

Design of Crystallization Processes for Chiral Resolution

Doctoral Thesis

Author(s):

Codan, Lorenzo

Publication date:

2012

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-007614792>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

Diss. ETH no. 20682

**Design of Crystallization Processes for
Chiral Resolution**

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

presented by

LORENZO CODAN

MSc ETH Zurich (Switzerland)

born on May 2nd 1981

Citizen of Italy

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Marco Mazzotti (ETH Zurich), examiner

Prof. Dr. Gerard Coquerel (Université de Rouen), co-examiner

Zurich 2012

Abstract

Enantiomers are molecules that are, like hands, non-superimposable mirror images of each other. Chirality is often encountered in the pharmaceutical industry as a large number of active pharmaceutical ingredients have at least one chiral centre. Due to the ability of living organisms to discriminate between enantiomers, several cases are known where the two enantiomers have a different therapeutic effect or differ in potency and toxicity. Hence, driven by the purity requirements enforced by the regulatory agencies, the demand for enantiopure substances has increased thus making chiral resolution an important step and challenge in the pharmaceutical industry.

Crystallization is a valuable and widely applied technique for the resolution of enantiomers. Spontaneous resolution from racemic solutions, i.e. solutions with an equimolar amount of two enantiomers, is not possible. Different techniques have been developed to overcome this limitation. One technique consists in the application of an alternative chiral separation technique upstream crystallization, e.g. continuous simulated moving bed chromatography, that enables selectively crystallizing the desired enantiomer from the enriched feed stream by exploiting solid-liquid equilibria involving enantiopure crystals and a liquid phase. The design of these crystallization processes, which is the focus of this thesis, is guided by the goal of maximizing the recovery of the target-enantiomer from the solution in as short time as possible. Hence, the crystallization process can be optimized based on an accurate knowledge of the thermodynamic properties of the system complemented by measurements of kinetic data.

Limitations in the choice of operating conditions are imposed by the occurrence of a liquid-liquid phase separation (LLPS). The occurrence of a LLPS during crystallization is a highly undesired phenomenon in industrial applications, as it slows down crystallization kinetics and yields highly agglomerated and impure crystals. Moreover, the process robustness is poor and the scale-up is difficult. The existence of a LLPS implies the presence of a liquid-liquid

domain in the phase diagram. The thermodynamic stability of the liquid-liquid equilibria is defined by the position of the liquid-liquid domain with respect to the solid-liquid domain. On the one hand the liquid-liquid domain might lie entirely in the solid-liquid domain thus resulting in a metastable LLPS. On the other hand, a portion of the liquid-liquid domain might lie above, i.e. at higher temperatures than the solid-liquid domain. In this case, the portion situated above the solid-liquid domain yields thermodynamically stable liquid-liquid equilibria, whereas the other portion lying inside the solid-liquid domain yields again metastable equilibria. The knowledge of the thermodynamic properties of the system enables finding operating conditions that allow circumventing the domain of liquid-liquid separation.

In this thesis the thermodynamic behavior of chiral systems with and without a LLPS are studied. The correctness of the proposed phase diagrams of ternary systems exhibiting a LLPS is successfully verified experimentally by determining the phase diagrams of the conglomerate forming system consisting of the two enantiomers of ethyl-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)-propanoate and cyclohexane, and of the racemic compound forming system consisting of the two enantiomers of Ibuprofen and water.

Exploiting the knowledge on phase diagrams, a methodology is developed for the design of crystallization processes for chiral resolution from enriched solutions. The methodology is applicable to conglomerate forming systems and covers the entire temperature range of thermodynamic stability of solid-liquid equilibria. Applying this methodology, it can be demonstrated that chiral resolution is feasible even if the system exhibits a LLPS.

Finally, the effect of the counter-enantiomer on the growth kinetics of the target-enantiomer and on crystal purity is studied. In the case of *S*-mandelic acid grown from aqueous solutions, it is found that the presence of *R*-mandelic acid substantially lowers the growth kinetics of the *S*-mandelic acid and also decreases crystal purity.

Zusammenfassung

Enantiomere sind Moleküle, die wie Hände, ein nicht deckungsgleiches Spiegelbild voneinander sind. Chiralität tritt oft in der pharmazeutischen Industrie auf, da eine grosse Anzahl von Wirkstoffen mindestens ein chirales Zentrum besitzt. Da lebende Organismen die Fähigkeit besitzen, zwischen Enantiomeren unterscheiden zu können, sind zahlreiche Fälle bekannt, in welchen die zwei Enantiomere eine unterschiedliche therapeutische Wirkung haben oder sich in der Toxizität unterscheiden. Wegen den hohen Reinheitsanforderungen der Aufsichtsbehörden hat die Nachfrage nach enantiomerenreinen Substanzen zugenommen und die Enantiomerentrennung ist zu einer wichtigen Herausforderung in der pharmazeutischen Industrie geworden.

Die Kristallisation ist eine bewährte und häufig angewendete Technik für die Trennung von Enantiomeren. Eine Enantiomertrennung aus razemischen Lösungen, d.h. aus Lösungen, in welchen die zwei Enantiomere in gleichen Mengen vorhanden sind, ist nicht möglich. Verschiedene Methoden wurden entwickelt um diese Einschränkung zu überwinden. Bei einer dieser Methoden wird durch die Anwendung einer alternativen Trenntechnik vor dem Kristallisationsprozess eine partielle Anreicherung des Produktstromes erreicht; beispielsweise durch kontinuierliche simulierte Gegenstromchromatographie. Das gewünschte Enantiomer kann dann von der partiell angereicherten Lösung selektiv kristallisiert werden, in dem man die flüssig-fest Gleichgewichte zwischen einer enantioreinen Festphase und einer Flüssigphase ausnutzt. Das Design solcher Kristallisationsprozesse, der Schwerpunkt dieser Arbeit, hat als Ziel, in der kürzestmöglichen Zeit den maximalen Ertrag des gewünschten Enantiomers aus der Lösung zu gewinnen. Die Optimierung eines solchen Kristallisationsprozesses erfolgt daher durch eine fundierte Kenntnis der thermodynamischen Eigenschaften des Systems ergänzt durch die Messung kinetischer Daten.

Eine Limitierung der Wahl der Betriebsbedingungen erfolgt durch das Auftreten von flüssig-flüssig Phasentrennungen (FFPT). In industriellen

Anwendungen ist das Auftreten von FFPT während eines Kristallisationsprozesses in hohem Masse unerwünscht, da die Kristallisationskinetiken verlangsamt werden und stark agglomerierte und unreine Partikel resultieren. Zudem ist die Robustheit des Prozesses schlecht und der Scale-up schwierig. Das Auftreten einer FFPT erfordert die Anwesenheit eines flüssig-flüssig Phasengebietes im Phasendiagramm. Die thermodynamische Stabilität der flüssig-flüssig Gleichgewichte ist durch die Position des flüssig-flüssig Phasengebietes im Vergleich zur Position des flüssig-fest Phasengebietes bestimmt. Einerseits kann das flüssig-flüssig Phasengebiet innerhalb des flüssig-fest Phasengebietes liegen, was zu einer metastabilen FFPT führt. Andererseits kann aber ein Teil des flüssig-flüssig Phasengebietes oberhalb des flüssig-fest Phasengebietes liegen, d.h. bei höheren Temperaturen. In diesem Fall führt der Teil des flüssig-flüssig Phasengebietes der oberhalb des flüssig-fest Gebietes liegt zu stabilen Gleichgewichten, während der Teil der innerhalb liegt wieder zu metastabilen Gleichgewichten führt. Mithilfe der thermodynamischen Eigenschaften des Systems lassen sich Betriebsbedingungen bestimmen, die das Umgehen des Gebiets der FFPT ermöglichen.

Diese Arbeit befasst sich mit der Studie des thermodynamischen Verhaltens chiraler Systeme sowohl in Abwesenheit als auch in Anwesenheit einer FFPT. Die Richtigkeit der vorgeschlagenen Phasendiagramme wird erfolgreich durch die Bestimmung der Phasendiagramme des konglomeratbildenden Systems bestehend aus den zwei Enantiomeren von Ethyl-2-Ethoxy-3-(4-Hydroxyphenyl)-Propanat und Cyclohexan und des verbindungs bildenden Systems bestehend aus den Enantiomeren von Ibuprofen und Wasser überprüft.

Das Wissen über Phasendiagramme erlaubt es eine Methodologie für das Design von Kristallisationsprozessen für die Enantiomerentrennung aus partiell angereicherten Lösungen zu entwickeln. Die Methodologie ist für konglomeratbildende Systeme anwendbar und deckt den ganzen Temperaturbereich ab, in dem flüssig-fest Gleichgewichte thermodynamisch stabil sind. Durch die Anwendung dieser Methodologie kann die Machbarkeit der Enantiomerentrennung auch in Anwesenheit einer flüssig-flüssig Phasentrennung gezeigt werden.

Zum Schluss wird der Einfluss des Gegenenantionmers auf die Wachstumskinetiken des gewünschten Enantiomers und auf die Kristallreinheit untersucht. Bei der Kristallisation von *S*-Mandelsäure aus wässrigen Lösungen konnte eine erhebliche Verlangsamung der Wachstumskinetiken und eine Verminderung der Kristallreinheit festgestellt werden, die durch die Anwesenheit von *R*-Mandelsäure in der Lösung verursacht wurde.