

Modelado mecánico de procesos que manejan materiales de origen farmacéutico: Calibración de parámetros para el modelado por elementos discretos

Díaz, M.I.^{1,2}, Piña, J.^{1,2}, Cotabarren, I.M.^{1,2}

¹ Planta Piloto de Ingeniería Química (PLAPIQUI, UNS-CONICET), Camino La Carrindanga Km 7, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina

² Departamento de Ingeniería Química (DIQ), Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina
marcosdiaz@plapiqui.edu.ar

Resumen. Este trabajo presenta una metodología para la calibración de propiedades de materiales farmacéuticos (gránulos de lactosa coprocesados con PEG 6000) para su uso en el modelado por elementos discretos (DEM). Los parámetros de interacción característicos se obtuvieron mediante simulaciones *in-silico* en el *software* de DEM Rocky ANSYS, replicando distintas experiencias de laboratorio. Mediante un análisis de sensibilidad preliminar se determinó que los parámetros más influyentes en el comportamiento del material son el coeficiente de fricción partícula-partícula, el coeficiente de fricción partícula-entorno, el coeficiente de restitución partícula-partícula y el coeficiente de restitución partícula-entorno. En base a estos resultados, se realizó un diseño de experimentos de tipo Box Behn-ken con el objetivo de reducir el número de simulaciones de calibración a realizar para obtener el conjunto de parámetros de interacción óptimo. Las variables de respuesta analizadas fueron la densidad *bulk* del material y los ángulos de reposo por elevación de un cilindro y por descarga de un embudo. Una vez que se obtuvo la combinación óptima de los parámetros, se utilizó el ensayo de drenaje de polvo para validar los resultados obtenidos. De esta manera fue posible calibrar con éxito el material de estudio, con un número reducido de ensayos de simulación.

Palabras clave: Simulación, DEM, Lactosa, Diseño de experimentos

1 Introducción

El uso de herramientas de modelado para simular, optimizar y controlar procesos a gran escala ha sido uno de los avances de ingeniería más importantes. La comprensión de los fenómenos físicos involucrados en los procesos y la posibilidad de contar con información sobre la operación de la unidad, permiten lograr mejoras significativas en los procesos y ahorro de costos. Sin embargo, se dificulta el uso de estas herramientas aplicadas a procesos que manejan sólidos debido a su naturaleza compleja [1], [2].

En general, los diversos enfoques de modelado que se utilizan en la actualidad se pueden clasificar en dos categorías: los modelos basados en la física de los procesos (i.e., fenomenológicos) y los modelos empíricos.

Dentro de los modelos fenomenológicos, uno de los métodos más promisorios es el de elementos discretos (*discrete element method*, DEM). Desde que fue publicado por primera vez por Cundall y Strack [3], DEM ha demostrado ser una herramienta numérica valiosa para proporcionar información sobre una amplia gama de operaciones unitarias y procesos en industrias que van desde la minería hasta la industria química, agrícola, de alimentos y farmacéutica [4], [5].

El método DEM consiste en modelar el comportamiento macroscópico de un conjunto de partículas como partículas individuales que interactúan entre sí y con su entorno. La trayectoria y velocidad de cada partícula se calcula en intervalos de tiempo discretos, lo que proporciona una gran cantidad de información, como la frecuencia de colisiones y la duración del contacto con las partículas y entorno adyacentes, describiendo el proceso con un nivel de detalle muy difícil de lograr por medios experimentales [6].

Fundamentalmente, DEM utiliza las leyes de movimiento de Newton para resolver los balances de fuerza en las partículas individuales y computar cualquier movimiento. A cada partícula se le asigna un tamaño y densidad, junto con vectores de posición y velocidad. La fuerza externa neta que actúa sobre cada partícula se calcula teniendo en cuenta, según corresponda, las fuerzas gravitacionales, de adhesión, electrostáticas, fluidas y de impacto, entre otras [7].

Para aplicar una simulación adecuadamente en un *software* DEM se deben conocer las propiedades físicas del material particulado y el material del entorno. Estas propiedades se dividen en micro y macro propiedades. Entre las micro propiedades se encuentran tamaño y forma de la partícula, densidad de la partícula y material del entorno, módulo de Young (Y) y coeficiente de Poisson (e) de la partícula y material del entorno, coeficiente de restitución (partícula-partícula, μ_{r-pp} , y partícula-entorno, μ_{r-pe}) y coeficiente de fricción (partícula-partícula, μ_{f-pp} , y partícula-entorno, μ_{f-pe}); y entre las macro propiedades se encuentran, densidad *bulk* o a granel (ρ_B) y *tap* (ρ_T), ángulo de reposo (*Angle of repose*, AOR), ángulo de corte interno (ACI), entre otras.

Los parámetros de entrada para el modelo DEM son las micro propiedades, las cuales se obtienen a través de ensayos experimentales, o en el caso que no puedan obtenerse de mediciones directas, se deben calibrar. La calibración de las propiedades es un paso importante, ya que estos parámetros deben ser ajustados a través de simulaciones DEM, con el objetivo de replicar el comportamiento físico de las macro propiedades obtenidas en experiencias de laboratorio.

En este trabajo se presenta una metodología basada en diseño de experimentos (*Design of experiment*, DOE) para la calibración de propiedades de materiales farmacéuticos, específicamente gránulos de lactosa coprocesados con polietilenglicol (PEG) 6000, con el objetivo de poder representar posteriormente las operaciones unitarias asociadas a los procesos de compresión directa para la obtención de formas sólidas de administración oral. Los parámetros de interacción característicos se obtuvieron mediante simulaciones *in-silico* en el *software* de DEM Rocky ANSYS, replicando experiencias

de laboratorio para la determinación de densidad *bulk* del material, AOR por elevación de un cilindro y AOR por descarga de un embudo.

2 Metodología

A continuación, se detallan las experiencias realizadas para la obtención de las propiedades del material particulado. Posteriormente, las experiencias se replicaron en el *software* de simulación Rocky ANSYS. Además, se utilizó un script de Python para obtener los ángulos de reposo en el *software*. Las simulaciones se llevaron a cabo en una computadora de 16 GB de RAM, con una tarjeta gráfica NVIDIA GeForce GTX 1080 y un procesador Intel® Core™ i7-9700 CPU de 3.00 GHz.

2.1 Obtención del material granulado

El material coprocesado se obtuvo en un granulador de lecho fluidizado, al que se alimentaron lactosa monohidratada sólida y PEG 6000 en diferentes proporciones. El granulador se operó a la temperatura y caudal de aire de fluidización óptimos que permitieron obtener el material utilizado en este trabajo. Los detalles del proceso de granulación se pueden encontrar en bibliografía [8].

2.2 Mediciones experimentales

Densidad *bulk*

Para determinar ρ_B se utilizó una probeta de 10 mL, se añadieron 2 g de material granulado y se midió el volumen ocupado (Fig. 1). La ρ_B es el cociente entre la masa y el volumen de la muestra [8].

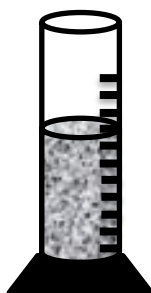


Fig. 1. Determinación de densidad *bulk*.

Distribución de tamaño de partículas (*Particle Size Distribution, PSD*)

La PSD de los gránulos se determinó por tamizado, usando un agitador vibratorio (ZONYTEST EJR 2000, Zonytest, Argentina) y una torre de 9 tamices ASTM, con una progresión geométrica de $1/\sqrt{2}$, desde el tamiz ASTM N°8 (2380 μm) hasta el tamiz ASTM N°30 (589 μm) [8].

Ángulo de reposo por elevación de cilindro

Para esta experiencia se utilizó un cilindro de acero inoxidable. El cilindro se cargó con 2 g de gránulos coprocesados de lactosa y PEG 6000. Luego, se elevó con un motor a velocidad constante y se descargó sobre una superficie de acero inoxidable (Fig. 2). Realizada la descarga, se tomaron fotografías desde distintos ángulos de la pila formada y se midieron los ángulos con un *software* de procesamiento de imágenes (*Image J*). Asimismo, se midieron la altura y diámetro de la pila formada con un calibre [9].

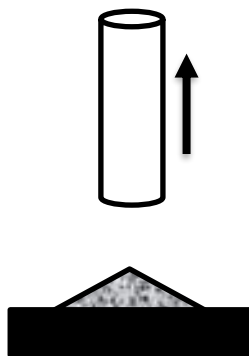


Fig. 2. AOR por elevación de cilindro.

Ángulo de reposo por descarga de un embudo

En esta experiencia se utilizó un embudo colocado a una altura predeterminada. El embudo se cargó con 3 g de gránulos coprocesados de lactosa y PEG 6000. Luego, se descargó el material sobre una superficie de acero inoxidable (Fig. 3). Posteriormente, se analizó la pila formada con fotografías desde distintos ángulos y se tomaron las medidas de altura y diámetro de la pila utilizando un calibre [9].

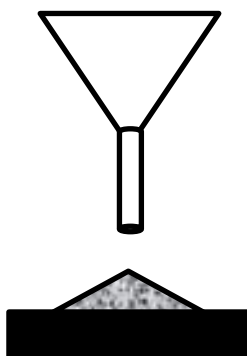


Fig. 3. AOR por descarga de embudo.

Test de drenaje

El ensayo de drenaje se aplica en este estudio para validar los resultados obtenidos, ya que es posible evaluar múltiples parámetros en una sola prueba, lo que permite una validación robusta.

El test de drenaje se realizó como se muestra en la Fig. 4. El dispositivo consiste en un marco separado en dos compartimentos con una apertura en el medio. El compartimento superior se llenó con 100 g de material granulado, se dejó asentar unos segundos (Fig. 4.a) y luego se descargó retirando la placa que bloquea la apertura. Esto permitió la caída de las partículas hacia el compartimento inferior (Fig. 4.b). Luego de la descarga, se obtuvo la masa y el AOR del compartimento inferior, mientras que en el compartimento superior se midió el ACI. Los ángulos fueron determinados utilizando un *software* de procesamiento de imágenes (*ImageJ*).

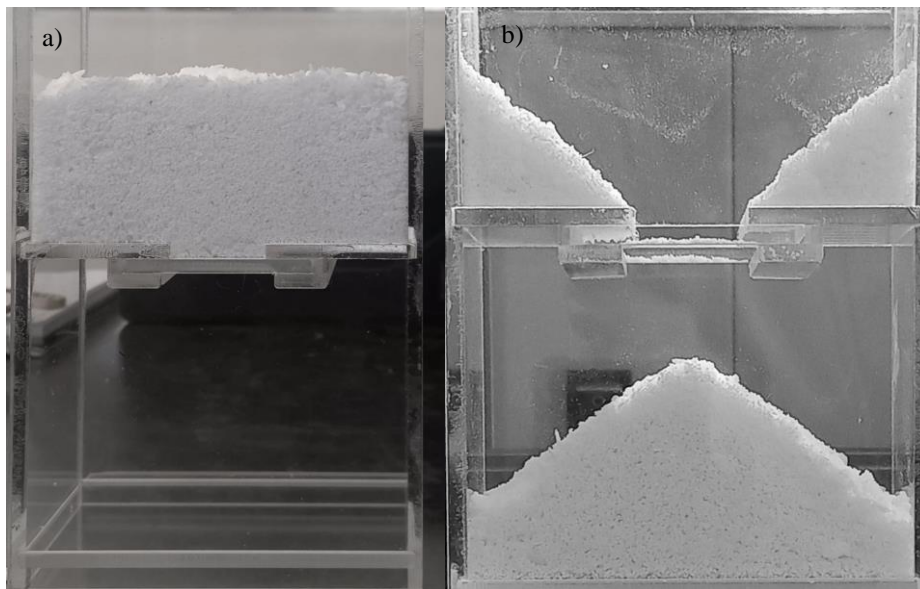


Fig. 4. Test de drenaje: a) previo a la descarga, b) posterior a la descarga.

2.3 Implementación en Rocky DEM

Forma de la partícula

La forma que pasee cada gránulo coprocesado de lactosa y PEG 6000 es aleatoria e irregular. En Rocky DEM, la forma poliédrica permite implementar modelos de rotura. Por lo tanto, como se desea calibrar el material para posteriormente realizar simulaciones de molienda, se optó por utilizar partículas poliédricas de 10 esquinas con igual aspecto horizontal y vertical. Esta representación es la forma más simple de un poliedro, permitiendo reducir los tiempos de cómputo y obtener resultados precisos.

Calibración de parámetros de interacción

Los parámetros de interacción necesarios para llevar a cabo las simulaciones en Rocky son: los coeficientes de restitución (partícula-partícula, partícula-entorno), los coeficientes de fricción estático y dinámico (partícula-partícula, partícula-entorno), los módulos de Young y los coeficientes de Poisson, tanto para el material particulado como para el material del entorno. Estos parámetros presentan dificultad para ser obtenidos experimentalmente en sistemas de partículas con tamaños pequeños como los de este estudio. Por lo tanto, se realizó un análisis de sensibilidad exploratorio para determinar de todos ellos los más relevantes para describir el comportamiento de flujo del material. Se variaron los parámetros de manera independiente, evaluando su impacto en las simulaciones de los ángulos de reposo por las tres técnicas mencionadas.

Posteriormente, y con el objeto de obtener la combinación óptima de parámetros de interacción con el mínimo de simulaciones posibles, se elaboró un DOE tipo Box Behnken para determinar los experimentos virtuales a realizar. Este diseño permite obtener una superficie de respuesta que posibilita optimizar procesos multifacéticos al generar datos que se ajustan a un modelo descriptivo de respuesta dentro de una región experimental. Se utilizó el *software Design Expert 10* para llevar a cabo el DOE. Se eligieron 4 factores: μ_{r-pp} , μ_{r-pe} , μ_{f-pp} y μ_{f-pe} . Es importante mencionar que los coeficientes estáticos y dinámicos pueden tomar el mismo valor, como se sugiere en bibliografía [10]. Los límites inferior y superior impuestos en el diseño para los factores mencionados se establecieron mediante el análisis de sensibilidad previo.

Validación del modelo

Los parámetros de interacción ajustados mediante la optimización del diseño Box Behnken se validaron realizando ensayos experimentales e *in-silico* del test de drenaje y comparando los resultados obtenidos.

3 Resultados

El estudio de sensibilidad demostró que los módulos de Young de la partícula y el material, y los coeficientes de Poisson del material particulado y del material del entorno, no afectaron significativamente el resultado final de las simulaciones. Por lo tanto, estos parámetros se obtuvieron de bibliografía [10], mientras que los parámetros de interacción más importantes se ajustaron por calibración mediante la comparación de las mediciones experimentales de AOR por elevación del cilindro, AOR por descarga de un embudo y ρ_B con los valores obtenidos en las mismas experiencias *in-silico*.

En cuanto a las respuestas a analizar, mediante el DOE se estudió el efecto de los factores seleccionados sobre: a) AOR por elevación de cilindro, b) AOR por descarga de un embudo y c) ρ_B . El diseño tipo Box Behnken de 4 factores con 3 puntos centrales consiste en 27 combinaciones de los factores en los distintos niveles (inferior, superior y medio) para cada respuesta, lo que da un total de 81 simulaciones a realizar en Rocky DEM.

Tal como se mencionó en la metodología, el análisis de sensibilidad preliminar permitió determinar los límites inferior y superior para los factores a analizar mediante el diseño Box Behnken; en la Tabla 1 se detallan los límites para los 4 factores.

Tabla 1. Límites establecidos para los factores del DOE.

Factor	Límites		
	Inferior	Medio	Superior
μ_{r-pp}	0.1	0.3	0.5
μ_{r-pe}	0.3	0.5	0.7
μ_{f-pp}	0.5	0.7	0.9
μ_{f-pe}	0.2	0.4	0.6

Una vez realizadas las 81 simulaciones, el análisis estadístico del diseño permitió encontrar modelos de superficie de respuesta significativos para todas las respuestas analizadas. En la Tabla 2 se muestran los valores estadísticos y los coeficientes de los modelos en términos de los factores para cada una de las respuestas analizadas. Para este análisis solo se tuvieron en cuenta las interacciones significativas entre factores.

Se observa que para ambos AOR el término μ_{f-pe} y μ_{f-pe}^2 resultan significativos, además para el AOR con embudo la interacción $\mu_{f-pe}*\mu_{r-pe}$ es significativa, mientras que para ρ_B los factores μ_{f-pp} , μ_{r-pp} , μ_{r-pp}^2 y la interacción $\mu_{f-pp}*\mu_{r-pp}$ afectan significativamente su comportamiento. El R^2 de los modelos es bueno para las tres respuestas, sugiriendo un buen ajuste de las superficies encontradas en el entorno de los ensayos *in-silico*.

Tabla 2. Valores estadísticos y coeficientes de los modelos matemáticos para las respuestas.

Parámetro	AOR cilindro R^2 (0.97)		ρ_B R^2 (0.95)		AOR embudo R^2 (0.89)	
	Coficiente	Valor-p	Coficiente	Valor-p	Coficiente	Valor-p
β_0	-3.30228		556.58917		-15.39750	
μ_{f-pp}	-0.41770	0.2159	-93.94583	< 0.0001	-1.41667	0.6334
μ_{f-pe}	38.51116	< 0.0001	-5.27083	0.2515	157.94167	< 0.0001
μ_{r-pp}	-0.49069	0.1488	70.21167	< 0.0001	13.12500	0.8329
μ_{r-pe}	0.24975	0.4540	3.83333	0.4006	25.08333	0.5943
$\mu_{f-pp} \mu_{r-pp}$	-	-	103,50000	0.0145	-	-
$\mu_{f-pe} \mu_{r-pp}$	-	-	-	-	-31.25000	0.2320
$\mu_{f-pe} \mu_{r-pe}$	-	-	-	-	-58.75000	0.0315
μ_{f-pe}^2	-39.38046	< 0.0001	-	-	-108.20833	< 0.0001
μ_{r-pp}^2	-	-	-141.99167	0.0001	-	-
p-modelo		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001

Significancia estadística de los términos: significativo: $p \leq 0.05$; no-significativo, $p > 0.05$.

Posteriormente, se optimizó el modelo para obtener el conjunto de parámetros que permite predecir las respuestas con el menor error. En la Tabla 3 se muestra el set sugerido por el *software* que presenta la mayor deseabilidad.

Tabla 3. Valores óptimos para los factores.

Factor	Valor óptimo
μ_{r-pp}	0.666
μ_{r-pe}	0.599
μ_{f-pp}	0.136
μ_{f-pe}	0.464

La implementación de este set de parámetros en Rocky DEM permitió reproducir ambos AOR y ρ_B con precisión. La Tabla 4 muestra los valores obtenidos por simulación con los parámetros calibrados en los valores óptimos y los respectivos valores experimentales. Se observa que todos presentan errores menores al 3.4%.

Tabla 4. Comparación de las respuestas obtenidas por simulación y las mediciones experimentales respectivas.

Ensayo	Simulación	Experimental	Error [%]
AOR cilindro (°)	28.2	29.2	3.4
AOR embudo (°)	34	34	0
ρ_B [kg/m ³]	509.7	508.9	0.2

Por último, el set parámetros calibrados por optimización se validó con el test de drenaje. La Fig. 5 muestra imágenes del ensayo experimental y su simulación respectiva. Se observa que la correspondencia cualitativa entre los AOR, los ACI y las alturas del material resulta muy buena. La Tabla muestra los valores obtenidos de los AOR, ACI y el % de masa descargado al compartimento inferior en las simulaciones y los ensayos experimentales, con su error respectivo. Los resultados son muy buenos, con errores menores al 9.4% para los ángulos y de tan solo 0.6% para la masa colectada.

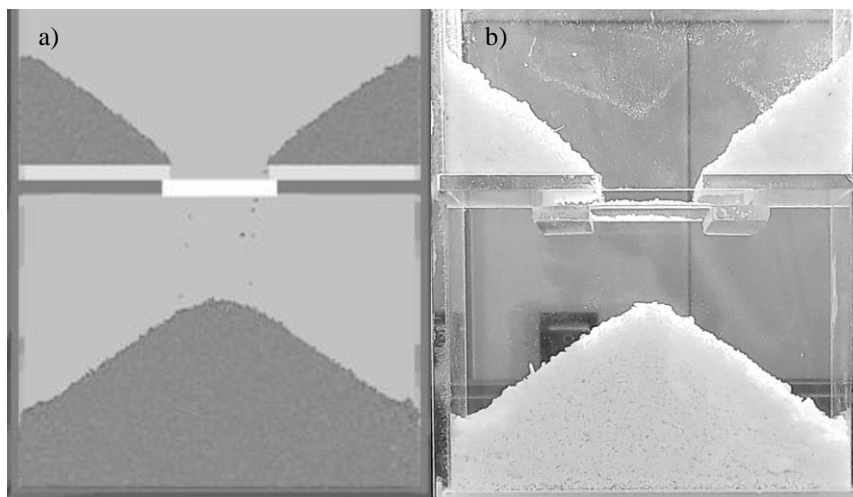


Fig. 5. Test de drenaje a) Simulación en Rocky DEM, b) ensayo experimental.

Tabla 5. Validación con test de drenaje.

	Simulación	Experimental	Error relativo [%]
Masa compartimento inferior (%)	73.1	72.6	-0.6
AOR (°)	35.8	39.5	9.4
ACI (°)	33.8	35.3	7.1

4 Conclusiones

Mediante simulaciones *in-silico* en el *software* de DEM Rocky ANSYS de macro propiedades (ángulo de reposo determinado por dos métodos diferentes y densidad *bulk*) se identificaron los parámetros de interacción partícula-partícula y partícula-entorno claves (micro propiedades) para gránulos coprocesados de lactosa monohidrato y polientilenglicol 6000.

Utilizando un número de simulaciones reducidas, resultantes de implementar un diseño de experimentos de tipo Box Behnken con las micro propiedades como factores y las macro propiedades como respuesta, fue posible encontrar un set óptimo para los parámetros de interacción relevantes. Un ensayo adicional, experimento de drenaje de polvo, permitió validar con precisión la combinación de parámetros óptima.

El procedimiento de calibración resultó exitoso dado que permitió representar adecuadamente el comportamiento de flujo de gránulos coprocesados de materiales farmacéuticos en el entorno de modelado DEM seleccionado.

Declaración de intereses. Los autores no tienen intereses en competencia que declarar que sean relevantes para el contenido de este artículo.

Referencias

- [1] P. Pandey *et al.*, “Predictive modeling of pharmaceutical unit operations,” in *Predictive Modeling of Pharmaceutical Unit Operations*, Elsevier, 2017, pp. xiii–xxiv. doi: 10.1016/B978-0-08-100154-7.00018-1.
- [2] E.-U. Hartge, M. Pogodda, C. Reimers, D. Schwier, G. Gruhn, and J. Werther, “Flowsheet Simulation of Solids Processes,” *KONA Powder and Particle Journal*, vol. 24, no. 0, pp. 146–158, 2006, doi: 10.14356/kona.2006017.
- [3] P. A. Cundall and D. L. St, “A discrete numerical model for granular assemblies,” 1979.
- [4] L. M. M. Tavares, V. A. Rodríguez, G. K. P. Barrios, and G. Bueno, “SIMULAÇÃO DA PRENSA DE ROLOS USANDO O METODO DOS ELEMENTOS DISCRETOS COM ACOPLAMENTO DINÂMICO E MODELO DE QUEBRA DE PARTICULAS,” Editora Edgard Blucher, Ltda., Nov. 2022, pp. 287–301. doi: 10.5151/2594-357x-34687.
- [5] M. A. Madrid and L. A. Pugnaroni, “Velocity profiles in forced silo discharges,” May 2020, doi: 10.1007/s10035-019-0927-1.
- [6] J. Hlosta, D. Žurovec, J. Rozbroj, Á. Ramírez-Gómez, J. Nečas, and J. Zegzulka, “Experimental determination of particle–particle restitution coefficient via double pendulum method,” *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 135, pp. 222–233, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.cherd.2018.05.016.
- [7] D. Barrasso *et al.*, “A multi-scale, mechanistic model of a wet granulation process using a novel bi-directional PBM-DEM coupling algorithm,” *Chem Eng Sci*, vol. 123, pp. 500–513, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.ces.2014.11.011.
- [8] J. C. Lobos de Ponga, J. Piña, and I. M. Cotabarren, “Fluidized Bed Co-Melt Granulation: New Insights in the Influence of Process Variables and Validation of Regime Map Theory,” *Powders*, vol. 2, no. 3, pp. 639–658, Sep. 2023, doi: 10.3390/powders2030040.
- [9] A. G. Chiaravalle, I. M. Cotabarren, and J. Piña, “DEM breakage calibration for single particle fracture of maize kernels under a particle replacement approach,” *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 195, pp. 151–165, Jul. 2023, doi: 10.1016/j.cherd.2023.05.015.
- [10] P. Bhalode and M. Ierapetritou, “Discrete element modeling for continuous powder feeding operation: Calibration and system analysis,” *Int J Pharm*, vol. 585, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119427.