

Simulación aplicada al desarrollo de un proceso de extracción de aceites vegetales para la industria farmacéutica

Simulation applied to the development of a vegetable oil extraction process for the pharmaceutical industry

Presentación: 13 y 14 de septiembre de 2023

Luis A. Toselli

Grupo de Inv. en Simulación para Ing. Qca., FRVM de la UTN. Av. Universidad 450 – XGB5900 Villa María, Córdoba, Argentina
toselli_l@frvm.utn.edu.ar

Romina A. Beltrán

Grupo de Inv. en Simulación para Ing. Qca., FRVM de la UTN. Av. Universidad 450 – XGB5900 Villa María, Córdoba, Argentina.
romibeltran@gmail.com

Ezequiel G. Mayer

Dpto. de Desarrollos, FIGMAY SRL, Tenerife 3286, B° Ciudadela, C.P.5016, Córdoba – Argentina
Ezemayer25@gmail.com

Alfredo G. Mayer

Dpto. de Desarrollos, FIGMAY SRL, Tenerife 3286, B° Ciudadela, C.P.5016, Córdoba – Argentina
figmay@figmay.com

Resumen

Se presenta el trabajo conjunto realizado con la empresa FIGMAY SRL, en el contexto de un convenio vigente desde el año 2011 con al FRVM de la UTN, esta vez para el desarrollo de una planta de elaboración por lotes (batch) destinada a la obtención de extractos vegetales de interés para la industria farmacéutica. Una serie de resultados obtenidos para distintas etapas que involucran operaciones con transferencia de masa y de calor han sido modeladas y evaluadas mediante simulación, permitiendo el abordaje del diseño final de equipos que constituyen, normalmente, cuellos de botella del proceso. Como conclusión se indica que la planta se encuentra actualmente en operaciones y ha respondido de manera satisfactoria a las demandas establecidas por los clientes, entre los que se cuentan diferentes organismos y empresas que desarrollan proyectos de fabricación de aceite de cannabis para uso medicinal a efectos de abastecer el mercado nacional.

Palabras clave: Simulación aplicada, extracción de aceites vegetales, industria farmacéutica.

Abstract

The joint work carried out with the company FIGMAY SRL is presented, in the context of an agreement in force since 2011 with the FRVM of the UTN, this time for the development of a batch processing plant aimed at obtaining plant extracts of interest to the pharmaceutical industry. A series of results obtained for different stages involving operations with mass and heat transfer have been modeled and evaluated through simulation, allowing the final design approach to equipment that normally constitutes bottlenecks in the process. In conclusion, it is indicated that the plant is currently in operation and has responded satisfactorily to the demands established by the clients, among which are different organizations and companies that develop projects for the manufacture of cannabis oil for medicinal use for the purposes of supply the domestic market.

Keywords: Applied simulation, vegetable oil extraction, pharmaceutical industry

Introducción

La historia de la extracción de productos naturales se remonta a la antigüedad, a tiempos de la cultura egipcia, donde la producción de perfumes, aceites y ceras era comercialmente importante. Tablillas de arcilla muy antiguas (2100 a. C.) encontradas en el actual Irak describen el proceso de extracción por lotes simple para una aplicación medicinal, otros conocimientos documentados son recetas para cremas y perfumes que datan del 1120 a.C en tanto que un papiro del 1600 a. C. menciona el uso de la cerveza y el vino como disolventes alcohólicos que daban la ventaja de lograr una mayor solubilidad de solutos en la producción de perfumes, alcanzando así mayores rendimientos. Tales desarrollos incipientes mejoran alrededor del año 900 d.C., en la edad media, cuando el etanol puro estuvo disponible como solvente (Bart and Pilz, 2011).

Los procesos tradicionales se han desarrollado a lo largo de los siglos y actualmente, los derivados de origen vegetal representan un mercado en crecimiento para el cual la industria es proveedora de numerosos productos con aplicaciones farmacéuticas, cosméticas, en alimentación y nutrición, entre otras. En particular, la producción de fármacos tiene un impacto indiscutible en la economía mundial, datos recogidos por la Oficina Estadística de la Unión Europea, Eurostat, indican la realización de inversiones por 36.500 millones de euros en I+D en este sector en 2018, generando 765.000 puestos de trabajo directamente relacionados y cuatro veces más de otros vinculados, pero de manera indirecta (Uhlenbrock et al, 2020) (Bergua et al, 2021).

Los productos naturales de origen vegetal contienen compuestos activos como alcaloides, esteroides, taninos, glucósidos, aceites volátiles, aceites fijos, resinas, fenoles y flavonoides que se depositan en sus partes específicas como hojas, flores, corteza, semillas, fruto y, raíz. La variabilidad natural del material de partida deriva de las condiciones de cultivo y procesamiento de cosecha, requiere garantía de calidad, especialmente para productos farmacéuticos que están controlados por organismos reguladores competentes (Majekodunmi, 2015) (Pandey and Tripathi, 2014) (Simeonov et al, 2018).

Paralelamente, las cantidades de principios activos siempre son bastante bajas, demandando procesos de extracción y aislamiento que se convierten en cuellos de botella del proceso de elaboración de fármacos. Actualmente se puede contar con técnicas convencionales y modernas de desarrollo más reciente (Sixt, et al, 2016) (Rasul, 2018). Los métodos convencionales utilizan disolventes orgánicos o agua a presión atmosférica mientras que las nuevas tecnologías utilizan presión y/o temperaturas elevadas (Abubakar and Haque, 2020) (Azmir et al, 2021) (Komal Patel et al, 2019).

En el marco de una temática de alto interés industrial como la mencionada, se presenta un resumen de los avances alcanzados en la realización de actividades conjuntas entre el departamento de desarrollos de la empresa FIGMAY SRL y profesionales del Grupo de Investigación en Simulación para Ingeniería Química – GISIQ.

Las mismas se llevan adelante en el contexto del convenio de vinculación tecnológica establecido entre la FRVM de la UTN y la empresa, vigente desde 2010 que se tradujo en acciones de transferencia efectiva relacionadas con el diseño de procesos y cálculo de equipos de alta eficiencia para producciones batch a escala reducida para la industria farmacéutica, entre otros (Toselli y col., 2022).

Desarrollo

La empresa, a la fecha, ha concretado y/o lleva adelante una serie de proyectos relacionados con el desarrollo y diseño de equipos específicos y de baja escala respondiendo así a requerimientos de una importante cartera de clientes constituida por empresas, organismos e instituciones en relación con procesos extractivos aplicados a productos naturales de origen vegetal. A manera de ejemplo se pueden citar: Misiopharma S.E. encargada de la

promoción, investigación y desarrollo del cultivo de la planta de Cannabis con fines medicinales, alimenticios e industriales, en todos sus subproductos y variantes y otros como el Instituto Regional de Planificación Control y Servicios Ambientales- Gobierno de la Provincia de La Rioja – IrePCySA, Agrogenética Riojana –SAPEM y Vivero del Oeste Riojano, entre otras.

En particular, se describe de manera general y a modo de ejemplo, el proceso de extracción de los principios activos contenidos en el cannabis mediante el uso de etanol, dando como resultado un extracto “en bruto” en donde se obtienen cannabinoides como CBD, THC y terpenos y también otros componentes presentes en concentraciones mucho más bajas. Luego de la extracción el material es sometido a un proceso de filtración al vacío, el cual logra la eliminación de partículas sólidas no deseadas. Al final de este proceso, se obtiene una mezcla de etanol y principios activos extraídos de la flor de cannabis, libres de ceras, lípidos y partículas suspendidas.

La solución multicomponente pasa a una etapa de evaporación en donde se recupera el solvente residual en una operación bajo vacío a efectos de evitar la degradación térmica de las moléculas orgánicas del extracto crudo, el resultado de este proceso arroja un aceite refinado, libre de etanol el cual pasa a una etapa de concentración para ser reutilizado. El producto libre de alcohol es destilado para separar el CBD, THC o CBG purificado, pudiendo ser aislados de otros cannabinoides por medio de otras operaciones específicas. Una vez activados éstos, se procede a aislar las diferentes fracciones de terpenos, CBD, THC, CBG y demás principios activos, a presiones y temperaturas controladas.

Dadas las características de este tipo de producción por lotes o en modo batch, resultó de máximo atención una serie de operaciones específicas en el schedule de proceso, las cuales resultan condicionantes para maximizar su eficiencia. Estas, en particular, han requerido el respaldo de modelado y simulación, citándose en primer lugar a la fase de evaporación de solvente para purificar el aceite crudo.

Sobre el modelo desarrollado se pudo realizar un exhaustivo análisis de variables de operación a efectos de lograr una alta tasa de separación en condiciones controladas para evitar la degradación térmica del producto. Paralelamente y dadas las particularidades de operar bajo vacío, se trabajó además en el diseño propio de un condensador ajustado a esta alta demanda.

El modelo computacional presenta un tratamiento matemático clásico para su aplicación a la destilación batch de sistemas multicomponentes (Distefano, 1968) (Mujtaba, 2004) y a partir de éste se generaron resultados teóricos que pudieron ser comparados luego con valores reales obtenidos de manera experimental mediante el uso de prototipos que fueron construidos por la empresa y montados en sus instalaciones, procediéndose entonces a la realización de una serie de ensayos de los cuales participó su personal técnico junto a integrantes del GISIQ, permitiendo la obtención de datos e información relevante para su validación.

También se estudiaron y evaluaron aspectos concernientes al sistema de termotransferencia, estimación de coeficientes para distintos escenarios operando bajo condiciones de ebullición nucleada, aplicación de diferentes fluidos térmicos, entre otras cuestiones.

Concluida esta etapa de desarrollo se procedió al diseño y, finalmente, a la construcción de los equipos definitivos para la planta de producción requerida. Se puede observar en la figura 1, (a) imagen completa del sistema de evaporación, en (b) condensador, con chiller y colector y en (c) balón con la carga del extracto crudo.

En la actualidad se trabaja en la implementación de un modelo para evaluar las condiciones de diseño y operación de otro equipo de destilación que se propone para utilizar en la recuperación de un solvente que se obtiene como residual acumulado de sucesivos cortes de destilación (el cual presenta diferencias importantes en cuanto a concentración y volumen a procesar) y que resulta luego de un cierto número de ciclos de

extracción/destilación. Para este caso en particular, se pretende maximizar su recuperación llevándolo nuevamente a condiciones de concentración azeotrópica para ser recirculado al sistema.

Esta situación, aun cuando pudiera demandar una nueva erogación en equipos, resulta de interés para optimizar el proceso por cuanto es fácilmente observable la incidencia que presenta la cuestión, tanto si se evalúa bajo consideraciones de tipo económico como de seguridad y/o ambientales.



Figura 1 (a, b y c): Imágenes del sistema de evaporación desarrollado

Conclusiones

Como principales conclusiones se indica:

i) el éxito alcanzado por la empresa en el desarrollo de las distintas unidades requeridas para una producción acorde a las normas de calidad establecidas. ii) la satisfactoria respuesta obtenida a partir del estudio realizado por simulación que permitió establecer variables y parámetros de operación para lograr la alta tasa de recuperación pretendida. iii) la obtención de tales valores permitió ajustar el diseño de equipos a efectos de reducir la inversión inicial y el costo de operación, iv) se ha minimizado la necesidad de reposición de solvente al ciclo trabajando bajo condiciones de seguridad y minimizando el impacto ambiental, v) se ha puesto a disposición de la empresa una cantidad de información técnica suficiente que permite pensar en implementar el proceso a mayores escalas, permitiendo el abordaje de algunas de ellas en modo de operación continua.

Referencias

Abubakar, A. and Haque, M. (2020). "Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes". *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 12, 1-10.

Azmir, J. Zaidul, I. Rahman, M. Sharif, K. Mohamed, A. Sahena, F. Jahurul, M. Ghafoor, H.A Norulaini and N. Omar, A. (2013). "Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review". *Journal of Food Engineering*, 117, 426-436.

Bart, H. and Pilz, S. Ed. (2011). *Industrial Scale Natural Products Extraction*, First Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany, 1-26.

Bergua, F. Castro, M. Muñoz - Embid, J. Lafuente, C. and Artal, M. (2021) "Hydrophobic eutectic solvents: Thermophysical study and application in removal of pharmaceutical products from water." *Chemical Engineering Journal*, 411, 1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.128472>

Distefano, G. P (1968) "Mathematical Modeling and Numerical Integration of Multicomponent Batch Distillation Equations". *AIChE Journal*, 14, 1, 190-199.

Komal Patel, K. Panchal, N. and Ingle, P. (2019). "Review of Extraction Techniques Extraction Methods: Microwave, Ultrasonic, Pressurized Fluid, Soxhlet Extraction, Etc.". *International Journal of Advanced Research in Chemical Science*, 6, 3, 6-21.

Majekodunmi, S. (2015). "Review of extraction of medicinal plants for pharmaceutical research". *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 3, 11, 521-527. Disponible en: <http://www.meritresearchjournals.org/mms/index.htm>

Mujtaba, I. M. (2004). *Batch Distillation. Design and Operation. Chapter 4: Modelling and Simulation*. Series on Chemical Engineering - Vol. 3. ISBN 1-86094-437-X. Published by Imperial College Press. London. U.K.

Pandey, A. and Tripathi, S. (2014). "Concept of standardization, extraction and pre phytochemical screening strategies for herbal drug". *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2, 5, 115-119.

Rasul, M. (2018). "Conventional Extraction Methods Use in Medicinal Plants, their Advantages and Disadvantages". *International Journal of Basic Sciences and Applied Computing*, 2, 6, 10-14.

Simeonov, E. Yaneva, Z. and Chlev, Ch. (2018). "Kinetics of green solid-liquid extraction of useful compounds from plant materials: kinetics coefficients and modeling". *Green Process Synthesis*, 7, 68-73.

Sixt, M.; Koudous, I. and Strube, J. (2016). "Process design for integration of extraction, purification and formulation with alternative solvent concepts". *Comptes Rendus Chimie*, 19, 733-748.

Toselli, L.; Beltrán, R.; Mayer, A. y Mayer, E. (2022). "Modelado y Simulación Aplicados al Desarrollo del Sistema de Enfriamiento de un Reactor para Elaboración de Productos Farmacéuticos". *Actas del Congreso de Investigaciones y Desarrollos en Tecnología y Ciencia- X IDETEC 2022*, 1° ed. ISBN 978-987-8992-02-0. Editorial edUTecNe. Villa María. Cba. 8 al 11 de noviembre, 25-32. Disponible en: <http://idetec.frvn.utn.edu.ar/#/libroActas/>

Uhlenbrock, L. Jensch, C. Tegtmeier, M. Strube, J. (2020). "Digital Twin for Extraction Process Design and Operation". *Processes* 2020, 8, 866. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pr8070866>.