

Evaluación de la eficiencia de los procesos de mezcla y homogeneización utilizando diferentes paletas agitadoras en reactores farmacéuticos a través de simulaciones de dinámica de fluido computacional

Evaluation of the efficiency of mixing and homogenization processes using different agitator blades in pharmaceutical reactors through computational fluid dynamics simulations

Presentación: 8-9/10/2024

Doctorando:

Emiliano FRENQUELLI

Unidad de investigación y desarrollo en tecnología farmacéutica (UNITEFA) – CONICET – Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba – Argentina.
efrenquelli@hotmail.com

Director:

Santiago Daniel PALMA

Codirectores:

Juan Manuel LLABOT, Liliana PIERELLA

Resumen

Este estudio examina la homogeneización de mezclas en un reactor farmacéutico mediante simulaciones de dinámica de fluido computacional (CFD). Se evaluaron tres tipos de paletas agitadoras: ancla (flujo tangencial), hélice (flujo radial) y sinfín helicoidal (flujo laminar). Las simulaciones combinaron volúmenes de mezcla de 200 mL (bajo) y 3000 mL (alto) a una velocidad de giro de la paleta de 1500 rpm, donde se analizaron la trayectoria de las partículas, la uniformidad de la mezcla y los índices de fracción de masa de los componentes.

Los resultados muestran que la paleta sinfín helicoidal es la más efectiva, logrando una homogeneización completa en ambos volúmenes. La hélice y el ancla mostraron menor eficiencia, con la hélice logrando una homogeneización casi completa en volúmenes bajos y el ancla siendo el segundo más efectivo en volúmenes altos.

Palabras clave: Paletas agitadoras, Homogeneización, Reactor farmacéutico, Dinámica de fluido computacional, Formulaciones semisólidas.

Abstract

This study investigates the homogenization of mixtures in a pharmaceutical reactor using computational fluid dynamics (CFD) simulations. Three types of impeller blades were evaluated: anchor (tangential flow), propeller (radial flow), and helical screw (laminar flow). The simulations combined mixing volumes of 200 mL (low) and 3000 mL (high) at an

impeller rotation speed of 1500 rpm. Particle trajectories, mixture uniformity, and component mass fraction indices were analyzed.

The results indicate that the helical screw impeller is the most effective, achieving complete homogenization at both volumes. The propeller and anchor impellers demonstrated lower efficiency, with the propeller nearly achieving complete homogenization at low volumes and the anchor being the second most effective at high volumes.

Keywords: Impeller blades, Homogenization, Pharmaceutical reactor, Computational fluid dynamics, Semisolid formulations.

Introducción

Actualmente, cuando los pacientes necesitan acceder a terapias, se enfrentan a dos opciones: productos estandarizados producidos a nivel industrial con seguridad y eficiencia, pero carentes de personalización, o formulaciones elaboradas en farmacias de preparación a pequeña escala, donde existe la personalización, pero surgen dudas sobre la calidad y seguridad de los productos obtenidos (Van Heugten & Vromans, 2018). Este último punto lleva a pacientes y médicos prescriptores a optar por formulaciones estandarizadas en lugar de aprovechar las ventajas de la personalización (Goetz & Schork, 2018).

Esto se debe principalmente a que las formulaciones a pequeña escala se realizan mediante métodos manuales que pueden generar variaciones entre lotes y entre lotes producidos por diferentes operadores o establecimientos (Watson, Whitlege, Siani, & Burns, 2021). Sin embargo, esto podría abordarse mediante el diseño de equipos que proporcionen robustez al proceso de preparación, asegurando calidad a lo largo de todo el proceso (Frenquelli, y otros, 2023).

En el ámbito de la farmacia de preparación, las formulaciones semisólidas destacan por ser las más elaboradas debido a su versatilidad para adaptarse a diferentes vías de administración (tópica, nasal, vaginal, entre otras), así como por su capacidad para cargar tanto medicamentos hidrofílicos como lipofílicos, ya sea en estados de solución o suspensión (Real, Formica, Picchio, & Paredes, 2022).

Por otro lado, los equipos necesarios para producir este tipo de productos son de bajo costo y fácilmente disponibles (Mohiuddin, 2019). El proceso de formulación es tan versátil que muchos farmacéuticos utilizan equipos de cocina (Calixto & Maia Campos, 2017). Sin embargo, los equipos de laboratorio manuales y semiautomáticos no fueron diseñados específicamente para estos procesos.

El diseño industrial ha surgido como una disciplina que puede abordar muchas de estas cuestiones (Tamburrino, Apicella, Aversa, & Petrescu, 2018). El diseño es un proceso multifacético que va más allá de la estética superficial, abarcando la funcionalidad, la experiencia del usuario y la resolución creativa de problemas. Desde una perspectiva más amplia, el diseño no se limita a productos físicos, sino que también incluye la creación de experiencias, interfaces y entornos. El objetivo de esta especialidad es definir precisamente su ejecución para que todos los subsistemas y componentes que conforman el proyecto estén determinados.

En el diseño de productos, la integración de simulaciones de dinámica de fluidos computacional (CFD) desempeña un papel crucial para complementar la estructura jerárquica, ya que se beneficia de la capacidad de realizar análisis detallados de cada estructura y función. Estas simulaciones se han convertido en una herramienta indispensable para el análisis y diseño en ingeniería (Kukura, Arratia, Szalai, & Muzzio, 2003). Sirven como medio para evaluar y predecir el comportamiento de estructuras y componentes bajo diversas condiciones. La CFD utiliza métodos matemáticos y modelos computacionales para descomponer objetos completos en elementos más pequeños y analizar sus propiedades mecánicas y térmicas, permitiendo optimizar el rendimiento y durabilidad de los productos en desarrollo.

Se adoptaron estrategias específicas para definir parámetros críticos, con el objetivo de estudiar detalladamente el mezclado y homogeneización, así como la trayectoria y comportamiento de las partículas a lo largo del tiempo.

Desarrollo

Este estudio tiene como propósito examinar los flujos de fluidos y su comportamiento para asegurar una adecuada homogeneización dentro del reactor farmacéutico. Se optó por evaluar tres tipos de paletas / agitadores: una paleta tipo

ancla, que genera un flujo tangencial, una paleta tipo hélice, que induce un flujo radial, y la paleta sinfín helicoidal, que genera un flujo laminar. (Figura 1).

Se utilizó el complemento Flowsimulation del software Solidworks®, donde se realizaron simulaciones de dinámica de fluido computacional (CFD) y volumen finito para determinar la cinemática de las partículas debido a la acción de mezclado, es decir la trayectoria y comportamiento de las partículas, como así también, el flujo de los fluidos para determinar la homogeneización de los componentes con respecto al tiempo.

Para todos los casos, se realizó una simulación paramétrica de análisis interno, teniendo en cuenta la gravedad de $-9,81 \text{ m/s}^2$ en el eje Y, un movimiento de rotación local de la paleta mezcladora en sentido de las agujas del reloj con respecto al mismo eje.

Se parametrizó que la crema base tiene una densidad de 980 kg/m^3 , una viscosidad dinámica de $12 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, un calor específico de $4186 \text{ J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ y una conductividad térmica de $0,55 \text{ W}/(\text{m}\cdot\text{K})$.

Como parámetros y criterios de finalización de simulado se establecieron la densidad promedio de la mezcla, la fracción de masa de la crema base y la fracción de masa del agua.

Como criterio de modelado, se utilizó una malla estándar sólida de 6 puntos jacobianos y una calidad de elementos cuadráticos de alto orden, subdiviniéndolo en partes pequeñas usando elementos finitos y análisis de volumen como puntos y nodos interconectados.

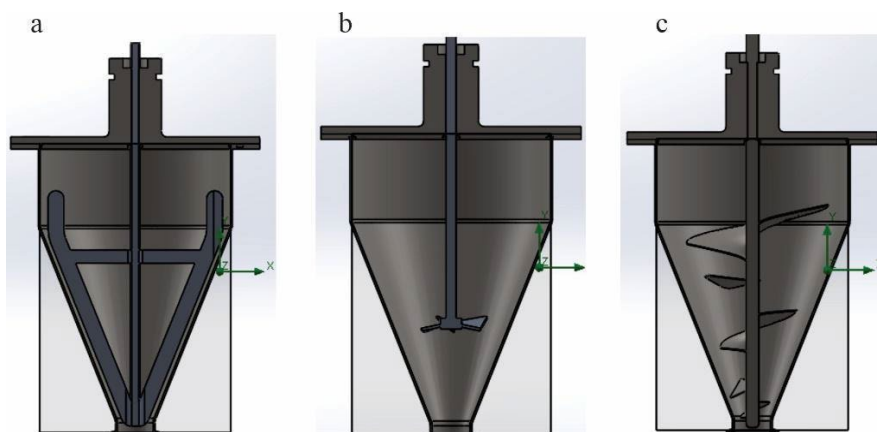


Figura 1: Imágenes del reactor farmacéutico con los tres tipos de paletas mezcladoras. a) Paleta mezcladora tipo ancla. b) Paleta mezcladora tipo hélice. c) Paleta mezcladora tipo sinfín.

Se realizaron tres simulaciones por paleta utilizando 1500 rpm de velocidad de giro de la paleta como variable fija, 5 minutos de mezcla real, variando el volumen de mezcla en 200 ml (100 mL de crema base y 100 de agua) y 3000 ml (1500 mL de crema base y 1500 mL de agua) (Tabla 1).

Tipo de paletas	Volumen de mezcla		RPM
Ancla (f. tangencial)	200 mL	3000 mL	1500
Helice (f. radial)	200 mL	3000 mL	1500
Sinfín (f. laminar)	200 mL	3000 mL	1500

Tabla 1: Determinación de los parámetros y variables de simulación CFD para analizar la homogeneización utilizando distintos tipos de paletas.

El objetivo de estas simulaciones es identificar la paleta que ofrece el mejor rendimiento en diferentes intervalos de tiempo, asegurando una homogeneización eficaz de la mezcla en tanto volúmenes bajos como altos. Para lograr esto, se analizará la trayectoria de las partículas y se recolectarán muestras de diversas áreas del reactor en varios momentos, con el fin de evaluar la consistencia de la homogeneización a lo largo del tiempo.

La elección de este sistema busca corroborar cómo la morfología del reactor y el tipo de paleta pueden afectar la distribución uniforme de los componentes.

Resultados

En el reactor farmacéutico, se evaluaron tres tipos de paletas mezcladoras utilizando volúmenes de 200 mL y 3000 mL a una velocidad de rotación del impulsor de 1500 rpm para determinar el impulsor más eficiente para la homogeneización. Un valor de 1 representa una mezcla al 100%, y para un volumen de 3000 mL, la mezcla al 100% se dividió uniformemente entre 1500 mL de crema base y 1500 mL de agua. Es importante asegurar la uniformidad del color y tono en la mezcla para confirmar la homogeneidad. Se determinará si la mezcla se homogeneiza por completo y el tiempo que toma lograrlo. Esto indicará qué tipo de paleta funciona de manera más eficiente bajo estos parámetros (Figura 2).

Para comparar los casos de mezcla de 200 mL y 3000 mL a 1500 rpm utilizando diferentes tipos de paletas agitadoras, como ancla, hélice y sinfín helicoidal cónico, que emplean diferentes flujos de mezcla, se tomaron muestras en varios puntos dentro del reactor para comparar los índices de fracción de masa de la mezcla (Figuras 2g, 2h). Los resultados se analizaron en la Tabla 2.

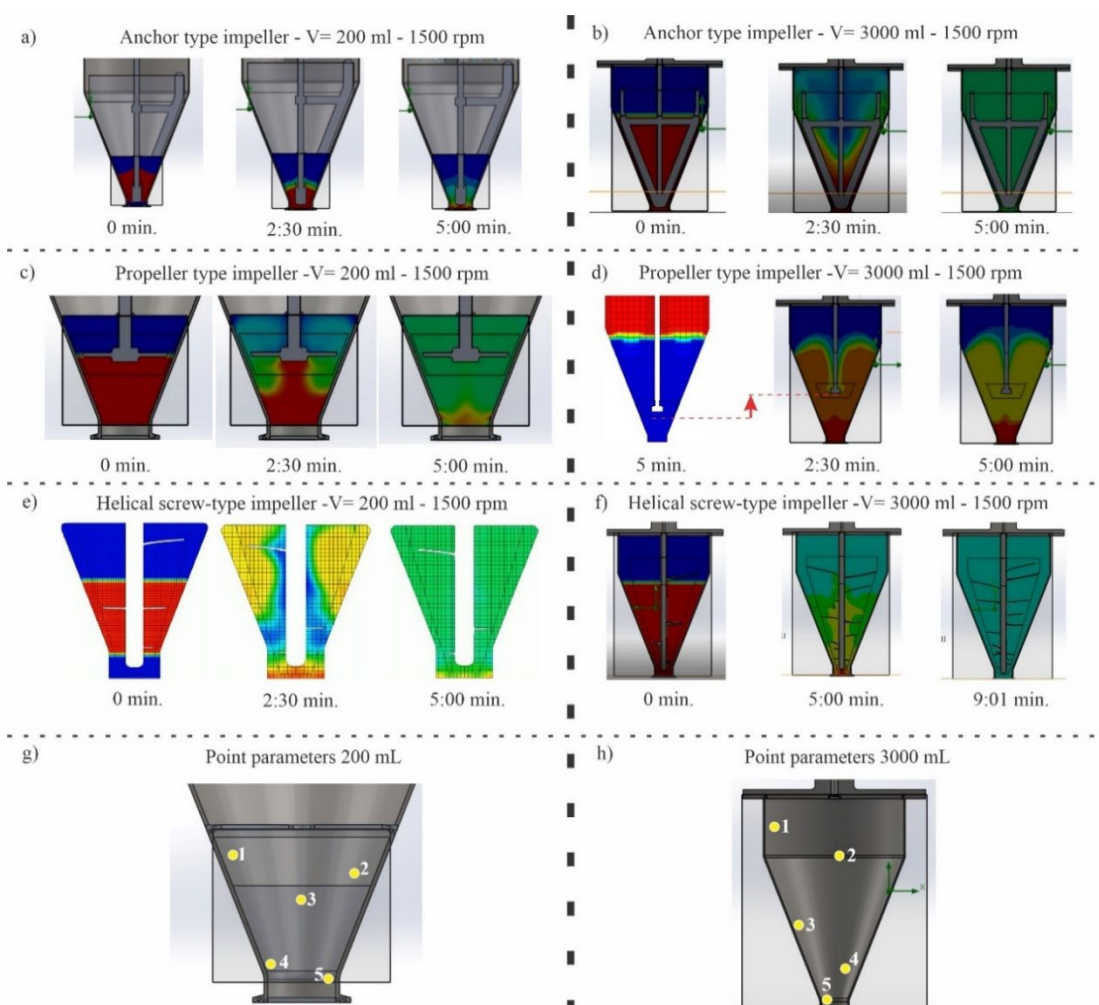


Figura 2: Análisis transitorio en el tiempo de la evolución temporal de la dinámica de la mezcla en el reactor farmacéutico utilizando diferentes tipos de paletas agitadoras, volúmenes de mezcla y velocidad de giro (rpm). Puntos en el interior del reactor donde se extrajeron las muestras analizar los índices de fracciones de masa de cada componente.

200 mL - 1500 rpm						
Item	Anchor Impeller		Propeller Impeller		Helical screw Impeller	
	Mass Fraction of Water	Mass Fraction of Base Cream	Mass Fraction of Water	Mass Fraction of Base Cream	Mass Fraction of Water	Mass Fraction of Base Cream
1	1	0	0,502	0,493	0,478	0,522
2	0,572	0,428	0,521	0,479	0,5	0,5
3	0,489	0,511	0,513	0,487	0,504	0,496
4	0	1	0,537	0,463	0,501	0,499
5	0,203	0,797	0,235	0,765	0,489	0,511
3000 mL - 1500 rpm						
1	0,534	0,466	1	0	0,499	0,501
2	0,589	0,411	0,839	0,161	0,502	0,498
3	0,471	0,529	0,303	0,697	0,5	0,5
4	0,506	0,494	0,167	0,833	0,497	0,503
5	0,464	0,536	0	1	0,503	0,497

Tabla 2: Resultados de la recolección de muestras correspondientes a las simulaciones de mezcla utilizando paletas agitadoras tipo ancla, hélice y sinfín helicoidal, con volúmenes de 200 mL y 3000 mL a una velocidad de rotación de 1500 rpm.

Las simulaciones en el reactor farmacéutico con un volumen de 200 mL y una velocidad de 1500 rpm muestran resultados variados para diferentes tipos de impulsores de mezcla. El impulsor tipo ancla (Figura 2a) no logra homogeneizar completamente la mezcla en 5 minutos, presentando disparidades en las fracciones de masa. El impulsor tipo propela (Figura 2c) casi homogeneiza la mezcla, pero deja áreas no unificadas cerca de la salida. En contraste, el impulsor tipo tornillo helicoidal cónico (Figura 2e) logra una homogeneización completa en 5 minutos, con índices de fracción de masa uniformes.

Para las simulaciones con un volumen de 3000 mL, se observan diferentes resultados entre los impulsores. El impulsor tipo ancla (Figura 2b) logra la homogeneización en 5:00 minutos y se clasifica como el segundo más efectivo en términos de uniformidad de la mezcla. Por otro lado, el impulsor tipo propela (Figura 2d), operando a 1500 rpm, no muestra cambios significativos después de 5:00 minutos y sigue siendo ineficaz incluso con ajustes en la altura o la distancia desde la cubierta superior hasta la propela. Este tipo de mecanismo funciona mejor a altas rpm, superando el umbral de 5000 rpm.

En contraste, el impulsor tipo tornillo helicoidal cónico (Figura 2f) fue el más efectivo bajo las mismas condiciones de volumen y velocidad. Logra una homogeneización completa en 9:01 minutos y asegura fracciones de masa más uniformes y homogéneas de la crema base y el agua.

Conclusiones

Este estudio ha demostrado la eficacia diferencial de tres tipos de paletas agitadoras en la homogeneización de mezclas en un reactor farmacéutico, evaluadas mediante simulaciones de dinámica de fluidos computacional (CFD).

Los resultados de las simulaciones indican que la paleta sinfín helicoidal es la más efectiva para lograr una homogeneización completa en ambos volúmenes de mezcla evaluados (200 mL y 3000 mL). Esta paleta logró uniformidad en los índices de fracción de masa de los componentes, lo que sugiere una mezcla eficiente y homogénea. La geometría y el flujo laminar inducido por esta paleta facilitan una distribución uniforme de las partículas en el reactor, reduciendo significativamente las áreas no unificadas.

Por otro lado, la paleta tipo hélice mostró una eficiencia moderada, logrando casi una homogeneización completa en volúmenes bajos (200 mL), pero presentando áreas no mezcladas cerca de la salida en volúmenes mayores. Esto se puede

atribuir a su generación de flujo radial, que puede ser insuficiente para alcanzar todas las áreas del reactor cuando el volumen es alto.

La paleta tipo ancla fue la menos eficiente en volúmenes bajos, no logrando una homogeneización completa en el tiempo de simulación de 5 minutos. Sin embargo, en volúmenes altos (3000 mL), mostró ser el segundo más efectivo, lo que sugiere que su diseño puede ser más adecuado para mayores cantidades de mezcla, aunque aún no alcanza la eficiencia del sinfín helicoidal.

El estudio concluye que la paleta sinfín helicoidal es la opción más adecuada para la homogeneización de formulaciones semisólidas en un reactor farmacéutico, proporcionando una mezcla homogénea en tiempos relativamente cortos para diferentes volúmenes de mezcla. La eficiencia de esta paleta en lograr índices de fracción de masa uniformes resalta su aplicabilidad en procesos de mezcla donde la homogeneidad es crítica.

Las paletas tipo hélice y ancla, aunque menos eficientes que el sinfín helicoidal, pueden ser consideradas en contextos específicos donde sus características de flujo sean más adecuadas, especialmente en volúmenes mayores para la paleta tipo ancla. Este estudio subraya la importancia de seleccionar el tipo de paleta adecuado para optimizar la homogeneización en procesos farmacéuticos, considerando tanto el volumen de mezcla como las propiedades del fluido involucrado.

Referencias

- Calixto, L.S.; Maia Campos, P.M.B.G. (2017). Physical–Mechanical characterization of cosmetic formulations and correlation between instrumental measurements and sensorial properties. *Int. J. Cosmet. Sci.* 39, 527–534, doi:10.1111/ICS.12406.
- Frenquelli, E.; Real, D.A.; Llabot, J.M.; Pierella, L.; Formica, M.L.; Real, J.P.; Palma, S.D. (2023). Design of a pilot plant-type pharmaceutical reactor to address the problem of interchangeability of generic semisolid formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 49, 703–714, doi:10.1080/03639045.2023.2276143.
- Goetz, L.H.; Schork, N.J. (2018). Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress. *Fertil. Steril.* 109, 952, doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.05.006.
- Kukura, J.; Arratia, P.E.; Szalai, E.S.; Muzzio, F.J. (2003). Engineering Tools for Understanding the Hydrodynamics of Dissolution Tests. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29, 231–239, doi:10.1081/DDC-120016731.
- Mohiuddin, A.K. (2019). Extemporaneous compounding: Cautions, controversies and convenience. *IP Int. J. Compr. Adv. Pharmacol.* 9, 252–264, doi:10.15520/IJMHS.V9I1.2420.
- Real, D.; Formica, M.L.; Picchio, M.L.; Paredes, A.J. (2022). Manufacturing Techniques for Nanoparticles in Drug Delivery. *Drug Deliv. Using Nanomater.* 23–48, doi:10.1201/9781003168584-2.
- Tamburrino, F.; Apicella, A.; Aversa, R.; Petrescu, F.I.T. (2018). Advanced Manufacturing for Novel Materials in Industrial Design Applications. *Am. J. Eng. Appl. Sci.* 11, 932–972, doi:10.3844/AJEASSP.2018.932.972.
- Van Heugten, A.J.P.; Vromans, H. (2018) Scale up of Semisolid Dosage Forms Manufacturing Based on Process Understanding: from Lab to Industrial Scale. *AAPS PharmSciTech*, 19, 2330–2334, doi:10.1208/S12249-018-1063-7
- Watson, C.J.; Whitlege, J.D.; Siani, A.M.; Burns, M.M. (2021). Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors. *J. Med. Toxicol.* 17, 197–217, doi:10.1007/S13181-020-00814-3/TABLES/5.