

“Optimización del proceso de granulación fundida en granulador de doble tornillo usando Diseño de Experimentos”

Lobos de Ponga, Jacqueline Claudia ^{a,c}; Cotabarren, Ivana María ^{a,b}; Piña, Juliana ^{a,b}

a Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI) CONICET-UNS

b Departamento de Ingeniería Química – Universidad Nacional del Sur

c Departamento de Ingeniería – Universidad Nacional del Sur

jlobos@plapiqui.edu.ar

Resumen

La granulación es una etapa importante del proceso de manufactura de productos farmacéuticos. Los procesos de granulación fundida se caracterizan por utilizar ligantes de baja temperatura de fusión, permitiendo el aumento de tamaño de las partículas primarias. Los granuladores de doble tornillo (extrusores de doble tornillo sin la matriz final) han recibido gran atención en los últimos años para procesos de aumento de tamaño porque puede integrarse fácilmente en la fabricación continua de formas farmacéuticas utilizando equipos de operación continua existentes, de gran flexibilidad en términos de variables de proceso y de corta duración de operación. En este trabajo, se estudia la granulación fundida de excipientes co-procesados (lactosa como partículas primarias y PEG 6000 como ligante) en un granulador de doble tornillo continuo escala laboratorio. Mediante un diseño de experimentos Box Behnken se analizó el efecto de la velocidad de los tornillos, la temperatura y la fracción de ligante, utilizando dos configuraciones de tornillos diferentes (con elementos de amasado o sólo de transporte) sobre la distribución de tamaño de partículas y la fluidez de los gránulos finales. El análisis estadístico de las respuestas indicó que la velocidad del tornillo es la variable menos significativa. Por el contrario, aumentos en la fracción de ligante y en la temperatura favorecen significativamente el crecimiento de las partículas, mejorando su fluidez. Por último, la optimización numérica de las respuestas permitió obtener los sets de temperatura, fracción de ligante y velocidad de tornillo que dan valores óptimos de tamaño de partículas y fluidez.

Palabras clave: Granulación fundida, granulador de doble tornillo, lactosa, PEG 6000.

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 80% de los productos farmacéuticos son formas sólidas, tal como comprimidos y cápsulas, para administración oral. De allí, se desprende la importancia del estudio de las operaciones que involucran materiales particulados. Entre ellas, la granulación es una operación unitaria de aumento de tamaño que permite la producción de gránulos con distribución de tamaño de partículas (PSD) definida. De acuerdo a la naturaleza del ligante, se distinguen la granulación húmeda, seca y fundida. Ésta última, reviste interés debido que es un proceso anhidrido y no requiere el uso de solventes. Entre las tecnologías con principio de mezclado mecánico, el granulador de doble tornillo posee las ventajas de permitir operar en forma continua, con tiempos cortos de residencia, mezclado eficiente, y una ventana operativa significativa, ya que posee un gran número de variables de diseño (disposición de los elementos o configuración, largo y diámetro, velocidad de giro, dirección de giro de los tornillos, etc.), extras a las

operativas (fracción en masa y viscosidad del ligante, tamaño de las partículas iniciales, caudal de alimentación, temperatura, etc.). Se han reportado numerosos trabajos de granulación fundida en estos equipos, estudiando el efecto de variables operativas y del material inicial sobre propiedades finales de los gránulos, pero pocos han incursionado en su modelado mediante el método de Diseño de Experimentos (DoE). Algunos grupos de investigación han empleado la técnica de screening y modelos factoriales 2^k y 3^k (k factores, con 2 y 3 niveles respectivamente). En estos últimos, las variables más estudiadas han sido concentración de ligante, velocidad de tornillos, temperatura y caudal y su efecto sobre la energía mecánica específica (SME), PSD, tiempo de residencia, entre otras [1]-[3]. Sin embargo, aún no se han empleado diseños de superficie de respuesta (RSM) como Box Behnken, el cual permite analizar los efectos de las variables sobre las respuestas por medio de modelos cuadráticos, con puntos experimentales seguros y fáciles de optimizar.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es encontrar modelos mediante la técnica de RSM, con buenos parámetros de ajuste para representar las respuestas mediana de la PSD (d_{50}) e indicador de flujo Índice de Carr (IC) correspondientes a la granulación en granulador de doble tornillo del sistema lactosa monohidrato-PEG 6000.

MATERIALES Y MÉTODOS

El sistema de estudio está compuesto por de lactosa monohidrato HMS (NZ) (DFE PHARMA, Nueva Zelanda) como partículas iniciales y PEG 6000 (Sistemas Analíticos S.A., Argentina) como material ligante (PEG). La PSD de las partículas de lactosa se determinó mediante difracción láser (HORIBA LA 950 V2, Horiba, Kyoto, Japón), resultando los tamaños característicos d_{10} , d_{50} y d_{90} iguales a 0.009, 0.038 y 0.096 mm respectivamente. Su fluidez fue valorada como pobre según su IC de 35.71%. El tamaño de las partículas de PEG fue la fracción retenida entre los tamices ASTM N°140 (0.106 mm) y ASTM N°60 (0.25 mm). Las experiencias se realizaron en un granulador de doble tornillo escala laboratorio (Double Screw Mini Extruder ECO ZE 9, Three-Tec, Seon, Suiza), el cual posee cuatro zonas de calentamiento independientes (por medio de resistencias), un torque máximo de 14.5 Nm y un rango de velocidades de giro de tornillos de 30-300 rpm. La relación longitud/diámetro (L/D) de los tornillos es de 30, su dirección de giro es co-rotativa, y es posible cambiar la configuración si luego de los elementos fijos de transporte se intercambian elementos (de 13.5 mm de longitud) de amasado (discos a 60°), transporte y rotura. El equipo cuenta con un controlador que permite modificar la velocidad de giro de los tornillos y la temperatura de cada zona, y, a su vez, visualizar el porcentaje de torque operativo. Para cada experiencia, se alimentó al granulador 340 g/h de lactosa y PEG, previamente mezclados de forma manual. Transcurridos 2 min de operación, se realizó la recolección de 60 g de gránulos (material de interés). En todos los casos, la temperatura de la primera y última zona fue 45 y 30°C respectivamente. La PSD para cada experiencia se obtuvo por duplicado, mediante tamizados de 15 g por 15 minutos, utilizando un equipo vibrador ZONYTEST EJ2000 (Zonytest,

Argentina) y una torre de tamices de progresión geométrica $2^{1/2}$ en un rango de ASTM N°270 (0.053 mm) a ASTM N°8 (2.38 mm). Los tamaños de partícula d_{10} , d_{50} y d_{90} se calcularon a partir de la distribución acumulada retenida (10, 50 y 90% de material retenido). La valoración de flujo se determinó mediante IC. Para ello, se midieron las densidades bulk (ρ_B) y tap (ρ_T) y se obtuvo IC como $100(\rho_T - \rho_B) / \rho_T$. Se estudiaron tres niveles de las variables numéricas temperatura (X_1) de las zonas intermedias (60, 73 y 86°C), fracción de PEG (X_2) (10, 15 y 20% m/m de PEG), y velocidad de giro de los tornillos (X_3) (100, 175 y 200 rpm) y una variable categórica de 2 niveles de configuración de tornillos (X_4). En la primera configuración se colocaron elementos de transporte (5), amasado (1), transporte (4), rotura (1) y transporte (1). En la segunda configuración, transporte (10), rotura (1) y transporte (1). Las experiencias se realizaron aleatoriamente siguiendo un modelo de superficie de respuesta Box Behnken de 30 ensayos, con 3 réplicas del punto central. Para determinar la significancia de cada factor, se realizó el Análisis de la Varianza (ANOVA) utilizando el software Design Expert® (DE). Para cada modelo, se consideraron cómo parámetros de ajuste el lack of fit (LOF), coeficiente de determinación (R^2), y adequate precision (AP). Para cada modelo, se consideraron cómo no significativos (ns) los términos con p-value $p > 0.05$, y significativos (*) con $p \leq 0.05$. Dentro de estos últimos se distinguen $p \leq 0.01$ (**), $p \leq 0.001$ (***) y $p \leq 0.0001$ (****). Para que el modelo sea aceptable, LOF debe ser no significativo (ns), R^2 cercano a la unidad y AP mayor a 4. Por último, mediante DE se realizó la optimización del modelo d_{50} en el rango 0.105-0.665 mm (mínimo d_{50} para compresión y máximo experimental obtenido) a 0.385 mm, y del IC al mínimo en el rango 5.88-25 (mínimo experimental, y máximo valor para una fluidez aceptable).

RESULTADOS

En la Tabla 1, se presentan las variables (X_i), sus combinaciones ($X_i X_j$), coeficientes estimados (Coef.), y los parámetros de ajuste de los modelos d_{50} y IC. Como se puede observar, los modelos presentan parámetros de ajuste aceptables. La fracción de PEG, configuración del tornillo y temperatura resultaron significativas en ambos casos. Aumentar la fracción de

PEG, favorece el aumento de tamaño y mejora la fluidez (decrece el IC).

Tabla 1. Coeficientes y parámetros de ajuste de d_{50} e IC.

X_i o X_iX_j	d_{50} (R^2 0.942)		IC (R^2 0.943)	
	Coef.	P-value	Coef.	P-value
X_0	0.290	-	16.84	-
X_1	0.051	***	-4.19	****
X_2	0.122	****	-6.35	****
X_3	0.027	*	-0.23	ns
X_4	-0.081	****	5.68	****
X_1X_2	0.049	**	-	-
X_1X_3	-	-	0.97	ns
X_1X_4	0.042	**	-3.17	***
X_2X_3	0.0290	ns	-	-
X_2X_4	-0.053	***	-1.23	ns
X_3X_4	-0.034	**	0.44	ns
X_1^2	-0.033	ns	1.30	ns
X_2^2	-	-	-	-
X_3^2	-	-	0.68	ns
LOF	-	ns	-	ns
Modelo	-	****	-	****
AP	21.32		20.15	

En la Fig. 1a se presenta la superficie de respuesta de d_{50} en configuración amasado a 175 rpm. La configuración anterior, favorece el crecimiento de las partículas en todo el rango de las variables debido a que los elementos de amasado mejoran la mezcla y la cohesión entre las partículas. Por ello, vuelve más notable el efecto de la temperatura y PEG, y mejora la fluidez provocando que la mayoría de las pruebas tengan valoración razonable a excelente en el campo del diseño. Por ello, en la Fig. 1b se presenta la curva de nivel de IC en configuración transporte a 175 rpm. La velocidad resultó una variable significativa sólo en d_{50} . Aumentar la velocidad, favorece el crecimiento debido a que mejora el mezclado. Sin embargo, ésta variable en ningún caso controla el crecimiento. Por último, la temperatura afecta el crecimiento debido a que influye en la viscosidad del PEG. A mayor temperatura, la viscosidad baja favoreciendo el contacto entre partículas, dando lugar al aumento de tamaño. Asimismo, mejora la distribución de PEG

sobre las partículas provocando cambios en la morfología (gránulos más uniformes) que conducen a mejor fluidez.

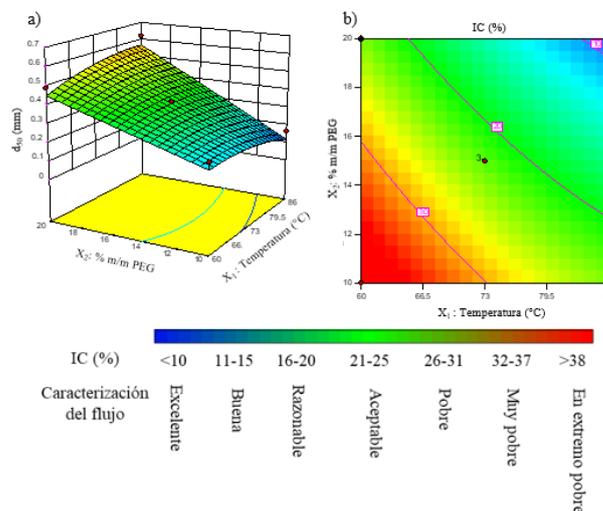


Figura 1.a) Superficie de respuesta de d_{50} a 175 rpm en configuración amasado b) Curva de nivel de IC a 175 rpm en configuración transporte y rango de valoración de IC.

Considerando la configuración de amasado, el set de variables óptimo es $X_1=70^\circ\text{C}$, $X_2=20\%$ m/m de PEG y $X_3=100$ rpm. El modelo predice un d_{50} de 0.385 mm y un IC de 8.28 con una deseabilidad del 93%, que pudo ser validada experimentalmente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos, se concluye que la granulación fundida en granulador de doble tornillo es una operación eficiente para mejorar la fluidez de los polvos. RSM permite relacionar las variables operativas con propiedades de interés, tal como la mediana de la PSD. En todos los casos, aumentar la temperatura y la fracción de ligante resultó en gránulos con mejor fluidez y mayor tamaño, siendo más notable en configuraciones de tornillo que contienen elementos de amasado.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Liu et al. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121702>
- [2] Pradhan et al. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103880>
- [3] Mamidi et al. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120101>