

# Caracterización del Mezclado en un Reactor Tubular con Mezcladores Estáticos para la Cristalización Continua de Productos Farmacéuticos

**Alejandro J. Alvarez**

Illinois Institute of Technology, Chicago, IL. USA, [aalvare2@iit.edu](mailto:aalvare2@iit.edu)

**Allan S. Myerson**

Illinois Institute of Technology, Chicago, IL. USA

## RESUMEN

El propósito de este trabajo es determinar experimentalmente el grado de dispersión o mezclado axial en un sistema de flujo tubular equipado con mezcladores estáticos tipo Kenics a todo lo largo del reactor. El trabajo forma parte de la evaluación de un nuevo proceso continuo de cristalización de productos farmacéuticos que permita producir cristales con una variación muy reducida en su distribución de tamaño de partícula. Los resultados obtenidos en la investigación muestran que el sistema tiene un comportamiento cercano al flujo tapón ideal, incluso a bajos valores de flujo volumétrico. El proceso de mezclado axial puede ser descrito aceptablemente utilizando el modelo de dispersión propuesto en este estudio. Se encontró que existe una relación lineal entre el flujo volumétrico del reactor tubular y el número de Peclet. Los parámetros de dispersión obtenidos serán utilizados para resolver un modelo más complejo de cristalización empleando balances de población.

**Palabras claves:** mezcladores estáticos, cristalización, productos farmacéuticos, dispersión, reactores tubulares

## ABSTRACT

The purpose of this work is to determine experimentally the extent of dispersion or axial mixing in a tubular system with Kenics type static mixers along the reactor. This work is part of a research aimed to assess a new continuous crystallization process for pharmaceutical products intended to produce small crystals with a narrow size distribution. Results obtained in this study show that the system approach an ideal plug flow system, even at low volumetric flowrates. The axial mixing process can be described with the dispersion model proposed in this study. A linear relationship between volumetric flowrate and Peclet number was found. Dispersion parameters obtained in this work will be utilized to solve a complex model for crystallization using population balances.

**Keywords:** Static mixers, crystallization, pharmaceutical products, dispersion, plug flow reactors

## 1. INTRODUCCION

La cristalización es un proceso de separación y purificación ampliamente utilizado en la industria farmacéutica, química y de alimentos (Myerson, 2002). Con el propósito de obtener cristales con una variación muy reducida en su distribución de tamaño de partícula, se ha explorado el uso de sistemas de flujo tubular que permitan una operación cercana al régimen ideal de flujo tapón, en la cual el tiempo de residencia es constante, es decir, no existe distribución de tiempo de residencia (Van Wageningen, 2005).

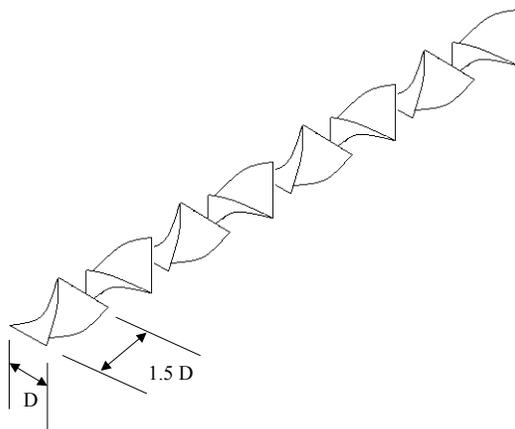
El reactor ideal de flujo tapón corresponde a una situación en la que la velocidad en la dirección de flujo es uniforme y no hay mezclado axial. Una de las desviaciones con respecto al flujo ideal en un reactor tubular ocurre cuando existe mezclado o difusión en la dirección de flujo (axial), ocasionando que el tiempo que transcurre para que una molécula pase por el reactor no sea la misma para todas las moléculas, es decir, que exista una distribución de tiempos de residencia.

El propósito de este trabajo es determinar experimentalmente el grado de dispersión o mezclado axial en un sistema de flujo tubular equipado con mezcladores estáticos tipo Kenics a todo lo largo del reactor. El trabajo forma parte de la evaluación de un nuevo proceso continuo de cristalización de productos farmacéuticos que permita producir cristales con una variación muy reducida en su distribución de tamaño de partícula.

## 2. METODO EXPERIMENTAL

### APARATOS

Un sistema de flujo continuo fue construido y utilizado para los experimentos de caracterización del proceso de mezclado. El sistema consiste en un reactor tubular de vidrio de 2.4 metros de longitud y 12.7 milímetros de diámetro interno. El flujo a través del reactor es controlado con una bomba peristáltica (modelo Masterflex L/S con velocidad variable, del proveedor Cole Parmer). En el interior del reactor se instalaron mezcladores estáticos tipo Kenics, que consisten en una serie de hélices cortas de longitud fija ( $L=1.5D$ ) rotados en un ángulo de  $90^\circ$  entre si (Hobbs, 1997). La Figura 1 muestra un diagrama esquemático de los mezcladores estáticos.



**Figura 1.- Detalle de los Mezcladores Estáticos tipo Kenics**

Un espectrofotómetro infrarrojo (modelo IdentifyIR, del proveedor Smiths Detection Technology) con un rango de longitud de onda de  $4000$  a  $650\text{ cm}^{-1}$  fue utilizado para realizar mediciones de concentración de glicina en solución acuosa.

### MATERIALES

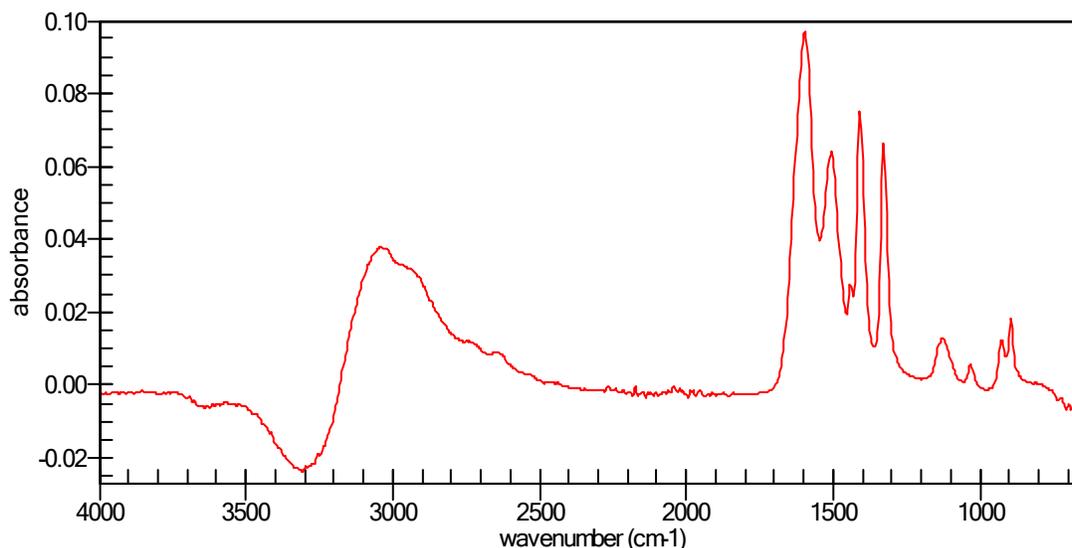
La glicina es el más simple de los aminoácidos que se encuentran comunmente en la mayor parte de las proteínas de los seres vivos. En este estudio, se utiliza una solución acuosa de glicina como un trazador para caracterizar el grado de mezclado alcanzado en un reactor tubular. La glicina utilizada en este estudio (grado reactivo, 98%) fue

obtenida del proveedor Sigma Aldrich Chemicals. El agua desionizada fue purificada en un equipo Barnstead Nanopure Infinity de Thermo Scientific.

## PROCEDIMIENTO

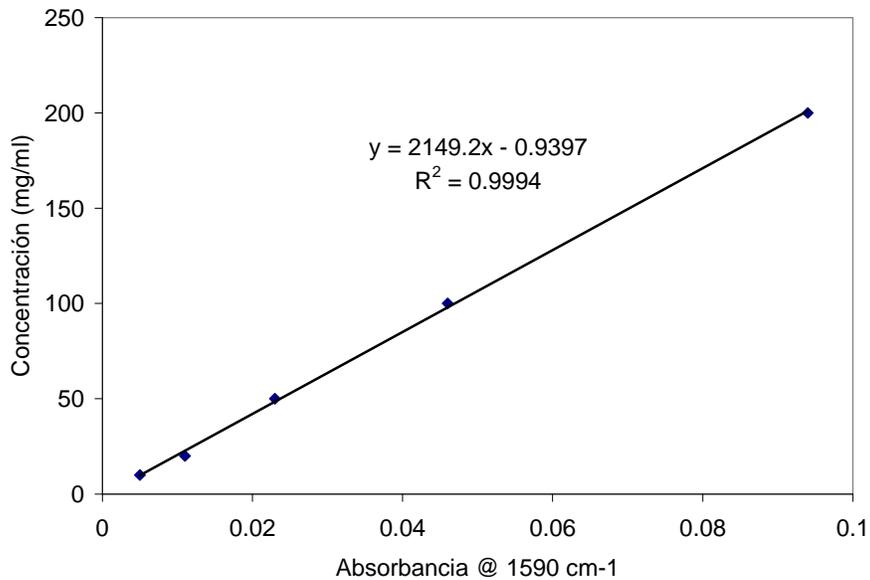
### a) Mediciones de concentración de glicina

La concentración normalizada de glicina en solución acuosa se utiliza para obtener experimentalmente la curva de distribución de tiempo de residencia en el reactor tubular. Se desarrolló un método analítico para medir la concentración de glicina en agua utilizando una técnica de espectroscopia infrarroja. El espectro infrarrojo de la solución de glicina se muestra en la Figura 2, en donde se observa un pico característico en la longitud de onda de  $1590\text{ cm}^{-1}$  (Doki, 2004).



**Figura 2.- Espectro infrarrojo de Glicina en solución acuosa**

Se preparó una curva de calibración utilizando soluciones de glicina de 10 a 200 mg/ml. Los datos de concentración de glicina contra absorbancia a  $1590\text{ cm}^{-1}$  siguen un comportamiento lineal (Ley de Beer-Lambert) como se muestra en la Figura 3.



**Figura 3.- Curva de calibración para Concentración de Glicina en solución acuosa**

b) Determinación experimental de la distribución de tiempo de residencia y grado de mezclado en el sistema de flujo

Una solución saturada de glicina en agua se preparó con 330 gramos del aminoácido y 3 litros de agua desionizada en un matraz volumétrico de 4 litros. La solución se mantuvo a 25 °C por 3 horas con agitación continua para asegurar la completa disolución de los sólidos.

Se hizo circular agua a través del sistema de flujo continuo durante 5 minutos para estabilizar el flujo, utilizando una bomba peristáltica. En seguida, se realizó un cambio escalón en la concentración de glicina en la entrada del reactor, cambiando la alimentación de agua por alimentación de solución de glicina.

Se tomaron muestras de la solución de glicina en el flujo de salida del sistema a diferentes tiempos y se midió la concentración de glicina de cada muestra utilizando una técnica de espectroscopia infrarroja.

Los resultados de concentración contra tiempo de residencia fueron ajustados a un modelo de dispersión para reactores tubulares (Ver sección “Modelo del proceso de mezclado”). El parámetro Pe (número de Peclet) del modelo se utilizó como un indicador del grado de mezclado

Se llevaron a cabo experimentos a 4 diferentes flujos volumétricos (100, 200, 300 y 400 ml/min), para estudiar el efecto del flujo volumétrico sobre el grado de mezclado. Los valores de flujo para cada uno de los experimentos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.- Condiciones de proceso para los experimentos de distribución de tiempo de residencia y grado de mezclado en el sistema tubular**

Flujo volumetrico (ml/min)	Tiempo de residencia (min)	Flujo volumetrico (ml/min)	Tiempo de residencia (min)	Flujo volumetrico (ml/min)	Tiempo de residencia (min)
100	1.92	200	1.14	300	0.88
100	2.04	200	1.2	300	0.92
100	2.16	200	1.26	300	0.96
100	2.28	200	1.32	300	1
100	2.4	200	1.38	400	0.48
100	2.52	200	1.44	400	0.51
100	2.64	200	1.5	400	0.54
100	2.76	300	0.64	400	0.57
100	2.88	300	0.68	400	0.6
100	3	300	0.72	400	0.63
200	0.96	300	0.76	400	0.66
200	1.02	300	0.8	400	0.69
200	1.08	300	0.84	400	0.72

c) Modelo del proceso de mezclado

Se desarrolló un modelo de la dispersión de glicina basado en la solución de un balance de materia. El propósito del modelo es predecir la difusividad axial en el sistema de flujo continuo. La comparación de los resultados del modelo con las mediciones experimentales permitirá caracterizar el grado de mezclado axial en el reactor tubular.

Las siguientes suposiciones se consideraron al desarrollar el modelo

- i) La velocidad axial y la concentración son uniformes en la dirección radial
- ii) La dispersión axial ocurre de acuerdo con una difusividad efectiva ( $D_L$ )

Si en el instante de tiempo  $t=0$  se introduce en la alimentación una función escalón de concentración  $C_0$  de un trazador inerte, el balance de materia transitorio para el sistema es:

$$D_L \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - u_x \frac{\partial C}{\partial x} = \frac{\partial C}{\partial t} \quad (1) \quad \text{con la condición inicial } C = C_0 \text{ a } x < 0 \text{ para } t = 0$$

donde  $D_L$ : Dispersión axial  $u_x$ : velocidad axial  
 $C$ : concentración del inerte (glicina)  $x$ : coordenada axial  
 $t$ : tiempo

con la condición inicial  $C = C_0$  a  $x < 0$  para  $t = 0$  y  $C = 0$  a  $x > 0$  para  $t = 0$   
 y condiciones frontera

$$-D_L \frac{\partial C}{\partial z} + u_x C = u_x C_0 \quad \text{a } x=0 \text{ para } t \geq 0 \quad \frac{\partial C}{\partial x} = 0 \quad \text{a } x=L \text{ para } t \geq 0$$

La solución con estas condiciones fronteras es complicada, pero se puede obtener una buena aproximación utilizando las siguientes condiciones frontera

$$C = C_0 \quad \text{a } x = -\infty \text{ para } t \geq 0 \quad C = 0 \quad \text{a } x = \infty \text{ para } t \geq 0$$

La solución final es:

$$J(\theta) = \left( \frac{C}{C_0} \right)_{esc} = \frac{1}{2} \left[ 1 - \operatorname{erf} \left( \frac{1}{2} \sqrt{\frac{1}{Pe}} \frac{(1 - \theta/\theta_0)}{\sqrt{\theta/\theta_0}} \right) \right] \quad (2)$$

donde  $J(\theta)$  es la función de distribución del tiempo de residencia,  $\theta$  es el tiempo de residencia en el sistema,  $\theta_0$  es el tiempo medio de residencia ( $\theta_0 = \text{volumen}/\text{flujo volumetrico}$ ) y  $Pe$  es el número de Peclet

$$Pe = \frac{u_x L}{D_L} \quad (3)$$

Cuando el número de Peclet se incrementa y tiende a  $Pe = \infty$ , no existe difusión axial y el reactor se aproxima al comportamiento de un sistema de flujo tapón, con tiempo de residencia constante como se muestra en la Figura 4. Por otra parte, cuando el número de Peclet decrece y tiende a  $Pe = 0$ , la distribución de tiempo de residencia se hace más amplia y el reactor se comporta como un tanque con agitación (Paul, 2004).

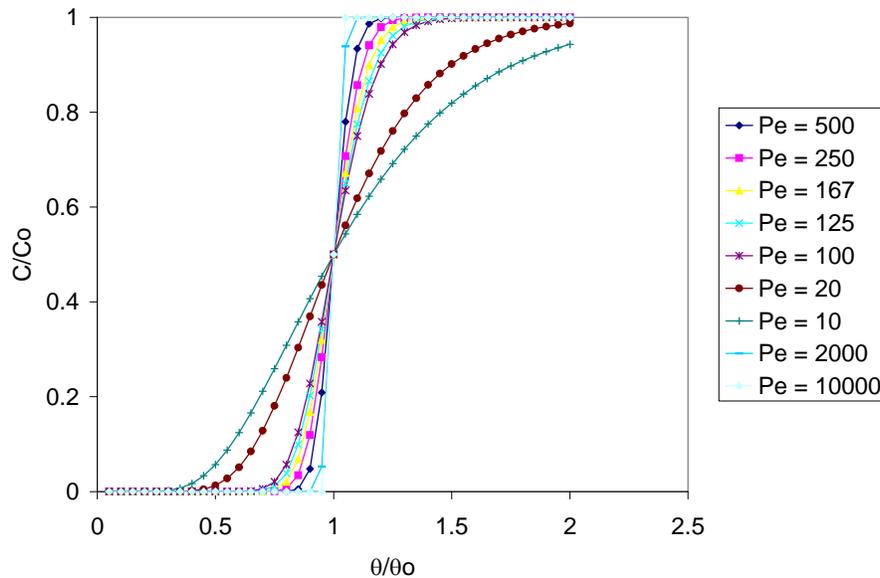
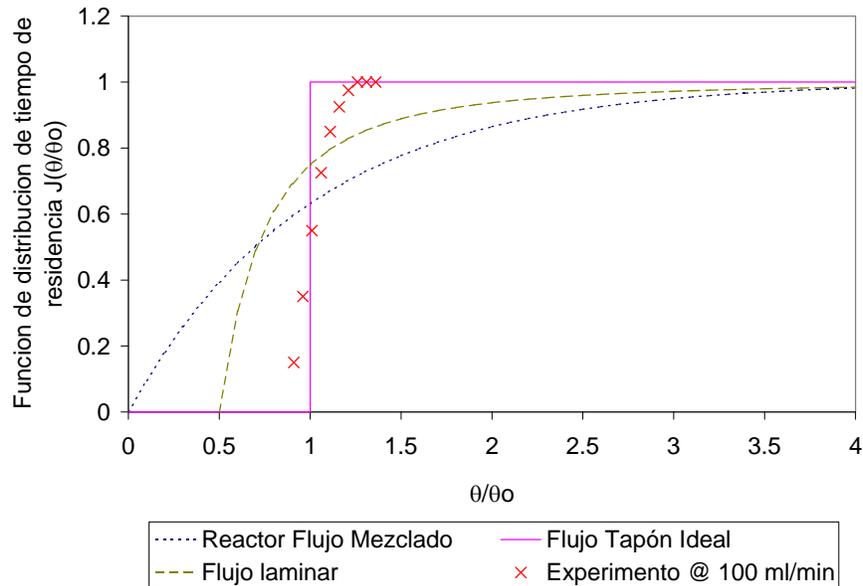


Figura 4.- Curvas de respuesta para el modelo de dispersion

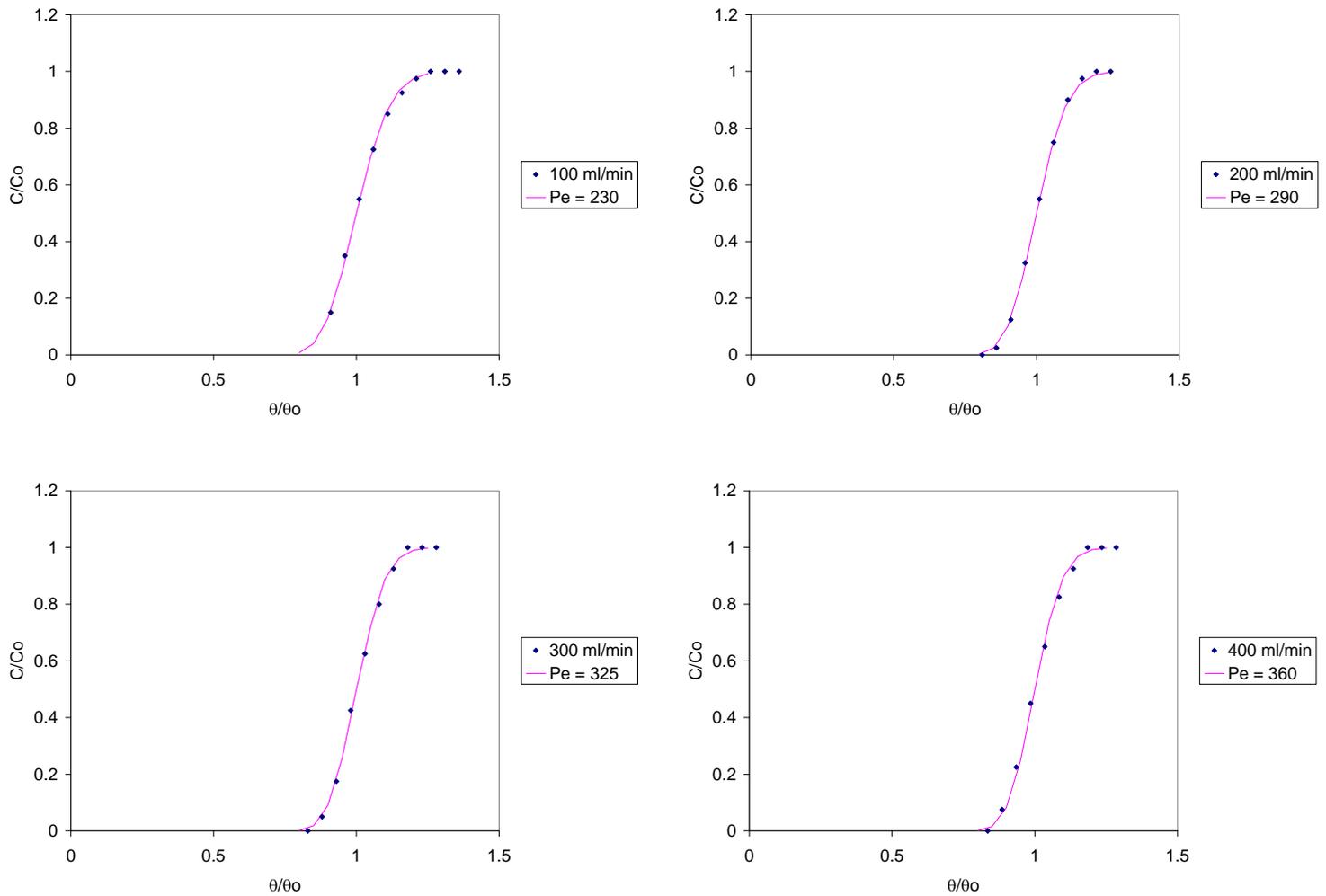
### 3. RESULTADOS

Los resultados muestran que aún para el flujo volumétrico más bajo, la distribución de tiempo de residencia se aproxima más a un proceso de flujo tapón que a un proceso laminar o de tanques agitados, como se muestra en la Figura 5.



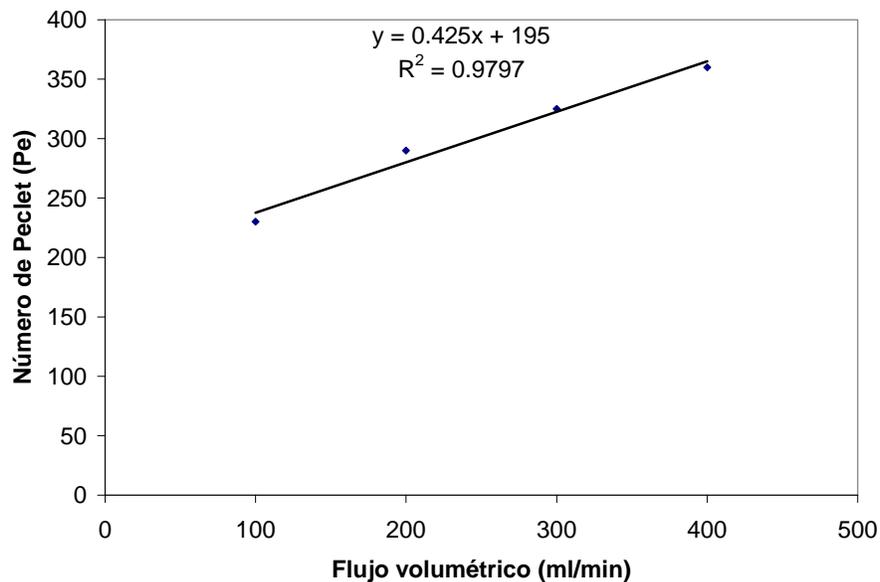
**Figura 5.- Comparacion de datos experimentales con modelos ideales de reactores**

El modelo matemático de dispersión descrito anteriormente en la sección 2.3 se utilizó para determinar el grado de dispersión en el reactor tubular bajo distintas condiciones de flujo. Los datos experimentales se ajustan aceptablemente al modelo, como se observa en la Figura 6. Los resultados muestran que al incrementar el flujo volumétrico se incrementa el valor del número de Peclet. El número de Peclet está definido como la relación entre el transporte por convección y el transporte por difusión. En este estudio, el número de Peclet se utiliza como un indicador del grado de mezclado axial o dispersión. Mientras menor sea el valor del número de Peclet, mayor será la dispersión en el sistema, y por otra parte un valor alto de número de Peclet indica un comportamiento más cercano al flujo tapón ideal. Los altos valores de número de Peclet obtenidos experimentalmente sugieren que el sistema tiene un comportamiento cercano al flujo tapón ideal.



**Figura 6. Experimentos para determinar el grado de dispersión en el sistema de flujo continuo**

Al incrementarse el flujo, los valores de número de Peclet se incrementaron. Como se muestra en la Figura 6, existe una relación lineal entre el flujo volumétrico y el número de Peclet. Estos resultados concuerdan con otros valores reportados en la literatura (Raphael, 1995), (Brechtelsbauer, 2001), (Madhuranthakam, 2009).



**Figura 7.- Efecto del Flujo Volumétrico en el Número de Peclet**

#### 4. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la investigación muestran que el reactor tubular equipado con mezcladores estáticos tipo Kenics tiene un comportamiento cercano al flujo tapón ideal, incluso a bajos valores de flujo volumétrico. El proceso de mezclado axial puede ser descrito aceptablemente utilizando el modelo de dispersión propuesto en este estudio. Se encontró que existe una relación lineal entre el flujo volumétrico del reactor tubular y el número de Peclet. Mientras mayor sea el flujo volumétrico, el sistema se aproxima más al flujo tapón ideal. El presente estudio es parte de una investigación que busca desarrollar y modelar un proceso robusto de cristalización continua. Los parámetros de dispersión (número de Peclet) obtenidos serán utilizados para resolver un modelo más complejo de cristalización empleando balances de población.

#### REFERENCIAS

- Brechtelsbauer, C., and F. Ricard (2001) "Reaction Engineering Evaluation and Utilization of Static Mixer Technology for the Synthesis of Pharmaceuticals" *Org. Proc. Res. Dev.*, Vol 5 (6), 646-651
- Doki, N, H. Seki, K. Takano, H. Asatani, M. Yokota, and N. Kubota (2004) "Process Control of Seeded Batch Cooling Crystallization of the Metastable r-Form Glycine Using an In-Situ ATR-FTIR Spectrometer and an In-Situ FBRM Particle Counter" *Crystal Growth and Design*, 4, 949-953.
- Hobbs, D.M., F.J. Muzzio. (1997) "Kenics static mixer: a three dimensional chaotic flow" *Chemical Engineering Journal*, 67, 153-166

- Madhuranthakam, C.M.R., Q. Pan, and G. L. Rempel (2009) "Hydrodynamics in Sulzer SMX Static Mixer with Air/Water System" *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 48, 719,726.
- Myerson, A.S., (2002) *Handbook of Industrial Crystallization*, Butterworth-Heinemann, Boston, MA.
- Paul, E.L., V.A. Atiemo-Obeng, S.M. Kresta (2004) "Handbook of Industrial Mixing" Willey Interscience, New Jersey,
- Raphael, M.L.(1995) "Isoelectric Precipitation of Sunflower Protein in a Tubular Precipitator", *The Canadian Journal of chemical Engineering*, Volume 73, 470'483
- Van Wageningen, W.F.C. (2005), PhD Thesis. "Design of a Static Mixer Reactor for Copper Recovery from waste streams"

### ***Autorización y Renuncia***

*Los autores autorizan a LACCEI para publicar el escrito en los procedimientos de la conferencia. LACCEI o los editors 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.*