

# La técnica de flujo proporciona un control preciso sobre la producción de formulaciones LNP

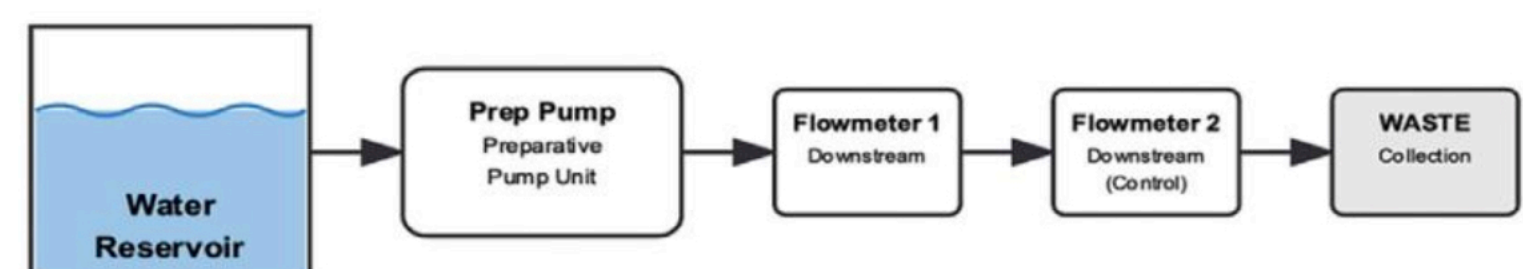
Hizkia Chandra; Carlo Dessy\*  
Testa Analytical

***Las nanopartículas lipídicas (LNP) son un tipo de sistema de administración de fármacos que utiliza lípidos para encapsular y transportar agentes terapéuticos, incluidos fármacos y material genético, a células o tejidos específicos. Cada vez se reconoce más su potencial para superar los retos asociados a la administración convencional de fármacos, como la baja solubilidad, la inestabilidad y la biodisponibilidad limitada.***

**E**l aumento significativo del uso de LNP en los últimos años ha traído consigo la necesidad de un control preciso de los parámetros de formulación. Entre ellos, la relación de caudal (FRR) y el caudal total (TFR) son especialmente críticos, ya que se ha demostrado que influyen significativamente en las características fisicoquímicas de las partículas resultantes, incluyendo el tamaño, la polidispersidad y la eficiencia de encapsulación. Esta correlación directa entre el tamaño de las partículas y el caudal requiere sistemas de control de caudal precisos para garantizar productos uniformes y métodos de producción reproducibles, lo que es crucial en las empresas de biotecnología y producción farmacéutica, que se rigen por estrictos requisitos normativos.

Sin embargo, las tecnologías convencionales de medición del caudal presentan varias limitaciones operativas en aplicaciones del mundo real. Por ejemplo, los caudalímetros Coriolis suelen adolecer de lentas velocidades de acumulación de datos, mientras que los caudalímetros volumétricos no pueden instalarse en línea, lo cual es un requisito clave en los procesos de producción de LNP. El uso de las tecnologías de medición de

caudal mencionadas conlleva el riesgo de obtener lecturas de caudal incorrectas, lo que da lugar a discrepancias entre lotes.



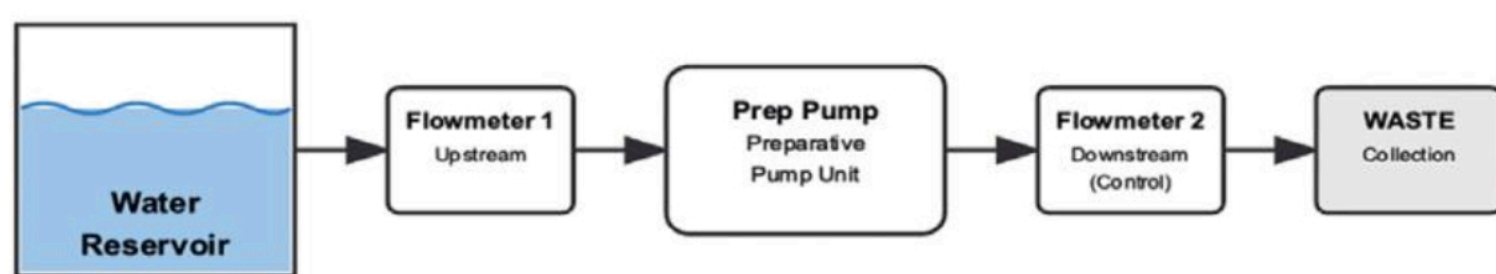
**Figura 1: Configuración de medición tradicional con caudalímetro aguas abajo de la bomba**

Los métodos para la monitorización del flujo en la producción de LNP utilizan convencionalmente caudalímetros aguas abajo de la bomba (véase Figura 1), normalmente un caudalímetro por cada bomba utilizada. Lo que parece lógico tiene, sin embargo, varios inconvenientes. En primer lugar, al aumentar el número de conexiones necesarias en el lado de alta presión de un sistema, se incrementa la posibilidad de fugas indeseadas que podrían pasar desapercibidas. Además, esta configuración requiere el uso de caudalímetros más caros, capaces de soportar altas presiones y mantener un rendimiento constante. Por último, el funcionamiento a presiones más altas aumenta las posibilidades de que el caudalímetro falle.

\*Hizkia Chandra es especialista en productos y Carlo Dessy es director General de Testa Analytical.

Se puede contactar con ellos a través de <https://www.testa-analytical.com/contact.html> o llamando al +49-30-864-24076

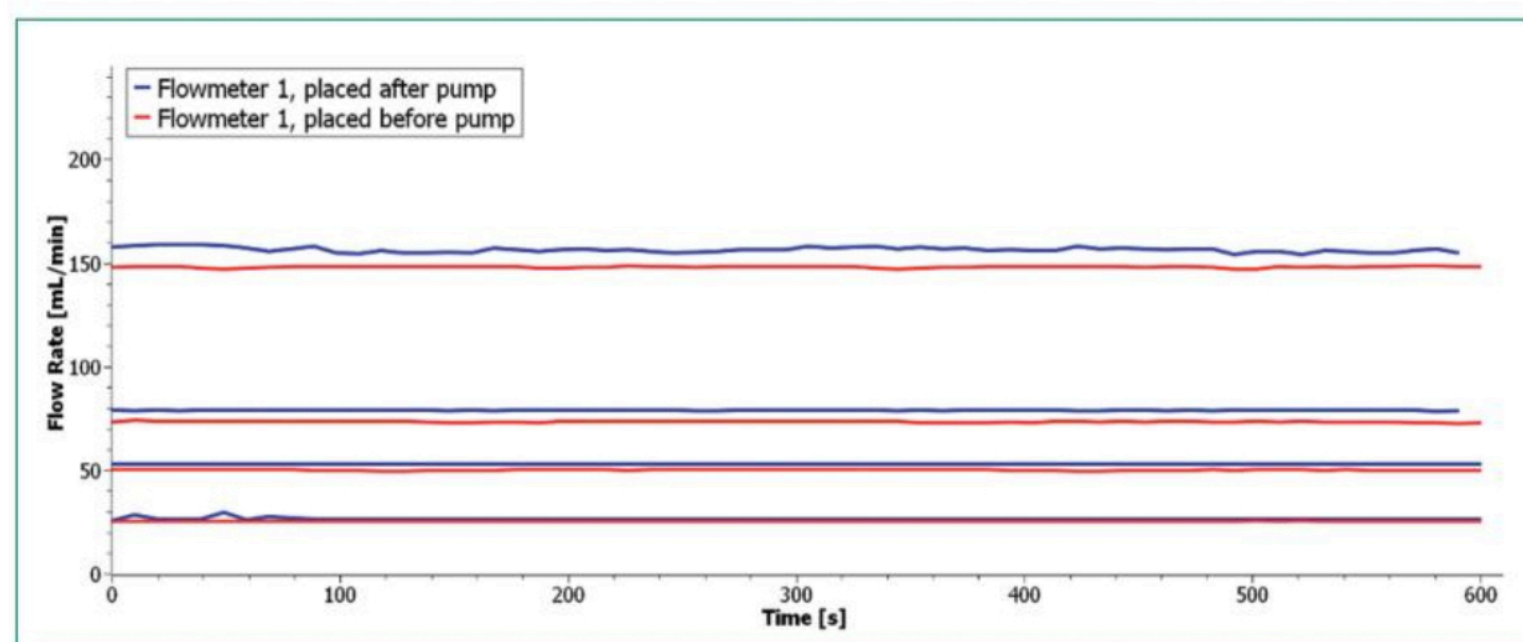




**Figura 2: Configuración experimental con medidor de flujo preparativo Testa aguas arriba de la bomba**

Para investigar una solución a estas deficiencias, se estudió una configuración experimental (Figura 2) que utilizaba un caudalímetro preparativo analítico Testa en el lado de entrada de la bomba (aguas arriba), en lugar de en la salida de alta presión convencional. Se colocó un segundo medidor de flujo aguas abajo de la bomba preparativa, tanto en la configuración tradicional como en la experimental, para que sirviera de referencia a efectos comparativos. En este estudio se utilizó una bomba HPLC preparativa comercial, que se emplea a menudo en la producción de LNP. Se recopilaron datos experimentales para cada configuración a cuatro caudales utilizados habitualmente en la producción de LNP. Se realizó una medición continua de 10 minutos a cada caudal.

La Figura 3 muestra un resumen de las mediciones de caudal del caudalímetro 1.



**Figura 3: Medición del caudal del caudalímetro 1 en ambas configuraciones**

La comparación de ambos caudalímetros revela que las mediciones de caudal en la entrada de la bomba son prácticamente idénticas a las mediciones de caudal tomadas en el lado convencional de alta presión. En general, la desviación máxima observada fue inferior al 3% en el caudal más bajo, lo que indica que un caudalímetro preparativo con un rango de caudal más bajo de hasta 40 ml/minuto podría ser una alternativa precisa y de menor coste para supervisar la producción de formulaciones de LNP.

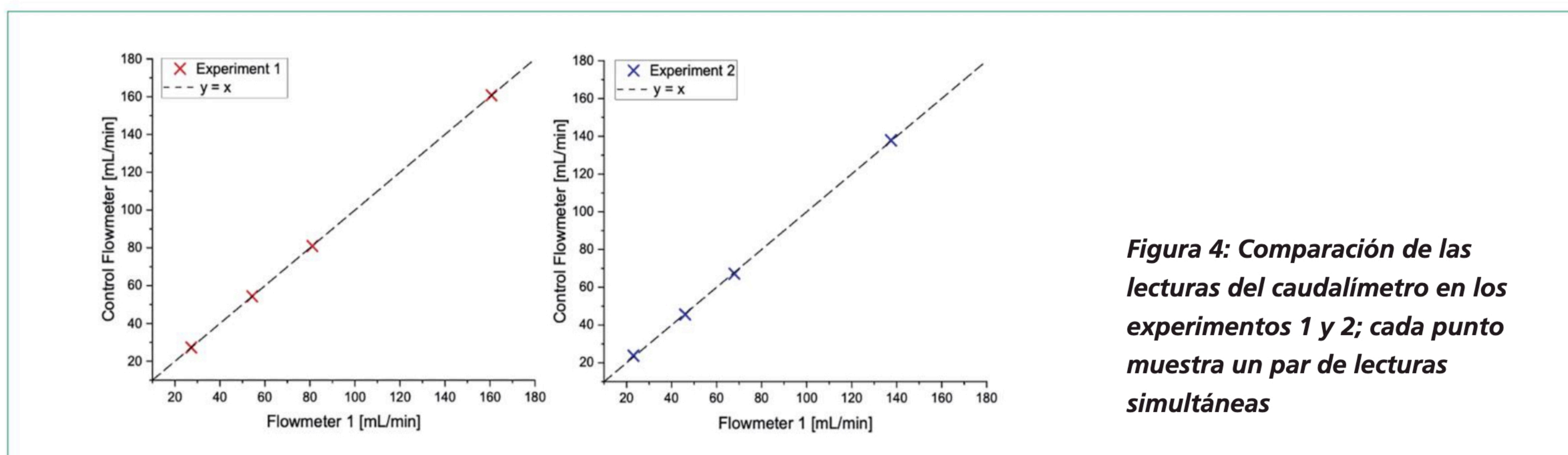
Este estudio confirma que la colocación de un caudalímetro preparativo Testa Analytical aguas arriba proporciona datos idénticos a los de las configuraciones convencionales de alta presión, al tiempo que elimina las complicaciones que conllevan los entornos de alta presión. Una ventaja adicional de esta configuración de supervisión en tiempo real es su capacidad para detectar microburbujas de aire y detener el sistema antes de que lleguen a la bomba y al sistema. Esta capacidad única puede eliminar el tiempo de inactividad del sistema y el gasto que supone el rechazo de productos debido a la aparición inesperada de burbujas de aire.

En este estudio, el medidor de flujo térmico preparativo Testa Analytical demostró su idoneidad para aplicaciones de control de la producción de LNP. Su capacidad de instalación en línea no invasiva proporciona mediciones en tiempo real sin alterar los patrones de flujo, mientras que su amplia compatibilidad con disolventes satisface los diversos requisitos de tampones y disolventes en la producción de LNP. Además, el *software* específico para medidores de flujo, compatible con muchos sistemas de datos cromatográficos (CDS), garantiza una recopilación de datos fiable y la trazabilidad. En general, la implementación de este sistema mejora la fiabilidad de la producción de formulaciones de LNP y el cumplimiento de la normativa, lo que en conjunto se traduce en una reducción de los costes operativos.

## Conclusión

Este estudio demuestra que los medidores de flujo térmicos preparativos de Testa Analytical ofrecen capacidades de medición superiores en comparación con los métodos tradicionales de supervisión de alta presión. El método de medición de flujo presentado minimiza la posibilidad de una costosa revalidación del proceso, al tiempo que permite una producción de LNP reproducible, escalable y lista para la auditoría. Esta metodología aborda los retos fundamentales en el control de los parámetros del proceso, la fiabilidad del sistema y el cumplimiento normativo.

[www.testa-analytical.com](http://www.testa-analytical.com)



**Figura 4: Comparación de las lecturas del caudalímetro en los experimentos 1 y 2; cada punto muestra un par de lecturas simultáneas**