



Title: Analysis of granulation systems using idealistic modeling-principle of similarity for scaling up sustainable production lines

Authors: SALGADO-LOYO, Eduardo, CRUZ-GÓMEZ, Marco Antonio, TEUTLI-LEÓN, Margarita
and MEJÍA-PÉREZ, José Alfredo

Editorial label ECORFAN: 607-8695

BCIERMMI Control Number: 2021-01

BCIERMMI Classification (2021): 271021-0001

Pages: 10

RNA: 03-2010-032610115700-14

ECORFAN-México, S.C.

143 – 50 Itzopan Street

La Florida, Ecatepec Municipality

Mexico State, 55120 Zipcode

Phone: +52 1 55 6159 2296

Skype: ecorfan-mexico.s.c.

E-mail: contacto@ecorfan.org

Facebook: ECORFAN-México S. C.

Twitter: @EcorfanC

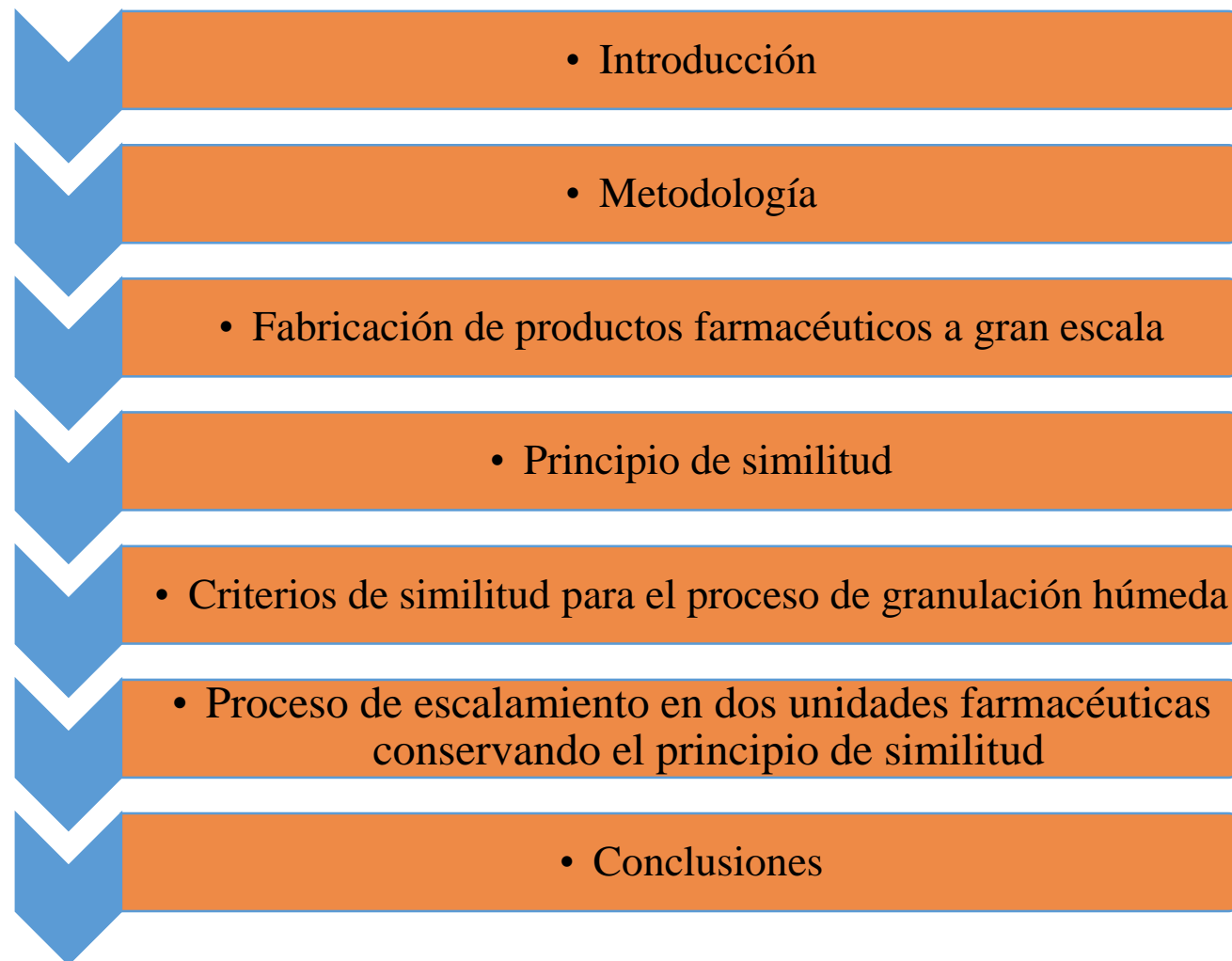
www.ecorfan.org

Holdings

Mexico	Colombia	Guatemala
Bolivia	Cameroon	Democratic
Spain	El Salvador	Republic
Ecuador	Taiwan	of Congo
Peru	Paraguay	Nicaragua



BUAP





Introducción

El Reporte de Estadísticas Sanitarias Mundiales 2020, presentado por la OMS, destaca que la esperanza de vida (entre el año 2000 y 2016) tuvo un incremento del 21 % en países en vías de desarrollo y del 4 % en países de mayor desarrollo, debido al acceso de los servicios de salud universales para la prevención o el tratamiento de enfermedades. *Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2020).*

Actualmente, la forma de dosificación sólida (tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, etc.) es la formulación más explorada y preferida para el uso humano. Sin embargo, la fabricación de formas de dosis oral a gran escala no es razonable si antes no se realizan experimentos a pequeña escala. Por tal motivo, una alternativa para lograr la manufactura de estos medicamentos a gran escala podría ser el método de escalamiento, debido a que el uso de este implica que el proceso a pequeña escala se entienda y controle para obtener rápidamente la optimización y control del proceso a mayor escala. *Faure, A., York, P., & Rowe, R. C. (2001) y Raval, N., Tambe, V., Maheshwari, R., Deb, P. K., & Tekade, R. K. (2018).*

Metodología

Este estudio fue de tipo mixto, ya que se emplearon enfoques cuantitativos y cualitativos a un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos de escalamiento.

Método cuantitativo	Método cualitativo
<ul style="list-style-type: none">• La aplicación del método cuantitativo se utilizó para la recolección de datos referente a la manufactura farmacéutica de manera objetiva, secuencial y probatoria.• Este método fue necesario para explicar y predecir los fenómenos implicados en el desarrollo de productos farmacológicos a gran escala. <i>Hernández, 2010, p.275.</i>	<ul style="list-style-type: none">• El enfoque cualitativo fue requerido para desarrollar preguntas e hipótesis, antes, durante o después de la recolección de datos de los diferentes métodos de fabricación de formas de dosificación sólida fundamentados en la lógica y en el método inductivo. <i>Hernández, 2010, p.275.</i>



BUAP

Fabricación de productos farmacéuticos a gran escala

La fabricación de formas de dosificación sólida funciona por lotes en la industria del fármaco, ya que este modo permite procesar una cantidad determinada de material de entrada a través de varias operaciones unitarias (por ejemplo, filtración, secado, granulación, formación de tabletas, etc.) para obtener productos farmacológicos finales. *Su, Q. et al. (2019).*

En la fase inicial de la granulación húmeda solo se dispone de una cantidad limitada del fármaco. Por tal motivo, se debe seleccionar un equipo de producción pequeño para fabricar lotes reducidos. *Leuenberger, H., & Betz, G. (2007).* Sin embargo, en una fase posterior, el tamaño del lote utilizado para la manufactura a gran escala será hasta 100 veces mayor empleando el método de escalamiento. *Raval, N. et al. (2018).*

El proceso de escalamiento consiste en trasladar los parámetros obtenidos en los experimentos a pequeña escala a un modelo que puede ser de similitud, fenomenológico o empírico. Por lo tanto, el tipo de modelo de escalamiento depende del proceso y de la geometría de los equipos implicados en el proceso. *Anaya, A. & Pedroza, H. (2008).*

Principio de similitud

Similitud geométrica

- Dos sistemas son geoméricamente similares cuando la relación entre las dimensiones lineales de los sistemas (a pequeña escala y ampliado) son constantes.
- Este tipo de similitud (Figura 1) considera que dos cuerpos sólidos están compuestos de tres ejes imaginarios (x, y, z) en el espacio que los intersecan con la finalidad de que todos sus puntos estén en un mismo sistema de coordenadas. *Anaya, A. & Pedroza, H. (2008) y Leuenberger, H., & Betz, G. (2007).*

Similitud cinemática y dinámica

- Dos sistemas de diferentes tamaños son cinemáticamente similares cuando (además de que los sistemas son geoméricamente similares) la relación de velocidades entre los puntos correspondientes en los dos sistemas es igual.
- Dos sistemas de diferentes tamaños son dinámicamente similares cuando (además de que los sistemas son geométrica y cinemáticamente similares) la relación de fuerzas entre los puntos correspondientes en los dos sistemas es semejante. *Leuenberger, H., & Betz, G. (2007).*

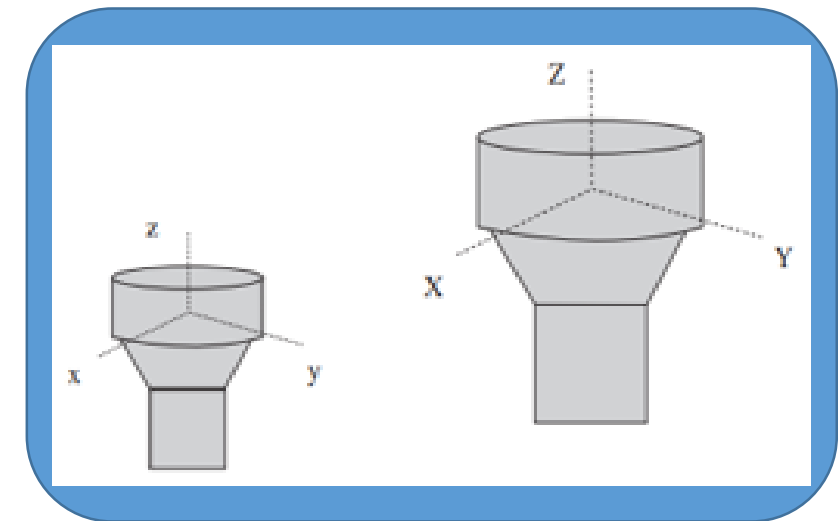


Figura 1. Similitud geométrica entre dos cuerpos sólidos. *Anaya, A. & Pedroza, H. (2008).*



BUAP

Criterios de similitud para el proceso de granulación húmeda

Existen dos métodos generales para lograr criterios de similitud. Por un lado, las ecuaciones que gobiernan el comportamiento del sistema se pueden transformar en formas adimensionales.

Por otro lado, si se desconocen las ecuaciones que rigen el sistema, los criterios de similitud se pueden derivar mediante análisis dimensional con base en el teorema de Buckingham.

Leuenberger, H., & Betz, G. (2007).

Para el proceso de granulación húmeda, los grupos adimensionales deben determinarse con base en un análisis dimensional, ya que el método de escalamiento para este proceso no puede definirse de manera eficiente mediante ecuaciones matemáticas por el control de variables. Por tal motivo, se debe asumir un comportamiento ideal para el proceso de granulación utilizando un mezclador de alta velocidad.

Leuenberger, H., & Betz, G. (2007) y Raval, N. et al. (2018).

Proceso de escalamiento en dos unidades farmacéuticas conservando el principio de similitud



En un estudio por parte de Vercruyssen, J. et al. (2015) fue analizado el proceso de granulación húmeda y secado de una formulación farmacéutica en las unidades ConsiGma 25 “CG25” y ConsiGma 1 “CG1”.

Unidad CG1	Unidad CG25
<ul style="list-style-type: none">• Este sistema consta de un módulo de granulación de doble tornillo de alto corte y un secador de lecho fluidizado de celda única.• Para el primer módulo, se registró el torque en los tornillos y la temperatura de la pared del cilindro en intervalos de 1 segundo, la “jacket temperature” del barril se fijó en 25 °C y la velocidad del tornillo en 900 rpm.• Para el módulo de secado de CG1, el tiempo de secado, tiempo de llenado, velocidad de alimentación del polvo, temperatura del aire de entrada, humedad y velocidad del flujo se establecieron en 820 s, 180 s, 20 kg/h, 45 °C, 10 % y 80 m³/h, respectivamente.	<ul style="list-style-type: none">• Esta unidad consta de tres módulos: el primer módulo posee un aglomerador de doble tornillo co-rotativo de alto corte. Para evaluar el proceso en este módulo, los parámetros de granulación se transfirieron directamente de CG1 a CG25.• Para el segundo módulo se usaron los mismos parámetros de ajuste del proceso utilizado en CG1.• En el tercer módulo cada paquete de gránulos secos se recogió por separado.



BUAP

Para evaluar el proceso de granulación en ambas unidades, se analizaron los valores de torque y temperatura de la pared del cilindro. En el caso de la ejecución de una hora en CG25, la tasa de aumento del torque no fue constante y disminuyó en función del tiempo del proceso al pasar de un aumento de 1.5 Nm durante los primeros 20 minutos de la ejecución a un aumento de 0.5 Nm durante los últimos 30 minutos de la corrida.

Del mismo modo, se detectó una tendencia similar al torque en la temperatura de la pared del cilindro al pasar de 23.6 a 29.5 ° C durante los primeros 30 minutos de la ejecución a un incremento de 29.5 a 30 ° C durante la segunda parte de la corrida.

Después del proceso de granulación, los aglomerados húmedos se transportaron directamente al módulo de secado de cada unidad. Por un lado, estas unidades registraron un temperatura de 35 °C en la descarga de las celdas. Por otro lado, los gránulos procesados durante las corridas de una sola celda de CG25 tuvieron una temperatura (37.8 °C) ligeramente superior en la descarga de la celda.



Conclusiones

La fabricación de medicamentos a gran escala es una necesidad primordial para cubrir las necesidades básicas de la población mundial. Sin embargo, pocas empresas farmacéuticas en el mundo tienen la capacidad infraestructural y tecnológica para la producción de medicamentos a gran escala, debido a que estas compañías son originarias de países donde la demanda médica de la población ha provocado la innovación farmacéutica. Por tal motivo, la población de los países en vías de desarrollo es la más afectada en el abasto de medicamentos seguros y de calidad. Por lo tanto, este estudio propone el análisis y entendimiento del comportamiento de las variables involucradas durante la fabricación de formas de dosis oral con base en el principio de similitud como proceso de escalamiento entre dos unidades con el fin de producir medicamentos a gran escala y con garantía de calidad para cubrir las necesidades sanitarias de la población.



Referencias

- Anaya, A. & Pedroza, H. (2008). Escalamiento, el arte de la ingeniería química: Plantas piloto, el paso entre el huevo y la gallina. *Tecnología, Ciencia, Educación*, 23(1),31-39. ISSN: 0186-6036.
- Faure, A., York, P., & Rowe, R. C. (2001). Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52(3), 269–277. doi:10.1016/s0939-6411(01)00184-9 Hernández, 2010, p.275.
- Leuenberger, H., & Betz, G. (2007). Chapter 15 Granulation process control — production of pharmaceutical granules: The classical batch concept and the problem of scale-up. *Granulation*, 705–733. doi:10.1016/s0167-3785(07)80050-9
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2020). Recuperado de <https://www.who.int>
- Raval, N., Tambe, V., Maheshwari, R., Deb, P. K., & Tekade, R. K. (2018). Scale-Up Studies in Pharmaceutical Products Development. *Dosage Form Design Considerations*, 669–700. doi:10.1016/b978-0-12-814423-7.00019-8
- Su, Q., Ganesh, S., Moreno, M., Bommireddy, Y., Gonzalez, M., Reklaitis, G. V., & Nagy, Z. K. (2019). A perspective on Quality-by-Control (QbC) in pharmaceutical continuous manufacturing. *Computers & Chemical Engineering*. <https://doi:10.1016/j.compchemeng.2019.03.001>
Su, Q. et al. (2019).
- Vercruyse, J., Peeters, E., Fonteyne, M., Cappuyns, P., Delaet, U., Van Assche, I., De Beer, T., Remon, J. & Vervaet, C. (2015). Use of a continuous twin screw granulation and drying system during formulation development and process optimization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 89, 239–247. doi:10.1016/j.ejpb.2014.12.017



ECORFAN®

© ECORFAN-Mexico, S.C.

No part of this document covered by the Federal Copyright Law may be reproduced, transmitted or used in any form or medium, whether graphic, electronic or mechanical, including but not limited to the following: Citations in articles and comments Bibliographical, compilation of radio or electronic journalistic data. For the effects of articles 13, 162,163 fraction I, 164 fraction I, 168, 169,209 fraction III and other relative of the Federal Law of Copyright. Violations: Be forced to prosecute under Mexican copyright law. The use of general descriptive names, registered names, trademarks, in this publication do not imply, uniformly in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protector in laws and regulations of Mexico and therefore free for General use of the international scientific community. BCIERMMI is part of the media of ECORFAN-Mexico, S.C., E: 94-443.F: 008- (www.ecorfan.org/booklets)