $Ne = f(Re, Fr, h/d)$ .

Tabla 5. Grupos adimensionales  $\Pi$  para el caso de estudio II.

Grupo $\Pi$	Expresión	Definición
$\Pi_0$	$P/(\rho^1 d^5 n^3) = Ne$	Número de Newton
$\Pi_1$	$\eta/(\rho^1 d^2 n^1) = Re^{-1}$	Número de Reynolds
$\Pi_2$	$g/(\rho^0 d^1 n^2) = Fr^{-1}$	Número de Froude
$\Pi_3$	$h/(\rho^0 d^1 n^0) = h/d$	Proporción de las longitudes

Cuando se hacen las correcciones para agitación gruesa, (disimilitudes geométricas, y variación de la altura de la cama de polvo) las correlaciones de los datos de todos los mezcladores permiten predicciones de las condiciones óptimas del punto final. La regresión lineal del número de Newton (energía) sobre el número de Reynolds ajustado (en dominio log/log) da como resultado  $Ne = 7,96 \times 10^2 (Re Fr h/d)^{-0,732}$  (ver figura 9).



**Figura 9. Número de energía contra los factores de procesamiento adimensionales <sup>55</sup>.**

El coeficiente de correlación 0,7854 para el esfuerzo apropiado de la curva final, indica la presencia de muchos puntos fuera de la curva que son inexplicables. Para mantener la similitud geométrica entre los mezcladores es importante guardar el tamaño de lote en proporción a la forma completa del mezclador y especialmente, de la altura del tazón. Se requiere una consideración especial cuando se usan valores de reómetros de torque para la viscosidad de granulación húmeda, debido a que esos valores son proporcionales a la viscosidad cinemática  $\nu = \eta / \rho$ , más que la viscosidad dinámica  $\eta$  requerida para calcular el número de Reynolds.

#### *Caso de estudio III:*

Faure y col. aplicaron esta misma propuesta a un mezclador planetario Hobart AE240 con dos contenedores intercambiables <sup>56</sup>.

La lista de relevancia, asumiendo la ausencia de reacción química y transferencia de calor, incluyó la energía de consumo, densidad específica, diámetro de la propela, velocidad de la propela, viscosidad dinámica, constante gravitacional y altura de la cama de polvo húmedo ( $h$ , unidades de m, dimensiones de  $L$ ). Como medida de la energía de consumo se tomó la energía neta de consumo,  $\Delta P$ , del agitador (consumo de energía del motor menos el nivel de la línea base de mezclado seco que fue utilizado). El análisis dimensional y la aplicación del teorema de Buckingham indicó que  $Ne$ ,  $Re$ ,  $Fr$  y  $h/d$  (proporcional a la relación de llenado) describieron adecuadamente el proceso. Se postuló la relación  $Ne = k [Re Fr (h/d)]^{-r}$ , y se encontró que las constantes  $k$  y  $r$

tuvieron una buena correlación ( $>0,92$ ) entre los números observados y los predecidos.

Una vez establecido el proceso de similitud se hacen las correcciones apropiadas y los problemas del escalamiento pueden reducirse en gran medida o eliminarse por completo debido a que la misma ecuación predice el número de energía del proceso de granulación sin tomar en cuenta el tamaño del lote.

### 2.3. Derivación de Rayleigh

En ocasiones se necesitan utilizar correlaciones empíricas que son ecuaciones formadas por grupos adimensionales de variables, elevadas a diversas potencias. En este apartado se analizarán los medios de derivación, así como la aplicación y el significado de estos grupos adimensionales <sup>48</sup>.

Cualquier ecuación, para ser completa, debe estar formada por variables y constantes de proporcionalidad en forma de dos términos iguales (el lado “izquierdo” y el “derecho” de la ecuación) que *tienen las mismas dimensiones* (homogeneidad dimensional).

El objetivo del análisis dimensional es verificar o no que el contenido físico bajo estudio puede ser formulado de manera dimensionalmente homogénea. La homogeneidad dimensional es verificado por transferencia del contenido físico a una forma adimensional. Un contenido físico que puede ser transformado a expresiones adimensionales es dimensionalmente homogéneo.

Por ejemplo, la ecuación:

$$Fg_c = ma \quad (3)$$

Es una ecuación dimensionalmente congruente. Si se sustituyen las dimensiones por las variables, la ecuación anterior en la forma en que está escrita tendrá las dimensiones:

$$(F) \left( \frac{ML}{\theta^2 F} \right) = \frac{ML}{\theta^2}$$

O, al cancelar:

$$\left( \frac{ML}{\theta^2} \right) = \frac{ML}{\theta^2}$$

Si la ecuación inicial se reordena para obtener:

$$F = ma / g_c \quad (4)$$

Y se sustituyen las dimensiones, entonces, después de cancelar términos,

$$F = F$$

Por tanto, en ambos casos, se satisfacen las condiciones de una ecuación dimensionalmente congruente.

Este principio puede ser útil para manejar situaciones físicas complejas que involucren un gran número de variables dimensionales. Si se suponen todas las variables dimensionalmente apropiadas se puede deducir una *forma de ecuación* basada por completo en la condición de que una ecuación debe ser dimensionalmente congruente. Por ejemplo, considerando el fenómeno de flujo de fluido en tubos. Se describe a continuación la ecuación funcional:

$$(-\Delta P)g_c^* = \Phi(D, \bar{v}, \rho, \mu, L) \quad (5)$$

Donde:

$-\Delta P$  = pérdida de presión debida a la fricción,  $F / L^2$

$g_c$  = constante de conversión fuerza masa,  $ML / \theta^2 F$

$D$  = factor geométrico, diámetro del tubo,  $L$

$\bar{v}$  = velocidad media,  $L / \theta$

$\rho$  = densidad del fluido,  $M / L^3$

$\mu$  = viscosidad absoluta,  $M / L\theta$

$L$  = factor geométrico, longitud del tubo,  $L$

La ecuación (5) es un enunciado de las variables y constantes significativas supuestas. Casi cualquier función matemática puede expresarse como una serie de potencias, con un número suficiente de términos. Por tanto, suponiendo que dicha ecuación pueda escribirse como una serie de potencias, se obtiene:

$$(-\Delta P)g_c = C_1(D^a, \bar{v}^b, \rho^c, \mu^d, L^e) + C_2(D^{a'}, \bar{v}^{b'}, \rho^{c'}, \mu^{d'}, L^{e'}) + \dots \quad (6)$$

Donde  $a, b, c, d$  y  $e$  son exponentes constantes y  $C_1$  y  $C_2$  son constantes. Por esta definición, las constantes de la ecuación 6 son adimensionales; por tanto, para ser dimensionalmente congruente, cada término de la serie debe tener las

mismas dimensiones que el término del lado izquierdo de la ecuación. Dado que las dimensiones de cada término de la serie son idénticas, sólo es necesario considerar las dimensiones del primer término de la ecuación 6 para la homogeneidad dimensional.

$$(-\Delta P)g_c = C_1(D^a, \bar{v}^b, \rho^c, \mu^d, L^e) \quad (6a)$$

Nótese que se incluyen en el análisis las distancias medidas en diferentes secciones ( $D$  y  $L$ ). La única fuerza,  $(-\Delta P)$ , es unidireccional. En este sistema simple, resulta evidente que debe tomarse en cuenta la naturaleza vectorial de la distancia, debido a que se incluyen dos términos de longitud para las longitudes medidas en las diferentes direcciones. La naturaleza direccional de  $g_c$  es congruente con la naturaleza direccional de  $-\Delta P$ .

Para cada variable de la ecuación 6a, la sustitución de las dimensiones apropiadas da:

$$\frac{F}{L^2} \frac{ML}{\theta^2 F} = \frac{M}{L\theta^2} = C_1(L)^a \left(\frac{L}{\theta}\right)^b \left(\frac{M}{L^3}\right)^c \left(\frac{M}{L\theta}\right)^d (L)^e \quad (6b)$$

Ésta es una "ecuación" constituida por tres dimensiones. Para ser dimensionalmente congruente, la suma de los exponentes de cada dimensión debe ser la misma en ambos lados de la ecuación. Se pueden separar las tres dimensiones en ecuaciones de  $M$ ,  $L$  y  $\theta$ , igualando los exponentes de cada lado de la ecuación 6b.

$$\text{Suma de exponentes de } M : 1 = c + d$$

$$\text{Suma de exponentes de } L : -1 = a + b - 3c - d + e$$

$$\text{Suma de exponentes de } \theta : -2 = -b - d$$

Dado que existen tres ecuaciones con cinco incógnitas, pueden resolverse para tres de las incógnitas en términos de las otras dos. Resolviendo para  $a$ ,  $b$  y  $c$  en términos de  $d$  y  $e$ , resulta en:

$$c = 1 - d$$

$$b = 2 - d \quad (6c)$$

$$a = -d - e$$

La ecuación 5a se puede escribir sustituyendo  $a$ ,  $b$  y  $c$  por los valores correspondientes en términos de  $d$  y  $e$  determinados de esta manera.

$$(-\Delta P)g_c = C_1(D^{-d-e}, \bar{v}^{2-d}, \rho^{1-d}, \mu^d, L^e) \quad (7)$$

Se pueden conjuntar los términos con grupos de los exponentes  $d$ ,  $e$  y la unidad.

$$(-\Delta P)g_c = C_1(\bar{v}\rho)^1 \left( \frac{\mu}{D\bar{v}\rho} \right)^d \left( \frac{L}{D} \right)^e$$

$$\text{ó:} \quad (-\Delta P)g_c = C_1(\bar{v}\rho)^1 \left( \frac{D\bar{v}\rho}{\mu} \right)^{-d} \left( \frac{L}{D} \right)^e \quad (7a)$$

La evidencia experimental indica que para una turbulencia, desarrollada por completo,  $e = 1$ ; por tanto, la ecuación 6 resulta en:

$$\frac{(-\Delta P)g_c D}{\bar{v}^2 L \rho} = C_1 \left( \frac{D\bar{v}\rho}{\mu} \right)^{-d} \quad (8)$$

La ecuación 8 es la expresión conocida del factor de fricción-número de Reynolds.

La ecuación 6a es dimensionalmente congruente. La ecuación es un nuevo enunciado de la ecuación 5a con la condición necesaria aplicada de congruencia dimensional. La condición de congruencia dimensional produce una relación entre los exponentes  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $d$  y  $e$  (ecuación 5b) que debe satisfacerse en cualquier ecuación dimensionalmente congruente. Dado que la ecuación 5a es uno de los términos de una expresión en serie, la serie completa puede escribirse en la misma forma que la ecuación 6a:

$$\frac{-\Delta P g_c}{\bar{v}^2 \rho} = C_1 \left( \frac{D\bar{v}\rho}{\mu} \right)^{-d} \left( \frac{L}{D} \right)^e + C_2 \left( \frac{D\bar{v}\rho}{\mu} \right)^{-d} \left( \frac{L}{D} \right)^e + \dots \quad (9)$$

Esta serie polinómica está formada por la suma de términos adimensionales y, en consecuencia, también es dimensionalmente congruente. Durante la derivación, no se aplicaron más condiciones que la ecuación 5b a los exponentes. Por tanto, después del análisis dimensional. Los exponentes remanentes pueden

ser constantes o variables, reales o imaginarios, positivos o negativos y pueden ser funciones de cualquiera de los grupos adimensionales de la ecuación.

Aunque la ecuación 6 ha sido modificada por este análisis dimensional, la ecuación 8 resultante no aporta algo más sobre el mecanismo del fenómeno. Las constantes de la ecuación sólo pueden evaluarse a partir de datos experimentales.

La ventaja del análisis dimensional consiste en la facilidad de correlacionar los datos experimentales.

En la ecuación 6a, es necesario evaluar la constante y los cinco exponentes. Estos datos sólo pueden obtenerse de manera experimental manteniendo cuatro variables constantes, variando la quinta y observando la sexta. En contraste, la ecuación 6a tiene dos exponentes y un grupo constante, variando un grupo y observando el tercero. El número real de experimentos requeridos para describir un fenómeno se reduce en gran medida. Esta ventaja sólo es posible si las variables que en realidad describen al sistema son las mismas que se supusieron en el análisis.

El análisis dimensional no indica variables extrañas, omitidas o redundantes. Toda la información que se genera sólo puede obtenerse a partir de datos experimentales. El análisis dimensional puede ofrecer ciertas guías respecto a errores de razonamiento. Por ejemplo, considerando la siguiente suposición:

$$(-\Delta P)g_c = (D)^a (\rho)^b (L)^c \quad (10)$$

Esta ecuación no responderá al análisis dimensional debido a que el tiempo ( $\theta$ ) sólo aparece como dimensión del lado izquierdo de la ecuación, por tanto, no puede existir una ecuación dimensionalmente congruente y, en consecuencia, se ha omitido un término o éste es extraño. Cada dimensión básica debe aparecer al menos dos veces antes de poder escribir el análisis.

Esta información es útil, pero en los análisis más complicados, las dimensiones básicas aparecen casi sin variar con la suficiente frecuencia para que el análisis de suposiciones erróneas sólo pueda completarse con datos experimentales.

Cuando se evalúan los exponentes y constantes a partir de datos experimentales, los exponentes de los grupos que contienen variables extrañas o

redundantes se reducen a cero o aparecen exponentes iguales en diversos grupos. Cuando aparecen exponentes iguales, se pueden combinar los grupos, y las variables redundantes o extrañas se cancelarán en la ecuación. Si se ha omitido una variable significativa, no es posible evaluar los exponentes y constantes a partir de datos experimentales.

Un análisis dimensional tiene ciertas propiedades inherentes. Para un conjunto dado de suposiciones, el número de grupos adimensionales resultante del análisis, por lo general, es igual al número de variables menos el número de dimensiones. Para el ejemplo dado con anterioridad, se supusieron seis variables y se requirieron tres dimensiones para el análisis; por tanto, deben quedar tres grupos adimensionales después del análisis. En ningún caso del análisis dimensional es posible concebir a las constantes universales tales como  $g_c$  o  $J$ , como variables. En general,  $g_c$ ,  $J$  o el producto  $Jg_c$  deben combinarse con las variables supuestas para minimizar el número de dimensiones requeridas para definir por completo el sistema. En el ejemplo anterior, se combinó  $g_c$  con los términos de fuerza para eliminar a la fuerza como una dimensión necesaria para definir el sistema.

Si un análisis dimensional resulta en tres o más grupos son posibles varias soluciones. Las soluciones no difieren en lo fundamental pero tienen formas diferentes. En el análisis antes presentado, son posibles varias soluciones, dependiendo de los exponentes seleccionados como variables independientes en la solución del conjunto simultáneo de ecuaciones exponenciales. En el ejemplo citado, las variables independientes fueron  $d$  y  $e$ , los exponentes de  $\mu$  y  $L$ , respectivamente. Nótese que en la ecuación 7a,  $\mu$  y  $L$  aparecen, cada una, en grupos adimensionales separados. Si los exponentes  $d$  y  $a$ , correspondientes a  $\mu$  y  $D$ , respectivamente, se hubieran seleccionado como variables independientes, es decir, si  $b$ ,  $c$  y  $e$  se expresaran en términos de  $d$  y  $a$ , el análisis dimensional sería:

$$\frac{(-\Delta P)g_c}{\bar{v}^2 \rho} = C_1 \left( \frac{L\bar{v}\rho}{\mu} \right)^{-d} \left( \frac{L}{D} \right)^{-a} \quad (11)$$

En la ecuación 11,  $\mu$  y  $D$  aparecen cada uno en grupos adimensionales. Si  $b$  y  $e$ , los exponentes de  $\bar{v}$  y  $L$ , respectivamente, hubieran sido seleccionados como variables independientes, el análisis dimensional sería:

$$\frac{(-\Delta P)\rho g_c D^2}{\mu^2} = C_1 \left( \frac{D\bar{v}\rho}{\mu} \right)^b \left( \frac{L}{D} \right)^e \quad (12)$$

En cuyo caso,  $\bar{v}$  y  $L$  aparecen cada uno en grupos adimensionales separados. Aunque estas ecuaciones parecen diferentes, son idénticas. Esto puede demostrarse multiplicando la ecuación 11 por  $(D\bar{v}\rho/\mu)^{-2}$ .

$$\left( \frac{(-\Delta P)\rho g_c D^2}{\mu^2} \right) \left( \frac{D\bar{v}\rho}{\mu} \right)^{-2} = C_1 \left( \frac{D\bar{v}\rho}{\mu} \right)^{b-2} \left( \frac{L}{D} \right)^e$$

Después de cancelar los términos semejantes en el lado izquierdo:

$$\frac{(-\Delta P)g_c}{\bar{v}^2 \rho} = C_1 \left( \frac{D\bar{v}\rho}{\mu} \right)^{b-2} \left( \frac{L}{D} \right)^e \quad (12a)$$

De la ecuación 5c, nótese que  $-d = b - 2$ , de manera que la ecuación 10a es idéntica a la ecuación 5a, por tanto, para cada combinación de variables independientes, resultará una ecuación diferente pero equivalente después del análisis dimensional. Esta propiedad es útil para los investigadores que prefieren aislar una o varias variables.

Un grupo adimensional es único debido a que cualquier conjunto congruente de unidades utilizado en las variables dentro del grupo, resultará en el mismo valor numérico para el grupo.

De lo expuesto en este tema se pueden rescatar algunos puntos esenciales y las principales ventajas del análisis dimensional en el escalamiento:

❖ *Reducción del número de parámetros requeridos para definir el problema.*

El teorema II establece que un problema físico puede ser descrito en términos adimensionales. Esto tiene la ventaja de que el número de grupos adimensionales que describen por completo el proceso es mucho más pequeño que el número de cantidades físicas dimensionales.

- ❖ *Escalamiento confiable de las condiciones de operación del modelo a escala producción.* De acuerdo con la teoría de modelos, dos procesos pueden ser considerados similares si toman lugar bajo condiciones geométricas similares y todos los números adimensionales que describen el proceso tienen el mismo valor numérico.
- ❖ *Una profunda idea de la naturaleza física del proceso.* Al presentar datos experimentales en forma adimensional, se puede aislar claramente un estado físico de otro, y puede identificarse el efecto de las variables físicas individuales.
- ❖ *Flexibilidad en la elección de los parámetros y su posible extrapolación dentro del intervalo cubierto por los números adimensionales.* Esas ventajas llegan a ser claras si se considera el número de Reynolds,  $Re = vL/\nu$ , el cual puede ser variado por alteración de las características de velocidad  $v$ , longitud  $L$ , o viscosidad cinemática  $\nu$ . La viscosidad puede ser fácilmente alterada, debido al tipo de fluido, por varios órdenes de magnitud. Una vez que el efecto del número de Reynolds es conocido, se permite la extrapolación de velocidad y longitud, dentro del intervalo de Reynolds examinado.

El área de aplicación del análisis dimensional es, ciertamente, dependiente de la disponibilidad de conocimiento. Puede ser resumida en los siguientes puntos:

- ❖ Si la física de los fenómenos básicos es desconocida, no puede aplicarse el análisis dimensional.
- ❖ Aunque sea bastante conocida la física de los fenómenos para compilar una lista de referencia tentativa, si el conjunto  $\Pi$  resultante es poco confiable, tampoco puede aplicarse el análisis dimensional.
- ❖ Cuando se conocen todas las variables físicas relevantes que describen el problema, la aplicación del análisis dimensional no es problemática.

- ❖ Si el problema puede ser expresado en términos de una ecuación matemática, es factible una idea de la relación  $\Pi$  y puede facilitar una producción del conjunto de números adimensionales.
- ❖ La aplicación del análisis dimensional es superflua si existe una solución matemática del problema.

En la siguiente figura se puede observar una relación entre el conocimiento disponible y su impacto sobre el tratamiento del problema por medio del análisis dimensional <sup>57</sup>.

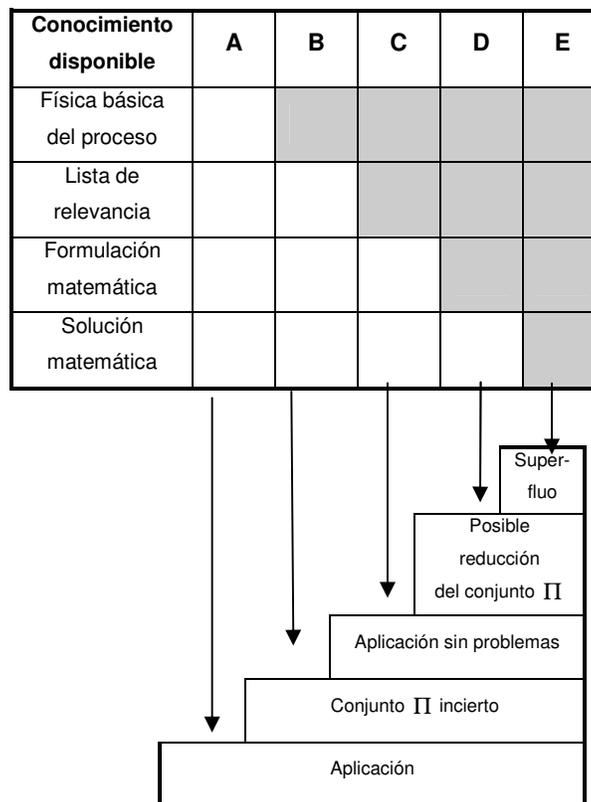


Figura 10. Representación gráfica de los cuatro niveles de conocimiento <sup>57</sup>.

### 3.0. Escalado de agitación

Desarrollado a mediados de 1970's <sup>58, 59</sup>, el escalado de agitación utiliza la relación de la ley de la energía en conjunto con los números adimensionales y un escalado de agitación empírico para facilitar el escalamiento bajo condiciones de

similitud geométrica. Gorsky provee una revisión detallada de la aplicación de esta propuesta de escalado <sup>45</sup>.

Estos métodos tienden a ser problemáticos una vez que los sistemas se desvían del comportamiento del flujo Newtoniano y la similitud geométrica. No obstante, Zlokarnik provee una base racional para el escalamiento de tales sistemas por uso de términos dimensionales reológicamente apropiados para compensar el comportamiento no Newtoniano de sistemas más complejos <sup>8</sup>. El comportamiento reológico de sistemas de corte fino (pseudoplástico) puede ser descrito por la ecuación de Ostwald-de Waele entre la velocidad de corte extrema correspondiente a la viscosidad de corte cero,  $\eta_0$ , y a la infinita viscosidad de corte,  $\eta_\infty$ :

$$\tau = K\dot{\gamma}^a \quad (13)$$

En donde  $\tau$  es el estrés de corte,  $\dot{\gamma}$  es la velocidad de corte, y  $K$  y  $a$  son constantes. La proporción  $\eta:\eta_0$  correspondiente a la proporción  $\tau:\tau_0$  podría ser utilizada para facilitar el escalamiento.

Particularmente, la dificultad del escalamiento es dada por los problemas que surgen con el escalamiento de sistemas dispersos debido a que son involucrados múltiples fenómenos mecanísticamente diferentes (por ejemplo, coalescencia, dispersión y mantenimiento de partículas en suspensión). Leng y Calabrese notan las dificultades inherentes en el escalamiento de un sistema en emulsión, en el cual las diferencias en la escala resultan en varias proporciones del comportamiento del sistema de modo turbulento y laminar <sup>14</sup>. La dispersión de gotitas es más propensa a ocurrir en un régimen de flujo turbulento tal como en un pequeño vaso, pero la coalescencia de las gotas es más propensa a ocurrir en un régimen de flujo laminar. No es sorprendente que se obtengan resultados diferentes en dos diferentes escalas de manufactura <sup>1</sup>.

## VII. CIENCIA Y TECNOLOGÍA RELACIONADA CON EL POLVO

A fin de entender el proceso de escalamiento de nanopartículas, se hace una revisión acerca de las propiedades generales de los polvos, ya que éstos juegan un papel muy importante dentro de la formación de nanopartículas y, debido a que la mayoría de los fármacos y excipientes son sólidos, (a temperatura y presión ambientales) el comportamiento de los mismos durante el proceso de fabricación de escala a escala varía notablemente, se propone este capítulo con el fin de facilitar la comprensión de este tema.

En un envase cerrado, los vapores difunden hasta ocupar la totalidad del espacio y los líquidos fluyen hasta ocupar por completo una parte del espacio, pero los sólidos mantienen su forma original, salvo que sean sometidos a una fuerza de compresión. De esta sencilla consideración se deduce que los sólidos son peculiares, porque su forma física (ordenación de las moléculas y tamaño y forma de las partículas) puede influir en el comportamiento del material <sup>3</sup>.

En general, se acepta que los polvos están formados por partículas sólidas con una composición química igual o distinta, pero con diámetros equivalentes o inferiores a  $1.000 \mu\text{m}$ , como las nanopartículas, cuyo tamaño es del orden de 10-1000 nm. Sin embargo, el término «polvo» también se aplica a grupos de partículas que forman gránulos de dimensiones medias superiores a  $1.000 \mu\text{m}$  <sup>3</sup>.

Teniendo en cuenta que los sistemas de interés en este trabajo son los polvos, la capacidad de flujo del polvo tiene una importancia crítica para la producción de estas posibles formas farmacéuticas. Algunos factores que pueden propiciar que los polvos fluyan libremente son:

- ❖ La alimentación uniforme a partir de los contenedores de almacenamiento de grandes volúmenes o de tolvas hacia los mecanismos de alimentación de las máquinas de dosificación <sup>3</sup>.
- ❖ La presencia de fuerzas moleculares que hace que las partículas sólidas tiendan a fijarse entre sí y a otras superficies. Puede considerarse que la adherencia y la cohesión son dos partes del mismo fenómeno: la cohesión ocurre entre superficies similares, por ejemplo, entre las partículas que

forman una masa sólida, mientras que la adherencia se produce entre dos superficies distintas como la de una partícula y la pared de la tolva.

Las fuerzas de cohesión que actúan entre las partículas de un lecho de polvo corresponden sobre todo a fuerzas de van der Waals, inespecíficas y de corto alcance, que aumentan a medida que disminuye el tamaño de las partículas y que varían con los cambios de la humedad relativa. Otras fuerzas de atracción que contribuyen a la cohesión entre las partículas pueden ser las fuerzas de tensión superficial entre las capas de líquido absorbidas sobre las superficies de las partículas y las fuerzas electrostáticas procedentes de las cargas por contacto o roce, y que, aunque quizá tengan una vida media corta, aumentan la cohesión porque mejoran los contactos entre las partículas y, por tanto, incrementan la cantidad de interacciones de van der Waals. La cohesión proporciona un método útil para caracterizar las fuerzas de frenado o fricción que actúan en el interior de un lecho de polvo e impiden que fluya <sup>3</sup>.

- ❖ Vibración. Un grupo de partículas puede llenar un volumen de espacio para producir un lecho de polvo que se encuentra en equilibrio estático debido a la interacción de las fuerzas gravitatorias y de adherencia/cohesión. Estas partículas pueden movilizarse con una ligera vibración y, cuando ésta cesa, el lecho vuelve a quedar en equilibrio estático, pero ocupando un volumen espacial distinto al anterior. El cambio de volumen de la masa se produce por una reordenación de la geometría de compactación de las partículas. En general, estos reordenamientos geométricos producen transiciones desde partículas laxamente empaquetadas a otras agrupadas de una forma más compacta, haciendo que la cohesión aumente:

$$\sum f(\text{fuerzas favorables}) = \sum f(\text{fuerzas de frenado}) \quad (14)$$

Esto es:  $\sum f$  (fuerza de gravedad, masa de partículas, ángulo de inclinación del lecho de polvo, fuerza mecánica...)=  $\sum f$  (fuerzas de adhesión, fuerzas de cohesión) <sup>3</sup>.

Esto significa también que los polvos más densamente compactados requieren una fuerza impulsora para producir un flujo mayor que la que necesitarían esas mismas partículas agrupadas de manera más laxa <sup>3</sup>.

La propuesta de escalamiento se basa en la hipótesis de que las leyes que gobiernan los átomos y moléculas en la química física pueden ser “trasladadas” a leyes de partículas y materia particulada, respectivamente. En este contexto son importantes dos puntos: (a) en qué grado pueden ser consideradas las partículas como unidades elementales y, (b) a qué grado las leyes estadísticas de la termodinámica, las cuales están basadas en el número de partículas  $N_A$  en un volumen molar  $V_m$ , pueden ser aplicadas a un número menor de partículas. Los sistemas de polvos pueden comportarse como un gas, como un líquido y/o como un sólido, por lo que al existir diferencias entre el número y tamaño de partículas (átomos, moléculas, iones) en la química física, existe la duda de concebir al material particulado como el cuarto estado de la materia, el cual no obedece las leyes físicas normales <sup>3</sup>.

## VIII. PROCESOS PREVIOS Y OPERACIONES UNITARIAS INVOLUCRADOS EN LA FORMACIÓN DE NANOPARTÍCULAS

Las operaciones unitarias son acciones por medio de las cuales se realiza un cambio en el contenido de energía o estado físico de la materia, pueden implicar un cambio en el momento. Involucran uno o más fenómenos de transporte. Para fines de esta revisión se estudiarán las operaciones que se encuentran involucradas con los procesos de fabricación de nanopartículas, haciendo hincapié en su proceso de escalamiento.

Para la formación de nanopartículas se requiere la realización de operaciones unitarias tales como agitación, mezclado, filtración, sedimentación, centrifugación y secado. A continuación se representa un esquema de formación de nanopartículas, por tres métodos diferentes, en los cuales se observa la participación de las operaciones unitarias mencionadas.

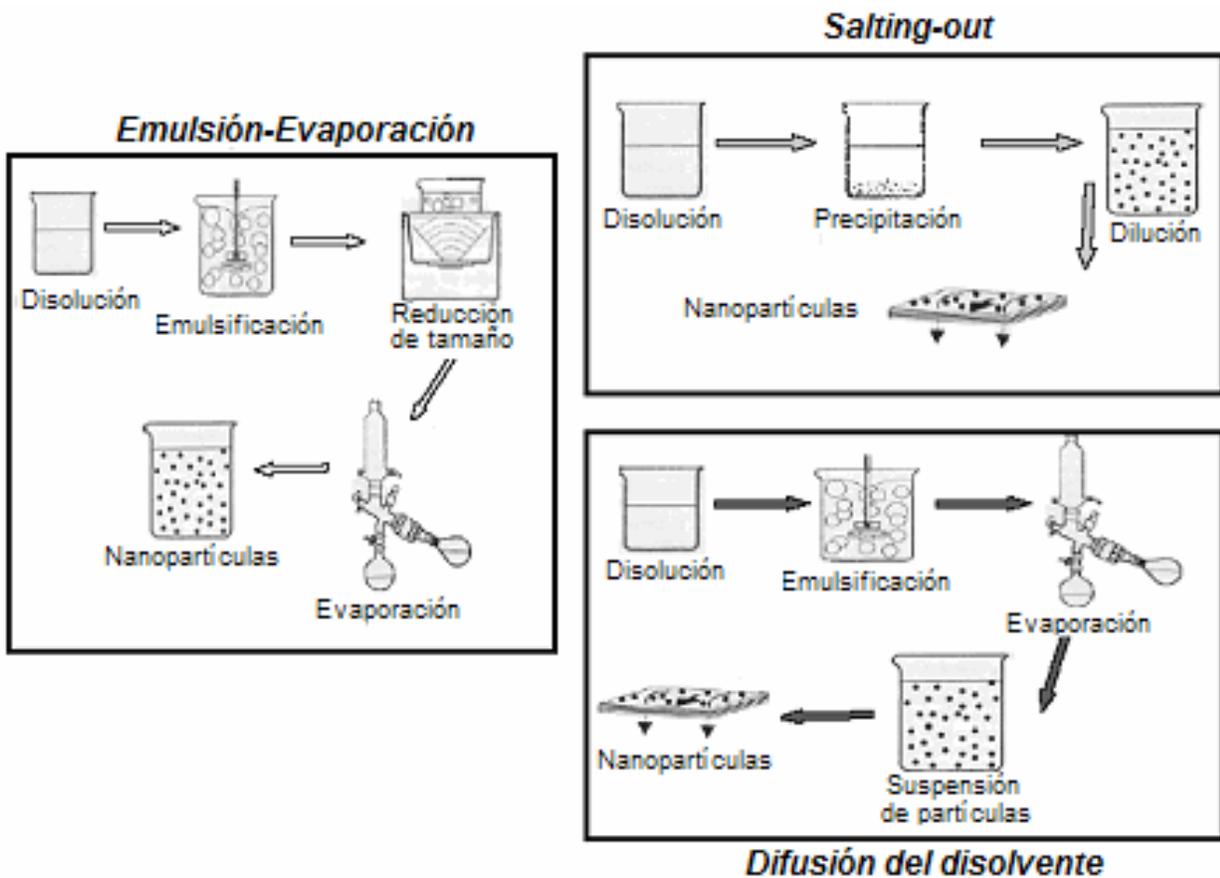


Figura 11. Proceso de formación de nanopartículas.

## 1.0 . Agitación

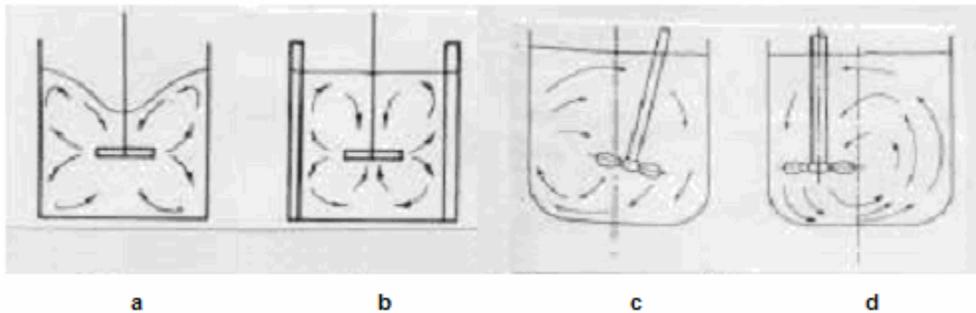
Esta operación se refiere a forzar, por medios mecánicos, a un fluido para que adquiera un movimiento circulatorio en el interior de un recipiente. En la formación de nanopartículas, esta operación tiene el fin de dispersar dos fases no miscibles a fin de incrementar el área interfacial y formar una microemulsión, ya que se tiene un sistema heterogéneo (sistema líquido de dos fases).

### 1.1. Tipos de flujo

El tipo de flujo que se produce en un tanque agitado, depende del tipo de rodete, de las características del fluido y del tamaño y proporciones del tanque, placas deflectoras y agitador. La velocidad del fluido en un punto del tanque tiene tres componentes y el tipo de flujo global en el mismo, depende de las variaciones de estas tres componentes de la velocidad, de un punto a otro. La primera componente de velocidad es radial y actúa en dirección perpendicular al eje del rodete. La segunda es longitudinal y actúa en dirección paralela al eje. La tercera es tangencial o rotacional, y actúa en dirección tangencial a la trayectoria circular descrita por el rodete.

Para el caso corriente de un eje vertical, las componentes radial y tangencial están en un plano horizontal y la componente longitudinal es vertical. Las componentes radial y longitudinal son útiles porque dan lugar al flujo necesario para que se produzca la mezcla. Cuando el eje es vertical y está dispuesto en el centro del tanque, la componente tangencial de velocidad es generalmente perjudicial para la mezcla. El flujo tangencial sigue una trayectoria circular alrededor del eje y crea un vórtice en la superficie del líquido que debido a la circulación en flujo laminar, da lugar a una estratificación permanente en diferentes niveles, de sustancias sin mezclar, sin que exista flujo longitudinal de un nivel a otro. Si están presentes partículas sólidas, las corrientes circulatorias tienden a lanzar las partículas contra la pared del tanque, debido a la fuerza centrífuga, desde donde caen acumulándose en la parte central del fondo del tanque. Por consiguiente en vez de mezcla, se produce la acción contraria.

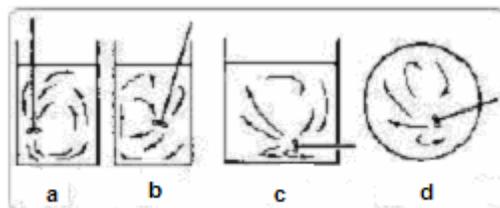
En un tanque sin placas deflectoras, el flujo circulatorio es inducido por todos los tipos de rodete, tanto si el flujo es axial como radial. Si los remolinos son intensos, el tipo de flujo dentro del tanque es esencialmente el mismo, independientemente del diseño del rodete. Para velocidades de giro del rodete elevadas, la profundidad del vórtice puede ser tan grande que llegue al rodete mismo, dando lugar a que en el líquido se introduzca el gas que está encima de él, lo cual normalmente debe evitarse.



**Figura 12. Trayectorias de flujo en tanque cilíndricos: (a) Formación de nórtica con agitador centrado con deflector, (b) con agitador centrado con deflectores, (c) con agitador inclinado y (d) con agitador vertical descentrado.**

### 1.2. Agitación de líquidos poco viscosos

Generalmente los líquidos se agitan en tanques cilíndricos, en donde el líquido ocupa en forma aproximada una altura equivalente al diámetro del tanque. Un motor eléctrico impulsa al propulsor agitador que está montado en un eje (Fig. 15), vertical u horizontal. Los agitadores de uso común para líquidos de baja viscosidad son el agitador tipo marino de tres espas (Fig.12), que puede ser introducido en el tanque lateralmente por medio de una plataforma móvil o puede montarse en la pared del tanque en posición desplazada del centro. Estos agitadores giran a velocidades de 400 a 1750 rpm.



**Figura 13. Arreglos de tanques cilíndricos con el agitador montado: (a) verticalmente descentrado, (b) inclinado, (c) centrado con entrada lateral, (d) descentrado con entrada lateral.**

### 1.3. Técnicas para evitar la formación de remolinos

En ocasiones se pueden llegar a formar remolino, que por lo general no son deseables debido a la formación de espuma, por ello existen técnicas que ayudan a resolver este problema:

- ❖ *Colocar el agitador fuera del eje central del tanque.* En tanques pequeños se debe colocar el rodete separado del centro del tanque, de tal manera que el eje del agitador no coincida con el eje central del tanque. En tanques mayores el agitador puede montarse en forma lateral, con el eje en un plano horizontal, pero no en la dirección del radio.
- ❖ *Instalando placas deflectoras.* Éstas son placas verticales perpendiculares a la pared del tanque. En tanques pequeños son suficientes 4 placas deflectoras, para evitar remolinos y formación de vórtice. El ancho de las placas no debe ser mayor que un doceavo del diámetro del tanque. Cuando se usan agitadores de hélice, el ancho de la placa puede ser de un octavo del diámetro del tanque. Si el eje del agitador está desplazado del centro o inclinado, no se necesitan placas deflectoras.

Cuando no se presentan remolinos, el tipo de flujo específico depende del tipo de rodete:

- ❖ *Agitadores de hélice.* Impulsan el líquido hacia el fondo del tanque, desde donde la corriente se extiende subiendo por las paredes y retornando hacia la hélice. Se emplean cuando se desean intensas corrientes verticales, por ejemplo para mantener en suspensión partículas sólidas pesadas. No se emplean cuando la viscosidad del líquido es superior a los 5.000 cP.
- ❖ *Agitadores de paletas.* Producen un flujo radial intenso en el plano próximo a las palas, pero prácticamente no dan lugar a corrientes verticales. Estos agitadores no son eficaces para mantener sólidos en suspensión.
- ❖ *Agitadores de turbina.* Impulsan al líquido radialmente contra las paredes laterales del tanque, desde donde la corriente se divide, una parte fluye hacia arriba y otra parte hacia el fondo, retornando ambas al rodete. Por lo que producen dos corrientes de circulación separadas. Dan excelentes

resultados en la mezcla de líquidos que tienen aproximadamente la misma densidad relativa.

#### *1.4. Equipo*

El comportamiento de un agitador se encuentra íntimamente relacionado con la eficiencia y geometría del equipo, las propiedades del material a tratar y las condiciones operativas<sup>15, 60</sup>.

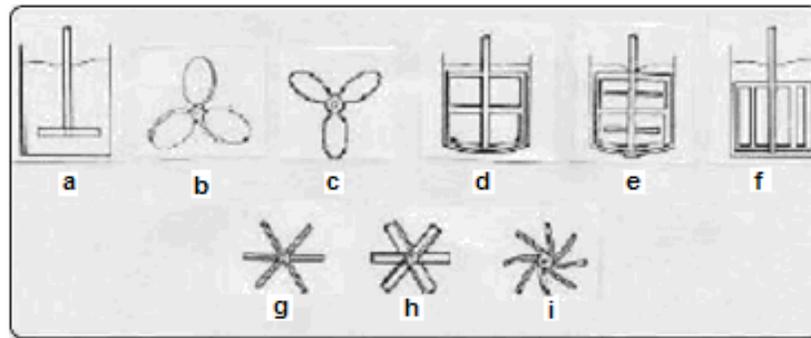
El equipo estándar utilizado para la agitación consiste en un tanque (cerrado o abierto) con un agitador mecánico montado sobre un eje que es accionado por un motor eléctrico.

El fondo del tanque debe ser redondeado con el fin de eliminar los bordes rectos o regiones en las cuales no penetrarían las corrientes del fluido. La altura del líquido, es aproximadamente igual al diámetro del tanque. El eje está accionado por un motor conectado directamente al mismo o a través de una caja de engranajes reductores.

El agitador crea cierto tipo de flujo dentro del sistema, dando lugar a que el líquido circule por todo el recipiente y vuelva de vez en cuando al agitador.

Esencialmente existen dos tipos de sistemas de agitación: Tanque estacionario o móvil. En este trabajo solo se tratará el sistema estacionario, por ser éste el de uso común en la fabricación de sistemas nanoparticulados.

El tanque estacionario tiene un sistema de impulsión montado en un eje rotatorio. Para líquidos poco viscosos se emplean impulsores de tipo paleta (figura 12 a) o propela tipo marino (figura 12 b, c) montados en tanques verticales. Para mezclar líquidos de alta consistencia como líquidos viscosos, pastas, grasas, etc., se emplean impulsores tipo agitador de ancla, de paletas contrarrotatorias o de compuerta (figura 12 d, e, f).



**Figura 14. Algunos impulsores típicos: (a) de paleta, (b) propela marina, (c) propela marina dentada, (d) de anclar, (e) de paletas contrarrotatorias, (f) de compuerta, (g) turbina recta, (h) turbina inclinada e (i) turbina curva.**

En este documento se considerarán los sistemas de mezclado para líquidos de baja o moderada viscosidad que son utilizados en la formación de nanopartículas. Los agitadores para tanques cerrados y tanques abiertos de montaje fijo pueden ser de dos tipos:

- ❖ Los agitadores de acoplado directo están diseñados para aplicaciones de baja viscosidad o para volúmenes pequeños.
- ❖ Los agitadores de acoplado de engranaje se usan en productos con mayor viscosidad o mayor volumen.

Los agitadores pueden dividirse en aquéllos que generan corrientes paralelas al eje del agitador (agitadores de flujo axial) y los que dan origen a corrientes en dirección tangencial o radial (de flujo radial).

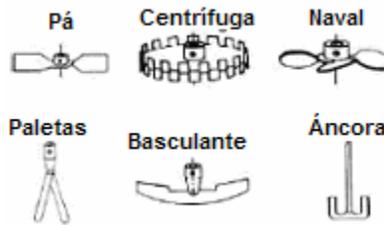
Los tres tipos principales de agitadores son de hélice, de paletas, y de turbina. Cada uno de estos tipos comprende muchas variaciones y subtipos que no se considerarán aquí, pero se describirá el mecanismo de funcionamiento de cada uno:

- ❖ *Agitador de hélice.* Opera con flujo axial y velocidad elevada. Se emplea para líquidos pocos viscosos. Los agitadores de hélice más pequeños giran a velocidad de 1.150 ó 1.750 rpm, los mayores giran de 400 a 800 rpm. Las corrientes de flujo, que parten del agitador, se mueven a través del líquido en una dirección determinada hasta que son desviadas por el fondo o las paredes del tanque. Las palas de la hélice cortan o friccionan vigorosamente el líquido. Debido a la persistencia de las corrientes de flujo, los agitadores de hélice son eficaces para tanques de gran tamaño. El

diámetro de los agitadores de hélice raramente es mayor de 45 cm, independientemente del tamaño del tanque, por lo que en tanques de gran altura, pueden disponerse dos o más hélices sobre el mismo eje con la misma dirección o en sentido opuesto (creando una zona de elevada turbulencia en el espacio comprendido entre ellos).

- ❖ *Agitador de paletas.* Está formado por una paleta plana que gira (a velocidades bajas o moderadas) sobre un eje vertical, impulsan al líquido radial y tangencialmente sin que exista movimiento vertical respecto del agitador. Las corrientes de líquido que se originan se dirigen hacia la pared del tanque y después siguen hacia arriba o hacia abajo. Los agitadores industriales de paletas giran a una velocidad comprendida entre 20 y 150 rpm. La longitud del rodete de un agitador de paletas es del orden de 50 al 80% del diámetro interior del tanque y la anchura de la paleta es de un sexto a un décimo de su longitud. A velocidades muy bajas, un agitador de paletas produce una agitación suave (en un tanque sin placas deflectoras o cortacorrientes) pero si se necesitan velocidades elevadas, se requiere del empleo de estas placas, de lo contrario, el líquido se mueve como un remolino que gira alrededor del tanque, con velocidad elevada pero con poco efecto de mezcla.
- ❖ *Agitador de turbina.* Se asemeja a los agitadores de múltiples y cortas paletas, que giran con velocidades elevadas sobre un eje montado centralmente dentro del tanque. Las paletas pueden ser rectas o curvas, inclinadas o verticales. El diámetro del rodete es menor que en el caso de agitadores de paletas, siendo del orden del 30 al 50% del diámetro del tanque. Son eficaces para un amplio intervalo de viscosidades (en líquidos poco viscosos producen corrientes intensas que se extienden por todo el tanque y destruyen las masas de líquido estancado). En las proximidades del rodete existe una zona de corrientes rápidas, de alta turbulencia e intensos esfuerzos cortantes. Las corrientes principales son radiales y tangenciales, éstas dan lugar a vórtices y torbellinos (se deben evitar por

medio de placas deflectoras o un anillo difusor, con el fin de que el rodete sea más eficaz).



**Figura 15. Hélices para agitador mecánico.**

### 1.5. Escalamiento

El escalamiento del proceso de agitación es un paso crucial necesario que obliga a controlar las condiciones de operación. Normalmente, los experimentos a escala laboratorio pueden realizarse fácilmente y es preferible estudiar, a bajo costo, los efectos de la geometría del tanque y parámetros del proceso. Los resultados obtenidos en esta escala de laboratorio son utilizados para poder trabajar a escala industrial, reduciendo o eliminando los altos costos y las dificultades de realizar la investigación en esta última escala. Dependiendo de las limitaciones físicas del proceso de agitación, se sugiere que al menos se mantengan constantes las características de agitación, tales como el diámetro del agitador<sup>6</sup>.

En la búsqueda realizada acerca del escalamiento de la operación unitaria como tal, se encontraron pocos artículos que referían esta información. Uno de ellos es informado por Klein en 1999, quien describe una propuesta para elegir el tamaño del equipo a utilizar en el proceso basándose en el tamaño del lote y en los requerimientos de mezclado. El proceso no se diseña arbitrariamente para flujos turbulentos ya que en la mayoría de los casos excede los niveles de agitación necesarios para los líquidos farmacéuticos y cuyo método de operación está dirigido principalmente para el escalamiento en productos genéricos<sup>61</sup>.

Por otra parte, Andersson y col., presentan una visión acerca de los métodos y estrategias posibles en el escalado de procesos de agitación. En donde

concluyen que se pueden resolver algunos problemas de escalamiento con ayuda de los tres métodos propuestos en este documento <sup>62</sup>.

## **2.0. Mezclado**

El mezclado puede definirse como una operación encaminada a tratar dos o más componentes que inicialmente se encuentran separados o parcialmente mezclados de forma tal que cada unidad (partícula, molécula, etc.) de uno de los componentes establezca el contacto más próximo posible con una unidad de cada uno de los demás componentes.

Como se observa en el diagrama de flujo que explica resumidamente la formación de nanopartículas (figura 14), el procedimiento de mezclado es imprescindible en la síntesis de las mismas. Así, en este capítulo se revisa la metodología más común en el escalamiento de esta operación unitaria.

Considerando que las materias primas empleadas son muchas veces de características diferentes en cuanto a su afinidad por medios acuosos, es imprescindible el uso de diferentes medios de disolución.

Por regla general, cuando producto contiene más de un componente es necesario que exista una fase de mezclado con el fin de asegurar una distribución del componente activo, un aspecto uniforme o para hacer que la forma farmacéutica libere el fármaco en el lugar adecuado a la velocidad deseada. La naturaleza y diseño del equipo de mezclado son de suma importancia para la operación de manufactura y la reproducibilidad del producto de lote a lote <sup>63</sup>.

Si el mezclado se consigue, se puede obtener una situación teórica ideal (la mezcla perfecta). Sin embargo, como se constatará más adelante, este estado idóneo no suele alcanzarse en la práctica, además de que a menudo no es necesaria y que a veces es incluso indeseable (por ejemplo, las mezclas de lubricantes con gránulos en un comprimido) <sup>3</sup>.

Para los líquidos, el mezclado puede ser definido como un proceso de transporte que ocurre simultáneamente en tres diferentes escalas, durante la cual una sustancia (soluto) alcanza una concentración uniforme en otra sustancia (solvente). Es una de las operaciones unitarias más difíciles de someter a un

análisis científico pues hasta ahora no se ha desarrollado ninguna fórmula o ecuación aplicable al cálculo de grado de la realización al que se verifica la mezcla, o la velocidad con que se realiza, en determinadas condiciones.

### 2.1. Régimen de flujo

Los regímenes de flujo (condiciones hidráulicas) en un sistema farmacéutico sometido a mezclado, conducido ya sea por mezcladores dinámicos o estáticos, puede variar de flujo laminar a turbulento en varias regiones del sistema, al mismo tiempo <sup>64</sup>.

El régimen de flujo cerca de una propela es, a menudo, turbulento, mientras que en otro sitio del sistema puede ser laminar o transicional.

El indicar la importancia del régimen de flujo, generalmente provee la energía requerida por unidad de volumen para el escalamiento de la similitud geométrica de los sistemas de tanques agitadores de propela: para un régimen de flujo turbulento, la energía es  $\rho N^3 D^2$  (en la cual,  $\rho$  es densidad, y N y D son la velocidad rotacional de la propela y el diámetro de la propela, respectivamente); para un régimen de flujo laminar, la energía es  $\eta N^2$  (en donde  $\eta$  es la viscosidad) <sup>46, 52</sup>.

### 2.2. Mecanismos de mezclado

Ahora bien, los tres mecanismos por los que se mezclan los líquidos son: el transporte de volumen, la mezcla por turbulencia y la difusión molecular. Éstos son:

- ❖ *El transporte de volumen.* Implica el movimiento de una cantidad relativamente grande de material de una posición a otra dentro de la mezcla, por ejemplo, por acción de la pala de un mezclador. También tiende a producir una gran cantidad de mezclado con bastante rapidez, pero deja sin mezclar el líquido del material que se mueve.
- ❖ *Las mezclas por turbulencia.* Son consecuencia del movimiento aleatorio de las moléculas cuando se ven forzadas a desplazarse de manera turbulenta. Los cambios constantes de velocidad y dirección del movimiento hacen que

la turbulencia inducida sea un mecanismo de mezclado muy efectivo. Sin embargo, dentro de un líquido turbulento se forman pequeños conjuntos de moléculas que se mueven al unísono, formando unidades llamadas remolinos. Estos remolinos tienden a disminuir de tamaño y acaban por desintegrarse para ser sustituidos por otros nuevos. Por tanto, la mezcla por turbulencia sola puede contener pequeñas áreas no mezcladas en el interior de los remolinos y en las áreas próximas a la superficie del envase, en las que se produce una corriente de flujo lineal.

- ❖ *La difusión molecular.* La mezcla de las moléculas individuales de estas regiones ocurre por un tercer mecanismo, que es la difusión molecular. Ésta ocurre en los líquidos miscibles, siempre que exista un gradiente de concentración, y acaba por dar lugar a un producto bien mezclado, aunque para ello se precisará un tiempo considerable, si éste es el único mecanismo de mezcla. En la mayoría de los mezcladores suceden los tres mecanismos; el transporte de volumen y la turbulencia se deben al movimiento de un agitador o de una pala mezcladora programados a una velocidad adecuada<sup>3</sup>.

Es lógico pensar que los líquidos móviles de escasa viscosidad se mezclen fácilmente entre sí. De igual forma, las partículas sólidas se suspenden con facilidad en los líquidos móviles, aunque es probable que también sedimenten con rapidez cuando se interrumpe el mezclado. Los líquidos viscosos son más difíciles de agitar y mezclar, pero la velocidad de sedimentación de las partículas suspendidas en ellos es menor. Es por ello que debe meditararse la importancia del mezclado de acuerdo con el tipo de fluido a mezclar, así como del tipo de agitador.

### 2.3. Equipo

Los equipos para mezclar, los mezcladores, están diseñados apropiadamente para poder realizar el mezclado de líquidos (en este caso)<sup>65</sup>.

En general, existen tres tipos de agitadores para poder realizar esta operación unitaria:

- ❖ *Mezcladores de propulsión.* Un equipo de uso frecuente para mezclar líquidos a escala media es el agitador propulsor, que puede adaptarse al borde de un vaso. El propulsor tiene hojas anguladas que obligan al líquido a circular en dirección tanto axial como radial. Un dispositivo descentrado dificulta la formación de remolino, que pueden aparecer cuando el agitador se monta en el centro del recipiente. Los remolinos aparecen cuando la fuerza centrífuga, aplicada al líquido por las hojas del propulsor, hace que aquél se aplique a las paredes del vaso y cree una depresión central. Cuando la velocidad de rotación aumenta, el líquido puede aspirar aire al formar el remolino, dando lugar a la posible formación de espuma (figura 16 a). Un método para evitar la formación de remolinos consiste en colocar deflectores verticales en el vaso para que deriven al líquido en rotación y lo separen de su camino circular, dirigiéndolo hacia el centro del vaso donde, de otra forma, se formaría el remolino (figura 16 b).

La relación entre el diámetro de un agitador de propulsión y el del vaso suele ser 1:10-1:20 y la velocidad típica es de 1-20 rps (revoluciones por segundo). La acción del agitador de propulsión depende de que el patrón de flujo axial y radial sea adecuado, lo que no sucederá si el líquido es lo bastante viscoso. Debe producirse un flujo rápido de líquido hacia el propulsor y ello sólo podrá suceder si el líquido es móvil <sup>3</sup>.

- ❖ *Mezcladores de turbina.* Éstos pueden usarse para líquidos más viscosos y su diseño típico se muestra en la figura 17. El impulsor tiene cuatro hojas planas rodeadas por un anillo difusor interno y otro externo. El impulsor rotatorio dirige al líquido hacia la «cabeza» del mezclador y lo fuerza a pasar a través de las perforaciones con una velocidad radial considerable, suficiente para superar la inercia viscosa de la masa del líquido. Un inconveniente es la ausencia del componente axial, pero si se desea puede adaptarse una «cabeza» diferente con las perforaciones apuntando hacia arriba.

Cuando el líquido pasa a alta velocidad por los pequeños orificios de los anillos difusores, se producen grandes fuerzas de deslizamiento.

Cuando se mezclan líquidos inmiscibles, si los orificios son suficientemente pequeños y la velocidad suficientemente alta, las fuerzas de deslizamiento generadas permiten la formación de gotitas de la fase dispersada, lo bastante pequeñas como para producir dispersiones estables (agua en aceite o aceite en agua). Por tanto, los mezcladores de turbina de este tipo suelen adaptarse a los vasos utilizados para la producción a gran escala de emulsiones y cremas.

Los mezcladores de tipo turbina no admiten líquidos de viscosidad muy elevada, ya que no pueden conducirlos hacia la cabeza del mezclador. La mejor forma de tratar estos líquidos es considerarlos semisólidos y manipularlos con el mismo equipo utilizado para estos materiales <sup>3</sup>.

- ❖ *Mezcladores en línea.* Como alternativa a la mezcla de líquidos en vasos lote tras lote, los componentes miscibles móviles pueden añadirse a través de un mezclador «en línea» diseñado para crear turbulencias en la corriente de un líquido que fluye. De este modo es posible lograr un proceso de mezclado continuo <sup>3</sup>.

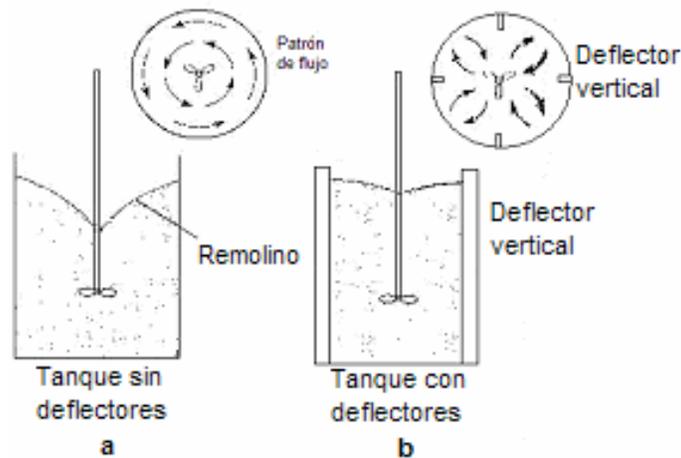
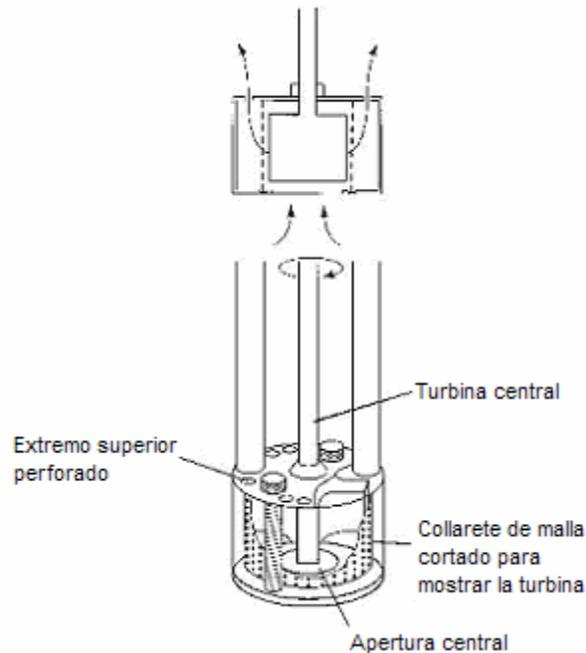


Figura 16. Mezclador propulsor con (a) tanque sin deflectores y (b) tanque con deflectores (Aulton, 2004 #47).



**Figura 17. Mezclador de turbina. (Fuente: (Aulton, 2004 #47))**

#### 2.4. Escalamiento

El escalamiento del proceso de mezclado se relaciona con el incremento de las dimensiones lineales de una escala a otra. A gran escala, el mezclado ocurre por difusión del bulto, pero a escalas más pequeñas ocurre vía difusión molecular. Por lo tanto, el mezclado a gran escala depende primeramente de flujo dentro del tanque, mientras que a pequeña escala, el mezclado depende preferentemente del corte <sup>46</sup>.

Pocos estudios están informados en la literatura sobre escalamiento de mezclado, siendo los más destacados por la aportación que dan los trabajos de Dickey en el cual se debe comenzar con la primera prueba de laboratorio. Sin embargo, las pruebas de mezclado a pequeña escala pueden tener algunas limitaciones debidas al fenómeno que gobierna el mezclado en una escala <sup>66</sup>.

Los criterios de escalamiento, según Jarmer, pueden centrarse en mantener ciertos parámetros constantes ya sea el número de Reynolds, la constante de velocidad axial, la constante de tiempo de residencia y suspensión de densidad o la constante de velocidad de disipación de la energía. Dicho autor concluyó que el

éxito obtenido en el escalamiento realizado fue debido al mantenimiento constante de la distribución del tamaño de las nanopartículas, sin embargo, los parámetros que se dijo ayudarían al escalamiento, no fueron suficientes para asegurar que el proceso fuera equivalente entre una escala y otra <sup>67</sup>.

Debido a lo anterior, se cree que un sólo método no es suficiente para asegurar el éxito del escalamiento debido a las diversas variables involucradas de cada operación unitaria requerida por lo que se requiere identificar los puntos cruciales en el escalamiento de determinado proceso.

### **3.0. Aclaramiento**

El término aclaramiento se utiliza para describir procesos que implican la extracción o separación de un sólido de un fluido, o de un fluido de otro fluido. El término «fluido» incluye tanto líquidos como gases. El aclaramiento se puede lograr usando técnicas de filtración, centrifugación o sedimentación <sup>3</sup>.

En el procesado farmacéutico existen dos razones principales para el uso del aclaramiento:

- ❖ Eliminar partículas sólidas no deseadas de un producto líquido o del aire.
- ❖ Recoger el sólido como un producto deseado.

### **3.1. Filtración**

La filtración es una operación unitaria consiste en la separación de partículas de un fluido, haciendo pasar una mezcla o una solución por un tabique permeable denominado "medio filtrante", "filtro" o "septum" a través del cual pasa el fluido, a fin de que las partículas a separar queden retenidas, formando la llamada "torta", "residuo" o "cake" (depósito de partículas sólidas sobre el medio filtrante) <sup>49</sup>.

Las partículas a filtrar pueden ser gruesas, finas, imperceptibles o estar en solución, pueden ser rígidas o plásticas, redondas o alargadas, estar separadas o formar agregados. La filtración puede realizarse con vacío o empleando presiones muy altas, con el objeto de para clarificar o "limpiar" dispersiones que contienen

más del 1% de sólidos en volumen o para aquéllas que contienen cantidades de sólidos relativamente pequeñas de  $\pm 0.15\%$  en volumen <sup>68</sup>.

La operación completa de filtración consta de dos fases: filtración y lavado o regeneración (lavado a contracorriente). En filtros de funcionamiento semicontinuo, la filtración y el lavado son fases que se dan una a continuación de la otra, mientras que en los filtros de funcionamiento continuo ambas fases se producen de forma simultánea.

### 3.1.1. Tipos de filtración

Desde el punto de vista de la dirección relativa del flujo de alimentación respecto al medio filtrante, la filtración puede ser:

- ❖ *Transversal*. Todo el flujo de alimentación atraviesa el medio filtrante y las partículas quedan retenidas en la superficie del medio.
- ❖ *Tangencial*. También denominada "filtración inercial" o "filtración de flujo cruzado" y ocurre cuando la diferencia de presión ejercida hace que parte del flujo de la alimentación atraviese el medio filtrante y el resto de dicho flujo, fluya tangencialmente a la superficie del septum, arrastrando continuamente las partículas que pudieran depositarse, reincorporándolas a la alimentación.

Respecto al tamaño de las partículas a separar, la filtración puede clasificarse en filtración gruesa, fina, microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración e hiperfiltración. Por ejemplo, Brose, en 1996, empleó las técnicas de micro y nanofiltración <sup>69</sup>.

Al analizar la variación de la presión y el flujo de filtrado, el proceso de filtración se puede clasificar en:

- ❖ *Filtración a presión constante*. La diferencia de presión aplicada al equipo se mantiene invariable durante todo el proceso de filtración
- ❖ *Filtración a flujo constante*. Se mantiene constante el flujo de filtrado durante la operación de filtración.

La filtración sólido/líquido se utiliza en la separación de las nanopartículas ya formadas del resto del medio (disolvente) mediante un medio poroso que retiene al coloide y permite el paso del fluido <sup>3</sup>.

### 3.1.2. Mecanismos de filtración

La habilidad o eficiencia de un sistema de filtración se debe principalmente a fenómenos físicos mecánicos (efecto tamiz o de retención) o superficiales (efecto por intercepción, inercial y de difusión/capilaridad), no obstante algunos sistemas basan su eficiencia en fenómenos electrostáticos<sup>68</sup>.

Para explicar estos mecanismos se supondrá que las partículas son esféricas y que resultan atraídas por fuerzas de van der Waals al tocar los medios filtrantes, quedando retenidas en ellos.

A continuación, se comentan los diferentes mecanismos por los cuales el material puede quedar retenido en la estructura del filtro (superficie en la cual se deposita el material):

- ❖ *Efecto tamiz o de retención.* Este fenómeno se manifiesta cuando el diámetro de la partícula es mayor que el poro del medio filtrante, por tanto, el material queda retenido. Los medios de filtrado de este tipo se conocen como filtros de membrana. Como la filtración se produce en la superficie, ésta tiende a bloquearse a menos que el diseño del filtro sea cuidadoso. Los filtros de película se pueden usar para fibras de los preparados parenterales o bien para la separación, por tamaño, de sistemas nanoparticulados en diferentes lotes.
- ❖ *Efecto de intercepción directa.* El acercamiento de las partículas a la superficie de la fibra, a una distancia menor que su radio, provoca que la partícula sea interceptada y se adhiera a la fibra.
- ❖ *Efecto de inercia o impactación.* Partículas mayores, debido a la fuerza de inercia no siguen las líneas de flujo y por ende, colisionan (impactan) con la fibra, quedando adheridas a ésta debido a las fuerzas de atracción que se

establecen entre la partícula y la fibra. El patrón de deslizamiento del fluido se altera como se muestra en la figura 13

- ❖ *Efecto de difusión.* Las partículas inferiores a  $1-2 \mu\text{m}$  de diámetro, no siguen las líneas de flujo alrededor de las fibras y están influenciadas por el movimiento browniano, vibrando de tal modo que entran en contacto con la fibra y ahí son retenidas.
- ❖ *Fenómenos electrostáticos.* Las partículas se cargan positivamente al atravesar una unidad ionizante generadora de iones positivos. Las partículas pasan por un sistema de placas cargadas con una diferencia de potencial muy alto (unos 12000 voltios) y son atraídas por éste, quedando retenidas en la superficie de las placas.
- ❖ *Autofiltrado.* Este término se utiliza para describir la situación en la que el material filtrado actúa como su propio medio de filtrado.

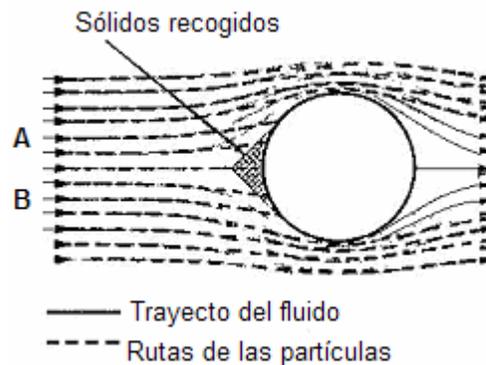


Figura 18. Mecanismo de filtración por impactación <sup>3</sup>.

En la tabla 6 se muestra la correlación entre los diferentes efectos de filtración que están relacionados con la velocidad de filtración, el tamaño de la partícula, el diámetro de las fibras y la densidad del medio filtrante.

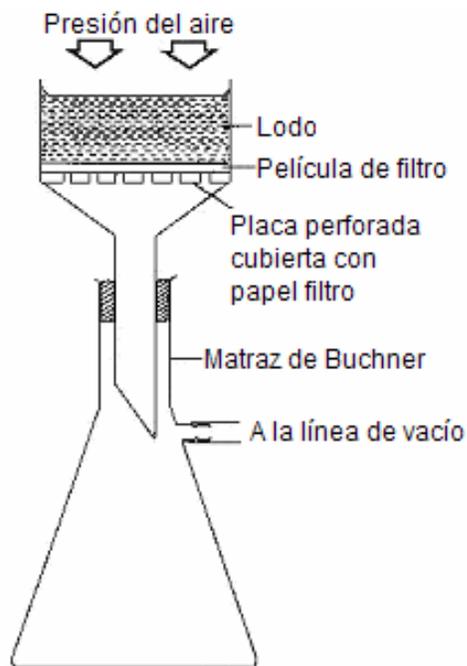
Tabla 6. Correlación entre diferentes efectos de filtración.

Mecanismo	Velocidad	Tamaño de partícula	Diámetro de la fibra	Densidad del medio filtrante
Inercia	+	+	-	+
Intercepción	0	+	-	+
Difusión	-	-	-	+

### 3.1.3. Factores que afectan la velocidad de filtración

La velocidad de filtración es un parámetro importante que afecta a la superficie del filtro. Dicha velocidad dependerá de la consistencia de los flóculos y de la naturaleza del lecho filtrante. Por ejemplo, si los flóculos son de débil consistencia, las velocidades de filtración elevadas tenderán a romper los flóculos y a arrastrar gran parte de los mismos a través del filtro.

El proceso de filtración elegido debe eliminar los «contaminantes» o productos requeridos con una velocidad aceptablemente rápida para garantizar que se mantiene la economía del proceso de fabricación <sup>3</sup>. Para ilustrar los factores que influyen en esta velocidad, se puede hacer uso del embudo de laboratorio Buchner con matraz (ver figura 19).



**Figura 19. Embudo de Buchner y matraz de vacío <sup>3</sup>.**

El volumen del material filtrado ( $V$ ,  $m^3$ ) obtenido por unidad de tiempo ( $t$ , s) depende de:

- ❖ La superficie disponible para la filtración ( $A$ ,  $m^2$ ) o área transversal del embudo.

- ❖ La diferencia de presión ( $\Delta P$ , Pa) a través del lecho del filtro (medio de filtrado y cualquier película formada).
- ❖ La viscosidad del fluido que atraviesa el filtro ( $\mu$ , cP). Un fluido viscoso se filtra más lentamente que uno móvil debido a la mayor resistencia al movimiento.
- ❖ El grosor de la estructura del filtro y/o película ( $L$ , m). El grosor de la película aumenta conforme avanza la filtración, por tanto, la velocidad de filtración disminuirá si la película no se elimina.

Estos factores se combinan en la ecuación de Darcy:

$$\frac{V}{t} = \frac{KA\Delta P}{\mu L} \quad (15)$$

Se observa que la fuerza motriz del proceso de velocidad es la diferencia de presión a través del filtro y la resistencia al proceso, en función de las propiedades del lecho del filtro, su grosor y la viscosidad del filtrado. La contribución a la resistencia, por parte de la estructura del filtro, es generalmente pequeña comparada con la que ejerce la película del filtro, por lo que puede despreciarse en los cálculos.

La constante de proporcionalidad  $K$  ( $m^2$ ), expresa la permeabilidad de la estructura del filtro y/o película y aumenta proporcionalmente a la porosidad del lecho. Cuando el valor de  $K$  es mayor, se maximiza la velocidad de filtración.

Los factores que influyen en el proceso de filtrado son:

- ❖ *Aumento de la superficie disponible para la filtración.* El volumen total del filtrado es directamente proporcional a la superficie del filtro y, por tanto, la velocidad de filtración puede aumentar usando filtros mayores o varias unidades pequeñas en paralelo, con lo cual la película se distribuirá y disminuirá el valor de  $L$ , aumentando con ello la velocidad.
- ❖ *Aumento de la diferencia de presión a través de la película del filtro.* Con la filtración de líquidos a escala industrial, el bombeo del material que se va a filtrar hacia el filtro el medio permite obtener una alta diferencia de presión. La mayoría de los filtros industriales tienen un alimentador de presión positiva, estando la presión limitada únicamente por la bomba y por la

capacidad del filtro de soportar el estrés que supone la presión alta. Habitualmente se usan presiones hasta  $15 \times 10^5$  Pa (15 bares).

Al aumentar el valor de  $\Delta P$  se provoca el incremento proporcional de la velocidad de filtración, sin embargo, se debe tener cuidado para garantizar que no se produzca la compresión de la película. Al aplicar una presión demasiado alta, las partículas que componen la película pueden deformarse, disminuyendo así los huecos existentes (porosidad del lecho).

- ❖ *Descenso de la viscosidad de filtrado.* La velocidad de flujo está gobernada por la ley de Poiseuille, que es una relación matemática que incluye la viscosidad como factor contribuyente a la resistencia al flujo.
- ❖ *Descenso del grosor de la película de filtro.* La ecuación de Darcy muestra que la velocidad de filtración es inversamente proporcional al grosor de la película. Cuando el proceso alcanza una velocidad inaceptablemente baja si se deja acumular la película, puede ser necesario extraer periódicamente la película o mantener un grosor constante.
- ❖ *Aumento de la permeabilidad de la película.* Al incluir algún material que forme una película de naturaleza más porosa, aumenta el valor de  $K$  en la ecuación de Darcy, también puede reducir la compresibilidad de la película o evitar que el material filtrado bloquee la estructura del filtro. Usualmente se emplea diatomita (una forma de tierra de diatomeas) y perlita (un tipo de vidrio volcánico). El uso de este tipo de material no es apropiado cuando el se filtra el producto definitivo.

#### 3.1.4. Equipo

Los filtros o elementos filtrantes son los elementos fundamentales en los procesos de filtrado y ayudan a la separación de uno o más elementos sólidos de un elemento líquido mediante el paso de la mezcla a través de un elemento poroso filtrante (filtro). Éstos pueden ser catalogados en función de:

- ❖ *Material de fabricación.* Pueden ser fabricados en celulosa, textiles, fibras metálicas, polipropileno, poliéster, arenas y minerales.

- ❖ *Propiedades de filtrado.* El tamaño del poro es el tamaño máximo de las partículas a filtrar. Clasificación en función del tamaño: filtración gruesa, filtración fina, microfiltración, ultrafiltración y nanofiltración.
- ❖ *Caudal de Filtrado.* En función de la porosidad y superficie, cada filtro posee un caudal máximo de filtrado por encima del cual se impide el paso, significativamente, del fluido a filtrar.
- ❖ *Elemento a filtrar.* Existen filtros para agua, de aceite, de aire, etc.

Dentro del equipo utilizado para la filtración, se encuentran<sup>3</sup>:

- ❖ *Filtros por gravedad.* En ellos, la fuerza impulsora es la presión de la columna del líquido sobre el medio filtrante. Ejemplo: filtro de arena.
- ❖ *Filtros al vacío.* Su diseño está basado en el método utilizado para producir vacío. Están diseñados para operar en forma cíclica y continua. El tipo más simple consiste de un tanque de fondo falso y es parecido al Buchner pero tiene baja capacidad. Otro ejemplo es el tambor rotatorio que opera de manera continua.
- ❖ *Filtros a presión.* La fuerza impulsora es la presión dada por la fuerza motriz. Se utilizan caídas de presión mayores a las empleadas en los filtros por gravedad y al vacío, sin embargo, se puede presentar compresibilidad de la torta lo cual disminuye la velocidad de filtración. Los filtros de hojas, de platos y marcos son ejemplos de este tipo, en donde el número de placas y marcos varía de acuerdo con la capacidad del filtro.

Las características de un medio filtrante (soporte que retiene los sólidos a separar) dependen de las propiedades del material de fabricación y de las técnicas empleadas en su elaboración. La selección de un medio filtrante se realiza tomando en cuenta:

- ❖ Tamaño de la partícula retenida
- ❖ Permeabilidad o resistencia al flujo
- ❖ Relación entre oclusión del medio e incremento de resistencia al flujo

- ❖ Resistencia al calor, a la acción de productos químicos (por ejemplo, abrasión) y a la flexión
- ❖ Resistencia a la ruptura
- ❖ Estabilidad dimensional
- ❖ Facilidad de limpieza

Los tipos de medios filtrantes pueden ser de papel filtro, de celulosa, cartuchos filtrantes, lonas o mallas de acero inoxidable.

### 3.1.5. Escalamiento

La filtración a escala industrial es un proceso similar al que se realiza en el laboratorio, en donde las experimentaciones realizadas en un filtro ilustran importantes aplicaciones de los principios básicos de la dinámica de fluidos. Durante la búsqueda bibliográfica se encontró que pocos son los estudios que se han hecho. Por ejemplo en el año 2005, Laska y col., diseñaron un equipo de filtración con pequeñas unidades filtrantes en el que caracterizaron y evaluaron los parámetros de operación sobre los mecanismos del flujo estudiados. Ellos mencionan que el éxito del escalamiento requiere de los resultados obtenidos en la escala de laboratorio, para lo cual evaluaron el efecto de los parámetros de operación y concluyeron que el análisis realizado identificó la necesidad de emplear factores de escalamiento adicionales, sin embargo, no hacen mención de éstos <sup>70</sup>.

## 3.2. Sedimentación

La sedimentación consiste en la separación, por la acción de la gravedad, de las partículas suspendidas cuyo peso específico es mayor que el del agua. Los términos sedimentación y decantación se utilizan indistintamente.

Esta operación se emplea en la separación de las nanopartículas obtenidas del disolvente en el que se encuentran.

Cabe mencionar que puede haber diversos tipos de sedimentación en función de la concentración y la tendencia a la interacción de las partículas pero para efectos de de estudio se revisará únicamente la sedimentación discreta. En

este tipo de sedimentación, la ley de Newton proporciona la velocidad final de una partícula como resultado de igualar el peso efectivo de la partícula a la resistencia por rozamiento o fuerza de arrastre. El peso efectivo viene dado por:

$$\text{Fuerza gravitatoria} = (\rho_s - \rho) gV \quad (16)$$

Donde  $\rho_s$  es la densidad de la partícula,  $\rho$  es la densidad del fluido,  $g$  es la aceleración de la gravedad y  $V$  el volumen de la partícula.

La fuerza de arrastre por unidad de área depende de la velocidad de la partícula, de la densidad y la viscosidad del fluido, y del diámetro de la partícula.

### 3.2.1. Escalamiento

De acuerdo con la investigación realizada, la sedimentación es un comportamiento que se estudia en la técnica de centrifugación, por lo que se mencionará en el apartado correspondiente a centrifugación.

## 3.3. Centrifugación

La centrifugación es una técnica de separación de sólidos, utilizando una operación física en donde se somete al líquido a la fuerza de gravedad multiplicada por valores muy elevados, con lo que se produce la sedimentación y separación de los sólidos contenidos en la fase líquida.

La sedimentación de las partículas a través de un líquido se rige por la ley de Stokes, donde la velocidad de sedimentación ( $v$ ), es directamente proporcional al tamaño de la partícula ( $r$ ) y a la diferencia de densidades ( $\rho_1 - \rho_2$ ) entre las partículas y el líquido, y también a la fuerza de gravedad  $g$  e inversamente proporcional a la viscosidad del líquido ( $\mu$ ):

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta} \quad (17)$$

Una manera de acelerar la velocidad sedimentación de estas partículas, es aumentar el valor de la fuerza de gravedad, pudiendo conseguirse sometiendo al líquido a clarificar a una rotación sobre un eje de rotación, consiguiendo de este

modo obtener un valor mucho más elevado de la fuerza de la gravedad, cuya unidad se expresa precisamente en valor de la gravedad de la atracción terrestre ( $g$ ).

La fuerza centrífuga se define como aquella que tiende a separar una partícula, sometida a un giro de un determinado número de revoluciones por minuto, de su eje de rotación:

$$F_c = ma = \frac{mV^2}{r} \quad (18)$$

Donde  $F_c$  es la fuerza centrífuga (Newton),  $M$  es la masa de la partícula (kg),  $a$  es la aceleración centrífuga ( $m/s^2$ ),  $r$  es el radio de giro y  $V$  es la velocidad lineal (m/s).

Un número “n” de revoluciones por minuto, equivalen a  $n/60$  revoluciones por segundo. Dicha fuerza depende por tanto de la longitud del radio de giro, del número de revoluciones por minuto y de la masa de las partículas a separar.

La fuerza centrífuga se puede usar para reemplazar la fuerza gravitatoria en los procesos de sedimentación <sup>3</sup>.

Si una partícula gira (masa =  $m$ , kg) en una centrífuga (radio,  $r$  m) con una velocidad ( $v$  m/s), la fuerza centrífuga ( $F$ , N) que actúa sobre la partícula es igual a  $m v^2/r$ . La misma partícula experimenta una fuerza gravitatoria ( $G$ , N) =  $m g$  (donde  $g$  = constante gravitatoria).

El efecto centrífugo ( $C$ ) expresa la relación entre ambas fuerzas, de forma que  $C = F/G$ , es decir,  $C$  indica cuántas veces es mayor  $F$  que  $G$ . Por tanto,  $C = v^2/g r$ . Si se toma la velocidad como  $\pi d n$ , donde  $n$  es la velocidad de rotación ( $s^{-1}$ ) y  $d$  es el diámetro de rotación, entonces se obtiene que  $C = 2,01 d n^2$ .

Para aumentar el efecto centrífugo, por tanto, es más eficiente aumentar la velocidad de la centrífuga que usar un diámetro mayor con la misma velocidad.

En escalas como la piloto o industrial, las centrífugas también generan presiones mayores sobre la pared de la centrífuga para el mismo valor de  $C$  y, por tanto, su construcción es más costosa <sup>3</sup>.

### 3.3.1. Equipo

Existen dos tipos principales de centrífugas que se usan para conseguir la separación a escala industrial <sup>3</sup>:

- ❖ Centrífugas con cestas perforadas (filtros de centrífuga). Tienen un funcionamiento de tipo filtración (trabajan como una centrifugadora)
- ❖ Centrífugas con recipiente de paredes sólidas. Las partículas sedimentan hacia la pared bajo la influencia de la fuerza centrífuga.

### 3.3.2. Escalamiento

Mahar encontró que la sedimentación varía entre lote y lote de producción, por lo que estudió los parámetros de validación y escalado en donde expone las posibles ventajas y desventajas de cada proceso estudiado. Este autor hace hincapié en los elementos que son de importancia en el escalamiento de la sedimentación, tales como la sedimentación, la compactación, y la remoción de sólidos presentes <sup>50</sup>.

Esta referencia puede apoyar el estudio posterior de la sedimentación en la formación de las nanopartículas.

## 4.0. Secado (*lecho fluido*)

Para los fines que se persiguen en este documento, solamente se abordará el secado de lecho fluido, cuyo método de transferencia de utilizado es de convección.

La operación de secado consiste en la eliminación de un líquido contenido en un sólido por medios térmicos. Los contenidos de humedad son generalmente bajos en comparación con la cantidad de sólidos. El secado generalmente es la etapa final de una serie de operaciones y el producto obtenido queda listo para el envasado final <sup>64, 68</sup>.

El secado es una operación importante en la fase primaria de la fabricación farmacéutica y, habitualmente es la última etapa del proceso antes del envasado, siendo de vital importancia que la humedad residual sea suficientemente baja como para prevenir el deterioro del producto durante el almacenamiento <sup>3</sup>.

En ocasiones, durante la etapa final de la fabricación de nanopartículas (secado) no se requiere hacer un secado completo sino una concentración de los sólidos para lo cual es necesario eliminar parte del disolvente o para favorecer una dosificación más precisa por lo que se elimina completamente el solvente para obtener las nanopartículas en polvo.

Cuando se estudia la forma de secar un material hay que tomar en cuenta los siguientes aspectos:

- ❖ La sensibilidad al calor del material que se seca
- ❖ Las características físicas del material
- ❖ La necesidad de asepsia
- ❖ La naturaleza del líquido que se va a extraer
- ❖ La escala de funcionamiento
- ❖ Las fuentes disponibles de calor (vapor, eléctrico)

Cuando se seca un sólido se producen dos procesos fundamentales y simultáneos:

- ❖ Transmisión del calor para evaporar el líquido.
- ❖ Transferencia de masa en humedad interna y líquido evaporado.

El calor tiene que pasar primero a la superficie exterior y desde ésta al interior del sólido.

Los principios generales de un secado eficiente se pueden resumir de la siguiente manera:

- ❖ Gran superficie para transferir calor
- ❖ Transferencia eficaz del calor por unidad de superficie o de la masa del agua evaporada a través de las capas limítrofes, es decir, que exista una turbulencia suficiente como para minimizar el grosor de las capas circundantes.
- ❖ Extracción eficaz del vapor, es decir, un aire con humedad relativa baja a una velocidad adecuada.

Un elemento fundamental en el proceso de secado es el estudio de la intensidad de la transferencia de masa en el mismo. Ésta depende de una serie de factores que van desde condiciones internas a externas.

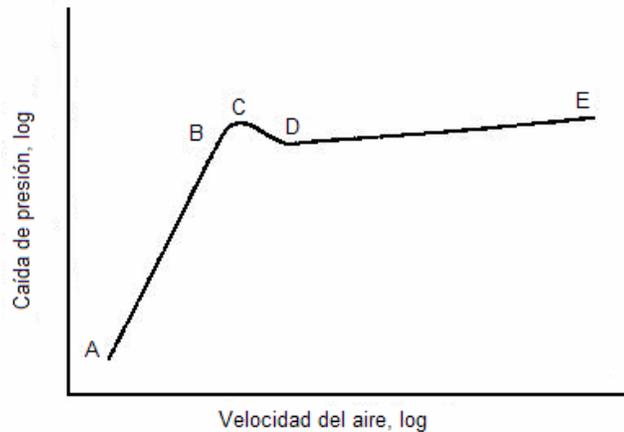
- ❖ Las condiciones internas están definidas por resistencia a la transferencia de calor y de masa a través del sólido. Al predominar, la difusión interna controlará el proceso y lo más importante serán las propiedades del sólido.
- ❖ Las condiciones externas están definidas por la resistencia a la transferencia de calor y masa de la capa límite del gas. Al predominar, el secado dependerá de las condiciones del gas y estará controlado por la transferencia de masa y calor entre el gas y la superficie del sólido.

El secado de lecho fluido proporciona un método excelente para obtener un buen contacto entre el aire de secado húmedo y las partículas húmedas.

En un lecho fluido, un producto se vuelve fluido por la acción de un flujo ascendente de gas. El movimiento mecánico del lecho fluido refuerza este efecto. De esta forma, el gas y el producto se mezclan intensamente y así se consiguen una elevada transferencia térmica y una velocidad óptima de reacción física <sup>64</sup>.

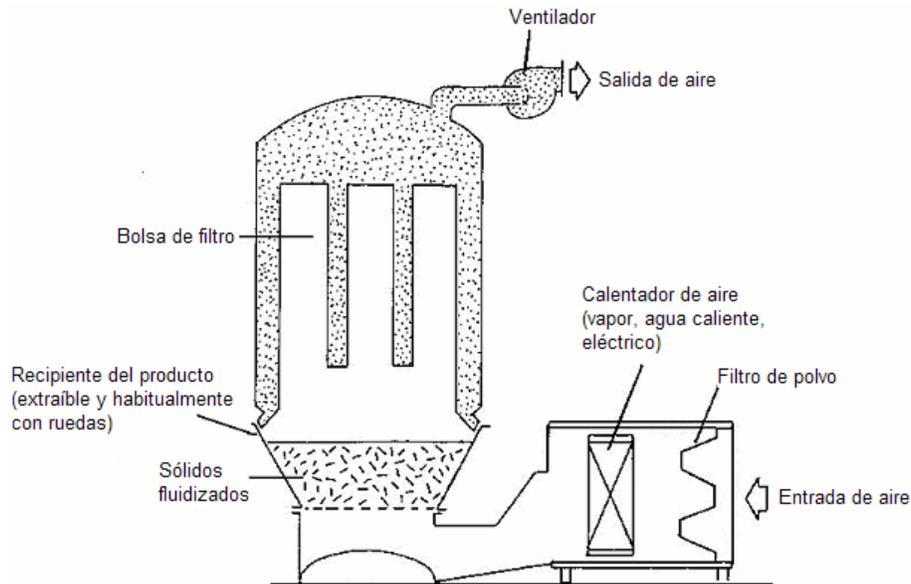
Si la velocidad del fluido (aire) que atraviesa el lecho aumenta gradualmente y se mide la caída de presión a través del lecho, el gráfico de funcionamiento muestra ciertas regiones diferenciadas como se expone en la figura 20. Cuando la velocidad del aire es baja, A, se produce un flujo entre las partículas sin provocar alteraciones, pero a medida que aumenta la velocidad se alcanza un punto B, en donde la caída de presión ha alcanzado un valor tal que el arrastre sobre la partícula es igual a la fuerza de gravedad que se ejerce sobre la misma. Se produce una redistribución de partículas para ofrecer la menor resistencia posible, C, y finalmente quedan suspendidas en el aire y se pueden desplazar; la caída de presión a través del lecho disminuye ligeramente debido a la mayor porosidad (punto D). Un nuevo incremento de la velocidad del aire hace que las partículas se separen y se muevan libremente y el lecho está *completamente fluidizado*. Cualquier incremento sucesivo de la velocidad separa más las partículas, es decir, el lecho se expande sin un cambio apreciable de la

caída de presión, E cuando la velocidad del aire es suficiente para arrastrar las partículas sólidas y transportarlas fuera de la parte superior del lecho <sup>3, 71</sup>.



**Figura 20. Efecto de la velocidad del aire sobre la caída de presión a través del lecho fluido (Aulton, 2004 #47).**

La fluidización de la región D-E es irregular y gran parte del aire fluye en forma de burbujas, por lo que se utiliza el término *lecho hirviente* para describirlo. El proceso de secado más significativo se da cuando se producen condiciones de gran turbulencia y las partículas se mezclan manteniendo un buen contacto entre ellas y el aire, es decir, las condiciones de turbulencia provocan unas velocidades de transferencia de calor y de masa mayores si se usa aire caliente, en consecuencia, la técnica de lecho fluido ofrece un medio para el secado rápido. La distribución de este tipo de secador se muestra en la figura 21. Se comercializa con tamaños que permiten capacidades desde 0,5 kg en el laboratorio hasta 200-500 kg durante la producción.



**Figura 21. Secador de lecho fluido.**

#### 4.1. Ventajas

Las ventajas del secado en lecho fluido son:

- ❖ Una transferencia eficiente del calor y la masa proporciona unas velocidades de secado altas, de forma que los tiempos de secado son más cortos que cuando se utilizan los secadores de convección de lecho estático. Además de las ventajas económicas evidentes, se minimiza el choque de calor sobre los materiales termolábiles.
- ❖ El estado fluidizado del lecho garantiza que se produce el secado desde la superficie de todas las partículas por separado y no sólo desde la superficie del lecho. En consecuencia, la mayor parte del secado se producirá con una velocidad constante y el período de descenso de la velocidad (cuando es mayor el peligro de sobrecalentamiento) es muy breve.
- ❖ La temperatura de un lecho fluido es uniforme en toda su extensión y se puede controlar con precisión.
- ❖ La turbulencia del lecho fluido hace que se produzca cierto desgaste en la superficie del gránulo, lo que hace que el producto sea más esférico y que fluya mejor.

- ❖ El movimiento libre de cada partícula elimina el riesgo de que migren los materiales solubles, como sucede en los lechos estáticos.
- ❖ Los recipientes pueden ser móviles, haciendo que la manipulación y los movimientos en torno a la zona de producción sean sencillos y reduciendo los costos laborales.
- ❖ Unos tiempos de secado cortos significan que la unidad tiene una alta producción utilizando una pequeña superficie de suelo

#### 4.2. Desventajas

Las desventajas del secado en lecho fluido son:

- ❖ La turbulencia del estado fluidizado puede provocar un desgaste excesivo de algunos materiales, dañando algunos gránulos y generando mucho polvo durante la producción.
- ❖ Las partículas finas pueden quedar atrapadas en el aire de fluidización y se deben recoger con filtros de bolsa, evitando su segregación y la pérdida de micropartículas.
- ❖ El movimiento enérgico de las partículas en el aire caliente puede provocar la generación de cargas eléctricas estáticas, por lo que se deben tomar las medidas adecuadas. Una mezcla de aire en la que un polvo o materias orgánicas de pequeño tamaño, como almidón y lactosa, puede explotar violentamente si se incendia por una chispa causada por las cargas estáticas. El peligro aumenta si el material del lecho fluido contiene un disolvente volátil, por ejemplo, isopropanol.

Cabe mencionar que para la formación de nanopartículas también se usa el secado por liofilización y el secado estático en estufa o bien ayudado por bajas presiones (vacío), lo incluye utilizar un equipo rotavapor.

#### 4.3. Escalamiento

Genskow en 1994 y Kukura en 2005 estudiaron las variables del proceso de secado y observó que tienen una gran influencia sobre las características del producto seco, tales como densidad y floculación. Esta fuerte interacción entre las características proceso/producto requiere de un entendimiento del fenómeno de secado a micro y macroescala<sup>72, 73</sup>.

## IX. MÉTODOS DE ESCALAMIENTO DE PREPARADOS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

El término *parenteral* se aplica a las preparaciones administradas por inyección a través de una o más capas del tejido de la piel. Esta palabra deriva del vocablo griego '*para*' y '*etheron*', que significa "fuera del intestino", y se utiliza para aquellas formas de dosificación administradas por otras rutas diferentes a la oral. Debido a que la administración de inyectables, por definición, requiere evitar las barreras protectoras del cuerpo humano como la piel y las membranas mucosas, la forma de dosificación debe alcanzar una pureza excepcional <sup>46</sup>.

Los principios básicos empleados en la preparación de los productos parenterales no varían con respecto a aquéllos utilizados en preparaciones líquidas estériles y no estériles. Sin embargo, es imprescindible que los cálculos sean exactos y precisos. Por lo tanto, el tema de escalamiento de soluciones parenterales esencialmente llega a ser una tarea de escalamiento de líquidos, lo cual requiere un alto grado de precisión.

La propuesta de escalamiento de sistemas líquidos parenterales está basada en la similitud geométrica, el método de números adimensionales o el escalado de agitación (*scale-of-agitation*). Para los sistemas líquidos de una sola fase, el criterio primario de escalamiento tiene relación con el movimiento del líquido, cuando se comparan los lotes de tamaño piloto con respecto a otros más grandes, los lotes a escala producción <sup>46</sup>.

### 1.0. Similitud geométrica

Esta técnica emplea el escalamiento proporcional de parámetros geométricos del tanque. Los parámetros de escalamiento pueden incluir tales proporciones geométricas como  $D/T$ , donde  $D$  es el diámetro del agitador y  $T$  es el diámetro del tanque, y  $Z/T$ , donde  $Z$  es la altura del líquido en el tanque. De igual manera, se comparan relaciones similares para equipos de pequeña ( $D_1T_1$ ) y gran escala  $D_2T_2$  <sup>1</sup>. Por ejemplo:

$$R = D_1T_1 = D_2T_2 \quad (19)$$

Donde  $R$  es el factor geométrico de escalamiento.

Después de que se ha determinado  $R$ , se requieren otros parámetros, tales como la velocidad rotacional del equipo a gran escala, que puede ser calculado por la relación de la ley de la energía. En el ejemplo anterior, la velocidad rotacional requerida,  $N$ , puede ser calculada de la siguiente manera:

$$N_2 = N_1 \left( \frac{1}{R} \right)^n \quad (20)$$

La velocidad rotacional puede ser expresada ya sea en términos de rpm o  $s^{-1}$ . El exponente de la ley de la energía,  $n$ , tiene un significado físico definido. El valor de  $n$  y su correspondiente significado son determinados empíricamente o a través de medios teóricos. La tabla 5 enlista los valores más comúnmente asignados a  $n$ .

**Tabla 7. Valores comunes asignados al exponente,  $n$ , de la Ley de la Energía cuando se compara el equipo a gran y pequeña escala.**

$n$	Interpretación física
0	Igual tiempo de mezclado
$\frac{1}{2}$	Igual movimiento de superficie
$\frac{2}{3}$	Igual velocidad de transferencia de masa
$\frac{3}{4}$	Igual suspensión de sólidos
1	Igual movimiento de líquido (igual promedio de velocidad de fluido)

El escalamiento puede ser completado por el uso de valores predecidos de  $N_2$  para determinar los requerimientos de caballos de vapor del sistema a gran escala. En otros diseños,  $D/T$  se encontrará en el siguiente intervalo:

$$0,15 \leq \frac{D}{T} \leq 0,6 \quad (21)$$

Y  $Z/T$  se encontrará en el siguiente intervalo:

$$0,3 \leq \frac{Z}{T} \leq 1,5 \quad (22)$$

Esos valores, en conjunto con  $N$  y los requerimientos de caballos de fuerza, definen completamente los principales parámetros del sistema. [4]

## 2.0. Método de los números adimensionales

El segundo método para alcanzar un adecuado escalamiento, utiliza números adimensionales para predecir los parámetros de escalamiento. El uso de los números adimensionales simplifica el diseño de los cálculos por reducción del número de variables a considerar. La propuesta de los números adimensionales ha sido utilizada con buen éxito en los cálculos de transferencia de calor para escalamiento de mezcladores [3]. Usualmente, la variable independiente primaria en una correlación de números adimensionales es el número de Reynolds, u otros números adimensionales tales como el número de Froude o el número de Potencia (que es una función del número de Reynolds y el número de Froude):

$$P = \frac{Pg_c}{\rho N^3 D^5} \quad (23)$$

Donde  $P$  es la potencia,  $g_c$  es un factor de conversión gravitacional,  $N$  es la viscosidad,  $\rho$  es la densidad y  $D$  es el diámetro del agitador.

La correlación del número de potencia ha sido utilizada exitosamente para el escalamiento geométrico de agitadores.

Los métodos presentados no siempre alcanzan resultados satisfactorios en ciertos ámbitos de manufactura, por tanto, el que se ha visto en este apartado puede ser aplicado fácilmente a varias situaciones de investigación y producción.

## 3.0. Escalado de agitación

Las bases de la propuesta del escalado de agitación consisten en un escalamiento geométrico con el exponente de la ley de la potencia,  $n = 1$  (ver tabla 5) <sup>45</sup>. Varios grupos adimensionales son utilizados para relacionar las propiedades del fluido con las propiedades físicas del equipo que está siendo considerado. En particular, se hacen comparaciones de la velocidad del fluido del bulto (mayor parte del líquido) alrededor de la hoja (hélice) más grande en el sistema. Este método es mejor adaptado a la agitación de flujo turbulento en el cual los tanques se asumen como cilindros verticales.

A pesar de que se tiene un mayor éxito en la aplicación de esta técnica para sistemas de propela, el desarrollo original fue basado en agitadores de bajas revoluciones por minuto (rpm) con arreglos axiales o radiales. La tabla 8 describe la nomenclatura utilizada para desarrollar la teoría detrás de la propuesta.

**Tabla 8. Nomenclatura.**

<b>Símbolo</b>	<b>Nomenclatura</b>	<b>Unidades</b>
$Q$	Capacidad efectiva de la bomba o flujo volumétrico de la bomba	$\text{cm}^3/\text{s}$
$N$	Velocidad del agitador	$\text{s}^{-1}$
$N_{\text{Re}}$	Número de Reynolds del agitador	adimensional
$N_Q$	Número de bomba	adimensional
$D$	Diámetro de la hélice más grande del mezclador	cm
$\rho$	Densidad del fluido	$\text{g}/\text{cm}^3$
$\mu$	Viscosidad del fluido	$\text{g}/[\text{cm}/\text{s}]$
$v_b$	Velocidad del fluido del bulto	cm
$T$	Diámetro del tanque	cm
$A$	Área representativa del tanque	$\text{cm}^2$

Primeramente, se determina la relación  $D/T$  del tanque, basándose en el agitador más grande, por lo que se necesita conocer la velocidad rotacional y la potencia del mezclador que se ha utilizado.

Las únicas propiedades físicas del producto necesarias son densidad y viscosidad. Generalmente, los parenterales, como la gran mayoría de productos del tipo de soluciones, se comportan como un fluido Newtoniano y pueden ser considerados incompresibles, por lo tanto, pueden utilizarse densidades y viscosidades puntuales.

El siguiente paso en el análisis es calcular el número de Reynolds alcanzado durante este compuesto a través la ecuación  $Re = d^2 n \rho / \eta$ . El número de Reynolds del agitador debe ser mayor a 2000 para proceder con el análisis. El mezclado alcanzado en el tratamiento inicial en investigación y desarrollo debe encontrarse en un intervalo turbulento. Si el número de Reynolds del agitador es menor a 2000, entonces el mezclado en el tanque piloto no representa algún otro

caso especial, tal como los fluidos moderadamente viscosos. En esas situaciones, debe utilizarse otra curva de relación  $D/T$ .

Posteriormente, se debe obtener el valor del número de bomba terminal en el proceso piloto usando la siguiente fórmula:

$$N_Q = 1,1283 - 1,07118 \left( \frac{D}{T} \right) \quad (24)$$

Esta ecuación es una relación empírica obtenida por regresión lineal entre  $D/T$  y los números de bomba terminales. El área representativa del tanque tamaño piloto está determinada por el uso de la siguiente ecuación:

$$A = \frac{\pi T^2}{4} \text{ cm}^2 \quad (25)$$

Cuando el valor de la capacidad efectiva de la bomba para el mezclador de tamaño piloto es calculado utilizando la ecuación siguiente:

$$Q = N_Q N D^3 \text{ cm}^3 / s \quad (26)$$

Finalmente, al insertar los valores derivados de las ecuaciones del área y la anterior en la siguiente, el valor de la velocidad del bulbo alrededor del agitador mayor del sistema, se obtiene:

$$v_b = \frac{Q}{A} \text{ cm} / s \quad (27)$$

La velocidad del bulbo del fluido puede ser insertada en la tabla 9 para determinar el nivel de agitación alcanzado en el lote piloto original de investigación y desarrollo. El tanque y el mezclador de producción a gran escala están diseñados, así que la escala de agitación producida en los tanques mayores coincidirá con la requerida para los lotes piloto. La propuesta de escalado de agitación fue desarrollada a mediados de 1970 por ingenieros en Chemineer. La tabla 9 resume los parámetros de escalado de agitación y da una descripción cualitativa del tipo de mezclado asociado con los diferentes niveles. De acuerdo con esta propuesta, el mezclado es un proceso similar si las velocidades calculadas del bulbo del fluido para los tanques de tamaño producción permanecen en el nivel de unidad  $\pm 1$  de la escala de agitación requerida de un análisis de los lotes piloto. Es bastante fácil igualar la escala de agitación requerida por un simple

ajuste de las revoluciones por minuto (rpm) cuando se trabaja con equipo de velocidad variable. Por esto, un tanque equipado con un mezclador de velocidad variable será, generalmente, capaz de proveer varios niveles de agitación (grado de agitación).

**Tabla 9. Requerimientos del proceso: El grado de agitación para mezclado y movimiento.**

Escala de agitación	Velocidad del bulto del fluido (cm/s)	Descripción del mezclado
1	3	Niveles de agitación 1 y 2 son característicos de las aplicaciones que requieren mínimas velocidades de flujo para alcanzar el resultado adecuado del producto
2	6	Serán aquellas capaces de: a. Mezclar fluidos miscibles para uniformar, si las diferencias de gravedad específica son menores de 0,1 y si la viscosidad del líquido más viscoso es menor de 100 veces que la otra b. Establecer un completo control del lote del fluido c. Producir una superficie plana pero con movimiento del lote fluido
3	9	Niveles de agitación 3-6 son característicos de las velocidades de flujo en otros lotes agitados en industrias químicas (incluyendo farmacéuticas)
4	12	Igual que la escala de agitación 3
5	15	Igual que las escalas de agitación 3 y 4
6	18	Agitadores capaces del nivel 6 serán aquellos en los que se puede: a. Mezclar fluidos miscibles para uniformar, si las diferencias de gravedad específica son menores de 0,6 y, si la viscosidad del líquido más viscoso es menor a 10.000 veces que la otra b. Tener la existencia de sólidos traza suspendidos (<2%) con velocidades de deposición de 2-4 ft/min c. Producir una superficie de onda en menores viscosidades
7	21	Niveles de agitación 7-10 son característicos de aplicaciones que requieren altas velocidades de flujo para el resultado del proceso, tales como mezclado de suspensiones con alta viscosidad
8	24	Igual que la escala de agitación 7
9	27	Igual que las escalas de agitación 7 y 8
10	30	Agitadores capaces de nivel 10 serán aquellos en donde se puede: a. Mezclar fluidos miscibles para uniformar si las diferencias de gravedad específica son menores de 1,0 y si el valor de viscosidad es menor a 100.000 veces que la otra. b. Tener la existencia de sólidos traza suspendidos (<2%) con velocidades de deposición de 4-6 ft/min c. Proveer un incremento de superficie a bajas viscosidades

#### 4.0. Escalado de agitación para suspensiones

Para asegurar una adecuada dosis y liberación en la concentración por unidad de volumen indicado en el marbete, se requiere una distribución uniforme de las nanopartículas. Una formulación o escalamiento inapropiados de la formación de las nanopartículas puede resultar en un problema, por deficiencia o sobredosis de la concentración del fármaco dentro de las nanopartículas. Para facilitar el análisis, la forma de la partícula se considera esférica, ya que muchos de los estudios para determinar velocidades de sedimentación son conducidos

sobre gotas esféricas. Una geometría diferente de partícula (cilindros, discos, sólidos aplastados, muchas formas cristalinas) no comprometería la integridad del análisis, debido al uso de materiales micronizados. Primeramente, se debe determinar el diseño de la velocidad de sedimentación  $u_d$ , la cual es un producto de la velocidad final de sedimentación  $u_t$ , y un factor de corrección  $f_w$ , de la tabla 9.

$$u_d = u_t f_w \quad (28)$$

**Tabla 10. Porcentaje de sólidos contra el factor de corrección  $f_w$  en suspensiones.**

Sólidos, %	Factor, $f_w$
2	0.8
5	0.84
10	0.91
15	1.0
20	1.10
25	1.20
30	1.30
35	1.42
40	1.55

En la determinación del diseño de la velocidad de sedimentación, se debe escoger la escala de agitación requerida, usando la tabla 10<sup>74</sup>. Reordenando la ecuación para la constante  $\Phi$ , se obtiene:

$$\Phi = \frac{N^{3.75} D^{2.81}}{u_d} \quad (29)$$

De la siguiente ecuación para la velocidad del mezclador, se encuentra la velocidad de agitación en revoluciones por minuto (rpm):

$$N = \frac{1}{3.75} \sqrt[3]{\frac{\Phi u_d}{D^{2.81}}} \quad (30)$$

La propuesta de escalamiento para líquidos parenterales abordada, provee una transferencia precisa del compuesto mezclado en el equipo a escala producción. La importancia de una adecuada agitación es significativa durante la preparación de inyectables. Otros equipos empleados durante la manufactura de

productos farmacéuticos parenterales son los utilizados para la esterilización del equipo, sistemas de filtración, bombas y equipo de empaque con el objeto de que sean geométricamente escalables y seleccionados de la amplia gama existente.

El personal responsable del diseño del proceso y del escalamiento del equipo debe asegurar una adecuada documentación con el manejo de todo el trabajo preparatorio de el (los) lote(s) piloto(s) a la manufactura de los productos comercializados <sup>46</sup>.

**Tabla 11. Conjunto de requerimientos del proceso del grado de agitación para sólidos en suspensión.**

Escala de agitación	Descripción del mezclado
1-2	<p>Los niveles 1 y 2 de agitación son característicos de aplicaciones que requieren mínimos niveles de suspensión de sólidos para alcanzar un resultado en el proceso. Los agitadores capaces de los niveles de escala 1 y 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Producen movimiento de todos los sólidos del diseño de la velocidad de sedimentación en el tanque</li> <li>b. Permiten el movimiento de capas de sólidos sobre el fondo del tanque, el cual es suspendido periódicamente</li> </ul>
3-5	<p>Los niveles 3-5 de agitación son característicos de muchos procesos industriales químicos y son usados típicamente para disolver sólidos. Los agitadores capaces de los niveles de escala de 3-5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Suspenden todos los sólidos completamente apartados del fondo del tanque</li> <li>b. Proveen uniformidad de al menos 1/3 de la altura del fluido del lote</li> </ul>
6-8	<p>Niveles de agitación de 6-8 caracterizan aplicaciones donde los niveles de suspensión de sólidos se aproximan a la uniformidad. Los agitadores capaces de los niveles de escala de 6-8:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Proveen uniformidad de concentración de sólidos de 95% de la altura del lote del fluido</li> </ul>
9-10	<p>Los niveles de agitación 9 y 10 caracterizan aplicaciones, donde la uniformidad de sólidos en suspensión es la práctica máxima. Los agitadores capaces de los niveles de escala 9 y 10:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Proveen uniformidad de sólidos del 98% de la altura del lote del fluido</li> </ul>

## **X. ESCALAMIENTO EN SISTEMAS NANOPARTICULADOS**

Los sistemas de liberación modificada que han sido más estudiados son las nanopartículas, sin embargo, no existe suficiente información relacionada con el escalamiento de tecnologías utilizadas para la producción de estos sistemas por lo que se obstaculiza la introducción de éstos dentro del mercado farmacéutico <sup>75</sup>. El impacto que ha tenido su posible éxito ha sido importante en el mercado farmacéutico <sup>27</sup>.

Como se ha visto durante el desarrollo de esta revisión, el proceso de escalamiento incluye la integración de los procedimientos de manufactura y la transferencia de tecnología. Esta etapa de desarrollo es crucial debido a que muchas de las limitaciones en los procesos que no son aparentes a pequeña escala, llegan a ser muy significativos a escalas mayores (ver capítulo referente a escalamiento).

El primer trabajo relacionado con estos sistemas se remonta apenas en el 2000, en donde Fukui y col., utilizaron la dinámica molecular para estudiar los detalles del escalamiento de partículas poliméricas <sup>76</sup>.

Por su parte, Colombo y col., realizaron un proyecto acerca del diseño del escalamiento de nanocápsulas en el cual se plantearon encontrar los parámetros operativos necesarios para la fabricación de éstas a para lo cual hicieron una variación en el diámetro del agitador, tiempo de agitación y concentraciones de reactivo. Concluyeron que los parámetros manejados contribuyeron a lograr el éxito del objetivo propuesto <sup>77</sup>

En otro artículo se expone la producción de un lote piloto de nanopartículas utilizando tres métodos (salting-out, emulsificación-difusión y nanoprecipitación) para la nanopartículas cargadas con ibuprofeno (con un incremento de 20 veces sobre la escala laboratorio), con lo cual concluyeron que este proceso fue exitoso, sin embargo induce una reducción en el tamaño y carga de las nanopartículas estudiadas. <sup>75</sup>

Es hasta 2006 cuando Marchisio y col., retoman la importancia del escalamiento en sistemas nanoparticulados. El proceso efectuado fue exitoso gracias al empleo de utilizaron la dinámica de fluidos computacional y modelos de precipitación <sup>78</sup>.

Como es de observarse, la información encontrada está restringida a muy contados estudios. Actualmente, se está tratando de investigar la influencia en el escalamiento, particularmente de los parámetros de hidrodinámica sobre las características de las nanopartículas, entre las cuales están: tamaño promedio, fármaco encapsulado, tensoactivo residual, y morfología, por lo que aún queda abierto este campo de investigación. Sin embargo, se espera que con el uso de uno o más métodos de escalamiento se alcance el objetivo como lo hicieron en sus trabajos estos investigadores.

## **XI. CONCLUSIONES**

1. Existen tres métodos generales de escalamiento para su utilización en la formación de nanopartículas. Éstos son la Ley de la Energía, el método de números adimensionales y es escalado de agitación.
2. Existen pocos estudios encontrados en la literatura científica internacional sobre procesos de escalamiento en operaciones unitarias farmacéuticas.
3. El uso de formas farmacéuticas de liberación modificada ha supuesto un gran auge en las últimas dos décadas.
4. La guía de transferencia de tecnología elucida la información necesaria para lograr transferir los métodos de manufactura de una a otra escala o sitio de manufactura.
5. El profesionalista que decida emprender un trabajo de escalamiento debe de tener en cuenta los factores y variables críticos a controlar durante el proceso.
6. Aunado al desarrollo continuo y refinamiento de programas de computadora para la simulación y dinámica de fluidos la probabilidad de lograr el éxito del escalamiento de la fabricación de nanopartículas incrementa
7. Las nanopartículas, en el ámbito de los sistemas de liberación modificada, participan en una evolución de la tecnología y representan un potencial en un amplio número de industrias y mercados
8. Es viable combinar los métodos de escalamiento relacionados con las operaciones unitarias del proceso de fabricación de las mismas, ya que se incrementa la probabilidad de tener un mejor control en el proceso.

---

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Block, L. H. Scale up of Liquid and Semisolid Manufacturing Process. *Pharmaceutical Technology; Pharmaceutical New Index*, S26-S33 (2005).
2. USA. Guideline for Technology Transfer. Food and Drug Administration, FDA.
3. Aulton, M. *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2ª. ed., Edit. Elsevier, 1-2, 11, 143, 183-184, 190,196-197, 199-200, 202-203, 291-294, 323-333, 380, 384-386 (2004).
4. Levin, M. How to Scale Up scientifically. *Pharmaceutical Technology; Pharmaceutical New Index*, S4-S13 (2005).
5. Carneiro, A. & Andrade, M. Production of liposomes in a multitubular system useful for scaling up of processes. *Progr. Colloid Polym. Sci.*, 128, 273–277 (2004).
6. Li, M., White, G., Wilkinson, D. & Roberts, K. J. Scale up study of retreat curve impeller stirred tanks using LDA measurements and CFD simulation. *Chemical Engineering Journal* 108, 81-90 (2005).
7. Anderson, N. Practical Use of Continuous Processing in Developing and Scaling Up Laboratory Processes. *Organic Process Research and Development*, 613-621 (2001).
8. Zlokarnik, M. Scale-Up of Process Using Material Systems with Variable Physical Properties. *Chem Biochem. Enq. Q.* 15, 2, 43-47 (2001).
9. Kukura J. et al. Understanding Pharmaceutical Flows. *Pharmaceutical Technology* 26, 10, 48-72 (2002).

- 
10. Pordal, H., Matice, C. & Fry, T. The Role of Computational Fluid Dynamics in the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutical Technology* 26, 2, 72-79 (2002).
  11. Pepper, C., Patel, M. & Hartounian, H. CGMP pharmaceutical scale-up. Part 1: Design. *BioPharm* 12, 26-34 (1999).
  12. Pepper, C., Patel, M. & Hartounian, H. CGMP pharmaceutical scale-up: Part 2: Contractors and the request for proposal. *BioPharm* 12, 36-40+55 (1999).
  13. Patel, M., Pepper, C. & Hartounian, H. CGMP pharmaceutical scale-up: Part 3: Automation. *BioPharm* 12, 52-54 (1999).
  14. Schmidt, B., Patel, J., Ricard, F. X., Brechtelsbauer, C. M. & Lewis, N. Application of process modelling tools in the scale-up of pharmaceutical crystallisation processes. *Organic Process Research and Development* 8, 998-1008 (2004).
  15. Caygill, G., Zafir, M. & Gavriilidis, A. Scalable reactor design for pharmaceuticals and fine chemicals production. 1: Potential scale-up obstacles. *Organic Process Research and Development* 10, 539-552 (2006).
  16. Paul, E. Design of reaction systems for speciality organic chemicals. *Chem. Eng. Sci.* 43, 1773-1782 (1988).
  17. Villanueva, J. La investigación científica y la problemática de la industria farmacéutica. *Ars Pharmaceutica* 44, 3, 281-301 (2003).
  18. The United States Pharmacopeia. USP XXII. 22a. ed. (1990).
  19. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 13 (2005).

- 
20. Landin, M., York, P., Cliff, M. J., Rowe, R. C. & Wigmore, A. J. The effect of batch size on scale-up of a pharmaceutical granulation in a fixed bowl mixer granulator. *International Journal of Pharmaceutics* 134, 243-246 (1996).
  21. Leuenberger, H., Bier, H. P. & Sucker, H. B. Theory of the Granulating-Liquid Requirement in the Conventional Granulation Process. *Pharm. Technol.* 6, 61-68 (1979).
  22. Leuenberger, H. & Lanz, M. Pharmaceutical powder technology - From art to science: The challenge of the FDA's process analytical technology initiative. *Advanced Powder Technology* 16, 3-25 (2005).
  23. Lizama, B. Sistemas de administración de drogas a nivel nanométrico. *Episteme*, 8-9 (2006).
  24. Allwood, T. Will Prey Consume Nanotechnology? *Worcester Polytechnic Institute* 1-41 (2005).
  25. Baker, R. W. *Controlled Release of Biologically Active Agents*. Wiley & Sons, Nueva York 1, 1987.
  26. Kreuter, J. & Swarbrick, J. *Colloidal Drug Delivery Systems* Marcel Systems, Marcel Dekker Inc. New New York (1994).
  27. Pitkethly, M. Nanoparticles as building blocks? *nanotoday*, 36-42 (2003).
  28. Ventosa, N. et al. New technologies for the preparation of micro- and nanostructured materials with potential applications in drug delivery and clinical diagnostics. *Contributions to Science* 3, 1, 11-18 (2005).
  29. Quintanar, A., Fessi. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 24, 12, 1113-1128 (1998).

- 
30. Piñón, E. et al. Preparation of Nanoparticles by Solvent Displacement Using a Novel Recirculation System. *Pharmaceutical Development and Technology* 11, 493-501 (2006).
  31. Mehnert, W. & Mader, K. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 47, 165-196 (2001).
  32. Muller, R., Mader, K. & Gohla, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery –A review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Bioharmaceutics* 50, 161-177 (2000).
  33. Hu, F. Q. Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 45, 167-172 (2005).
  34. Dingler, A. & Gohla, S. Production of solid lipid nanoparticles (SLN): Scaling up feasibilities. *Journal of Microencapsulation* 19, 11-16 (2002).
  35. Lledo, R., Prats, L., Nacher, A., Diez-Sales, O. & Herraiz-Domínguez, M. importance of the lipidic nanoparticulate systems in dermatological preparations. *Ciencia y Tecnología Farmacéutica* 14, 135-141 (2004).
  36. Bondi, M., Fontana, G., Carlisi, B. & Giammona, G. Preparation and Characterization of Solid Lipid Nanoparticles Containing Cloricromene. *Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents* 10, 245-250 (2003).
  37. Cavalli, R., Gasco, M., Barresi, A. & Rovero, G. Evaporative drying of aqueous dispersions of solid lipid nanoparticles. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 27, 919-924 (2001).

- 
38. Lu, Y., Xia, Q., Xia, Y., Ma, Q. & Gu, N. Studies on the phase behaviors of drug-loading microemulsions. *Acta Physico-Chimica Sinica* 21, 98-101 (2005).
  39. Mao, S., Wang, Y., Ji, H. & Bi, D. Preparation of solid lipid nanoparticles by microemulsion technique *Acta pharmaceutica Sinica* 38, 624-626 (2003).
  40. Ugazio, E., Cavalli, R. & Gasco, M. Incorporation of cyclosporin A in solid lipid nanoparticles (SLN). *Internacional Journal of Pharmaceutics* 241, 341-344 (2002).
  41. Muller, R., Weyhers, H., Zur, M. A., Dingler, A. & Mehnert, W. Solid lipid nanoparticles –A novel carrier system for cosmetics and pharmaceuticals. *Pharmaceutic Industry* 59, 423-427 (1997).
  42. Zobel, H. Enhanced antisense efficacy of oligonucleotides adsorbed to monomethylaminoethylmethacrylate methylmethacrylate copolymer nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 49, 203-210 (2000).
  43. Maa, Y. F. & Hsu, C. Microencapsulation reactor scale-up by dimensional analysis. *Journal of Microencapsulation* 13, 53-66 (1996).
  44. Pepper, C., Patel, M. & Hartounian, H. cGMP manufacturing scale-up of a multivesicular lipid based drug delivery system. *Pharmaceutical Engineering* 19, 8-18 (1999).
  45. Gorsky, I. Parenteral Drug Scale-up. *Pharmaceutical Process Scale-Up* 1a. ed., Ed. Marcel Dekker, New York, 43-56 (2002).
  46. Levin, M. *Pharmaceutical Process Scale-Up*. 1a. ed., Edit. Marcel-Dekker, Inc. New York, USA, 1-55.

- 
47. Valentas, J., Levine, L. & Clark, J. Food Processing Operations and Scale-Up. 1a. ed., Edit. Marcel Dekker, New York, USA, 233-292.
  48. Rayleigh, L. The Principle of Similitude. Nature 95, 66-68 (1915).
  49. Foust, A. S., Wenzel, L., Clump, C. W., Maus, L. & Anderson, B. Principios de Operaciones Unitarias. 2a. ed., Edit. Continental, México, 685-696 (1990).
  50. Mahar, J. T. Scale-up and validation of sedimentation centrifuges. Part 1. Scale-up. Pharmaceutical Technology 17, 84, 86, 88-90, 92, 94, 96 (1993).
  51. Zlokarnik, M. Problems in the Application of Dimensional Analysis and Scale-Up of Mixing Operations. Chem. Eng. Sci. 53, 17, 3023-3030 (1998).
  52. Tatterson, G. B. Scale up and Design of Industrial Mixing Process. Edit. Mc Graw Hill, New York, 243 (1994).
  53. Buckingham, E. On Physically Similar Systems; Illustrations of the Use of Dimensionals Equations. Phys Rec. 4, 345-376 (1914).
  54. Bier, H. P., Leuenberger, H. & Sucker, H. Determination of the Uncritical Quantity of Granulating Liquid by Power Measurements on Planetary Mixers. Pharm. Ind. 4, 375-380 (1979).
  55. Landin, M., York, P., Cliff, M. J., Rowe, R. C. & Wigmore, A. J. Scale-up of a pharmaceutical granulation in fixed bowl mixer-granulators. International Journal of Pharmaceutics 133, 127-131 (1996).
  56. Faure, A. A Methodology for the Optimization of Wet Granulation in a Model Planetary Mixer. Pharm. Dev. Technol. 3, 3, 413-422 (1998).

- 
57. Pawlowsky, J. Theory of Similarity in Physico-Technological Research; in German. (1991).
  58. Hicks, R. W. & Gates, L. E. How to Design Agitators for Desired Process Response. Chem. Eng. Sci. 26, 102-110 (1976).
  59. Hicks, R. W. & Gates, L. E. Turbine Agitator Selection. Paint Varnish Production 64, 5, 43-47 (1974).
  60. Helman, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo 4, capítulo 32, 4<sup>a</sup>. ed., Edit. Continental, 1189-1224.
  61. Klein, G. F. A new approach to the scale-up of liquid pharmaceuticals. Pharmaceutical Technology 23, 136-144 (1999).
  62. Andersson, L. et al. Large-scale synthesis of peptides. Biopolymers - Peptide Science Section 55, 227-250 (2000).
  63. Rushton, H. Mixing. Illinois Institute of Technology, Chicago, 133.
  64. Cabe, M., Smith, W. L. & Harriot, P. Unit Operations of Chemical Engineering. 4a. ed., Edit. Mc Graw Hill International, New York (1985).
  65. LaRoche, R. Biopharmaceutical Scale-up and Scale-down Using Fluid Mixing Analysis and Computational Fluid Dynamics (CFD). Fluent Inc. 10.
  66. Dickey, D. Mixing Scale-up for Pharmaceutical and Biological Processes. MixTech, Inc., 454.
  67. Jarmer, D. J., Lengsfeld, C. S. & Randolph, T. W. Scale-up criteria for an injector with a confined mixing chamber during precipitation with a compressed-fluid antisolvent. Journal of Supercritical Fluids 37, 242-253 (2006).

- 
68. Geankoplis, J. C. *Procesos de Transporte y Operaciones Unitarias*. 2a. ed., Edit. CECSA, México (1995).
  69. Brose, D., Dosmar, M., Cates, S. & Hutchison, F. Studies on the scale-up of crossflow filtration devices. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 50, 252-260 (1996).
  70. Laska, M. E., Brooks, R. P., Gayton, M. & Pujar, N. S. Robust scale-up of dead end filtration: Impact of filter fouling mechanisms and flow distribution. *Biotechnology and Bioengineering* 92, 308-320 (2005).
  71. Turton, R. & Cheng, X. X. The scale-up of spray coating processes for granular solids and tablets. *Powder Technology* 150, 78-85 (2005).
  72. Genskow, L. R. Dryer scale-up methodology for the process industries. *Drying Technology* 12, 47-58 (1994).
  73. Kukura, J., Izzo, B. & Orella, C. Scale up of a granulation phenomenon during the drying of an active pharmaceutical ingredient. *Pharmaceutical Technology* 29, 80-86 (2005).
  74. Gates, L. E., Morton, J. R. & Fondy, P. L. Selecting agitator system to suspend solids in liquid. *Chem. Engineering* 24, 144-150 (1976).
  75. Galindo-Rodríguez, S. A. et al. Comparative scale-up of three methods for producing ibuprofen-loaded nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 25, 357-367 (2005).
  76. Fukui, K., Sumpter, B. G., Barnes, M. D. & Noid, D. W. Atomistic dynamics of nanoscale polymer particles. *Macromolecules* 33, 5982-5987 (2000).

- 
77. Colombo, A. P., Brianc?on, S., Lieto, J. & Fessi, H. Project, design, and use of a pilot plant for nanocapsule production. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 27, 1063-1072 (2001).
  78. Marchisio, D. L., Rivautella, L. & Barresi, A. A. Design and scale-up of chemical reactors for nanoparticle precipitation. *AIChE Journal* 52, 1877-1887 (2006).