

SIMULAÇÃO DA PRODUÇÃO DE FÁRMACOS EM MICRORREACTORES PARA SUBSTITUIÇÃO DE PROCESSOS EM BATELADA

Júlio César Taxweiler ¹; José Carlos Gonçalves Peres ²

¹ Aluno de Iniciação Científica da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT);

² Professor da Escola de Engenharia Mauá (EEM/CEUN-IMT).

Resumo. *Com a tendência de aumento dos casos de diabetes mellitus tipo 2 no mundo, tornam-se relevantes estratégias para otimizar a síntese de fármacos empregados no tratamento desta doença, dentre os quais tem-se destacado as glitazonas. Uma das alternativas para isso é a transposição da síntese de batelada para processos contínuos em microrreatores. Este trabalho visa projetar microrreatores para este tipo de síntese por meio de fluidodinâmica computacional. Foram propostos dois designs de microrreatores em serpentina com esferas ao longo dos canais, com volume total de cerca de 2 mL, para a formação da (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona a partir do benzaldeído e da 2,4-tiazolidinadiona (TZD). A reação foi simulada para temperaturas entre 78 °C e 160 °C para avaliar sua influência sobre a conversão de TZD e do rendimento. As esferas ao longo dos canais induziram a formação de vórtices de tal modo que a mistura nos designs propostos levou rendimentos até 13 % superiores a microrreatores comerciais. A maior produção de glitazonas foi observada para a temperatura de 160 °C. Os dois designs propostos apresentaram escoamento próximo ao modelo ideal pistonado e perda de carga 17,4 % menor para o design com mais esferas.*

Introdução

A diabetes é uma síndrome metabólica que atinge 463 milhões de pessoas adultas (20 a 79 anos), representando 9,3% da população mundial. A projeção feita pela International Diabetes Foundation é que esse número aumente para 700 milhões de portadores até 2045. Estima-se que 90% dos diabéticos tenham diabetes *mellitus* tipo 2, que é causada pela resistência à insulina (International Diabetes Foundation, 2019). Isso ocorre quando as células do corpo são incapazes de responder à insulina produzida pelo organismo. Nestes casos, é necessário o uso de medicamentos para o controle do nível de glicose no sangue. Uma das alternativas são as glitazonas (como a (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona), que combatem a resistência à insulina, regulando a transcrição dos genes que respondem a ação da insulina, os quais estão envolvidos no processo de controle da produção de glicose, bem como seu transporte e utilização (Kumar e Nanjan, 2010).

Atualmente, as glitazonas são produzidas em processos de batelada e sintetizados por condensação de Knoevenagel, que são reações de longa duração. Existem registros na literatura de reações que levam 24 h para atingir seu melhor rendimento (Silva *et al.*, 2019). Além desse problema, processos em batelada podem apresentar variabilidade entre os lotes fabricados. Uma das alternativas mais promissoras para a substituição desse método é o uso de microrreatores (Tiwari, Rajesh e Yadav, 2018). Alguns fármacos como Oseltamivir, Celecoxibe, SC-560, e Dolutegravir, e também intermediários como Atazanavir, Odanacatib, Daclatasvir e Darunavir estão sendo sintetizados em microrreatores pela indústria farmacêutica (Silva *et al.*, 2019). Visto que diversos fabricantes estão mudando seu modo de produção, o estudo do emprego de microrreatores na produção de glitazonas se mostra ser importante, ainda mais com as projeções de aumento no número de portadores da diabetes *mellitus* tipo 2.

Os microrreatores vêm chamando a atenção das indústrias química e farmacêutica nos últimos anos, e isso se deve as vantagens que essa tecnologia oferece (An *et al.*, 2012). Como pontos positivos, pode-se ressaltar a rápida difusão e a alta razão de área por volume, o que leva a altas taxas de transferência de calor e de massa, resultando numa maior conversão em um menor tempo de residência (Tiwari, Rajesh e Yadav, 2018). Maior segurança e confiabilidade,

melhor controle de processos e mistura elevada em regime laminar também são vantagens oferecidas pelos microrreatores (Kanaris e Mouza, 2011). Diversos projetos são feitos com o uso de técnicas de fluidodinâmica computacional, pois elas permitem analisar os fluxos no equipamento e otimizar os designs propostos antes mesmo da fase de produção (Bawornruttanaboonya *et al.*, 2017).

Este projeto tem como objetivo a utilização de técnicas de fluidodinâmica computacional para projetar microrreatores para a síntese da (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona, um fármaco derivado da tiazolidinadiona (TZD). Também será comparada a performance dos designs propostos com um microrreator comercial estudado por Silva *et al.* (2019).

Material e Métodos

Para a realização do projeto utilizou-se a plataforma ANSYS 2020 R2. Os designs foram criados no ANSYS SpaceClaim™. Este projeto baseou suas geometrias a partir de um dos designs propostos no trabalho conduzido por Selinsek *et al.* (2016). Porém, como é sabido que microrreatores operam no regime laminar, algumas mudanças deveriam ser feitas para que houvesse uma boa mistura dos reagentes. Para isso, adicionou-se esferas de diâmetro maior que o do canal, provocando expansão e contração do fluido, e com isso criam-se vórtices que favorecem a mistura. Em uma das geometrias, adicionou-se três esferas (design E3) de 0,83 mm de diâmetro em cada segmento, enquanto na outra geometria acrescentou-se apenas uma esfera (design E1) de 1 mm de diâmetro por segmento. Ambos designs têm volume de, aproximadamente, 2,0 mL, canal com 0,5 mm de diâmetro e formato em serpentina curva para otimizar espaço e também auxiliar na mistura. As Figuras 1 e 2 mostram as geometrias propostas no trabalho.

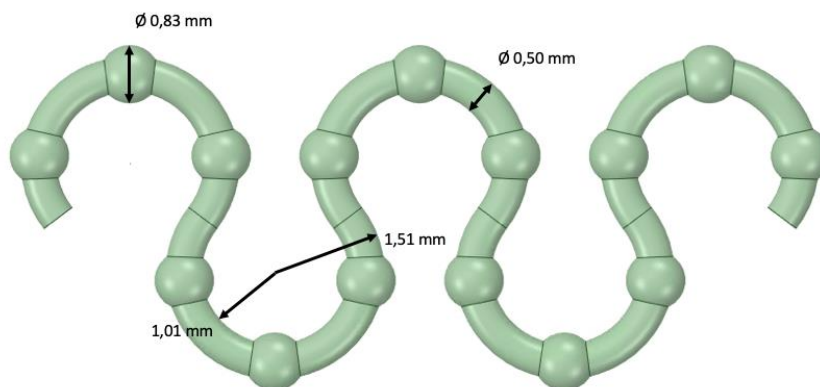


Figura 1 - Design E3 e suas dimensões.

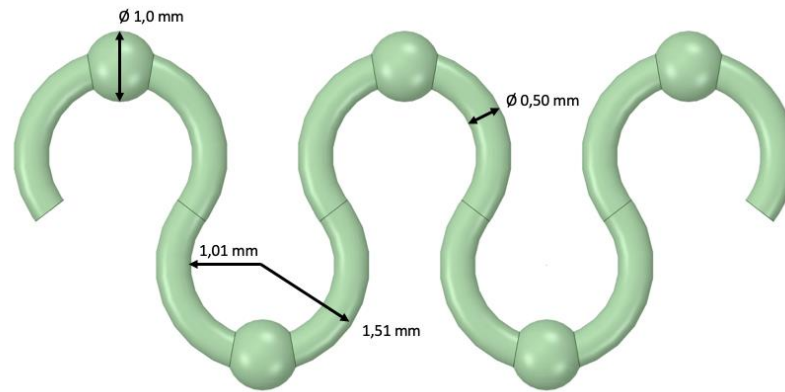


Figura 2 - Design E1 e suas dimensões.

Após a etapa de criação dos designs, inicia-se o estudo de malhas a serem utilizadas nas simulações. Para gerar as malhas, usou-se o ANSYS Meshing™. Devido a variação de diâmetro, causada pelas esferas, na geometria, o *software* gerou malhas do tipo tetraédrica, ilustrada na Figura 3. Para determinar o melhor tamanho médio de elemento, foi feito um estudo de convergência realizado em protótipos com 10 % do volume total, utilizando o método GCI (*grid convergence method*) demonstrado por Celik *et al.* (2008). Nas simulações, analisou-se a queda de pressão no microrreator para uma vazão de $2000 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, variando o tamanho médio de elemento entre $35 \mu\text{m}$ e $100 \mu\text{m}$.

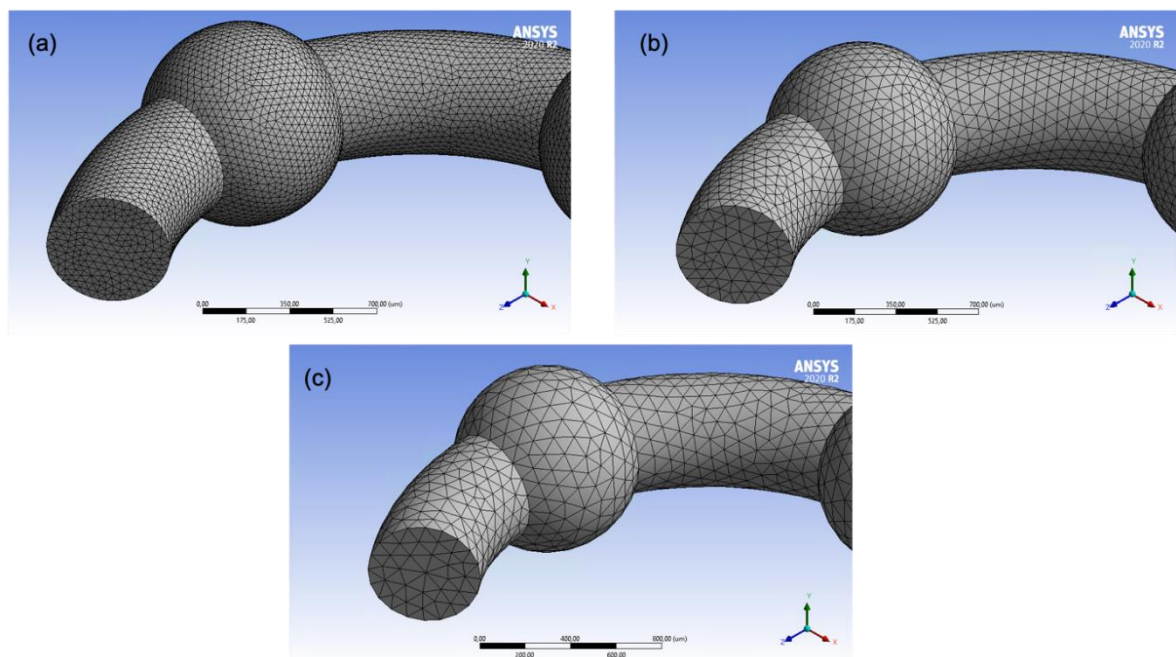


Figura 3 - Tamanho médio de elemento de (a) $35 \mu\text{m}$ (b) $60 \mu\text{m}$ e (c) $100 \mu\text{m}$.

Para fins de simulação, utilizou-se o programa ANSYS CFX™. Primeiramente, foi resolvido o campo de velocidades em regime laminar das duas geometrias. Para isso, considerou-se a vazão de $50 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ em cada entrada, baseado no trabalho de Silva *et al.* (2019), e na saída, por ser aberta para a atmosfera, definiu-se a pressão relativa para 0 Pa. Como método de resolução, o *software* realiza a solução numérica da Equação de Navier-Stokes em cada um dos elementos da malha.

$$\frac{\partial(\rho u)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u u)}{\partial x} + \frac{\partial(\rho v u)}{\partial y} + \frac{\partial(\rho w u)}{\partial z} = -\frac{\partial P}{\partial x} + \mu \left[\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right] \quad (1)$$

$$\frac{\partial(\rho v)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u v)}{\partial x} + \frac{\partial(\rho v v)}{\partial y} + \frac{\partial(\rho w v)}{\partial z} = -\frac{\partial P}{\partial y} + \mu \left[\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} \right] \quad (2)$$

$$\frac{\partial(\rho w)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u w)}{\partial x} + \frac{\partial(\rho v w)}{\partial y} + \frac{\partial(\rho w w)}{\partial z} = -\frac{\partial P}{\partial z} + \mu \left[\frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right] \quad (3)$$

Para avaliar a mistura nos microrreatores propostos, simulou-se a distribuição de tempo de residência (DTR) para cada um deles. Para isso, fez-se uma simulação da injeção em degrau de um traçador com as mesmas propriedades de transporte do azul de metileno. Em uma das entradas considerou-se uma vazão de $50 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, contendo somente água. Na outra entrada, adotou-se a mesma vazão contendo apenas traçador. Foi definido um passo de tempo de 2 s até 1000 s de tempo físico, e depois de 1 s até o final da simulação. Isso foi feito com a finalidade de otimizar o tempo de processamento. De posse desses dados, calculou-se as curvas $F(t)$ e $E(t)$, bem como os momentos da distribuição (tempo médio de residência, variância e desvio padrão).

Por fim, foi realizada a simulação da reação de síntese da glitazona. A reação global está representada na Figura 4. Para simulá-la, foi utilizada a pseudocinética de 2ª ordem e o termo de geração e consumo $rA = k [TZD] [BZ]$, sendo este o termo fonte de massa de cada espécie no domínio computacional. Cada entrada foi alimentada com $50 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, sendo uma delas com uma solução com $0,067 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de TZD e a outra com $0,067 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de benzaldeído. A reação foi simulada para diversas temperaturas, adotando para cada uma seu respectivo valor de pseudoconstante, que estão dispostas na Tabela 1, determinado no trabalho de Silva *et al.* (2019). Finalizada esta etapa, comparou-se os dados obtidos de conversão de TZD e o rendimento da produção da (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona com os dados para o processo realizado por Silva *et al.* (2019) em um conjunto de microrreatores comerciais conectados em série com volume total de 2 mL.

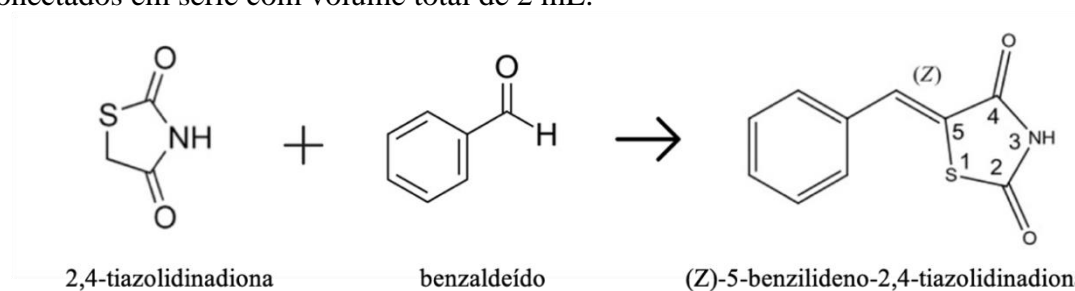


Figura 4 - Representação da reação global de formação da (Z)-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona.

Tabela 1 - Pseudoconstantes de 2ª ordem.

T (°C)	K x 10 ² (M ⁻¹ s ⁻¹)
78	0,290
98	0,654
120	2,22
140	3,03
160	3,31

Resultados e Discussão

Para determinar o melhor tamanho de elemento na construção da malha foi utilizado o método GCI, e para a avaliação foram consideradas três malhas diferentes, sendo uma delas mais refinada (tamanho médio de elemento de 35 μm), uma intermediária (60 μm) e uma mais grosseira (100 μm). Os resultados estão apresentados nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Descrição das malhas no design E1.

Tamanho do Elemento (μm)	Quantidade de Elementos	Diferença de Pressão (Pa)	Diferença de resultado com a malha mais fina (%)	Tempo de Processamento (min)
35	22230383	19576,6	-	139
60	5903719	18570,0	5,10	35
100	2677426	16996,8	8,40	16

Tabela 3 - Descrição das malhas no design E3.

Tamanho do Elemento (μm)	Quantidade de Elementos	Diferença de Pressão (Pa)	Diferença de resultado com a malha mais fina (%)	Tempo de Processamento (min)
35	22606184	18107,6	-	128
60	6103626	16965,2	6,30	33
100	2769578	15613,8	8,00	16

Pelos resultados, pode-se notar que para ambos os designs a malha de 60 μm é a mais indicada, pois é a que apresenta os menores valores na comparação em relação a malha mais refinada, e o ganho no tempo de processamento mostra um custo computacional menor.

Com o estudo do campo de velocidades das geometrias, foi possível verificar as áreas de maior velocidade de escoamento, a mudança da direção do fluxo ao entrar e sair das esferas e os vórtices gerados por conta desse movimento. A Figura 5 mostra que há uma diminuição da velocidade na saída das esferas, o que indica uma espécie de recirculação nas esferas e provoca intensificação da mistura.

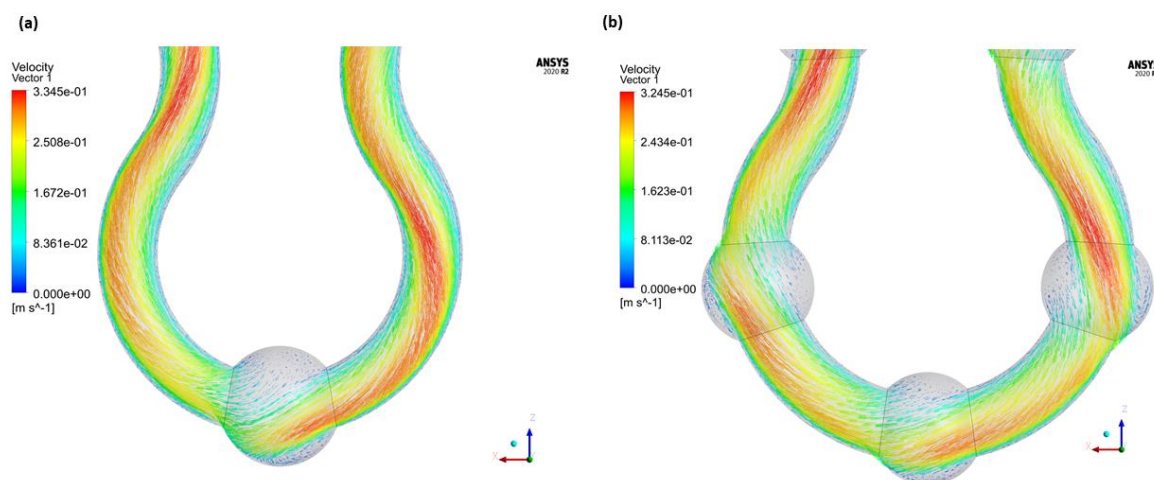


Figura 5 - Vetores de velocidade nos microrreatores (a) E1 e (b) E3.

Para confirmar a tendência de mistura induzida pelas esferas, identificaram-se as regiões de maior vorticidade do escoamento a partir do critério λ_2 (Zhan *et al.*, 2019). Pela Figura 6 percebe-se a formação de vórtices na entrada e na saída das esferas, assim como nos pontos de inflexão dos raios de curvatura em ambos os designs. Tais regiões são responsáveis por garantir uma boa mistura no microrreator, apesar de o escoamento ser laminar.

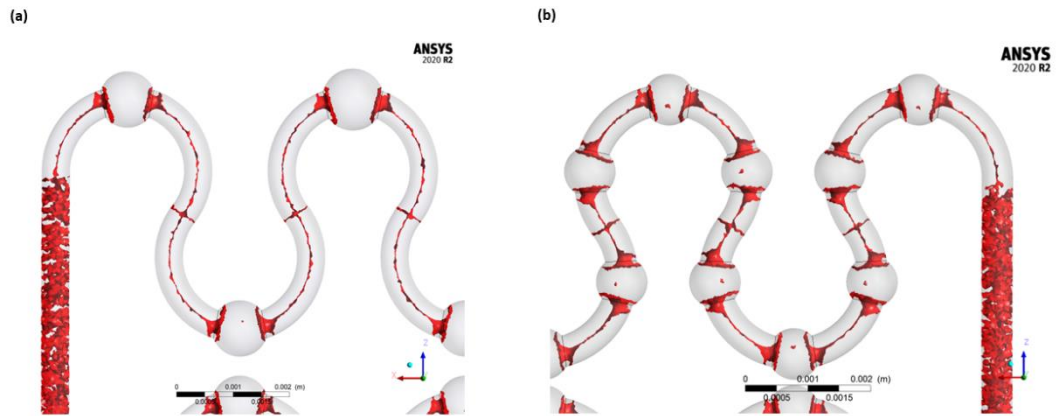


Figura 6 – Vistas superior dos vórtices gerados no (a) Design E1 e (b) Design E3.

Todas as conclusões anteriores podem ser confirmadas a partir da Figura 7, que mostra o reator ao atingir estado estacionário após a injeção do traçador na simulação da DTR. Pode-se observar o que traçador já está completamente misturado após o 4º segmento em ambos os designs. Portanto, pode-se afirmar que os microrreatores projetados têm boa eficiência de mistura.

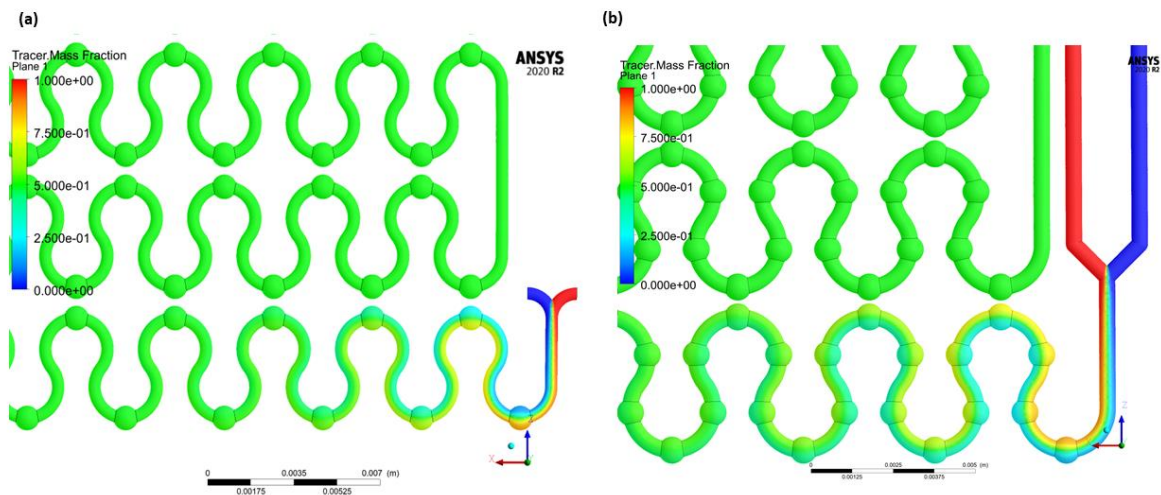


Figura 7 – Distribuição do traçador em regime estacionário nos microrreatores (a) E1 e (b) E3.

Na Figura 8 estão representadas as curvas da DTR dos dois designs propostos neste trabalho e do microrreator comercial estudado por Silva *et al.* (2019). Pelos dados mostrados

nota-se que as geometrias E1 e E3 apresentam um degrau mais acentuado, o que indica que os designs propostos têm características de um reator de fluxo pistonado mais intenso que o sistema estudado por Silva *et al.* (2019). O tempo médio de residência em ambas as geometrias é menor do que o microrreator comercial, como indicado também pela Tabela 4.

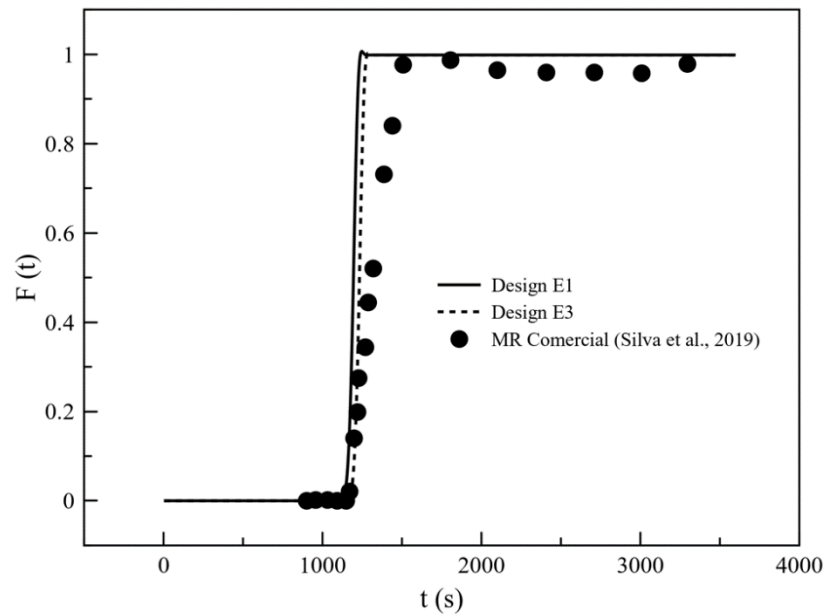


Figura 8 - Função de distribuição cumulativa para os designs estudados.

Tabela 4 – Comparação dos parâmetros estatísticos da distribuição de tempos de residência das geometrias propostas neste trabalho e do microrreator comercial de Silva *et al.* (2019).

Microrreator	Tempo Médio de Residência (s)	Variância (s ²)	Desvio Padrão (s)
Design E1	1190,82	505,45	22,46
Design E3	1229,14	516,98	22,74
MR comercial de Silva <i>et al.</i> (2019)	1305,47	63688,26	252,37

Na Figura 9 é mostrada a curva de distribuição dos tempos de residência para os designs estudados. As simulações previram que os designs propostos devem ter um caráter pistonado mais acentuado do que o sistema utilizado por Silva *et al.* (2019), como se observa pela pequena largura do pico da distribuição. Este resultado é corroborado pelo fato de o desvio padrão do tempo médio de residência ser uma ordem de grandeza inferior para os designs propostos.

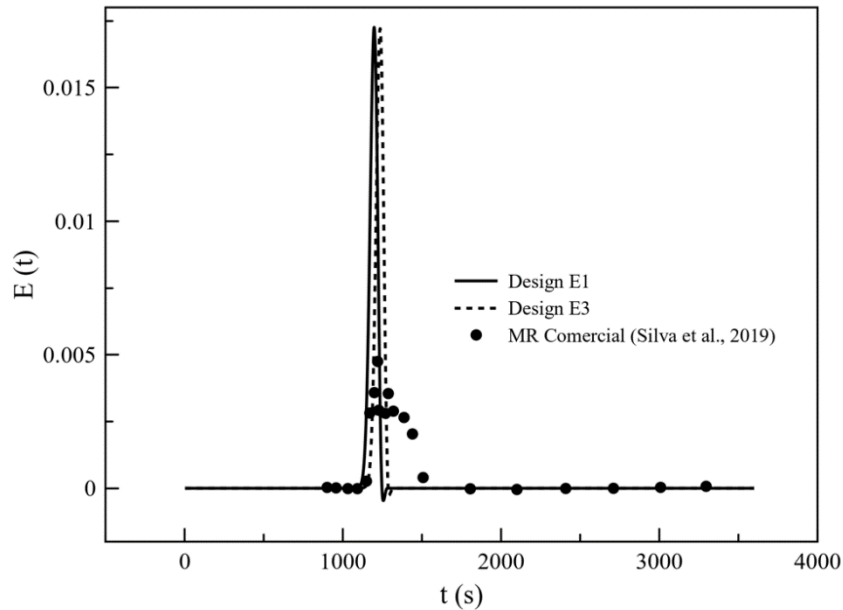


Figura 9 – Distribuição de tempos de residência para os designs estudados.

A partir das simulações, foram feitos estudos da influência da temperatura no rendimento e conversão de TZD na reação de formação da glitazona. Os dados obtidos estão representados nas Figuras 10 e 11, assim como os valores para o mesmo estudo feito no microrreator comercial. Percebe-se que os reatores propostos por este trabalho têm desempenho potencialmente melhor que o microrreator comercial em temperaturas mais altas. Especialmente para as temperaturas de 100 °C e 140 °C nota-se que as geometrias propostas apresentam menor conversão comparado ao microrreator comercial, porém apresentam maior rendimento, o que pode significar que, para essa temperatura, os designs propostos necessitam de uma menor quantidade de TZD para produzir a mesma quantidade de glitazona.

Comparando-se os dois designs propostos, observou-se que os resultados de conversão e de rendimento entre eles divergem em menos de 2 %. O design E3 apresentou um tempo médio de residência cerca de 40 s maior que o design E1, porém uma perda de carga 17,4 % menor. Esta diferença na perda de carga pode ser atribuída ao fato do volume do design E3 ser formado por cerca de 40 % a mais de esferas do que o design E1, o que aumenta os trechos com maior diâmetro de escoamento e consequentemente reduz a perda de carga para a mesma vazão, apesar dos efeitos de contração e expansão de diâmetro nos trechos com esferas.

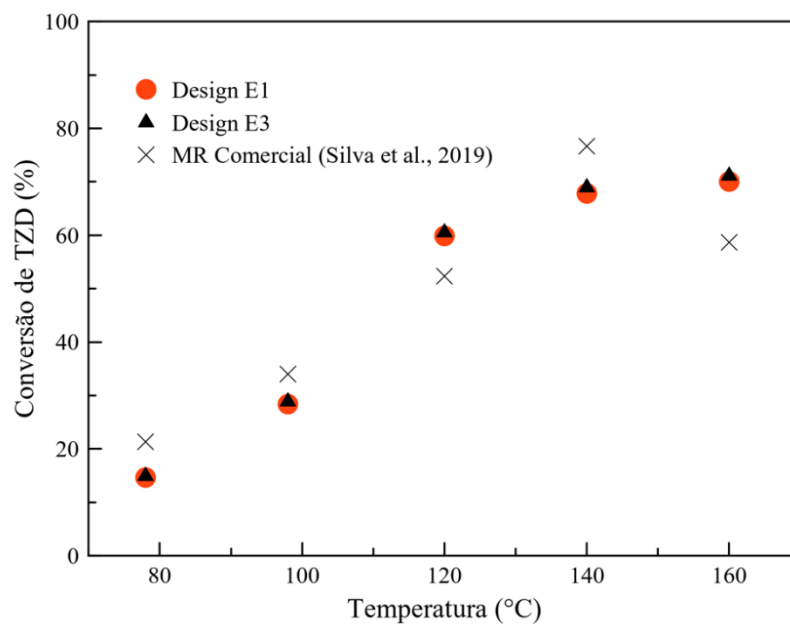


Figura 10 - Influência da temperatura na conversão de TZD.

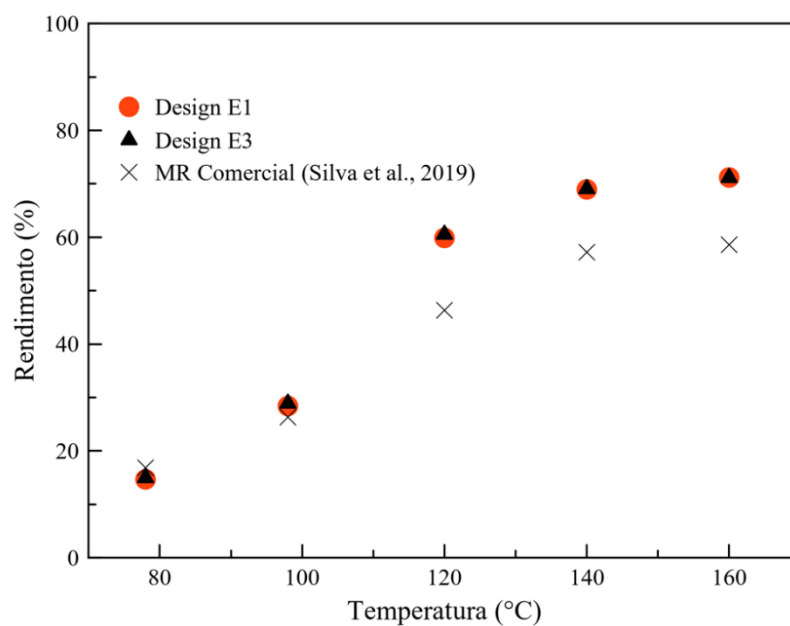


Figura 11 - Influência da temperatura no rendimento da produção da glitazona.

Conclusões

Os designs de microrreatores propostos neste trabalho mostraram potencial para substituir sistemas comerciais de microrreatores para síntese de glitazonas por possuírem rendimento até 13 % superior do que estes. Isto ocorre devido à formação de vórtices induzidos pelas esferas inseridas entre os trechos retos dos canais, mesmo tendo um tempo médio de residência até 8 % inferior.

Referências Bibliográficas

- An, H.; Li, A.; Sasmito, A.P.; Kurnia, J.C.; Jangam, S.V.; Mujumdar, A.S. (2012) Computational fluid dynamics (CFD) analysis of micro-reactor performance: Effect of various configurations. *Chemical Engineering Science*, **75**, 85-95.
- Bawornruttanaboonya, K.; Devahastin, S.; Mujumdar, A.S.; Laosiripojana, N. (2017) A computational fluid dynamic evaluation of a new microreactor design for catalytic partial oxidation of methane. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **115**, 174-185.
- Celik, I.; Ghia, U.; Roache, P.; Freitas, C.; Coleman, H.; Raad, P. (2008) Procedure for Estimation and Reporting of Uncertainty Due to Discretization in CFD Applications. *Journal of Fluids Engineering*, **130**, 1-4.
- International Diabetes Foundation. (2019) *IDF Diabetes Atlas*. 9th Edition. Ínis Communication.
- Kanaris, A.G.; Mouza, A.A. (2011) Numerical investigation of the effect of geometrical parameters on the performance of a micro-reactor. *Chemical Engineering Science*, **66**, 5366-5373.
- Kumar, B.R.P.; Nanjan, M.J. (2010) Novel glitazones: Design, synthesis, glucose uptake and structure-activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**, 1953–1956.
- Selinsek, M.; Bohrer, M.; Vankayala, B.K.; Haas-Santo, K.; Kraut, M.; Dittmeyer, R. (2016) Towards a new membrane micro reactor system for direct synthesis of hydrogen peroxide. *Catalysis Today*, **268**, 85-94.
- Silva, R.R.D.O.; Calvo, P.V.C.; Silva, M.F.; Solisio, C.; Converti, A.; Palma, M.S.A. (2019) Flow Synthesis of a Thiazolidine Drug Intermediate in Capillary Microreactors. *Chemical Engineering Technology*, **42**, 465-473.
- Tiwari, A.; Rajesh, V.M.; Yadav, S. (2018) Biodiesel production in micro-reactors: A review. *Energy for Sustainable Development*, **43**, 143-161.
- Zhan, J.M.; Li, Y.T.; Wai, W.H.O.; Hu, W.Q. (2019) Comparison between the Q criterion and Rortex in the application of an in-stream structure. *Physics of fluids*, **121701**, 1-7.