

Características que debe poseer un pulverizador a chorro de aire

Informe redactado por

Piero M Laiso

Technical and Research and Development Manager, Equipment Department,
Jetpharma SA

Piero M Laiso posee 16 años de experiencia en tecnologías de micronización. Tiene registradas dos patentes para el diseño interno de pulverizadores a chorro en espiral y ha participado en numerosos seminarios en el campo farmacéutico y químico. El Sr. Laiso ha escrito diversos artículos sobre la tecnología de los pulverizadores a chorro hidráulico y es miembro de la Internacional Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE).

El primer estudio dedicado al pulverizador en espiral a energía hidráulica data de 1930, pero la aplicación recién apareció por primera vez en 1940 (para pesticidas).

Este tipo de pulverizador a chorro utiliza un inyector Venturi para introducir (mediante aceleración subsónica) las partículas del producto en la cámara de molienda. Utilizando un efecto Venturi optimizado, resulta posible micronizar a la misma presión el Venturi y las toberas. El efecto de la micronización se debe a la aceleración y colisión de las partículas del producto que giran en la cámara de molienda y chocan con las partículas que ingresan.

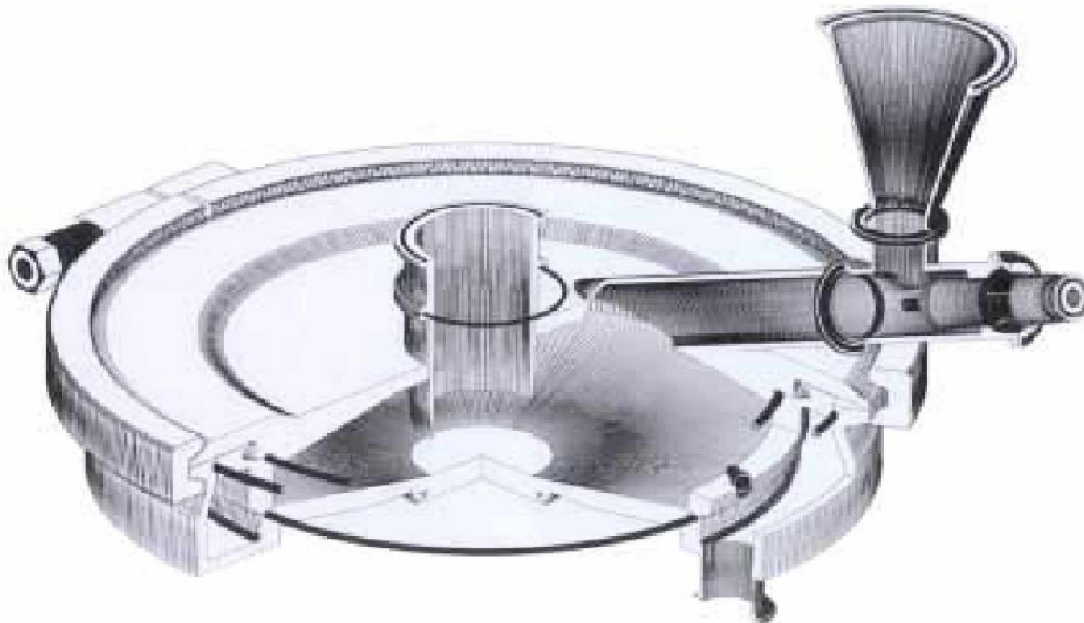


Figura 1: Jet Mill. Lapple, loc. cit. Sutton (1956), Elementos de Propulsión a Chorro [*Rocket Propulsion Elements*], 2nd ed, p. 53, Wiley, New York

Los pulverizadores a chorro usan toberas 'De Laval' para generar las espirales supersónicas y transmitir una intensa aceleración, y también energía cinética a las partículas del producto a micronizar. Las toberas a chorro aceleran las partículas hasta alcanzar la velocidad del sonido, por lo que colisionan con las demás partículas que entran a la cámara de molienda, dando lugar a su división. Las partículas más pequeñas y livianas así obtenidas salen del sector central de turbulencia del anillo de las toberas, mientras que las partículas más grandes y pesadas continúan siendo aceleradas hasta que las colisiones reducen más su tamaño.

Características que debe poseer un pulverizador a chorro de aire

Toberas De Laval convergentes-divergentes

Utilizando estas toberas, la velocidad de descarga será supersónica – superior a la velocidad crítica o del sonido.

Para obtener la expansión adiabática final del gas y la velocidad de descarga más alta, se utiliza una tobera convergente-divergente. Las relaciones de velocidades y superficies como funciones de las presiones se pueden deducir de las leyes de la termodinámica ¹ (ver *Figura 1*).

La pulverización a micronización con pulverizadores a chorro es bien conocida en el campo farmacéutico debido a la permanente y específica necesidad de contar con productos ultrafinos (1–15µm). Si se la optimiza, esta tecnología es fácilmente adaptable a este campo.

La mejor forma de optimizar esta tecnología es investigar el uso habitual de pulverizadores a chorro de diferentes tamaños en plantas de micronización contratadas. En la biodisponibilidad influye el control granulométrico de las drogas. Drogas que contienen el mismo principio activo principal tienen diferentes valores terapéuticos de acuerdo con la forma y la granulometría de las partículas obtenidas para su suministro. El control granulométrico permite alcanzar en más rápidamente y mantener la eficiencia con la mínima concentración de la droga durante períodos más prolongados.

Por ejemplo, la aplicación en aerosol demuestra que en los alvéolos – los “guardianes” hacia el torrente circulatorio que están ubicados en la base de los pulmones – cualquier método para hacer llegar drogas al pulmón para el tratamiento de enfermedades sistémicas debe tener como objetivo alcanzar las partes más profundas del órgano. Para llegar hasta ellas, la droga debe ser suministrada en partículas de tamaño pequeño, con un diámetro aerodinámico de 0,5 µm a 5 µm mediante la inhalación lenta y profunda. Si las partículas son demasiado grandes, quedarán retenidas en la vía aérea superior. Si son demasiado pequeñas (<0,5µm) serán exhaladas.

Un polvo sólido seco puede contener más drogas que las formas líquidas. A diferencia de los aerosoles acuosos, en los que el principio activo representa sólo un pequeño porcentaje de las partículas del aerosol (el resto es agua), las partículas de polvo seco para aerosol pueden contener desde un 50% hasta un 95% de droga pura. Esto significa que para muchas drogas, las dosis terapéuticas pueden ser administradas como un aerosol de polvo seco en una a tres inhalaciones.

Los aerosoles de polvo seco pueden suministrar aproximadamente cinco veces más droga en cada inhalación que los sistemas de inhalador con dosis medida (‘MDI’) y cantidades mucho mayores aún que los sistemas líquidos o con nebulizadores.

Otra razón a favor se relaciona con el polvo seco y la proliferación bacteriana en la formulación. El riesgo de crecimiento bacteriano, que puede provocar graves infecciones pulmonares, es mayor con los líquidos que con los sólidos. Además, la mayoría de las drogas formadas por péptidos y proteínas son mucho más estables en fase sólida que en fase líquida.

Para entender mejor la trascendencia que tiene el tamaño de las partículas es importante tener presente el riesgo de contaminación cruzada, la descomposición del producto y su solubilidad. Concretamente, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos pasó a considerar a cada componente bajo las mismas normas que aplica al el producto terminado, llevando a cabo estrictas verificaciones de los procesos de producción con el fin de asegurar que los fabricantes observen las buenas prácticas de

Características que debe poseer un pulverizador a chorro de aire

fabricación (GMP) y que el tamaño de la partícula, la dosis y el contenido de cada principio activo cumplan con las normas descritas en la Farmacopea.

Un pulverizador a chorro de aire de alta tecnología debe cumplir con las siguientes condiciones:

- permitir su fácil limpieza y validación de la misma;
- impedir la contaminación cruzada de productos en las aplicaciones multipropósito;
- evitar todo efecto térmico (proceso a temperatura constante);
- no producir ningún tipo de fricción ni abrasión que pudiera generar efectos térmicos;
- tener una baja contaminación metálica, cuantificable en unas pocas partes por millón (PPM) o medible en partes por mil millones (PPB);
- no tener piezas mecánicas que necesiten lubricación o que generen efectos térmicos por fricción o electrostáticos;
- no formar costras por calentamiento, cargas electrostáticas ni por turbulencias;
- usar una pequeña cantidad de líquido de proceso, para obtener un buen balance energético;
- minimizar las pérdidas de producto (rendimiento del 99,5%); y
- permitir obtener una curva (de Gauss) granulométrica estrecha del producto micronizado.

La naturaleza y las propiedades del material tienen influencia fundamental en el proceso de micronización, como por ejemplo:

- firmeza – es la resistencia del material al quiebre;
- dureza – medida con la escala de Mohs. Dos ejemplos son el talco (=1 Mohs, blando) y el diamante (=10 Mohs, muy duro);
- resistencias – es una característica de los productos fibrosos, pero algunos productos blandos (minerales y rellenos) pueden contener también 0,5% de cuarzo, lo que les confiere propiedades abrasivas;
- estructuras – la estructura original del producto no debe modificarse en el curso del proceso de molienda (por ejemplo, no transformar una estructura cristaliforme en otra polimórfica);
- temperaturas de fusión – el proceso de molienda no debe generar un efecto de calentamiento;
- 'obstrucción/aglutinación' – muchos productos tienen la tendencia a aglutinarse y reaglomerarse;
- humedad – el efecto de aglutinación a menudo se debe a la humedad del producto;
- aromas – para preservar esta propiedad durante el proceso de molienda es necesario realizarlo a temperatura constante, para evitar que se pierdan aromáticos por evaporación; y
- combustibilidad y explosividad – el proceso de molienda no debe generar fricción, a fin de evitar las cargas electrostáticas.

La categoría de explosividad del polvo se indica de la siguiente manera:

- St0 = no explosivo;
- St1 = baja explosividad (>0–200bar m/s);
- St2 = explosivo (201–300bar m/s); y
- St3 = muy explosivo (>300bar m/s).

Un pulverizador a chorro de aire optimizado debe preservar todas las propiedades del material a lo largo de todo el proceso.

Características que debe poseer un pulverizador a chorro de aire

El proceso de micronización controla la distribución del tamaño de las partículas ('PSD') mediante dos parámetros principales:

- la presión del líquido, que es directamente proporcional a la energía utilizada para micronizar— más presión significa más energía de micronización que origina partículas más finas; y
- la velocidad de alimentación (expresada en kg/h) – aumentando la velocidad de alimentación se aumenta la concentración del producto en la cámara de molienda y se disminuye el espacio de aceleración entre cada partícula individual. Mayor velocidad de alimentación significa partículas más gruesas.

La naturaleza del producto es otro parámetro importante en el proceso, ya que sus características físicas pueden influir en el mismo.

El filtro de ciclón es una pieza fundamental, ubicada inmediatamente después del proceso de molienda a chorro. Su eficiencia (separación gas/sólido) es directamente proporcional al rendimiento del proceso.

La carga estática es un aspecto importante de la manipulación y el procesamiento a granel. Se puede medir la electricidad estática en forma indirecta, registrando los efectos producidos por el campo eléctrico según su magnitud y polaridad.

El control de la electricidad estática se puede asociar con ionizadores. La electricidad estática puede aparecer en diversos procesos, incluido el de micronización. El principal factor que influye sobre la carga estática es la conductividad eléctrica del material involucrado.

Otros parámetros son la velocidad de procesamiento y la humedad del aire. La electricidad estática en aplicaciones industriales se puede reducir o eliminar mediante el aumento de la humedad del aire, la inmersión, el tratamiento con soplete o con ionizadores.

El origen de las cargas electrostáticas (triboelectricidad) solía explicarse con la teoría física de los semiconductores, es decir, si dos materiales se ponen en estrecho contacto mecánico, se produce una migración de electrones dentro de la capa de barrera común debida a las diferentes funciones de trabajo de los electrones. En la capa de barrera común, también denominada capa doble de Helmholtz, se genera una tensión.

Los ionizadores generan iones, que son átomos y moléculas cargados eléctricamente. En un átomo eléctricamente neutro, el número de protones en el núcleo es idéntico al número de electrones en su órbita. En cambio, en un ion, el número de electrones es menor o mayor. Como los electrones llevan la carga negativa, si aumenta su número en la órbita del átomo se produce un ion negativo. Un ion positivo carece de uno o más electrones que los que corresponden a un átomo eléctricamente neutro. Los componentes gaseosos del aire están ionizados, y las partículas sólidas y el vapor del aire están cargados. Los ionizadores vienen en todas las formas y tamaños – como los ionizadores pasivos, los ionizadores en barra y los ionizadores de aire activos.

Los productos elásticos (por ejemplo, los polímeros) requieren un sistema de micronización criogénico para poder alcanzar la transición vidriada (convertirse en frágiles), y luego ser molidos o micronizados. Su molienda resultará imposible debido a la fusión del producto dentro del pulverizador (mecánico) y la micronización será dificultosa

Características que debe poseer un pulverizador a chorro de aire

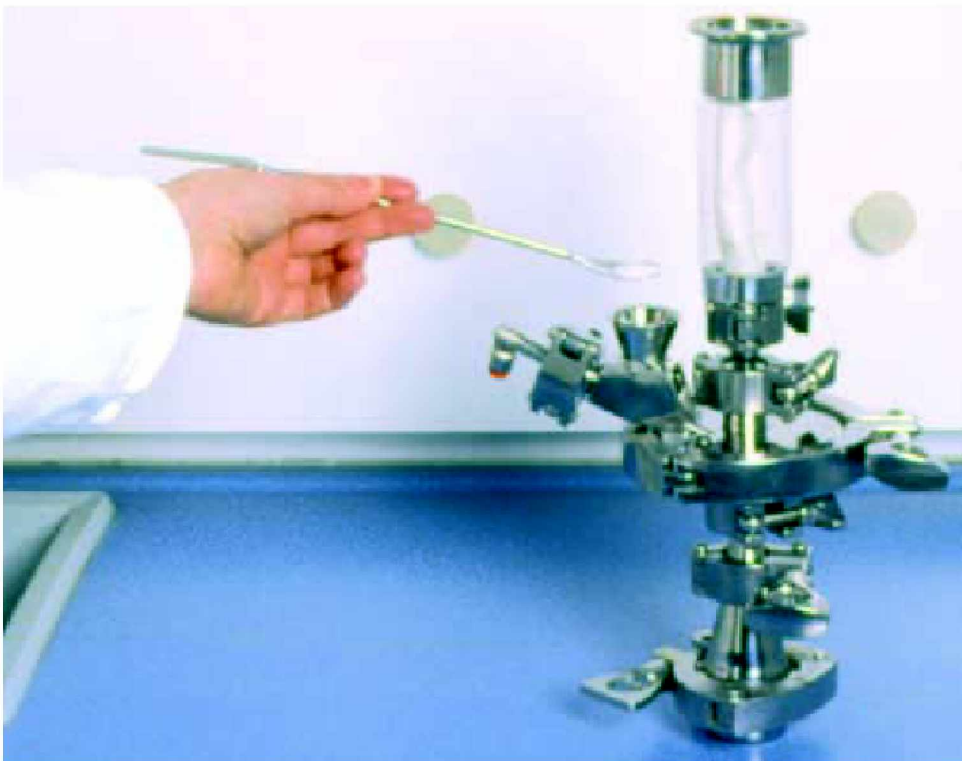
debido al coeficiente de elasticidad del producto, que genera trayectorias incorrectas dentro de la cámara de molienda.

La micronización criogénica también se utiliza para cambiar la estructura (de cristaliforme a polimórfica). El proceso de micronización genera fuertes colisiones entre las partículas del producto debido a la enorme cantidad de energía utilizada.

Todo producto micronizado con una estructura cristalina exhibe diferentes resultados y cambios en su configuración cristalina.^{2,3}

La reducción del tamaño por efecto del proceso de micronización puede introducir dislocaciones y/o defectos en las superficies de las partículas, afectando así la cristalinidad general del polvo. Si se aplica energía suficiente, en las superficies de las partículas pueden producirse regiones amorfas. Estas regiones amorfas tienen la propiedad de absorber importantes cantidades de agua. En el estudio de Ward y Schulz⁴, se investiga el efecto que tiene el agua absorbida sobre las características físicas del sulfato de albuterol. Las propiedades físicas de este compuesto se estudian en su estado micronizado y no micronizado, usando microscopía electrónica de barrido, calorimetría diferencial por barrido, difracción de los rayos X por el polvo, microcalorimetría de solución, análisis del tamaño de las partículas por difracción del láser, y análisis de absorción del vapor de agua.

Figure 2: Nanomill®



3

Características que debe poseer un pulverizador a chorro de aire

2. Oksanen y Zografi investigaron la relación entre la temperatura de transición a la vitrificación y la absorción de vapor de agua por la poli(vinilpirrolidona) en *Pharmaceutical Research*, 7:654:757, 1990.
3. Hancock y Zografi investigaron la relación entre la temperatura de transición a la vitrificación y el contenido de agua de productos farmacéuticos sólidos amorfos *Pharmaceutical Research*, 11:471–477, 1994.
4. Ward and Schulz, "Process-induced Crystallinity Changes in Albuterol Sulphate and Its Effect on Powder Physical Stability", *Pharmaceutical Research*.

Con varios métodos analíticos se detectan sutiles diferencias en la cristalinidad, inducidas por la micronización por chorro de aire. Se observan conversiones de amorfo a cristalino, cuya cinética resulta ser dependiente tanto de la temperatura como de la humedad relativa. Estas experiencias demuestran la naturaleza dinámica del sulfato de albuterol micronizado, y ayuda a determinar el estado físico real de este polvo farmacéutico.

¿Cómo se miden los productos micronizados?

Para la medición de los productos micronizados se puede tomar en cuenta el grosor, la PSD, el tamaño y el peso molecular. Es impresionante la variedad de métodos y tipos de instrumentos que existen para realizar esta tarea. Algunos ejemplos son los siguientes:

- contador Coulter;
- sistema de medición de tamaño de partícula única;
- fraccionamiento hidrodinámico capilar (CHDF);
- fraccionamiento por sedimentación de flujo de campo;
- sedimentación;
- centrifugación;
- dispersión dinámica de la luz (DLS);
- espectroscopía por correlación de fotones;
- electroacústica; y
- dispersión de la luz por difracción.

El último avance del sistema de dispersión de la luz por difracción es un analizador de tamaño de partículas en línea que colima la fuente de luz (láser o diodo láser) de partículas dispersas suspendidas en líquido, en una emulsión o (como en este caso), en el aire. La distribución angular de la intensidad de la luz dispersada determina la distribución de los tamaños. Este sistema permite hacer la medición directa durante el proceso (ver *Figura 2*).

Los nuevos adelantos (informados en el artículo "New Developments in Fluid Jet Mills") incluyen el Nanomill® R&D Jet Mill, el alimentador a mini-tornillo sin fin volumétrico-gravimétrico y la válvula rotatoria Pharmastar®.

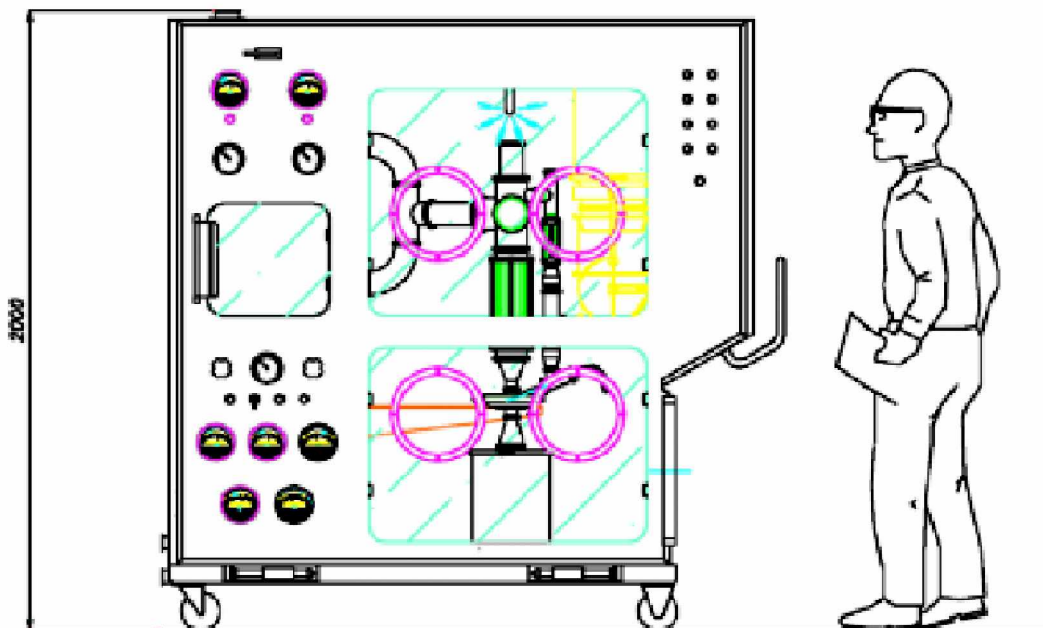
Las medidas del pulverizador a chorro estándar parten de las 24 pulgadas y llegan a las 36 pulgadas (para destinos industriales).

La familia de pulverizadores a chorro se puede configurar en diferentes versiones. Por ejemplo, las aplicaciones farmacéuticas, a fin de controlar y registrar los parámetros del proceso, incluyen interfaces de controlador lógico programable (PLC), esterilidad en el lugar (SIP), limpieza en el lugar (CIP). Estas instalaciones pueden estar contenidas en aisladores hechos a medida (p. ej., tipo guantera, semipaneles). Esta tecnología proviene del campo nuclear y, si bien es relativamente nueva en la industria farmacéutica, actualmente es ampliamente aceptada y utilizada para el procesamiento aséptico de los productos farmacéuticos.

Características que debe poseer un pulverizador a chorro de aire

Un aislador puede ser del tipo 1 o del tipo 2. Ambos están diseñados para proteger al producto de factores generados por el proceso y de factores externos, que podrían comprometer su calidad. Con el tipo 1, si se mantiene una barrera física, es posible obtener cierto grado de protección para el operador. Los del tipo 2 protegen al operador de los riesgos asociados con el producto durante la operación y en caso de fallas.

Figure 3: MC Jet Mill® 50 Laboratory Unit In Glove Box (Isolator)



Este aislador debe operar bajo presión negativa y, cuando se lo use con radiofármacos, hay que incorporarle un sistema de protección adecuado contra las radiaciones ionizantes.

El uso de sistemas de barrera mejora la manipulación de productos farmacéuticos, donde la protección del producto y el mantenimiento de la asepsia, así como la protección del operador y el control de las sustancias peligrosas constituyen requisitos críticos.

Los aisladores tienen varias ventajas por sobre los ambientes limpios y los gabinetes con circulación de aire. Pueden ubicarse en un ambiente no clasificado y suministrar de todos modos un nivel aceptable de seguridad de la esterilidad para las operaciones asépticas. Los costos se pueden reducir, ya que se requiere un mínimo de vestimenta de protección, por oposición al costo de la vestimenta para operar en ambientes limpios, que puede ser bastante elevado. Además, su operación y eficiencia protectora no se ve afectada por la turbulencia del aire en torno al gabinete, ya que el área de trabajo está completamente cerrada, a diferencia de los gabinetes para seguridad de fármacos con flujo laminar vertical, cuyas propiedades de protección pueden verse significativamente reducidas por la turbulencia del aire a través de la abertura frontal del gabinete.

De todas formas, los aisladores no pueden ser considerados unidades completamente herméticas, ya que el acceso al espacio de trabajo controlado debe abrirse cuando se

Características que debe poseer un pulverizador a chorro de aire

introducen y se sacan materiales del área, y el espacio está abastecido en forma permanente con filtro de partículas del aire de alta eficiencia (HEPA).

Aparte de este suministro de aire, el espacio de trabajo controlado del aislador en uso estará separado herméticamente del ambiente que lo rodea.

El equipo contenido en semipaneles (aislador) está diseñado del mismo modo que el tipo guantera (aplicando también tecnología de contención), pero resulta más ergonómico con equipos de mayor tamaño (ver *Figura 3*), por ejemplo:

- equipo contenido en flujo laminar (clase 1.000–10.000) para evitar la dispersión de polvo y su inhalación por el operador; y
- ambientes limpios para micronización hechos a medida (cabinas de trabajo), diseñados para contener la totalidad de la instalación del pulverizador a chorro. Por su diseño y construcción especial, protegen a los materiales procesados de toda contaminación cruzada y permiten la micronización en aplicaciones multipropósito. Cada cabina de trabajo está equipada con un sistema de filtrado y evacuación de aire totalmente independiente, que normalmente trabaja a (dP) presión positiva. La aplicación en cosméticos permite lograr la amalgama perfecta de diferentes componentes micronizados, alcanzando un mezclado 'a presión' de la fórmula, difícil de conseguir por otros medios.

Los componentes importantes de la instalación están concebidos para trabajar a presión atmosférica y, por lo tanto, resultan aptos sobre todo para la micronización de productos que no son especialmente activos. Alrededor del pulverizador a chorro, este equipo utiliza componentes a presión atmosférica.

Toda vez que un producto es activo, y por lo tanto propenso a inflamarse o explotar, se utilizan equipos alimentados con un gas inerte (normalmente, nitrógeno), a lo que se debe añadirse el motivo práctico de poder utilizar el nitrógeno directamente del tanque de nitrógeno líquido. La elección del nitrógeno sigue siendo una alternativa válida, puesto que se evita la evaporación.

Todos los pulverizadores a chorro están fabricados habitualmente en acero inoxidable 316L y terminados por dentro con un pulido en espejo de 0,25µm Ra con el fin de minimizar la 'adhesividad' y facilitar la validación de la limpieza de las partes en contacto. Entre los revestimientos especiales disponibles para las partes internas (en contacto) de los pulverizadores a chorro está Kolsterising®

– una nueva superficie especial

- tratamiento endurecedor para austenítico y acero inoxidable dúplex. La dureza de la superficie se aumenta a aproximadamente 1.100 Vickers sin que se modifique el tamaño, la forma ni el color y sin que se pierda resistencia a la corrosión. Este nuevo tratamiento metálico constituye una solución por los siguientes motivos:

- cambia las propiedades de la superficie pero no la apariencia del componente, ya que no se aplica capa de revestimiento;
- los bordes cortantes se pueden endurecer;
- los orificios, cavidades y espacios que miden apenas unos micrones se pueden endurecer de manera uniforme con un mismo nivel en todos los lugares;
- aumenta la dureza de la superficie de los componentes a 1.000–1.200Hv (>70HRc);
- no hay limitaciones para alcanzar profundidades de 22 µm y 33 µm;
- no presenta la molestia de que se descascare la capa endurecida; y
- aumenta la resistencia a la corrosión de los aceros inoxidables austeníticos que contienen molibdeno.

Características que debe poseer un pulverizador a chorro de aire

Cuando los componentes de acero inoxidable austenítico son expuestos al desgaste y/o a la corrosión en un medio agresivo, Kolsterising® se puede recomendar como una solución óptima, ya que además extiende la vida útil de los componentes. Este tratamiento está considerado como expresión de buenas prácticas de fabricación (GMP).

Normalmente, se encuentran disponibles otros revestimientos especiales para las partes internas del pulverizador a chorro, como Vulkollan, politetrafluoroetileno (PTFE – Teflon) y cerámica aluminada.

Conclusión

Los últimos adelantos registrados en la tecnología de la micronización han extendido las posibilidades de uso de esta técnica a una gama más amplia de productos farmacéuticos y terapéuticos. Teniendo en cuenta la atención permanente que se presta al cumplimiento de las pautas de GMP y al de las normas internacionales establecidas por la FDA, las innovaciones en el campo de aplicaciones de la micronización representan ventajas sin par para fabricantes, proveedores y usuarios finales de equipos y productos.