

DISEÑO DE UN REACTOR FARMACEUTICO TIPO PLANTA PILOTO PARA ABORDAR LA PROBLEMÁTICA DE INTERCAMBIABILIDAD DE FORMULACIONES SEMISOLIDAS GENERICAS

DESIGN OF A PILOT PLANT TYPE PHARMACEUTICAL REACTOR TO ADDRESS THE PROBLEM OF INTERCHANGEABILITY OF GENERIC SEMI-SOLID FORMULATIONS

Presentación: 4-5/10/2022

Doctorando:

Emiliano Frenquelli

Unidad de investigación y desarrollo en tecnología farmacéutica (UNITEFA) – CONICET – Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba – Argentina.
efrenquelli@hotmail.com

Director:

Santiago Daniel Palma

Codirector/a:

Juan Manuel Llabot, Liliana Pierella

Resumen

La investigación se centra en el diseño y desarrolló un reactor farmacéutico tipo planta piloto haciendo énfasis en su capacidad volumétrica y en el modo de transferir el calor hacia el interior del reactor, para que sea capaz de reproducir a escala laboratorio / piloto estrategias de diseño y control para analizar y realizar formulaciones semisólidas genéricas implementando los principios de calidad por diseño (QbD).

A partir del modelado de dinámica de fluido computacional y transferencia de calor utilizando el método de volumen finito se determinó el rendimiento del mismo y la trayectoria de partículas al ser sometido al proceso de mezclado y agitado con el objetivo de establecer los parámetros y variables óptimas para su funcionamiento.

Además, se estudió la morfología del reactor para que brinde versatilidad volumétrica en su procesado, realizando un prototipo rápido en escala 1:2,5 y sometiéndolo a ensayos de mezcla, homogeneización y pruebas de coloración utilizando diferentes volúmenes.

Como consecuencia de esto, se obtuvo un reactor útil para procesar semisólidos farmacéuticos comprendidos entre volúmenes de escala laboratorio y piloto gracias a su versatilidad volumétrica en un mismo recipiente y también la manera de transferir el calor al interior del mismo.

Palabras clave: Reactor farmacéutico, dinámica de fluido computacional, transferencia de calor, versatilidad volumétrica.

Abstract

The research focuses on the design and development of a pilot plant-type pharmaceutical reactor, emphasizing its volumetric capacity and the way of transferring heat to the interior of the reactor, so that it is capable of reproducing design strategies on a laboratory / pilot scale, control to analyze and make generic semisolid formulations implementing the principles of quality by design (QbD).

From computational fluid dynamics modeling and heat transfer using the finite volume method, its performance and particle trajectory were determined when subjected to the mixing and agitation process with the aim of establishing the optimal parameters and variables for its operation.

In addition, the morphology of the reactor was studied to provide volumetric versatility in its processing, making a rapid prototype on a 1:2.5 scale and subjecting it to mixing, homogenization and color test using different volumes.

As a consequence of this, a useful reactor was obtained to process pharmaceutical semi-solids between laboratory and pilot scale volumes thanks to its volumetric versatility in the same container and also to the way of transferring heat inside it.

Keywords: Pharmaceutical reactor, Computational fluid dynamics, Heat transfer, Volumetric versatility.

Introducción

El desarrollo de un nuevo fármaco puede dividirse en varias fases, que comprende: la investigación básica, investigación pre clínica, investigación clínica, autorización de comercialización y vigilancia pos comercialización (Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P, 2010).

Generalmente, un medicamento empieza sus fases en un laboratorio de I+D, ya sea un laboratorio propio de la industria farmacéutica, o también pueden ser laboratorios independientes (privados o públicos). Estos últimos, se dedican a realizar todas las fases del ciclo de vida de un fármaco, para luego transferir el know how a la industria farmacéutica. Para poder hacerlo, deben traspasar la información, re escalando la producción, ajustando las variables y parámetros, debido a que existe un gran salto productivo desde un laboratorio a una industria farmacéutica. Esto se hace para que no se tan grande el impacto en la transferencia, lo conlleva a pérdidas de tiempo y dinero

Para entrar en el tema del equipamiento, actualmente en el mercado existen varios tipos de reactores que se clasifican según la naturaleza de la fase, el modo de operación, la circulación de la mezcla y el intercambio de calor (Trambouze P., Van Landeghem H. & Wauquier J.P, 1988). Generalmente son reactores con forma cilíndrica, algunos con poca conicidad en el extremo inferior, el cual tienen un doble camisado o enchaquetado en el exterior del recipiente para lograr la recirculación de agua caliente, de esta forma poder transferir el calor hacia el interior del reactor y fundir o no la mezcla, dependiendo de la temperatura a requerir. Como así también, en ciertas ocasiones, se necesita enfriar de forma constante la mezcla una vez calentado, de tal modo, que también se hace recircular agua fría para lograr descender la temperatura de la misma, los que los vuelve menos eficientes que los demás por su demora de intercambio y tienen un mayor costo, ya que resultan bastantes difíciles de limpiar el interior (Rodríguez J.A, 2009).

En otros reactores, para lograr el ascenso de la temperatura se le coloca una resistencia eléctrica o serpentina con forma helicoidal que entra en contacto con la misma. Un aspecto a tener en cuenta en este sistema de intercambio de calor que, si la mezcla se calienta demasiado rápido, puede quemar áreas del lote en contacto con la superficie de calentamiento, lo que aumenta el potencial de material quemado en el lote (Priyambada P., 2017).

Otro de los inconvenientes que tienen los reactores, es que su efectividad, en algunos casos, se ve reflejada en el volumen a procesar, es decir, si el reactor está cargado al 100% de su capacidad, va a funcionar de manera más efectiva, si funciona en menos del 50%, el rendimiento se reduce, debido a que en los procesos de mezcla, la mayoría de los agitadores no llegan al fondo del reactor, lo que provoca que la formulación pueda llegar a mezclarse mal o no se homogenice de una manera correcta sin la ayuda de algún otro equipo. (Mayo J, 2018). Además, suele ocurrir que la superficie de contacto de una paleta agitadora es baja con respecto a la mezcla, sumado a esto que se agita a elevadas rpm, provoca la incorporación de burbujas de aire en la formulación, generando una baja en la estabilidad (Dickey D, 2015).

Desarrollo

Para poder desarrollar un reactor farmacéutico que brinde versatilidad volumétrica, es decir que pueda procesar semisólidos comprendidos entre volúmenes de escala laboratorio y piloto, es necesario investigar cada detalle en profundidad.

Como primer detalle, se estudió si el formato o la morfología del reactor podría estar ligada al desempeño del mismo, y si también podría ser útil para brindar versatilidad volumétrica permitiendo realizar procesos eficientes, sin burbujas de aire y una correcta homogeneización, logrando procesar volúmenes de fluidos de 150 ml (escala laboratorio) a 10000 ml (escala piloto) sin inconvenientes.

Desde un principio se sostuvo que un reactor de fondo cónico, le otorgaría más ventaja que uno con fondo plano, permitiendo una mejor versatilidad volumétrica, ya que, en el fondo, tendría un menor diámetro, y la paleta estaría más cerca de las paredes en el caso de ser un agitador y los movimientos o trayectorias de las fases serían diferentes. Como pensamiento se planteó que, en un reactor con fondo plano, al agitar, la fuerza cinética del movimiento rotacional de la paleta, empujarían a las partículas hacia la pared del reactor y estas rebotarían de vuelta hacia el medio, porque al ser una pared recta, no tendrían el empuje necesario para ascender por ella misma y así sucesivamente. En cambio, en el reactor de fondo cónico, pensaba que la fuerza cinética de la paleta, empujaría la mezcla hacia las paredes, y éstas, al estar cercanas al centro de rotación, subirían por las paredes cónicas de forma diferencial ascendente, para luego caer de vuelta hacia el centro.

Para verificar este principio, se realizaron simulaciones y modelados matemáticos utilizando un complemento del software Solidworks, llamado Flowsimulations que utiliza la dinámica de fluido computacional y el método de volumen finito, lo que permite simular con eficacia flujo de fluidos, transferencias de calor y el comportamiento de las partículas al someterlos a alguna acción.

También, se construyó un prototipo rápido en impresión 3d, escala 1:2,5 (Figura 1), donde se realizaron ensayos de mezcla de dos componentes (crema base y azul de metileno como colorante), con el objetivo de determinar la homogeneización y unificación de ambos estudiando la tonalidad y pigmentación del color, utilizando distintos volúmenes a procesar, siempre manteniendo la proporcionalidad de los componentes, donde se tomaron muestras en distintas zonas del interior del recipiente en un tiempo determinado.



Figura 1 – Prototipado rápido del reactor

Además, para poder comprobar que sistema de transferencia de calor funcionaría de manera más eficiente en el reactor farmacéutico de la planta piloto, se diseñaron tres alternativas distintas (Figura 2), con diferentes principios o modo de transmitir la temperatura hacia el interior del reactor y fueron simuladas utilizando el mismo software y complemento nombrado anteriormente, con el objetivo de analizar el tiempo promedio que tarda en calentarse el fluido interno en cada alternativa al ser sometidos a una temperatura constante de 100°C.

La alternativa 1, consiste en transferir el calor por medio de la re-circulación de agua a 70°C en un recipiente de doble camisa o enchaquetado. La alternativa 2, una resistencia eléctrica externa tipo suncho transferirá el calor a una temperatura constante de 70°C hacia el interior del reactor, y la alternativa 3, una combinación de las dos anteriores, la resistencia eléctrica transmitirá el calor constante a 70°C para calentar el agua contenida en la doble camisa, y de allí, al interior del reactor.

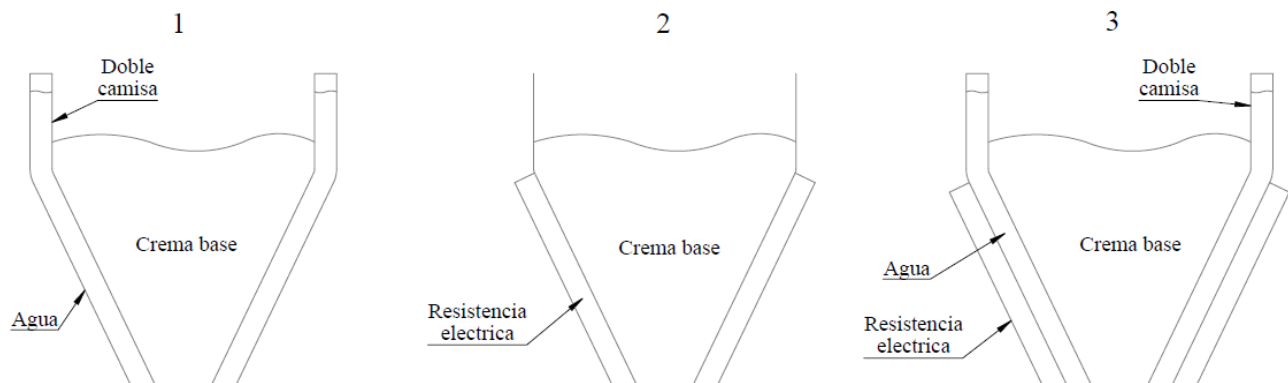


Figura 2 – Alternativas distintas de modos de transferir el calor hacia el interior del reactor

Resultados

El primer lote de resultados pertenece a los ensayos de la mezcla de dos componentes en el prototipo rápido, donde se tomaron muestras de los distintos volúmenes en la superficie de la mezcla y periferia, es decir, la mezcla en la parte superior que está tocando las paredes del reactor y en el fondo de la mezcla, en la parte inferior del reactor y en el centro para comparar las tonalidades y contrastes en ambos casos de volúmenes (Tabla 1). Para su buen funcionamiento, las muestras deberían tener la misma coloración ya que los componentes se prepararon de manera proporcional.





	<i>Lote 1 – 150 ml</i>	<i>Lote 2 – 400 ml</i>
Componentes a mezclar	154 gr de Crema base – 9 mg azul de metileno	412 gr de Crema base – 24,2 mg azul de metileno
Tiempo procesado	10 min	10 min
RPM	1600 rpm	1600 rpm
Muestra 1: Superficie /periferia		
Muestra 2: Fondo /Centro		

Tabla 1 – Comparación de muestras tomadas de diferentes zonas del prototipo rápido

Para comparar las muestras con mayor exactitud, se utilizó el software Fiji-ImageJ, una herramienta útil para el procesamiento de imágenes, que sirvió para determinar las densidades ópticas de cada muestra y corroborar si hay diferencias notorias entre las muestras y lotes de volúmenes procesados.

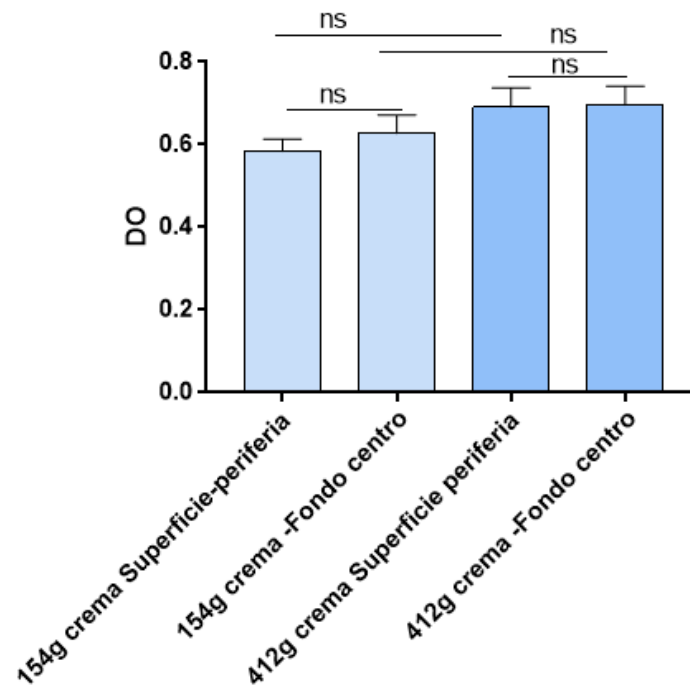
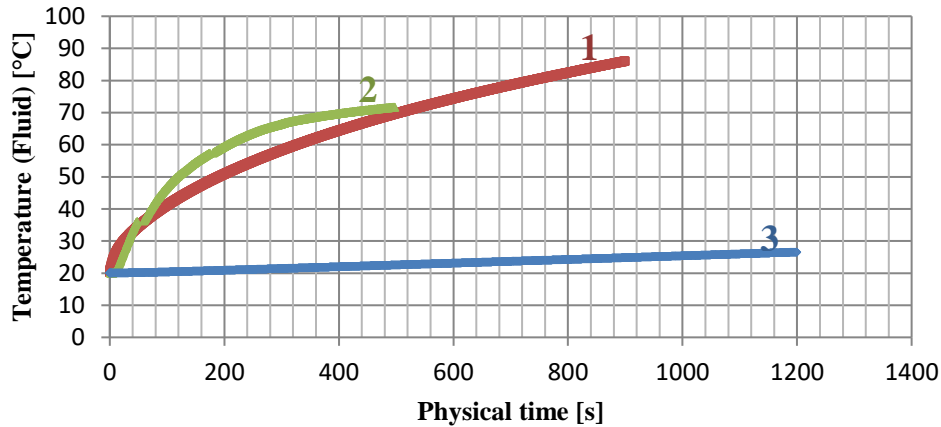


Figura 3 – Comparación de densidad óptica entre muestras y lotes.

En la Figura 3 se pudo observar que no existe una diferencia significativa de densidades ópticas entre las muestras tomadas de diferentes zonas de un mismo lote, ni tampoco una diferencia notoria entre ambos lotes de volúmenes.

Para poder comparar mejor los resultados de transferencia de calor en las distintas alternativas, se utilizó una temperatura promedio de 70°C, la misma que la temperatura transferida y se evaluó en función del tiempo cual era la que menos tardaba en transmitir el calor hacia el interior del reactor (Figura 4).



Alt.1: **507 seg.**

Alt.2: **412 seg.**

Alt.3: -

Figura 4 – Promedios de temperatura obtenidos de las simulaciones por transferencia de calor de las distintas alternativas

Se pudo observar, que la alternativa 2, correspondiente al reactor con resistencia eléctrica externa tipo suncho, transmite el calor hacia el interior del reactor al brindar una temperatura constante de 70°C, lo que hace que el fluido interno, en este caso crema base comercial, tarda 412 seg en alcanzar los 70°C, siendo esta, la opción que más rápido transmitió el calor.

Para determinar que zonas del interior del reactor alcanzaba la temperatura deseada más rápido que las demás, y si el calentamiento podría resultar brusco o quemar el lote que este mas cerca de la resistencia, se realizaron ensayos en vivo en un reactor en escala 1:3 con condiciones similares a las pretendidas, construido en acero inoxidable AISI 304 L, con una resistencia eléctrica tipo suncho de 300w – 220v, configurada electrónicamente para que llegue a los 70°C y se mantenga, y en su interior, crema base comercial.

Se establecieron 3 zonas bien diferenciadas en el interior del reactor (Figura 5) y en cada una de ellas, con el fin de entender la relación tiempo / temperatura, se fueron tomando muestras y midiendo cada 1 min con un termómetro digital para interior y exterior con doble sensor de temperatura y humedad, donde los resultados se pueden apreciar en la Figura 6.

Tiempo en que tardo la resistencia eléctrica en alcanzar los 70°C una vez encendida: 144 seg = 2,4 min.

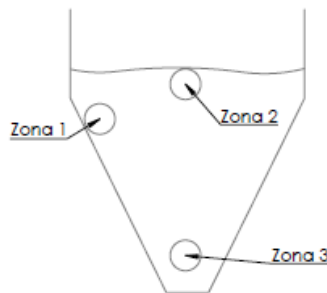


Figura 5– División de zonas para realizar los ensayos en prototipo escala 1:3.

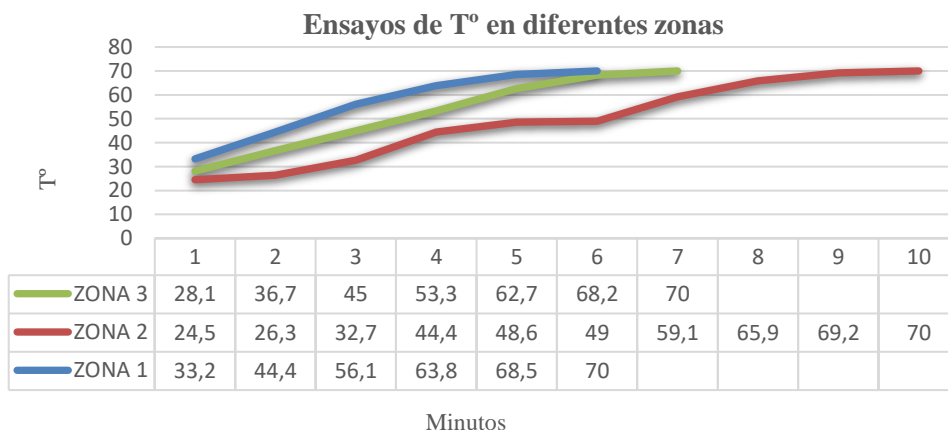


Figura 6 – Resultados de ensayo de transmisión de calor en prototipo 1:3

Como se puede apreciar en la Figura 6, la zona 1 es la que más rápido alcanzó la temperatura de 70°C, en un lapso de 6 min, siguiéndole la zona 3, en un lapso de 7 min, en cambio la zona 2, entre los minutos 5 y 6 la temperatura se estancó, por lo que el calor transmitido por la resistencia eléctrica externa no le llegaba en las máximas condiciones, pasando antes por la zona 1 con riesgo de quemar lo que se encuentra en contacto con la pared del recipiente, es por ello, que se empezó a mezclar haciendo girar la paleta agitadora, lo que provocó que toda la mezcla se junte y se disperse por todo el reactor, es allí entonces que volvió a subir la curva de temperatura, finalizando en 10 min.

Conclusión

Para concluir, se determinó que todas las partículas internas al reactor alcanzan la temperatura, y no solo las que están en contacto con el centro de transferencia de calor.

Al estudiar el movimiento y trayectoria de partículas en un reactor con fondo cónico y un reactor de fondo plano, se estableció que el de fondo cónico, permitiría una mayor versatilidad volumétrica para procesar volúmenes a escala laboratorio (150 ml) como así también a escala piloto (hasta 10000 ml), uniendo estas dos en un solo equipamiento evitando tener que re-escalar la producción y ajustar los parámetros y variables que existen entre las dos escalas. Como contra, cabe destacar que, al tener un fondo cónico, se desaprovecha más el espacio, teniendo que ampliar la geometría del mismo para llegar al volumen deseado.

Gracias a la construcción de un prototipo rápido en escala, se pudo verificar su funcionamiento utilizando distintos lotes de volúmenes, tomando muestras en diferentes zonas del recipiente, y se observó que no existe una diferencia significativa de densidad óptica entre estas. Esto quiere decir, que el proceso de mezclado y homogeneizado fue parejo y similar en los dos lotes, cada uno con un volumen distinto.

Como crítica, vamos a mencionar, que, para estas pruebas, solo se usaron volúmenes de escala laboratorio por motivos económicos y de equipamiento, es decir que solo existía una brecha de 250 ml entre ambos y como estudio futuro, pretendemos ampliar esta brecha y llevarla a la capacidad mínima y máxima del recipiente para verificar si se mantiene proporcional entre la escala laboratorio y piloto, y si existe poca diferencia de densidad óptica entre estas.

En los ensayos de transmisión de calor se determinó que la resistencia eléctrica externa tipo suncho es la que transmite mejor el calor hacia el interior del reactor de una forma más rápida, y que, gracias al accionar de la paleta giratoria, el calor llega hacia el centro del reactor. Queda pendiente, realizar ensayos en vivo con los demás sistemas de transferencias de calor para estudiar el comportamiento.

Para concluir, podemos decir que esta investigación sirvió para optimizar el desarrollo del reactor farmacéutico, brindando una versatilidad volumétrica comprendida entre la escala laboratorio y piloto, ya que la mayoría existentes o son para escala laboratorio, o son para escala piloto habiendo una amplia diferencia en lo que respecta a su construcción, tamaño, parámetros, variables, etc.

Referencias

- Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3rd ed.). Chemical and biotechnological/biological entities. (2012). International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use ich harmonized tripartite guideline development and manufacture of drug substances.
- García Aponte O., Vallejo Díaz B., Mora Huertas C. (2015). La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica. *Estudios Gerenciales* 2015;31:68-78 - DOI: 10.1016/j.estger.2014.09.005
- Trambouze P., Van Landeghem H. & Wauquier J.P. (1988). *Chemical reactors*, Éditions Technip, Paris.
- Rodríguez J.A. (2009). *Introducción a la Termodinámica con algunas Aplicaciones de Ingeniería*.
- Priyambada P. (2017). Instituto BN de Ciencias Farmacéuticas, Sewashram Choraya, Udaipur, India.
- Mayo J. (2018). Mejores practicas para mezclas de bajo volumen en reactores. De Dietrich, process systems. Sitio web.
- Dickey D. (2015). Tackling difficult mixing problem. *Fluids and solids handling*. Mixtech INC. American institute of chemical engineers (AIChE).