

# **Optimización de la Distribución de Tamaño de Partícula de Productos Farmacéuticos en Cristalizadores Continuos.**

**Alejandro J. Alvarez**

Illinois Institute of Technology, Chicago, IL. USA, aalvare2@iit.edu

**Allan S. Myerson**

Illinois Institute of Technology, Chicago, IL. USA

## **RESUMEN**

Este artículo presenta una aplicación de las herramientas de modelación matemática de procesos y modelos de optimización para controlar las propiedades críticas de un producto farmacéutico. La mayor parte de los ingredientes activos de un producto farmacéutico están constituidos por cristales de moléculas orgánicas pequeñas. La efectividad de los ingredientes activos depende de las propiedades críticas de los cristales que los forman. Una de las características relevantes es la Distribución de Tamaño de Partícula, la cual afecta el proceso de transporte del ingrediente activo a través del sistema circulatorio hacia su destino final en tejidos u órganos. Para controlar la Distribución de Tamaño de Partícula del ingrediente activo, la presente investigación utiliza una metodología basada en la solución de ecuaciones de balance de población, estimación de parámetros experimentales a través de un modelo de optimización, y la determinación de las condiciones de cristalización del ingrediente activo que permitan obtener un producto de las características deseadas. La Distribución de Tamaño de Partícula fue medida con métodos de difracción laser, y el proceso de cristalización fue monitoreado con mediciones de concentración en fase líquida, utilizando espectroscopía ultravioleta. Como resultado del estudio se determinaron las condiciones de proceso que permitan obtener un producto farmacéutico con la Distribución de Tamaño de Partícula deseada

**Palabras claves:** cristalización, productos farmacéuticos, optimización, cristalizadores continuos

## **ABSTRACT**

The present study introduces the application of mathematical process modeling and optimization tools to control the critical properties of a pharmaceutical product. Most of the active pharmaceutical ingredients (API) of the pharmaceutical products are crystals of small organic molecules. The effectiveness of the API depends on key characteristics of the crystals. One of the relevant characteristics is the Particle Size Distribution, which affect the transport of the API through the circulatory system to the target organs. In order to control the Particle Size Distribution of the API, this research work follows an approach based on the solution of Population Balance Equations, the experimental estimation of model parameters, and the solution of an optimization problem to determine the best process conditions in the crystallization of the API. Particle Size Distribution was measured with Laser Diffraction methods, and the crystallization process was monitored by measuring concentration of the solute in the liquid phase with Ultraviolet Spectroscopy (UV). As a result of the study, process conditions were found that leads to the production of a pharmaceutical product with any desired Particle Size Distribution.

**Keywords:** crystallization, pharmaceutical products, optimization, continuous crystallizers

## 1. INTRODUCCION

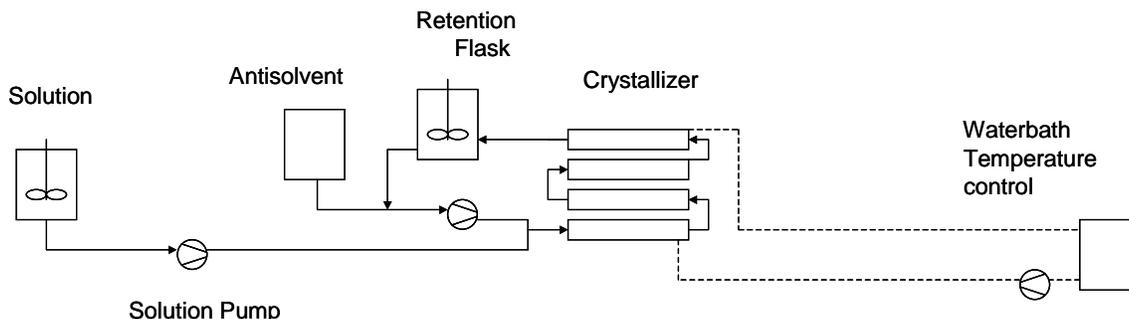
La cristalización es un proceso de separación y purificación ampliamente utilizado en la industria farmacéutica, química y de los alimentos (Myerson, 2002). En el área farmacéutica, existe un claro interés por desarrollar productos cristalinos del tamaño de unos cuantos micrones y con una variación muy reducida en su distribución de tamaño de partícula, ya que esto facilita el transporte del producto farmacéutico hacia su destino final en tejidos u órganos (Shekunov et al., 2000). El propósito del presente estudio es evaluar experimentalmente un proceso de cristalización continua de flujo tapón que permita obtener partículas con las características anteriormente citadas

El Compuesto X es un fármaco antimicóticoazólico, de la clase imizadol, que se utiliza para tratar infecciones micóticas debido a su efecto de inhibir a la enzima que metila el ergosterol (esterol 14-adesmetilasa, siendo este un sistema de enzimas que depende del citocromo P450 microsomal). Debido a sus propiedades, el Compuesto X se ha utilizado como una alternativa para el tratamiento de cáncer de prostata (Rasenack et al., 2002).

## 2. METODO EXPERIMENTAL

### APARATOS

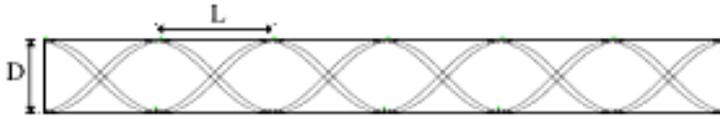
Un sistema continuo de flujo tapón (plug flow) fue construido y utilizado para llevar a cabo experimentos de cristalización con antisolvente. El sistema está conformado por una serie de módulos, que permiten ensayar diversas configuraciones de proceso. La Figura 1 muestra un diagrama esquemático del sistema. Cada uno de los módulos consiste en un tubo de vidrio de 76 cm<sup>3</sup> (600 mm de largo, 12.7 mm diámetro) y una chaqueta de enfriamiento (600 mm largo y 35 mm de diámetro) para controlar la temperatura del proceso.



**Figura 1.- Esquema del proceso de Cristalización Continua de Flujo Tapon**

El control de temperatura de cada uno de los módulos permite trabajar en un rango de  $-25^{\circ}\text{C}$  a  $+150^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  utilizando un sistema NESLAB RTE. La solución que contiene el compuesto farmacéutico y el antisolvente se inyectan en el primer módulo del reactor a través una unión "Y" que los conduce hacia la zona interior de mezclado estático. Los flujos de solución y antisolvente son controlados por medio de bombas peristálticas (modelo Gamma-L de ProMinent) que tienen un flujo máximo de 100 ml/min.

Una serie de mezcladores estáticos se encuentran en el interior del reactor, con el propósito de asegurar un mezclado homogéneo y mantener las partículas sólidas suspendidas a lo largo del reactor. Los mezcladores estáticos son tipo Kenics de  $\frac{1}{2}$ " de diámetro (Cole Parmer). La geometría de los mezcladores estáticos consiste en una serie de hélices cortas de longitud fija y de 1.5 veces el tamaño del diámetro del tubo. Las hélices tienen un desfase de  $180^{\circ}$ . La Figura 2 presenta un diagrama esquemático de los mezcladores estáticos.



**Figura 2.- Detalle de los Mezcladores Estaticos tipo Kenics**

Mediciones de concentración de soluto se llevaron a cabo para monitorear el progreso del proceso de cristalización. La concentración del Compuesto X se midió con un espectrofotómetro ultravioleta (modelo GENESYS 20 de Thermo Spectronic) que tiene un rango de longitud de onda de 325 a 1100 nm, y una celda de medición de 3 ml de capacidad.

La distribución de tamaño de los cristales se caracterizó por Difracción Laser utilizando un instrumento Microtrac modelo SRA 150 de Leeds & Northrup, con un rango de medición de 0.7 a 704 micrones. La morfología de los cristales obtenidos se capturó en imágenes utilizando un microscopio óptico Eclipse ME 600 de Nikon Co, con un polarizador de imagen y en un rango de aumento de 5X a 150X.

### **MATERIALES**

El Compuesto X fue obtenido de Johnson & Johnson (Janssen Pharmaceutica). El metanol (grado reactivo) fue comprado a Fisher Chemical y el agua desionizada fue purificada con una membrana Whatman de 0.45  $\mu\text{m}$

### **PROCEDIMIENTO**

La solución saturada de Compuesto X se preparó con 39 gramos del producto farmacéutico y 470 ml de metanol en un matraz volumétrico de 1000 ml. La solución se mantuvo a 35 °C (10 grados arriba de la temperatura de saturación) por dos horas con agitación ligera para asegurar la disolución completa de los sólidos. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente (25 °C) durante la noche.

La solución de Compuesto X y el agua (antisolvente) se añadieron al cristalizados a flujo constante utilizando bombas peristálticas. La cantidad de antisolvente añadido al reactor fue suficiente para mantener una relación solución/antisolvente de 70:30 vol/vol en todos los experimentos. Sin embargo, la cantidad de antisolvente añadido en cada módulo fue ajustada en cada una de las pruebas con base en el diseño del experimento. Por ejemplo, en los experimentos de una etapa, el 100 % del antisolvente se agregó al principio del primer módulo (primera sección de 600 mm de longitud), mientras que en los experimentos de 2 etapas, el 50% del antisolvente se añadió en el primer módulo y el 50% restante en el segundo módulo.

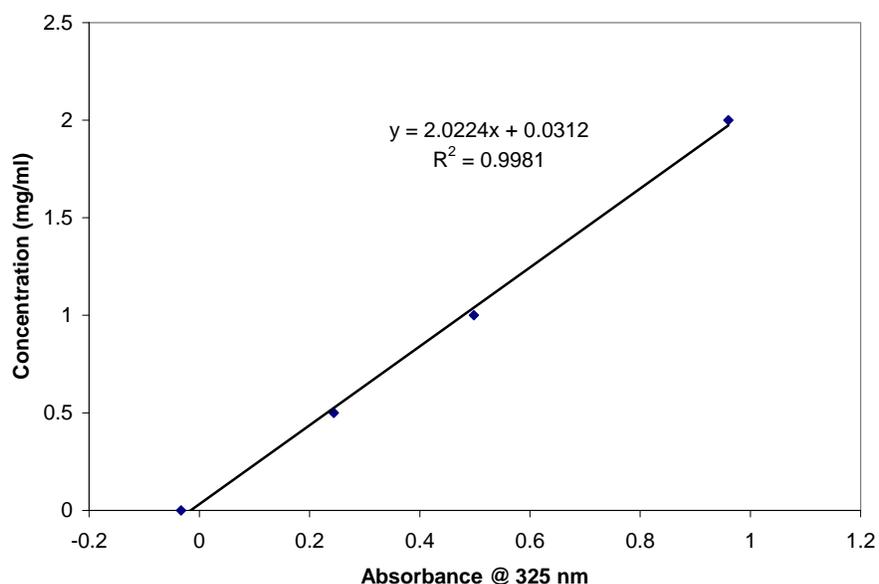
Experimentos preliminares mostraron que el tiempo requerido para cristalizar el Compuesto X es mayor que el máximo tiempo de residencia al que puede operar el cristalizador. Por lo tanto, el sistema fue arreglado de tal manera que el flujo de salida del último módulo se envió a un matraz de retención y se recirculó al primer módulo, incrementando de esta manera el tiempo de residencia del sistema.

El efecto del tiempo de residencia y del número de etapas (número de puntos de inyección de antisolvente) sobre la distribución del tamaño de partícula fue estudiado. Un resumen de las condiciones experimentales se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1.- Condiciones de proceso para los experimentos con el Compuesto X**

Experimento	# Etapas	Tiempo de residencia (min)	Experimento	# Etapas	Tiempo de residencia (min)
1	1	9	11	2	70
2	1	15	12	2	80
3	1	21	13	3	10
4	1	28	14	3	20
5	2	10	15	3	30
6	2	20	16	3	40
7	2	30	17	3	50
8	2	40	18	3	60
9	2	50	19	3	70
10	2	60	20	3	80

Una muestra de aproximadamente 5 ml se tomó del flujo de salida del cristalizador y se pasó a través de un filtro de 0.22  $\mu\text{m}$  (Millipore Millex Sterile Syringe Filters), se diluyó 40 veces en metanol y se midió la concentración de Compuesto X en el espectrofotómetro UV. Previamente se preparó una curva de calibración utilizando diversas soluciones de concentración conocida del Compuesto X. La Figura 3 muestra la curva de calibración.



**Figura 3.- Curva de calibración de Compuesto X a 315 nm y 25 °C**

También se tomó una muestra adicional del flujo de salida del cristalizador y se filtró con una membrana de 0.45  $\mu\text{m}$  (Whatman Membrane Filter) en un matraz Buchner al vacío y la fase sólida se dejó secar en la estufa a 65 °C. La distribución del tamaño de partícula del producto sólido se caracterizó utilizando el sistema Microtrac SRA150. Cada muestra se analizó 3 veces durante 90 segundos y el promedio de las mediciones se presentó como la distribución de tamaño de partícula de la muestra.

### 2.3.1 Modelo del proceso

Se desarrolló un modelo del proceso de cristalización basado en la solución simultánea de la ecuación de Balance de Población y del Balance de Materia. El propósito del modelo es predecir el tamaño de partícula obtenido en el cristalizador continuo de flujo tapón.

Las siguientes suposiciones se consideraron al desarrollar este modelo

- i) La velocidad de crecimiento de los cristales es independiente del tamaño de partícula.
- ii) No existe aglomeración y rotura de cristales durante el proceso.

Las ecuaciones que describen el cristalizador de flujo tapón son:

Balance de Población

$$u_x \frac{\partial n}{\partial x} + G \frac{\partial n}{\partial L} = 0 \quad \text{con condiciones frontera } n(0,x) = B^0(x)/G(x)$$

y condición inicial  $n(L,0) = 0$

Balance de materia

$$u_x \frac{dC}{dx} = -3\rho_s k_v G \int x^2 n dx$$

Cinética del crecimiento de los cristales

$$G = k_g (C - C_s)^g$$

Cinética de nucleación

$$B^0 = k_b (C - C_s)^b$$

Donde	$u_x$ : velocidad axial	$k_g$ : constante de crecimiento
	$n$ : densidad de población	$k_b$ : constante de nucleación
	$x$ : coordenada axial (longitud del reactor)	$g$ : orden de crecimiento
	$G$ : velocidad de crecimiento de cristal	$b$ : orden de nucleación
	$L$ : tamaño del cristal	$C$ : concentración de soluto
	$B^0$ : velocidad de nucleación	$C_s$ : concentración al equilibrio
	$\rho_s$ : densidad del cristal	$k_v$ : factor de forma

La solución del sistema de ecuaciones se obtuvo empleando un método de discretización siguiendo el modelo de Lax-Wendroff (Bennett et al. 2001). Este método numérico utiliza expansión de series de Taylor junto con un algoritmo de diferencias finites explicitas.

La expresión explícita de recursión para la ecuación de Balance de Población es:

$$n(i+1, j) = n(i, j) + \left( \frac{-G}{u_x} \right) \left( \frac{n(i, j+1) - n(i, j-1)}{2\Delta L} \right) \Delta x + \left( \left( \frac{G}{u_x} \right)^2 \left( \frac{n(i, j+1) - 2n(i, j) + n(i, j-1)}{(\Delta L)^2} \right) \right) \frac{(\Delta x)^2}{2}$$

donde  $\Delta x$  y  $\Delta L$  son el tamaño del incremento en la longitud del reactor y el tamaño del incremento en el tamaño del cristal, respectivamente.

El balance de material se aproximó por diferencias finitas:

$$C(i+1) = C(i) - 3\rho_c K_v \frac{G(i) \sum n(i, j) L(j)}{u_x}$$

donde

$$G(i) = k_g (C(i) - C_s)^g$$

$$B(i) = k_b (C(i) - C_s)^b$$

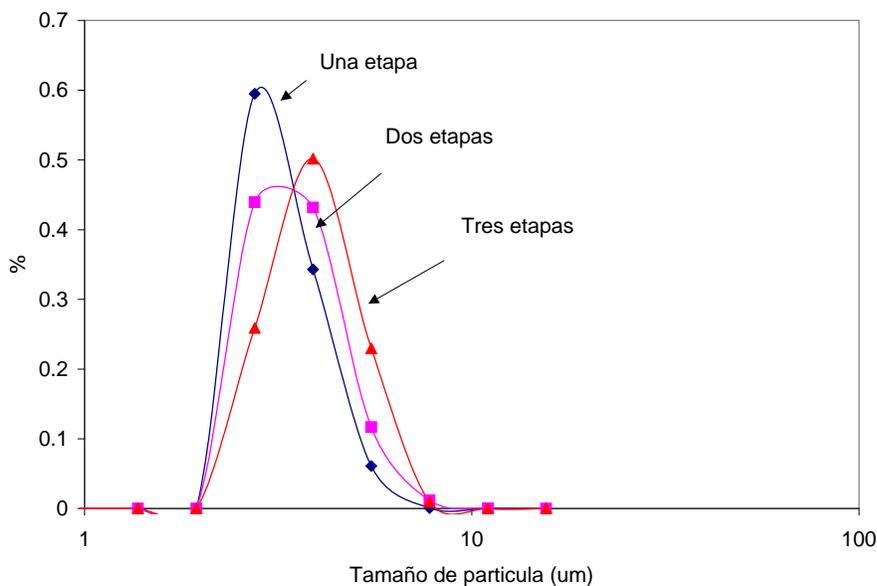
Los parámetros del modelo ( $k_g$ ,  $g$ ,  $k_b$  and  $b$ ) se estimaron resolviendo un problema de optimización no lineal descrito por:

$$\min \left( \sum (C_{\text{experimental}} - C_{\text{calculated}})^2 \right)$$

### 3. RESULTADOS

#### DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA

La distribución del tamaño de partícula del Compuesto X se midió a diferentes tiempos de residencia y diferente número de puntos de inyección de antisolvente utilizando difracción laser. Los altos niveles iniciales de supersaturación promovieron la formación de cristales pequeños, ya que a estas condiciones la nucleación se convierte en el proceso dominante. La Figura 4 muestra que la distribución del tamaño de partícula obtenido presenta una variación reducida. Esto puede explicarse por el buen mezclado a nivel molecular (micromezclado) obtenido al operar en el régimen de flujo tapón.



**Figura 4.- Distribución de Tamaño de Partícula del Compuesto X obtenido con 1, 2 y 3 puntos de adición de antisolvente**

## CURVA DE DESUPERATURACION

La concentración del Compuesto X en fase líquida fue medida a diferentes tiempos de residencia para construir una curva de desuperaturación. La concentración de soluto decrece conforme avanza el proceso de cristalización, como se muestra en la Figura 5. Puede observarse que un incremento en el número de puntos de inyección resulta en un decremento más lento en la supersaturación. Esto se explica por el hecho de que la supersaturación inicial (y consecuentemente la generación de nuevos cristales a través de nucleación) es menor en el proceso de dos etapas que en el de una etapa.

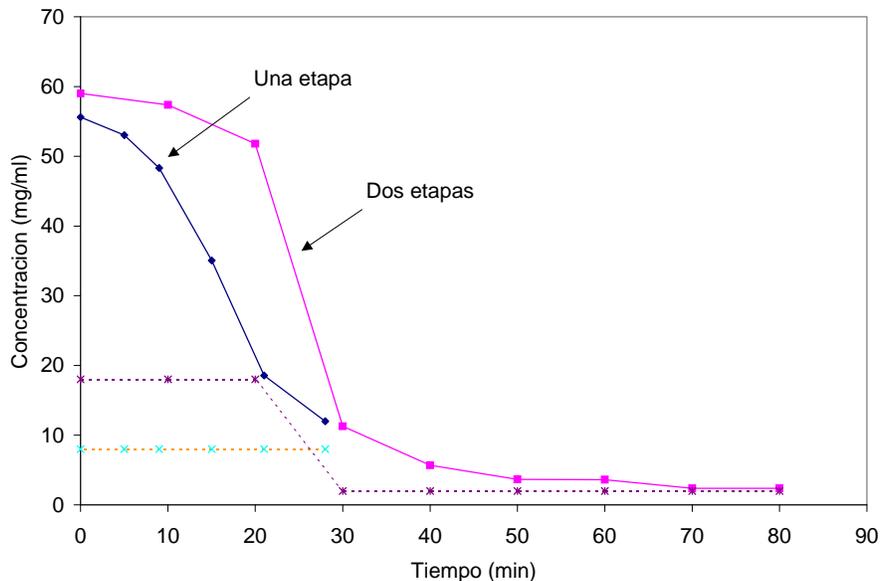


Figura 5.- Curva de desuperaturacion para el Compuesto X en el sistema metanol-agua

## EFFECTO DEL TIEMPO DE RESIDENCIA EN EL TAMAÑO MEDIO DE PARTICULA

Se observó que al incrementar el tiempo de residencia, el tamaño medio de los cristales se incrementa. Sin embargo, este incremento es relativamente pequeño, lo cual muestra que el proceso de crecimiento de cristales no es el mecanismo dominante en este proceso particular.

## EFFECTO DEL NÚMERO DE ETAPAS EN EL TAMAÑO MEDIO DE PARTÍCULA

La Figura 4 muestra también el efecto del número de etapas (número de puntos de inyección de antisolvente) en el tamaño medio de los cristales. El tamaño se incrementa al aumentar el número de puntos de inyección. Esto sugiere que al decrementarse la supersaturación, la relación de crecimiento/nucleación se vuelve más favorable para el proceso de crecimiento de los cristales.

## MODELO PARA PREDECIR EL TAMAÑO DE PARTÍCULA

El modelo matemático descrito en la sección 2.3.3 para el cristalizador de flujo tapón fue resuelto en Matlab, utilizando el método de discretización de Lax-Wendroff. Los parámetros  $\Delta x = 0.05$  m y  $\Delta L = 1$   $\mu$ m fueron utilizados en la solución numérica. El primer paso para resolver el modelo fue la estimación de los parámetros  $k_g$ : constante de crecimiento,  $g$ : orden de crecimiento,  $k_b$ : constante de nucleación, and  $b$ : orden de nucleación. La siguiente sección describe el algoritmo utilizado para obtener estos parámetros.

### 3.5.1 Estimación de Parámetros

La función SQP de Matlab, que ejecuta una minimización utilizando programación cuadrática sucesiva, fue utilizada para obtener los parámetros experimentales  $k_g$ ,  $g$ ,  $k_b$ , y  $b$ . La función objetivo fue definida como la suma del cuadrado de las diferencias entre la concentración experimental y calculada a lo largo del reactor. Iniciando con una estimación inicial de los parámetros, el sistema de ecuaciones constituido por el balance de población, el balance de materia, la cinética de nucleación y la cinética de crecimiento se resolvieron y el perfil de desuperaturación calculado se comparó con los valores experimentales de concentración de soluto. Con base en la diferencia entre estos dos valores, se calcularon nuevos parámetros y el ciclo se repitió hasta encontrar un valor mínimo de la función objetivo.

Utilizando los valores apropiados de estimación inicial, el sistema convergió en 9 iteraciones y los valores resultantes de los parámetros fueron:

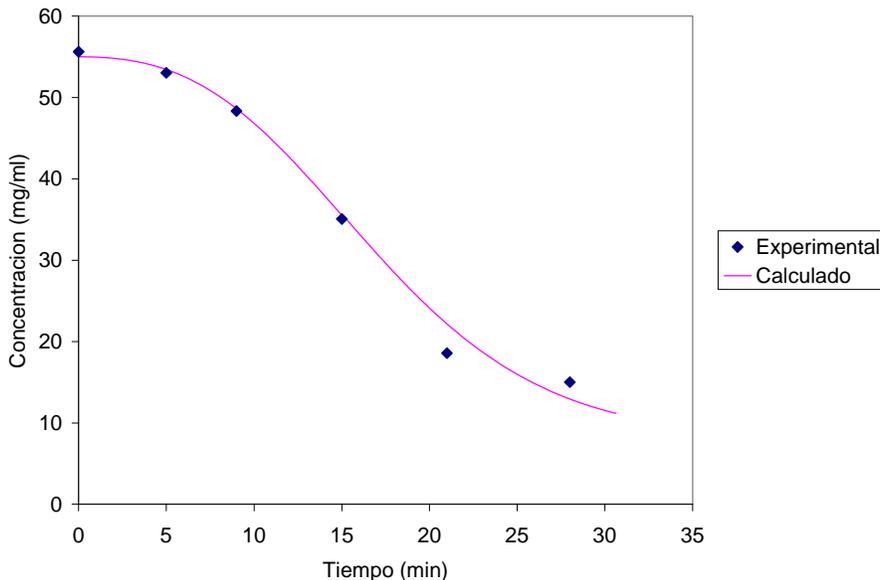
$$k_g = 3.2 \text{ e-11 m/s (1/}\Delta\text{C)}$$

$$g = 0.95$$

$$k_b := 2.1 \text{ e5 1/m}^3 \text{ s ((1/}\Delta\text{C}^4)$$

$$b = 4$$

En la Figura 6 se muestra la concentración experimental y simulada. Puede observarse que la curva de desuperaturación calculada se ajusta positivamente a los datos experimentales.



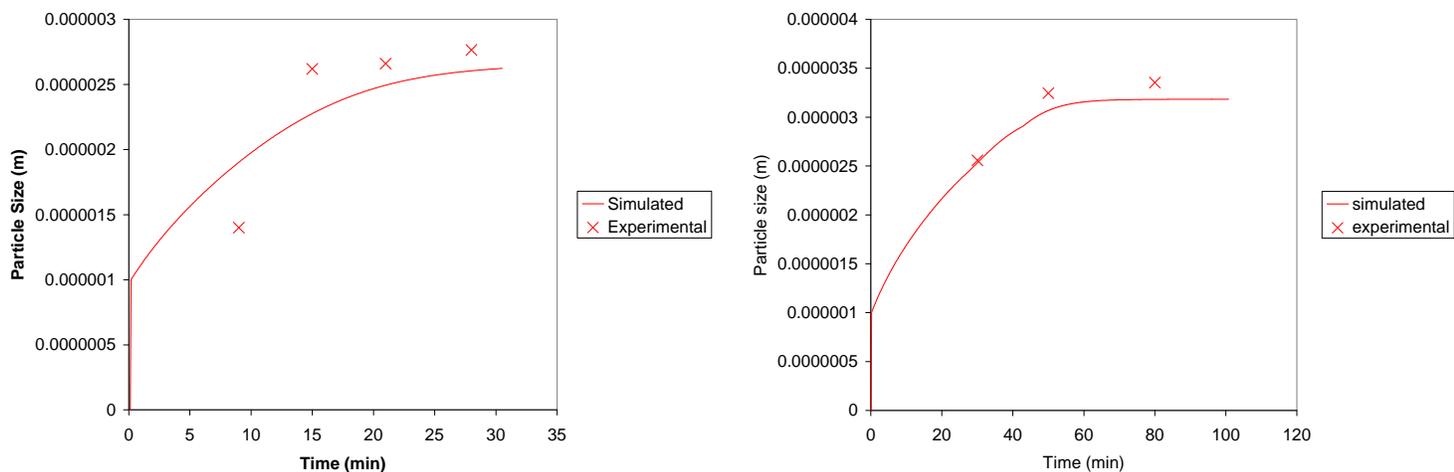
**Figura 6.- Curva de desuperaturación experimental y calculada para el Compuesto X obtenido en un proceso de una etapa de adición de antisolvente**

### 3.5.2 Simulación del Proceso

Los parámetros del modelo estimados en la sección previa fueron utilizados para resolver el modelo matemático de cristalización en flujo tapón. Los valores de la densidad de partícula y factor volumétrico de forma utilizados fueron  $1200 \text{ kg/m}^3$  y  $0.5236$  respectivamente.

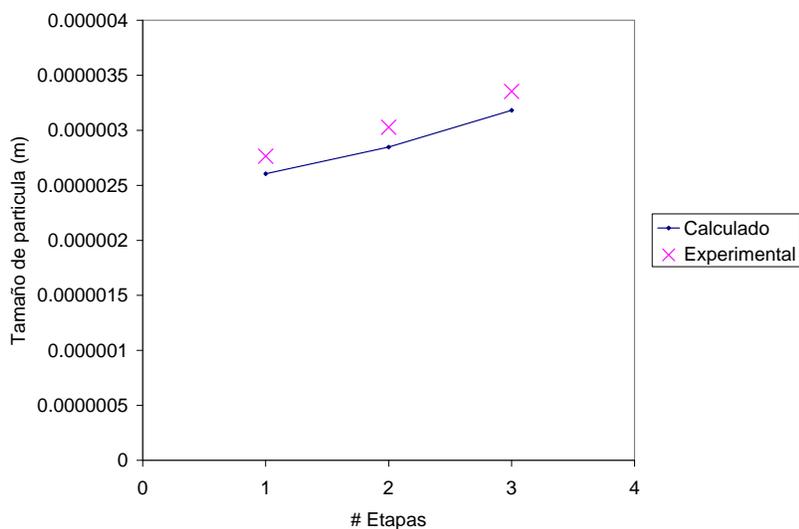
Para simular el proceso de múltiple inyección de antisolvente, el sistema fue conceptualizado como una serie de flujos pistón en serie, en los cuales la salida de la etapa anterior se convierte en la entrada de la siguiente etapa. En el punto inicial de cada etapa, los valores de concentración inicial de soluto y la solubilidad se actualizan para reflejar la dilución e incremento de supersaturación debido a la adición de antisolvente fresco.

La Figura 7 muestran que los valores de tamaño medio de partícula calculados para el Compuesto X en el sistema agua-metanol en función del tiempo de residencia en una y tres etapas se ajustan positivamente con los valores experimentales.



**Figura 7.- Tamaño medio de partícula experimental y calculado para el Compuesto X, en función del tiempo de residencia para una etapa y tres etapas de adición de antisolvente**

La Figura 8 muestra que los valores calculados de tamaño medio de partícula para el Compuesto X en función del número de puntos de inyección de antisolvente. Para 2 y 3 etapas, el modelo predice un tamaño medio de partícula de  $2.85 \mu\text{m}$  y  $3.18 \mu\text{m}$  respectivamente, y los datos experimentales obtenidos fueron  $3.03 \mu\text{m}$  y  $3.3 \mu\text{m}$ , los cuales concuerdan aceptablemente con la predicción.



**Figura 8.- Tamaño de partícula experimental y calculado para el Compuesto X en función del número de etapas de adición de antisolvente**

#### 4. CONCLUSIONES

Una manera de lograr la cristalización de productos farmacéuticos con una reducida distribución de tamaño de partícula es controlando tanto el mezclado como el tiempo de residencia de los cristales formados en el reactor. El sistema de cristalización continua presentado en este estudio es capaz de producir sólidos cristalinos pequeños con una reducida variación en su distribución de tamaño de partícula. El modelo matemático propuesto describe adecuadamente la cristalización en un sistema de flujo tapón y permite ajustar las condiciones de operación del proceso para obtener cristales de características específicas, lo cual es de gran importancia en las aplicaciones farmacéuticas.

#### REFERENCIAS

- Myerson, A. S. (Ed) (2002) "Handbook of Industrial Crystallization"; Butterworth-Heinemann: Newton, MA,
- Rasenackl, N., Müller, B. (2002). "Dissolution Rate Enhancement by in Situ Micronization of Poorly Water-Soluble Drugs". *Pharmaceutical Research*, Vol. 19, No. 12, pp 1894-1900
- Shekunov, B., York, P. (2002) "Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design" *Journal of Crystal Growth*, Vol. 211 pp 122-136
- Bennet, M.K., Rohani, S. (2001) "Solution of population balance equations with a new combined Lax-Wendroff/Crank-Nicholson method" *Chemical Engineering Science*, Vol. 56 pp 6623-6633

#### *Autorización y Renuncia*

*Los autores autorizan a LACCEI para publicar el escrito en los procedimientos de la conferencia. LACCEI o los editores no son responsables ni por el contenido ni por las implicaciones de lo que esta expresado en el escrito*

#### *Authorization and Disclaimer*

Authors authorize LACCEI to publish the paper in the conference proceedings. Neither LACCEI nor the editors are responsible either for the content or for the implications of what is expressed in the paper.