

## Artículos Originales

Empresa Farmacéutica "8 de Marzo"

### MEJORAMIENTO DEL PROCESO DE OBTENCIÓN DE CITRATO DE PIPERACINA

María Elena Pérez Blanco<sup>1</sup> y Jesús García Valdés<sup>2</sup>

#### RESUMEN

Se describió un procedimiento industrial mediante el cual se obtuvo citrato de piperacina de calidad farmacéutica, al hacer reaccionar a 60 °C una solución de piperacina anhidra con otra solución de ácido cítrico monohidratado. Se realizó a la solución copulada tratamiento de carbón, filtración en caliente y posterior cristalización y centrifugación. Se determinó la concentración adecuada para la cristalización, se introdujo el control de la concentración mediante lectura refractométrica como control de proceso, se modificó la carga utilizada en la preparación del lote cuando en él se emplearon los líquidos madres colectados en el lote anterior. Se analizaron los resultados del rendimiento acumulado en la medida que aumentaba el número de reproducciones. Se incluyeron los datos obtenidos en los ensayos al nivel de producción experimental. Se concluye que el procedimiento por su factibilidad técnica y económica es adecuado para la obtención del citrato de piperacina.

*Descriptor DeCS:* PIPERAZINAS; INDUSTRIA FARMACEUTICA; QUIMICA FARMACEUTICA; CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS; REFRACTOMETRIA; CRISTALIZACION; ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

El citrato de piperacina es una materia prima farmacéutica de importación, cuyo consumo promedio anual es aproximadamente 50 t, el cual se utiliza en la preparación del jarabe de piperacina para su uso como antihelmíntico.<sup>1</sup>

El procedimiento se basa<sup>2</sup> en la formación del citrato de piperacina a partir de sus componentes (piperacina anhidra y ácido cítrico monohidratado), mediante reacción en medio acuoso y posterior decoloración, filtración, cristalización, recuperación de los sólidos por centrifugación y finalmente secado.

La Empresa Farmacéutica "8 de Marzo" contaba con una tecnología para la obtención de este producto que no estabilizaba los rendimientos del proceso, ya que en la reproducción de la técnica se producían tupiciones en las tuberías tecnológicas, por lo que fue necesario estudiar nuevos parámetros para aumentar su efectividad en la planta. Se realizaron estudios para la determinación de la curva de cristalización, la curva de lectura refractométrica vs concentración, y además se modificó la carga utilizada en la preparación del lote, cuando en él se reutilizan los líquidos madres colectados en el lote anterior.

<sup>1</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Especialista en Tecnología Farmacéutica.

<sup>2</sup> Ingeniero Químico. Investigador Titular.

## MÉTODOS

Todas las sustancias utilizadas fueron de calidad farmacéutica, excepto el etanol de uso técnico, producción nacional. El agua empleada en el proceso fue en todos los casos desmineralizada.

Se siguieron los principios descritos en el documento de información básica tecnológica (Procedimiento de obtención del citrato de piperacina. Documento interno Empresa Farmacéutica "8 de Marzo") y las modificaciones realizadas en el trabajo de *Síntesis de citrato de piperacina* (Pérez Blanco ME, Montero G, Illas R, García G. Memorias. Taller Escalados 93. 1993:4.), correspondiente al primer trabajo de escalado para este producto.

### *Determinación de la curva de cristalización*

Se prepararon 8 soluciones de distintas concentraciones del producto hidratado y se calculó su equivalente de producto anhidro. Las soluciones fueron cristalizadas a 20 °C de temperatura durante 2 h bajo agitación; el producto cristalizado se filtró y se secó hasta peso constante.

Se calculó el peso del producto obtenido (hidratado y en base seca), además se midió el volumen de líquidos madres colectados en cada caso y se realizó la lectura refractométrica de cada una de las soluciones. Los datos se procesaron en una calculadora científica Casio f3500, con programa incorporado para el ajuste de curvas por mínimos cuadrados.

### *Determinación de la curva de lectura refractométrica vs. concentración*

Se preparó una solución base a 40 % del producto calculado en base anhidra y a

partir de esta solución se realizaron diferentes diluciones para obtener soluciones a diferentes concentraciones. Se efectuaron lecturas refractométricas a las distintas soluciones con un refractómetro manual (Firma PZO modelo Nr 17 000, Polonia).

### *Procedimiento a escala de laboratorio*

*Preparación de soluciones.* Se carga el balón con 100 mL de agua desionizada, la cual se calienta bajo agitación hasta 60 °C; alcanzada la temperatura, se disuelven 90 g de piperacina anhidra manteniendo la temperatura indicada.

Se carga en un *beaker* 150 mL de agua desionizada y se calienta a 60 °C; se disuelven bajo agitación 134,8 g de ácido cítrico anhidro, manteniendo la temperatura indicada. Se comprueba que la disolución haya sido total en ambas soluciones.

*Reacción.* Se añade bajo agitación la solución de ácido cítrico sobre la solución de piperacina contenida en el balón. La temperatura de la reacción no deberá sobrepasar los 80 °C.

*Decoloración-filtración.* Se añade 2,5 g de carbón activado y se mantiene bajo agitación y a temperatura de 80 °C durante 30 min. Posteriormente se añade 2,5 g de dicalite.

La suspensión se filtra por filtro *buchner*, al cual se le prepara previamente una precapa con 0,5 g de dicalite. Se comprueba que el filtrado esté libre de carbón y se transfiere al recipiente de cristalización. Concluida la filtración, la torta se lava con 15 mL de agua caliente. El agua de lavado se recoge en un recipiente, sin unirse con el filtrado inicial. Estas aguas se conservan para ser procesadas al final del ciclo conjuntamente con los líquidos madres remanentes.

*Cristalización.* El líquido contenido en el recipiente cristizador se enfría bajo agitación, hasta alcanzar 45-50 °C. En este

momento se añaden 0,5 g de citrato de piperacina como inóculo. Se continúa enfriando hasta alcanzar 20 °C. Alcanzados los 20 °C se mantendrán estas condiciones de temperatura y agitación por un período de 2 h.

*Centrifugación o filtración.* Se procede a filtrar la masa de cristales, recogiendo los líquidos madres en un recipiente apropiado, el cual se conserva para su utilización en los próximos lotes. El sólido se lava con 15 mL de alcohol clase A, recogiendo separadamente los líquidos de lavado los cuales se conservan en recipiente apropiado.

*Secado.* El sólido obtenido se seca a vacío a una temperatura de 40 °C hasta alcanzar un contenido de humedad del 10 al 12 %.

A partir del segundo lote se procede a:

- Disolver 38,5 g de piperacina anhidra en 100 mL de líquidos madres.
- Disolver 57,3 g de ácido cítrico anhidro en el resto de los líquidos madres, previa adición de cantidad suficiente de agua.

A partir de estas soluciones se procede según lo descrito anteriormente, teniendo el cuidado de llevar las 2 soluciones una vez unidas al mismo volumen alcanzado en el lote 1.

El trabajo semiindustrial se realizó a una escala 1 280 veces mayor que la descrita a escala de laboratorio.

El ajuste de la concentración en el trabajo en planta se efectuó mediante la toma de muestra de la solución, y previa dilución al doble con agua se le determinó la lectura refractométrica procediéndose a calcular el contenido de sólidos y a su posterior ajuste.

El control de la calidad se realizó según monografía del producto descrita en la Farmacopea USP XXIII.<sup>3</sup>

Para estudiar la potencial posibilidad de que el producto pudiera permanecer húmedo por varios días, se elaboró un lote de laboratorio, el cual se mantuvo húmedo y envasado en bolsas de nylon (similares a las industriales) y se procedió periódicamente a secar muestras de éste y verificar su calidad.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los datos correspondientes a la curva de cristalización, los cuales fueron graficados en la figura 1.

Como puede observarse, un pequeño aumento de la concentración por encima del 58 % produce un incremento brusco en el rendimiento del producto cristalizado, lo que trae como consecuencia la obtención de una masa de cristales muy difícil de agitar y prácticamente imposible de sacar del reactor.

TABLA 1. Resultados del estudio de cristalización

Conc. hidratada (%)	Conc. anhidra (%)	Rend. hidratado (g)	KF (%)	Rend. anhidro (g)	Rend. (%)	Líquidos madres (mL)
55	48,29	5,5	12,9	4,79	9,92	90
60	52,68	14,0	13,3	12,14	23,0	83
62	54,43	20,0	13,6	17,28	31,75	80
64	56,19	23,2	13,3	20,11	35,79	75
66	57,94	25,2	12,0	22,18	38,28	75
68	59,70	32,8	12,77	28,61	47,92	65
70	61,46	34,1	12,19	29,7	48,32	65
75	65,85	42,4	12,7	37,2	56,22	50

Citrato de piperacina KF = 12,2 %.

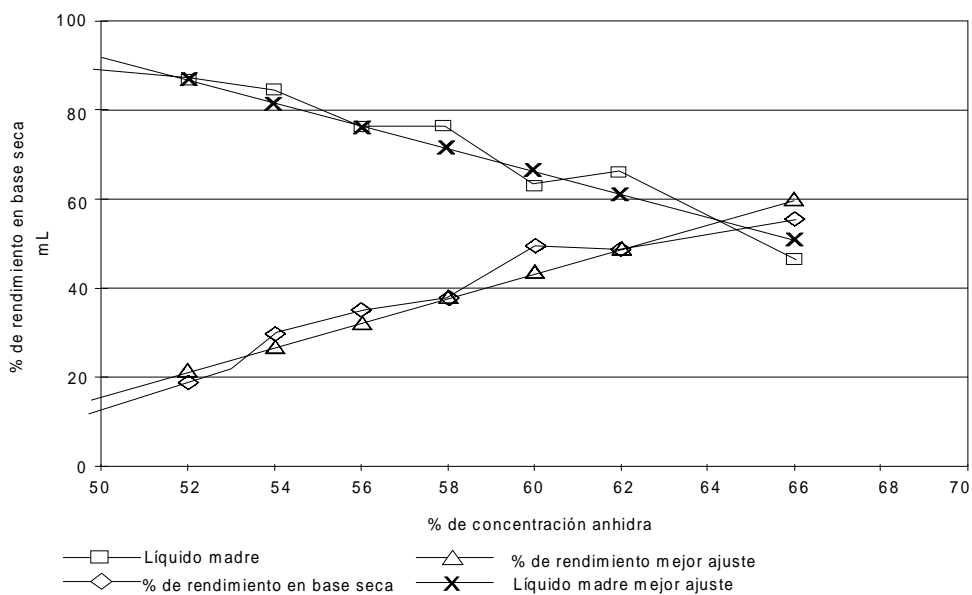


FIG 1. *Cristalización de citrato de piperacina.*

Al procesar estos datos y ajustar las curvas mediante el método de mínimos cuadrados se obtuvieron las ecuaciones siguientes:

$$\% \text{ Rend} = 2,702 [c] - 117,80 \quad r = 0,9826$$

$$V_{LM} = 201,7 - 2,26 [c] \quad r = 0,9804$$

donde:

% Rend = % de rendimiento en base seca.  
 c = concentración anhidra de la solución a cristalizar.  
 V<sub>LM</sub> = volumen de líquido madre.

En la tabla 2 se reflejaron los valores obtenidos de lectura refractométrica vs. concentración del producto anhidro.

Al procesar los datos se determinó la ecuación de mejor ajuste siguiente:

$$C = \frac{L R - 2}{1,1}$$

Coefficiente de regresión = 1,0

Esta ecuación nos permitió calcular aproximadamente la concentración del

producto en solución mediante una sencilla lectura refractométrica. Como la lectura se realizó diluyendo la muestra en agua en la relación 1:1, la concentración real de nuestra disolución fue el doble de la concentración calculada.

En las tablas 3 y 4 se reflejaron los valores del rendimiento acumulado de los resultados del laboratorio y planta, los cuales fueron graficados en la figura 2. En ambos casos se observa que a medida que aumenta el número de lotes realizados, se incrementó también el rendimiento acumulado del producto.

TABLA 2. *Valores de la lectura refractométrica vs. concentración del producto anhidro*

% conc. anhidra	Lectura refractométrica Dilución 1:1	% conc. hidratada 12 % de hidratación
10	13,0	11,36
20	24,0	22,72
25	29,5	28,40
30	35,0	34,08

TABLA 3. Resultados del estudio de laboratorio del rendimiento acumulado

Lote	Rend. teórico	Rend. real	%
1	254,32	109,50	43,0
2	108,80	79,30	72,9
1+2	363,15	188,80	51,9
3	108,80	68,60	63,0
1+2+3	471,95	257,40	54,5
4	108,80	107,20	98,5
1+2+3+4	580,75	364,60	62,8
5	108,80	71,00	65,3
1+2+3+4+5	689,55	435,60	63,2
6	108,80	96,30	88,5
1+2+3+4+5+6	798,35	531,90	66,6

TABLA 4. Resultados del estudio de planta del rendimiento acumulado

Lote	Rend. teórico	Rend. real	%
5	325,56	154,6	47,48
6	147,23	122,8	83,40
5+6	472,79	277,4	58,67
7	147,23	130,0	88,30
5+6+7	620,02	407,4	65,70
8	147,23	122,2	83,0
5+6+7+8	767,25	569,6	74,23
9	147,23	87,0	59,10
5+6+7+8+9	914,80	616,6	67,40
10	147,23	116,0	78,80
5+6+7+8+9+10	1062,03	732,6	68,98

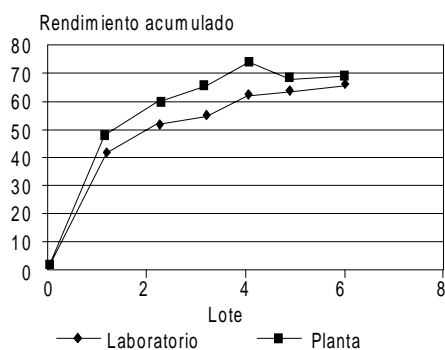


FIG 2. Rendimientos de cristalización de citrato de piperacina.

El rendimiento acumulado obtenido luego de la realización de 6 lotes de laboratorio fue del 66 % y el de planta luego de 4 lotes fue del 74,2 %; en los últimos lotes realizados en planta se presentaron pérdidas mecánicas, lo que hizo que el total acumulado bajara a 68,9 %.

En el estudio de estabilidad del producto húmedo, envasado en condiciones similares a las de producción y conservado a temperatura ambiente, se determinó que la valoración de éste permaneció inalterable durante el período analizado de 12 d.

## DISCUSIÓN

Según los resultados reflejados en la curva de cristalización (figura 1), observamos que a concentraciones superiores del 58 % (concentración anhidra) se produce un aumento brusco en el rendimiento del producto cristalizado, por lo que se seleccionó esta concentración como la más adecuada para efectuar las operaciones con la masa cristalizada a fin de evitar que se produzcan tupiciones en las tuberías tecnológicas.

Con el procesamiento de los datos se pudieron establecer ecuaciones que permitieron calcular los resultados a obtener durante la cristalización, ya que mediante la lectura refractométrica pudimos conocer aproximadamente la concentración del producto en la disolución y, por tanto, realizar el ajuste de ésta (mediante procesos de concentración o dilución) según fuera el caso, para poder obtener reproducibilidad en los rendimientos de los lotes de producción, pues a escala industrial el ajuste de la concentración mediante el método del ajuste del volumen final de cristalización es menos exacto.

Según los resultados del estudio del rendimiento acumulado obtenidos en el laboratorio y en la planta (tablas 3 y 4, figura

2), se apreció en ambos casos un aumento del rendimiento en la medida que se incrementó el número de lotes realizados, por lo que resulta beneficioso la realización de la producción en campaña y reutilizar los líquidos madres de forma continua.

En el trabajo del laboratorio (lote 1) se añadió la carga normal de materias primas para la realización del lote, estas cantidades deben producir teóricamente una solución de citrato de piperacina anhidra 58 % de concentración o del 66 % expresado en su forma hidratada (12 % H<sub>2</sub>O).

En la carga del lote 2 se calculan las cantidades de materias primas necesarias para reproducir el rendimiento obtenido en el lote 1, se utiliza el 100 % de los líquidos madres y se ajusta el volumen al alcanzado en el primer lote, de forma tal de estabilizar el procedimiento. La concentración en todos los lotes no llega a ser igualada, pues no siempre se obtiene el mismo volumen de líquidos madres, por lo que el rendimiento oscila de acuerdo

con el volumen de líquidos madres obtenidos en el lote anterior.

Para el trabajo industrial, el ajuste de la concentración se realizó mediante la lectura refractométrica, de esta manera se mantuvo una concentración similar en todos los lotes, se logró estabilizar el procedimiento tecnológico en cuanto a las operaciones de filtración y centrifugación, y además se estabilizaron los rendimientos.

Según los resultados del estudio de estabilidad del producto húmedo, se definió que el período entre los procesos de centrifugación y secado puede ser al menos de 12 d, ya que se demostró que la valoración del producto no sufrió ninguna alteración.

Mediante el procedimiento empleado se obtuvo el citrato de piperacina como materia prima con calidad farmacéutica y el procedimiento tecnológico resultó adecuado para las características técnicas de la planta flexible de síntesis química.

Se realizó el análisis de factibilidad económica para los resultados obtenidos en el trabajo semiindustrial, y se comprobó que se produce un ahorro de 1,06 USD por kilogramos de producto producido.

## SUMMARY

---

It is described the industrial procedure by which the piperazine citrate of pharmaceutical quality was obtained on making react at 60 °C an anhydrous piperazine solution with another solution of monohydrated citric acid. The mixed solution was subjected to a treatment with coal, filtration while hot, crystallization and purification. The adequate concentration for crystallization was determined, the concentration control was introduced by using the refractometric reading as a process control, and the charge used in the preparation of the lot when the mother liquids collected in the previous lot were used was modified. The results of the accumulated yield were analyzed as the number of reproductions increased. Data obtained in the assays at the level of experimental production were included. It was concluded that the procedure is adequate for the obtention of piperazine citrate according to its economic and technical feasibility.

Subject headings: PIPE RAZINES; DRUG INDUSTRY; CHEMISTRY; PHARMACEUTICAL; DRUG QUALITY; REFRACTOMETRY; CRYSTALLIZATION; DRUG STABILITY.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martindale W. The extra farmacopoeia. Piperazine citrate. 29 ed. London: The Pharmaceutical Press; 1989:63.

2. Hefferen JJ, Schrottenboer G, Wolman W. Preparation and properties of citric acid and tartaric acid salts of piperazine. *J Am Pharm Assoc* 1955;44:678.
3. United States Pharmacopoeial Convention. *USP XXIII United States Pharmacopeia*. 23 ed. Easton: Mack Printing; 1995:1233.

Recibido: 2 de octubre de 1997. Aprobado: 5 de diciembre de 1997.

Lic. *María Elena Pérez Blanco*. Empresa Farmacéutica «8 de Marzo». Ave. Monumental km 22½, municipio Cotorro, Ciudad de La Habana, Cuba.