

La Planta Piloto y el Escalado de Procesos de Obtención de Principios Activos para Medicamentos por Síntesis Química

Oswaldo PINO-GARCÍA, Ulises J. JÁUREGUI-HAZA* e Igor QUIÑONES-GARCÍA

*Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y 21, Atabey, Playa,
Apartado Postal 16042, La Habana 11600, Cuba.*

RESUMEN. En este trabajo se exponen las características y funciones de la planta piloto, así como las operaciones unitarias de la ingeniería química con mayor frecuencia de empleo en el escalado de los procesos de obtención de principios activos para medicamentos por síntesis química. Se caracterizan las unidades de reacción multipropósito que constituyen los equipos fundamentales de la planta. Se relacionan diferentes parámetros y ecuaciones para el escalado de las operaciones de mezclado y se analizan las dificultades para mantener la similitud geométrica cuando se emplean equipos tecnológicos de fabricación normalizada. Se enfatiza la necesidad de seleccionar las escalas de trabajo de los reactores sobre la base de un análisis económico detallado. Con ejemplos prácticos se discute cómo las características operacionales de los equipos y la falta de flexibilidad de la planta condicionan el escalado de procesos y productos diversos. Se analizan determinados aspectos relacionados con el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, aseguramiento analítico y seguridad industrial.

SUMMARY. "The pilot plant and process scale-up in drug chemical synthesis". This paper exposes the characterization and importance of the pilot plant, as well as the main chemical engineering unit operations involved with the obtainment of drugs by chemical synthesis. It has been distinguished the multipurpose reaction units as the principal plant equipment. Several parameters and equations for the scale-up of mixing operations are related. The working reactor scales were selected as a result of a detailed economic analysis. On the basis of practical examples it is discussed how the operational features of the equipment and the lack of flexibility of the plant determine the scale-up methodology for different process and products. Some inquires related to good manufacturing practices fulfilling, analytical assurance and industrial safety are presented.

INTRODUCCION

La aplicación de los métodos de escalado desarrollados por la ingeniería química en la industria farmoquímica reviste cada día mayor importancia, teniendo en cuenta la complejidad de los procesos tecnológicos de obtención de principios ac-

PALABRAS CLAVE: Planta piloto, Escalado, Principios activos, Síntesis química.

KEY WORDS: Pilot plant, Scale-up, Drug, Chemical synthesis

* Autor a quien dirigir la correspondencia.

tivos para medicamentos por vía sintética, biotecnológica o extractiva a partir de productos naturales ¹.

En este sentido, el nivel de desarrollo actual se caracteriza por la aplicación cada vez más frecuente de las técnicas cibernéticas en el proceso de investigación-desarrollo de los nuevos procesos, que presupone una interrelación adecuada entre la modelación matemática y la experimentación en instalaciones de tipo piloto².

Esta situación condiciona la necesidad de contar con una planta piloto de diseño adecuado, que posea un carácter multipropósito y la flexibilidad requerida para acometer el estudio de procesos diversos ^{3,4}.

En este trabajo se realiza un análisis de las particularidades de la planta piloto, así como de la selección y evaluación técnico-económica de las diferentes escalas requeridas para ejecutar las operaciones de mezclado asociadas a los procesos de obtención de principios activos para medicamentos por síntesis química.

FUNCIONES Y CARACTERÍSTICAS DE LA PLANTA PILOTO

La planta piloto no se justifica en términos de retorno directo de inversión ⁴. Sin embargo, dicha instalación es muy importante para estudiar nuevos procesos con el fin de implementarlos a escala industrial ⁵ o perfeccionar otros procesos conocidos, cuando es necesario evitar errores costosos a gran escala. Los errores deben evitarse cuando se realiza la obtención de productos de alto valor unitario, se trabaja con procedimientos riesgosos desde el punto de vista de la seguridad industrial o cuando en el marco del proceso se manipulan sustancias potencialmente peligrosas para el medio ambiente.

La planta piloto permite obtener la información experimental necesaria para precisar los balances materiales y de energía, definir el proceso en detalle, precisar las características de las materias primas, intermediarios y productos, determinar los rendimientos, establecer el sistema de aseguramiento de la calidad del proceso, definir los equipos requeridos, delimitar los aspectos de seguridad. En fin, establecer los aspectos que constituyen el *know-how* del proceso tecnológico.

La segunda función importante de la planta piloto consiste en que permite la obtención de determinadas cantidades del producto de interés para su empleo en ensayos farmacológicos, toxicológicos o de formulación galénica, todo lo cual tiene gran importancia en la primera etapa de comercialización de los productos ⁵.

Entre los atributos principales de la planta piloto se pueden mencionar los siguientes:

El carácter multipropósito y la flexibilidad para estudiar procesos diversos. Estas características condicionan la necesidad de emplear equipos resistentes a la corrosión ácida o básica. Por esa razón la planta debe disponer de equipos elaborados a partir de diferentes materiales constructivos. Para los reactores y secaderos generalmente se utiliza el acero inoxidable (principalmente el AISI 316) o el acero vitrificado, aunque en ocasiones se emplean otros materiales como el Hastelloy, PTFE o el caucho ^{3,4}. Es práctica común emplear filtros y centrifugas que posean las partes en contacto con los fluidos elaboradas en AISI 316 u otros materiales que resisten el ataque de los ácidos (ebonita, polipropileno, PTFE, halar y otros). La planta debe disponer de diferentes servicios tecnológicos como vapor, aire comprimido para proceso e instrumentación, vacío, nitrógeno, agua (fría, caliente, desmineralizada y de proceso), salmuera, aceite térmico y energía eléctrica.

El diseño de la planta debe permitir una operación simple y minimizar las acumulaciones muertas de materiales en las líneas de proceso. Es importante independizar en lo posible los aparatos o grupos de aparatos a fin de minimizar las contaminaciones cruzadas. La conexión entre ellos se puede realizar mediante uniones flexibles con ayuda de mangueras sanitarias, todo lo cual posibilita el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio y producción, muy necesarias en la industria farmoquímica. Debe, por otra parte, disponer de otros equipos para operaciones complementarias como colectores móviles, tanques para disolventes y disoluciones, agitadores móviles y carretillas.

Los equipos de la instalación deben ser en lo posible normalizados y similares a los industriales. Las diferencias entre las relaciones de las dimensiones lineales características deben ser inferiores al 20% ⁶. La planta debe poseer espacio de reserva para nuevos equipos.

Los laboratorios de la planta deben permitir la ejecución de los estudios de investigación-desarrollo a pequeña escala y garantizar el aseguramiento de la calidad de los procesos. Es importante disponer de equipos para determinar propiedades fisicoquímicas de importancia como la viscosidad, densidad, calores de reacción, tamaño de partículas, tensión superficial, humedad, punto de fusión e índice de refracción. Los laboratorios deben disponer de equipos de propósito general como microcomputadora, cristalería, rotoevaporador, estufa, centrífuga, termostato, balanza, agitadores, entre otros.

Los equipos fundamentales de la planta son las unidades de reacción multipropósito. Estas unidades operan de manera discontinua y están constituidas por 7:

Reactor del tipo tanque agitado normalizado ⁸. con diferentes tubuladuras para carga de sólidos-mirilla, salida de vapores, toma de muestras, carga de líquidos, descarga mediante válvula de fondo con visor, entrada de gases mediante distribuidor desmontable y mirilla-luz. La camisa puede ser simple con toberas o de media caña exterior. Esta última permite lograr altos coeficientes de transferencia de calor en operaciones con fluidos condensados como el aceite térmico, agua o salmuera ⁹. Los fluidos térmicos se alimentan a la camisa por medio de un manifold. El equipo debe disponer de una capa de aislamiento térmico externo para minimizar las pérdidas de calor hacia el medio ambiente. Los reactores operan por lo general en un rango de presiones de -1 a 6 bar y un rango de temperaturas de -25 a 200 °C. Estos parámetros deben indicarse de manera local con los instrumentos adecuados. El sistema de agitación debe poseer un sello mecánico estanco y permitir la posibilidad de emplear diferentes agitadores (impeller, áncora, turbina de tres álabes de ángulo ajustable, u otros diseños normalizados) y diferentes tipos de deflectores (dedos, beavertail-espada ó vaina termométrica) ⁸. En general, la combinación agitador tipo "impeller"-deflector tipo "dedos" permite cubrir satisfactoriamente el 90% de las aplicaciones de mezclado ⁸. El equipo motriz debe ser de velocidad variable, siendo este un factor de flexibilidad muy importante. En la actualidad el variador de frecuencia con indicación local del parámetro constituye una opción económica más atractiva en comparación con los variadores mecánicos tradicionales. El soporte del equipo se realiza mediante cartelas o patas en dependencia de su ubicación en la planta. Determinados autores ⁴ proponen la instalación en la planta piloto de reactores con volúmenes nominales iguales a 40, 80, 120 y varias capacidades entre 300 y 600 litros, considerando como satisfacto-

rio un volumen máximo de 600 L. Es significativo que la gama de reactores pequeños normalizados de determinados fabricantes abarca precisamente el rango de 63 a 630 L ⁸.

Sistema de reflujo-distilación compuesto por:

Columna de vapores desmontable, rellenable con diferentes empaques en dependencia de la aplicación (Rashing, Pall, etc).

Cabezal de reflujo-distilación manual que permita seleccionar la variante de reflujo total o destilación con indicación local de la temperatura.

Condensador de vapores, preferentemente del tipo haz tubular, con circulación del fluido refrigerante por el espacio intertubular. La ubicación de los tabiques en el espacio intertubular incrementa el valor de los coeficientes de transferencia de calor. El posicionamiento horizontal del equipo con una inclinación de 5° permite lograr una elevada eficiencia en la condensación. La alimentación de los fluidos refrigerantes se debe realizar a través de un manifold que permita su conmutación según la aplicación (agua de torre, fría o salmuera). Se debe indicar localmente la temperatura del condensado a la salida del equipo. Este aparato tiene una serie de ventajas con respecto a otros intercambiadores como mayores valores del coeficiente global de transferencia de calor, menores caídas de presión, economía de altura en el local, fácil recambio de tubos y limpieza.

Separador de fases desmontable, para ser empleado en destilaciones azeotrópicas y reacciones de esterificación, con las conexiones requeridas para enviar la fase ligera o pesada hacia el reactor en dependencia de la aplicación específica ¹².

Dosificador graduado con válvulas para tomas de vacío, venteo y descarga. De modo general, el dosificador se dimensiona con un volumen aproximadamente igual a la mitad del volumen del reactor para unidades pequeñas ¹². No son comunes los dosificadores normalizados en vidrio con capacidades superiores a los 200 litros ¹³, por lo que para reactores mayores de 400 litros pueden instalarse dos dosificadores a fin de garantizar las operaciones de carga y dosificación.

Dos colectores graduados para el destilado con válvulas para tomas de vacío, venteo y descarga de volumen similar al dosificador. Para equipos mayores de 400 litros puede instalarse uno o dos colectores con un volumen total aproximadamente igual al del reactor.

Conexiones mediante tuberías y válvulas entre los diferentes elementos del sistema. Es muy importante la instalación de válvulas de seguridad y discos de ruptura.

Estructura soporte del sistema, juntas, bridas y tornillería.

Condensador de seguridad del tipo serpentín en la línea de vacío-venteo.

En las unidades de reacción se realizan diferentes operaciones de mezclado ^{1,3,4}: Reacciones químicas homogéneas ó heterogéneas (líquido-sólido, líquido-gas y líquido-sólido-gas), las cuales constituyen las operaciones más importantes; homogenización de fluidos y suspensiones; procesos de transferencia de calor como calentamiento, enfriamiento, evaporación y condensación; procesos de transferencia de masa como la destilación simple, la extracción líquido-líquido, la cristalización y recristalización discontinua por evaporación, enfriamiento o por cambio de solvente.

En otros equipos de la planta se realizan diversas operaciones como la concentración de fluidos viscosos y soluciones de sustancias termosensibles (evapora-

dores agitados de capa fina); el trasiego de fluidos por vacío-presión o mediante bombas de diferentes tipos (centrífugas, membrana, pistón, dosificadoras); las separaciones de fases heterogéneas por sedimentación (centrífugas decantadoras) o filtración (filtros Nutsche, Sparkler, prensa, secador agitado, centrífugas de cesto vertical); la separación de mezclas homogéneas de compuestos por técnicas de adsorción (cromatografía líquida preparativa); el secado en condiciones estáticas o dinámicas (secaderos de bandejas al vacío o a presión atmosférica; secaderos rotatorios al vacío: cónicos, bicónicos o paddle; lechos fluidizados; secaderos "flash"; liofilizadores; o por atomización); la molienda, la clasificación y el mezclado de productos sólidos. A escala piloto se debe considerar la recuperación de los disolventes y el tratamiento de los residuales gaseosos, líquidos y sólidos. Para estos fines pueden ser utilizados los propios equipos de la planta o contratar el servicio de instalaciones existentes. Una buena solución puede ser ubicar la planta en el territorio de un complejo industrial productivo que cuente con instalaciones dedicadas para esos fines. La planta puede, de otra forma, disponer de sus propias instalaciones auxiliares.

ESCALADO DE LAS OPERACIONES DE MEZCLADO

Las operaciones de mezclado poseen una gran importancia en la industria de síntesis químico-farmacéutica como resultado de su alta frecuencia de aplicación. Es interesante analizar qué escalas resultan necesarias y suficientes para su instalación en la planta piloto a fin de poder transformar los procedimientos de laboratorio en procesos tecnológicos de la industria. Aunque en la actualidad se aplican técnicas avanzadas de análisis sistémico en el escalado y la optimización de diferentes tipos de operaciones de mezclado ¹⁴, estos procedimientos presuponen el empleo de modelos matemáticos avanzados, técnicas sofisticadas de resolución numérica de los mismos y un proceso de experimentación exhaustivo, elementos que por regla general no se encuentran al alcance de la investigación-desarrollo en la industria farmoquímica.

Por esta razón, en el presente trabajo se aplica una metodología que emplea una combinación de la experimentación con ecuaciones de escalado sencillas ¹⁶. Inicialmente es necesario definir la clase de mezclado a la que pertenece el proceso bajo estudio, de acuerdo con la clasificación siguiente: controlados por flujo (Q), tales como mezcla de fluidos homogéneos, suspensión de sólidos y transferencia de calor; controlados por carga (H), como la dispersión de líquidos, sólidos y las reacciones químicas; y los casos mixtos como la dispersión de gases y la transferencia de masa ⁶.

Usualmente, los procesos controlados por carga se escalan manteniendo constante a los diferentes niveles el parámetro de escalado potencia por unidad de volumen (P/V), mientras que los procesos controlados por flujo se escalan manteniendo constante el torque por la unidad de volumen (Tq/V) ^{16,10}. Otros parámetros empleados en el escalado de las operaciones de mezclado son el número de Reynolds, el flujo por la unidad de volumen, la velocidad terminal del agitador y el coeficiente de transferencia de calor.

La ecuación empleada al escalar manteniendo constante el torque por la unidad de volumen o el movimiento del fluido ($Tq/V=const$, $m=0$); el flujo por la uni-

dad de volumen o el número de mezclado o el tiempo de mezclado ($Q/V=const$, $m=1$), el coeficiente de transferencia de calor ($kt=const$, $m=0,55$), la potencia por unidad de volumen o la intensidad de la transferencia de masa ($P/V=const$, $m=1/3$), el movimiento superficial o el número de Froude ($m=1/2$), el número de Weber ($m=-1/2$), y el grado de suspensión de sólidos ($m=1/4$) se expresa como ^{6,15}:

$$R_T = T_2 / T_1 = (N_2 / N_1)^{1/(m-1)} \quad (1)$$

donde T_i y N_i son el diámetro y la velocidad de agitación del reactor, respectivamente, mientras que los subíndices 1 y 2 se refieren a la escala menor y mayor, respectivamente. El valor de m se define según el proceso estudiado y la razón de escalado por diámetro, representada como R_T , admite valores entre 4 y 10. Los menores valores del intervalo se toman para escalar procesos complejos y los máximos para procesos de mediana complejidad ⁶.

La ecuación de escalado al mantener constante el número de Reynolds ($Re=const$, $k=0,5$) o la velocidad terminal ($\omega t=const$, $k=1$) relaciona los diámetros de los agitadores D_i a las dos escalas y se define como:

$$R_D = D_2 / D_1 = (N_1 / N_2)^k \quad (2)$$

Otro criterio paralelo empleado es el factor de escalado por volumen (R_V):

$$R_V = V_2 / V_1 \quad (3)$$

donde R_V toma valores entre 7 y 10 ^{4, 14}. Este criterio, sin embargo tiene un carácter más empírico.

Un aspecto de particular importancia es definir con precisión el resultado que se espera obtener con el proceso de mezclado. A modo de ejemplo podemos citar como una pobre definición: "Es necesario suspender los sólidos de manera uniforme". Por otra parte, una buena definición resultaría de la siguiente manera: "Mantener un grado de suspensión de los sólidos que permita disolver el material en un tiempo no mayor de 15 minutos".

La experimentación debe permitir la determinación de los valores de N_i , T_i ó D_i que permiten alcanzar el resultado deseado en equipos geoméricamente similares a diferentes escalas. Una vez determinados estos valores, es posible calcular los exponentes m ó k presentes en las expresiones (1) ó (2), a fin de poder emplear las mismas para realizar la extrapolación y comparar las magnitudes obtenidas con las reportadas en la bibliografía. Esto permitirá sacar conclusiones relativas a la pertenencia del proceso dado a una u otra clase de mezclado. Como mínimo se requiere realizar ensayos a dos niveles a fin de poder determinar los exponentes m y k por (1) y (2), aunque es recomendable realizar ensayos a tres niveles para verificar la linealidad al graficar los resultados en coordenadas logarítmicas. Esto permite descartar los resultados experimentales fuera de la tendencia. Un mayor número de experimentos no es aconsejable por consideraciones económicas.

Al analizar la información de diferentes fabricantes de reactores vitrificados normalizados ⁸, encontramos que no existe la adecuada correspondencia en lo que a geometría se refiere (tipos de agitadores y deflectores, cantidad de deflecto-

res, etc) entre los equipos normalizados de pequeñas dimensiones que resultan adecuados para el trabajo de banco o piloto y otros equipos que pueden ser empleados a escala industrial. Por ejemplo, los reactores industriales ($V > 2\ 500\ L$) disponen de agitadores flexibles como las turbinas de ángulo ajustable, las cuales permiten crear flujos axiales o radiales en dependencia de la aplicación (dispersión de gases, cristalización, etc.) y esta misma posibilidad no existe en reactores de pequeños volúmenes (63-630 L), comúnmente empleados a escala piloto. Estas situaciones condicionan la necesidad de utilizar técnicas de escalado aproximadas y aplicar un juicio ingenieril sensato que permita sortear las dificultades originadas como consecuencia de la imposibilidad de mantener en todos los casos la necesaria similitud geométrica.

La selección de las escalas de reacción apropiadas para su instalación en la planta piloto es un aspecto de vital importancia. Un número significativo de compañías dedicadas a la fabricación de intermediarios farmacéuticos poseen plantas pilotos equipadas con reactores que poseen capacidades nominales inferiores a $1000\ L^3$. Varios autores coinciden en afirmar que la producción farmoquímica por regla general se realiza en reactores con volúmenes en el rango $1000 - 20\ 000\ L^{1,4}$. La productividad específica de estos equipos oscila entre $0,09$ y $0,26\ kg/L^4$. Teniendo en cuenta estos criterios y otros expuestos en el presente trabajo, podríamos seleccionar diferentes escalas para la planta piloto y la industria, a fin de realizar un análisis de varios factores relacionados con el escalado de las operaciones de mezclado en la industria farmoquímica.

La Tabla 1 expone las escalas seleccionadas, las cuales permiten abarcar todo el rango de los volúmenes de trabajo posibles en la práctica del escalado y la producción farmoquímicas.

Analizando los valores de R_V entre escalas adyacentes, se observa que los mismos son cercanos al valor máximo de 7 recomendado por Dawson ⁴. Esto permite realizar el escalado dentro de límites razonables sin necesidad de acudir a la implantación de 5 o más escalas en la planta piloto, lo cual encarecería significativamente el costo de la instalación.

Las tres instalaciones seleccionadas (16, 100 y 630 L) posibilitan realizar un número adecuado de ensayos que permiten comprobar la linealidad de los resultados experimentales con ayuda de las ecuaciones (1) y (2) expresadas en coordenadas logarítmicas.

La escala de banco, a nuestro juicio, es muy importante, ya que permite estudiar el proceso a un volumen relativamente pequeño, pero en equipos que poseen diámetros internos de la vasija superiores a 200 mm, lo que permite minimizar los efectos de pared ⁶ y lograr un comportamiento hidrodinámico similar a los reactores empleados en la escala industrial.

Los valores de R_T entre escalas adyacentes, aunque no idénticos (condicionado por las características de los equipos normalizados) son similares e inferiores al menor valor recomendado ⁶, por lo que es posible transferir los resultados entre escalas adyacentes con independencia de la complejidad del proceso de mezclado que se estudia. Incluso, pueden existir procesos que en dependencia de su complejidad pueden ser transferidos desde la escala de banco hacia el mayor de los reactores industriales, teniendo en cuenta que los valores de R_{T16} se mantienen en el intervalo comprendido entre 4 y 10. Sin embargo, esto no es permisible si se analizan los valores de R_{V16} .

Las diferencias entre los valores de una de las relaciones de dimensiones lineales características a diferentes escalas (D/T) son inferiores al 20%, por lo que la similitud geométrica es satisfactoria. En este sentido debe tenerse en cuenta que en el reactor de 20 000 L el fabricante recomienda instalar dos deflectores, lo que implica una variación más significativa de la geometría.

Parámetro	Escalas seleccionadas				
	Banco	Piloto		Industria	
Vi (L)	16	100	630	4000	20000
Rv	-	6,25	6,30	6,35	5,00
Rv16	-	6,25	39,38	250,00	1250,00
Ti (m)	0,3	0,5	1,0	1,8	2,8
Rt	-	1,67	2,00	1,80	1,56
Rt16	-	1,67	3,33	6,00	9,33
Di (m)	0,19	0,30	0,60	1,10	1,50
RD	-	1,58	2,00	1,83	1,36
Di/Ti	0,63	0,60	0,60	0,61	0,54
Np/v (rpm)	152-400	108-284	68-179	46-121	34-90
Nq/v (rpm)	34-90	34-90	34-90	34-90	34-90
Nre (rpm)	2107-5582	844-2236	211-559	63-167	34-90
Nøt (rpm)	265-705	168-446	84-223	46-122	34-90
Nkt (rpm)	68-176	58-151	47-123	39-103	34-90
N _{Tq/v} (rpm)	319-844	191-505	96-253	53-140	34-90
Ncom (rpm)	71-355	32-185	29-166	27-115	34-90
Ar (m ²)	0,30	0,88	3,1	11,7	34,0
Ac (m ²)	0,69	2,03	7,15	26,97	78,36
Vsf (L)	6,05	17,8	62,55	236,15	654,55
Ac/Ar	2,30	2,31	2,31	2,31	2,31
Vsf/Vr	0,38	0,18	0,10	0,06	0,03
Vcd (L)	5,0	50,0	200,0	-	-
Ar/Vr (m ² /L)	18,75	8,80	4,92	2,93	1,7
P (kg/lote)	1-4	9-26	57-164	360-1040	1800-5200

Tabla 1. Análisis de las características de las escalas seleccionadas.

Es interesante analizar los rangos de la velocidad de agitación que se obtienen para las diferentes escalas, al calcular con ayuda de las expresiones (1) y (2) por diferentes criterios; tomando como base para el cálculo el intervalo de velocidades disponible en el mayor de los reactores comerciales (34-90 rpm). Esto implica realizar un *scale-down* empleando los valores extremos de dicho intervalo y las dimensiones normalizadas de los equipos a las diferentes escalas, lo que permite calcular los correspondientes intervalos por los diferentes criterios. Este enfoque es razonable si se tiene en cuenta que no debemos trabajar a nivel piloto em-

pleando velocidades que no puedan ser reproducidas a posteriori en los equipos industriales. Por otro lado es interesante comparar los intervalos obtenidos por el cálculo con los intervalos disponibles en los equipos industriales normalizados ⁸.

Los valores de los intervalos obtenidos para $N_{p/V}$ son cercanos a los disponibles en los variadores normalizados, aunque hay una marcada tendencia de los valores a la no coincidencia en la zona de las mayores velocidades, lo que se hace más evidente para el reactor de 100 L. En este caso pudiera emplearse un equipo de otro fabricante ¹³, con las conocidas dificultades para mantener la similitud geométrica. Una solución a este problema sería solicitar los equipos con las características deseadas, pero esto implica la compra de equipamiento atípico, el cual siempre resulta más costoso. La cercanía de los rangos obtenidos para $N_{p/V}$ a los disponibles en los equipos permite aplicar este criterio ampliamente en la práctica. Estudios recientes de micromezclado han demostrado la utilidad de este criterio en el escalado de los procesos de mezclado ¹⁴. Los intervalos de valores de $N_{Q/V}$ (tiempo de mezclado constante) a las diferentes escalas pueden ser satisfechos con los intervalos disponibles en los equipos normalizados. Esto se debe a la existencia de un rango de velocidades de agitación superior en los equipos de la escala inferior, y por tanto, casi siempre el valor calculado cae dentro del rango del valor comercial. Los equipos disponibles a escala de banco constituyen una excepción al presentar una mayor diversidad en cuanto a sus características geométricas y donde no es posible trabajar con velocidades inferiores a 71 rpm, por lo que su selección se hace más difícil. En este caso, además de resolver los problemas relacionados con la falta de similitud geométrica habría que aplicar una solución atípica en el sistema de agitación para poder trabajar en el rango de 34 a 71 rpm. Los valores de N_{Re} se obtienen desmesuradamente grandes y no coinciden con los rangos disponibles en los equipos a escala piloto. Se reconoce que Re es un parámetro de poca utilidad para emplear en el escalado de los procesos de mezclado ¹⁶. Tanto los valores de $N_{\omega t}$ como los de $N_{Tq/V}$ muestran una tendencia marcada a no coincidir con los intervalos disponibles en los equipos piloto, principalmente en la zona de las mayores velocidades, lo que origina dificultades prácticas si se quieren aplicar estos criterios. Los valores de N_{kt} pueden ser satisfechos con los rangos disponibles en los equipos, lo que constituye un aspecto importante si se tiene en cuenta que los procesos exotérmicos son muy comunes en la síntesis químico-farmacéutica.

En este caso es necesario mantener una velocidad de remoción de calor constante a todos los niveles a fin de poder evitar sobrecalentamientos que motiven la degeneración de los productos de interés o situaciones peligrosas desde el punto de vista de la seguridad industrial (explosiones, incendios, etc). La cercanía de los valores de $N_{Q/V}$ y N_{kt} corrobora el hecho de que las operaciones de transferencia de calor se controlan por flujo ⁶.

Los valores del área de transferencia de calor de los condensadores (Ac) y del volumen del separador de fases (V_{sf}) requeridos para cada escala se calcularon de la siguiente manera:

Se realizó la selección de un conjunto representativo de diferentes solventes con variadas características (polaridades y propiedades ácido-básicas) que permiten disolver una amplia variedad de sustancias orgánicas ¹⁷ y que por esta razón han encontrado amplia aplicación en la síntesis farmoquímica: Acetato de etilo,

Acetona, Agua, Cloroformo, Diclorometano, Dimetilformamida, Etanol, Eter dietílico, Metanol, Tetrahidrofurano, Tetracloruro de Carbono y Tolueno. Para cada disolvente se determinó la temperatura de ebullición (T_e), el calor latente de vaporización (λ) y la densidad (ρ)¹⁸.

Como resultado de que los fabricantes^{8, 13} no reportan de manera exhaustiva todas las características de los equipos que resultan necesarias para realizar un cálculo exacto del proceso de transferencia de calor (espesores de la pared de acero y el esmalte en el reactor, diámetro interno de los tubos y espesor de la pared de éstos en el condensador, etc.) se tomaron los valores orientativos de los coeficientes globales de transferencia de calor reportados por los fabricantes para el reactor y condensador, iguales a $400 \text{ W/m}^2 \text{ K}$ (k_{tr}) y $580 \text{ W/m}^2 \text{ K}$ (k_{tc}) respectivamente^{12, 13}. El cálculo se realizó para cada uno de los solventes de la muestra seleccionada, teniendo en cuenta la superficie de transferencia de calor de los reactores (A_r), las propiedades fisicoquímicas de los solventes y las condiciones de operación: Vapor saturado de 2 bar absolutos ($T_s = 120 \text{ }^\circ\text{C}$) como medio de calentamiento en el reactor y agua refrigerante de $25 \text{ }^\circ\text{C}$ (T_c) en el condensador. Considerando el valor de kt constante, el área del condensador se calculó para cada solvente y escala por la expresión¹¹:

$$A_c = \frac{k_{tr} \cdot A_r \cdot (T_s - T_e)}{k_{tc} \cdot (T_e - T_c)} \quad (4)$$

El flujo de condensado (D_c , L/min), que numericamente se toma igual al flujo de vapor secundario originado en el reactor se calculó para cada solvente y escala por la expresión:

$$D_c = \frac{60 \cdot k_{tr} \cdot A_r \cdot (T_s - T_e)}{\lambda \cdot \rho} \quad (5)$$

A partir del valor calculado D_c se estimó el volumen del separador de fases considerando un tiempo de residencia del condensado de 5 minutos en este equipo¹⁹. Las magnitudes A_c y V_{sf} fueron analizadas como variables estadísticas en los marcos de cada escala, encontrándose para un 95% de confianza los valores máximos reportados en la Tabla 1.

La relación A_c/A_r calculada para cada escala muestra de manera orientativa la necesidad de dimensionar el área del condensador como el doble del área del reactor, lo cual coincide con las recomendaciones de los fabricantes¹². El cálculo realizado posee un margen de reserva para aquellos disolventes que requieren para condensar en las condiciones del cálculo un área mayor del doble (Eter dietílico y Diclorometano). En estos casos se puede emplear en la camisa del reactor menos presión de vapor o un refrigerante de menor temperatura en el condensador. Por su parte, la relación V_{sf}/V_r disminuye con el aumento del volumen del reactor en la misma medida que disminuye en esta dirección la relación A_r/V_r . En la Tabla 1 se exponen las capacidades recomendadas para los dosificadores y colectores de destilado (V_{cd}) de las unidades piloto y el rango de productividad por

lote (P) estimada para cada escala teniendo en cuenta el rango expuesto anteriormente de productividad específica por volumen de reacción y el volumen nominal del reactor seleccionado para la escala dada.

En la Tabla 2 se muestra con ayuda de un ejemplo la selección preliminar de la escala adecuada para realizar una producción dada teniendo en cuenta varios indicadores económicos. Aunque el análisis económico presentado a continuación no es exhaustivo, sino sólo orientativo, es posible con su ayuda esclarecer varios de los aspectos fundamentales que se deben tener en cuenta al seleccionar la escala productiva para un proceso dado y permite mostrar una serie de tendencias de tipo general.

Los datos de base para el cálculo fueron los siguientes:

Producción requerida: 400 kg/día.

Productividad volumétrica específica del proceso: 0.1 kg/L.

Duración del proceso: 1 día.

Días laborables en el mes: 24

Capacidad total de reacción requerida: 4000 L.

Costo unitario del área de planta: 500 \$/m².

Vida útil de la planta: 20 años.

Salario diario del operario: 100 \$.

Indicador	Escala			
	16	100	630	4000
$V(L)$	16	100	630	4000
Nr	250	40	6	1
$Au (m^2)$	0,4	1,0	2,0	6,5
$At (m^2)$	100	40	12	6,5
$Ca (M\$)$	50,0	20,0	6,0	3,25
$Cur (M\$)$	60,0	90,0	140,0	230,0
$Ceq (MM\$)$	15,0	3,6	0,84	0,23
$Cinv(MM\$)$	15,05	3,62	0,846	0,233
No	250	40	6	2
$Csal (M\$)$	25000	4000	600	200
$Cump (\$/kg)$	10,0	10,0	10,0	10,0
$Cuen (\$/kg)$	0,07	0,07	0,07	0,07
$Cua (\$/kg)$	0,02	0,01	0,00	0,00
$Cueq (\$/kg)$	6,51	1,56	0,37	0,10
$Cusal (\$/kg)$	62,5	10,0	1,5	0,5
$Cutotal (\$/kg)$	79,1	21,64	11,94	10,67

Tabla 2. Indicadores económicos para el ejemplo seleccionado.

En la Tabla 2 se relacionan para cada escala los siguientes parámetros: El volumen de los reactores (V), la cantidad requerida de reactores para acometer la producción planificada (Nr), el área de planta ocupada por cada reactor (Au)⁸, el área requerida por el conjunto de los reactores requeridos para satisfacer la producción planificada (At), el costo total del área de planta requerida para instalar

los equipos (Ca), el costo unitario de los equipos (Cur), el costo total del equipamiento necesario (Ceq), el costo total de la inversión necesaria ($Cinv$), el número requerido de operarios (No) calculado sobre la base de un operario por reactor a todas las escalas con excepción de la mayor, en la cual se requieren dos; el gasto diario por concepto de salarios ($Csal$), el gasto unitario invertido en adquirir las materias primas para realizar el proceso ($Cump$), el gasto unitario invertido en energía ($Cuen$), el gasto unitario por concepto del área de planta (Cua), el gasto unitario por concepto de equipos ($Cueq$), el gasto unitario por concepto de salarios ($Cusal$) y el costo unitario total del producto ($Cutotal$). El costo unitario de los reactores de 16, 100 y 630 L se determinó a partir de ofertas de diferentes fabricantes recibidas por los autores del presente trabajo. El valor del costo de la unidad de reacción de 4000 L se determinó con ayuda de la siguiente expresión que relaciona el costo del equipo (Ci) y su capacidad (Si)²⁰:

$$C_2 = C_1 \cdot \left(\frac{S_2}{S_1} \right)^R \quad (6)$$

El coeficiente R se determinó con ayuda de los valores de costo disponibles, obteniéndose un valor igual a 0,26 con un coeficiente de correlación igual a 0,998.

El análisis de los valores expuestos en la Tabla 2 permite constatar la caída abrupta de los gastos de inversión inicial ($Cinv = Ca + Ceq$) con el aumento de la escala. El costo de la inversión inicial se reduce en cerca de 4 veces al pasar de cada escala inferior a la correspondiente superior. El monto diario erogado por concepto de salarios de operadores también se reduce sensiblemente con el aumento de la escala como consecuencia de poder emplear un número significativamente menor de operadores para acometer la producción planificada. En el cálculo se consideraron constantes a todas las escalas los gastos unitarios por concepto de materias primas y energía, lo cual es correcto desde el punto de vista orientativo.

Si bien los gastos unitarios erogados producto de la amortización de las edificaciones no son significativos, los indicadores análogos relacionados con la amortización de los equipos y los gastos en salarios disminuyen significativamente con el aumento de la escala. Es interesante señalar que las diferencias entre los costos unitarios totales obtenidos entre las escalas de 630 y 4000 L no son significativas, por lo que podríamos establecer por este criterio un volumen mínimo permisible de 630 L para el caso analizado. Este límite, que determina la economía de escala puede desplazarse hacia los reactores pequeños cuando se requieren pequeñas producciones de alto valor unitario y hacia los reactores grandes en caso contrario.

Siempre se requiere un análisis detallado para cada caso; sin embargo, el ejemplo seleccionado permite esclarecer las tendencias generales. Este límite inferior, aunque válido, no considera el costo de la inversión inicial que se reduce en casi 4 veces si se decide producir en un reactor de 4000 L en lugar de emplear 6 unidades de 630 L.

OTROS ASPECTOS A CONSIDERAR EN EL ESCALADO

Finalmente vale la pena mencionar varios aspectos importantes que se deben tener en cuenta al realizar el escalado de procesos farmoquímicos:

Es necesario prestar especial atención a los métodos empleados para realizar y comprobar la limpieza de los equipos una vez terminados los ensayos de un producto y antes de comenzar el trabajo con un nuevo proceso. Esto permite minimizar la posibilidad de las contaminaciones cruzadas en las plantas del tipo multipropósito. La aparición de contaminaciones cruzadas en un determinado ensayo concluido con resultados satisfactorios en lo que a condiciones de mezclado se refiere, produce, además de insatisfacción profesional, la pérdida de cantidades significativas del producto que pueden ser empleadas en ensayos toxicológicos-farmacológicos y como muestras comerciales.

Un factor muy importante es el desarrollo de técnicas confiables y reproducibles de análisis cualitativo y cuantitativo, pues tanto las primeras como las segundas permiten realizar una valoración adecuada de la calidad del producto obtenido. Las técnicas cuantitativas tienen especial importancia en el proceso de escalado, pues posibilitan realizar el seguimiento de los procesos de reacción química y las operaciones de transferencia de masa, las cuales requieren el mayor volumen de trabajo cuando se realiza el estudio ingenieril del proceso. Resultados analíticos confiables siempre producen resultados ingenieriles confiables.

Es necesario tomar todas las medidas de seguridad en el trabajo como consecuencia de la naturaleza intrínsecamente peligrosa de la síntesis orgánica químico-farmacéutica, a fin de evitar lamentables accidentes que pueden provocar cuantiosas pérdidas materiales y lesiones al personal involucrado, que en muchos casos posee alta calificación. Es imprescindible mantener una disciplina tecnológica rigurosa y emplear los medios de protección adecuados para cada caso. Los equipos eléctricos a utilizar deben ser antideflagrantes para minimizar los riesgos de explosión. Los vapores ácidos que se originan como resultado de las reacciones requieren un tratamiento antes de su evacuación al medio ambiente. Las plantas deben estar equipadas con dispositivos de ventilación apropiados que permitan el trabajo con sustancias tóxicas. Se deben tomar todas aquellas medidas que permitan la preservación del ecosistema donde se ubica la instalación.

Es importante trabajar a escala de laboratorio y planta piloto con los mismos materiales que se emplearán posteriormente en la producción industrial, tales como materias primas, disolventes, materiales filtrantes, coadyuvantes de filtración, etc.

ESCALADO DE LA SINTESIS DEL LOBENZARIT Y DEL CITRATO DE BISMUTO.

A continuación analizaremos sobre la base de ejemplos prácticos varias de las consideraciones expuestas anteriormente. Para lograr este fin expondremos varios aspectos relacionados con el proceso de escalado hasta nivel piloto de las operaciones de mezclado en la síntesis del lobenzarit ($C_{14}H_{10}ClNO_4$), intermediario del carfenil (4-cloro 2,2'-iminodibenzoato disódico), medicamento con efecto antiartrítico^{21,24} y del procedimiento de escalado hasta nivel industrial de las operaciones de mezclado relacionados con la obtención del citrato de bismuto (Bi-

$C_6H_5O_7$), intermediario empleado en la obtención del subcitrate de bismuto coloidal, $K_3(NH_4)_6[Bi_6O_3(OH)_5(C_6H_5O_7)_9]$ ²¹, un medicamento antiulceroso con actividad bactericida sobre el microorganismo *Helicobacter Pylori* ²².

La obtención del lobenzarit se realiza mediante la reacción del ácido 2,4-diclorobenzóico con el ácido antranílico y utilizando la dimetilformamida como solvente ²⁵.

Por su parte la reacción de síntesis del $BiC_6H_5O_7$ se verifica gracias a la interacción entre el subcarbonato de bismuto (CBi_2O_5) y el ácido cítrico ($H_8C_6O_7$). La reacción se realiza en condiciones de reflujo, en medio líquido ²³.

En ambos procesos de síntesis se producen eventos de reacción química heterogénea, suspensión de sólidos y transferencia de calor. Por estas razones es difícil ubicar los mismos dentro de una clase determinada de mezclado ⁶, ya que son una combinación de ellas. Esto implica que al realizar el escalado deben emplearse diferentes criterios.

Las características de los ensayos realizados se muestran en la Tabla 3.

En ella se exponen los valores de las velocidades de agitación calculadas por las expresiones (1) y (2) tomando como base la velocidad fija del reactor piloto, el cual, a esta escala, posee similitud geométrica con el reactor industrial. La gran limitante del reactor de 100 litros es obviamente el hecho de que no posee velocidad de agitación variable; por tanto, la definición "piloto" se adjudica principalmente como resultado de la similitud geométrica con el reactor industrial y debido a que el volumen nominal del reactor se encuentra en el entorno de los equipos que normalmente se utilizan a esta escala. Por estas razones, un sólo ensayo a este nivel posibilita establecer si la velocidad de agitación disponible en el equipo permite obtener o no el resultado deseado. Los experimentos a escala de laboratorio permitieron establecer las características del ciclo de mezclado. Los ensayos a escala de banco en el caso del citrate de bismuto se realizaron en un reactor con un diámetro mayor de 200 mm a fin de minimizar los efectos de pared ⁶.

En la Tabla 3 se exponen las velocidades de agitación (N_{exp}) que posibilitaron obtener el resultado experimental deseado en los ensayos realizados durante la síntesis del citrate de bismuto a las diferentes escalas, definido como la adecuada suspensión de los sólidos que permite alcanzar una alta conversión de los reaccionantes en el intermediario de interés y la eficiente transferencia de calor que posibilita realizar el proceso en condiciones de reflujo. Las diferentes escalas de reacción empleadas se seleccionaron teniendo en cuenta que los valores de R_V se encuentran en el entorno de los usualmente aplicados tanto en la industria químico-farmacéutica ⁴, como en el escalado de tanques agitados ^{6, 14}. Los valores de R_T , aunque no idénticos (condicionado por las características de los reactores empleados), son similares e inferiores a ⁴, por lo que fue posible realizar el escalado con independencia de la complejidad del proceso ⁶. Incluso, hubiera sido posible extrapolar los resultados obtenidos a escala de banco hacia el reactor industrial si no mediaran diferencias significativas en cuanto a geometría ($\Delta D/T > 20\%$), tipo de agitador y otros factores tecnológicos. Sin embargo, el proceso de escalado del lobenzarit tuvo la particularidad de que una vez concluidos los estudios a nivel de laboratorio se procedió a trabajar en la planta piloto. De manera que las relaciones R_T y R_V mostradas en la Tabla 3 estuvieron por encima de los valores que se recomiendan ^{4, 6, 14}.

Parámetro	Lobenzarit		Citrato de Bismuto			
	Laboratorio	Piloto	Laboratorio	Banco	Piloto	Industria
<i>RD</i>	-	5,88	-	1,60	6,25	2,24
<i>RT</i>	-	5,84	-	2,15	2,09	2,14
<i>RV</i>	-	50	-	7,08	5,88	10,00
<i>D/T</i>	0,85	0,85	0,39	0,29	0,86	0,90
<i>N_{P/V}</i> (rpm)	218	58	158	95	58	35
<i>N_{Q/V}</i> (rpm)	58	58	58	58	58	58
<i>N_{Re}</i> (rpm)	2005	58	5800	2266	58	12
<i>N₀₁</i> (rpm)	341	58	580	363	58	26
<i>N₀₂</i> (rpm)	98	58	91	72	58	46
<i>N_{Tq/V}</i> (rpm)	339	58	261	121	58	27
<i>N_{exp}</i> (rpm)	250	58	600	400	58	60

Tabla 3. Resumen de los ensayos realizados.

Los valores de $N_{P/V}$, $N_{Q/V}$ y $N_{Tq/V}$ calculados para la síntesis del citrato de bismuto fueron insuficientes para obtener el resultado deseado a escala de banco. El hecho de no poder mantener la similitud geométrica explica el motivo de que el resultado deseado no se verificara para las condiciones obtenidas por el cálculo. Por otra parte, los tipos de agitadores empleados en las diferentes escalas fueron diferentes y es conocido que cada tipo de mezclador trabaja a diferentes velocidades de agitación ⁹. Los valores obtenidos de N_{01} resultaron ser lo más cercanos a los valores experimentales a escala de banco y laboratorio.

Los valores de N_{Re} se obtuvieron, como era de esperar, extremadamente grandes, incluso superiores a los rangos disponibles en los equipos. Los valores de N_{exp} empleados en los experimentos permitieron trabajar en régimen turbulento y como criterio de eficiencia durante los ensayos se trabajó con la evaluación visual del grado de suspensión de los sólidos y el rendimiento de la reacción.

Los resultados de los ensayos a escala industrial en el caso del citrato de bismuto fueron satisfactorios y similares a los obtenidos a escala piloto. Esto es consecuencia de la significativa similitud geométrica entre ambos reactores (>90%) y que se trabajó a una velocidad de agitación superior a los valores obtenidos por cálculo para los diferentes criterios de escalado, condicionado por el hecho de que el reactor industrial no posee variador de velocidad.

El trabajo permitió establecer la velocidad de agitación más adecuada para realizar la síntesis del intermediario de interés en el reactor industrial y posibilitó en los marcos de las limitaciones impuestas por las características de los equipos disponibles, la utilidad de la metodología empleada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Paul, E.L. & C.B Rosas (1990) *Chem. Eng. Prog.* **86**: 17-25
2. Kafarof, V.V. (1985) "*Métodos de la cibernética en la química y la tecnología química*". Química, Moscú
3. "Listing of Pharmaceutical Intermediates Manufacturers" (1992) *Performance Chemicals* **7**: 42-5
4. Dawson, P. (1986) *Chemistry & Industry* **1986**: 99-104
5. Johnstone, R.E. & M.W. Thring (1957) "*Pilot plant, models and scale up methods in chemical engineering*". Mc Graw-Hill, New York
6. Garrison, C.M. (1983) *Chem. Eng.* **90**: 63-70
7. Quiñones García, I., O. Pino García, C. Pérez Carpio, T. Graveran Rodríguez & E. Pardillo Fontdevila (1992) "*Tarea técnica para una planta piloto de síntesis químico-farmacéutica*". Centro de Química Farmacéutica, La Habana
8. De Dietrich, Division Equipement Chimique (1986) "*Glass lined steel reactors. DIN 28136-AE 63/630 I. Catalogue F67110*". Niederbrom-les-Bains, France
9. Kasatkin, A.G. (1987) "*Operaciones básicas y aparatos en la tecnología química*". Pueblo y Educación, La Habana
10. Uhl, V.W. & J.A. Von Essen (1987) "Scale-up of fluid mixing equipment". In: *Biotechnology processes. Scale-up and mixing* (C.S. Ho and J.Y. Oldshue, Eds.), Academy Press, New York, págs. 155-67
11. Pavlov, K.F., P.G. Romankov & A.A.Noskov (1981) "*Problemas y ejemplos para el curso de operaciones básicas y aparatos en tecnología química*". Mir, Moscú
12. Schott Glasswerke, Chemical Division, Process Systems Product Group (1985) "*Schott process engineering series Catalogue No 6407e. Vessel attachments*" FRG.
13. Schott Glasswerke, Chemical Division, Process Systems Product Group (1985) "*Glass plant, pipeline and fittings in DURAN Catalogue N° 6076/4e*". FRG.
14. Smith, G.W., L.L. Tavlarides & J. Placek (1990) *Chem. Eng. Comm.* **93**: 49-73
15. Rose, L.M. (1981) "*Chemical reactor design in practice*". Elsevier, Amsterdam.
16. Oldshue, J.W. (1983) *Chem. Eng.* **90**: 83-108
17. Snyder, L.R. (1978) *J. Chromatogr. Sc.* **16**: 223-31
18. Flick, E.W, ed. (1985) "*Industrial solvents handbook*", 3th. ed., Moyes Data Corporation, Park Ridge, N.J.
19. Walas, S.M. (1987) *Chem. Eng.* **94**: 75-81
20. Remer, D.S. & L.H. Chai, (1990) *Chem. Eng.* **97**: 138-76
21. Budavari, S., ed. (1989) "*The Merck Index*", 11th Ed., Merck & Co., N.J.
22. Marshall, B.J. (1991) "The use of bismuth in gastroenterology". *Am. J. Gastroent.* **86**: 16-25
23. Patente Cubana No. 22097 (1992) *ONIITEM*, La Habana
24. Jáuregui-Haza, U., O. Pino-García, G. Parra-Santos. & E. Handal-Vega (1995) "Solubility of lobenzarit disodium salt". *J. Chem Eng. Data* **40**: 429-30
25. Patente Cubana N° 190 (1987) *ONIITEM*, La Habana