



La tua
Campania
cresce in
Europa



UNIVERSITÀ DEGLI
STUDI DI SALERNO

P.O. Campania FSE 2007/2013 - Dottorati in azienda

Dipartimento di Ingegneria Industriale

***Corso di Dottorato in Ingegneria Chimica
(XIV Ciclo - Nuova Serie)***

Tesi in Ingegneria Chimica

**MICRONIZATION BY SUPERCRITICAL
ANTISOLVENT PRECIPITATION
PROCESSES**

Abstract

Relatori

Prof. Ernesto Reverchon

Prof. Iolanda De Marco

Dottoranda

Valentina Prosapio

Comitato scientifico

Priv. Doz. Dr.-Ing. habil. Andreas Braeuer

Ing. Italo Spiotta

Coordinatore del corso di dottorato

Prof. Paolo Ciambelli

Nell'ultimo decennio l'applicazione di microparticelle, nanoparticelle e microparticelle composite ha interessato diversi settori industriali.

Le tecniche convenzionali di micronizzazione, come il jet milling, lo spray drying, la precipitazione da antisolvente liquido e l'evaporazione solvente sono talvolta inadatte poiché le particelle prodotte sono irregolari, con distribuzione granulometrica ampia, possono essere danneggiate a causa di stress termici e meccanici ed inquinate da residui solvente o altre sostanze tossiche. In questo contesto, le tecniche basate sull'utilizzo di fluidi supercritici (FSC) rappresentano una valida alternativa alle tecniche tradizionali grazie alle specifiche caratteristiche dei FSC, ovvero potere solvente e densità simili a quelle di un liquido e proprietà di trasporto simili a quelle di un gas, che possono essere modificate variando pressione e temperatura.

Tra le tecniche di micronizzazione assistite da fluidi supercritici, la precipitazione mediante processo SAS (Supercritical Antisolvent) è stata utilizzata con successo per l'ottenimento di microparticelle e nanoparticelle di diverse tipologie di composti come composti farmaci, coloranti, polimeri e biopolimeri. In questo processo l'anidride carbonica (CO₂) è usata come antisolvente in condizioni supercritiche: una soluzione contenente il soluto da micronizzare viene iniettata nella camera di precipitazione, saturata con anidride carbonica alle condizioni scelte di temperatura e pressione; la CO₂, a contatto con la soluzione, forma con il solvente una miscela in cui il prodotto risulta insolubile, causandone la precipitazione.

Alcuni aspetti del processo SAS, finora ancora poco studiati, sono stati investigati in profondità: l'influenza del tipo di solvente sulla morfologia delle particelle, la coprecipitazione farmaco/polimero e il processamento di composti idrosolubili.

Al fine di identificare la correlazione tra il tipo di solvente e la morfologia delle particelle, è stato studiato il comportamento di miscelazione di getti di miscele di solventi a contatto con CO₂ usando le tecniche dell'elastic light scattering e del Raman scattering. È stato osservato che per alcuni solventi, come il dimetilsolfossido (DMSO), l'N-metilpirrolidone (NMP) e l'etanolo (EtOH), la transizione da miscelazione bifasica a miscelazione monobasica con il bulk di CO₂ avviene su un ampio range di pressioni; per altri solventi, invece, come l'acetone (AC) e il cloroformio (CHF), la transizione avviene su un range di pressioni molto stretto. Analizzando l'evoluzione dell'interfaccia tra il solvente iniettato e il bulk di CO₂ per le miscele di solventi AC/DMSO, AC/EtOH e AC/NMP, è stato osservato che esse mostrano comportamento intermedio tra quello dei due solventi. Inoltre, sono stati effettuati esperimenti di precipitazione su due composti modello, l'acetato di cellulosa (CA) e il polivinilpirrolidone (PVP), dimostrando

che è possibile modulare completamente la morfologia dei precipitati SAS utilizzando l'opportuna miscela di solventi. Questa parte della tesi è stata condotta in collaborazione con il Laboratorio di Applied Raman Scattering (ARS) dell'Università Friedrich-Alexander (FAU) di Erlangen-Nürnberg.

L'applicabilità, i limiti e i possibili meccanismi della coprecipitazione con tecnica SAS sono stati investigati, studiando l'effetto di tutti i parametri operativi, per identificare le condizioni che consentono l'effettiva coprecipitazione. Sono state ottenute microsfele per i sistemi PVP/acido folico, PVP/ β -carotene e PVP/corticosteroidi. Inoltre, è stato ipotizzato un meccanismo di coprecipitazione: usando il PVP come carrier per rallentare la velocità di cristallizzazione e lavorando in condizioni di poco superiori al punto critico della miscela del sistema binario solvente/antisolvente, cioè quando microparticelle sono prodotte, la coprecipitazione avviene con successo perché tutto il contenuto della goccia concorre alla formazione della particella finale. I test di dissoluzione hanno confermato l'avvenuta coprecipitazione: le microsfele prodotte hanno mostrato un significativo aumento della velocità di dissoluzione rispetto alla velocità di dissoluzione del composto non processato.

Poiché acqua e CO₂ mostrano un'ampia lacuna di miscibilità, per poter processare composti idrosolubili, è stata proposta una modifica del processo SAS, chiamata ELAS (Expanded Liquid Antisolvent). Il processo ELAS consente di processare composti idrosolubili utilizzando come antisolvente una miscela di CO₂ e un solvente organico polare, detto co-antisolvente, in condizioni di liquido espanso. In questo lavoro, è stata testata l'applicabilità di questa tecnica su albumina da siero bovino, liozima, alginato di sodio e PVA usando diversi co-antisolventi, come EtOH, AC e isopropanolo (iPrOH). Per ciascun composto, è stato investigato l'effetto di tutti i parametri operativi su morfologia, dimensione media e distribuzione granulometrica. Nanoparticelle, microparticelle e microparticelle espanse sono state prodotte con successo. In particolare, è stato osservato che l'utilizzo della miscela antisolvente EtOH/CO₂ consente di ottenere microparticelle e nanoparticelle; l'utilizzo delle miscele antisolventi AC/CO₂ e iPrOH/CO₂ consentono di produrre microparticelle e microparticelle espanse. Inoltre, è stato ipotizzato che la distanza del punto operativo rispetto alla curva di equilibrio liquido-vapore del sistema ternario possa condizionare la morfologia dei precipitati: aumentando la frazione molare del co-antisolvente, questa distanza aumenta, la dimensione delle particelle decresce e la distribuzione granulometrica si restringe. Le analisi hanno confermato che le particelle prodotte sono caratterizzate da una buona attività biologica, una struttura conformazionale inalterata e un residuo solvente trascurabile.