

## Reología aplicada a la solución de problemas de la Industria Farmacéutica

El software de la reología moderna le brinda una interfaz de usuario inteligente, pruebas y análisis sobre la base de procedimiento operativos estándar y un enfoque basado en la solución de problemas adaptado a la industria farmacéutica.

*Por el Dr. JOHN DUFFY y el Dr. STEVE CARRINGTON*

Los estudios reológicos brindan información valiosa para el desarrollo de varios productos farmacéuticos. Sin embargo, hasta para los usuarios experimentados, puede representar todo un desafío medir las muestras apropiadamente y entender verdaderamente los resultados. Este artículo examina cómo los últimos reómetros simplifican el acceso y la interpretación de los datos relevantes.

La reología, la ciencia física del flujo material, se basa en el estudio de cómo los materiales se mueven o deforman cuando están sujetos a una fuerza aplicada. Para las aplicaciones farmacéuticas, la reometría rotativa es la técnica más comúnmente utilizada porque puede caracterizar una amplia gama de materiales – desde semisólidos y pastas rígidas a fluidos biológicos de estructura débil. Con un reómetro rotativo, la muestra queda entre dos superficies de una geometría de medición. Las superficies se mueven siguiendo una relación entre sí e imponen una fuerza de demanda (esfuerzo de cizalla) o una deformación (velocidad de deformación por cizalla o deformación de cizalla) sobre la muestra. El instrumento mide la respuesta de la muestra al esfuerzo de cizalla o a la tensión resultante de esta acción, posibilitando una visión interna de la naturaleza física y la estructura de los materiales.

Como varias metodologías de prueba pudieron utilizarse, los usuarios menos experimentados pueden encontrar dificultades para seleccionar un método para caracterizar el material de manera adecuada. También pueden tener complicaciones para extraer la información de los datos medidos y comprender y mejorar el rendimiento del producto. El software moderno atiende estas dificultades con su experiencia en el sistema de reómetro. Una interfaz de usuario inteligente, junto con pruebas y análisis sobre la base de procedimientos operativos estándar, brindan un enfoque basado en la solución de problemas a la medida de las necesidades de la industria farmacéutica.

¿Por qué es importante la reología de formulación?

La manipulación de la reología de formulación puede influir y por lo tanto, controlar las características de rendimiento de las cremas, suspensiones y soluciones. Para las cremas y suspensiones tópicas, por ejemplo, la estabilidad durante el almacenamiento es clave. Si el producto se separa – particularmente si la separación genera una distribución desigual del ingrediente activo – puede tener un rendimiento inconsistente a menos que sea efectivamente re homogenizado antes de su uso. En general, la viscosidad alta es favorable a la estabilidad del producto. La viscosidad alta le da “cuerpo” a una formulación y reduce la probabilidad de establecer y minimizar la influencia de otros mecanismos de separación. Durante el almacenamiento, el producto está sujeto solamente a la fuerza de gravedad, por lo tanto las formulaciones con viscosidad alta en condiciones de cizallamiento bajas tienden a ser más estables.

De manera alternativa, los productos pueden tener una fórmula tal que el esfuerzo de fluencia les permita comportarse como un sólido elástico. De esta forma se impide el asentamiento o la cremosidad de la fase dispersa, siempre y cuando no se exceda este esfuerzo. Durante el uso, se aplican condiciones diferentes, y los distintos atributos son importantes. Frotar la crema sobre la piel o bombear una suspensión desde una botella aplica un cizallamiento relativamente alto a la formulación. El objetivo es expandir la crema en capas delgadas o sacar el producto de la botella de una forma regular sin mucho esfuerzo. En este caso, es preferible que la viscosidad sea baja. Las formulaciones con viscosidad baja en condiciones de cizallamiento altas, por lo tanto, tienen un rendimiento superior. Además, algunos materiales muestran una dependencia con el tiempo de viscosidad, lo cual puede influir en la rapidez con la cual un producto recupera su viscosidad una vez que el cizallamiento aplicado se detuvo.

A este fenómeno se lo conoce como tixotropía y también juega un papel fundamental en la formulación del producto. Es claro que una formulación óptima cumple con los criterios de uso y estabilidad. La estabilidad es tan importante como para asegurar la dosificación precisa con suspensiones de administración oral, pero la facilidad para tragar también debe ser considerada. Los parámetros reológicos suelen correlacionarse directamente con las percepciones subjetivas de un producto, como la sensación en la boca. Los parámetros reológicos pueden utilizarse para modificar estas y otras propiedades que influyen directamente en la aceptación del usuario. Para los productos de spray nasal o inhalación, por otra parte, el tema principal es la dispersión correcta de la dosis durante el suministro. La reología de formulación y las características del dispositivo determinan en conjunto el tamaño de las gotas producidas. Por ejemplo, en los sprays nasales, el rango de tamaño objetivo para una deposición óptima en las cavidades nasales es de entre 20 y 120 micrones. Los resultados muestran que las formulaciones más viscosas no se dispersan tan fácilmente y tienden a producir gotas más grandes y con menor estabilidad que aquellas de viscosidad más baja. Al manipular la composición de la formulación – usando aditivos poliméricos por ejemplo – es posible modificar la viscosidad del producto y darle el tamaño de partícula correcto con una bomba de spray nasal. Como con otras formulaciones, la viscosidad alta con cizallamiento bajo es preferible para la estabilidad del producto de los sprays nasales, y esta característica también mejora el comportamiento de deposición. Las gotas viscosas tienen más posibilidades de quedar retenidas en los pasajes nasales, mejorando la absorción. Sin embargo, la tixotropía es importante aquí también. Para impedir que el producto aplicado humedezca todo debe recuperar su viscosidad rápidamente. Además de sondear la viscosidad de una formulación sobre condiciones de cizallamiento diferentes y escalas de tiempo, también se puede sondear la microestructura del producto realizando mediciones viscoelásticas.

Esto implica la aplicación de un pequeño esfuerzo o tensión de amplitud sobre el material monitoreando su respuesta. Usando este enfoque se puede obtener una huella microestructural de un material o formulación, que es importante para una mejor comprensión de la estabilidad del producto y la interacción de los componentes individuales dentro de una formulación. La utilidad de las propiedades reológicas explica el incremento actual en el uso de la reometría en todas las etapas del ciclo del producto farmacéutico – desde el desarrollo al control de calidad. Los nuevos diseños acelerarán este proceso y simplificarán el acceso a la información requerida.

### Transformación de la interfaz de usuario

El desarrollo progresivo a lo largo de varias décadas hizo que las capacidades de la reometría mejoraran sustancialmente y extendió la gama de materiales para los cuales la reometría – que fue tradicionalmente una técnica asociada con las fundiciones de polímeros – puede ofrecer información de gran valor. Sin embargo, puede ser difícil lograr el potencial total de un sistema sin la experiencia necesaria, y esto explica porque un cambio en la interfaz del usuario promete tanto. La necesidad de ofrecer la reología de manera tal que cumpla con los requerimientos de todos los usuarios llevó al desarrollo de una interfaz más inteligente e intuitiva. Considere el ejemplo de un formulador con poca experiencia reológica. Este usuario puede tener que citar un problema específico, como la estabilidad del producto, pero tiene escasos conocimientos sobre las pruebas requeridas. Este usuario preferiría enfocar una medición desde un ángulo de resolución de problemas. En contraste un reólogo experimentado puede preferir la flexibilidad para desarrollar metodologías de pruebas nuevas o para comprender como lograr la mejor viscosimetría, oscilación o datos de arrastre.

En este caso hace falta menos acompañamiento, pero ambos usuarios quieren explotar por completo las capacidades de medición del sistema y obtener datos de calidad. Integrar aplicaciones de expertos en una nueva generación de reómetros brinda el enfoque orientado a la solución que los

usuarios necesitan. Una comprensión de la reología – y más específicamente de su relevancia para los productos farmacéuticos – se aprecia en guías que llevan al usuario a pruebas para resolver un problema particular. Esto continúa a través de la presentación de datos, que es adaptada a las normas de la industria. Con este enfoque, hasta los usuarios relativamente inexpertos pueden identificar la metodología de prueba correcta, implementar procedimientos y analizar datos para obtener información. Hay una guía para cada etapa. Un punto de entrada diferente es más adecuado para el usuario experto que sabe qué medir pero necesita comprender como aprovechar el instrumento al máximo. Aquí, las secuencias definidas que ofrecen una guía específica del instrumento optimizan el valor. Este enfoque brinda la flexibilidad para la investigación creativa y le permite al usuario acceder al rendimiento máximo del instrumento.

Por supuesto, estos enfoques complementarios se superponen. Incluso el mismo usuario puede seleccionar diferentes puntos de partida según la aplicación. Pero la capacidad de que el usuario logre su nivel de comodidad hace que la reología sea instantáneamente más accesible. Proporcionar ayuda según las necesidades y el momento necesario y la capacidad de adaptar o diseñar pruebas le permite al usuario encontrar los requerimientos exactos y maximizar la eficiencia del análisis y el valor del sistema (figura 1).

### Optimización de la calidad de los datos

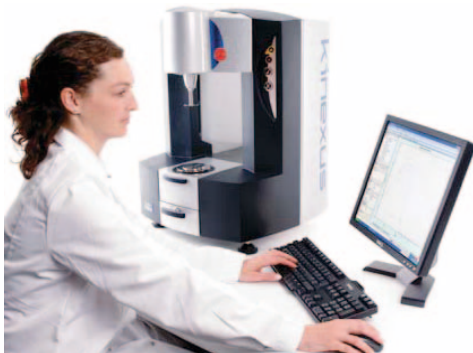


Figura 1: (a) Kinexus de Malvern Instruments representa una nueva generación de reómetros rotativos con inteligencia incorporada para pruebas reológicas y (b) proporciona una guía de usuario adecuada en cada etapa.

La accesibilidad es fundamental al igual que la calidad de los datos. Esto depende del rendimiento subyacente del instrumento y de las capacidades como así también de la definición y capacidad de reproducción del proceso analítico en su totalidad.

El rendimiento del reómetro mejoró muchísimo durante las últimas décadas. Los aumentos marcados en el torque inferior fueron especialmente importantes para la industria farmacéutica. En los sistemas modernos, las fuerzas o la tensión aplicadas a la muestra durante la prueba están determinadas por las características de rendimiento y de control de la inercia ultra baja, motores optimizados dinámicamente y cojinetes de aire con desviaciones ultra bajas cada vez más sofisticados. Estos sistemas permiten una prueba de esfuerzo de cizalla extremadamente bajo y dan un control de desplazamiento rotativo para la precisión de la resolución microradiana. Este control permite aplicar deformaciones ultra bajas (tensiones). Ahora, los usuarios pueden caracterizar los materiales sensibles a las tensiones y los fluidos biológicos de estructura débil con solamente un pequeño volumen de muestra – una ventaja importante en el desarrollo. El rendimiento de torque alto no resultó comprometido para poder lograr estos aumentos, por eso los mejores sistemas llevan ocho décadas de torque, convirtiéndolos en aptos para una amplia gama de materiales. Estos instrumentos también permiten una medición sensible y un control de la fuerza normal que opera sobre una muestra durante el análisis, importante al momento de cargar y medir los materiales con estructuras delicadas. La interfaz del hardware en plataformas modernas también fueron radicalmente rediseñadas para mejorar el ambiente operativo.

www.cas-instrumental.com.ar

Por ejemplo, las geometrías usadas para sostener la muestra durante la prueba – por lo general dos placas, un cono y una placa o los cilindros concéntricos – dependen del material y de la prueba, por lo tanto cambiar de geometrías es rutina. El desarrollo de un mecanismo de enganche de geometría de “un solo click” hace que este procedimiento no solo sea simple y rápido, sino también fuerte y confiable. El software de reconocimiento de geometría posibilita la configuración automática de las instalaciones de operación o puede guiar a los usuarios a través de una instalación de trabajo particular requerida por las condiciones de prueba regulatorias.

Para el desarrollo experimental, el “sistema experto” inserto ofrece una guía sobre las geometrías más adecuadas para una muestra o aplicación particular. El control estricto del ambiente de la prueba también es importante para la medición reproducible. Los controladores ambientales permiten el ajuste preciso de la temperatura e incorporan sistemas para minimizar la pérdida de solvente, algo importante para algunas muestras. Los cartuchos “conecte y listo” simplifican los controladores de intercambio y le permiten al usuario conectarse a una unidad de control de ambiente nuevo. Todas las conexiones necesarias (potencia, comunicaciones, fluidos y alineamiento mecánico) son realizadas automáticamente. El software inteligente reconoce la unidad, y sus datos de configuración son automáticamente cargados al sistema de reómetro, simplificando la instalación todavía más y eliminando todo riesgo de utilizar el software incorrecto para una prueba definida (figura 2). El elemento crítico final del análisis óptimo es controlar el procedimiento de medición. Usar un procedimiento operativo estándar (SOP) para el análisis del manejo reduce la variabilidad operador a operador. Los procedimientos son partidos en series de pasos bien definidos, muchos de los cuales son totalmente automatizados. Al operador se le solicita información o la realización de una acción en el tiempo requerido. La incorporación de la capacidad SOP prescribe la prueba y brinda consistencia operativa con un entrenamiento mínimo. Una vez definido, un procedimiento es fácilmente transferido desde un instrumento a otro y de un sitio a otro. La poderosa combinación del software tipo SOP y el hardware innovador transforma todos los aspectos de la medición reológica y mejora enormemente la carga de la muestra, que suele ser la causa raíz de la mala información. Como resultado, la información de alta calidad puede generarse con mayor facilidad, hasta por usuarios relativamente inexpertos.

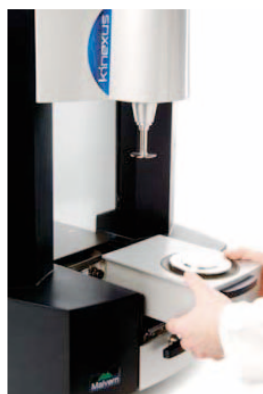


Figura 2: el hardware “conecte y listo” simplifica la instalación de la configuración correcta del reómetro

## Conclusión

La reología es una herramienta importante para la industria farmacéutica. Las propiedades reológicas definen características de rendimiento clave para muchas formulaciones: cremas, suspensiones y soluciones.

Los desarrollos recientes en la tecnología del reómetro sacan las barreras que dificultan la explotación total de esta técnica analítica importante.

El software de experto incorporado ofrece un enfoque orientado a la solución adaptado a las necesidades de la industria.

Con una interfaz de usuario intuitiva e inteligente, el análisis SOP y el hardware innovador, los nuevos sistemas simplifican el acceso a la información reológica relevante de alta calidad para el desarrollo de la formulación y el control de calidad. Trabajar con un reómetro nunca fue más interesante, la instalación nunca fue tan fácil y la interpretación de resultados nunca fue tan intuitiva.

### Referencia

1. Kippax, P., Suman, J., Williams, G. Mejorando la evaluación in vitro de los sprays nasales. Pharmaceutical Technology Europe. July 2008.