



ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
Avanzamos... ¡Es nuestro objetivo!



**DESARROLLO DE ESCALAMIENTO DE EQUIPOS DE TRANSFERENCIA DE MASA
POR SIMILITUD GEOMETRICA PARA ELABORAR PRODUCTOS EN
SOLUCIONES Y SUSPENSIONES EN LA EMPRESA PROCAPS S.A**

JACIEL SOLORZANO MUÑOZ

Director

ERIK GERMAN YANZA HURTADO
MSc. Ciencia y tecnología de Alimentos
Ingeniero Químico



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE INGENIERÍAS Y ARQUITECTURA
DEPARTAMENTO DE AMBIENTAL, CIVIL Y QUÍMICA
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
PAMPLONA
DICIEMBRE 2020**



**DESARROLLO DE ESCALAMIENTO DE EQUIPOS DE TRANSFERENCIA DE
MASA POR SIMILITUD GEOMETRICA PARA ELABORAR PRODUCTOS EN
SOLUCIONES Y SUSPENSIONES EN LA EMPRESA PROCAPS S.A**





ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
Avanzamos... ¡Es nuestro objetivo!



AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por darme la sabiduría necesaria para llegar hasta esta etapa de mi formación como profesional y ser humano, por haberme acompañado y estar junto a mí en este largo camino, por escuchar mis oraciones, y por la valentía, fortaleza y Fe que me ha dado.

A mis padres Jairo Solórzano y Mercedes Muñoz, por su apoyo incondicional y ser el pilar fundamental de mi vida. A mis seres más cercanos y queridos por brindarme su cariño, apoyo y acompañamiento durante mucho tiempo, a mis docentes, A la empresa PROCAPS. S.A por abrir sus puertas y permitirme realizar este proyecto con ellos. y demás personas que fueron parte indispensable para lograr sacar a feliz término este proyecto.

Les agradezco no solo por estar presentes en mi vida, aportando alegría, amor, cariño, comprensión y ayuda, sino por cada consejo, y experiencia vivida.



DESARROLLO DE ESCALAMIENTO DE EQUIPOS DE TRANSFERENCIA DE MASA POR SIMILITUD GEOMETRICA PARA ELABORAR PRODUCTOS EN SOLUCIONES Y SUSPENSIONES EN LA EMPRESA PROCAPS S.A





ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
Avanzamos... ¡Es nuestro objetivo!



DEDICATORIA

Dedico con todo mi corazón este documento que me hará acreedora de mi título profesional a Dios y mi familia, pues su bendición a lo largo de mi vida me ha llevado a caminar íntegramente y a culminar con éxito esta etapa. Todos mis logros se los debo a ustedes; por haberme formado con buenos principios y valores. Por eso, ofrezco este triunfo como una ofrenda de amor y gratitud.



DESARROLLO DE ESCALAMIENTO DE EQUIPOS DE TRANSFERENCIA DE MASA POR SIMILITUD GEOMETRICA PARA ELABORAR PRODUCTOS EN SOLUCIONES Y SUSPENSIONES EN LA EMPRESA PROCAPS S.A





TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	7
2. OBJETIVO.....	9
2.1 OBJETIVO GENERAL	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	10
4. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	11
4.1 CONDICIONES DE OPERACIÓN	12
4.2 PARÁMETROS DE DISEÑO	12
4.3 OPERACIONES UNITARIAS	13
5. METODOLOGÍA	15
6. RESULTADO Y ANÁLISIS	17
6.1 POSIBLES TANQUES REACTORES A ESCALA INDUSTRIAL	18
6.2 PORCENTAJE DE OCUPACIÓN	18
6.3 ESTUDIO EN EQUIPOS PILOTOS	19
6.4 PORCENTAJE DE VARIACIÓN	20
6.5 POSIBLES TANQUES REACTORES A ESCALA PILOTO	20
6.6 CONDICIONES DE OPERACIÓN EN EL TANQUE REACTOR PILOTO	22
6.7 PROCESO DE ESCALADO EN APLICACIÓN IN-HOUSE	23
7. CONCLUSIONES.....	29
8. REFERENCIAS	30





LISTA DE TABLAS

TABLA 1. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO	17
TABLA 2. DATOS DE LOS POSIBLES TANQUES A ESCALA INDUSTRIAL	18
TABLA 3. PORCENTAJE DE OCUPACIÓN DE LOS REACTORES INDUSTRIALES....	19
TABLA 4. DATOS DE LOS POSIBLES TANQUES A ESCALA PILOTO	20
TABLA 5. VOLUMEN DEL LOTE PILOTO	21
TABLA 6. DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO EN BASE AL PORCENTAJE DE OCUPACIÓN	22
TABLA 7. INFORMACIÓN CON LAS NUEVAS CONDICIONES DE OPERACIÓN	23





LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. SIMILARIDAD GEOMÉTRICA	13
FIGURA 2. SEMEJANZA ENTRE LAS DIMENSIONES DE TANQUES	19
FIGURA 3. GRÁFICA DE ANÁLISIS PARA DETERMINAR VELOCIDAD DE AGITACIÓN EN ESCALA PILOTO	22
FIGURA 4. VARIABLES REQUERIDAS EN LA APLICACIÓN IN-HOUSE	23
FIGURA 5. RESULTADOS OBTENIDOS EN LA APLICACIÓN IN-HOUSE	24





RESUMEN

PROCAPS S.A es una organización colombiana dedicada al desarrollo de soluciones farmacéuticas innovadoras, con más de 40 años de consolidación. Dentro de su amplio portafolio de medicamentos, destacan las formas farmacéuticas con cubiertas blandas de gelatina, tales como cápsulas, tabletas, entre otros. Cuenta con plantas industriales con la capacidad suficiente para la fabricación de productos farmacéuticos, según las exigencias del mercado, y con plantas piloto destinadas al desarrollo de nuevas tecnologías basadas en la innovación y la reformulación de tecnologías ya existentes.

El sector encargado de reproducir las condiciones óptimas de operación establecidas en un ensayo piloto hacia la escala industrial es el área de transferencia tecnológica, la cual, mediante procesos de escalado, mejora la calidad de los procesos y transfiere conocimientos, tecnología y métodos de fabricación.

El escalamiento, es el proceso mediante el cual se desarrollan los criterios y las reglas de asignación numérica que determinan las unidades de medida significativas para llevar de un tamaño dado a otro. Escalar un proceso o equipo es convertirlo de su escala de investigación (laboratorio o piloto) a escala industrial. Por ejemplo; en el área de investigación se desarrolla un nuevo producto con valor comercial, usando una planta piloto a ciertas condiciones, definidas y controladas. El ingeniero químico es el profesional capacitado para llevar este nuevo producto al mercado, mediante el escalamiento; analizando las condiciones de operación, los factores de influencia y el comportamiento que presentará una planta a nivel industrial en condiciones similares (o iguales) a las estudiadas; permitiendo realizar estudios de factibilidad, implementar mejoras a un proceso, optimizar la producción de dicho producto o mejorar su calidad.





Para el desarrollo del escalado se puede hacer uso de diferentes tecnologías; en la realización de este proyecto, se hará uso de la aplicación privada IN-HOUSE, la cual es una aplicación diseñada específicamente por la empresa PROCAPS S.A. y concebida para facilitar y optimizar el tiempo requerido en los cálculos de cambios de escala durante los procesos que se realizan en la empresa.

Es un software que tiene en cuenta los términos, conceptos y métodos involucrados en el proceso de escalado; así como, una visión general de las características y las instrucciones que deben seguirse paso a paso para realizar el escalado de procesos farmacéuticos.

Palabras claves

Escalamiento, transferencia tecnológica, operaciones unitarias, plantas piloto, IN-HOUSE.





OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar el escalamiento de equipos de transferencia de masa por similitud geométrica para elaborar productos en soluciones y suspensiones en la empresa PROCAPS S.A.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer los procesos de fabricación que se llevan a cabo dentro de la empresa, para tener una visión clara de los términos, conceptos y métodos involucrados en el proceso de escalado.
- Ejecutar y evaluar estrategias para el cálculo de las condiciones de operación en el proceso de escalado de soluciones y suspensiones en plantas piloto, de tal manera que sean reproducibles y factibles a gran escala.
- Implementar la herramienta tecnológica In-House para el escalado de los procesos fisicoquímicos, involucrados en la preparación de soluciones y suspensiones.
- Reproducir las condiciones óptimas de operación establecidas en un ensayo piloto en la escala industrial, asegurando que el producto se continúe fabricando de acuerdo a como fue diseñado, mejorando y perfeccionando los procesos de producción y manteniendo siempre los estándares de calidad.





PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

Las soluciones y suspensiones son mezclas homogéneas y heterogéneas, definidas como formas farmacéuticas de administración oral; Elaborar medicamentos de este tipo, implica desarrollar estrategias para determinar las condiciones de operación a tener en cuenta durante el proceso de fabricación.

Dichas estrategias, se entienden como la instalación y operación de un equipo a escala industrial, cuyo diseño y condiciones se basan en la experimentación y demostración a una menor escala, en otras palabras; un proceso de escalado. Sin embargo, estas condiciones de operación son una de las dificultades del escalado, pues el comportamiento del proceso no se debe a un sólo factor sino a una serie de factores de ellos.

Con este proyecto y fundamentando el escalado en estrategias como, principios de semejanza o similitud geométrica, se tratará de dar solución a dicha dificultad. Lo que permitirá la simplificación de cálculos en el dimensionamiento de equipos y las condiciones de operación. Así como llevar a cabo prácticas interdisciplinarias que para su desarrollo propiciaran la interactividad, el trabajo en equipo, el manejo y la manipulación de variables, comprensión de procesos y resolución de problemas. Además de facilitar a partir de datos de laboratorio o plantas piloto, relaciones entre sistemas físicos de tamaños diferentes y nuevos procesos o condiciones de operación que servirán de herramienta de decisión para una nueva planta o la optimización de una ya existente, haciendo que el proceso de escalado sea mucho más efectivo





MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

En un principio, el escalamiento se entendía como el simple hecho de hacer más grandes las cosas. A finales del siglo XIX, los químicos alemanes, capaces de producir en el laboratorio muchas sustancias de muy alto valor comercial, no eran capaces de reproducirlos a gran escala con la misma calidad, rendimiento y pureza.

Se dieron cuenta que escalar una reacción química del laboratorio a nivel industrial requería de un conocimiento mayor al de la simple química. Y esto quedó demostrado cuando apareció el método Haber- Bosch, el cual tomaba en cuenta las características tanto físicas como químicas de la reacción, así como también el equipo necesario para realizarla. Es entonces que la ingeniería química prueba que es necesario integrar a la física y a la química para el escalamiento de procesos y que es la única disciplina de la ingeniería capaz de hacerlo.

El propósito de realizar escalamientos de diversos procesos es la optimización de estos, reducir costos y reprocesos en el desarrollo del producto, adaptar los comportamientos obtenidos a escala piloto y asegurar un buen funcionamiento a escala industrial.

Se define como plantas Piloto al proceso que consiste en partes específicas ensambladas que operan como un todo armónico, con el propósito de reproducir, a escala industrial, procesos productivos. En estos procesos intervienen fenómenos simples y complejos, de interés para la ingeniería química. Los cuales permiten el análisis de las interacciones presentes en operaciones tales como la termodinámica, el flujo de fluidos, la transferencia de masa y energía, las reacciones químicas, la biotecnología, el control de procesos, y la posterior operación y aplicación a nivel industrial.

Las plantas piloto no son solo una herramienta para estudiar nuevos procesos con el fin de implementarlos a escala industrial o perfeccionar otros procesos conocidos; sirve, además, para la confrontación de la teoría (modelos) con la práctica y la experimentación en las áreas del conocimiento antes mencionadas.





El escalamiento de equipos es entonces, una pieza fundamental en el desarrollo de nuevas tecnologías, pues al realizar estudios en ella se generan nuevos conocimientos y criterios técnicos que permiten dar pasos hacia la optimización, control, alcance, seguridad, y rentabilidad, de procesos.

Algunos de los parámetros a tener en cuenta durante el proceso de escalado de equipos para elaborar productos en soluciones y suspensiones son:

- **Condiciones de operación:** como, tamaño del lote (kg), viscosidad (cp), densidad (g/ml), velocidad de agitación (rpm), tiempo de mezcla (min), etc.
- **Parámetros de diseño:** donde se tiene en cuenta principios de similaridad geométrica y parámetros como; tipo de tanque, altura del tanque, Diámetro del tanque, diámetro del agitador, capacidades nominales de los tanques, % de ocupación del líquido en el tanque, potencia del tanque, etc. [3]
- **Operaciones unitarias:** extracción, adsorción, evaporación, filtración, destilación, secado, llenado. Etc.
- **Materiales de construcción y Procedimientos operativos.**

Enfocándonos ahora en los parámetros de diseño, más específicamente en los principios de similaridad. Se hace referencia a la relación que existe entre sistemas físicos y el tamaño de estos, los cuales son básicos en el escalamiento de procesos físicos y químicos.

Estos sistemas se caracterizan en general por tres cualidades: tamaño, forma y composición. Las tres variables son independientes; sin embargo, el concepto de “forma” aplicado en estos sistemas no envuelve únicamente a las proporciones geométricas de sus miembros, sino también a cuestiones como: patrones de flujo en fluidos, gradientes de temperatura y perfiles de concentración con respecto al tiempo, etc.

Dentro de los cuatro tipos de similaridad, estrictamente hablando, la similaridad geométrica es necesaria para realizar el escalamiento de cualquier sistema. La similaridad geométrica se define con mayor precisión en términos de correspondencia. Considerando dos cuerpos sólidos, cada uno



provisto de tres ejes imaginarios en el espacio que los interceptan a fin de ser descritos de igual forma en todos los sus puntos en un mismo sistema de coordenadas.

Un punto en el primer cuerpo está dado por las coordenadas x, y, z , mientras que en el segundo cuerpo un punto correspondiente está dado por las coordenadas X, Y, Z . Ambos grupos de coordenadas están relacionados por la ecuación:

$$\frac{X}{x} = \frac{Y}{y} = \frac{Z}{z} = L$$

Donde la relación de escalamiento lineal L es constante.

Estos puntos y todos los demás pares de coordenadas espaciales que están relacionados en términos de L son conocidos como puntos correspondientes. Con esto se define que: Dos cuerpos son geoméricamente similares cuando para todo punto en el primer cuerpo existe un punto en el segundo, ilustrando el concepto de similaridad geométrica de la siguiente manera:

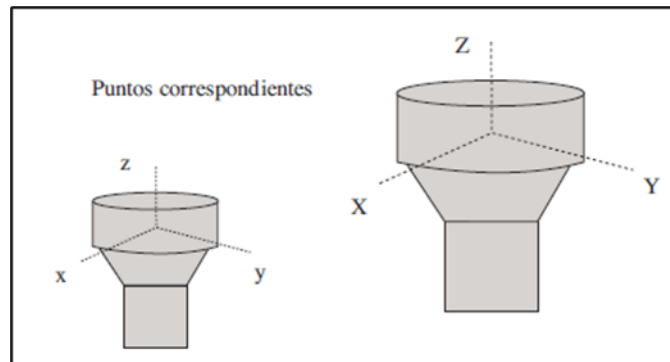


Figura 1. Similaridad geométrica. (Fuente: escalamiento, el arte de la ingeniería química. instituto mexicano de ingenieros químicos a.c. monterrey, méxico)

Esto quiere decir que dos objetos pueden diferir en tamaño teniendo la misma composición química y forma o pueden ser iguales en forma pero tener diferentes tamaños y estar compuestos de materiales diferentes.



En términos más precisos se define que: “El Principio de Semejanza establece que la configuración espacial y temporal de un sistema físico, se determina por relaciones de magnitud dentro del sistema mismo y no depende del tamaño del sistema ni de las unidades de medida en las cuales se miden esas magnitudes”.

Estas relaciones de magnitud pueden ser medidas de dos formas diferentes: especificando las proporciones entre diferentes mediciones en el mismo cuerpo (proporciones intrínsecas o factores de forma) o comparando mediciones correspondientes en cuerpos diferentes (relaciones o factores de escala).

En el primer caso se requieren valores de un cierto número de factores de forma para poder definir la configuración de un objeto y por lo tanto su semejanza con otro, mientras que en el segundo basta un único y constante factor de escala para definir esa semejanza.

Como ejemplo de lo anterior, tenemos que la forma geométrica de un cuerpo se determina por sus proporciones intrínsecas: relación altura/ancho, relación ancho/espesor de la pared, etc. Por ello dos cuerpos serán semejantes geoméricamente, cuando esos factores de forma son iguales entre ambos.

A su vez; cuando se comparan dos cuerpos geoméricamente semejantes, las relaciones entre sus respectivas alturas, anchos y espesores, son constantes y constituyen lo que llamamos factor de escala. Razón por la cual, el principio de semejanza geométrica se define mejor en términos de correspondencia y dicho factor. Sin embargo, cuando las comparaciones son hechas con otras variables como la velocidad, la fuerza o la temperatura, la semejanza se define mejor con relaciones intrínsecas para cada sistema, lo que constituyen los grupos adimensionales, tan conocidos por los ingenieros.





METODOLOGÍA

- **Actividad 1. Conocer los procesos de producción:** A escala piloto e industrial, con el fin de entender el funcionamiento de la empresa.
- **Actividad 2. Revisión bibliográfica del material de estudio:** Se hará una revisión de los documentos con los que cuenta el área de transferencia para el escalado de procesos, en compañía de material complementario como libros y artículos científicos específicos del área farmacéutica. Para conocer el funcionamiento y los principios básicos de los procesos de escalado.
- **Actividad 3. Familiarizarse con la aplicación IN-HOUSE:** Se realizará un estudio detallado de la aplicación IN-HOUSE y se hará uso de la guía de usuario, para tener una visión general de las características de la aplicación y las instrucciones que deben seguirse paso a paso, para realizar el escalado de procesos farmacéuticos.
- **Actividad 4. Seleccionar caso de estudio:** Se escogerá un producto en específico dentro del área de soluciones y suspensiones, y se recolectará toda la información pertinente sobre el mismo. (equipo en el que se realiza, capacidad de lote, tiempo del proceso, calidad del producto, etc.).
- **Actividad 5. Establecer procedimientos de cálculo para la determinación de las condiciones de operación en el escalado de procesos.** Estudiando el comportamiento de plantas industriales ya construidas, en donde la planta piloto es una réplica de ellas y sujetándonos a condiciones de operación previstas.
- **Actividad 6. Estudio en equipos piloto**





- **Etapa 6.1: Aplicar las condiciones de operación:** Ejecutar las condiciones descritas en la actividad 5 en los equipos o plantas piloto.
- **Etapa 6.2: Analizar resultados:** Comparar los estándares de calidad obtenidos y realizar estudios de factibilidad para la producción en masa de un nuevo producto o implementar mejoras al proceso ya existente.
- **Etapa 6.3: Transferir datos:** Pasar los datos obtenidos en la planta piloto a un modelo de similitud, a partir de un análisis con respecto a analogías físicas de tipo geométricas.
- **Actividad 7. Realizar proceso de escalado:** Hacer uso de la aplicación IN-HOSUE. Con la información obtenida en la actividad anterior, se procede a realizar el escalado, escogiendo de la lista desplegable de la interfaz de escalado de soluciones o suspensiones según el caso; Los tanques utilizados en el proceso y digitando todas las variables requeridas en la aplicación, teniendo en cuenta todas las consideraciones de la etapa 6.3.
- **Actividad 8. Visualizar y emplear las nuevas condiciones:** Una vez que los datos han sido cargados en la interfaz, y los resultados han sido arrojados, se procede a reproducir las condiciones óptimas de operación en la escala industrial, asegurando que el producto se continúe fabricando de acuerdo a como fue diseñado.
- **Actividad 9. Elaboración de informe con firmas de autorización.**



RESULTADOS Y ANÁLISIS OBTENIDO

Escalar un proceso de cualquier índole, siempre es algo complicado. Sin embargo; con esfuerzo, dedicación y entrega es posible llegar al objetivo deseado, que es lograr con éxito que un proceso realizado a escala piloto sea reproducido con los mismos resultados a una escala industrial.

Luego de la realización de las actividades 1, 2 y 3 anteriormente mencionadas. Se seleccionó un caso de estudio específico del área de soluciones y suspensiones de la empresa Procaps. **“Diclofenaco + tiamina para la obtención de 600,000 cápsulas a escala industrial”.**

Y se recolecto toda la información pertinente sobre el mismo:

Tabla 1. Información del producto

DICLOFENACO + TIAMINA	
Tipo de medicina	Solución
Dosificación	0.15 gr/cápsula
Densidad el producto	930 gr/L
Viscosidad	195,20 cp

(**Autor:** Jaciel Solorzano. **Fuente:** Escalado de soluciones y suspensiones: producto comercial, industrial, piloto y laboratorio; transferencia tecnológica, kenia carrera ramírez, investigación y desarrollo procaps s.a)

Actividad 5: Establecer procedimientos de cálculo

Para la determinación de las condiciones de operación en el escalado de este proceso, se realizó un estudio de factibilidad de las posibles plantas industriales que servirían para este caso de estudio, teniendo en cuenta la información de la tabla 1.

- **Lote industrial:** 600,000 capsulas
- **Volumen del lote:**

$$\rho = \frac{M}{V}$$

Ecuación (1)

$$V = \frac{M}{\rho}$$

Ecuación (1.1)

$$M = \text{Lote industrial} * \text{Dosificación}$$

Ecuación (2)

$$M = 600,000 \text{ capsulas} * 0.15 \frac{\text{gr}}{\text{capsula}} = 90,000 \text{ gr}$$

Lo que nos dice que necesitaríamos una masa de **90000 gr** de diclofenaco para el lote de 600,000 cápsulas.

Reemplazando el valor de la masa obtenida y la densidad de la solución, en la ecuación 1.1; obtenemos un volumen de lote de: **96.8 L**

▪ **Posibles tanques reactores a escala industrial:**

Teniendo claridad del volumen de lote requerido, y el rango de % de ocupación establecido por la empresa PROCAPS, para que un proceso sea considerado factible de ser escalable; (30 – 80 %) se realizó un estudio de los posibles tanques que servirían para este proceso.

Tabla 2. Datos de los posibles tanques a escala industrial

NOMBRE	CAPACIDAD	DIÁMETRO EQUIPO	DIÁMETRO IMPULSOR	ALTURA	PLANTA
TREA 1	500,0 L	85,0 cm	25,0 cm	107,5 cm	INDUSTRIAL
TREA 10	700,0 L	98,0 cm	26,0 cm	130,5 cm	INDUSTRIAL
TREA 33	350,0 L	90,0 cm	22,0 cm	76,0 cm	INDUSTRIAL
TREA 45	150,0 L	48,0 cm	16,0 cm	82,0 cm	INDUSTRIAL

(Autor: Jaciel Solórzano. Fuente: PROCAPS. S.A)

▪ **Porcentaje de ocupación:**

$$\% \text{ ocupacion} = \frac{\text{Volumen lote}}{\text{Capacidad tanque reactor}} * 100 \quad \text{Ecuación (3)}$$

Tabla 3. Porcentaje de ocupación de los reactores industriales

TANQUE REACTOR	CAPACIDAD (L)	% OCUPACIÓN
TREA 1	500	19.36
TREA 10	700	13.82
TREA 33	350	27.65
TREA 45	150	64.53

(Autor: Jaciel Solórzano)

Obteniendo como resultado; que el tanque reactor: TREA 45, es el indicado para fabricar un lote de 600,000 capsulas de diclofenaco + tiamina, con un porcentaje de ocupación teórico de 64.53%. (Porcentaje que se encuentra dentro de los límites establecidos por la empresa).

Actividad 6. Estudio en equipos piloto

Luego de conocer el equipo donde se realizaría el producto a escala industrial, se inició la búsqueda de un equipo en planta piloto, por medio de un análisis con respecto a analogías físicas de tipo geométricas.

Para ello se tuvo en cuenta el % de variación; El cual dice, que obtenemos una semejanza geométrica cuando todas las dimensiones características del proceso son similares y se cuenta, además, con constantes de proporcionalidad. Es decir, existe una semejanza entre las dimensiones del tanque modelo y el tanque piloto, tal y como se muestra en la figura 2.

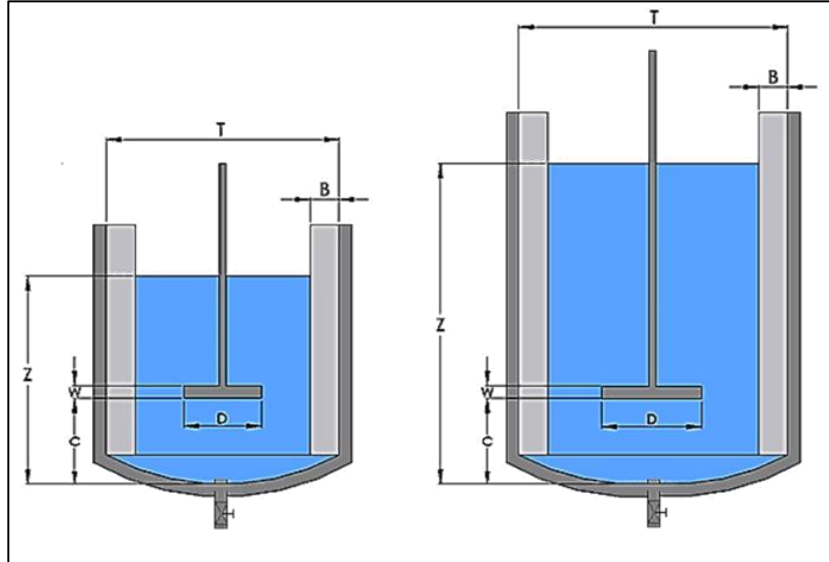


Figura 2. Semejanza entre las dimensiones de tanques. (Fuente: Escalado de soluciones y suspensiones: producto comercial, industrial, piloto y laboratorio; transferencia tecnológica, Kenia Carrera Ramírez, investigación y desarrollo PROCAPS S.A)

$$\frac{D_1}{T_1} = \frac{D_2}{T_2}; \quad \frac{Z_1}{T_1} = \frac{Z_2}{T_2}; \quad \frac{C_1}{T_1} = \frac{C_2}{T_2}; \quad \frac{B_1}{T_1} = \frac{B_2}{T_2} \quad \text{Ecuación (4)}$$

Donde: D, Z, T, C, y B se muestran en la figura 2. Con un valor de 1 para el tanque piloto y un valor de 2 para el tanque industrial.

▪ **Porcentaje de variación:**

$$\text{Variación} = \left| \frac{(D_1/T_1)}{(D_2/T_2)} - 1 \right| * 100 < 5\% \quad \text{Ecuación (5)}$$

Este porcentaje se expresa como la diferencia entre un valor industrial y uno piloto, en términos de hallar un valor en el que ambos coinciden o difieren según el caso. Por condiciones operacionales este porcentaje debe ser menor a 5% para que los tanques reactores sean escalables.

▪ **Posibles tanques reactores a escala piloto:**

Para determinar cuales serian los posibles tanques a escala piloto con los que se podrían trabajar, Se buscaron los 3 tanques pilotos mas parecidos geoméricamente al tanque de escala industrial. Además de tener en cuenta el % de ocupación del volumen de lote industrial y el porcentaje de variación de las plantas piloto, con el tanque reactor a escala industrial (TREA 45)

Tabla 4. Datos de los posibles tanques a escala piloto.

NOMBRE	CAPACIDAD	DIÁMETRO EQUIPO	DIÁMETRO IMPULSOR	ALTURA	PLANTA
TREA 24	10,0 L	26,0 cm	22,0 cm	27,0 cm	PILOTO
TREA 34	16,0 L	25,0 cm	8,0 cm	33,7 cm	PILOTO
TREA 40	20,0 L	29,6 cm	10,0 cm	23,0 cm	PILOTO

(Autor: Jaciel Solórzano. Fuente: PROCAPS S.A)

▪ **Estudio de factibilidad de tanques reactores a escala piloto:**

Tabla 5. Volumen del lote pilote

NOMBRE	VOLUMEN LOTE PILOTO	% VARIACION
TREA 24	6,4 L	153,5
TREA 34	10,3 L	5,88
TREA 40	12,9 L	1,35

(Autor: Jaciel Solórzano)

Donde el volumen del lote piloto se determino igualando el % de ocupación del lote industrial, con el % de ocupación del lote piloto.

$$Volumen_{\text{lote piloto}} = \frac{\% \text{ ocupacion}_{\text{industrial}} * capacidad_{\text{tanque piloto}}}{100} \quad \text{Ecuacion (6)}$$

Obteniendo como resultado que el tanque reactor piloto que mejor se adapta a las condiciones del tanque reactor industrial (TREA 45); es el tanque piloto TREA 40. Con un porcentaje de variación teórico de 1,35%, que se encuentra dentro del limite establecido por la empresa (< 5%).

▪ **Condiciones de operación en el tanque reactor piloto:**

Conociendo el tanque reactor piloto donde se trabajaría, se procedió a determinar las dos condiciones de operación claves en este proceso:

- Velocidad de agitación (rpm)
- Tiempo de mezcla (min)

El estudio consistió, en realizar el proceso de fabricación de la solución diclofenaco + tiamina, con diferentes condiciones de operación y determinar cual de ellas cumplía a mayor totalidad los estándares de calidad establecidos por la empresa.

Algunos de los estudios realizados se presentan a continuación:

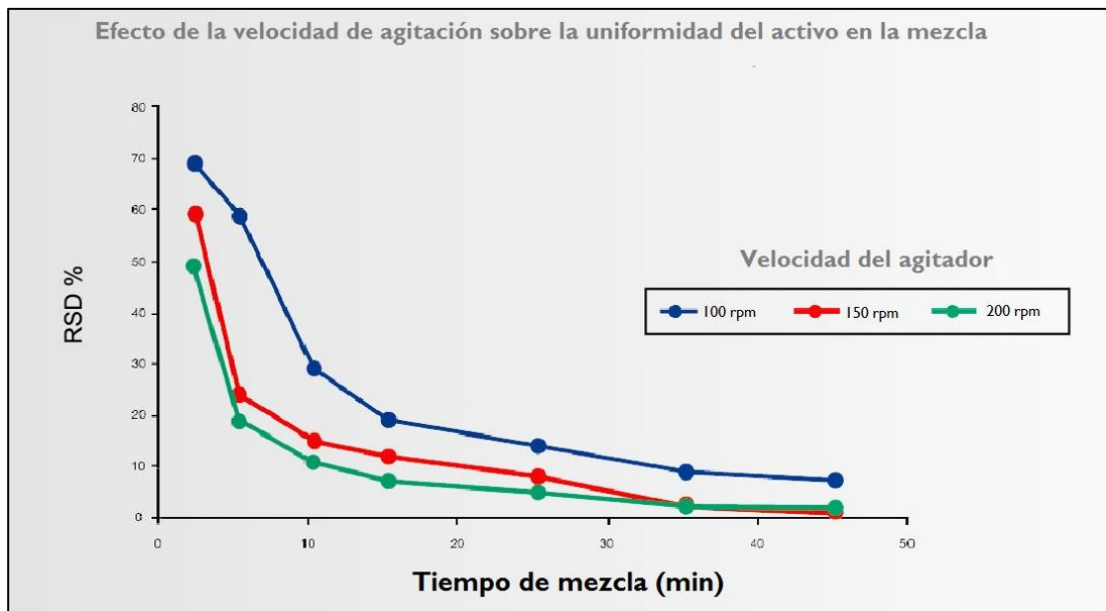


Figura 3. Grafica de análisis para determinar velocidad de agitación en escala piloto.

(**Autor:** Jaciel Solórzano. **Fuente:** los datos se obtuvieron de la planta piloto de la empresa PROCAPS S.A)

Se aplicó una técnica de tanteo con diferentes valores de velocidad de agitación (100 rpm, 150 rpm, y 200 rpm), y tiempos de mezclas iguales; manteniendo el resto de los parámetros constantes: volumen de lote piloto (12,9 L), temperatura (90 °C), pH (1,5), relación soluto/solvente (1:15), y analizando el desarrollo experimental de cada lote producido.

Además; se realizaron estudios de variaciones en el tiempo, fijando la velocidad de agitación y demás parámetros. y se analizó que el tiempo que dura la solución en el reactor afecta de manera análoga el volumen del lote y por ende el % de ocupación.

Tabla 6. Determinación del tiempo de mezclado con base al porcentaje de ocupación.

TIEMPO (min)	% OCUPACION	RANGO LIMITE (30-80%)
120	215,1	NO
60	161,3	NO
45	69,9	SI
40	64,5	SI

(**Autor:** Jaciel Solórzano)

Obteniendo como resultados, que las condiciones óptimas en el rango estudiado son una velocidad de agitación de 100 rpm, con un tiempo de mezcla entre los 40 y 45 min, y un rendimiento del 96% por cada kg de solución (diclofenaco + tiamina).

Actividad 7: Proceso de escalado haciendo uso de la aplicación IN-HOSUE.

Con la información obtenida de las condiciones de operación óptimas en el tanque reactor piloto, se realizó el escalado, escogiendo de la lista desplegable de la interfaz de escalado de soluciones, los tanques utilizados en el proceso y digitando todas las variables requeridas en la aplicación.

SOLUCIONES		18/12/20
1. Selección de Tanques		
Piloto	<input type="text" value="TREA 40"/>	
Industrial	<input type="text" value="TREA 45"/>	
2. Escala Piloto		
Tamaño del lote	<input type="text" value="11,90 kg"/>	
Dosificación	<input type="text" value="150 mg/cápsula"/>	
Viscosidad	<input type="text" value="195.20"/>	
Densidad	<input type="text" value="0,93 g/mL"/>	
Velocidad de agitación	<input type="text" value="100,0 rpm"/>	
Tiempo de mezcla	<input type="text" value="40,0 min"/>	
<input type="button" value="Resultados"/>	<input type="button" value="Salir"/>	

Figura 4. Variables requeridas en la aplicación IN-HOUSE. (Fuente: software de escalado, http://portal.procaps.com.co:8080/INHOUSE/seg_Login/)

Donde el tamaño del lote piloto se determino por medio de la ecuación (1), remplazando el valor de la densidad del producto (930 gr/L) y el volumen del lote piloto (12,9 L).

Obteniendo como resultado:

SEMEJANZA GEOMÉTRICA
Relación adimensional del diámetro del agitador con el diámetro del equipo:

Escala piloto
D/T = 0,34

Escala industrial:
D/T = 0,33

Porcentaje de variación = 1,35%

LOS TANQUES SON ESCALABLES

CÁLCULO ESCALA INDUSTRIAL
Porcentaje de ocupación = 64,0%
Tamaño lote industrial = 89,25 kg
Número de CBG teóricas = 595.000

CONDICIONES DE OPERACIÓN ESCALA INDUSTRIAL

Parámetro	n = 1	n = 2/3
Velocidad agitador central	51 rpm	64 rpm
Tiempo de mezcla	78 min	63 min
Tiempo Adimensional de Mezcla	3.978	4.032

TANQUE TEÓRICO ESCALABLE
Diámetro del agitador = 19,6 cm
Diámetro del tanque = 57,9 cm
Altura del tanque = 45,0 cm

Figura 5. Resultados obtenidos en la aplicación IN-HOUSE. (Fuente: software de escalado, http://portal.procaps.com.co:8080/INHOUSE/seg_Login/)

Lo que nos dice que los dos factores a tener en cuenta para que un proceso sea escalable y reproducible a gran escala, se encuentran dentro de los límites establecidos. Con un porcentaje de variación real de 1,35% y un porcentaje de ocupación real de 64,0% para los rangos de (< 5%) y (30-80%) respectivamente.

En el caso del cálculo de la escala industrial, se obtiene un porcentaje de rendimiento del 99,16%. Con una producción real a escala industrial de 595,000 capsulas de diclofenaco + tiamina y un tamaño de lote industrial real de 89,25 Kg, que garantiza que se mantiene el porcentaje de ocupación en ambos equipos.

Además; la aplicación IN-HOUSE, arroja dos posibles condiciones de operación para la velocidad de agitación y tiempo de mezcla, en el proceso de fabricación real del producto en el tanque reactor TREA 45.

El área de transferencia tecnológica de la empresa PROCAPS, en conjunto con el sector de investigación y desarrollo de la misma, solicito un informe detallado de los resultados obtenidos en el proceso de escalado y luego de un comité a puerta cerrada, se estableció que, entre las dos condiciones posibles, la segunda era la mejor alternativa.

- **Velocidad de agitación (rpm): 64**
- **Tiempo de mezcla (min): 63**

Actividad 8. Emplear las nuevas condiciones:

Una vez que los datos fueron arrojados y socializados por el comité de trabajo, se procede a reproducir las condiciones óptimas de operación en el tanque reactor TREA 45; con las siguientes especificaciones:

Tabla 7. Información con las nuevas condiciones de operación.

Tipo de medicina	Solución
Dosificación	0.15 gr/cápsula
Densidad el producto	930 gr/L
Viscosidad	195,20 cp
Tamaño de lote	89,25 kg
Temperatura	90 °C



pH	1,5
relación soluto/solvente	1:15
Velocidad de agitación	64 rpm
Tiempo de mezcla	63 min

(Autor: Jaciel Solórzano)

Obteniendo como resultado capsulas de muy buena calidad, y con todos los protocolos y estándares de seguridad, de acuerdo a la Autoridad Sanitaria Nacional, establecida como un sistema de regulación de productos farmacéuticos para certificar calidad, seguridad, eficacia, tolerancia, pureza y estabilidad, mediante el registro, autorización, vigilancia, control e inspección de los productos y establecimientos.

Donde las capsulas de diclofenaco + tiamina, cumplieron con todos los criterios de calidad, basados en especificaciones establecidas por la empresa para cumplir con los requerimientos del cliente. Comprendiendo: control de proceso, eficacia del producto, facilidad de administración y absorción del principio activo, buena estabilidad física, química y microbiológica, uniformidad en la dosificación, naturaleza del principio activo, características organolépticas, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, excipientes (estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes autorizados por autoridades competentes); además de diversas pruebas como: composición química, viscosidad, densidad, resuspensibilidad, y pH.

Asegurándonos que todas guardaran correspondencia con la formulación desarrollada y aprobada en la escala piloto y cumpliendo estrictamente con los parámetros de calidad, a través de pruebas específicas, y de acuerdo al informe técnico No. 32 de buenas prácticas de manufactura (BPM) de la OMS y a la guía ICH Q11 que corresponde al desarrollo y fabricación de sustancias farmacológicas en lotes piloto y lotes semi-industriales, complementada con normas de seguridad, normas ambientales y normas de control de laboratorio ICH Q10, 2008.





ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
Avanzamos... ¡Es nuestro objetivo!



Anexando informe con firmas de autorización por parte del comité de transferencia tecnológica e investigación y desarrollo de la empresa PROCAPS.S. A, para seguir realizando el producto con las condiciones de operación establecidas mediante escalado por similitud geométrica en el tanque reactor piloto TREA 40 / TREA 45. Y con información relacionada al área de fabricación, nombres y firmas de los responsables de la preparación, revisión y aprobación, con las respectivas fechas e instrucciones de cada etapa del proceso. Empezando con el tamaño del lote estándar, hasta fórmula, materiales, precauciones en el manejo de las materias primas, detalles de cada etapa de fabricación, los equipos requeridos, ambiente adecuado, definición de los puntos críticos y condiciones de operación del proceso para control de calidad.



DESARROLLO DE ESCALAMIENTO DE EQUIPOS DE TRANSFERENCIA DE MASA POR SIMILITUD GEOMETRICA PARA ELABORAR PRODUCTOS EN SOLUCIONES Y SUSPENSIONES EN LA EMPRESA PROCAPS S.A





CONCLUSIONES

A través del documento se muestra la importancia que tiene en la ingeniería química el escalamiento de equipos, para la generación de nuevas tecnologías que permitan cumplir con las necesidades de producción y consumo de bienes, así como para hacerle frente a los retos, cada vez más complejos, que van surgiendo con el desarrollo humano.

La realización de un adecuado uso de las reglas de similaridad geométrica, sumado al análisis de porcentajes de varianza y ocupación, y la aplicación IN-HOUSE, permiten la simplificación de cálculos y una mayor efectividad en el dimensionamiento y diseño de equipos a partir de datos de laboratorio o plantas piloto.

Las plantas piloto son un elemento muy importante, tanto en la formación de ingenieros como en el escalamiento de equipos o procesos, pues son fuente de información y generación de conocimiento, además de que permiten la realización de diversos tipos de análisis.





REFERENCIAS

ACADEMIA DE CIENCIAS DE CUBA, "Análisis de las Técnicas de Escalado y su efecto en la introducción de Resultados Científicos", documento al Pleno del Consejo Científico Superior de la ACC, Editorial Academia, La Habana, 1991.

Johnstone, R.E., Thring, M. W., "Pilot Plants, Models and Scale - up Methods in Chemical Engineering", Mc. Graw -Hill Book Co., New York, 1957.

ESCALAMIENTO, EL ARTE DE LA INGENIERÍA QUÍMICA: PLANTAS PILOTO, EL PASO ENTRE EL HUEVO Y LA GALLINA. TECNOLOGÍA, CIENCIA, EDUCACIÓN, VOL. 23, NÚM. 1, ENERO-JUNIO, 2008, INSTITUTO MEXICANO DE INGENIEROS QUÍMICOS A.C. MONTERREY, MÉXICO.

Pavón, J.A., Flores, J., "Requerimientos en la recolección y tratamiento de los datos en los estudios de escalado", Memorias 2do. Taller Internacional de Escalado, Escalado'93, Centro de Química Farmacéutica, La Habana, Abril de 1993.

Sáenz T., Gálvez, L.O., "Características de las Tecnologías y factores a considerar para su Comercialización", Memorias 2do. Taller Internacional de Escalado, Escalado'93, La Habana, Abril de 1993.

Viñas, S., Concepción, E., Montero, R., Es la Ingeniería la solución a los problemas del Escalado en la industria Farmacéutica y la Biotecnología? Memorias 2do. Taller Internacional de Escalado, Escalado'93, CQF., La Habana, Abril 1993.

Viera, R., López, S., Levy, M.N., "Modelación Matemática para Ingenieros Químicos", Editorial Pueblo y Educación, La Habana, 1988.

Viera, R., Soler, S., "Diseño y análisis de Reactores Químicos", Tomo I, Editorial ENPES, La Habana, 1991.

Díaz, M., "El uso de las plantas Piloto", Memorias 2do. Taller Internacional sobre Escalado, Escalado'93), Centro de Química Farmacéutica, La Habana, Abril de 1993.

Baasel, W. D. 1990. PRELIMINARY CHEMICAL ENGINEERING PLANT DESIGN. Van Nostrand Reinhold, 2a Ed. Pp. 32-37. Nueva York, NY, EEUU.

Bisio-Atilio. 1976. SCALE UP IN CHEMICAL PROCESS INDUSTRIES. Course Notes. The Center for Professional Advancement. P.O. Box H. East





ACREDITACIÓN INSTITUCIONAL
Avanzamos... ¡Es nuestro objetivo!



Brunswick, New Jersey. EEUU. Thring, M.W., Johnstone, R.E. 1957. Pilot Plants, Models, and Scale up Methods in Chemical Engineering. McGraw Hill. Pp. 25-210. Nueva York, NY, EEUU.

GUÍA DE USUARIO, SOFTWARE DE ESCALADO: INHOUSE. TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA; 01 VERSIÓN, 27 P. Fecha de impresión: 2019 – 11 – 26.

ESCALADO DE SOLUCIONES Y SUSPENSIONES: PRODUCTO COMERCIAL, INDUSTRIAL, PILOTO Y LABORATORIO; transferencia tecnológica, Kenia Carrera Ramírez, investigación y desarrollo procaps s.a; 08/08/2016

[HTTPS://WWW.PROCAPSLABORATORIOS.COM/PRENSA/NOTICIAS-Y-COMUNICADOS/PROCAPS-LANZA-APP VADEMECUM-PARA-PROFESIONAL-SALUD.](https://www.procapslaboratorios.com/prensa/noticias-y-comunicados/procaps-lanza-app-vademecum-para-profesional-salud)

ESCALAMIENTO DE PROCESOS QUÍMICOS Y BIOQUÍMICOS BASADO EN UN MODELO DE SIMILARIDAD, RECIBIDO DIC. 03, 2010; ACEPTADO ENE. 24, 2011; VERSIÓN FINAL RECIBIDA MAR. 27, 2011



DESARROLLO DE ESCALAMIENTO DE EQUIPOS DE TRANSFERENCIA DE MASA POR SIMILITUD GEOMETRICA PARA ELABORAR PRODUCTOS EN SOLUCIONES Y SUSPENSIONES EN LA EMPRESA PROCAPS S.A

