



Tesi Doctoral

**DESENVOLUPAMENT DEL NOU MÈTODE
DELOS® DE CRISTAL·LITZACIÓ AMB FLUIDS
COMPRIMITS. ESTUDI A NIVELL
MOLECULAR DELS SEUS FONAMENTS**

Santiago Sala i Vergés

Directors de Tesi: Nora Ventosa Rull i Jaume Veciana Miró

**Departament de Nanociència Molecular i Materials Orgànics
INSTITUT DE CIÈNCIA DE MATERIALS DE BARCELONA (CSIC)**

Programa de Doctorat de Química UAB

Abril 2005

NORA VENTOSA RULL i JAUME VECIANA MIRÓ, Investigadora amb contracte Ramon y Cajal i Professor d'investigació del CSIC de l'Institut de Ciència de Materials de Barcelona.

CERTIFIQUEN

Que Santiago Sala Vergés, Llicenciat en Ciències Químiques, ha dut a terme sota la seva direcció el treball que porta per títol “Desenvolupament del nou mètode DELOS[®] de cristal·lització amb fluids comprimits. Estudi a nivell molecular dels seus fonaments”, i que queda recollit en aquesta memòria per optar al grau de Doctor en Química.

I perquè així consti, signen el present certificat,

Dra. Nora Ventosa Rull

Prof. Jaume Veciana Miró

Bellaterra, 31 de gener de 2005.

Agraïments

El treball que es presenta en aquesta Memòria de Tesi Doctoral ha estat realitzat sota la direcció de la Dra. Nora Ventosa i el Prof. Jaume Veciana. Ha estat possible gràcies a l'ajuda de molta gent a qui voldria mostrar tot el meu agraïment.

Voldria començar agraint al Prof. Jaume Veciana i a la Prof. Concepció Rovira el fet d'haver-me acollit dins del seu grup i així donar-me l'oportunitat d'introduir-me dins del món de la recerca. Vull agrair molt especialment l'atenció contínua que he rebut per part del Prof. Jaume Veciana durant el seguiment del meu treball, i la confiança que ha demostrat sempre dipositar en mi i que encara em demostra. Tot plegat m'ha aportat un temps de continu aprenentatge que he pogut disfrutar dins d'un ambient immillorable.

Agraeixo molt especialment a la Dra. Nora Ventosa totes les hores passades durant el seguiment de la present tesi doctoral. Tot aquest temps ha estat ple de bons consells, dedicació, ajuda per tirar endavant aquest treball i sobretot, molta generositat. Aquesta tesi doctoral és també òbviament seva, doncs ha estat conseqüència d'un treball de dia de dia dins d'una nova línia de recerca que, gràcies al seu esforç i la contribució dels que hem entrat a treballar amb ella, no ha parat de créixer en cap moment.

Dono les gràcies a la Maria Muntó i a la Mary Cano per les seva contribució en alguns dels articles que formen part d'aquesta Tesi. Els hi agraeixo que hagin dedicat part del seu temps de laboratori a fer millors aquests treballs.

Agraeixo al Dr. Carles Jaime el fet d'haver acceptat ser tutor d'aquesta Tesi Doctoral i l'atenció que m'ha prestat sempre que he requerit la seva col·laboració.

Maintenant, je voudrais remercier au Dr. Marcel Besnard, au Dr. Thierry Tassaing et au Dr. Yann Danten, sans m'oublier de la Dr. Isabel Cabaço, par la manière avec laquelle ils m'ont accueilli dans leur group à Bordeaux pendant mes deux séjours. Le temps que j'ai passé avec eux et l'aide et apprentissage que j'ai reçu, m'ont permis réaliser une très jolie partie de cette thèse et vivre un petit période de ma vie dont je conserverai toujours un souvenir très bon.

M'agradaria també reconèixer l'ajut que he rebut d'en Joaquim Torres, en Raul Solanas i l'Emili de la Serna a l'hora de realitzar el treball experimental d'aquesta tesi. He d'agrair també a en Julio Fraile, al Dr. Felicià Plana, al Dr. Rafael Bartrolí i al Dr. Xavier Àlvarez la

seva ajuda pel que fa a les mesures de distribució de mides de partícula i al Servei de Microscopia Electrònica de la UAB per la seva ajuda en l'enregistrament d'imatges SEM.

No em puc oblidar de tot el conjunt de gent que han ocupat el meu dia a dia dins del grup del Laboratori de Materials Orgànics. Tots ells han fet que, com ja he dit, hagi treballat immers en un ambient immillorable. En són responsables, doncs, en Dani, en Pepe, en David, l'Elena, en Vladimir, la Maria, la Laure, la Vega, l'Elba, la Maria, en Jordi, en Christian, en Miquel, la Mary, en Josep, en Nans, en Neil i les dues cafetaires més fidels Núria i Emi que no es descuiden mai de mi. Vull fer també menció especial a la Marta, l'Imma, en Daniel i en Xavi, per la sort que considero que he tingut de compartir amb ells tants moments especials dins i fora del laboratori. Com a botí més preuat d'aquest temps em queda la seva amistat.

Un és un mateix i la seva circumstància. La meua circumstància més propera i que sense dubte m'ha fet arribar fins aquí és la meua família, és a dir els pares i l'Anna, (i ara la Laia!!!!). Comparteixo amb ells el resultat final de tot aquest intens temps de feina i els hi dec el fet d'haver-lo pogut disfrutar.

Finalment, he d'agrair a la Marta el seu precís escanejat d'última hora en busca de faltes d'ortografia. A part d'aquest fet més puntual, li agraeixo moltíssimes coses més que es resumeixen en els preciosos set anys que ja portem junts i en el fet que es vulgui casar amb mi, que no és poc! Ella i jo començarem aviat un llarg viatge i a la maleta ens hi emportem, entre altres coses, aquesta Tesi.

Índex

INTRODUCCIÓ	13
1. Preparació i processament de materials en fluids comprimits	15
2. Mètodes de cristal·lització amb fluids comprimits per a obtenir materials moleculars finament dividits	17
Referències	26
OBJECTIUS	29
RESULTATS I DISCUSSIÓ	33
Capítol 1. El procés DELOS[®]: Un nou mètode de cristal·lització per a la preparació de materials finament dividits	35
1.1. Desenvolupament del nou mètode DELOS [®] . Establiment dels seus fonaments termodinàmics	37
1.1.1 Precedents al desenvolupament del procés DELOS [®] : cristal·lització del colorant 1,4-bis-(n-butilamino)-9,10-antraquinona mitjançant el mètode GAS	37
1.1.1.1 Descripció del procés GAS	37
1.1.1.2 Mesura de la solubilitat del colorant 1,4-bis-(n-butilamino)-9,10-antraquinona (1) en mescles d'“acetona/CO ₂ ”	39
1.1.1.3 Experiments de cristal·lització del colorant 1 mitjançant el procés GAS	41
1.1.2 Desenvolupament del nou mètode de cristal·lització DELOS [®]	44
1.1.2.1 Definició del mètode DELOS [®] . Protocol d'operacions i equipament necessaris per a la seva realització	44
1.1.2.2 Cristal·lització del colorant 1 mitjançant un procediment DELOS [®]	46
1.1.3 Sistemes “solut/dissolvent convencional/CO ₂ ” adequats per a la utilització del mètode DELOS [®] . Comportament del FC com a co-solvent	48
1.1.4 Influència dels diferents paràmetres operacionals en el descens de temperatura experimentat en un procés DELOS [®]	52
1.1.4.1 Influència dels paràmetres X_w , P_w i F sobre el valor de ΔT en despressuritzar mescles d'acetona, com a dissolvent convencional, i CO ₂ , com a FC	53
1.1.4.2 Influència de la naturalesa del dissolvent convencional emprat sobre el valor de ΔT	56
1.1.4.3 Interpretació termodinàmica del descens de temperatura experimentat en un procés DELOS [®]	57

1.1.4.4 Estudi de la influència de la naturalesa del dissolvent i de la composició del sistema sobre l'entalpia de vaporització del CO ₂ en mescles "dissolvent convencional/CO ₂ ", $\Delta H_{V(CO_2)}$	58
1.2 Processament de materials moleculars de naturalesa variada mitjançant el procés DELOS [®]	59
1.2.1 Anàlisi de la influència dels paràmetres d'operació en la mida de partícula i el rendiment del precipitat obtingut	59
1.2.1.1 Influència de X_w i β_1 sobre el rendiment i la mida de partícula. Cristal·lització DELOS [®] del colorant 1 en acetona expandida amb CO ₂ i de l'àcid gras 6 en acetat d'etil expandit en CO ₂	61
1.2.1.2 Determinació de la màxima sobresaturació, ΔC_{max} , en un procés DELOS [®] . Cristal·lització DELOS [®] d'aspirina i colesterol en acetona expandida amb CO ₂	64
1.2.1.3 Cristal·lització DELOS [®] de metenamina en etanol expandit amb CO ₂ . Experiments DELOS [®] realitzats a $\beta_1 > 1$	71
1.2.1.4 Cristal·lització DELOS [®] de paracetamol en etanol expandit amb CO ₂	73
1.2.2 Anàlisi de la morfologia i cristal·linitat de les partícules obtingudes per DELOS [®]	74
1.2.2.1 Estudi de la cristal·linitat de l'àcid esteàric micronitzat per DELOS [®] . Influència de les condicions de cristal·lització sobre la puresa polimòrfica	75
1.3 Comparació entre el mètode DELOS [®] i els altres mètodes de cristal·lització amb fluids comprimits	82
Referències	86
Capítol 2: Utilització de tensioactius en el procés DELOS[®]	89
2.1 Experiments DELOS [®] amb presència de tensioactius en la dissolució expandida amb CO ₂	91
2.2 Producció de micro- i nanosuspensions aquoses a partir de dissolucions expandides amb CO ₂	97
2.2.1 Introducció als sistemes dispersos	97
2.2.2 El mètode DELOS-SUSP. Preparació de nanosuspensions de colesterol	100
2.2.2.1 Protocol d'operacions i equipament necessaris per a la preparació de sistemes dispersos amb el mètode DELOS-SUSP	100
2.2.2.2 Preparació de nanosuspensions aquoses de colesterol mitjançant el mètode DELOS-SUSP	102
Referències	107

Capítol 3: Estudi d'interaccions intermoleculares en dissolucions expandides amb CO₂	109
3.1 Introducció als fenòmens de solvatació en fluids comprimits	111
3.2 Estudi a nivell molecular dels fenòmens de solvatació del paracetamol en acetona i etanol expandits amb CO ₂	118
3.2.1 Comportament de solubilitat del paracetamol acetona i etanol expandits amb CO ₂	118
3.2.2 Estudi dels sistemes “paracetamol/acetona/CO ₂ ” i “paracetamol/etanol/CO ₂ ” mitjançant espectroscopia d'IR	119
3.2.2.1 Equipament i metodologia emprats	119
3.2.2.2 Influència de la concentració de CO ₂ en els espectres d'IR de paracetamol en acetona i etanol expandits amb CO ₂	123
3.2.3 Anàlisi de modes vibracionals del paracetamol en dissolució	129
3.2.3.1 Introducció a l'aproximació LSER	129
3.2.3.2 Modelització amb LSER dels desplaçaments de banda experimentats pel paracetamol en dissolució	130
3.2.4 Càlculs ab initio sobre complexos paracetamol/acetona i paracetamol/etanol	135
3.2.4.1 Metodologia dels càlculs teòrics ab initio	135
3.2.4.2 Càlcul de la geometria i les energies d'interacció dels complexos paracetamol·(etanol) _n	136
3.2.4.3 Càlcul de la geometria i les energies d'interacció dels complexos paracetamol·(acetona) _n	140
3.2.4.4 Càlcul teòric de les freqüències i intensitats de vibració dels modes ν_{CO} , ν_{NH} i ν_{OH} en els complexos paracetamol·(etanol) _n i paracetamol·(acetona) _n	143
3.2.4.5 Conclusions dels càlculs ab-initio	146
3.2.5 Conclusions dels estudis a nivell microscòpic. Correlació entre les mesures espectroscòpiques i les mesures de solubilitat	147
3.3 Estudi a nivell molecular dels fenòmens de solvatació en el sistema “metenamina/etanol/CO ₂ ”	150
3.3.1 Comportament de solubilitat del compost metenamina en etanol expandit amb CO ₂	150
3.3.2 Determinació dels espectres d'absorció de mesclures “etanol/CO ₂ ”	151
3.3.3 Estudi de l'espectre d'absorció d'IR en dissolucions de metenamina en etanol expandit amb CO ₂	154

3.3.4 Relació entre les mesures espectroscòpiques i les de solubilitat	163
3.4 Conclusions de l'estudi a nivell molecular de fenòmens de solvatació en dissolucions expandides amb CO ₂	165
Referències	167
CONCLUSIONS	171
ANNEX 1 - PART EXPERIMENTAL	175
A. Instrumentació utilitzada en la realització dels experiments DELOS [®]	177
B. Equipament i protocol d'operacions emprats en els experiments GAS	181
C. Determinació del descens de temperatura obtingut durant la despressurització de mescles "dissolvent convencional/CO ₂ "	182
D. Instrumentació i tècniques utilitzades en la caracterització dels precipitats obtinguts	184
E. Mètode de determinació de solubilitats en dissolvents orgànics	185
F. Mètodes de determinació de solubilitats en fluids comprimits	186
G. Dades de solubilitats descrites en la memòria	200
H. Mesures d'espectroscopia d'IR en dissolució	202
Referències	203
ANNEX 2 - ARTICLES RELACIONATS AMB EL CAPÍTOL 1	
ARTICLE A: Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution (DELOS): A New Procedure for Obtaining Submicron- or Micron-Sized Crystalline Particles	
ARTICLE B: DELOS process: A crystallization technique using compressed fluids. 1. Comparison to the GAS crystallization method.	
ARTICLE C: Micronization of pharmaceuticals by a compressed fluids-based technique: the DELOS process.	
ARTICLE D: Crystallization of Pure Polymorphic Phases from CO ₂ -Expanded Solutions in the DELOS Process	
ANNEX 3 - ARTICLES RELACIONATS AMB EL CAPÍTOL 3	
ARTICLE E: Molecular Insight, through IR Spectroscopy, on Solvating Phenomena Occurring in CO ₂ -Expanded Solutions.	
ARTICLE F: Solute-solvent interactions governing preferential solvation phenomena of acetaminophen in CO ₂ -expanded organic solutions. A spectroscopic and theoretical study	
ARTICLE G: Synergistic Enhancement of the Solubility of Hexamethylenetetramine in Subcritical CO ₂ -Ethanol Mixtures Studied by Infrared Spectroscopy	

Introducció

Introducció

1. Preparació i processament de materials en fluids comprimits

Durant els darrers anys, la utilització de fluids comprimits (FC) com a medi dissolvent alternatiu per a la síntesi i processat de materials, ha despertat un gran interès tant en l'àmbit de la recerca bàsica com sobretot, en grups dedicats a la recerca aplicada a processos industrials.¹ Els FCs es defineixen com a substàncies que en condicions ambientals es troben en estat gasós però que quan estan sotmesos a pressions superiors a la pressió atmosfèrica poden esdevenir líquids o bé fluids supercrítics. L'estat supercrític s'assoleix quan la temperatura i pressió esdevenen superiors als corresponents valors crítics de pressió, P_c , i temperatura, T_c .²

Dins l'àmbit industrial, un dels motors d'aquesta recerca en FCs és la necessitat imposada per les noves legislacions internacionals de reduir les emissions i residus provinents dels dissolvents convencionals emprats en un gran nombre de processos industrials a gran escala. Els FCs poden ser una bona alternativa a aquests dissolvents convencionals. El CO₂ ha estat fins a l'actualitat el fluid comprimit sobre el qual s'ha prestat més atenció degut a les seves característiques de dissolvent verd que pot substituir l'aigua i molts altres dissolvents en diverses aplicacions.³ Des d'un punt de vista medioambiental presenta característiques molt avantatjoses ja que és fàcilment reciclable, no tòxic ni nociu pel medi ambient i no inflamable. No obstant, no només les característiques de dissolvent "verd" impulsen l'ús del CO₂ com a medi dissolvent, sinó que també és important el fet que és un dissolvent barat que pot ser fàcilment obtingut. Aquest compost es troba en reservoris naturals, és el residu més abundant de les centrals tèrmiques i s'obté com a producte secundari en la producció industrial de diversos productes químics (amoníac, etanol, hidrogen). Així doncs, els processos que utilitzen CO₂ no contribueixen a l'augment de l'efecte hivernacle sinó que ajuden a la reducció del CO₂ emès. També cal afirmar que el CO₂ és fàcilment separable per descompressió tant de líquids com de sòlids, facilitant així el disseny de processos d'una única etapa, nets i reciclables.

Des del punt de vista científic, els FCs presenten un gran interès degut a les propietats úniques que posseeixen. Algunes d'aquestes propietats són conseqüència de la introducció de la pressió com a nou grau de llibertat per controlar i modular les característiques de procés (veure Figura 1). Es pot considerar la pressió com un paràmetre de modulació de les

propietats del medi dissolvent. Per exemple la capacitat solvatadora d'un FC pot ser modificada, de manera molt homogènia en tots els seus punts, per variacions en la pressió. Altres propietats que poden veure's modulades en FCs són la compressibilitat del medi, la seva polaritat, la constant dielèctrica, i a més a més, la selectivitat i reactivitat associades a processos sintètics. Alguns autors han donat altres denominacions a aquest tipus de fluids, com és ara la de Gasos Densos,⁴ prenent així mostrar la seva especificitat. Aquesta denominació expressa que quan els FCs es troben pròxims o dins la seva regió supercrítica, posseeixen per un cantó una capacitat solvatadora i densitat similars a la d'un líquid i, per altra banda, unes propietats de transport i transferència de massa (difusivitat, viscositat) similars a les d'un gas.

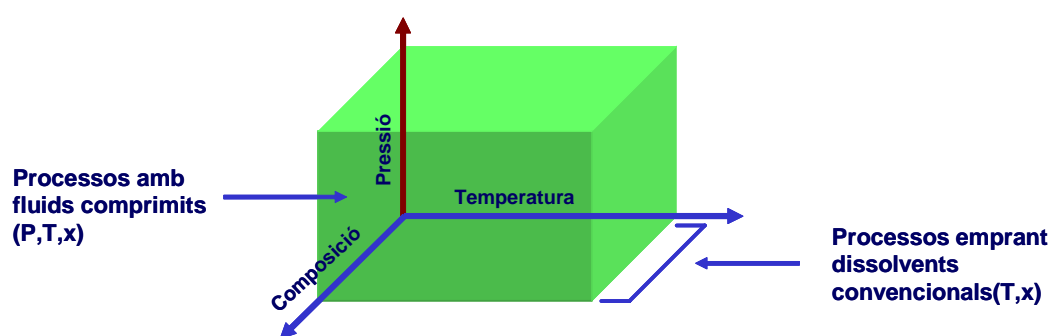


Figura 1. Variables que governen un procés realitzat en dissolvents convencionals i en fluids comprimits.

Queda patent, doncs, que els FCs presenten una capacitat de modulació de les propietats fisico-químiques del medi superior a l'associada als dissolvents líquids convencionals, i que les seves propietats de transport, transferència de massa i facilitat de separació són també millors que les ofertes per aquests darrers. Com a conseqüència, la combinació d'aquestes característiques tan destacablement avantatjoses facilita enormement l'acoblament de reaccions i separacions en FCs i la realització d'extraccions, cristallitzacions, assecatges i operacions de neteja de manera químicament sostenible.

De totes maneres, l'element que actua com a major impulsor de la recerca en tecnologies basades en l'ús de FCs, i que permet contrarestar la inconveniència derivada dels elevats costos requerits pels equipaments d'alta pressió a utilitzar, és la capacitat dels FCs per a generar nous materials amb propietats que no són possibles d'aconseguir quan s'empenen dissolvents convencionals. Aquesta capacitat és precisament conseqüència de les propietats úniques que presenten els FCs i permet la preparació, entre d'altres exemples, de sòlids finament dividits amb propietats millorades, materials compostos actuant com a dispositius d'administració controlada de medicaments, biomaterials, materials nanoestructurats, polímers amb porositat controlada, i polímers amb alt pes molecular i excel·lent morfologia.

2. Mètodes de cristal·lització amb fluids comprimits per a obtenir materials moleculars finament dividits

L'aplicació i el desenvolupament de nous mètodes per a obtenir sòlids orgànics micro- i nanoparticulats és de gran interès tecnològic degut a l'ampli ventall d'aplicacions que se'n deriven en diversos sectors industrials (farmacèutic, química de les especialitats, processat de polímers i biopolímers, catalitzadors, microelectrònica, colorants i pigments, cosmètica, etc...). Aquests mètodes s'engloben dins de la disciplina anomenada disseny de partícules.⁵ Es serveixen del procés de cristal·lització per a donar unes determinades característiques d'estat sòlid al material resultant. Una de les característiques més importants d'estat sòlid que busquen modular aquests mètodes és la mida de partícula. Aquesta característica dimensional es defineix globalment en el sòlid mitjançant la distribució de mides de partícula, la qual té una important incidència en el comportament del sòlid durant el processat que el porta a ser formulat com a producte acabat (densitat, nivells d'aglomeració, fluïdesa i compactació) i defineix també les seves propietats físiques finals. La biodisponibilitat dels fàrmacs, la intensitat de color dels colorants i l'eficiència dels catalitzadors i explosius estan estretament lligats a la seva mida de partícula. Aquesta és especialment rellevant en el sector farmacèutic a l'hora d'afrontar problemàtiques de baixa biodisponibilitat de substàncies terapèuticament actives però amb baixa solubilitat en aigua. Així, dins l'escala de mides que pot presentar un compost determinat, es poden visualitzar efectes dimensionals tant termodinàmics com cinètics sobre el procés de dissolució del principi actiu. Per exemple, amb mides de partícula per sota de 10 µm es produeixen augments dràstics en la velocitat de dissolució causats per l'augment en la superfície específica i que, com a conseqüència es millora la biodisponibilitat del fàrmac. Encara s'optimitza més aquesta propietat si la mida de partícula es rebaixa per sota de 1-2 µm ja que en aquest cas, es pot arribar a produir un augment en la concentració de saturació del compost.⁶ Per altra banda, les característiques estructurals del material finament dividit tenen també gran rellevància ja que tenen importants implicacions en la seva estabilitat tant física com química. Així, el grau de cristal·linitat del sòlid i/o l'existència de diferents formes cristal·lines són paràmetres que cal controlar de cara a la seva possible incidència en l'evolució de la fase sòlida amb el temps. L'obtenció de fases amorfes pot resultar avantatjosa en el cas de compostos poc o gens solubles en aigua, perquè presenten una major solubilitat que les fases cristal·lines. No obstant, presenten l'inconvenient de tenir una menor estabilitat i el risc de cristal·litzar durant el període d'emmagatzematge. També cal esmentar que la

morfologia de les partícules és una característica a tenir en compte. Els processos de compactació en comprimits farmacològics, per exemple, poden veure's afavorits per algunes formes de partícula davant d'altres. Altrament, certes morfologies també es caracteritzen per optimitzar la fluïdesa del material, la qual cosa té incidència en algunes aplicacions com són els aerosols en fàrmacs dosificats per inhalació i les pintures en pols.

Generalment, els processos convencionals de producció de micropartícules es caracteritzen per constar d'una seqüència d'etapes. Així, un cop realitzada la cristal·lització del sòlid que es desitja obtenir en forma de material finament dividit, són necessàries etapes de reducció de mida i d'homogeneïtzació. Els processos més habitualment emprats de reducció de mida o "micronització" es basen en treballs mecànics de mòlta amb boles o perles (ball/pearl milling), en l'atomització d'un flux d'una dissolució dins d'un medi de gas calent per produir partícules assecades (spray drying) o bé en el pas del sòlid a través d'un orifici de mida reduïda impulsat per un corrent d'aire (jet milling).⁷ La presència de càrregues electrostàtiques, altes temperatures i forces de cisalla són, respectivament, els principals inconvenients d'aquests mètodes, ja que els hi confereixen elevats costos, llargs temps de processat i ineficiència a l'hora de processar determinats materials. Per exemple, els pigments, algunes espècies químiques intermèdies, compostos farmacològics i biològics, especialitats polimèriques i explosius, materials químicament sensibles, termolàbils, dúctils o tous, són difícilment processables amb aquestes tècniques de micronització.

Per tal de superar els problemes associats als processos micronització convencionals, es fa necessari el desenvolupament de mètodes de cristal·lització més avançats. Aquests mètodes, a més d'assegurar el control sobre les característiques de partícula, han de tenir en compte tant aspectes econòmics com ambientals. Per exemple, la màxima reducció possible del nombre d'etapes i del consum de dissolvents amb característiques nocives o tòxiques, poden millorar, respectivament, l'eficiència del procés en termes econòmics i medioambientals.

En qualsevol procés de cristal·lització des de dissolució, el compost (solut) a cristal·litzar passa de l'estat solvatat a l'estat sòlid. El grau de sobresaturació, β , definit com la relació entre la concentració real del solut a cristal·litzar en la dissolució, C , respecte la concentració de saturació o solubilitat, C^S , ($\beta=C/C^S$), és la força amb la qual es regeixen els fenòmens de nucleació i creixement cristal·lí que conformen el procés de cristal·lització. En aquest sentit, el rendiment de cristal·lització i les característiques de les partícules formades (mida, distribució de mides, naturalesa polimòrfica, etc.) depenen fortament de l'evolució al llarg del temps del perfil de sobresaturació, β , durant el procés de cristal·lització, i del grau d'homogeneïtat

d'aquest perfil en tots els punts de la dissolució. En el gràfic de la Figura 2 estan representats, de manera qualitativa, els perfils de sobresaturació (traç A i traç B) de dos processos de cristal·lització. Les tres zones en les quals està dividit aquest gràfic, anomenades zona I, zona II i zona III, corresponen a àrees en les quals la sobresaturació de la dissolució pren valors diferents. Així, la zona I correspon als valors de sobresaturació inferiors a la unitat, en la qual el solut es troba en dissolució. En la zona II el valor de β és superior a la unitat, i per tant la dissolució està sobresaturada, però és inferior al valor de sobresaturació crític, β^* , per sobre del qual es dona el fenomen de nucleació homogènia.⁸ En aquesta zona de naturalesa metastable pot donar-se creixement cristal·lí però no creació de nous nuclis. Aquest fet comporta que, si no hi ha hagut prèviament nucleació o no hi ha en el medi cap tipus de partícula o element sòlid a partir del qual es pugui iniciar el creixement cristal·lí, el solut pot romandre en dissolució. Finalment, la zona III correspon a aquells valors de β més grans que β^* , en la qual es dona nucleació i creixement cristal·lí. Dins d'aquesta zona, i en el cas de tenir valors de β molt elevats, s'hi pot donar el fenomen anomenat nucleació catastròfica.⁸

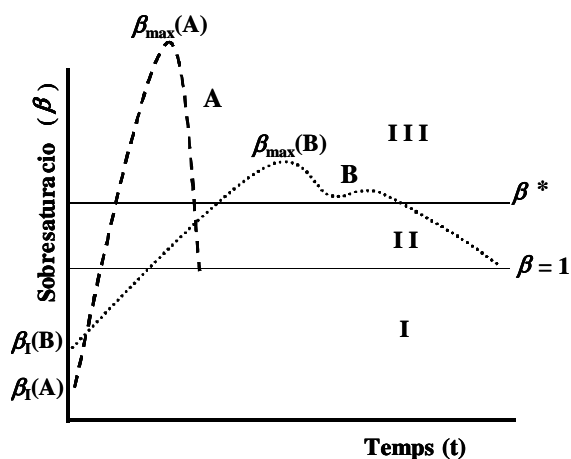


Figura 2. Traç A: Perfil qualitatiu de sobresaturació corresponent a un procés de cristal·lització on el fenomen de nucleació es troba afavorit per sobre del procés de creixement cristal·lí. Traç B: Perfil qualitatiu de sobresaturació d'un procés on el creixement cristal·lí està afavorit per sobre de la nucleació.

El perfil de sobresaturació d'un procés de cristal·lització es defineix mitjançant una sèrie de paràmetres. Aquests paràmetres són el grau de sobresaturació inicial de solut abans de que es doni la cristal·lització, β_1 , el valor de sobresaturació màxim que s'assoleix durant el procés de cristal·lització, β_{max} , i la velocitat de variació de la sobresaturació, $\delta\beta/\delta t$. Els valors de β_{max} i $\delta\beta/\delta t$ assolits durant un procés de cristal·lització depenen de la intensitat de la força promotora de l'increment de la sobresaturació (refredament de la dissolució, efecte anti-solvent d'un nou component afegit a la dissolució, reacció química que genera un nou producte que precipita, etc.).

En aquells processos de cristal·lització amb $\delta\beta/\delta t$ més grans que la velocitat de nucleació, i on s'assoleixin ràpidament elevats valors de β_{max} , com en el cas del procés que transcorre segons el traç A de la Figura 2, el fenomen de nucleació es veu afavorit per sobre del fenomen de creixement cristal·lí de manera que la sobresaturació generada és majoritàriament consumida mitjançant la formació de molts nuclis i en menor grau consumida pel creixement d'aquests. El tipus de nucleació que es dona en aquests casos és la nucleació primària,⁸ la qual cosa vol dir que els nuclis apareixen en un medi on no hi ha cap tipus de matèria cristal·lina (dissolució), i homogènia, que significa que no és induïda per partícules forànies. Aquest tipus de comportament porta a la precipitació del solut en forma de partícules molt petites. A més a més, si el perfil de sobresaturació experimentat en tots els punts de la dissolució és altament homogeni, s'obtindran essencialment partícules monodisperses en mida. Per altra banda, si el procés de cristal·lització segueix un perfil de β més semblant a l'observat en el traç B de la Figura 2, en el qual $\delta\beta/\delta t$ és més baixa i s'assoleixen valors de β_{max} més petits, la sobresaturació generada és consumida per ambdós mecanismes de nucleació i creixement cristal·lí, i en major grau pel segon, la qual cosa porta a la formació de cristalls grans amb una ampla distribució de mides de partícula. En aquest perfil, el tipus de nucleació que es pot donar durant la cristal·lització pot ser tant primària com secundària. La nucleació secundària es dona a la superfície dels cristalls presents en el sistema sobresaturat i contribueix a augmentar la mida de partícula i a eixamplar la distribució de mides.

En les darreres dues dècades s'han desenvolupat nous processos de cristal·lització basats en l'ús de fluids comprimits tant en estat líquid com supercrític. Bona part d'aquests processos de cristal·lització tenen en comú l'ús de diòxid de carboni com a fluid comprimit, i també el seu objectiu final: produir micro-, sub-micro i fins i tot nano-partícules amb una distribució de mida de partícula el més estreta possible.⁹ Tal i com s'ha mencionat anteriorment, en els fluids comprimits els fenòmens de transferència de massa estan més afavorits que en els dissolvents convencionals, i mitjançant la seva utilització és fàcil produir canvis abruptes de la capacitat solvatadora del medi dissolvent. Així doncs, en aquests processos de cristal·lització es poden assolir elevats valors de β_{max} en espais de temps molt petits, la qual cosa afavoreix els fenòmens de nucleació envers el creixement cristal·lí, i l'obtenció de sòlids finament dividits.

Els mètodes de cristal·lització basats en l'ús de FCs, en el moment d'iniciar la present Tesi Doctoral, es podien classificar en quatre grups diferents segons el comportament del FC com a dissolvent, com a anti-solvent, com a solut o com a agent nebulitzador.¹⁰ Tal i com es

descriu al llarg d'aquesta memòria, la realització de la present Tesi Doctoral ha conduït al desenvolupament d'un nou mètode de cristallització, en el qual el FC actua com a co-solvent.

1) **FC com a dissolvent:** El mètode més significatiu d'aquest conjunt de procediments és el mètode anomenat RESS (Rapid Expansion of a Supercritical Solution), esquematitzat en la Figura 3, on el FC actua com a dissolvent del compost a cristallitzar en unes determinades condicions de pressió i temperatura. En aquest mètode es forma, en primer lloc, una dissolució del solut a precipitar en un FC pur, generalment en estat supercrític. Posteriorment, aquesta dissolució a alta pressió es despressuritza fins a pressió atmosfèrica a través d'un injector (nozzle). Aquesta expansió provoca una ràpida reducció del poder solvatant del FC i com a conseqüència, la precipitació de partícules monodisperses de mida molt petita.¹¹

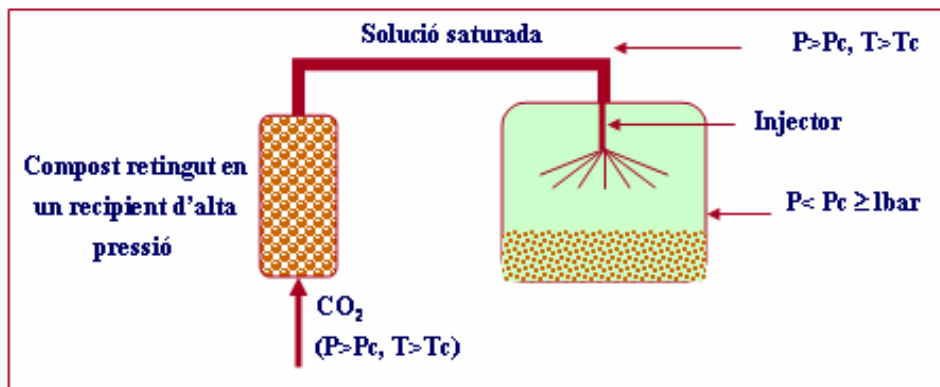


Figura 3. Diagrama esquemàtic del procés RESS (P_c i T_c són la pressió i temperatura crítiques)

En aquest mètode s'intenta treure benefici de les característiques dels fluids supercrítics,² és a dir, les difusivitats i viscositats semblants a les dels gasos que els hi confereix unes propietats de transport òptimes, i per altra banda, la seva densitat semblant a la d'un líquid que permet emprar-los com a dissolvent. A més, l'objectiu d'assolir la màxima reducció de la mida de partícula es veu afavorida per la brusca pèrdua de poder solvatant del FC quan passa a estat gasós que facilita l'obtenció de nivells de β_{\max} molt elevats. Generalment s'empra com a FC, i per tant dissolvent, el CO₂ en estat supercrític, ja que aquest compost té unes condicions de pressió i temperatura crítiques bastant accessibles (P_c=7.38MPa i T_c=304.3K). No obstant, la solubilitat d'un gran nombre de compostos orgànics en CO₂ supercrític és bastant baixa, fins i tot en el cas d'augmentar la pressió i assolir densitats iguals o superiors a les d'un dissolvent líquid convencional. Aquest fet és degut a la baixa polaritat del CO₂ i a la seva també baixa capacitat d'interaccionar específicament amb els soluts a través de ponts d'hidrogen o d'interaccions de dipolaritat/polaritzabilitat. Així doncs, l'aplicabilitat del mètode RESS està

força limitada. Per tal de superar aquesta limitació es pot modificar la capacitat solvatadora del CO_2 afegint-hi petites quantitats de dissolvents orgànics, també anomenats co-solvents o modificadors, que donin al medi dissolvent capacitat per a interaccionar amb el solut via interaccions específiques.¹²

2) **FC com a anti-solvent:** En aquest tipus de cristal·litzacions es dissol, en primer lloc, el solut d'interès en un dissolvent orgànic convencional. Seguidament, l'addició d'un FC que actua com a anti-solvent sobre aquesta dissolució, provoca la precipitació del solut. Existeixen varis procediments de cristal·lització, esquematitzats en la Figura 4, que aprofiten el caràcter anti-solvent dels FC sobre dissolucions orgàniques del compost a cristal·litzar. El primer que es va desenvolupar s'anomena Gas Anti-Solvent (GAS). En aquest procés un volum determinat de dissolució es pressuritza mitjançant l'addició d'un FC. Aquesta pressurització provoca l'expansió volumètrica de la dissolució, la reducció del poder solvatant del dissolvent convencional i amb això, la precipitació del solut en forma de micro-partícules.¹³ El segon mètode desenvolupat s'anomena "Precipitation with Compressed Anti-solvents" (PCA). En aquest mètode, una dissolució del compost a cristal·litzar en un dissolvent convencional és injectada, a través d'un injector, dins d'un recipient que conté el FC en condicions generalment supercrítiques. En aquest procés, el FC es difon cap a l'interior de les gotes de dissolució provocant la seva expansió, el decreixement de la capacitat solvatadora del dissolvent i la precipitació de les partícules de solut.¹⁴ Existeixen dues variants del mètode PCA. Si s'utilitzen fluxos de dissolució i FC introduïts en diferents punts del recipient d'alta pressió, el mètode pren el nom d'ASES (Aerosol Solvent Extraction System),¹⁵ mentre que si s'utilitzen fluxos de dissolució i FC introduïts en el cristal·litzador a través d'un injector coaxial el mètode s'anomena SEDS (Solution-Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids).¹⁶ La Figura 4 mostra esquemàticament cada una d'aquestes possibilitats.

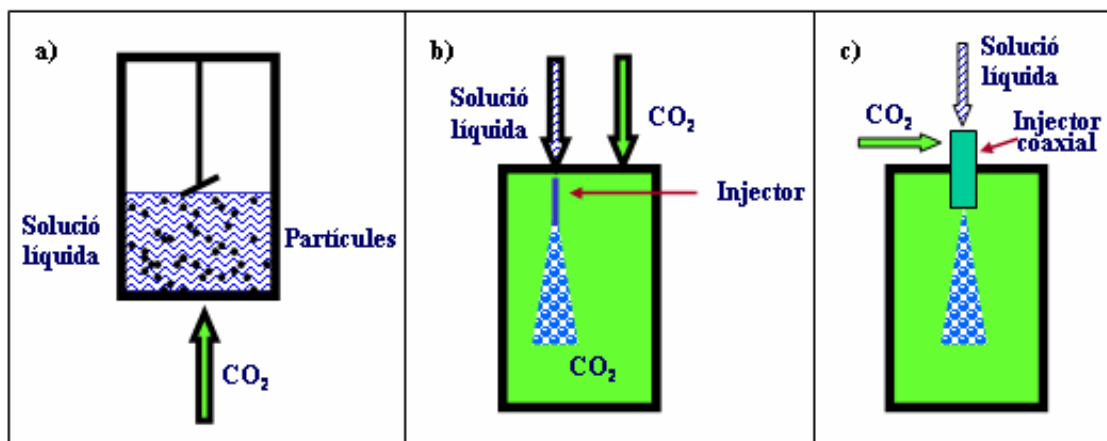


Figura 4. Diagrames esquemàtics dels processos a) GAS, b) ASES i c) SEDS

El nombre de compostos que es poden processar mitjançant aquests mètodes és superior als processables pel mètode RESS, ja que, generalment, són bastant nombrosos els sistemes de tipus “solut/dissolvent orgànic” sobre el qual el CO_2 actua com a anti-solvent. No obstant, aquests mètodes estan limitats per l’elevada complexitat dels equipaments necessaris per a dur-los a terme de manera que s’asseguri el control del perfil de sobresaturació durant la precipitació, i com a conseqüència, de les característiques físiques de les partícules obtingudes. Concretament, per a obtenir valors adequats de $\delta\beta/\delta t$, s’han d’accelerar al màxim possible els fenòmens de transferència de massa entre el FC i la dissolució orgànica (expansió de la dissolució) i permetre, abans de que s’iniciï la precipitació, la ràpida homogeneïtzació del sistema fins a valors de β_{\max} molt elevats.¹⁷ L’optimització de $\delta\beta/\delta t$ i β_{\max} no és evident i comporta elevats costos de disseny i escalat del sistema d’agitació, en el cas del mètode GAS, i del nozzle d’injecció, en el cas dels mètodes PCA. Això fa que aquests mètodes siguin vistos com a aplicables solament a materials d’alt valor afegit que es produeixin en quantitats petites (fàrmacs, cosmètics, superconductors...).

3) **FC com a solut:** En la tècnica anomenada “Particles from Gas-Saturated Solutions/Suspensions” (PGSS) es solubilitza un FC, a una pressió i temperatures donades, dins d’una substància líquida pura (fosa) que es desitja cristal·litzar, o bé es forma una barreja entre aquesta substància i el FC en forma de suspensió. La reducció de la pressió d’aquesta mescla provoca que el FC s’evapori i que el material fos es refredi. Quan s’assoleix la temperatura de fusió es formen les partícules sòlides.¹⁸ La Figura 5 mostra esquemàticament el funcionament d’aquest mètode.

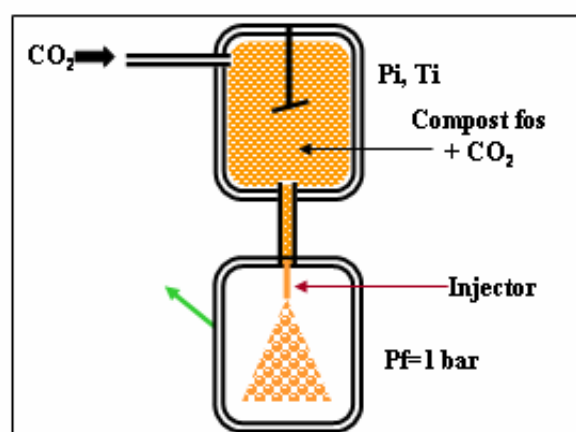


Figura 5. Diagrama esquemàtic del procés PGSS

La tècnica PGSS aprofita l’elevada solubilitat que generalment presenten els FC en materials fosos o sòlids de naturalesa polimèrica, la qual és força superior a les solubilitats d’aquests

líquids o sòlids en el FC. A més a més, la seva simplicitat conceptual facilita reduir els costos dels equipaments necessaris per a portar-lo a terme. La combinació d'aquests avantatges fa que la tècnica de PGSS ja s'estigui aplicant a gran escala i que representi un bon substitut de tècniques de micronització convencionals. Ara bé, per tal de poder emprar la tècnica PGSS, cal fondre, en primer lloc, el producte a cristal·litzar, la qual cosa limita el nombre de productes processables ja que en alguns casos això suposa arribar a temperatures en les quals els productes descomponen. En un procés PGSS s'assoleixen valors de $\delta\beta/\delta t$ i β_{\max} inferiors als obtinguts en els processos descrits anteriorment, i per tant les velocitats de nucleació obtingudes són també inferiors. Com a conseqüència es produeix la precipitació de sòlids amb mides de partícula més grans i distribucions de mida més amples.¹⁹

4) **FC com a agent nebulitzador:** En la tècnica anomenada “Carbon Dioxide Assisted Nebulization with a Bubble Dryer” (CAN-BD)²⁰ s'utilitza un FC, principalment el CO₂, com a assistent per a generar un aerosol a partir d'una dissolució del compost a micronitzar. En la seva realització el CO₂, en estat supercrític o subcrític, es mescla íntimament amb una dissolució aquosa o alcohòlica del solut mitjançant una connexió en forma de T de volum mínim. La mescla formada consisteix en una emulsió, tot i que es doni també una parcial dissolució del CO₂ en el medi aquós. A continuació es realitza la ràpida despressurització de la mescla fins a pressió atmosfèrica permetent la formació d'un aerosol en el qual les microbombolles de CO₂ gas assequen les petites gotes de dissolució en uns pocs segons. S'han descrit configuracions tant en mode continu com en estàtic d'aquest mètode. La Figura 6 mostra de manera esquemàtica la versió en continu d'aquest mètode, basada en l'ús d'una cambra de mescla restrictora en forma de T.

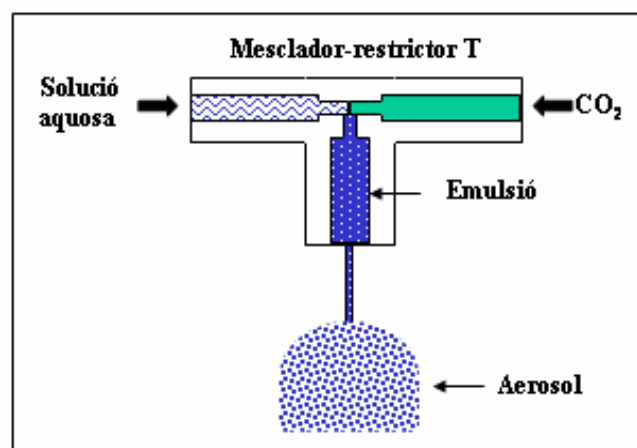


Figura 6. Diagrama de la configuració en continu del mètode CAN-BD

En sentit estricte, la tècnica CAN-BD hauria de ser considerada més com un procés de assecatge que com un procés de cristal·lització. Amb això resulta difícil parametritzar el procés en termes de sobresaturació. Cal destacar que les temperatures per a realitzar el assecatge de les dissolucions nebulitzades són significativament inferiors a les utilitzades en la tècnica convencional de generació d'aerosols "spray drying". A més l'ús de dissolvents nocius és pràcticament eliminat en aquesta tècnica. Tot i la simplicitat i poc cost que comporta la configuració mostrada en la Figura 6, la seva adaptació a escala industrial genera certs dubtes relacionats amb els problemes que es poden ocasionar degut a l'extremadament intens refredament causat pel CO₂. Concretament el principal problema seria el possible tapament del restrictor, ocasionat per efecte Joule-Thompson. També com a inconvenients, cal esmentar que en aquest procés sempre s'obtenen materials amorfs, i que no es pot aplicar a substàncies de poca solubilitat en aigua.

5) **FC com a co-solvent:** Tal i com es descriu en detall en aquesta memòria, durant el transcurs de la present Tesi Doctoral s'ha desenvolupat un mètode totalment nou de cristal·lització en FCs, en el qual el FC actua com a co-solvent, i que s'ha anomenat DELOS[®] ("Depressurization of an Expanded Liquid Organic Solution"). La força promotora de la cristal·lització en aquest mètode és el gran, ràpid i idealment homogeni refredament experimentat per una dissolució del solut a precipitar expandida amb un FC, quan es despressuritza des d'una pressió de treball, P_w , fins a pressió atmosfèrica. El mètode DELOS[®] ha estat protegit intel·lectualment a Espanya, i actualment estan en curs les sol·licituds internacionals de patent a Europa, EEUU, Canadà i Austràlia.²¹ A la vegada, ha donat lloc a diverses publicacions que figuren en els Annexos 2 i 3 de la present memòria.²²

REFERÈNCIES

1. a) F. Cansell, C. Aymonier, A. Loppinet-Serani, *Curr. Opin. Solid State Mat. Sci.*, **2003**, 7, 331; b) J. D. Holmes, D. M. Lyons, K. J. Ziegler, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 2199; c) H. M. Woods, M. M. C. G. Silva, C. Nouvel, K. M. Shakesheff, S. M. Howdle, *J. Mater. Chem.*, **2004**, 14, 1663; d) C. A. Eckert, B. L. Knutson, P. B. Debenedetti, *Nature*, **1996**, 383, 313; e) C. A. Eckert, C. L. Liotta, D. Bush, J. S. Brown, J. P. Hallett, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, 108, 18108; f) E. J. Beckman, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, 42, 1598; g) A. I. Cooper, *Adv. Mater.*, **2001**, 13, 1111; h) J. A. Lopes, D. Gourgouillon, P. J. Pereira, A. M. Ramos, M. Nunes Da Ponte, *J. Supercrit. Fluids*, **2000**, 16, 261.
2. P. G. Jessop, W. Leitner, *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, Wiley-VCH, **1999**.
3. S. L. Wells, J. DeSimone, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 518.
4. a) B. Bungert, G. Sadowski, W. Arlt, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1998**, 37, 3208; b) N. Foster, R. Mammucari, F. Dehghani, A. Barret, K. Bezahehtak, E. Coen, G. Combes, L. Meure, A. Ng, H. L. Regtop, A. Tandy, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, 42, 6476.
5. a) B. Yu. Shekunov, P. York, *J. Crystal Growth*, **2000**, 211, 122; b) P. York, *PSTT*, **1999**, 2, 430.
6. a) M. Perrut, J. Jung, F. Leboeuf, *Int. J. Pharm.*, **2005**, 288, 3; b) T. Higuchi, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, **1985**.
7. M. D. Louey, M. Van Oort, A. J. Hickey, *Pharmaceutical Res.*, **2004**, 21, 1200.
8. J. W. Mullin, *Crystallization*, Butterworth Heineman, Oxford, **2000**.
9. a) J. Jung, M. Perrut, *J. Supercrit. Fluids*, **2001**, 20, 179; b) B. Subramaniam, R. A. Rajewski, K. Snavely, *J. Pharm. Sci.*, **1997**, 86, 885.
10. a) I. Kikic, M. Lora, A. Bertucco, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1997**, 36, 5507; b) Y. Hakuta, H. Hayashi, K. Arai, *Curr. Opin. Solid State Mat. Sci.*, **2003**, 7, 341.
11. a) W. D. Matson, J. L. Fulton, R. C. Petersen, R. D. Smith, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1987**, 26, 2306; b) J. W. Tom, P. G. Debenedetti, *Biotechnol. Prog.*, **1991**, 7, 403; c) J. W. Tom, P. G. Debenedetti, *J. Aerosol Sci.*, **1991**, 22, 555; d) C. J. Chang, A. D. Randolph, *AIChE J.*, **1989**, 35, 1876; e) R. S. Mohamed, P. G. Debenedetti, R. K. Prud'homme, *AIChE J.*, **1989**, 35, 325; f) E. Reverchon, *J. Supercrit. Fluids*, **1999**, 15, 1.
12. a) D. L. Tomasko, B. L. Knutson, F. Pouillot, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *J. Phys. Chem.*, **1993**, 97, 11823. b) J. M. Dobbs, J. M. Wong, K. P. Johnston, *J. Chem. Eng. Data*, **1986**, 31, 303; c) J. M. Walsh, B. D. Ikonomou, M. D. Donohue, *Fl. Ph. Equilib.*, **1987**, 33, 295; d) M. P. Ekart, K. L. Bennett, S. M. Ekart, G. S. Gurdial, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *AIChE J.*, **1993**, 39, 235; e) G. S. Gurdial, S. J. Macnaughton, D. L. Tomasko, N. R. Foster, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1993**, 32, 1488.
13. a) V. J. Krukonis, P. M. Gallagher, M. P. Coffey, US patent n° 5360478, **1994**; b) P. M. Gallagher, M. P. Coffey, V. J. Krukonis, N. Klasutis, *ACS Symp. Ser.*, **1989**, 406, 334; c) S. D. Yeo, P. G. Debenedetti, G. B. Lim, H. Bernstein, *Biotech. Bioeng.*, **1993**, 41, 341; d) T. W. Randolph, A. D. Randolph, M. Mebes, S. Yeung, *Biotechnol. Prog.*, **1993**, 9, 429; e) E. M. Berends, O. S. L. Bruinsma, J. Degraauw, G. M. Vanrosmalen, *AIChE J.*, **1996**, 42, 431.
14. a) D. J. Dixon, K. P. Johnston, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1993**, 50, 1929; b) S. Mawson, M. Z. Yates, M. L. Oneill, K. P. Johnston, *Langmuir*, **1997**, 13, 1519; c) S. Mawson, K. P. Johnston, D. E. Betts, J. B. McClain, J. M. Desimone, *Macromolecules*, **1997**, 30, 71.

15. a) W. J. Schmitt, US patent n° 5707634, **1998**, que és continuació de US patent n° 253849, **1988** b) P. G. Debenedetti, G. B. Lim, R. K. Prud'Homme, EP0542314, **1992**; c) J. Bleich, B. W. Muller, W. Wassmus, *Int. J. Pharm.*, **1993**, 97, 111; d) J. Bleich, B. W. Muller, *J. Microencapsulation*, **1996**, 13, 131.
16. a) M. Hanna, P. York, WO9501221, **1994**; b) S. Palakodaty, P. York, M. Hanna, J. Pritchard, en: M. Perrut, P. Subra (Eds.), Proceedings of the Fifth Meeting on Supercritical Fluids, Nice, France, **1998**, 1, 275.
17. S. Bristow, T. Shekunov, B. Y. Shekunov, P. York, *J. Supercrit. Fluids*, **2001**, 21, 257.
18. a) E. Weidner, Z. Knez, Z. Novak, EP0744992, **1996**; b) E. Weidner, Z. Knez, Z. Novak, en: G. Brunner, M. Perrut (Eds.), Proceedings of the Third International Symposium on Supercritical Fluids, Strasbourg, France 1994, 1994, 3, 229.
19. J. Kerc, S. Srcic, Z. Knez, P. Sencar-Bozic, *Int. J. Pharm.*, **1999**, 182, 33.
20. a) R. E. Sievers, E. T. S. Huang, J. A. Villa, J. K. Kawamoto, M. M. Evans, P. R. Brauer, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 1299; b) R. E. Sievers, U. Karst, US patent n°5639441, **1997**.
21. N. Ventosa, J. Veciana, C. Rovira, S. Sala, (Carburos Metàlics S.E.), Method for Precipitating Finely Divided Solid Particles, WO0216003, ES2170008, EP1314465, US2003098517, CA2426449, AU8406501, August 2000.
22. a) N. Ventosa, S. Sala, J. Veciana, J. Torres, J. Llibre, *Cryst. Growth Des.*, **2001**, 1, 299; b) N. Ventosa, S. Sala, J. Veciana, *J. Supercrit. Fluids*, **2003**, 26, 33; c) S. Sala, N. Ventosa, M. Muntó, J. Veciana, Micronization of pharmaceuticals by a compressed fluids-based technique: the DELOS process, en preparació; d) S. Sala, N. Ventosa, J. Veciana, Crystallization of Pure Polymorphic Phases from CO₂-Expanded Solutions in the DELOS Process, en preparació; e) S. Sala, T. Tassaing, N. Ventosa, Y. Danten, M. Besnard, J. Veciana, *ChemPhysChem*, **2004**, 5, 243; f) S. Sala, Y. Danten, N. Ventosa, T. Tassaing, M. Besnard, J. Veciana, Solute-solvent interactions governing preferential solvation phenomena of acetaminophen in CO₂-expanded organic solutions. A spectroscopic and theoretical study, en preparació; g) S. Sala, N. Ventosa, T. Tassaing, M. Cano, Y. Danten, M. Besnard, J. Veciana, Infrared spectroscopic investigation of the synergistic enhancement of the solubility of hexamethylenetetramine in sub-critical CO₂-ethanol mixtures, *ChemPhysChem*, en premsa.

Objectius

Objectius

Tal i com s'ha descrit anteriorment, el desenvolupament de mètodes de cristal·lització amb fluids comprimits està despertant un gran interès, ja que són tecnologies ecològicament eficients que permeten obtenir, en un sol pas de producció, materials micro i/o nanoparticulats difícilment assolibles o molt costosos d'obtenir mitjançant tecnologies de micronització convencionals.

Dins d'aquest marc de recerca, l'objectiu de la present Tesi Doctoral és el desenvolupament del nou mètode de cristal·lització anomenat DELOS[®], en el qual s'aprofita la capacitat dels FCs d'actuar com a co-solvents en sistemes "solut/dissolvent convencional/FC" a alta pressió. La utilització del FC com a co-solvent era inèdita abans de començar el present treball. Així, s'estudiaran i determinaran els fonaments termodinàmics d'aquest nou procediment de cristal·lització, es dissenyarà i construirà l'equipament necessari per a poder-lo dur a terme, i es definiran els corresponents protocols d'operació. Es determinaran quins són els paràmetres d'operació que governen aquest mètode de cristal·lització i s'analitzarà la seva influència sobre el rendiment i les característiques de les partícules (mida, distribució de mides, cristal·linitat, naturalesa polimòrfica, etc.) dels materials processats.

Els paràmetres termodinàmics i cinètics de qualsevol procés químic que es doni en dissolució (reacció química, cristal·lització, extracció, impregnació) estan fortament influenciats per les interaccions intermoleculares solut-solut, solut-dissolvent i dissolvent-dissolvent. Com a segon objectiu de la present tesi doctoral s'abordarà l'estudi, mitjançant la tècnica d'espectroscopia d'IR, d'interaccions solut-dissolvent i dissolvent-dissolvent que governen els fenòmens de solvatació en processos realitzats en dissolvents orgànics expandits amb CO₂. Aquesta informació és de gran rellevància per entendre a nivell molecular i poder governar el procés DELOS, o qualsevol procés químic que es doni en aquest nou medi dissolvent.

Resultats i discussió

Capítol 1

El procés DELOS[®]: Un nou mètode de cristallització per a la preparació de materials finament dividits

1 El procés DELOS[®]: Un nou mètode de cristal·lització per a la preparació de materials finament dividits

1.1 Desenvolupament del nou mètode DELOS[®]. Establiment dels seus fonaments termodinàmics

1.1.1 Precedents al desenvolupament del procés DELOS[®]: cristal·lització del colorant 1,4-bis-(n-butilamino)-9,10-antraquinona mitjançant el mètode GAS

1.1.1.1 Descripció del procés GAS

Tal i com ja s'ha dit, en un procés de cristal·lització GAS l'addició d'un fluid comprimit (FC) sobre una dissolució del solut a cristal·litzar, en un dissolvent convencional, provoca l'augment de la sobresaturació d'aquesta dissolució per sobre del valor de sobresaturació crític, i la conseqüent cristal·lització d'aquest solut.¹ Per a poder cristal·litzar un determinat solut mitjançant un procés GAS, s'ha de trobar un sistema "solut/dissolvent convencional/FC" en el qual el FC actuï com a anti-solvent a les condicions de pressió i temperatura emprades. El coneixement de l'equilibri de fases d'aquest sistema ternari és imprescindible per a poder determinar la viabilitat de la cristal·lització del solut mitjançant un procés GAS, i poder escollir les condicions més adequades de pressió, temperatura i composició del sistema per tal que el rendiment del procés sigui el més elevat possible.

Tal i com s'esquematitza en la Figura 7, la seqüència d'etapes necessàries per a realitzar un procés GAS en discontinu és la que es descriu a continuació:

- Etapa 1) Dissolució del solut a cristal·litzar en un dissolvent orgànic convencional, a pressió atmosfèrica i temperatura de treball, T_w , per formar una dissolució amb una sobresaturació inicial, β_1 .
- Etapa 2) Addició d'un FC sobre aquesta dissolució orgànica, per tal d'aconseguir l'expansió volumètrica de la fase líquida a una temperatura T_w , a una pressió P_w , i amb una fracció molar de FC, X_w . Durant aquesta etapa, la concentració de solut, C_w , esdevé superior al valor de la concentració de saturació en la mescla expandida de

dissolvent orgànic i FC, C_W^S , s'obtenen valors de β superiors a 1, i com a conseqüència té lloc la precipitació.

Etapa 3) Filtració de la dissolució expandida a pressió P_W i a temperatura T_W per tal d'evitar la redissolució del sòlid.

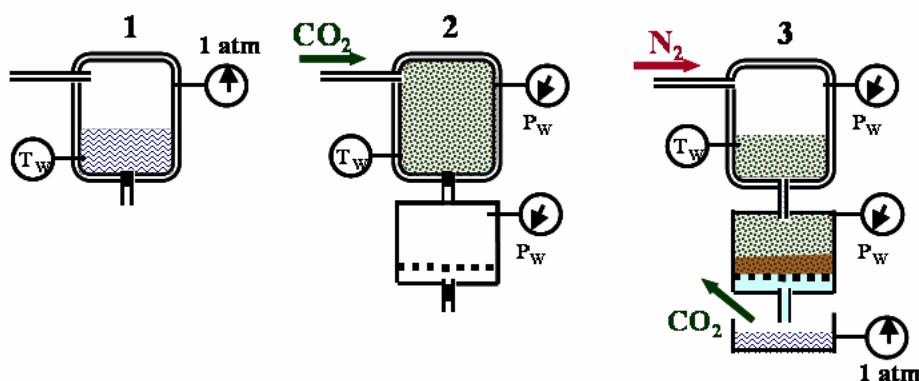


Figura 7. Seqüència d'etapes del mètode GAS en discontinu

En un procés GAS la màxima quantitat de FC que pot addicionar-se sobre la dissolució inicial continguda dins l'autoclau, ve determinada pel volum de dissolució inicial, V_L , pel volum total de l'autoclau, V_T , per l'equilibri líquid-vapor de la mescla "dissolvent convencional/FC" i per l'expansió volumètrica que sofreix el dissolvent convencional en addicionar el FC. En el cas que s'utilitzi CO_2 com a FC la mescla "dissolvent convencional/ CO_2 " s'anomena també "dissolvent expandit amb CO_2 ".^{1,2} En la Figura 8 es representa esquemàticament l'evolució de la pressió i del volum de la fase líquida en funció de la concentració de FC, que es dona durant l'etapa d'addició del FC en un procés GAS, en el qual s'ha emprat una mescla "dissolvent convencional/FC" caracteritzada per l'equilibri líquid-vapor que es mostra en la mateixa figura.

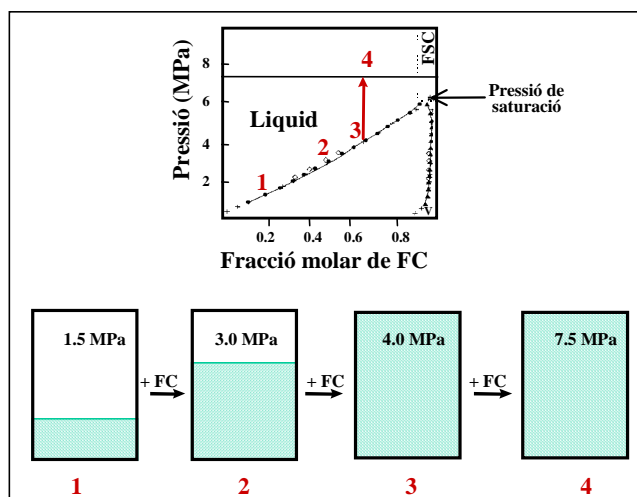


Figura 8. Expansió volumètrica de la dissolució experimentada durant un procés GAS, en relació a l'equilibri líquid-vapor de la mescla "dissolvent convencional/FC" emprada.

En aquest esquema s'observa que mentre el volum de la fase líquida és inferior al volum total de l'autoclau, la composició de cada una de les fases i la pressió vénen determinades per l'equilibri líquid-vapor. Un cop el volum de la fase líquida és igual al volum total de l'autoclau, petits increments de la quantitat de FC en la mescla de dissolvents provoquen grans augments de la pressió de l'autoclau, ja que el fenomen d'expansió es veu impedit. Així doncs, a partir d'aquest moment, l'augment de la pressió de treball és pràcticament inútil, doncs no suposa un augment en la quantitat de FC, el qual és el paràmetre que realment influeix en el valor de β_{\max} assolit durant un procés GAS.

En qualsevol procés de cristal·lització, les característiques de les partícules obtingudes (morfologia, mida de partícula, distribució de mides, naturalesa polimòrfica, etc..) vénen determinades en gran mesura per l'evolució del perfil de sobresaturació (veure Figura 2) i pel grau d'homogeneïtat d'aquest perfil en tota la dissolució. En el cas d'un procés GAS, com més gran sigui el cabal d'addició del FC (CO_2), més gran serà la velocitat de variació del grau de sobresaturació en funció del temps, $\delta\beta/\delta t$, i més ràpidament s'arribarà al valor de sobresaturació màxim, β_{\max} , impedit d'aquesta manera que es produeixin els fenòmens de nucleació que es donen amb valors de β pròxims al valor de sobresaturació crític, β^* , (p. ex. nucleació secundària), i afavorint l'obtenció de partícules amb distribució de mides estreta.³ El valor de β_{\max} ve determinat, a més de per $\delta\beta/\delta t$, per la sobresaturació inicial de la dissolució, β_i , per la concentració de FC en el sistema "solut/dissolvent convencional/FC", X_w , i per la solubilitat del solut en la mescla "dissolvent convencional/FC" a la pressió i temperatura de treball, C_w^S . Com més elevat sigui β_{\max} més afavorit estarà el fenomen de nucleació envers el de creixement cristal·lí, i en conseqüència, més petites seran les partícules cristal·lines obtingudes. Per últim, en els processos de cristal·lització GAS l'eficiència del sistema d'agitació també contribueix a obtenir una distribució de mides més estreta, ja que assegura una major homogeneïtat de β en tota la dissolució durant tot el procés de cristal·lització.

1.1.1.2 Mesura de la solubilitat del colorant 1,4-bis-(n-butilamino)-9,10-antraquinona (1) en mescles d'"acetona/ CO_2 "

En la Figura 9, s'han representat les mesures de solubilitat del colorant 1,4-bis-(n-butilamino)-9,10-antraquinona (1), també anomenat "solvent blue 35", en mescles d'acetona com a dissolvent convencional i CO_2 com a fluid comprimit, a 10MPa i 293K. En les condicions de pressió i temperatura emprades la miscibilitat entre l'acetona i el CO_2 és total.⁴

En aquestes mesures s'observa que l'augment en la fracció molar de CO_2 del sistema (X_{CO_2}), comporta la variació de la solubilitat del colorant **1** des de la seva concentració de saturació en acetona pura, $C_{\text{ACET}}^{\text{S}}$, fins a la seva concentració de saturació en CO_2 pur, $C_{\text{CO}_2}^{\text{S}}$.

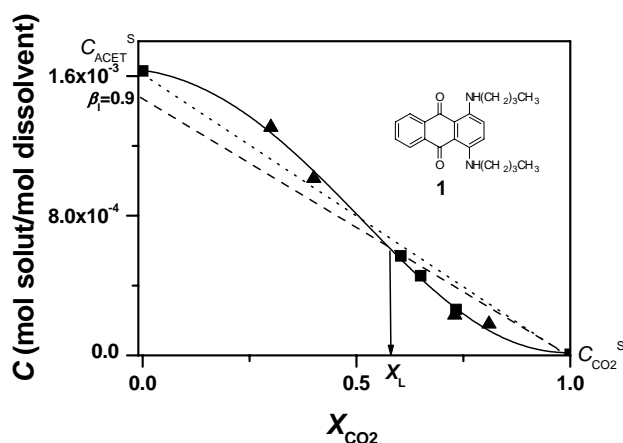


Figura 9. Valors de solubilitat del colorant **1** en la barreja “acetona/ CO_2 ” a $P_{\text{W}}=10$ Mpa i $T_{\text{W}}=293$ K: mesurats en la present Tesi Doctoral mitjançant el mètode estàtic gravimètric (\blacktriangle) i mesurats per Ventosa i col.⁵ amb el mètode de vanishing point (\blacksquare).⁶ Ajust realitzat com a ajuda per visualitzar l'evolució de la solubilitat (---).⁶ Variació esperada de la solubilitat segons un procés de dilució ideal (---). Línia de treball que mostra l'evolució de la relació (mols de solut/mols de dissolvent) al llarg del procés d'addició de CO_2 sobre una dissolució de colorant **1** amb sobresaturació inicial $\beta_{\text{I}}=0.9$ (---).

L'ajust de les mesures de solubilitat de la Figura 9 a l'equació explícita proposada per Wubbolts i col.⁶ per descriure la solubilitat en funció de X_{CO_2} (veure Annex 1-Part Experimental), va donar lloc a l'Equació 1, la qual correspon a la corba de solubilitat del colorant **1** en mesclades “acetona/ CO_2 ” a 10 MPa i 293 K:

$$C^{\text{S}} = 1.63 \cdot 10^{-3} (1 - X_{\text{CO}_2})^{0.22 + 1.60 X_{\text{CO}_2}} + 1.48 \cdot 10^{-5} X_{\text{CO}_2} \quad (1)$$

$$R^2 = 0.997$$

Quan en un procés GAS s'addiciona CO_2 sobre una dissolució del colorant **1** en acetona amb $\beta_{\text{I}} < 1$ (p.ex. $\beta_{\text{I}}=0.9$), la relació de mols de solut respecte mols de dissolvent (“acetona/ CO_2 ”) en el sistema, C_{W} , varia segons la línia discontinua representada en la Figura 9, la qual s'anomena línia de treball (línia discontinua que parteix de $\beta_{\text{I}}=0.9$). Durant l'addició de CO_2 , mentre C_{W} sigui inferior a la corresponent concentració de saturació del solut en aquesta mescla de dissolvents, C_{W}^{S} , no hi haurà precipitació. En el sistema “colorant **1**/acetona/ CO_2 ” això es dona per valors de $X_{\text{CO}_2} < X_{\text{L}}$ (veure Figura 9). Quan la concentració de CO_2 arriba al valor de X_{L} , que correspon al punt de tall entre la corba de solubilitat i la línia de treball ($\beta_{\text{I}}=0.9$), la dissolució esdevé saturada. Per a valors de X_{CO_2} superiors a X_{L} , C_{W} esdevé superior a C_{W}^{S} , i la dissolució passa a estar sobresaturada, amb la qual cosa pot començar la precipitació per efecte anti-solvent, és a dir el procés GAS.

Així doncs, el valor de X_L per a una determinada línia de treball, delimita dues zones: la zona de composicions del sistema amb $X_{CO_2} > X_L$ en la qual el colorant **1** precipitarà per efecte anti-solvent del CO_2 , i la zona de composicions del sistema amb $X_{CO_2} < X_L$ en les quals no és viable la precipitació GAS. En aquesta darrera zona el CO_2 té un paper de co-solvent ja que comparteix amb l'acetona la funció de mantenir el colorant **1** en dissolució. En el cas del sistema “colorant **1**/acetona/ CO_2 ”, donada la forma sigmoidea de la corba de solubilitat, aquest zona de co-solvència és força àmplia la qual cosa obliga a treballar amb valors de β_1 i X_W força elevats per aconseguir valors de β_W superiors a la unitat que provoquin la precipitació GAS. El caràcter anti-solvent del CO_2 en sistemes “solut/dissolvent convencional/ CO_2 ” es troba àmpliament descrit en la literatura, ara bé, el comportament del CO_2 com a co-solvent en aquest tipus de sistemes ternaris està molt poc descrit i no ha estat fins fa pocs anys que ha començat a despertar interès en el camp acadèmic.⁷ L'interès en el món industrial encara és més petit, fet sorprenent donats els enormes avantatges que això pot tenir des d'un punt de vista econòmic.

1.1.1.3 Experiments de cristal·lització del colorant **1** mitjançant el procés GAS

Els experiments de cristal·lització GAS del colorant **1** es van realitzar utilitzant l'equipament i els protocols descrits en l'Annex 1-Part Experimental. En aquests experiments es va emprar acetona com a dissolvent convencional i CO_2 com a FC, a $T_W=293$ K, $P_W=10$ MPa i a un cabal de pressurització de 8 Kg/h.⁸ En tots els experiments GAS, sobre un volum inicial de dissolució del colorant **1** en acetona amb $\beta_1=0.9$, es va addicionar CO_2 fins arribar a la fracció molar de CO_2 de treball X_W . En la Figura 10 s'hi ha representat els punts (X_W , C_W) corresponents a les mescles expandides obtingudes durant l'etapa 2 (veure Figura 7) dels diferents experiments realitzats i la seva situació en relació a la corba de solubilitat del colorant **1** en la mescla “acetona/ CO_2 ”.

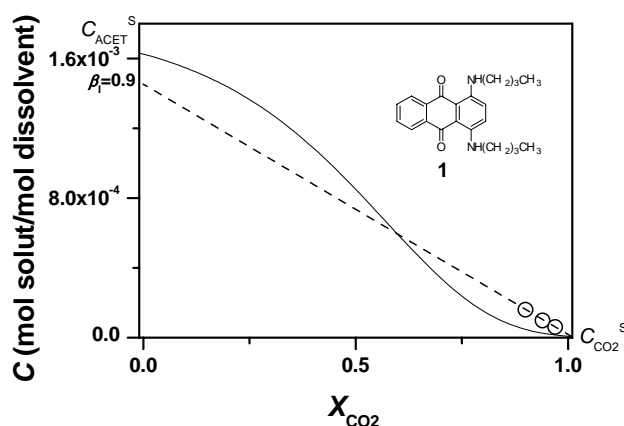


Figura 10. Experiments GAS realitzats (o) en relació a la corba de solubilitat del colorant **1** en mescles “acetona/ CO_2 ” a 293 K i 10 MPa.

Taula 1. Experiments de cristal·lització GAS del colorant **1** en mescles “acetona/CO₂” a $P_w=10$ MPa i $T_w=293$ K.

exp. n°	β_l	X_w	Rend GAS (%)	Diàmetre de les partícules GAS (μm) ^[a]			Rend P (%) ^[c]	Diàmetre de les partícules P (μm) ^[a]		
				X10%	X50% ^[b]	X90%		X10%	X50% ^[b]	X90%
GAS1	0.9	0.90	60	31	87	159	25	3	14	51
GAS2	0.9	0.94	75	33	71	138	0	-	-	-
GAS3	0.9	0.97	80	21	74	156	0	-	-	-

[a] Mesures volumètriques de distribució de mida de partícula obtingudes amb la tècnica de dispersió de llum làser (LS-light scattering), expressades en forma de percentils 10% 50% i 90%. [b] Aquests valors corresponen a les medianes de les distribucions de mida. [c] Tant per cent de precipitat que es recull a les aigües mares de filtració després de despressuritzar la mescla.

En la Taula 1, es troben descrits els paràmetres operacionals utilitzats per a cadascun dels experiments, els rendiments de cristal·lització obtinguts i les característiques de les partícules produïdes. Dels resultats mostrats en aquesta taula se'n dedueix que el rendiment de cristal·lització GAS del colorant **1** augmenta a mesura que la fracció molar de CO₂, X_w , és més gran. Aquesta tendència es justifica pel fet que a major X_w , més gran és el grau de sobresaturació, β_w , aconseguit a les condicions de treball. En tots els experiments es varen obtenir precipitats amb una mida mitja de partícula entre 70 i 90 μm . Per tal d'aconseguir mides de partícula més petites s'hauria d'implementar un sistema d'agitació més eficient que permetés assegurar, amb major grau, l'homogeneïtat del perfil de sobresaturació en tots els punts de la dissolució, i a la vegada, caldria treballar amb cabals d'addició de CO₂ superiors, que permetessin reduir el temps necessari per arribar a la sobresaturació màxima corresponent a β_w . Tot i això cal tenir en compte que en el sistema ternari “colorant **1**/acetona/CO₂”, els valors de X_L que s'han de superar per obtenir precipitació GAS són bastant elevats ja que el caràcter anti-solvent del fluid comprimit (CO₂) sobre aquest sistema, no es manifesta fins a valors de X_{CO_2} elevats. Per exemple, en el cas de treballar amb $\beta_l=0.9$, s'han d'emprar valors de X_w superiors a $X_L=0.6$ per tal de tenir precipitació per efecte anti-solvent. Aquest fet porta a afirmar que aquest sistema ternari no és el més adequat per a la micronització del colorant **1** per procés GAS.

En l'experiment GAS 1, realitzat a $X_w=0.9$, es va observar la presència d'un precipitat, P, en les aigües mares de filtració. Es va aïllar aquest sòlid i es va caracteritzar la seva distribució de mides de partícula, obtenint-se uns valors de mida de partícula un ordre de magnitud

inferiors als obtinguts pel sòlid precipitat GAS. En la Figura 11 es mostren imatges de microscopia electrònica d'escombrat (SEM) d'aquestes noves partícules juntament amb imatges de partícules obtingudes per precipitació GAS.

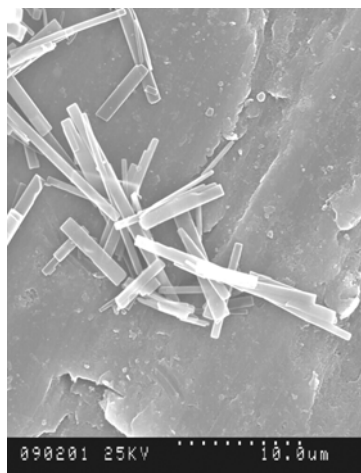
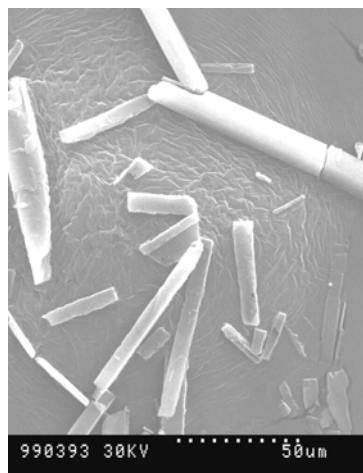


Figura 11. Imatges SEM de les partícules GAS obtingudes en l'experiment GAS 1 (esquerra) i de les partícules corresponents al precipitat de les aigües mares de filtració (dreta).

La reducció de mida de partícula aconseguida en aquest precipitat P era prou significativa com per analitzar-ne la seva procedència. Després de comprovar que aquest precipitat no fos conseqüència d'una mala estanquitat del filtre que retenia les partícules formades per precipitació GAS, es va pensar que el fenomen que podia originar-les era el refredament que experimentava la dissolució expandida durant la seva despressurització des de la pressió de treball, P_w , fins a pressió atmosfèrica. Així doncs, aquest refredament podia ser la causa de la cristal·lització del colorant **1** que no hagués precipitat per efecte anti-solvent durant l'etapa 2 de pressurització (veure Figura 7).

En els següents apartats es descriurà l'estudi d'aquest nou fenomen de precipitació, el qual va conduir al desenvolupament d'una tècnica de cristal·lització totalment nova, DELOS[®], basada en l'ús de fluids comprimits.

1.1.2 Desenvolupament del nou mètode de cristal·lització DELOS®

Durant la realització dels experiments de cristal·lització GAS descrits en l'apartat anterior, es va observar un fenomen de cristal·lització independent a la precipitació per efecte anti-solvent, que conduïa a l'obtenció de partícules més petites que les obtingudes per GAS en les mateixes condicions de pressió i temperatura. Aquest fenomen de precipitació es va anomenar DELOS®, el qual és l'acrònim de “Depressurisation of an Expanded Liquid Organic Solution”, indicant així que es dona durant la despressurització d'una dissolució prèviament expandida per un FC.

D'aquesta manera, seguint un dels objectius del present treball d'obtenir partícules el més petites possible mitjançant mètodes de cristal·lització amb CO₂ a alta pressió, es va establir un protocol d'operacions per tal d'intentar aïllar el fenomen de precipitació DELOS® de la cristal·lització per GAS.

1.1.2.1 Definició del mètode DELOS®. Protocol d'operacions i equipament necessaris per a la seva realització

La cristal·lització d'un compost mitjançant un procediment DELOS® consta de les tres etapes que es detallen a continuació i les quals es troben esquematitzades en la Figura 12:

Etapa 1) Dissolució o dispersió del solut a cristal·litzar en un dissolvent orgànic convencional, a pressió atmosfèrica i a una temperatura de treball, T_W , per formar una mescla amb una sobresaturació inicial, β_1 . El concepte de dispersió del solut en el dissolvent orgànic implica aquells casos en què la mescla inicial es troba per sobre de la concentració de saturació $\beta_1 > 1$.

Etapa 2) Addició d'un fluid comprimit (p. ex. CO₂) a aquesta mecla, per tal d'aconseguir una nova dissolució líquida volumètricament expandida a la temperatura T_W , a una pressió P_W , i amb una fracció molar de FC, X_W . És important remarcar que en aquesta etapa el sistema “solut/dissolvent orgànic/FC” s'ha de trobar en una sola fase líquida, o dissolució. El FC actua per tant com a co-solvent del solut a cristal·litzar.

Etapa 3) Ràpida reducció de la pressió de la dissolució expandida des de P_W fins a la pressió atmosfèrica a través d'una vàlvula, la qual provoca un ràpid i abrupte refredament de la dissolució fins a una temperatura final T_F . Aquest refredament es dona de manera extremadament homogènia en tota la dissolució. Com a conseqüència, la sobresaturació de la dissolució augmenta de manera abrupta i idealment homogènia

en tota la dissolució, provocant la precipitació de partícules cristal·lines de mida micrònica, sub-micrònica o nano-mètrica.

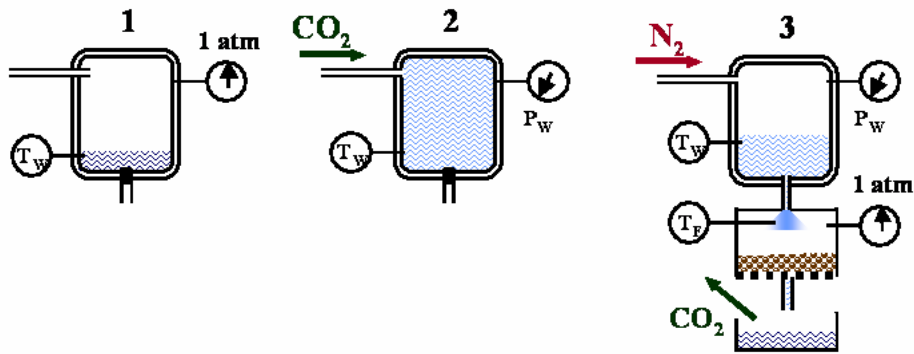


Figura 12. Seqüència d'etapes del mètode DELOS®

En la Figura 13 es mostra la configuració experimental que es va dissenyar per a dur a terme un procediment de cristal·lització DELOS®. En aquesta configuració, el CO₂ líquid és bombejat a través d'una bomba d'alta pressió, P1, després de ser refredat per un intercanviador de calor, S1. Abans d'entrar al reactor d'alta pressió, R1, aquest CO₂ és escalfat a la temperatura desitjada per l'espiral intercanviador de calor S2. La mesura del cabal d'addició es realitza per mitjà d'un caudalímetre màssic de coriolis C1. L'autoclau R1 consta d'una camisa refrigerant connectada a un bany de recirculació i conté un filtre intern d'acer inoxidable, F1, situat al fons de l'autoclau, per retenir les partícules que es puguin formar per precipitació GAS. A més a més, R1 està connectat, a través de la vàlvula V4, a un element filtrant de metall sinteritzat, F2, on les partícules produïdes per cristal·lització DELOS® són retingudes. Per tal de mesurar contínuament T_w i T_F , s'utilitzen dos termoparells col·locats a l'interior dels tubs que es troben abans i després de la vàlvula de despressurització, V4. Manòmetres, controladors i indicadors de temperatura i vàlvules d'alta pressió completen aquesta configuració experimental.

La seqüència detallada d'operacions que es va definir per a dur a terme un procediment DELOS®, emprant una configuració experimental com l'esquematitzada en la Figura 13, és la que es descriu a continuació:

Un volum conegut de dissolució o dispersió del solut a cristal·litzar en un dissolvent orgànic convencional, amb una sobresaturació inicial β_1 , es carrega dins el reactor d'alta pressió R1. Durant tot el procés, el bany amb recirculació d'aigua es manté connectat al reactor encamisat R1, per tal de mantenir constant la temperatura de treball, T_w , a l'interior del reactor. La mescla inicial es pressuritza fins a la pressió de treball P_w , mitjançant l'addició de CO₂.

Després de deixar el sistema en agitació a les condicions de treball durant 30-60 minuts per tal d'aconseguir la seva completa homogeneïtzació i el seu equilibri tèrmic, la nova dissolució es despressuritzava a través de la vàlvula V4 des de P_w fins a pressió atmosfèrica.

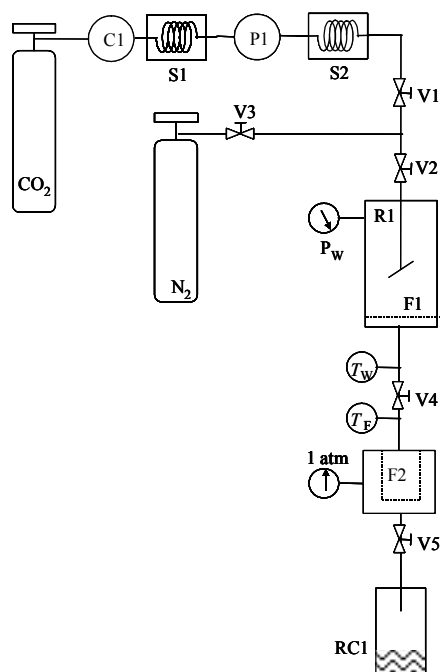


Figura 13. Esquema de l'equipament emprat en els experiments DELOS[®]. P: bomba; C: caudalímetre màssic; S: intercanviador de calor; V: vàlvula; F: filtre; R: reactor d'alta pressió; RC: col·lector per reciclatge.

Els cristalls produïts per cristal·lització GAS a l'interior de R1 durant l'addició de CO₂, són recollits en el filtre F1 a P_w . D'altra banda, el precipitat produït degut al procés DELOS[®] durant la despressurització de la dissolució expandida, es recull en l'element filtrant F2 a pressió atmosfèrica. Durant el procés de despressurització, la pressió a l'interior de R1 es manté constant a P_w per mitjà de l'addició contínua de nitrogen pressuritzat a través de la part superior de R1. Un cop finalitzada la filtració, la neteja dels precipitats es porta a terme a pressió d'entre 3 i 6 MPa i a temperatura ambient durant 60 minuts.

1.1.2.2 Cristal·lització del colorant 1 mitjançant un procediment DELOS[®]

El comportament de solubilitat del colorant 1 (solvent blue 35) en mesclures "acetona/CO₂" a alta pressió (veure Figura 9) és molt adequat per a intentar la seva cristal·lització mitjançant un procés DELOS[®]. Efectivament, tal i com està descrit en l'Apartat 1.1.1.2, en el sistema ternari "colorant 1/acetona/CO₂" el CO₂ actua com a co-solvent del solut a cristal·litzar fins a un valor de X_w significativament elevat. Així doncs, en base a aquest comportament de solubilitat, es va dissenyar un experiment per tal de cristal·litzar el colorant 1 exclusivament

per DELOS[®], sense que es produís precipitació no desitjada GAS. En la Taula 2 es troben els paràmetres d'operació d'aquest experiment, els rendiments de cristal·lització GAS i DELOS[®] i la mida i distribució de mides de partícula del precipitat obtingut.

Taula 2. Experiment de cristal·lització DELOS del colorant **1** en mescles “acetona/CO₂” amb $T_W=293$ K.

Exp.	P_W (Mpa)	β_I	X_W	ΔT (°C)	Diàmetre de les partícules DELOS (μm) ^[a]			Rend GAS (%)	Rend DELOS (%)
					X10%	X50% ^[b]	X90%		
SBL2	10	0.8	0.54	-46	0.7	3.1	12.3	0	75

[a] Mesures volumètriques de distribució de mida de partícula amb la tècnica de dispersió de llum làser (LS-light scattering) expressades en forma de percentils 10% 50% i 90%. [b] Aquests valors corresponen a les medianes de les distribucions de mida.

En aquest experiment es va aconseguir evitar la precipitació del colorant **1** per efecte anti-solvent del CO₂, doncs el rendiment de cristal·lització GAS va ser nul. Per contra, el rendiment de cristal·lització DELOS[®] s'eleva fins al 75 %. Aquesta millora i discriminació de la cristal·lització DELOS[®] en relació a la cristal·lització GAS es pot racionalitzar en funció del comportament de solubilitat del colorant **1** en “acetona/CO₂”. En l'experiment SBL2, l'addició de CO₂ sobre la dissolució de colorant **1** en acetona amb sobresaturació inicial $\beta_I=0.8$, es realitza seguint la línia de treball indicada en la Figura 14. En aquest experiment, s'addiciona CO₂ fins a aconseguir un valor de $X_W=0.54$, el qual és inferior al valor de X_L on pot començar a donar-se la precipitació per efecte anti-solvent del CO₂ (veure Figura 14). Així el valor de C_W en aquest experiment, té un valor inferior a la concentració de saturació del colorant en la mescla expandida de dissolvent orgànic i FC, C_W^S . Amb altres paraules, la sobresaturació a les condicions de treball, $\beta_W=C_W/C_W^S$, és inferior a la unitat i per tant, s'obté una sola fase líquida homogènia on el CO₂ té el paper de co-solvent del colorant **1**. La despressurització d'aquesta dissolució comporta el seu ràpid i abrupte refredament, i la conseqüent precipitació de partícules de colorant **1**. La magnitud del descens de temperatura en aquest experiment fou de $\Delta T=-46^\circ\text{C}$ i correspon, tal com s'ha indicat anteriorment, a la diferència entre la temperatura de la dissolució despressuritzada T_F i la temperatura T_W de la dissolució expandida amb CO₂ dins l'autoclau R1, abans de la despressurització.

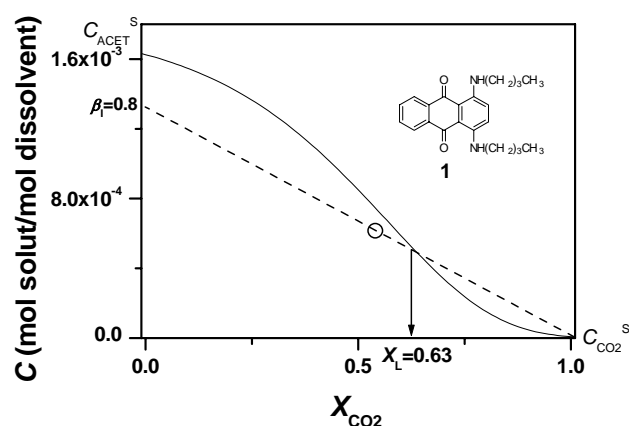


Figura 14. Punt (X_W , C_W) corresponent a la dissolució expandida de l'experiment realitzat (o), en relació a la corba de solubilitat del colorant **1** en "acetona/ CO_2 ". Línia de treball corresponent a l'addició de CO_2 sobre una dissolució de colorant **1** en acetona amb $\beta_1=0.8$ (---).

Tal i com es mostra en la Taula 2, la distribució de mida de partícula del sòlid obtingut en l'experiment SBL2 es troba en la seva major part per sota de $10\ \mu\text{m}$, i per tant la seva mediana és un ordre de magnitud inferior a la corresponent als precipitats descrits en la Taula 1, i obtinguts per cristal·lització GAS. Aquest resultat va ser considerat com a molt positiu en el moment de la seva obtenció, doncs cal recordar que per sota d'aquest valor de mida de partícula s'observen augments molt significatius en les velocitats de dissolució d'un sòlid, la qual cosa té importants implicacions en sectors industrials com ara el farmacèutic.

1.1.3 Sistemes "solut/dissolvent convencional/ CO_2 " adequats per a la utilització del mètode DELOS[®]. Comportament del FC com a co-solvent

A diferència d'altres tècniques de cristal·lització amb FCs, per a poder processar un compost mitjançant el procés DELOS[®], és necessari que, a una determinada pressió i temperatura, el FC emprat sigui totalment miscible amb una dissolució de la substància a cristal·litzar en un dissolvent convencional. El sistema ternari "colorant **1**/acetona/ CO_2 " presentat en els anteriors apartats és un bon exemple de sistema amb efecte de co-solvència del FC en un ampli interval de composicions del medi dissolvent. Concretament, la corba de solubilitat d'aquest colorant en acetona expandida amb CO_2 a $P_W=10\ \text{MPa}$ i $T_W=293\ \text{K}$, representada en la Figura 9, mostra que per a qualsevol dissolució inicial amb $\beta_1 \leq 1$, la precipitació per efecte anti-solvent no es dona fins a valors de $X_{\text{CO}_2} \geq 0.5$.

Així doncs, per a analitzar la viabilitat de cristal·litzar un compost determinat mitjançant el procés DELOS[®], és absolutament necessari mesurar la seva solubilitat en diferents mescles

“dissolvent orgànic/FC”, i estudiar en quin dels sistemes “solut/dissolvent orgànic/FC” el FC actua com a co-solvent per a un interval més gran de X_{FC} . A més a més, tal com es veurà més endavant, també és molt important conèixer, a nivell molecular, l’origen de la co-solvència del FC en aquest tipus de sistemes “solut/dissolvent orgànic/FC”.

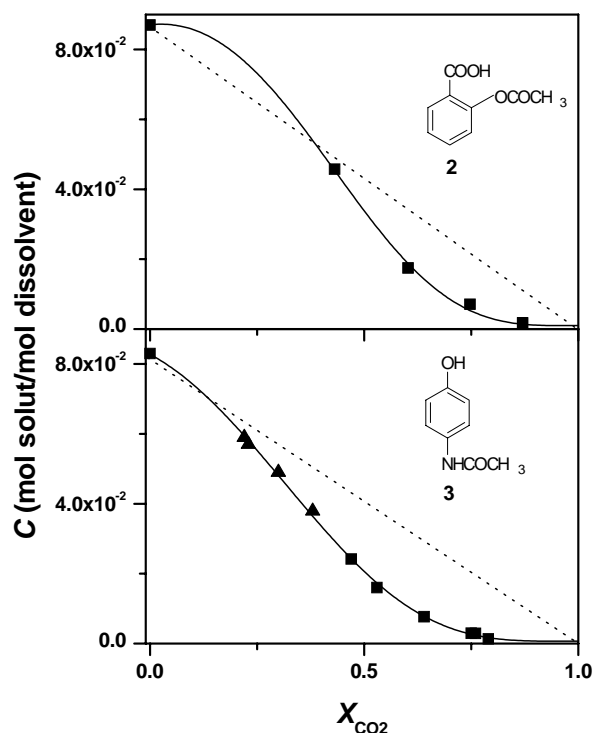


Figura 15. Mesures de solubilitat de l’aspirina en mescles “acetona/CO₂” a $P_W=7$ MPa i $T_W=296$ K (a dalt). Mesures de solubilitat de paracetamol en mescles “etanol/CO₂” a $P_W=10$ MPa i $T_W=315$ K (a baix). Valors de solubilitat determinats en la present Tesi Doctoral mitjançant un mètode estàtic gravimètric (▲); Valors de solubilitat determinats per F. Wubbolts, mitjançant el mètode de “vanishing point” (■).⁹ Ajust realitzat com a ajuda visual per a observar l’evolució de la solubilitat (—).⁶ Variació esperada de la solubilitat segons un procés de dilució ideal (····).

En la Figura 15 s’hi troben representades les mesures de solubilitat de dos compostos d’alt interès farmacològic com són l’àcid 2-(acetiloxi)benzoic (aspirina, **2**) i el *N*-(4-hydroxyphenyl)acetamida (paracetamol, **3**), en les mescles “acetona/CO₂” a 7 MPa i 293 K, i “etanol/CO₂” a 10 MPa i 315 K, respectivament. L’ajust d’aquestes mesures de solubilitat a l’equació explícita proposada per Wubbolts i col.⁶ (veure Annex 1-Part Experimental) va donar lloc a les Equacions 2 i 3, les quals defineixen, respectivament, les corbes de solubilitat de l’aspirina i el paracetamol en les mescles dissolvent anteriorment mencionades. Tal i com es pot apreciar en la Figura 15, ambdues corbes de solubilitat presenten forma de sigmoidea.

$$C^S = 8.70 \cdot 10^{-2} (1 - X_{CO_2})^{-0.15 + 3.08 X_{CO_2}} + 1.02 \cdot 10^{-3} X_{CO_2} \quad (2)$$

$$R^2 = 0.999$$

$$C^S = 8.28 \cdot 10^{-2} (1 - X_{CO_2})^{0.80 + 2.45 X_{CO_2}} + 6.87 \cdot 10^{-4} X_{CO_2} \quad (3)$$

$$R^2 = 0.999$$

La relació entre la corba de solubilitat real i la variació lineal de la solubilitat amb X_{CO_2} , la qual coincideix amb una línia de treball corresponent a l'expansió d'una dissolució amb $\beta_1=1$, permet trobar la concentració de CO_2 límit, X_L , associada a aquesta sobresaturació inicial, per sota de la qual el CO_2 té un comportament de co-solvent i per sobre de la qual el CO_2 actua com a anti-solvent. Així, en el cas de l'aspirina, l'interval de co-solvència del CO_2 arriba fins a $X_L=0.4$, mentre que en el cas de paracetamol aquest interval tan sols arriba fins a $X_L=0.2$. Com ja s'ha dit, aquests intervals s'han d'associar a processos d'addició de CO_2 sobre dissolucions de solut en el dissolvent orgànic amb $\beta_1=1$. Per a valors de $\beta_1<1$ aquests intervals arriben fins a valors de X_L superiors. Dit d'altra manera, per a tenir, tal i com requereix el procés DELOS[®], una dissolució “solut/dissolvent convencional/ CO_2 ” amb una concentració de solut en la mescla “dissolvent orgànic/ CO_2 ”, C_W , inferior o igual a la concentració de saturació d'aquest en la mescla expandida, C_W^S , una disminució en β_1 comporta el desplaçament de X_L cap a valors més elevats. Es pot concloure que aquests dos sistemes ternaris presenten la característica de co-solvència del FC al llarg d'un cert interval de composicions, necessària per tal de fer factible la cristal·lització d'ambdós fàrmacs mitjançant el procés DELOS[®].

En el present treball s'ha realitzat la determinació de les corbes de solubilitat, en dissolvents expandits amb CO_2 , d'altres compostos d'interès industrial susceptibles de ser cristal·litzats mitjançant el mètode DELOS[®]. S'han utilitzat els dos mètodes que es troben descrits en l'Annex 1-Part Experimental i que consisteixen en un mètode estàtic gravimètric i el mètode ja esmentat com a “vanishing-point method”.^{6,10} En el mateix annex s'hi troben els equips instrumentals utilitzats per a realitzar aquestes mesures. L'analitzador de fases a alta pressió, utilitzat per a realitzar mesures de solubilitat pel mètode de “vanishing point”, va ser dissenyat i construït durant la present Tesi Doctoral, en col·laboració amb els enginyers de l'empresa S. E. de Carburos Metálicos. En la Figura 16 es mostren les mesures de solubilitat de l'esteriode colest-5-en-3 β -ol (colesterol, **4**) en acetona expandida amb CO_2 a 10 MPa i 308 K, i del compost 1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.-1^{3,7}]deca (metenamina, **5**) dissolt en etanol expandit amb CO_2 a 10 MPa i 313K. L'ajust d'aquestes mesures de solubilitat a l'equació explícita proposada per Wubbolts i col.⁶ (veure Annex 1-Part Experimental) va donar lloc a les Equacions 4 i 5, les quals defineixen, respectivament, les corbes de solubilitat del colesterol i la metenamina en les mescles dissolvent anteriorment mencionades.

$$C^S = 6.43 \cdot 10^{-2} (1 - X_{CO_2})^{0.035 + 2.01 X_{CO_2}} + 1.10 \cdot 10^{-4} X_{CO_2} \quad (4)$$

$$R^2 = 0.995$$

$$C^S = 1.54 \cdot 10^{-2} (1 - X_{\text{CO}_2})^{-1.16 + 1.33 X_{\text{CO}_2}} + 5.52 \cdot 10^{-4} X_{\text{CO}_2} \quad (5)$$

$$R^2 = 0.992$$

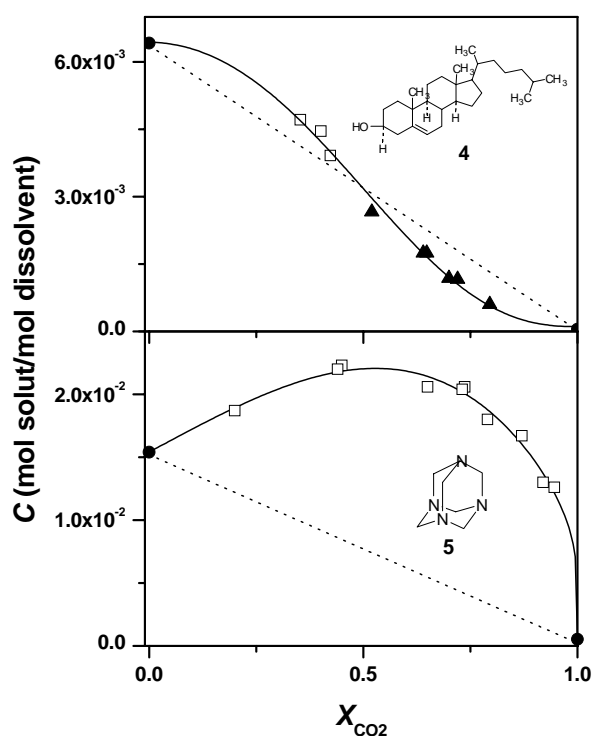


Figura 16. Mesures de solubilitat de colesterol en mescles “acetona/CO₂” a $P_W=10$ MPa i $T_W=308$ K (a dalt). Mesures de solubilitat de metenamina en mescles “etanol/CO₂” a $P_W=10$ MPa i $T_W=313$ K (a baix). Valors de solubilitat determinats en la present Tesi Doctoral mitjançant un mètode estàtic gravimètric (▲); Valors de solubilitat determinats en la present Tesi Doctoral mitjançant el mètode de “vanishing point” (□). Ajust realitzat com a ajuda visual per a observar l’evolució de la solubilitat (—).⁶ Variació esperada de la solubilitat segons un procés de dilució ideal (····).

Tal i com s’observa en la Figura 16 superior, la corba de solubilitat del colesterol en acetona expandida amb CO₂, definida per l’Equació 4, té un comportament bastant similar a la corba del colorant **1** en la mateixa mescla dissolvent. La seva evolució en forma de sigmoidea mostra un important interval de composicions on el CO₂ actua com a co-solvent. Concretament aquest interval s’estén fins a $X_L=0.5$ en el cas de l’expansió d’una dissolució amb $\beta_1=1$. Així doncs, aquest comportament de solubilitat converteix també el colesterol en un bon candidat per a ser processat per mitjà de DELOS[®].

A diferència dels sistemes “solut/dissolvent convencional/CO₂” esmentats fins aquest punt, els quals tenen en comú l’existència d’un interval limitat de co-solvència del CO₂, el sistema “metenamina/etanol/CO₂” es caracteritza pel fet que l’efecte de co-solvent del CO₂ es manifesta al llarg de tot l’interval de valors de X_{CO_2} inclosos en la línia de treball amb $\beta_1=1$ (línia que coincideix amb la variació lineal de la solubilitat). La corba de solubilitat de la metenamina en etanol expandit amb CO₂ a 10 MPa i 313 K representada en la Figura 16 (a baix), i descrita per l’equació 5, mostra com la mescla binària de dissolvents és capaç de dissoldre més quantitat de metenamina que ambdós dissolvents purs al llarg de pràcticament tot l’interval de composicions. Aquest efecte sinèrgic de la capacitat solvatadora dels dos

dissolvents amplia molt destacablement la regió de composicions que habiliten la realització del procés DELOS[®] sobre aquest sistema (per sobre de la línia de treball $\beta_1=1$). Per tant, aquest tipus de corba amb exhaltació de la solubilitat en el disolvent expandit amb CO₂ es pot considerar com el sistema “solut/dissolvent convencional/CO₂” més favorable per a aplicar el procés DELOS[®]. En la literatura, és possible trobar alguns exemples d’aquest tipus de corba de solubilitat amb efecte sinèrgic pel què fa a mescles binàries a pressió atmosfèrica.¹¹ Pel què fa a mescles binàries “dissolvent convencional/CO₂” només els treballs de Mishima i col. mostren com la dissolució de polímers com el PMMA o el PEG en “etanol/CO₂” presenten aquest efecte.¹²

1.1.4 Influència dels diferents paràmetres operacionals en el descens de temperatura experimentat en un procés DELOS[®]

Tal i com s’ha descrit en l’Aparat 1.1.2, la força responsable de la precipitació de partícules cristal·lines en un procés DELOS[®] és el gran, sobtat i idealment homogeni descens de temperatura des de T_W fins a T_F , que té lloc en tots els punts de la dissolució expandida, quan aquesta és despressuritzada des de la pressió de treball, P_W , fins a pressió atmosfèrica. Aquest descens de temperatura produeix un gran, sobtat i homogeni augment en la sobresaturació, i com a conseqüència, el fenomen de cristal·lització té lloc. En la Figura 17, es mostra la variació d’aquest descens de temperatura, $\Delta T = T_F - T_W$, en la despressurització d’una mescla “acetona/CO₂” amb $X_W=0.8$. Tal i com s’observa en la configuració experimental de la Figura 13, T_W i T_F es mesuren mitjançant termoparells situats, respectivament, a l’entrada i a la sortida de la vàlvula de despressurització V4.

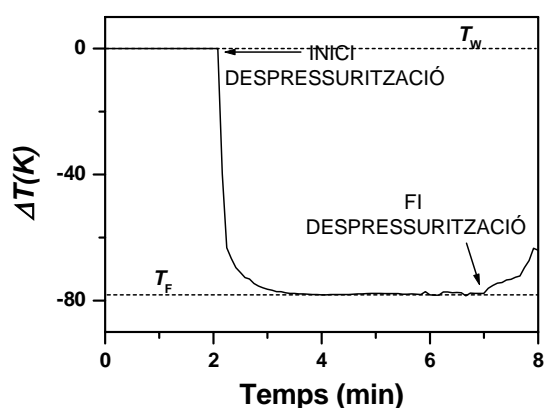


Figura 17. Descens de temperatura, $\Delta T = T_F - T_W$, experimentat per la dissolució expandida durant l’etapa de despressurització del procés DELOS[®]

Tal i com s'observa en la Figura 17, la magnitud de ΔT es manté constant des de l'inici de la despressurització fins al final. Aquesta estabilitat de ΔT indica que la magnitud del descens de temperatura és idèntic per a tota la dissolució, la qual cosa implica que el perfil de sobresaturació experimentat per qualsevol punt de la dissolució, en qualsevol instant, és el mateix. Aquest fet explica que mitjançant el mètode DELOS[®] s'obtinguin precipitats amb distribucions de mida de partícula més estretes que quan s'utilitza el mètode GAS, en el qual per assegurar l'homogeneïtat del perfil de sobresaturació en tota la dissolució són necessaris sistemes d'agitació el màxim d'eficients possible.

Per tal d'identificar quins són els paràmetres operacionals que governen aquest descens de temperatura es van realitzar experiments de despressurització de diferents mescles "dissolvent convencional/FC", en les quals es van variar el contingut en FC, X_W , la pressió de treball, P_W , i el cabal de despressurització, F . En tots aquests experiments es va mesurar la diferència de temperatura, ΔT , experimentada durant la despressurització. La preparació de les mescles "dissolvent convencional/FC" i la seva despressurització van ser realitzades utilitzant l'equipament esquematitzat en la Figura 13, i seguint el procediment que es descriu en la l'Annex 1-Part Experimental.

1.1.4.1 Influència dels paràmetres X_W , P_W i F sobre el valor de ΔT en despressuritzar mescles d'acetona, com a dissolvent convencional, i CO_2 , com a FC

En la Figura 18 es mostren els valors de ΔT mesurats en despressuritzar mescles de "acetona/ CO_2 ", en les quals es van variar X_W (des de 0.25 fins a 0.7), P_W (des de 6 fins a 15 MPa), i F (des de 6 fins a 23 Kg/h) (veure Annex 1-Part Experimental). D'aquestes representacions se'n pot deduir de forma qualitativa que ΔT depèn principalment del contingut en CO_2 de la dissolució expandida, mentre que la resta de paràmetres operacionals, P_W i F , no influeixen de manera significativa en la magnitud d'aquest descens de temperatura quan X_W es manté constant.

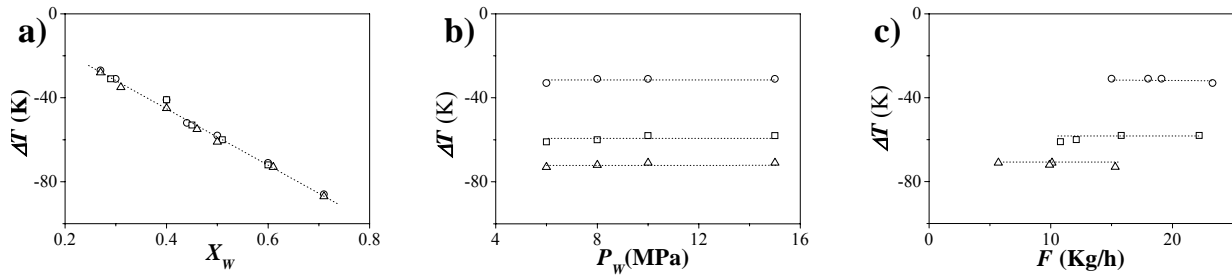


Figura 18. Variació del ΔT experimentat durant la despressurització, des de P_W fins a pressió atmosfèrica, de mesclades d'acetona/ CO_2 : a) amb la variació del contingut en CO_2 de la mescla, X_W : $P_W=10$ MPa (\circ), $P_W=8$ MPa (\square), $P_W=6$ MPa (Δ); b) amb la variació de la pressió, P_W : $X_W=0.3$ (\circ), $X_W=0.5$ (\square), $X_W=0.6$ (Δ); c) amb la variació del cabal, F : $X_W=0.3$ (\circ), $X_W=0.5$ (\square), $X_W=0.6$ (Δ).

Per tal d'avaluar a nivell quantitatiu les influències d'aquests tres paràmetres sobre ΔT , s'han ajustat les dades experimentals representades en la Figura 18, a les Equacions 6 i 7:

$$\Delta T = k + aX_W + bP_W + cF \quad (6)$$

$$\Delta T = k + aX_W \quad (7)$$

Els ajustos a les Equacions 6 i 7 han estat realitzats mitjançant una regressió lineal multivariable i una regressió lineal simple, respectivament.¹³ Els models obtinguts a partir d'aquests ajustos es troben descrits en la Taula 3. Ambdós models presenten valors del coeficient \mathbf{F} , corresponent al test de significació \mathbf{F} , superiors al valor tabulat per a obtenir un nivell de significació del model amb un 99% de confiança, \mathbf{F}_{99} . Aquest fet confirma la validesa dels models segons aquest nivell de significació. Els valors del coeficient de correlació múltiple, R , i de les desviacions estàndards dels valors estimats, s , corroboren igualment la qualitat dels models. No obstant, el model M1 presenta els coeficients de la pressió, b , i del cabal, c , amb una significació bastant inferior a la que presenta el coeficient corresponent a la fracció molar de CO_2 , a . Concretament, els valors del test t de "Student" corresponents als coeficients b i c són inferiors al valor tabulat de la t de "Student" per a un nivell de significació del 95% i 16 graus de llibertat ($t_{16}^{\alpha=0.05}=2.120$), la qual cosa indica que aquests coeficients poden considerar-se com a nuls amb un nivell de significació superior al 95%. Per tant, es pot afirmar que, des d'un punt de vista estadístic, la presència de les variables P_W i F en el model M1 no aporta cap millora a la significació que s'obté en el model M2. A més a més, es pot veure que els valors tant del terme independent, k , com del coeficient a , són bastant semblants en els dos models, i així es confirma que es pot prescindir dels altres dos termes.

Taula 3. Dependència de la disminució de temperatura, ΔT , observada en un procés DELOS[®], en relació a P_W , F i X_W .

Mod	$n^{[c]}$	$N^{[d]}$	Coeficient (test $t^{[e]}$)			Paràmetres estadístics					
			k	a	b	c	$R^{[f]}$	$s^{[g]}$	$R_a^2^{[h]}$	$F^{[i]}$	$F_{99}^{[j]}$
M1 ^[a]	20	16	4.2	-131.2 (36.2)	0.03 (1.63)	0.04 (0.89)	0.997	1.6	0.993	843	5.29
M2 ^[b]	20	18	8.2	-133.3 (48.1)	-	-	0.996	1.6	0.992	2315	8.29

[a] Ajust de les dades experimentals a l'Equació 6. [b] Ajust de les dades experimentals a l'Equació 7. [c] Nombre d'experiments. [d] Nombre de graus de llibertat. [e] El nombre entre parèntesis correspon al valor calculat de la t de Student. Els valors tabulats per a un 95% de significació són $t_{16}^{\alpha=0.05}=2.120$ i $t_{18}^{\alpha=0.05}=2.101$. [f] Coeficient de correlació. [g] Error estàndard del valor estimat. [h] Coeficient ajustat de correlació. [i] Valor del test F pel model. [j] Valor tabulat del test F , per a n i N iguals als del model a analitzar i per a un nivell de significació del 99%.

Els resultats estadístics mostrats en la Taula 3, juntament amb les representacions de la Figura 18, demostren clarament que el paràmetre operacional que controla el descens de temperatura experimentat per la dissolució durant la seva despressurització, és el seu contingut en CO_2 , X_W . A més a més, s'observa que aquest descens de temperatura, ΔT , està linealment relacionat amb X_W . D'altra banda, s'ha demostrat que els canvis en el cabal F que travessa la vàlvula despressurització V4, i en la pressió de treball, P_W , no afecten a ΔT quan el valor de X_W es manté constant. Aquest resultat és molt important des d'un punt de vista pràctic ja que permet reduir la pressió de treball d'un procés DELOS[®] fins a nivells més baixos que els utilitzats en altres tècniques de cristal·lització a alta pressió (ASES, SEDS, RESS) sense canviar ni el rendiment ni les característiques de les partícules produïdes. Tal i com s'ha explicat anteriorment en l'Apartat 1.1.1.1 (veure Figura 8), l'augment de la pressió dins un autoclau que conté un volum inicial d'un dissolvent líquid convencional durant l'addició d'un FC, ve determinat per l'equilibri líquid-vapor de la mescla dissolvent líquid-FC fins que s'arriba a un valor determinat de X_{CO_2} , X_W , en el qual el líquid expandit ocupa la totalitat del volum de l'autoclau a una pressió P_W .

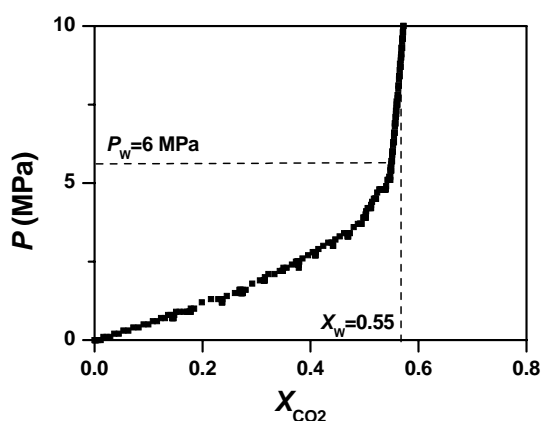


Figura 19. Dependència del contingut en CO_2 de la dissolució expandida en relació a la pressió, quan el CO_2 s'addiciona sobre un volum inicial d'acetona que omple 2/3 del volum total de l'autoclau.

Tal i com es representa en la Figura 19, a partir d'aquest punt petits increments de X_{CO_2} suposen un augment molt marcat en la pressió. Tenint en compte que el contingut en CO_2 del dissolvent expandit és l'únic paràmetre operacional que controla el descens de temperatura ΔT durant l'etapa de despressurització, és totalment ineficient i innecessari treballar a pressions superiors a P_w . Per altra banda, aquesta influència negligible de P_w sobre ΔT , porta a considerar també com a negligible, l'aportació que pot tenir l'efecte Joule-Thompson sobre el descens de temperatura produït pel procés de despressurització en el mètode DELOS[®].¹⁴ El coeficient de Joule-Thompson, $\mu_{JT}=(\delta T/\delta P)_H$, ve governat precisament per la dependència de ΔT amb ΔP , la qual es dona en processos on es produeixen canvis de pressió entre dos estats gasosos entre els quals no hi ha variació d'entalpia. En el mètode DELOS[®], a més de no observar-se aquesta correlació entre ΔT i ΔP , el procés de despressurització no té lloc a un valor constant d'entalpia ja que el CO_2 sofreix un canvi d'estat líquid a estat gasós.

1.1.4.2 Influència de la naturalesa del dissolvent convencional emprat sobre el valor de ΔT

En la Figura 20 es mostra la dependència del descens de temperatura, ΔT , experimentat durant la despressurització de diferents mesclures “dissolvent convencional/ CO_2 ” des de $P_w=10$ MPa fins a pressió atmosfèrica, en relació a la concentració en CO_2 , X_w . Per cada un dels dissolvents convencionals estudiats, es va observar que ΔT és linealment dependent de X_w . No obstant, en ajustar les dades experimentals a l'equació $\Delta T = k + aX_w$, s'obtingueren pendents lleugerament diferents per a cada un dels dissolvents i valors del terme independent clarament diferents pels quatre sistemes estudiats.

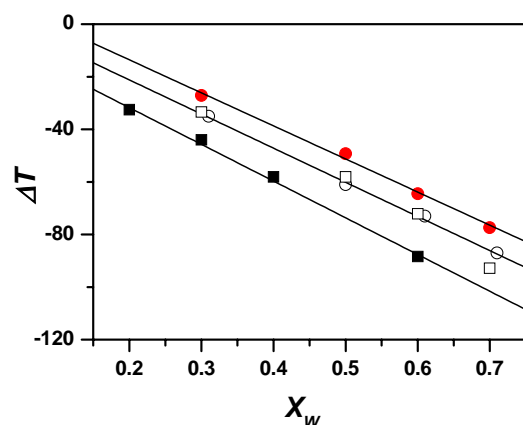


Figura 20. Dependència de ΔT en relació a X_w , durant la despressurització de diferents barreges “dissolvent convencional/ CO_2 ” des de $P_w=10$ MPa i $T_w=298$ K fins a pressió atmosfèrica: acetat d'etil (●), ajust: $\Delta T = 11.6(\pm 4.5) - 125.7(\pm 8.5)X_w$; acetona (○), ajust: $\Delta T = 4.8(\pm 2.0) - 129.8(\pm 3.7)X_w$; etanol (□), ajust: $\Delta T = 5.3(\pm 2.0) - 128.2(\pm 4.1)X_w$; metanol (■) ajust: $\Delta T = -3.8(\pm 2.9) - 139.7(\pm 6.8)X_w$.

Es pot afirmar doncs, que la magnitud del descens de temperatura, el qual és responsable del fenomen de cristal·lització en un procés DELOS[®], ve determinada pel contingut en CO₂ de la dissolució expandida abans de la seva despressurització i també per la naturalesa del dissolvent convencional emprat.

1.1.4.3 Interpretació termodinàmica del descens de temperatura experimentat en un procés DELOS[®]

Per tal d'explicar, des d'un punt de vista termodinàmic, la relació entre ΔT , la concentració de CO₂ i la naturalesa del dissolvent convencional emprat, cal tenir en compte que, en un experiment DELOS[®], el sistema ternari “solut/dissolvent convencional/CO₂” a les condicions P_W , T_W i X_W , es troba en forma d'una sola fase líquida. Si suposem que el sistema és adiabàtic, és a dir, està idealment aïllat del medi, al despressuritzar la dissolució des de P_W fins a pressió atmosfèrica, el CO₂ dissolt en la fase líquida passa instantàniament de l'estat líquid a l'estat gasós. El calor de vaporització necessari perquè es produeixi aquest canvi de fase, q_A , està relacionat amb l'entalpia de vaporització del CO₂ dissolt, $\Delta H^s_{V(CO_2)}$ (J/mol), i amb la quantitat de CO₂ dissolt, $n_{(CO_2)}$ (mols), segons l'Equació 8.

$$q_A = n_{(CO_2)} \cdot \Delta H^s_{V(CO_2)} \quad (8)$$

Suposant que tenim un sistema adiabàtic, aquest calor q_A , ha de ser extret de la resta de dissolució líquida (solut/dissolvent convencional) provocant així el refredament gran, sobtat i homogeni d'aquesta dissolució i com a conseqüència, la precipitació de partícules per DELOS[®]. La relació entre el calor extret de la dissolució i el descens de temperatura observat s'obté a través de l'Equació 9, on $n_{(dis)}$ és el nombre de mols de dissolució líquida i $C_{p(dis)}$ (J·mol⁻¹·K⁻¹) és el seu calor específic.

$$q_E = n_{(dis)} \cdot C_{p(dis)} \cdot \Delta T \quad (9)$$

Així doncs, tal i com es dedueix de l'Equació 10 obtinguda igualant q_A i $-q_E$, el descens de temperatura, ΔT , observat durant una cristal·lització DELOS[®] realitzada sobre un sistema “solut/dissolvent convencional/CO₂” donat, és conseqüència de l'evaporació del CO₂ que es produeix quan la dissolució és despressuritzada, i pot ser modulada a través del seu contingut en CO₂ a la pressió de treball i a través de la naturalesa del dissolvent convencional.

$$\Delta T = - n_{(CO_2)} \cdot \Delta H^s_{V(CO_2)} / n_{(dis)} \cdot C_{p(dis)} \quad (10)$$

1.1.4.4 Estudi de la influència de la naturalesa del dissolvent i de la composició del sistema sobre l'entalpia de vaporització del CO₂ en mescles “dissolvent convencional/CO₂”, $\Delta H^s_{V(CO_2)}$

A partir dels valors experimentals de ΔT obtinguts en els experiments de despressurització de les mescles “acetona/CO₂”, “acetat d'etil/CO₂”, “etanol/CO₂” i “metanol/CO₂”, estudiats en l'Apartat 1.1.4.2, s'han calculat, mitjançant l'Equació 11 obtinguda a partir de l'Equació 10, els valors de l'entalpia de vaporització del CO₂, $\Delta H^s_{V(CO_2)}$, de cadascuna d'aquestes mescles dissolvents. Els valors de $C_{p(dis)}$ emprats en aquests càlculs han estat els calors específics a 298 K de cada un dels dissolvents convencionals estudiats.

$$\Delta H^s_{V(CO_2)} = -\Delta T \cdot n_{(dis)} \cdot C_{p(dis)} / n_{(CO_2)} \quad (11)$$

En la Figura 21, s'han representat els valors de $\Delta H^s_{V(CO_2)}$, vers X_W , per a totes les mescles “dissolvent convencional/CO₂” estudiades (veure Annex 1-Part Experimental), el valor de $\Delta H^s_{V(CO_2)}$ calculat per Giacobbe per a dissolucions de CO₂ en acetona amb $X_{CO_2}=[0-0.08]$,¹⁵ i els valors de les entalpies de vaporització d'ambdós dissolvents purs.¹⁵

En totes les mescles binàries s'observa que a mesura que la concentració de CO₂ disminueix, el valor de $\Delta H^s_{V(CO_2)}$ augmenta, i per tant el procés d'evaporació esdevé energèticament més costós. Aquest resultat pot ser explicat pel fet que a mesura que disminueix la concentració de CO₂, s'afavoreixen les interaccions intermoleculares CO₂-dissolvent convencional per sobre de les interaccions CO₂-CO₂ d'energia més baixa i, com a conseqüència, s'afavoreix la solvatació de les molècules de CO₂ per molècules de dissolvent convencional. D'altra banda s'observa també en el gràfic de la Figura 21, que les entalpies de vaporització del CO₂ dissolt en acetona o acetat d'etil són més elevades que les del CO₂ dissolt en etanol o metanol, per a un mateix valor de X_W . Aquest resultat indica que la intensitat de les interaccions intermoleculares entre el CO₂ i l'acetat d'etil i el CO₂ i l'acetona és més elevada que la intensitat de les interaccions que es donen entre les molècules de CO₂ i les molècules d'etanol o metanol.

Així doncs, aquests resultats experimentals indiquen que el valor de l'entalpia de vaporització del CO₂ dissolt en una dissolució líquida a P_W i T_W està controlat per la magnitud de les interaccions intermoleculares entre el CO₂ i el dissolvent convencional i per la composició del sistema, X_W . Els resultats i conclusions d'aquest estudi són coherents amb les conclusions extretes per Giacobbe en el seu treball sobre l'estudi de l'entalpia de vaporització del CO₂ dissolt en acetona a fraccions molars inferiors a 0.1.¹⁵

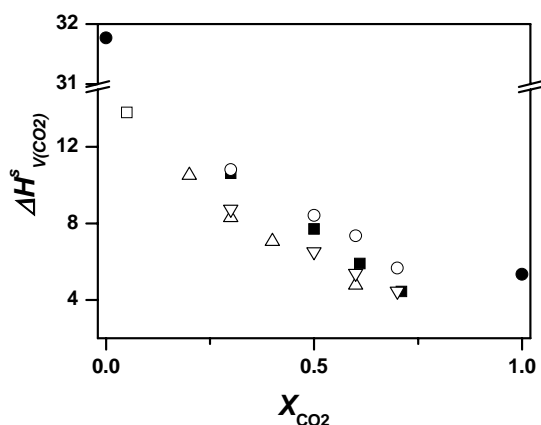


Figura 21. Representació de $\Delta H^{\circ}_{V(CO_2)}$ en mescles binàries “dissolvent convencional/ CO_2 ” amb $P_W=10$ MPa i $T_W=298$ K, en relació a la concentració de CO_2 , X_W : “acetona/ CO_2 ” (■), “acetat d’etil/ CO_2 ” (○), “metanol/ CO_2 ” (△), “etanol/ CO_2 ” (▽). ΔH_V de CO_2 i acetona purs a 298K (●). $\Delta H^{\circ}_{V(CO_2)}$ obtingut per Giacobbe (□).

1.2 Processament de materials moleculars de naturalesa variada mitjançant el procés DELOS[®]

1.2.1 Anàlisi de la influència dels paràmetres d’operació en la mida de partícula i el rendiment del precipitat obtingut

El present capítol es centra en l’avaluació de l’eficiència del mètode DELOS[®] com a procés per a produir materials finament dividits constituïts per partícules cristal·lines de mida micromètrica, sub-micromètrica i fins i tot nanomètrica, que presentin distribucions de mida el més estretes possibles. El conjunt d’experiments en què es basa la discussió d’aquest capítol es troben resumits a la Taula 4. En aquesta taula es descriuen els experiments DELOS[®] realitzats sobre els sistemes “solvent blue 35 (1)/acetona/ CO_2 ”, “aspirina (2)/acetona/ CO_2 ”, “paracetamol (3)/etanol/ CO_2 ”, “colesterol (4)/acetona/ CO_2 ”, “metenamina (5)/etanol/ CO_2 ” i “àcid esteàric (àcid octadecanoic, 6)/acetat d’etil/ CO_2 ”. Per a cada experiment s’han detallat els paràmetres d’operació emprats, és a dir, la temperatura de treball, T_W , la pressió de treball, P_W , la sobresaturació inicial de la dissolució orgànica, β_i , la sobresaturació de la dissolució expandida, β_W , la fracció molar de CO_2 treball, X_W , i el descens de temperatura, ΔT , obtingut durant la despressurització de la dissolució expandida. Juntament amb el rendiment de cristal·lització DELOS[®], en aquesta taula també s’hi troba el rendiment de precipitació GAS que pot tenir lloc durant l’etapa d’addició del CO_2 sobre la dissolució orgànica inicial. Finalment, per a cadascun dels precipitats obtinguts en els diferents experiments, es descriu la seva distribució de mides de partícula mesurada mitjançant la tècnica de dispersió de llum làser. Concretament, es presenten els valors dels percentils de la distribució volumètrica X10%, X50% i X90%.

Taula 4. Experiments de cristal·lització DELOS[®] de diversos soluts.

Exp.	P_W (MPa)	T_W (K)	β_l/β_w	X_W	ΔT (°C)	Diàmetre de partícula (μm) ^[a]			Rend. GAS(%)	Rend. DELOS(%) ^[c]
						X10%	X50% ^[b]	X90%		
Sistema “solvent blue 35/acetona/CO ₂ ”										
SBL1	10	293	0.8/0.72	0.40	-32	0.5	3.9	13.0	0	70
SBL2	10	293	0.8/0.82	0.54	-46	0.7	3.1	12.3	0	75
SBL3	10	293	0.8/0.93	0.62	-57	0.3	1.0	11.5	0	80
SBL4	10	293	0.8/1.16	0.70	-65	0.2	0.5	6.6	5	75 (80)
SBL5	10	293	0.8/1.68	0.80	-75	0.2	0.5	1.8	15	65 (80)
SBL6	10	293	0.4/0.84	0.8	-80	0.4	5.3	13.4	0	55
Sistema “àcid esteàric/acetona d'etil/CO ₂ ”										
STA1	10	293	0.8/ -	0.5	-38	0.5	3.0	8.5	0	55
STA2	10	293	0.8/ -	0.7	-68	0.7	2.3	8.9	0	65
STA3	10	293	0.6/ -	0.5	-42	0.5	4.8	18.9	0	50
STA4	10	293	0.6/ -	0.7	-70	0.7	4.7	13.6	0	60
STA5	10	293	0.8/ -	0.3	-20	-	-	-	0	40
STA6	10	293	0.8/ -	0.8	-80	-	-	-	5	65
Sistema “aspirina/acetona/CO ₂ ”										
ASP1	7	295	0.8/0.9	0.4	-27	10.5	31.1	73.7	0	20
ASP2	7	295	0.8/1.1	0.47	-33	8.1	23.4	59.2	10	25(30)
ASP3	7	295	0.6/1.0	0.55	-48	5.9	16.5	42.6	0	40
ASP4	7	295	0.4/0.6	0.55	-48	4.3	30.5	58	0	10
Sistema “paracetamol/etanol/CO ₂ ”										
PAR1	10	315	0.8/1.0	0.4	-40	3.5	18.6	34.5	0	10
Sistema “colesterol/acetona/CO ₂ ”										
COL1	10	308	0.8/0.82	0.5	-50	0.3	1.2	9.3	0	80
COL2	10	308	0.8/1.0	0.64	-60	0.2	0.5	4.5	5	80(85)
COL3	10	308	0.6/1.0	0.71	-70	0.3	1.2	6.0	5	80(85)
COL4	10	308	0.4/0.63	0.71	-75	0.5	2.1	10.0	0	75
COL5	10	308	0.5/1.0	0.79	-80	0.48	3.81	12.32	5	80(85)
Sistema “metenamina/etanol/CO ₂ ”										
MET1	10	313	1.0/0.19	0.8	-96	-	-	-	0	55
MET2	10	313	2.0/0.38	0.8	-85	-	-	-	0	75
MET3	10	313	3.0/0.54	0.8	-104	-	-	-	0	85
MET4	10	313	4.0/0.76	0.8	-98	-	-	-	0	85

[a] Mesures volumètriques de distribució de mida de partícula amb la tècnica de dispersió de llum làser (LS-light scattering) expressades en forma de percentils 10% 50% i 90%. Les mostres de solvent blue 35, àcid esteàric i aspirina foren mesurades amb l'aparell Mastersizer/E, Malvern i les d'acetaminofen i colesterol amb el LS13320, Beckman Coulter. [b] Mediane de les distribucions de mida de partícula. [c] Els valors entre parèntesis corresponen als rendiments calculats a partir de la relació “massa de precipitat/massa de solut en dissolució després del filtre 1” (veure Figura 13).

1.2.1.1 Influència de X_W i β_I sobre el rendiment i la mida de partícula. Cristal·lització DELOS[®] del colorant 1 en acetona expandida amb CO₂ i de l'àcid gras 6 en acetat d'etil expandit amb CO₂

El sistema “colorant 1/acetona/CO₂” ha tingut especial rellevància en el procés de desenvolupament del mètode DELOS[®]. Tal i com s’ha introduït en l’Apartat 1.1.1, fou precisament aquest sistema el que va permetre observar el fenomen de cristal·lització en el qual es basa el procés DELOS[®]. Això va ser degut a que el comportament de solubilitat del colorant 1 en mescles “acetona/CO₂” a alta pressió (veure Figura 9) presenta una evolució, en relació a X_{CO_2} , molt adequada per a la cristal·lització DELOS[®] d’aquest compost. Favorablement, en el sistema ternari “colorant 1/acetona/CO₂”, el CO₂ actua com a co-solvent fins a un valor de X_{CO_2} significativament elevat. Així doncs, en base a aquest comportament de solubilitat, es varen dissenyar diferents experiments per a cristal·litzar el colorant 1 de mescles d’“acetona/CO₂”. En la Taula 4 es troben descrits els paràmetres operacionals, els rendiments i les distribucions de mida de partícula dels materials processats corresponents als experiments més representatius, SBL1-SBL6, realitzats sobre aquest sistema. En la Figura 22 està representada la variació de la solubilitat del colorant 1 en mescles d’“acetona/CO₂” a $P_W=10$ MPa i $T_W=293$ K, i els valors de X_W i C_W de les dissolucions expandides amb CO₂ corresponents a cadascun d’aquests experiments.

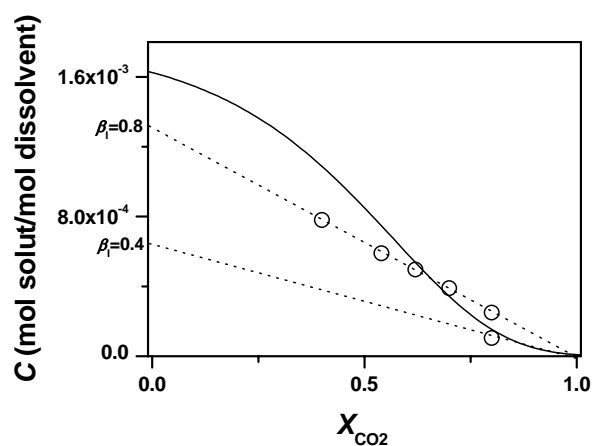


Figura 22. Corba de solubilitat (línia contínua) del colorant 1 en la barreja “acetona/CO₂” a $P_W=10$ Mpa i $T_W=293$ K. Línies de treball (línia discontinua) corresponents a dissolucions inicials amb $\beta_I=0.8$ i $\beta_I=0.4$. Punts (X_W , C_W) de les dissolucions expandides dels experiments SBL1-SBL6 (o).

Dels resultats dels experiments SBL1-SBL5, en els quals tots els paràmetres operacionals es varen mantenir constants excepte X_W , es desprèn que el rendiment de cristal·lització augmenta lleugerament a l’augmentar X_W . Aquest resultat es pot relacionar amb el major descens de temperatura, $\Delta T=T_F-T_W$, que s’aconsegueix durant l’etapa de despressurització quan X_W augmenta. Com més baixa és T_F , més baixa és la solubilitat del colorant 1 en acetona

($C^S(261K)=3.46 \cdot 10^{-4}$ mol/mol; $C^S(247K)=1.76 \cdot 10^{-4}$ mol/mol; $C^S(236K)=1.24 \cdot 10^{-4}$ mol/mol), i per tant, més elevats són els nivells de sobresaturació assolits durant la despressurització i més grans són els rendiments DELOS[®] aconseguits.

Com s'observa en la Figura 22, els experiments SBL4 i SBL5 varen ser realitzats a valors de X_W superiors a X_L , la qual té un valor de 0.65 en el cas d'emprar dissolucions inicials amb $\beta_1=0.8$. Tal i com era d'esperar, en aquests experiments es va obtenir precipitació no desitjada per efecte anti-solvent, GAS, ja que els valors de β_W assolits eren superiors a la unitat en ambdós casos. No obstant, és important subratllar que l'elevat valor de X_L permet treballar en un ampli interval de valors de X_W inferiors a X_L , en el qual els tres components del sistema "colorant 1/acetona/CO₂" es troben formant una sola fase líquida, i on per tant el CO₂ té el caràcter de co-solvent requerit en un procés de cristallització DELOS[®].

D'altra banda, en la seqüència d'experiments SBL1 – SBL5 també s'observa que en augmentar X_W , la distribució de mides de partícula del material obtingut, mesurada per mitjà de la tècnica de dispersió de llum (LS), es desplaça cap a mides de partícula més petites. La distribució es troba centrada en l'interval micromètric ($X_{50\%}>1\mu\text{m}$) pels sòlids obtinguts en els experiments realitzats amb X_W més baixes ($X_W=0.4$ i 0.54) i centrada en l'interval sub-micromètric ($X_{50\%}<1\mu\text{m}$) quan s'empren valors de $X_W \geq 0.62$. En la Figura 23 es mostren les corbes de distribució de mides corresponents als experiments amb $X_W=0.4$ i 0.8 , en les quals es veu el desplaçament de la corba a mides de partícula més petites i el seu estretament, quan X_W augmenta. Les imatges SEM que es mostren en la Figura 24 corroboren perfectament les dades obtingudes per la tècnica de dispersió de llum.

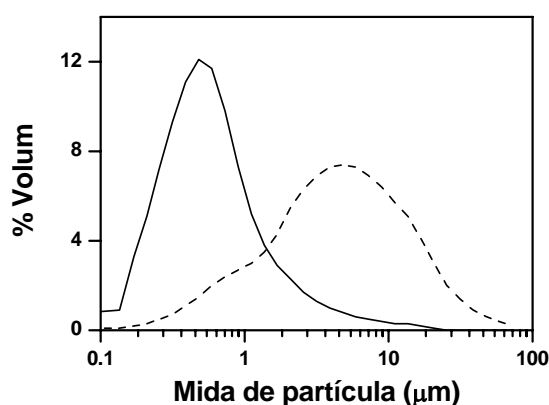


Figura 23. Distribució de mides de partícula dels precipitats obtinguts en els experiments SBL1 (línia discontinua) i en SBL5 (línia contínua).

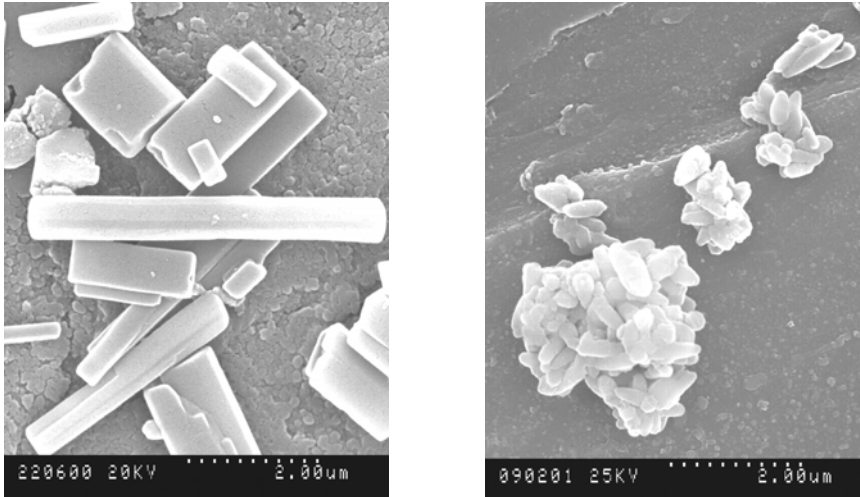


Figura 24. Imatges SEM de les partícules obtingudes en els experiments DELOS® SBL1 (esquerra) i SBL5 (dreta)

Per tal d'entendre la tendència que mostren les mesures granulomètriques cal referir-se a l'evolució de la sobresaturació. A major contingut en CO_2 de la dissolució a despressuritzar, més elevat és el calor de vaporització implicat en el procés de despressurització, més gran és la baixada de la temperatura experimentada per la dissolució, més ràpid és l'augment de la sobresaturació, $\delta\beta/\delta t$, i més gran és la sobresaturació màxima assolida, β_{max} . En conseqüència, el fenomen de nucleació està més afavorit envers el fenomen de creixement cristal·lí, (veure Figura 2, traç A) i per tant, s'obtenen partícules amb mides més petites.

Per altra banda, la comparació dels experiments SBL5 i SBL6 permet determinar la influència de β_1 en el rendiment i en les característiques de les partícules obtingudes per DELOS®. Tal i com mostren els resultats d'aquests experiments, en disminuir la sobresaturació inicial, β_1 , també disminueixen el rendiment i la mida de partícula obtinguts. Aquestes tendències s'expliquen a través de la relació directa que existeix entre β_{max} i β_1 . A menor sobresaturació inicial, més baix és el grau de sobresaturació màxim assolit, la qual cosa comporta una disminució del rendiment i l'obtenció de partícules de mida més gran.

Per últim, pel que fa al sistema "colorant 1/acetona/ CO_2 ", cal esmentar que en realitzar experiments (no inclosos en la taula) a diferent pressió de treball dins de l'interval 5-15 MPa no es varen observar variacions significatives ni del rendiment de cristal·lització ni de la distribució de mida de partícula dels precipitats obtinguts. Aquest resultat és molt significatiu des d'un punt de vista operatiu, ja que corrobora que l'augment en P_w per sobre de la pressió de saturació de la mescla "dissolvent convencional/ CO_2 " és totalment innecessari, ja que no suposa cap augment del rendiment de cristal·lització DELOS® ni implica cap variació en les característiques del material processat.

El sistema “àcid esteàric/acetat d’etil/CO₂”, resulta ser també molt adequat de cara al processament d’aquest àcid gras mitjançant un procés DELOS[®], ja que el CO₂ actua com a co-solvent en un interval significativament ampli de X_{CO_2} (*vide infra*).¹⁶ En el present treball es varen realitzar diversos experiments DELOS[®] sobre aquest sistema ternari, STA1-STA4, els quals es troben resumits en la Taula 4. En aquests experiments es varen variar els paràmetres X_W i β_1 segons un disseny d’experiments factorial complet a dos nivells ($X_W=0.5-0.7$ i $\beta_1=0.6-0.8$). La situació de les composicions de les dissolucions expandides d’aquests experiments, C_W , per sota de la corba de solubilitat ($C_W < C_W^S$) va fer que en cap d’ells s’obtingués precipitació per efecte anti-solvent GAS. Tal i com s’havia observat amb el colorant **1**, la precipitació DELOS[®] de l’àcid esteàric confirma que l’augment de X_W i β_1 en un procediment DELOS[®] comporta un augment en el rendiment de cristal·lització i una disminució de la mida de partícula dels precipitats obtinguts. En tots els experiments de cristal·lització DELOS[®] de l’àcid esteàric es varen obtenir sòlids amb mida de partícula inferior a 5 µm, però fou en l’experiment STA2, realitzat a major X_W i β_1 , en el qual es va obtenir el rendiment més alt i la mida de partícula més petita.

1.2.1.2 Determinació de la màxima sobresaturació, ΔC_{max} , en un procés DELOS[®]. Cristal·lització DELOS[®] d’aspirina i colesterol en acetona expandida amb CO₂

En l’apartat anterior s’ha descrit com l’augment de X_W i β_1 en un procés DELOS[®] comporta un augment en el rendiment i una disminució de la mida de partícula dels precipitats obtinguts. Els experiments de cristal·lització DELOS[®] sobre els sistemes “aspirina/acetona/CO₂” i “colesterol/acetona/CO₂” mostrats en la Taula 4, i realitzats en les condicions de treball que s’indiquen en la mateixa taula, certifiquen aquestes tendències de les característiques de les partícules i dels rendiments. És a dir, quan un dels paràmetres X_W o β_1 augmenta i l’altre es manté constant, la mida de partícula d’aspirina i de colesterol disminueix i el rendiment DELOS[®] augmenta (veure parelles d’experiments ASP1-ASP2, ASP3-ASP4, COL1-COL2 i COL3-COL4).

L’augment simultani dels paràmetres d’operació X_W i β_1 , que a priori hauria de conduir a l’obtenció de les condicions d’operació més favorables per a la reducció de la mida de partícula, ve limitat per la corba de solubilitat de la substància a processar en la mescla “dissolvent convencional/CO₂” emprada. És a dir, aquests dos paràmetres d’operació s’han d’escollir de tal manera que la sobresaturació de la dissolució expandida, β_W , no sigui superior a la unitat, i així evitar que es doni una precipitació no desitjada per efecte anti-

solvent. En el disseny d'experiments pel mètode DELOS[®] aquesta limitació comporta que, com en els casos dels sistemes “aspirina/acetona/CO₂” i “colesterol/acetona/CO₂”, per a poder treballar amb valors de X_W elevats sigui necessari disminuir el valor de β_1 , i viceversa (veure la Figura 25).

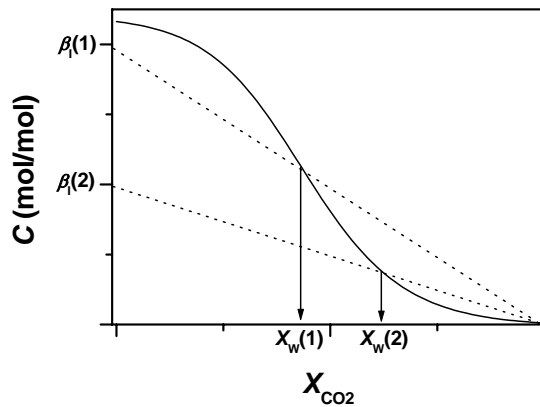


Figura 25. Interrelació entre els paràmetres X_W i β_1 per tal de que β_W no sigui superior a 1 en un sistema “solut/dissolvent convencional/FC” determinat.

En la Figura 26, s’han representat els punts (X_W , C_W) corresponents a les dissolucions expandides d’alguns dels experiments DELOS[®] inclosos en la Taula 4, realitzats sobre els sistemes “aspirina/acetona/CO₂”, i “colesterol/acetona/CO₂”. Tal i com es pot apreciar, aquests experiments han estat realitzats amb uns valors de X_W i β_1 que impliquen que $\beta_W \approx 1$ i per tant els seus punts (X_W , C_W) es troben just a sobre de la corba de solubilitat.

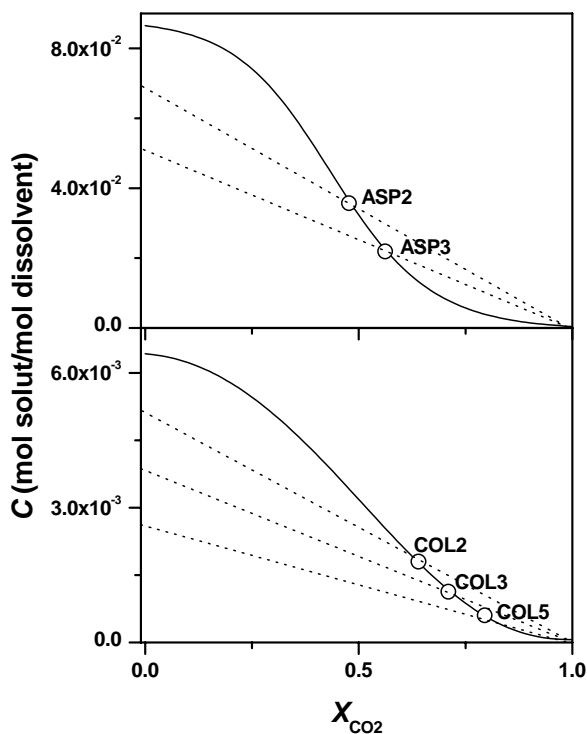


Figura 26. Corbes de solubilitat (línies contínues) d’aspirina (a dalt) i colesterol (a baix) en “acetona/CO₂” a $P_W=7$ MPa, $T_W=296$ K i a $P_W=10$ MPa, $T_W=308$ K, respectivament. Punts (X_W , C_W) de les dissolucions expandides dels experiments ASP2, ASP3, COL2, COL3 i COL5 (o).

Les composicions de les dissolucions expandides de tots aquests experiments no permeten que es pugui augmentar el valor de X_W i β_1 sense que es doni precipitació no desitjada per efecte anti-solvent del CO_2 . Per tant, cada punt experimental representat implica les condicions experimentals més favorables de la línia de treball definida pel valor de β_1 .

Així, la comparació dels resultats obtinguts en els experiments representats en la Figura 26 permet estudiar la importància relativa dels dos paràmetres X_W i β_1 . Quan es comparen els resultats obtinguts en l'experiment ASP2 amb els de l'experiment ASP3, es constata que, en el sistema "aspirina/acetona/ CO_2 ", l'augment de X_W en ASP3 en relació a ASP2, comporta la disminució de la mida de partícula ($X_{50\%}(\text{ASP3})=16.5 \mu\text{m}$; $X_{50\%}(\text{ASP2})=23.4 \mu\text{m}$), malgrat que el valor de β_1 sigui inferior en el primer que en el segon. Contràriament, la comparació dels resultats dels experiments COL2, COL3 i COL5 ($X_{50\%}(\text{COL2})=0.5 \mu\text{m}$; $X_{50\%}(\text{COL3})=1.2 \mu\text{m}$; $X_{50\%}(\text{COL5})=3.8 \mu\text{m}$) constaten que, pel sistema "colesterol/acetona/ CO_2 ", és l'augment en β_1 el que comporta una disminució de la mida de partícula del precipitat DELOS obtingut, malgrat que el valor de X_W disminueixi correlativament. Per tant es dedueix que, mentre que en el sistema "aspirina/acetona/ CO_2 " el paràmetre d'operació que té un major pes en el control del procés és X_W , en el cas del sistema "colesterol/acetona/ CO_2 ", el que té major influència és el paràmetre d'operació β_1 . Per tal d'entendre perquè en determinats sistemes X_W és el paràmetre d'operació que controla majoritàriament el procés, mentre que en d'altres és β_1 , en el present apartat s'estudiarà la influència d'aquests paràmetres d'operació sobre la sobresaturació màxima, expressada en termes de concentració ($\Delta C_{\text{max}}=C_{\text{max}}-C_S$; on C_{max} : és la concentració màxima i C_S la concentració de saturació),¹⁷ que s'assoleix durant un procés de cristal·lització DELOS[®]. Tal i com s'ha dit en la introducció, el rendiment i les característiques de les partícules resultants de qualsevol procés de cristal·lització estan determinats en gran mesura per la magnitud de la sobresaturació màxima assolida. Així doncs, el paràmetre d'operació que influeixi en major grau sobre β_{max} o ΔC_{max} serà el que controlarà predominantment el procés de cristal·lització.

Per a determinar el valor de ΔC_{max} associat a un experiment DELOS[®] és necessari analitzar l'evolució de la concentració al llarg de les etapes que componen aquest procés de precipitació. Tal i com s'ha representat en la Figura 27, en la primera etapa d'un procés DELOS[®] la mescla inicial del solut a precipitar i el dissolvent orgànic té una concentració inicial, C_1 , que pot ser inferior o superior a la concentració de saturació, C^S , a pressió atmosfèrica i temperatura T_W . En la segona etapa, l'addició de CO_2 ha de conduir a l'obtenció d'una dissolució amb un grau de sobresaturació, β_W , inferior o igual a 1. Finalment, en la

tercera etapa del procés, el CO_2 és sobtadament evaporat de la dissolució expandida a causa de la despressurització des de P_w fins a pressió atmosfèrica i es recupera la concentració inicial del solut $C_{I(w)}$ en el dissolvent orgànic ($C_{I(w)} = C_I$). El salt de temperatura des de T_w fins a T_F produït per aquesta despressurització provoca que ara $C_{I(w)}$ sigui major que la concentració de saturació del solut en el dissolvent convencional a la nova temperatura assolida, C_F^S , la dissolució esdevingui sobresaturada amb una sobresaturació $\Delta C = C_{I(w)} - C_F^S$, i es doni la precipitació. Per tant, en un procés DELOS[®] la magnitud de ΔC ve determinada per la concentració o sobresaturació de la dissolució inicial (C_I o β_I) i pel valor de la concentració de saturació, C_F^S , a la temperatura final T_F , la qual està controlada pel valor de X_w .

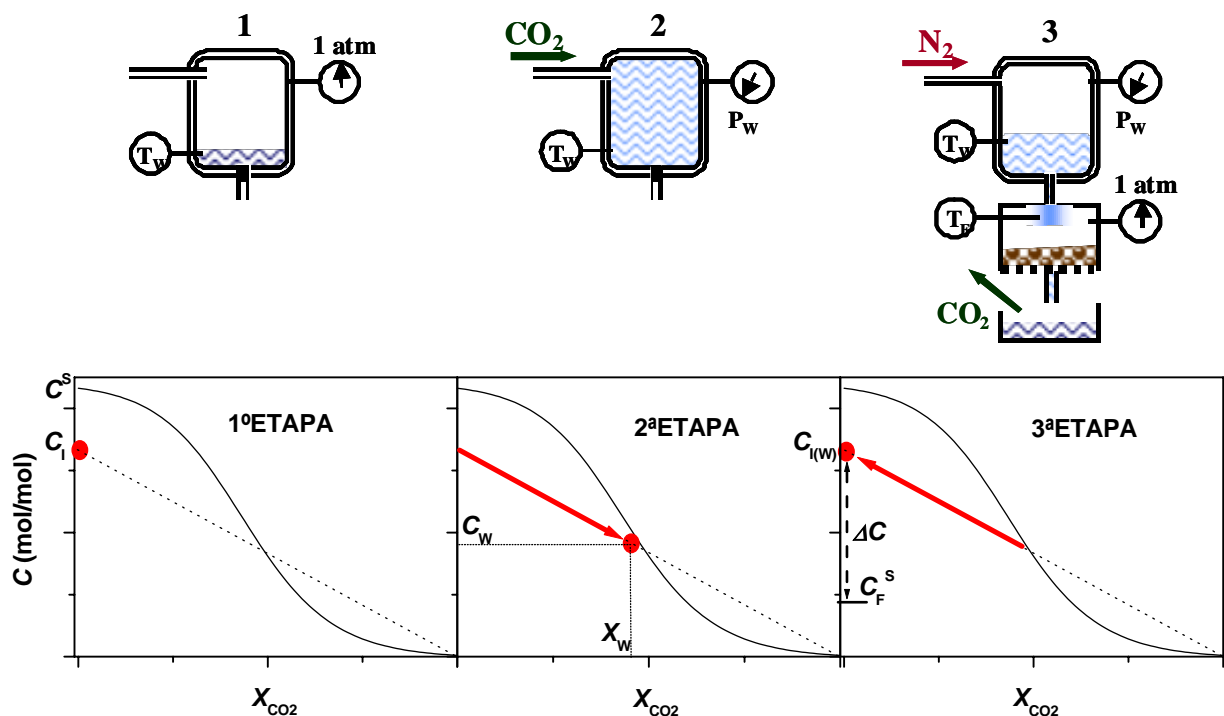


Figura 27. Evolució de la concentració (●) durant les tres etapes del procés DELOS[®] (1: càrrega de la dissolució inicial; 2: addició de CO_2 ; 3: despressurització) en relació a la corba de solubilitat a la temperatura T_w i pressió T_w .

L'Equació 12, relaciona de manera empírica el grau de nucleació primària, J , amb la màxima sobresaturació assolida en termes de concentració, ΔC_{\max} , durant un procés de cristallització:¹⁷

$$J = k_n \cdot (\Delta C_{\max})^n \quad (12)$$

En aquesta expressió, k_n és la constant relativa al grau de nucleació i l'exponent n representa l'ordre del procés de nucleació, i acostuma a ser major que 2. ΔC_{\max} està considerablement

influenciat per factors com la velocitat de generació de la sobresaturació en la dissolució i la intensitat d'agitació.

En un procés DELOS[®], i a diferència d'altres processos de cristal·lització convencionals per refredament, la sobtada evaporació del CO₂ que es produeix amb la mateixa intensitat en qualsevol punt de la dissolució expandida durant la despressurització, provoca una baixada abrupta i molt gran de la temperatura que és idealment homogènia en tots els punts de la dissolució. Conseqüentment, es produeix un augment extremadament ràpid i homogeni de la sobresaturació de la dissolució. En aquestes condicions, el valor de sobresaturació màxim en termes de concentració, ΔC_{\max} , es pot aproximar al valor de ΔC representat en l'etapa 3 de la Figura 27, ja que la velocitat amb què es genera la sobresaturació és superior a la velocitat de nucleació. Quan s'arriba a ΔC_{\max} , la velocitat de nucleació esdevé més gran que la velocitat de generació de sobresaturació i així comença la precipitació. Per tant, en el cas de DELOS[®] la relació empírica 12 es pot aproximar a l'Equació 13.

$$J \approx k_n \cdot (\Delta C)^n \quad (13)$$

Així doncs, en un procés DELOS[®], quan major sigui ΔC , més elevada serà la velocitat de nucleació, i menys afavorit estarà el procés de creixement cristal·lí, obtenint-se partícules de mida més petita.

El valor de ΔC corresponent a cada un d'aquests experiments de la Figura 26 va ser calculat a partir de $C_{I(W)} = C_1$ i de la concentració de saturació de l'aspirina i el colesterol en acetona a T_F , C_F^S , mesurada segons el procediment gravimètric estàtic que es descriu en l'Annex 1-Part Experimental. Tal i com s'observa en la Figura 28, la concentració de saturació de l'aspirina en acetona augmenta de forma lineal amb la temperatura dins l'interval que inclou els valors de T_W i T_F dels experiments ASP2 i ASP3, mentre que la concentració de saturació del colesterol en acetona augmenta de forma exponencial en l'interval que inclou T_W i T_F dels experiments COL2 i COL3. Així, en la mateixa Figura 28 estan representats els valors de ΔC corresponents als experiments ASP2 i ASP3 i COL2 i COL3. S'observa que ΔC^{ASP3} és lleugerament més gran que ΔC^{ASP2} , ja que la diferència entre les solubilitats de l'aspirina a les T_F de ASP3 i el ASP2 és més gran que la diferència entre les concentracions inicials dels dos experiments. Per contra, la mateixa Figura 28 mostra que ΔC^{COL2} és considerablement més gran que ΔC^{COL3} . En aquest cas, la diferència entre les solubilitats del colesterol a les T_F dels experiments COL2 i COL3 és un ordre de magnitud inferior que la diferència entre les concentracions inicials dels dos experiments. Dit en altres termes, el pendent local de la corba

de solubilitat versus temperatura és major en la zona que conté les T_F dels experiments amb aspirina que el pendent en la zona que conté les T_F dels experiments amb colesterol. Per altra banda i tenint en compte l'evolució de la solubilitat del colesterol en acetona amb la temperatura, el valor de ΔC corresponent a COL5 pot deduir-se que és inferior a COL2 i COL3.

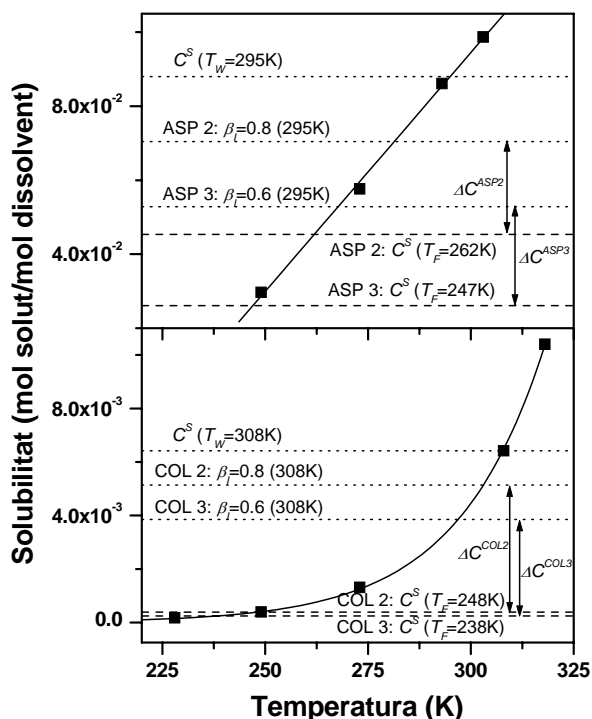


Figura 28. Dependència de la solubilitat de l'aspirina (a) i del colesterol (b) en acetona amb la temperatura.

En conseqüència, i tenint en compte que el valor de ΔC calculat per a un experiment DELOS[®] determinat pot aproximar-se a ΔC_{\max} (veure Equació 13), el major valor de ΔC_{\max} assolit durant l'experiment ASP3 en relació a l'assolit en l'experiment ASP2, realitzat a X_W menor però β_I superior, permet explicar que en l'experiment ASP3 s'hagi obtingut un precipitat amb mida de partícula inferior que la del precipitat obtingut en l'experiment ASP2. Per altra banda, en el cas dels experiments de cristal·lització DELOS[®] del colesterol, l'augment de ΔC_{\max} i la conseqüent més important promoció dels fenòmens de nucleació envers els de creixement cristal·lí, s'aconsegueix principalment mitjançant l'augment del paràmetre operacional β_I . Així doncs, en la sèrie d'experiments COL5, COL3 i COL2, realitzats a valors de X_W successivament inferiors i a valors de β_I successivament superiors, s'obtenen, tal i com era d'esperar, precipitats amb mida de partícula successivament inferiors. La Figura 29 mostra imatges SEM de partícules obtingudes en els experiments ASP3 i COL2, on s'han obtingut, per a cada sistema, els precipitats amb una mida de partícula més petita.

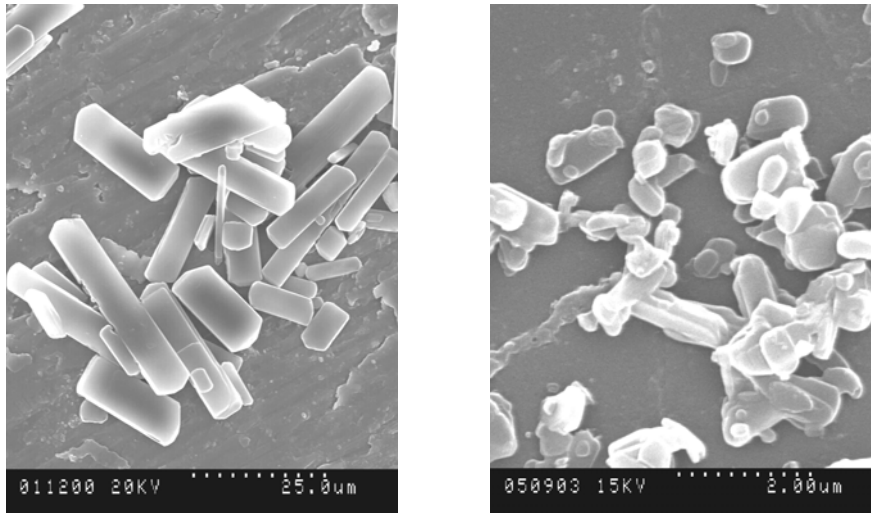


Figura 29. Imatges SEM de les partícules obtingudes en els experiments DELOS[®] ASP3 (esquerra) i COL2 (dreta)

Es pot resumir doncs, que en les cristallitzacions DELOS[®] d'aspirina realitzades amb dissolucions expandides situades sobre la corba de solubilitat, l'augment del paràmetre X_W té una major influència en les característiques de partícula perquè es tradueix en l'obtenció de velocitats de nucleació més grans que les que s'obtenen en augmentar β_I . Dit d'altra manera, l'augment del paràmetre X_W en perjudici d'una disminució del valor de β_I , condueix cap a l'obtenció dels valors més elevats de ΔC_{\max} . En canvi, en el cas de cristallitzacions DELOS[®] de colesterol s'obtenen velocitats de nucleació més elevades quan s'augmenta β_I que quan l'augment es produeix en X_W , i per tant els valors més elevats de ΔC_{\max} s'assoleixen mitjançant l'augment en β_I .

Per últim, tant les imatges SEM de la Figura 29 com les mesures de distribució de mides de partícula que apareixen en la Taula 4 permeten comparar directament l'eficiència del procés DELOS[®] aplicat sobre els sistemes “aspirina/acetona/CO₂” i “colesterol/acetona/CO₂”. Es pot afirmar que, tant en termes de reducció de mida de partícula com de rendiment del procés, el sistema “colesterol/acetona/CO₂” presenta clarament millors resultats. La raó d'aquesta diferent efectivitat del procés DELOS[®] és de nou conseqüència de la diferent evolució de la solubilitat amb la temperatura mostrada en la Figura 28 i de les magnituds de ΔC obtingudes. En l'experiment COL3, la solubilitat del colesterol a T_F és un ordre de magnitud inferior que la solubilitat a la temperatura de treball, T_W , amb la qual cosa es generen sobresaturacions molt importants que provoquen la precipitació de la major part del compost que es trobava en dissolució abans de la despressurització. En canvi, en el cas de l'aspirina, quan la temperatura passa de T_W a T_F degut a l'evaporació del CO₂, la seva solubilitat en acetona només es redueix a la meitat. Llavors, la sobresaturació generada és més baixa i a més una part important de

l'aspirina roman en dissolució tot i el descens de temperatura. També cal tenir en compte que la major amplitud dels intervals de co-solvència del CO_2 en el sistema “colesterol/acetona/ CO_2 ” permet treballar amb valors de X_W més elevats i obtenir, consegüentment, valors de ΔT més grans.

1.2.1.3 Cristal·lització DELOS[®] de metenamina en etanol expandit amb CO_2 . Experiments DELOS[®] realitzats a $\beta_1 > 1$

Tal i com s'ha descrit en l'Apartat 1.1.3 i com s'observa en la Figura 30, la corba de solubilitat del compost metenamina (**5**) en etanol expandit amb CO_2 , mostra una major amplitud de l'interval de composicions del sistema que habiliten la preparació de dissolucions expandides amb CO_2 en relació als sistemes estudiats fins al moment. L'expansió d'una dissolució saturada de **5** en etanol ($\beta_1=1$) amb CO_2 no provoca la precipitació del compost al llarg de l'interval complet de composicions de la mescla dissolvent. Altrament, l'expansió d'una dissolució saturada amb excés de metenamina en estat sòlid ($\beta_1 > 1$) permet la completa dissolució d'aquesta sempre i quan la composició de la mescla ternària es trobi per sota de la corba de solubilitat mostrada en la Figura 30. Aquesta mateixa figura mostra la composició de les dissolucions expandides corresponents als experiments de cristal·lització DELOS[®] de la metenamina MET1, MET2, MET3 i MET4 de la Taula 4, en relació a la seva corba de solubilitat en etanol expandit amb CO_2 . En aquests experiments i com a conseqüència de l'elevada solubilitat de la metenamina en la mescla “etanol/ CO_2 ”, en relació a la que presenta en els dos dissolvents purs, és possible processar una gran quantitat de solut per a cada unitat de processament DELOS[®] realitzada.

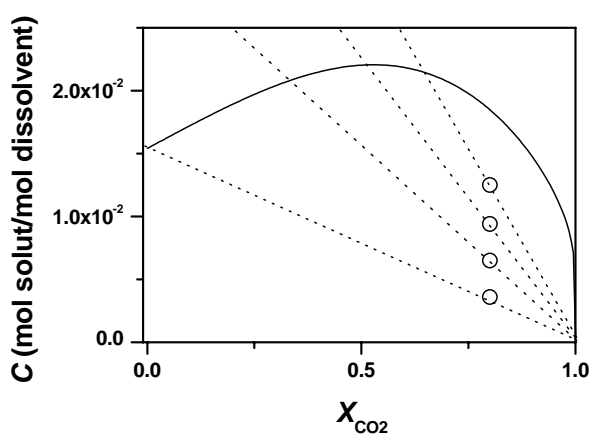


Figura 30. Corba de solubilitat (línia contínua) de la metenamina en la barreja “etanol/ CO_2 ” a $P_W=10$ MPa i $T_W=313$ K, i línies de treball (línies discontinües) corresponents a dissolucions inicials amb $\beta_1=1, 2, 3$ i 4 . Punts (X_W, C_W) corresponents a les dissolucions expandides dels experiments MET1-MET4 (o).

La seqüència d'experiments MET1-MET4 mostra la influència favorable de l'augment en els paràmetres d'operació β_1 i β_w sobre l'augment del rendiment de cristal·lització DELOS[®]. Tal i com s'ha descrit anteriorment, quan es dona l'evaporació del CO₂, conseqüència de la despressurització de la dissolució expandida, la concentració de solut en el dissolvent evoluciona des de C_w fins a $C_{I(w)}$ (veure Figura 26), recuperant per tant el valor inicial de la concentració abans de l'expansió amb CO₂. En els experiments MET2-MET4, la major solubilitat del solut en la mescla "etanol/CO₂" respecte la solubilitat en etanol pur, provoca que $C_{I(w)}$ sigui superior a les concentracions de saturació de **5** en etanol a la temperatura de treball, C^S , i a la temperatura T_F assolida durant la despressurització, C_F^S . Així doncs, la força promotora de la cristal·lització en termes de concentració (introduïda en l'apartat 1.2.1.2) per aquests experiments es pot desglossar en els dos termes indicats en l'Equació 14:

$$\Delta C = (C_{I(w)} - C^S) + (C^S - C_F^S) \quad (14)$$

El primer terme vindria essencialment governat per la magnitud de β_1 quan aquest és superior a la unitat (en els experiments MET1-MET4 augmenta des de 1 fins a 4) mentre que el segon terme vindria governat per la magnitud del descens de la solubilitat amb el descens de la temperatura $\Delta T = T_w - T_F$, el qual presenta variacions poc significatives en els experiments MET1-MET4. Així doncs, l'augment en el rendiment obtingut en els experiments MET2, MET3 i MET4 és conseqüència de que la força promotora de la cristal·lització en termes de concentració, ΔC , es veu intensament modulada pels elevats valors de $C_{I(w)}$ assolibles en aquest sistema degut a la pèrdua de capacitat solvatadora que experimenta la mescla dissolvent "etanol/CO₂" quan el CO₂ és evaporat del sistema. En conclusió, en sistemes amb efectes sinèrgics de la solubilitat en el dissolvent expandit amb CO₂, aquesta pèrdua de capacitat solvatadora del dissolvent orgànic pur apareix com a segona força promotora del fenomen de cristal·lització que actua complementàriament amb el descens de temperatura, ΔT . Pel què fa a les distribucions de mides de partícula dels precipitats dels experiments DELOS[®] de metenamina MET1, MET2, MET3 i MET4, aquestes no ha pogut ser determinades per mitjà de la tècnica de dispersió de llum làser degut a la impossibilitat de trobar un medi dispersant que dispersés de forma efectiva els sòlids obtinguts sense provocar-ne una dissolució parcial. De totes maneres, s'han enregistrat imatges SEM d'aquests sòlids, les quals es mostren en la Figura 31. Aquestes imatges mostren que mitjançant el procés DELOS[®] és possible modular la mida de partícula dels precipitats de metenamina des de mides per sobre de la micra fins a mides sub-micromètriques.

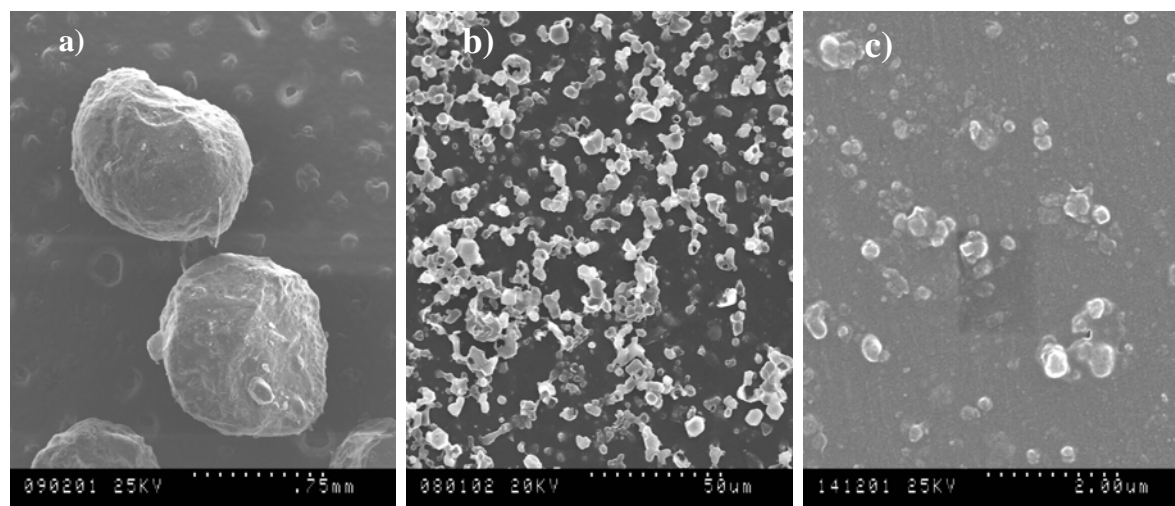


Figura 31. Imatges SEM del producte de partida (a) i de les partícules de metanamina obtingudes pel mètode DELOS[®] (b) i (c).

1.2.1.4 Cristal·lització DELOS[®] de paracetamol en etanol expandit amb CO₂

D'entre els sistemes “solut/dissolvent convencional/CO₂” analitzats fins al moment, el sistema “paracetamol/ethanol/CO₂” és aquell en el qual el CO₂ té un comportament com a co-solvent en un interval més petit de composicions del sistema (veure Figura 15). Aquest fet comporta que l'interval de concentració en CO₂ en què es pot realitzar el procés DELOS[®] sobre aquest sistema siguin significativament menys ampli que el dels altres sistemes estudiats prèviament. Per exemple, l'experiment PAR1 mostrat en la Taula 4 es va realitzar amb un valor de fracció molar de treball $X_W=0.4$, que correspon al valor de límit, X_L , per a una línia de treball amb sobresaturació $\beta_1=0.8$. Per a valors superiors de X_W , l'efecte anti-solvent del CO₂ esdevé progressivament més notori, inhabilitant la realització del procés DELOS[®]. Tot i les limitacions d'aquest sistema, l'experiment PAR1 mostra la viabilitat de la cristal·lització DELOS[®] del compost paracetamol. El salt de temperatura ΔT obtingut en aquest experiment és moderat i com a conseqüència la sobresaturació assolida és també moderada. Això es manifesta amb un baix rendiment de cristal·lització i amb l'obtenció d'una distribució de mides de partícula centrada per sobre de les 10 micres. La Figura 32 mostra imatges SEM dels microcristalls de paracetamol obtinguts.

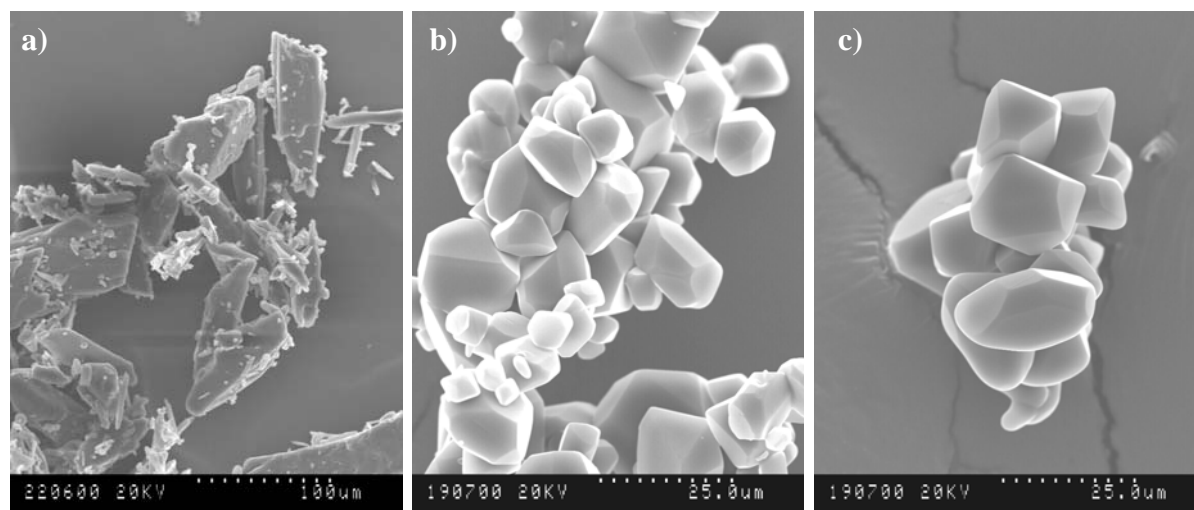


Figura 32. Imatges SEM del producte de partida i de les partícules de paracetamol obtingudes pel mètode DELOS[®]

1.2.2 Anàlisi de la morfologia i cristal·linitat de les partícules obtingudes per DELOS[®]

En alguns sectors industrials com és ara la indústria farmacèutica és desitjable la producció de partícules cristal·lines estables en les condicions amb què hagin de ser emmagatzemades i formulades. Les fases amorfes acostumen a ser metaestables i per tant poden presentar limitacions en la seva utilització en certes formulacions farmacèutiques si la seva estabilitat termodinàmica és baixa. A més, les partícules de naturalesa amorfa o metaestable tendeixen a col·lapsar en presència d'humitat i formar entitats aglomerades que són difícils de trencar. Un altre exemple de sector industrial a qui concerneix la problemàtica del control polimòrfic dels materials sòlids obtinguts és el sector dels cosmètics. En productes amb aplicació transdermal, el punt de fusió del material que s'aplica és un paràmetre clau. Amb això un polimorf que fon a una determinada temperatura pot ser més avantatjós que d'altres. Així doncs, el control polimòrfic és un punt clau a l'hora d'avaluar la viabilitat d'aplicar un procés de cristal·lització a un determinat compost. D'altres propietats en estat sòlid a tenir en compte són la morfologia i l'estructura superficial de la partícula perquè tenen especial importància a l'hora de definir el comportament del material durant el seu processat o procés de formulació. També defineixen les seves característiques de compactació, fluïdesa, biodisponibilitat, consistència i uniformitat en la formulació.

La morfologia i cristal·linitat dels compostos processats per DELOS[®] referents a l'apartat anterior, excepte l'àcid esteàric, es troben resumides en la Taula 5. La morfologia va ser

definida a partir de les imatges SEM de les partícules resultants. La cristal·linitat va ser analitzada a partir de mesures de difracció de raigs X en pols. Els difractogrames de les partícules van ser comparats amb els difractogrames dels productes de partida i amb simulacions realitzades sobre les estructures cristal·lines conegudes de cada un dels compostos,¹⁸ les quals van ser obtingudes de la base de dades Cambridge Structural Database.¹⁹ En tots els experiments DELOS[®] de cristal·lització del colorant “solvent blue 35”, aspirina, colesterol, paracetamol i metenamina, els materials obtinguts són tots ells altament cristal·lins, tal i com es dedueix a partir dels pics fins i estrets de difracció corresponents.²⁰ En tots els casos es van obtenir fases cristal·lines pures. En aquells compostos en els quals existeix la possibilitat de diferents polimorfs, com són el colorant “solvent blue 35”, el colesterol, i el paracetamol, només es va obtenir la forma termodinàmicament més estable a temperatura ambient.

Taula 5. Morfologia i cristal·linitat de les partícules obtingudes pel mètode DELOS[®]

PRODUCTE	MORFOLOGIA	Barreja de polimorfs	Estructura cristal·lina
Solvent Blue 35	Agulles	NO	La mateixa que la del producte de partida i la més estable a temperatura ambient. ²¹
Aspirina	Agulles	NO	La mateixa que la del producte de partida. Única descrita en la bibliografia. ²²
Colesterol	Plaques allargades	NO	La mateixa que la del producte de partida i la més estable a temperatura ambient. ²³
Paracetamol	Poliedres	NO	La mateixa que la del producte de partida i la més estable a temperatura ambient. ²⁴
Metenamina	Esferes	NO	La mateixa que la del producte de partida. Única descrita en la bibliografia. ²⁵

1.2.2.1 Estudi de la cristal·linitat de l'àcid esteàric micronitzat per DELOS[®]. Influència de les condicions de cristal·lització sobre la puresa polimòrfica

Tenint en compte la complexitat que presenta l'àcid esteàric en quant a possibles estructures cristal·lines,²⁶ es va realitzar un estudi detallat de la influència del descens de temperatura experimentat durant un procés DELOS[®] en la puresa i naturalesa polimòrfica dels cristalls produïts d'aquest compost.²⁷ L'àcid esteàric, com altres lípids o compostos de cadena llarga, pot cristal·litzar en formes polimòrfiques molt diverses depenent de les condicions en les quals la cristal·lització té lloc. Actualment, es coneixen cinc formes polimòrfiques diferents

d'aquest àcid gras:²⁸ dues formes tricliniques, A₂ i A₃, pertanyents al que s'anomena forma A, i tres formes monocliniques, anomenades B, C i E. Dues d'aquestes formes monocliniques, B i E, manifesten el fenomen de politipisme,²⁹ en el qual apareixen diferències estructurals d'ordre superior causades per diferències en l'empaquetament de les capes. En ambdues formes existeixen dos politipus: una estructura de monocapa amb simetria espacial monoclinica i una estructura de bicapa amb simetria espacial ortorròmbica. En la Taula 6 es presenten els paràmetres de cel·la i altres dades cristal·logràfiques de les formes polimòrfiques B, C i E.³⁰ Els paràmetres de cel·la corresponents a la forma A són desconeguts fins al moment. Pel que fa a l'estabilitat relativa d'aquests polimorfs, les formes B i C són les formes estables per sota i per sobre de 30°C respectivament. Les formes A i E són formes metastables a qualsevol temperatura.²⁶ Les formes A, B i E només poden ser cristal·litzades des de dissolució, mentre que la forma C pot obtenir-se tant per cristal·lització a partir del compost fos com a partir d'una dissolució.²⁸

Taula 6. Dades cristal·logràfiques dels diferents polimorfs de l'àcid esteàric.

Forma	Simetria espacial	a	b	c	α	β	γ	n	u.a
A ₂	Triclinica	-	-	-	-	-	-	-	-
A ₃	Triclinica	-	-	-	-	-	-	-	-
B _{Mon}	Monoclinica P2 ₁ /c	5.5870	7.3860	49.330	90.0	117.240	90.0	4	1
B _{OrthII}	Ortoròmbica Pbca	7.4040	5.5910	87.6620	90.0	90.0	90.0	8	1
C	Monoclinica P2 ₁ /c	9.360	4.950	50.70	90.0	128.250	90.0	4	1
E _{Mon}	Monoclinica P2 ₁ /c	5.6030	7.3600	50.7890	90.0	119.400	90.0	4	1
E _{OrthII}	Ortoròmbica Pbca	7.3590	5.6090	88.410	90.0	90.0	90.0	8	1

n=nombre de molècules per unitat de cel·la. u.a.: unitat asimètrica.

Les representacions de les estructures cristal·lines dels polimorfs C i E ortorròmbic es mostren en la Figura 33. Tal i com es mostrarà a continuació, aquestes seran les dues formes polimòrfiques, de naturalesa estable i metastable, respectivament, al voltant de les quals girarà la discussió del present apartat. La naturalesa polimòrfica de diferents mostres d'àcid esteàric processat per DELOS[®] ha estat estudiada a través d'espectroscopia d'infraroig amb transformada de Fourier (FTIR) i difracció de raigs X en pols (PXRD). Les diferències entre les estructures cristal·lines dels polimorfs d'aquest compost són prou petites com perquè

sigui necessari utilitzar una combinació de diferents tècniques per tal de discernir a quina forma polimòrfica corresponen uns cristalls determinats.

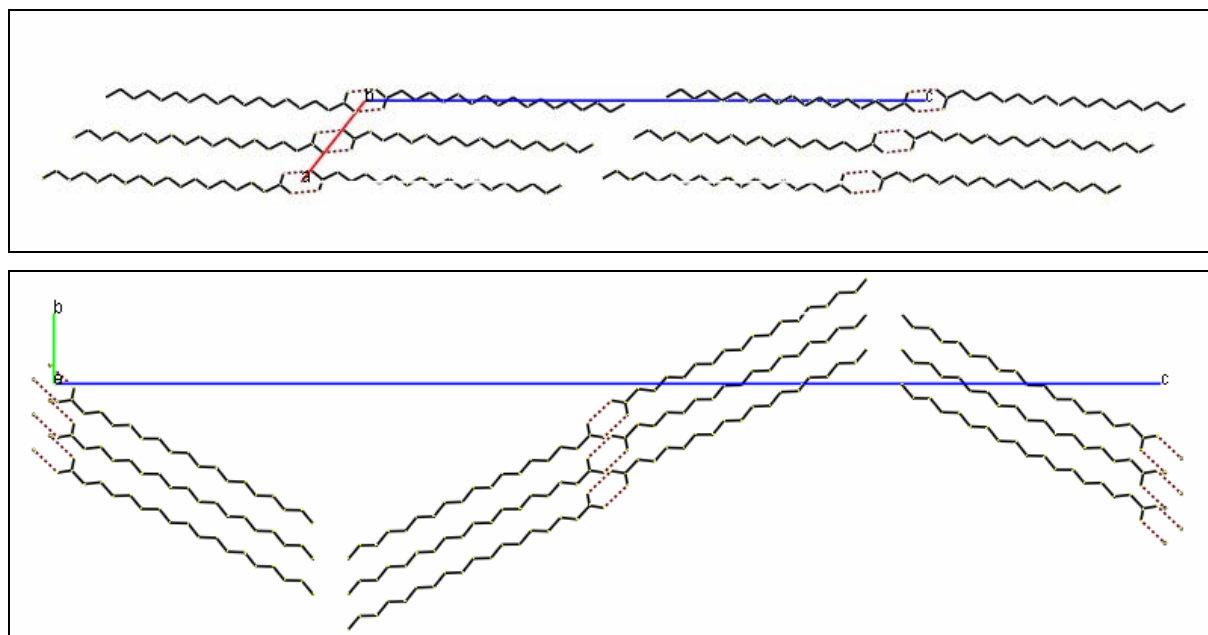


Figura 33. Estructura cristal·lina del polimorf C (a dalt) i polimorf E ortorròmbic (a baix).

L'estudi de la naturalesa polimòrfica de precipitats d'àcid esteàric obtinguts pel mètode DELOS[®], va ser realitzat a partir dels sòlids obtinguts en els experiments STA1, STA2, STA5 i STA6, descrits en la Taula 4. La concentració C_w i la fracció molar de CO_2 , X_w , de les dissolucions expandides corresponents a aquests experiments s'indiquen en la Figura 34, juntament amb la corba de solubilitat de l'àcid esteàric en la mescla "acetat d'etil/ CO_2 ".³¹

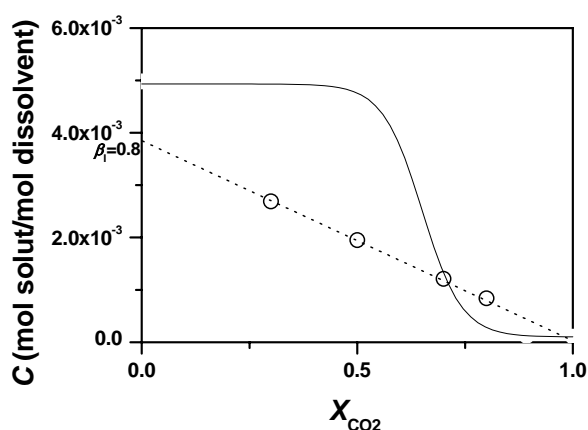


Figura 34. Corba de solubilitat (línia contínua)³¹ de l'àcid esteàric en la barreja "acetat d'etil/ CO_2 ", i línia de treball (línia discontinua) corresponent a una dissolució inicial amb $\beta_1=0.8$. Punts (X_w , C_w), de les dissolucions expandides dels experiments STA1, STA2, STA5 i STA6, (o).

Els espectres de FTIR i els difractograms de PXRD del conjunt de mostres analitzades en aquest estudi es mostren en la Figura 35. En els requadres superiors d'aquestes figures s'hi observen les mesures corresponents a les mostres de precipitat obtinguts pel mètode

DELOS[®], sobre dissolucions inicials d'àcid esteàric en acetat d'etil expandit amb CO₂ amb $\beta_1=0.8$, i treballant amb diferents valors de X_W . Lògicament, la variació en X_W en aquests experiments va portar a assolir valors de ΔT diferents. En els requadres inferiors d'aquestes figures hi ha els espectres de FTIR i els difractograms de PXRD corresponents a precipitats obtinguts mitjançant altres mètodes de cristal·lització. Per un cantó, en l'experiment DELOS[®] realitzat amb $\beta_1=0.8$ i $X_W=0.8$ es varen recollir alguns cristalls per efecte anti-solvent del CO₂, és a dir per mètode GAS. En aquestes condicions, la mescla "àcid esteàric/acetat d'etil/CO₂" creua la corba de solubilitat d'aquest sistema (veure Figura 34). El precipitat resultant va ser també caracteritzat. Per altra banda, també es mostren les mesures realitzades sobre àcid esteàric cristal·litzat per refredament convencional en acetat d'etil i sobre àcid esteàric obtingut per cristal·lització a partir de la fase fosa. El precipitat corresponent al primer mètode va ser obtingut després de submergir una dissolució d'àcid esteàric amb acetat d'etil amb $\beta_1=0.8$ en un bany criogènic d'acetonitril i CO₂. Amb això, la dissolució que es trobava a 298K, va patir un descens de temperatura de -68 K, el qual equival al ΔT aconseguit en l'experiment DELOS[®] amb $X_W=0.7$.

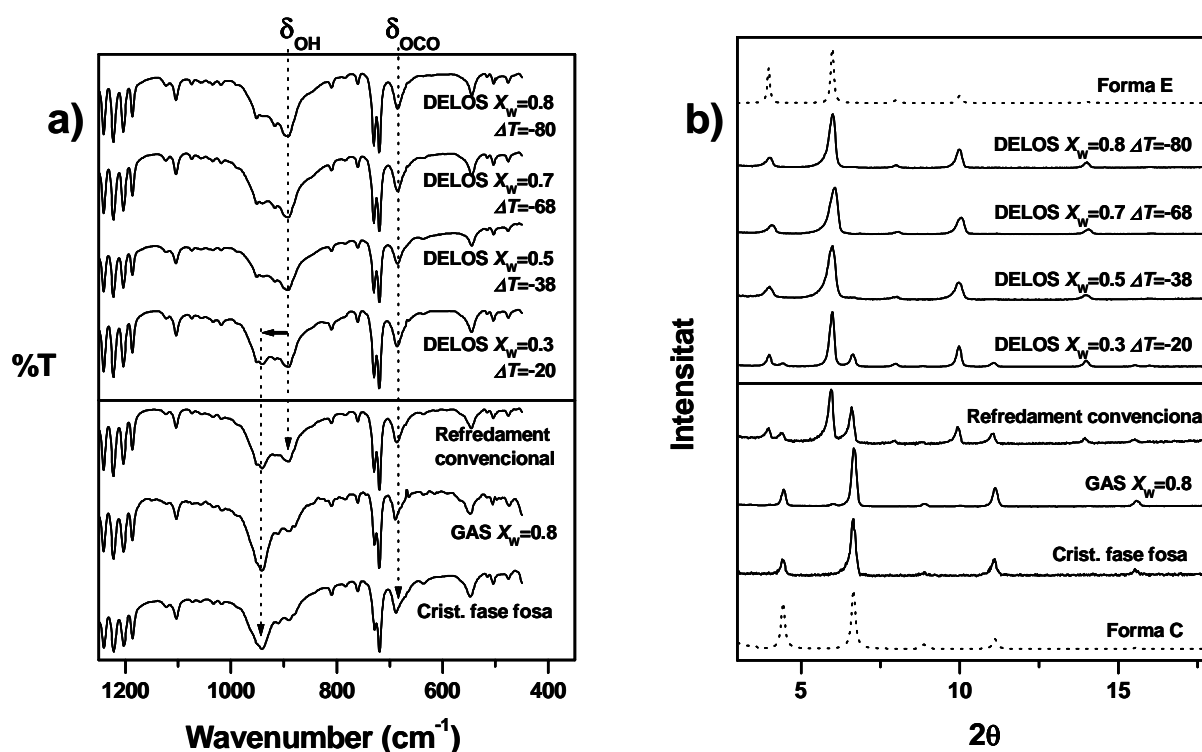


Figura 35. a) Espectres de FTIR i b) difractograms de PXRD dels precipitats obtinguts pel mètode DELOS[®], pel mètode GAS, per refredament convencional i per cristal·lització a partir de la fase fosa. Els difractograms representats com a línies de punts corresponen a les simulacions de les formes C monocílica i E ortorròmbica de l'àcid esteàric.

Tal i com mostra en la seqüència d'espectres de FTIR i de difractogrames de PXRD, els precipitats DELOS[®] produïts en els experiments amb una $X_W \geq 0.5$, i per tant amb una $|\Delta T| \geq 38$, porten a l'obtenció d'una fase cristal·lina E ortorròmbica pura. L'espectre d'IR de la forma E es caracteritza per tenir la banda corresponent al mode de deformació δ_{OH} amb un màxim situat a 892 cm^{-1} (igualment com la forma B)³² i per tenir la banda corresponent al mode de deformació δ_{OCO} amb un màxim situat a 685 cm^{-1} (a diferència de la forma B, 648 cm^{-1}).³³ Complementàriament, la tècnica de PXRD permet diferenciar els polítipus monoclínic i ortorròmbic de la forma E i així identificar els perfils experimentals obtinguts quan $X_W \geq 0.5$ amb la simulació obtinguda a partir de les dades cristal·lines del polítipus ortorròmbic.¹⁸ En l'altre extrem de la seqüència mostrada en la Figura 35a, s'observa que el sòlid obtingut a partir de la fase fosa, cristal·litza segons l'única fase cristal·lina possible en aquest tipus de cristal·lització, és a dir, la forma C. Aquesta forma es caracteritza per tenir un espectre de FTIR amb la banda δ_{OH} centrada a 941 cm^{-1} .³² La simulació de PXRD de la forma C es mostra en la Figura 35b. La caracterització de la forma C permet veure que el precipitat DELOS[®], obtingut quan $X_W = 0.3$ i $\Delta T = -20$, tot i tenir com a forma majoritària la forma E, presenta una petita quantitat de forma C. També permet veure que el precipitat obtingut per refredament convencional amb $\Delta T = -68$, presenta una més marcada cristal·lització concomitant de les formes C i E.³⁴ En aquest cas la fracció de forma C ha esdevingut més important. Per últim, les mesures realitzades sobre el precipitat GAS porten a afirmar que la fase cristal·lina obtinguda correspon majoritàriament a la forma C amb una petita fracció de la forma E.

A partir de la competència observada entre les formes E i C per cristal·litzar en acetat d'etil i acetat d'etil expandit en CO_2 , ha de ser possible definir les condicions de sobresaturació necessàries per a cristal·litzar aquestes dues formes cristal·lines. En un procés DELOS[®], i de la manera com s'ha descrit anteriorment, a mesura que augmenten X_W , i en conseqüència ΔT , els nivells de sobresaturació màxima que s'assoleixen durant el procés de cristal·lització (ΔC_{\max} o β_{\max}) són més elevats i el predomini de la generació de nuclis (nucleació) per sobre del creixement cristal·lí d'aquests és més important. Per tant, el fet que en la major part dels experiments DELOS[®] s'obtinguin fases cristal·lines E pures i que només s'obtingui una petita fracció de polimorf C quan X_W és més baix, indica que la cristal·lització de la forma E ortorròmbica es veu clarament afavorida pels elevats valors de sobresaturació màxima i velocitats de nucleació que s'assoleixen en aquest procés cristal·lització. Aquestes característiques de procés també afavoreixen la producció massiva de microcristalls

monodispersos de forma E (veure Figura 36). La poca presència de polimorf C, que només es fa evident en l'experiment amb menor X_W i per tant sobresaturació màxima també menor, indica que la forma C només apareix amb velocitats de nucleació més baixes que poden conduir a que les formes E i C cristal·litzin de forma concomitant.³⁴ Així doncs, per a aconseguir una major cristal·lització del polimorf C cal recórrer a altres mètodes de cristal·lització que portin a generar velocitats de nucleació inferiors, és a dir mètodes de cristal·lització controlats termodinàmicament.

La comparació entre el precipitat DELOS[®] obtingut amb $\Delta T = -68$, constituït de forma E pura, i aquell obtingut amb refredament convencional amb el mateix descens de temperatura, compost d'una barreja de formes E i C, demostra que els nivells de sobresaturació màxims i les velocitats de nucleació assolits en el mètode convencional són clarament inferiors a aquells obtinguts en el mètode DELOS[®], la qual cosa porta a cristal·litzar la forma C de manera més quantitativa. Aquesta diferència en els valors de β_{\max} assolits és deguda a la menor velocitat de generació de sobresaturació, $\delta\beta/\delta t$, que es dona en el mètode convencional en relació al mètode DELOS[®]. Lògicament, el fenomen d'evaporació del CO₂, que es dona intrínsecament en la despressurització de la dissolució expandida i el qual permet generar el refredament i la consegüent sobresaturació, es mostra com a més eficaç a l'hora de refredar ràpida i homogèniament tots els punts de la dissolució, que aquell refredament generat per una font externa a la dissolució en el mètode convencional.

Per últim, la presència majoritària de forma C en els cristalls obtinguts per GAS, porta a concloure que l'aplicació d'aquest mètode en el sistema "àcid esteàric/acetat d'etil/CO₂" es defineix com la cristal·lització en dissolució amb més baixos valors de sobresaturació màxima i de generació de sobresaturació. Amb això, esdevé impossible cristal·litzar quantitats significatives de fase E degut a les insuficients velocitats de nucleació provocades pel feble efecte anti-solvent del CO₂ en el sistema. En canvi, la cristal·lització de forma C pràcticament pura d'àcid esteàric té lloc. Els baixos nivells de β_{\max} assolits en aquest mètode també es manifesten en el fet que la mida dels cristalls obtinguts és significativament superior (de l'ordre de mil·límetres) a la mida de les partícules amb forma cristal·lina E obtingudes per DELOS[®] mostrades en la Figura 36.

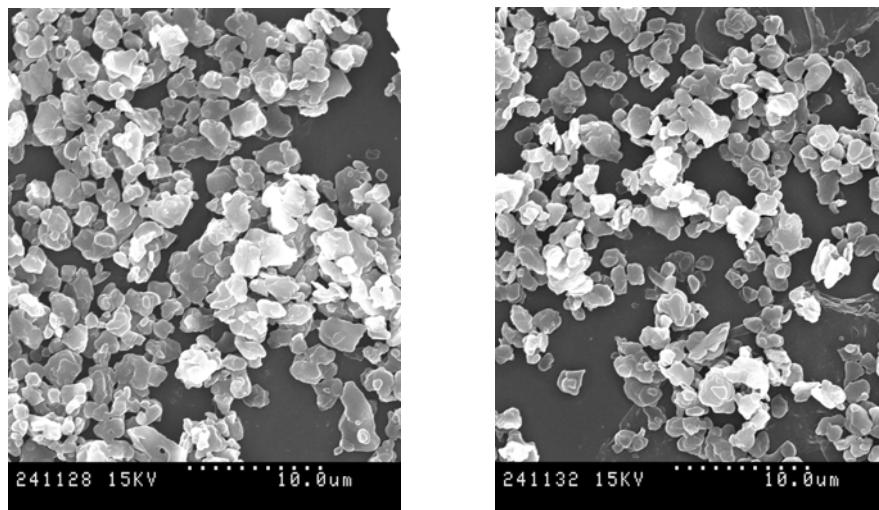


Figura 36. Imatges SEM de les partícules d'àcid esteàric obtingudes pel mètode DELOS[®] (experiment STA6).

Així doncs, es pot concloure que el mètode DELOS[®] consisteix en un procés de cristal·lització que facilita la producció de fases cristal·lines pures. Aquesta característica ja ha estat demostrada en la cristal·lització dels compostos mostrats en la Taula 6 però també es reproduïx en aquells compostos que presenten una important diversitat de formes polimòrfiques com és el cas de l'àcid esteàric. Les característiques del perfil de sobresaturació d'un procés DELOS[®] que defineixen una elevada velocitat de generació de sobresaturació, elevats valors de sobresaturació màxima assolida i la seva homogeneïtat en tots els punts de la dissolució són les responsables de facilitar la puresa polimòrfica. També fan que el mètode DELOS[®] es regeixi per un control cinètic del procés de cristal·lització que es manifesta en l'obtenció de velocitats de nucleació molt elevades. Això fa possible que puguin generar-se fases cristal·lines metastables com és la forma E de l'àcid esteàric, en la qual el procés de nucleació està més afavorit que en altres fases polimòrfiques termodinàmicament més estables.

1.3 Comparació entre el mètode DELOS[®] i els altres mètodes de cristal·lització amb fluids comprimits

Actualment, el mètode DELOS[®] està reconegut internacionalment com a nou procés eco-eficient per a l'obtenció de materials finament dividits amb mida de partícula microscòpica i/o nanoscòpica.³⁵ Així, l'objectiu d'aquest apartat és comparar el mètode de cristal·lització DELOS[®] amb els altres mètodes de cristal·lització que utilitzen FCs. En la Taula 7 s'avalua cadascun dels mètodes de cristal·lització en FCs en funció d'una sèrie de factors que resulten determinants de cara a la seva eficiència, la seva escalabilitat, el seu cost econòmic i la seva influència sobre el medi ambient.

Taula 7. Comparació entre el mètode DELOS[®] i la resta de mètodes per obtenir materials finament dividits basats en l'ús de FCs.

	Comportament de solvatació del FC	Naturalesa material processable	Quantitat de material processable/ Consum FC ^[a]	Pressió de treball	Requeriment d'agitació	Disseny d'equips específics	Escalat	Ús de dissolvents orgànics
RESS	Dissolvent	apolar	Molt baixa/ 10 ³ -10 ⁴	>20 MPa	No	Sí	Complexe	No
GAS	Anti-solvent	polar/ apolar	Alta/1-20	5-10 MPa	Sí	No	Favorable	Sí
PCA	Anti-solvent	polar/ apolar	Baixa/1-50	6-30 MPa	No	Sí	Complexe	Sí
PGSS	Solut	Compostos amb T _f baixa	Molt alta/ 0.1-1	8-20 MPa	Sí	Sí	Complexe	No
CAN-BD	Agent nebulitzador	polar	Baixa/1-50	8-20 MPa	No	Sí	Complexe	No
DELOS [®]	Co-solvent	polar/ apolar	Alta/1-20	5-10 MPa	No	No	Favorable	Sí

[a] Kg de FC consumits per Kg de producte processat.

Com s'observa en la Taula 7, en el mètode DELOS[®], a diferència de la resta de mètodes, el FC (CO₂) actua com a co-solvent en relació al solut que es desitja cristal·litzar. Aquesta característica afavoreix que mitjançant el mètode DELOS[®] sigui possible treballar amb concentracions de solut de l'ordre de les concentracions de saturació d'aquest en dissolvents

convencionals, les quals acostumen a ser bastant superiors a les concentracions de saturació en FCs purs. Aquest fet afavoreix que, per exemple, la quantitat de material processable per DELOS[®] en cada experiment de cristal·lització sigui significativament superior a la quantitat processable per RESS, treballant a pressions considerablement més baixes, i per altra banda, també afavoreix que el consum de FC sigui baix degut a les baixes relacions FC/solut amb què es treballa.

L'interval d'aplicabilitat del mètode DELOS[®] i de cada un dels mètodes enumerats en la Taula 7 depèn de la relació entre les condicions experimentals emprades i les característiques termodinàmiques dels sistemes “compost a precipitar/CO₂” o “compost a precipitar/dissolvent convencional/CO₂”. El mètode DELOS[®] permet precipitar compostos de naturalesa variada (polar/apolar) sempre i quan sigui possible trobar un ampli interval de composicions en el qual el sistema “solut/dissolvent convencional/FC(CO₂)” es trobi en forma d'una sola fase líquida homogènia. En el cas de què aquest ventall de composicions sigui bastant restringit, els mètodes basats en l'ús del FC com a anti-solvent (GAS i PCA) esdevenen més favorables. El mètode RESS presenta una aplicabilitat més limitada que els anteriors mètodes ja que els compostos polars i amb alts pesos moleculars acostumen a tenir solubilitats bastant baixes en el FC (CO₂). El mètode PGSS només pot ser aplicat en el cas de compostos que en les condicions experimentals emprades es fonguin i puguin dissoldre una quantitat significativa de FC. Per tant, aquests compostos han de tenir punts de fusió baixos o bé han de consistir en polímers amb capacitat per absorbir grans quantitats de CO₂ que provoquin el seu inflament o la seva fusió estant molt per sota de la temperatura de fusió/transició vítria. Així, el mètode PGSS no és adequat per a processar substàncies termolàbils, i que sofreixen degradació a temperatures inferiors a la seva T_f. El mètode CAN-BD és essencialment aplicable a compostos solubles en aigua o alcohol, la qual cosa en dificulta l'ús per a productes hidrofòbics, com ho són un nombre important de productes farmacèutics.

Tal i com es descriu en la Taula 7, un altre aspecte a valorar a l'hora de comparar aquests mètodes és la complexitat instrumental que comporten. Cal tenir en compte que a major pressió de treball requerida, més elevats esdevenen els costos de disseny de l'equipament necessari per a portar-los a terme, sobretot a escala industrial. En aquest sentit, el mètode DELOS[®] presenta importants avantatges ja que les pressions que utilitza són moderades en relació a les pressions utilitzades sobretot en el mètode RESS, però també en relació a les pressions emprades en els mètodes PCA (ASES i SEDS) i PGSS. Per altra banda, les pressions utilitzades en el mètode GAS són similars a les utilitzades en el mètode DELOS[®].

No obstant, els costos de disseny i escalat en el primer mètode s'encareixen degut a la sofisticació que requereix el sistema d'agitació per tal d'assegurar el control de les característiques de les partícules obtingudes. En el mètode DELOS[®] les característiques físiques de les partícules no depenen de l'eficiència del sistema d'agitació i per tant no es requereixen sistemes d'agitació sofisticats.

Encara en termes de complexitat de disseny instrumental, val a dir que processos d'escalat en les tècniques de tipus PCA, PGSS i RESS, presenten importants dificultats degudes a que aquestes tècniques es basen en operacions d'atomització de dissolucions a través d'injectors. El disseny d'un injector implica un cert nivell de complexitat pel què fa a paràmetres com les seves dimensions, la velocitat de flux i el salt de pressió. A escala productiva aquesta complexitat s'accentua encara més degut a que resulta difícil compatibilitzar la utilització simultània de diferents injectors i l'obtenció de característiques idèntiques pels fluids procedents de cada injector.^{35b} Aquestes dificultats de disseny i escalat són menors en el mètode DELOS[®], ja que aquest es basa en la utilització de vàlvules significativament més simples, a través de les quals es realitza un procés de despressurització sense atomització. L'aspecte de l'escalat també afavoreix el mètode DELOS[®] en relació al mètode CAN-BD. Aquest segon mètode, basat en l'ús del CO₂ com a agent nebulitzador, implica la utilització de relacions de cabal CO₂/dissolució aquosa del solut a cristal·litzar bastant elevats, amb la qual cosa la despressurització de la mescla i el refredament causat per la seva riquesa en CO₂ poden ocasionar fàcilment obturacions en el mesclador-restrictor on es realitza aquesta operació. De manera contraposada, en el mètode DELOS[®] el refredament causat per l'evaporació del CO₂ quan la dissolució expandida amb CO₂ es despressuritza, pot ser modulada per la relació de composicions dissolvent orgànic/CO₂. El calor de vaporització que requereix el CO₂ present en el sistema és proporcionat pel dissolvent orgànic, el qual pateix un descens de temperatura que depèn del contingut en CO₂ de la mescla i del seu calor específic. A través del control d'aquests paràmetres, l'abrupte descens de temperatura que provoca la precipitació del solut no arriba a ocasionar ni la solidificació del CO₂ ni del dissolvent convencional en si mateix, i per tant, permet evitar l'obtenció de la vàlvula de despressurització. A més a més cal destacar que, a diferència del mètode DELOS[®], tant en el mètode RESS com en el CAN-BD, el refredament causat per la despressurització no és el responsable de la precipitació del solut. En el mètode RESS, la precipitació es dona perquè el CO₂ perd capacitat solvatadora degut a que passa d'estat supercrític a estat gasós, mentre que en el mètode CAN-BD, la precipitació té lloc perquè el CO₂ es gasifica generant un aerosol en

el qual es produeix el secatge de l'aigua o alcohol que conté el solut a cristal·litzar. Amb això, en aquests dos mètodes les característiques de les partícules no depenen de la magnitud del descens de temperatura i per aquest motiu les configuracions instrumentals acostumen a comptar amb sistemes de calefacció de l'injector i del mesclador-restrictor per evitar la seva obturació.

Les mesures de distribució de mida de partícula mostrades en la Taula 4 demostren la capacitat del mètode DELOS[®] per a produir tant micropartícules com nanopartícules. Les tècniques RESS, GAS, ASES, SEDS i CAN-BD també han mostrat tenir aquesta capacitat.^{35b} No obstant, en el present capítol s'ha demostrat que, en el mètode DELOS[®], la variació de les condicions experimentals de treball i dels paràmetres operacionals permet modular la mida de partícula obtinguda. Aquesta capacitat de modulació i control de la mida de partícula resta encara pendent de ser demostrada en algunes de les anteriors tècniques mencionades (RESS, ASES).³⁶

El principal inconvenient que presenta el mètode DELOS[®] recau en el fet que, tot i que utilitza un dissolvent benigne com és el CO₂, encara requereix la utilització de dissolvents convencionals i per tant, no permet la seva completa eliminació, la qual seria desitjable des d'un punt de vista ambiental. Com a conseqüència i de forma coincident amb els mètodes que utilitzen el CO₂ com a anti-solvent, un cop realitzada la precipitació és necessària una etapa posterior d'eliminació dels residus de dissolvent orgànic que puguin restar atrapats en el sòlid generat. Per això s'acostuma a passar un flux de CO₂ comprimit a través del precipitat amb la finalitat d'emportar-se aquest residu de dissolvent. Per altra banda, en el mètode DELOS[®], el reciclatge de les aigües mares és summament senzill i per tant no és necessari el tractament del residu líquid al final del processat.

Per tant es pot resumir que els principals avantatges del mètode DELOS[®] en relació a la resta de mètodes de disseny de partícules en FCs són la possibilitat de processar compostos polars amb pesos moleculars mitjans o alts, la seva capacitat d'operar a pressions moderades o baixes, la seva simplicitat instrumental que no requereix ni de sistemes d'agitació ni de sistemes d'atomització complexos i la seva capacitat de modular la mida de partícula dels precipitats obtinguts en funció dels paràmetres operacionals emprats. Per contra, els seus principals inconvenients en relació a les altres tècniques són que no pot ser utilitzat en aquells sistemes en els quals el FC presenti un fort caràcter d'anti-solvent dins del corresponent sistema "solut/dissolvent convencional/FC", i que només implica una substitució parcial i no total dels dissolvents convencionals pels més nets i menys tòxics FCs.

REFERÈNCIES

1. P. M. Gallagher, M. P. Coffey, V. J. Krukoniš, N. Klasutis, *ACS Symp. Ser.*, **1989**, 406, 334.
2. a) M. Wei, G. T. Musie, D. H. Busch, B. Subramaniam, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2513; b) P. G. Jessop, M. M. Olmstead, C. D. Ablan, M. Grabenauer, D. Sheppard, C. A. Eckert, C. L. Liotta, *Inorg. Chem.*, **2002**, 41, 3463; c) Y. W. Kho, D. C. Conrad, B. L. Knutson, *Langmuir*, **2004**, 20, 2590.
3. P. M. Gallagher, V. Krukoniš, G. D. Botsaris, *AIChE Symp. Ser.*, **1991**, 87, 96.
4. C. J. Chang, C.-Y. Day, C.-M. Ko, K.-L. Chiu, *Fluid Phase Equilib.*, **1997**, 131, 243.
5. Pendent de publicació.
6. F. E. Wubbolts, O. S. L. Bruinsma, G. M. van Rosmalen, *J. Supercrit. Fluids*, **2004**, 32, 79.
7. a) N. Ventosa, S. Sala, J. Torres, J. Llibre, J. Veciana, *Crystal Growth and Design*, **2001**, 1, 299. b) C. Y. Tai, C. S. Cheng, *AIChE J.*, **1998**, 44, 989; c) A. Shariati, C. J. Peters, *J. Supercrit. Fluids*, **2002**, 23, 195; d) B. de Gioannis, A. V. Gonzalez, P. Supra, *J. Supercrit. Fluids*, **2004**, 29, 49.
8. N. Ventosa, J. Veciana, S. Sala, *J. Supercrit. Fluids*, **2003**, 26, 33.
9. F. E. Wubbolts, Ph. D. Thesis, University of Delft (Netherlands), **2000**.
10. P. H. Karpinski, J. Nývlt, *Res. and Technol.*, **1983**, 18, 959.
11. a) L. J. Leonard, R. L. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4138; b) K. Nakanishi, S. Asakura, *J. Phys. Chem.* **1977**, 81, 1745; c) S. Romero, A. Reillo, B. Escalera, P. Bustamante, *Chem. Phar. Bull.* **1996**, 44, 1061; d) U. Domanska, *J. Solution Chem.*, **1989**, 18, 1153.
12. a) K. Mishima, K. Matsuyama, N. Nagatani, *Fl. Ph. Equilib.*, **1999**, 161, 315; b) K. Matsuyama, K. Mishima, H. Umemoto, S. Yamaguchi, *Environ. Sci. Technol.*, **2001**, 35, 4149.
13. SYSTAT for windows, version 5, SYSTAT inc. Evaston, Illinois, **1992**.
14. P. W. Atkins, *FísicoQuímica*, Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington, Delaware, **1991**.
15. F. W. Giacobbe, *Fluid Phase Equilib.*, **1992**, 72, 277.
16. Z. Liu, D. Li, G. Yang, B. Han, *Fl. Ph. Equilib.*, **2000**, 167, 123: El comportament de solubilitat del sistema "àcid estearic/acetal d'etil/CO₂" es descriu en aquesta publicació mitjançant dades d'equilibri sòlid/líquid/vapor a pressió variable i 308 K. La corba de solubilitat d'aquest sistema ha estat representada més endavant en la Figura 34.
17. J. W. Mullin, *Crystallization*, Butterworth Heinemann, Oxford, **2000**.
18. Les simulacions de difraccions de raigs X en pols han estat realitzades mitjançant el programa Crystallographica, v. 1.22a, Oxford Cryosystems Ltd., **1995-97**.
19. Conquest Version 1.7, CCDC, Cambridge, **2004**.
20. Veure article C annex 2: S. Sala, N. Ventosa, M. Muntó, J. Veciana, Micronization of pharmaceuticals by a compressed fluids-based technique: the DELOS process, en preparació
21. A. Chippendale, A. Mathias, R. S. Aujla, R. K. Harris, K. J. Parker, B. J. Say, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1983**, 1357.
22. P. J. Wheatley, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 6036.
23. H. -S. Shieh, L. G. Hoard, C. E. Nordman, *Acta Cryst. Sect. B*, **1981**, 37, 1538.
24. M. Haisa, S. Kashino, R. Kawai, H. Maeda, *Acta Cryst. Sect. B*, **1976**, 32, 1283.
25. L. N. Becka, D. W. J. Cruickshank, *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1963**, 273, 435.
26. K. Sato, R. Boistelle, *J. Crystal Growth*, **1984**, 66, 441.

27. Veure article D annex 2: S. Sala, N. Ventosa, J. Veciana, Crystallization of Pure Polymorphic Phases from CO₂-Expanded Solutions in the DELOS Process, en preparació
28. F. Kaneko, H. Sakashita, M. Kobayashi, M. Suzuki, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 3801.
29. F. Kaneko, O. Shirai, H. Miyamoto, M. Kobayashi, M. Suzuki, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 2185.
30. a) M. Goto, E. Asada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, 51, 2456. b) F. Kaneko, H. Sakashita, M. Kobayashi, Y. Kitagawa, Y. Matsuura, M. Suzuki, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1994**, 50, 245. c) V. Malta, G. Celotti, A. F. Zannetti, A. F. Martelli, *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 548. d) F. Kaneko, M. Kobayashi, Y. Kitagawa, Y. Matsuura, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1990**, 46, 1490. e) F. Kaneko, H. Sakashita, M. Kobayashi, Y. Kitagawa, Y. Matsuura, M. Suzuki, *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1994**, 50, 247.
31. Aquesta corba de solubilitat ha estat ajustada a partir dels valors de solubilitat presents a la referència 19. Aquestes solubilitats i els corresponents valors de X_{CO_2} corresponen a composicions en àcid esteàric i CO₂ de la fase líquida del sistema “àcid esteàric/acetat d’etil/CO₂” al llarg de l’equilibri sòlid-líquid-vapor comprés entre 3.17 MPa i 6.99 MPa.
32. R. F. Holland, J. Rud Nielsen, *J. Molec. Spectroscopy*, **1962**, 9, 436.
33. F. Kaneko, K. Tashiro, M. Kobayashi, *J. Cryst. Growth*, **1999**, 198/199, 1352.
34. J. Bernstein, J. D. Davey, J.- O. Henck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 3440.
- 35 a) N. Foster, R. Mammucari, F. Dehghani, A. Barret, K. Bezanehtak, E. Coen, G. Combes, L. Meure, A. Ng, H. L. Regtop, A. Tandy, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, 42, 6476; b) M. Perrut, J.-Y. Clavier, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, 42, 6375; c) Y. Hakuta, H. Hayashi, K. Arai, *Curr. Opin. Solid State Mat. Sci.*, **2003**, 7, 341.
36. a) B. Subramaniam, R. A. Rajewski, K. Snavely, *J. Pharm. Sci.*, **1997**, 86, 885; b) P. York, *PSTT*, **1999**, 2, 430.

Capítol 2

Utilització de tensioactius en el procés
DELOS[®]

2 Utilització de tensioactius en el procés DELOS[®]

Les propietats dels tensioactius com a agents modificadors de superfície fan que siguin àmpliament utilitzats en aplicacions molt diverses. En són exemples el rentat domèstic i industrial, la seva incorporació en cosmètics, la seva intervenció en processos de polimerització i el seu ús com a agents emulsionants o dispersants.¹ En processos de cristal·lització, els tensioactius poden interferir en el creixement cristal·lí, facilitant l'obtenció de cristalls més petits o inhibint el creixement d'una cara del cristall concreta, o bé poden disminuir els fenòmens d'aglomeració o agregació de les partícules formades. Alguns treballs han demostrat la viabilitat d'incorporar tensioactius en mètodes de cristal·lització en fluids comprimits, com per exemple en el procés ASES i el procés PCA.² En el present capítol s'avaluarà si els tensioactius poden millorar l'estabilització de les micro- i sobretot nanopartícules obtingudes en el mètode DELOS[®] com a entitats disperses ja que, a major reducció de mida de partícula, més freqüent és la formació d'agregats i aglomerats d'aquestes. L'estabilització i protecció contra la floculació de partícules obtingudes pel mètode DELOS[®] pot facilitar la seva utilització en cosmètics i en pintures en pols i també pot comportar importants implicacions en formulacions farmacològiques com són aerosols per a ser inhalats o suspensions aquoses administrables per via intravenosa. En relació a aquesta darrera modalitat de formulació farmacològica basada en la preparació de sistemes dispersos, en el present capítol també es mostraran els experiments preliminars que s'han realitzat a fi d'avaluar la viabilitat de preparar nanosuspensions estables de compostos d'interès, a partir de la despressurització de dissolucions expandides amb CO₂ sobre medis aquosos amb presència de tensioactius.

2.1 Experiments DELOS[®] amb presència de tensioactius en la dissolució expandida amb CO₂

En el present treball es va escollir el sistema "colesterol/acetona/CO₂" i el compost monooleat de polioxietilensorbità com a tensioactiu model, el qual es coneix comercialment amb el nom de TWEEN[®] 80,³ per comprovar l'eficàcia de l'addició de tensioactius en el procés DELOS[®]. El colesterol és un compost de la família dels esteroides que és pràcticament insoluble en aigua. En la Taula 8 estan descrits els paràmetres d'operació emprats, els rendiments assolits i

les distribucions de mida de partícula obtingudes en diferents experiments DELOS[®] realitzats sobre el sistema “colesterol/acetona/CO₂” amb i sense presència del tensioactiu TWEEN[®] 80. Tal i com es desprèn dels resultats dels experiments COL2 i COL3, l’aplicació del mètode DELOS[®] sense tensioactius sobre aquest sistema ternari va donar lloc a l’obtenció de mides de partícula molt adequades de cara a formar part de formulacions com aerosols, en els quals es requereixen mides inferiors a 5 µm, i nanosuspensions, pels quals la mida desitjable de partícula seria dins de l’interval nanomètric. De totes maneres, i tal i com s’observa en les imatges SEM de les partícules de colesterol de la Figura 29 (Apartat 1.2.1.2), s’han detectat fenòmens d’agregació i aglomeració de les partícules, els quals s’han atribuït a la important reducció de mida que s’obté i a l’alta hidrofobicitat del colesterol, que en dificulta la seva estabilitat en forma de partícules discretes. Per tal d’intentar disminuir aquests fenòmens d’agregació es varen realitzar experiments de cristal·lització DELOS[®] del colesterol en presència de TWEEN[®] 80 en la dissolució expandida. Aquest tensioactiu neutre, que prové de la família dels polisorbats (ésteres d’àcids grassos del sorbitol), és soluble en aigua i acetona i és àmpliament utilitzat com a agent emulsionant i dispersant en fàrmacs i productes alimentaris. Per exemple, és un tensioactiu habitualment utilitzat en formulacions intravenoses. És important indicar que aquest tensioactiu és soluble almenys fins al 4% en volum, en mescles d’acetona i CO₂ en les condicions de treball utilitzades en els experiments DELOS[®] de la Taula 8.⁴

Taula 8. Experiments de cristal·lització DELOS[®] amb i sense addició del tensioactiu TWEEN[®] 80

Exp.	Presència de TWEEN [®] 80	P_w (MPa)	T_w (K)	β_l/β_w	X_w	ΔT (K)	Diàmetre de partícula (µm) ^[a]			Rend. GAS (%)	Rend. DELOS (%)
							X10%	X50% ^[b]	X90%		
COL-2	No	10	308	0.8/1.0	0.64	-60	0.2	0.5	4.5	3	80
COL-6 (T80)	Si	10	308	0.8/1.0	0.61	-55	0.2	0.4	0.7	0	90
COL-3	No	10	308	0.6/1.0	0.71	-70	0.3	1.2	6.0	0	80
COL-7 (T80)	Si	10	308	0.6/1.0	0.72	-69	0.3	0.5	1.3	0	90

[a] Distribucions volumètriques de mida de partícula mesurades amb la tècnica de dispersió de llum i donades en percentils de 10, 50 i 90%. [b] Aquests valors corresponen a les medianes de les distribucions de mida.

Com ja s’ha indicat, en la Taula 8 hi ha descrites les dues parelles d’experiments COL2-COL6 i COL3-COL7, les quals s’han realitzat a condicions idèntiques d’operació excepte en

el fet que, per a cada parella, un experiment fou realitzat sense la presència de TWEEN[®] 80, mentre que en l'altre es va afegir un 2.5% en volum de tensioactiu a la dissolució expandida. Una primera diferència que s'observa entre els experiments realitzats amb i sense TWEEN[®] 80, és que en aquells realitzats amb presència del tensioactiu s'aconsegueixen rendiments de cristal·lització lleugerament superiors.

Si es comparen les distribucions de mida de partícula dels experiments de la Taula 8, s'observa que en aquells on s'ha afegit TWEEN[®] 80 a la dissolució expandida, hi ha una disminució significativa del diàmetre mig de partícula i una disminució encara més significativa del valor de diàmetre de partícula per sota del qual es troba el 90 % en volum del precipitat. Aquesta evolució de la mida de partícula es veu reflexada amb major detall en la Figura 37, en la qual es mostren les distribucions de mida de cada un dels sòlids obtinguts en els experiments de la Taula 8. Per a fer aquestes mesures s'ha preparat una suspensió en dissolució aquosa (0.1% en TWEEN[®] 80) de mostres de precipitat mitjançant l'aplicació d'ultrasons. Les proves prèvies relatives al temps d'ultrasonicació necessari per a obtenir mesures estables, en quan a la forma de la distribució, han portat a la conclusió de que 45 min és el temps adequat d'ultrasons per a estabilitzar les mesures corresponents a aquelles mostres processades sense TWEEN[®] 80 en el medi de cristal·lització. A fi de que totes les mesures fossin comparables, es va procedir a aplicar el mateix temps d'ultrasonicació a totes les mostres analitzades.

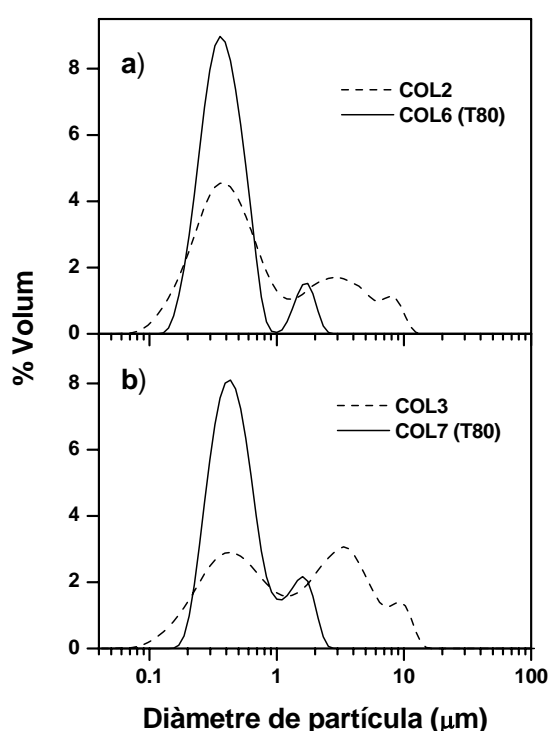


Figura 37. Distribució de mides de partícula, mesurades amb la tècnica de dispersió de llum, dels precipitats obtinguts en els experiments de la Taula 8.

La Figura 37 mostra com els descensos significatius de la mediana i el valor del percentil al 90% quan s'afegeix TWEEN[®] 80 a la dissolució expandida, responen al fet que la distribució de mides passa d'estar composta per tres bandes a estar-ho per dues bandes, essent la banda centrada a mida més petita la que conté la major part del volum del sòlid. En els experiments realitzats sense tensioactiu, la banda centrada a mides més elevades té una forma característica de població d'agregats i d'aglomerats. Aquesta població varia enormement en funció del temps d'ultrasons utilitzat en la preparativa de mostra, i no arriba a desaparèixer per més que s'allargui el temps d'ultrasonicació. En els experiments on s'ha utilitzat tensioactiu, la mateixa banda és visible en aquelles mesures realitzades després de temps d'ultrasonicació menors (<15 minuts) però acaba desapareixent quan s'augmenta el temps d'ultrasons. Aquesta evolució de les mesures de distribució de mida amb el temps de pretractament fan pensar que, en els experiments sense TWEEN[®] 80 s'obtenen, a més de partícules nanoscòpiques discretes de colesterol, agregats i aglomerats d'aquestes. Cal recordar que els agregats són grups de partícules que ja no es poden redispersar degut a que s'ha produït creixement cristal·lí en les seves superfícies de contacte, mentre que els aglomerats són unions de partícules que sí poden ser redispersades. Així, en el cas dels experiments realitzats amb addició de TWEEN[®] 80 sembla ser que només s'obtenen partícules discretes i aglomerats. Per altra banda, l'addició de tensioactiu també provoca que la banda centrada a un diàmetre de partícula entre 2 i 3 µm sofreixi una important disminució en intensitat i que la posició del seu màxim es desplaci a diàmetres de partícula més petits. La no variació de la intensitat d'aquesta banda en distribucions de precipitats obtinguts amb TWEEN[®] 80, quan es realitzen mesures amb diferents temps d'ultrasonicació en la preparació de la suspensió, porta a descartar que es pugui assignar a presència d'agregats i d'aglomerats, i a pensar en una població de partícules amb mida de partícula per sobre de la micra i per sota de 5 µm. La presència de partícules d'aquesta mida en les imatges SEM mostrades en la Figura 38 corrobora aquesta afirmació. Per últim, quan s'utilitza TWEEN[®] 80, la població de partícules situada per sota de la micra, tot i mantenir la posició del seu màxim de corba, experimenta un augment molt significatiu en % en volum. Aquest augment és conseqüència directa de la disminució en la formació d'agregats, també manifestada en la desaparició de la banda centrada a major mida. Així doncs, el nombre de partícules discretes de mida sub-micrònica, que sense la presència de TWEEN[®] 80 tendrien a agregar-se o aglomerar-se, augmenta. A més la relació entre les intensitats i àrees de les bandes per sota de la micra i la centrada a 2-3 micres augmenta destacablement.

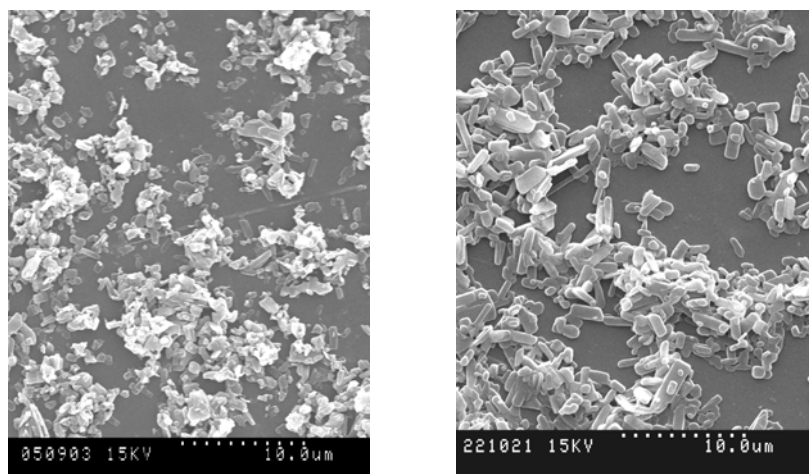


Figura 38. Imatges SEM de les partícules de colesterol obtingudes pel mètode DELOS[®] sense l'addició de TWEEN[®] 80 (esquerra, experiment COL2) i amb l'addició d'un 2.5% en volum de TWEEN[®] 80 (dreta, experiment COL6).

En conclusió, sembla ser que en la cristallització DELOS[®] del colesterol, l'addició de tensioactiu causa una disminució del creixement de les partícules i una disminució dels fenòmens d'agregació i aglomeració, amb la qual cosa s'obtenen precipitats amb mides de partícula significativament més petites que quan no s'empra tensioactiu.

Per tal d'avaluar quantitativament la incorporació de tensioactiu en els precipitats DELOS[®] obtinguts, es va procedir a realitzar mesures de ressonància magnètica nuclear de protó (¹H-NMR) d'aquests precipitats un cop redissolts en cloroform. En l'espectre de ¹H-NMR del TWEEN[®] 80 en cloroform, representat en la Figura 39a, s'observa un senyal múltiple entre 3.5 i 3.9 ppm, corresponent als 86 protons alquílics enllaçats als grups éter (veure esquema inserit a la Figura 39a) existents en l'estructura química d'aquest tensioactiu. La forta intensitat d'aquesta senyal va ser utilitzada per a mesurar la quantitat de TWEEN[®] 80 present en els precipitats de colesterol obtinguts en els experiments COL6 i COL7.

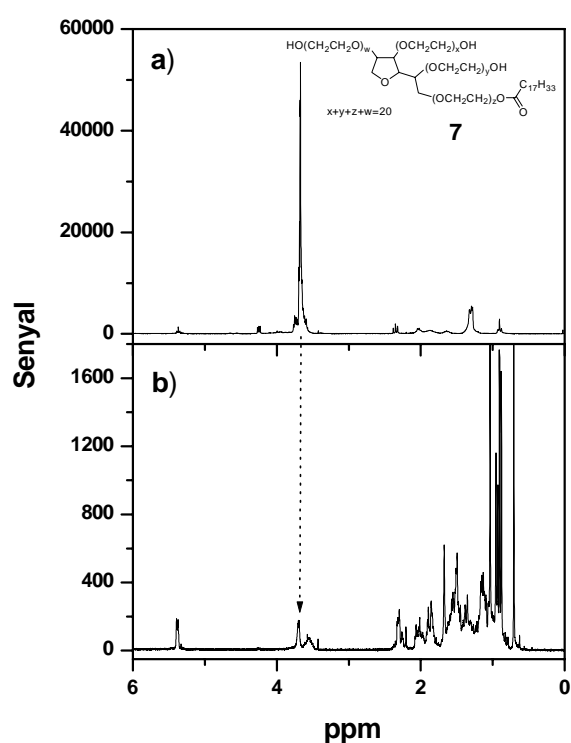


Figura 39. Espectres de ¹H-RMN en CDCl₃ de a) TWEEN[®] 80 i b) precipitat obtingut en l'experiment COL6 de la Taula 8.

La Figura 39b mostra com, efectivament, el senyal corresponent a aquests 86 protons apareix en l'espectre de $^1\text{H-NMR}$, realitzat en cloroform, del precipitat obtingut en l'experiment COL6. La integració d'aquest senyal en relació als senyals de colesterol corresponents al protó alquenic (doblet a 5.4 ppm) i al protó del grup alcohol (multiplet a 3.6 ppm), permet trobar que la concentració de TWEEN[®] 80 en la matriu de precipitat de colesterol de l'experiment COL6 és del 5%. En el cas de l'experiment COL7 aquesta concentració és del 3%. Aquests percentatges en pes de tensioactiu explicarien, parcialment, l'augment obtingut en el rendiment de cristal·lització dels experiments COL6 i COL7 en relació als experiments COL2 i COL3, respectivament.

Per altra banda, l'estudi de la cristal·linitat del precipitat obtingut quan s'utilitza TWEEN[®] 80 pot ajudar, un cop demostrada la presència de tensioactiu en el sòlid precipitat, a definir més clarament el seu paper en el procés de cristal·lització i la seva localització a nivell microscòpic. En la Figura 40 s'han representat els difractogrames de raigs X en pols dels precipitats obtinguts en els experiments COL3 i COL7, juntament amb la simulació realitzada a partir de les coordenades de l'estructura cristal·lina triclínic més estable del colesterol a temperatura ambient.⁵ S'observa que tant el precipitat obtingut sense la utilització de tensioactiu com aquell obtingut amb un 2.5% de TWEEN[®] 80 no presenten cap variació significativa del perfil de raigs X en pols respecte l'espectre simulat. A més, la intensitat dels pics de difracció de les dues mostres preparades és molt similar. Es dedueix doncs que en els dos casos s'obté la mateixa estructura cristal·lina estable a temperatura ambient amb el mateix grau de cristal·linitat, i per tant, la presència de tensioactiu no comporta cap modificació en aquesta. Això descarta que es produeixi cocrystal·lització de colesterol i TWEEN[®] 80 i fa pensar que el TWEEN[®] 80 es troba majoritàriament com a recobriment de les partícules de colesterol.

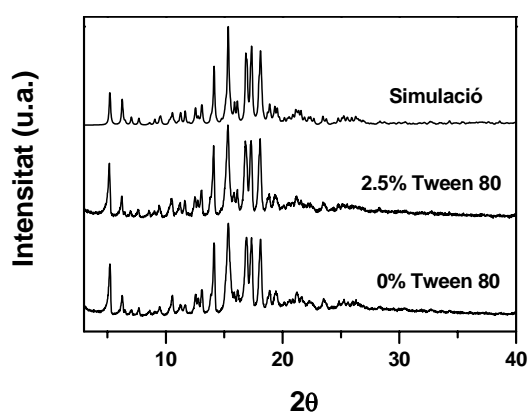


Figura 40. Difractogrames dels precipitats COL3 i COL7 de la Taula 8 i simulació de l'estructura cristal·lina del colesterol estable a temperatura ambient.

En conclusió, el control realitzat pel TWEEN[®] 80 en relació al creixement i aglomeració de partícules ve governat probablement per una acció de recobriment que realitza aquest tensioactiu sobre la superfície de les partícules cristal·lines formades en el procés de cristal·lització. Aquesta acció superficial afectaria a les velocitats de nucleació, frenaria el creixement de les partícules i impediria, gràcies al seu efecte estabilitzant a les interfícies durant la cristal·lització, que les partícules de mida més petita tendissin a ajuntar-se per coalescència per tal de reduir la tensió superficial.

2.2 Producció de micro- i nanosuspensions aquoses a partir de dissolucions expandides amb CO₂

2.2.1 Introducció als sistemes dispersos

Un gran nombre de sectors industrials utilitza o produeix productes que es subministren com a formulacions líquides heterogènies, és a dir, on coexisteixen més d'una fase. Les propietats i el valor afegit d'aquests sistemes dispersos depenen fortament de les seves característiques físico-químiques (naturalesa de les diferents fases presents, grau de dispersió d'una fase en l'altra, composició del sistema, estabilitat del sistema amb el temps, etc.). Els liposomes, les emulsions i les suspensions són importants formulacions líquides heterogènies amb un ampli ventall d'aplicacions (p. ex. additius i recobriments, aliments, fàrmacs, cosmètics). Tal i com es representa en la Figura 41, els liposomes són vesícules petites esfèriques constituïdes per una bicapa lipídica que aïlla un nucli aquós, les emulsions són sistemes formats per gotes de líquid disperses en un altre líquid amb el qual no són miscibles, i les suspensions són sistemes formats per partícules sòlides dispersades en un fluid.

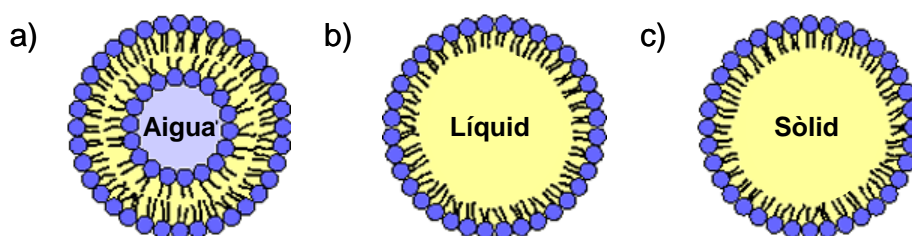


Figura 41. Representació de a) liposomes, b) emulsions i c) suspensions

L'obtenció de sistemes micro- i/o nanodispersos, com per exemple micro i nanoliposomes, micro i nanoemulsions, micro i nanosuspensions, pot contribuir a l'augment del valor afegit

de productes finals de nombrosos sectors industrials (p.ex. tintes d'impressió, cosmètics, pintures en pols, fàrmacs, "coatings", etc.) i pot ajudar, dins del camp concret del sector farmacèutic, a resoldre problemes derivats de la baixa solubilitat d'un nombre important de principis actius. Per exemple, l'obtenció de nanosuspensions de substàncies sòlides d'elevada activitat terapèutica, però de baixa solubilitat en aigua, permet poder subministrar aquestes substàncies utilitzant la via intravenosa o transdermal i així millorar la seva biodisponibilitat i absorció. La mida de partícula d'aquest tipus de formulacions aniria des de 50 nm fins a 1000 nm. Quan la mida de partícula es troba per sota de la micra, a més d'obtenir-se un augment en la velocitat de dissolució que ja s'obté en sòlids micronitzats per sota de 10 μm , s'aconsegueix un augment en la concentració de saturació del compost.⁶ D'aquesta manera el perfil farmacocinètic d'una nanosuspensió pot arribar a ser idèntic al d'una dissolució injectada del fàrmac. Per altra banda, és convenient que en aquestes formulacions no hi hagi presència de partícules de mida superior a 5 μm per tal d'evitar el risc de bloqueig en capil·lars sanguinis.

Actualment, l'obtenció de nanosuspensions es porta a terme mitjançant tecnologies que poden ser classificades en tres grans categories: a) els mètodes per precipitació a pressió atmosfèrica, b) els mètodes per desintegració i c) els mètodes basats en l'ús de fluids comprimits.

a) Els mètodes de precipitació a pressió atmosfèrica permeten la preparació dels anomenats hidrosols. Es basen en la dissolució del compost a precipitar en un dissolvent i l'addició d'aquesta dissolució sobre una nova fase líquida en la qual el compost no és soluble (s'anomena no-dissolvent i acostuma a ser aigua). El dissolvent emprat en la dissolució inicial ha de ser miscible en aquesta nova fase líquida. Així, la mescla de la dissolució inicial amb el no-dissolvent en presència d'un tensioactiu, el qual actua com a limitador del creixement cristal·lí, porta a la precipitació de les nanopartícules.⁷ Tot i la simplicitat d'aquest mètode d'obtenció de nanosuspensions, la seva realització comporta un important nivell de complexitat sobretot en quan al sistema de mescla i homogeneïtzació, ja que és el que determina la mida del sistema dispers final.

b) Dins dels mètodes per desintegració hi ha un primer exemple anomenat "pearl milling" que pot ser considerat com una evolució dels mètodes clàssics de mòlta. En aquest mètode una pols del material a transformar en nanosuspensió es dispersa en una dissolució de tensioactiu i després, sobre la suspensió obtinguda, s'aplica un procés de "pearl milling" durant un temps que pot anar des de varies hores fins a alguns dies.⁸ Un inconvenient important d'aquesta tècnica és que l'erosió de les boles o perles utilitzades en la mòlta pot provocar contaminació de la nanosuspensió. L'augment en la població de micropartícules i els aspectes toxicològics

que es deriven d'aquesta contaminació s'han de tenir molt en compte a l'hora d'aplicar el mètode a fàrmacs. Un segon mètode basat en el principi de desintegració, és aquell anomenat "High Pressure Homogenization".⁹ En aquest cas també es parteix d'una "pre" suspensió del compost d'interès en una dissolució aquosa de tensioactiu. Aquesta suspensió s'introdueix en un homogeneïtzador on es fa passar per un orifici d'una amplada d'uns 25 µm mitjançant l'aplicació d'una pressió d'uns 150 MPa. A causa de l'estretor de l'orifici la pressió dinàmica del fluid augmenta i la seva pressió estàtica disminueix per sota del punt d'ebullició de l'aigua a temperatura ambient. Com a conseqüència d'això l'aigua comença a bullir, es formen bombolles que implosionen i es generen forces de cavitació a la sortida de l'orifici suficientment fortes com per trencar les micropartícules en nanopartícules. Són necessaris varis cicles per obtenir la mida de partícula desitjada. L'elevada pressió de treball requerida és un inconvenient bastant significatiu d'aquest mètode. A més, en ambdós mètodes de desintegració, la qualitat i mida del sistema dispers obtingut depèn de les característiques del material de partida, essent recomanable partir de microsuspensions el més petites possible provinents de mètodes com el "Jet-milling".¹⁰

c) Recentment s'han desenvolupat mètodes basats en tecnologies de precipitació amb fluids comprimits (p. ex. RESS i PCA) per a la preparació en un sol pas de producció de les nanosuspensions.^{11,12} En un primer procés, basat en el mètode RESS, es realitza l'expansió ràpida de la dissolució del compost a suspendre en un fluid comprimit, sobre una dissolució aquosa de tensioactiu. En un segon procés, basat en el mètode PCA, la dissolució del compost en un dissolvent convencional és injectada sobre un reactor que conté el fluid comprimit, donant lloc a la precipitació del compost i realitzant-se simultàniament la seva col·lecció i estabilització en una dissolució aquosa amb tensioactiu.

En el capítol anterior s'ha mostrat com el procés DELOS[®] és un mètode de precipitació amb FCs que permet obtenir materials amb mida de partícula nanoscòpica. En el següent apartat es mostren alguns experiments preliminars realitzats durant la present Tesi Doctoral, en els quals s'ha emprat un nou procés, basat en el mètode DELOS[®], amb la finalitat d'obtenir nanosuspensions de colesterol en aigua. Aquests experiments, junt amb d'altres realitzats per Mary Cano en la seva Tesi Doctoral, actualment en curs, han donat lloc a un nou procés de preparació de nanosuspensions que s'ha anomenat DELOS-SUSP.¹³

2.2.2 El mètode DELOS-SUSP. Preparació de nanosuspensions de colesterol

La realització d'experiments DELOS[®] sobre el sistema "colesterol/acetona/CO₂" ha permès veure que era possible obtenir precipitats de colesterol amb distribucions de mida de partícula centrades per sota de la micra. L'addició del tensioactiu TWEEN[®] 80 a aquest sistema ha portat a l'optimització dels resultats que s'obtenen ja que provoca el desplaçament de la distribució cap a mides més petites i una reducció en l'agregació i aglomeració de les nanopartícules formades. Així doncs, els bons resultats aconseguits, la insolubilitat del colesterol en aigua i l'eficàcia del TWEEN[®] 80 com a agent modificador de superfície, feien que aquest sistema presentés les característiques idònies per a realitzar un nou pas complementari al procés DELOS[®]: l'estabilització directa de les partícules precipitades per DELOS[®] en forma de sistema dispers en aigua. En aquest nou procés d'obtenció de nanosuspensions, el tensioactiu, a més a més d'actuar com a regulador del creixement i de l'agregació de les partícules, actuaria com a agent dispersant de les nanopartícules en el medi aquòs.

2.2.2.1 Protocol d'operacions i equipament necessaris per a la preparació de sistemes dispersos amb el mètode DELOS-SUSP

La preparació de nanosuspensions a través del procés DELOS-SUSP consta de les tres etapes que estan esquematitzades en la Figura 42 i que es detallen a continuació:

Etapa 1) Dissolució o dispersió del sòlid a dispersar en un dissolvent orgànic convencional, a pressió atmosfèrica i a una temperatura de treball, T_w , per formar una mescla amb una sobresaturació inicial, β_1 . El concepte de dispersió implica aquells casos en què la mescla inicial es troba per sobre de saturació $\beta_1 > 1$. Aquesta mescla pot contenir o no tensioactiu en dissolució.

Etapa 2) Addició d'un fluid comprimit a aquesta mescla, per tal d'aconseguir una dissolució líquida volumètricament expandida a la temperatura de treball T_w i a la pressió de treball P_w , i amb una fracció molar de treball del FC, X_w . Durant aquesta etapa, la concentració de solut, C_w , ha de tenir un valor inferior o igual a la concentració de saturació d'aquest en la mescla expandida de dissolvent orgànic i FC, C_w^S . Amb altres paraules, la sobresaturació en les condicions de treball, β_w , ha de ser inferior o igual a la unitat i per tant, s'ha d'obtenir una sola fase líquida homogènia.

Etapa 3) Reducció ràpida de la pressió de la dissolució expandida des de P_W fins a la pressió atmosfèrica, a través d'una vàlvula, la qual produeix una gran, ràpida i extremadament homogènia baixada de la temperatura de la dissolució fins a una temperatura final, T_F . La mescla despressuritzada es recull sobre una dissolució aquosa de tensioactiu, obtenint-se la nanosuspensió final.

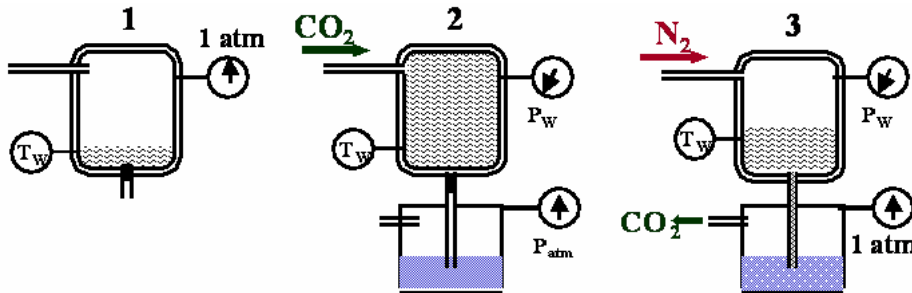


Figura 42. Seqüència d'etapes del mètode DELOS-SUSP

En el mètode DELOS-SUSP, la força promotora de la cristal·lització és també el descens de temperatura experimentat per la dissolució expandida quan és despressuritzada, ΔT , i el qual provoca un gran, i alhora pronunciat i homogeni increment en la sobresaturació que porta a la precipitació de partícules cristal·lines de mida micro-, sub-micro- o nano-mètrica. No obstant, en el procés DELOS-SUSP cal destacar el paper de la dissolució aquosa sobre la qual es realitza la despressurització de la dissolució expandida amb CO_2 . Així, la dissolució aquosa de tensioactiu té una doble funció en el procés. En primer lloc realitza un paper d'estabilització de les partícules com a entitats aïllades i desagregades, mitjançant l'acció de l'agent dispersant (tensioactiu). Per altra banda, i tenint en compte que és condició necessària per a poder realitzar el procés que el solut a cristal·litzar sigui insoluble en aigua, la dissolució aquosa realitza un segon paper també molt important. Concretament, l'aigua actua com a agent interruptor del procés de cristal·lització i per tant pot comportar-se com a inhibidor del creixement de les partícules. L'aigua en el procés DELOS-SUSP converteix en irreversible el procés DELOS[®], el qual podria considerar-se com a reversible en el cas que les partícules formades en la despressurització que porta a T_F , es deixessin en contacte amb la dissolució nutritiva que les ha produït, mentre aquesta va recuperant la temperatura inicial T_w . En aquest cas es donaria un procés de redissolució. En el cas del procés DELOS-SUSP no només s'impossibilita aquesta redissolució sinó que la precipitació es veu aturada en els seus estadis més inicials en els quals el creixement cristal·lí s'ha donat de manera poc acusada. En conclusió, la mida de partícula de les partícules dispersades en el medi aquós pot ser fins i tot

inferior a la mida de partícula obtinguda mitjançant experiment DELOS[®] en el qual les partícules es recullen per filtració.

La Figura 43 mostra la configuració experimental que es va emprar per a realitzar els primers experiments DELOS-SUSP. Aquesta configuració és una adaptació de la configuració corresponent al mètode DELOS[®] (Figura 13, Apartat 1.1.2.1), en la qual s'ha eliminat el filtre que recull les partícules DELOS[®] i s'ha incorporat a la sortida de la vàlvula de despressurització un tub d'acer inoxidable que condueix la dissolució despressuritzada fins a l'interior d'un col·lector que conté la dissolució aquosa de tensioactiu. Aquest tub s'introdueix dins del col·lector i es submergeix en la dissolució aquosa per tal de realitzar, a més de la conducció, un efecte d'homogeneització del sistema dispers format, mitjançant l'acció de bombolleig del CO₂ que s'evapora en la despressurització. La resta d'elements d'aquesta configuració coincideixen amb aquells ja descrits en la configuració DELOS[®].

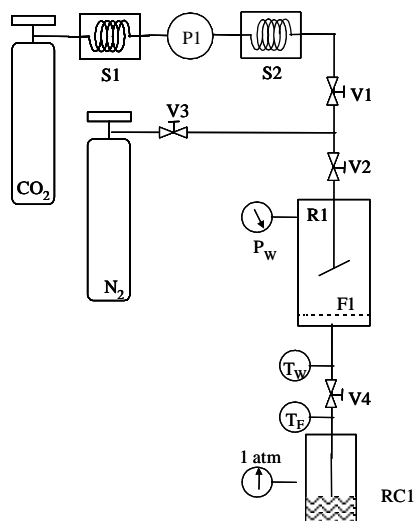


Figura 43. Esquema de l'equipament emprat en els experiments DELOS-SUSP. P: bomba; S: intercanviador de calor; V: vàlvula; F: filtre; R: reactor d'alta pressió; RC: col·lector que conté la dissolució aquosa de tensioactiu.

2.2.2.2 Preparació de nanosuspensions aquoses de colesterol mitjançant el mètode DELOS-SUSP

Es van realitzar diversos experiments de preparació de nanosuspensions de colesterol en aigua emprant el mètode DELOS-SUSP amb el sistema "colesterol/acetona/CO₂". En aquests experiments es va utilitzar la configuració i procediments d'operació descrits en l'anterior apartat. En la seva realització es van emprar els paràmetres d'operació que fan que la sobresaturació de la dissolució expandida, β_w , sigui igual a 1, en relació a la corba de solubilitat del colesterol en mescles "acetona/CO₂" a 10 MPa i 308 K (veure Figura 16,

Apartat 1.1.3). Per tant es va variar β_1 i X_w per assolir aquest propòsit. Tots els paràmetres operacionals d'aquests experiments es troben resumits en la Taula 9.

Taula 9. Paràmetres operacionals utilitzats en els experiments de preparació de sistemes dispersos

Experiment	P_w (MPa)	T_w (K)	β_1/β_w	X_w	ΔT (°C)
COLNS1	10	308	0.8/1.0	0.6	-60
COLNS2	10	308	0.9/1.0	0.52	-55
COLNS3	10	308	1.0/1.0	0.45	-45

En els tres experiments es va despressuritzar la dissolució expandida de colesterol sobre 1500 mL de dissolució aquosa amb un 1% en volum de TWEEN[®] 80. Només en el cas de l'experiment COLNS1 es va obtenir una suspensió estable i sense floculació significativa del sòlid en suspensió al llarg dels dies. En canvi en el cas dels experiments COLNS2 i COLNS3 es va observar que les partícules de colesterol en suspensió acabaven floculant i sedimentant al cap d'unes poques hores de la preparació del sistema dispers. Aquest fet indica la importància de la relació entre la quantitat de mescla despressuritzada i la quantitat d'aigua que s'utilitza com a receptora d'aquesta. En la seqüència d'experiments COLNS1-COLNS2-COLNS3 la quantitat de colesterol que es va introduir en l'autoclau R1 augmentà correlativament, mentre que el volum de la dissolució aquosa amb un 1% de TWEEN[®] 80 que es va emprar va ser el mateix en tots els experiments. Així doncs, la relació colesterol/TWEEN[®] 80 va augmentar correlativament en aquests experiments, essent massa gran per a l'estabilització del colesterol en suspensió a partir de l'experiment COLNS2.

En la Figura 44 es mostren les corbes de distribució de mida de partícula del sistema dispers preparat mitjançant l'experiment COLNS1 de la Taula 9. La suspensió obtinguda en aquest experiment és estable segons el mètode descrit per Heusch,¹⁴ en el qual es considera que una suspensió és estable si no s'observa separació de fases quan es sotmet a centrifugació de 300 rpm durant 30 minuts. En aquesta Figura 44 s'ha representat la seqüència de mesures que s'han realitzat sobre la mostra. Concretament, s'ha realitzat una mesura directa de la suspensió preparada sense cap tractament previ, una segona mesura després d'ultrasonar-la durant 5 minuts i una tercera després de 10 min d'ultrasons.

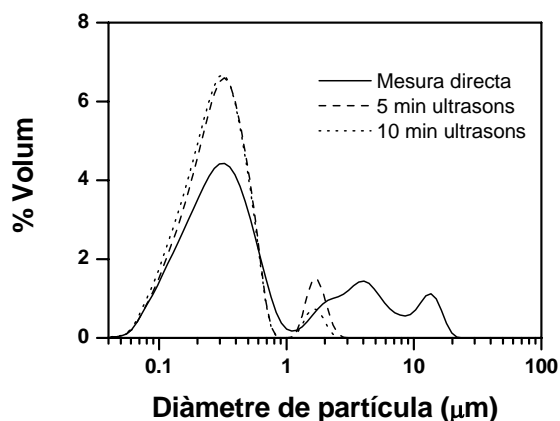


Figura 44. Distribució de mides de partícula de la nanosuspensió de l'experiment COLNS1 mesurada mitjançant la tècnica de dispersió de llum en funció del temps d'ultrasonicació.

Tal i com s'observa en aquestes mesures, la mesura directa de la suspensió mostra la presència d'una corba principal composta de partícules nanoscòpiques (<1000 nm), juntament amb altres corbes amb partícules de mida per sobre de la micra. Aquestes darreres corbes tendeixen a desaparèixer quan s'apliquen ultrasons a la mostra, cosa que fa pensar que corresponen a població d'aglomerats que tot i la presència de tensioactiu s'hagin pogut formar. A la vegada, aquestes corbes d'aglomerats tendeixen a augmentar lentament amb el temps, tal i com mostra la Figura 45, on s'han representat les mesures directes sobre la mostra realitzades als 30 dies i als 120 dies de la seva preparació. No es pot descartar que amb el pas del temps es produeixi el fenomen de "Ostwald ripening" ja que el possible increment de la solubilitat del compost quan les partícules tenen mides inferiors a la micra pot sobresaturar el sistema dispers i derivar en un creixement cristal·lí de les partícules que es troben per sobre d'aquesta mida.¹⁵

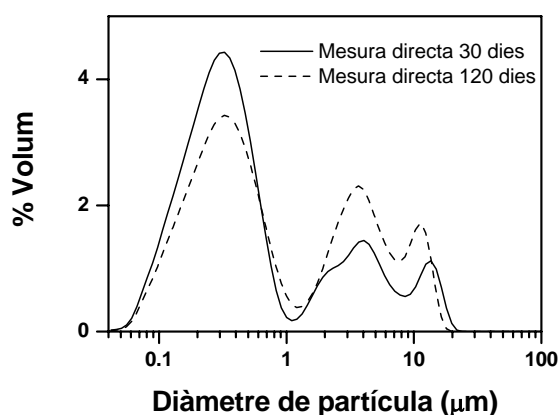


Figura 45. Distribucions de mides de partícula de la nanosuspensió de l'experiment COLNS1, mesurades mitjançant la tècnica de dispersió de llum, al cap de 30 dies i 120 dies de la seva preparació.

Per altra banda, en la Figura 46 es comparen les mesures de distribució de mida de l'experiment DELOS[®] COL6 (Taula 8) i de l'experiment DELOS-SUSP COLNS1 (Taula 9).

Cal recordar que ambdós experiments han estat realitzats amb els mateixos paràmetres d'operació, tot i que, mentre que en el primer experiment les partícules es recullen per filtració, en el segon experiment les partícules es recullen sobre aigua. En aquesta comparació s'observa que la banda principal situada per sota de la micra es desplaça cap a valors de mida inferiors en el cas de la realització del mètode DELOS-SUSP. Aquesta major reducció de la mida de partícula podria ser deguda a dues causes. Una d'elles es basaria en l'efecte d'interrupció de la cristallització que realitza l'aigua en el mètode DELOS-SUSP i que atura el creixement de les partícules en els seus estadis més inicials. Aquest efecte no és possible en el mètode DELOS[®] perquè les partícules es troben en contacte amb la dissolució nutrient durant tot el procés de filtració i per tant, poden experimentar un major creixement. L'altra causa vindria donada per la limitació que suposa la mida de porus utilitzat en la filtració de les partícules dels experiments DELOS[®] i que és de 0.2 μm . Les possibles partícules DELOS[®] que tinguin mides inferiors a 0.2 μm travessarien el filtre i probablement acabarien per ser redissoltes en les aigües mares de filtració, i per tant no formen part de la corba de distribució mostrada en la Figura 46.

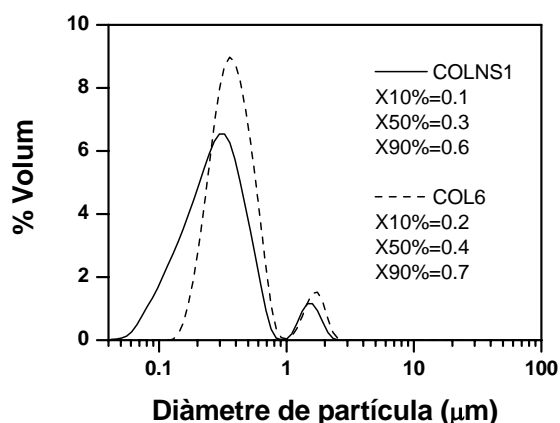


Figura 46. Distribucions de mides de partícula, mesurades mitjançant la tècnica de dispersió de llum, de la nanosuspensió obtinguda en l'experiment COLNS1 i del precipitat recollit en l'experiment COL6

En conclusió, els resultats obtinguts en l'experiment COLNS1 han permès veure que és possible preparar un sistema dispers de colesterol en aigua, que s'ajusta molt bé a les característiques de les nanosuspensions, ja que la mitjana de la distribució de mides de partícula és d'uns pocs centenars de nanòmetres i la quantitat de partícules que es troben per sobre de la micra és poc significatiu. No obstant, l'estabilitat de la nanosuspensió preparada hauria de ser optimitzada de manera que hi hagués un major control i reducció de l'aglomeració, la qual s'observa que es dona lentament però progressivament amb el temps. La major estabilització de les partícules també ajudaria a disminuir la possible ocurrència del fenomen de "Ostwald Ripening". L'addició d'altres agents dispersants que puguin

complementar o substituir el TWEEN[®] 80, a l'hora de dispersar i estabilitzar les nanopartícules formades, pot ser una via a seguir a fi d'optimitzar les característiques del procés DELOS-SUSP.

Actualment i com a continuació a aquests experiments preliminars, s'està portant a terme en el nostre grup de recerca una Tesi Doctoral en la qual, entre d'altres coses, s'està treballant en l'estudi de la influència de la naturalesa del tensioactiu sobre les característiques de les nanosuspensions que s'obtenen mitjançant aquest nou mètode, s'estan analitzant les conseqüències de la presència de tensioactiu tant en les dissolucions expandides amb CO₂ com en la dissolució aquosa estabilitzadora del sistema dispers i s'estan realitzant modificacions en la configuració experimental descrita en la Figura 43 a fi de millorar el grau d'homogeneïtzació entre la mescla despressuritzada i la dissolució aquosa de tensioactiu.

REFERÈNCIES

1. K. Kosswig en *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, **2003**, Volum 35, 293.
2. a) S. Mawson, M. Z. Yates, M. L. O'Neil, K. P. Johnston, *Langmuir*, **1997**, *13*, 1519; b) H. Steckel, J. Thies, B. W. Müller, *Int. J. Pharm.*, **1997**, *152*, 99.
3. The Merck Index, Twelfth Edition, (Ed.: S. Budavari), Merck & CO INC., Whitehouse Station, New Jersey, **1996**, p. 1308.
4. M. Cano, Tesis Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, en preparació.
5. H.-S. Shieh, L. G. Hoard, C. E. Nordman, *Acta Cryst. Sect. B*, **1981**, *37*, 1538; Simulació de PXRD realitzada mitjançant el programa Crystallographica, v. 1.22a, Oxford Cryosystems Ltd., **1995-97**.
6. a) M. Mosharraf, C. Nyström, *Int. J. Pharm.*, **1995**, *122*, 35; b) R. H. Müller, B. H. L. Böhm in *Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs*, chapter 9, (Eds.: R. H. Müller, B. H. L. Böhm), Medpharm Scientific Publ., Stuttgart, **1998**, p. 149.
7. a) P. Gaßman, M. List, A. Schweitzer, H. Sucker, *Eur. J. Biopharm.*, **1994**, *40*, 64; b) M. List, H. Sucher, **1991**, US patent N° 5389382.
8. G. G. Liversidge, K. C. Cundy, J. Bishop, D. Czekai, **1991**, US patent N° 5145684.
9. R. H. Muller, R. Becker, B. Kruss, K. Peters, **1998**, US patent N° 5858410.
10. M. D. Louey, M. Van Oort, A. J. Hickey, *Pharmaceutical Res.*, **2004**, *21*, 1200.
11. a) G. W. Pace, G. M. Vachon, K. A. Mishra, I. B. Henriksen, V. Krukoni, A. Godinas, **1999**, patent n° WO9965469; b) G. W. Pace, S. Mawson, I. B. Henriksen, K. P. Johnston, A. K. Awadesh, **1997**, patent n° WO9714407.
12. a) M. J. Meziani, Y. P. Sun, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8015; b) M. J. Meziani, P. Pathak, R. Hurezeanu, M. C. Thies, R. M. Enick, Y. P. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 704.
13. Sol·licitud de patent espanyola n° P200500172
14. R. Heusch en *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, **2003**, Volum 11, 665.
15. J. W. Mullin, *Crystallization*, Butterworth Heineman, Oxford, **2000**.

Capítol 3

Estudi d'interaccions intermoleculares en
dissolucions expandides amb CO₂

3 Estudi d'interaccions intermoleculars en dissolucions expandides amb CO₂

3.1 Introducció als fenòmens de solvatació en fluids comprimits

L'estudi de fenòmens de solvatació en fluids comprimits, principalment diòxid de carboni líquid o supercrític, és una àrea de recerca molt activa i que resulta imprescindible per tal de poder dissenyar estratègies efectives (p. ex. utilització de tensioactius, addició de dissolvents orgànics convencionals) per a augmentar la capacitat solvatadora d'aquest nou medi dissolvent, i impulsar la seva utilització en processos industrials com a alternativa ecoeficient als dissolvents orgànics convencionals o l'aigua.¹

És ben conegut que la propietat macroscòpica de la solubilitat està relacionada amb l'energia lliure de Gibbs corresponent al procés de dissolució, $\Delta G_{dó}$. Tal i com s'indica en la Figura 47, aquesta energia lliure de dissolució es pot formular com la suma de l'energia reticular, ΔG_{ret} , i l'energia lliure de solvatació, ΔG_{solv} . La primera d'elles correspon a l'energia d'interacció entre les molècules de solut que cal superar per a tenir el solut en estat gasós, i la segona és el canvi en energia lliure de Gibbs quan una molècula és transferida des del buit o estat gasós fins a l'interior del dissolvent.

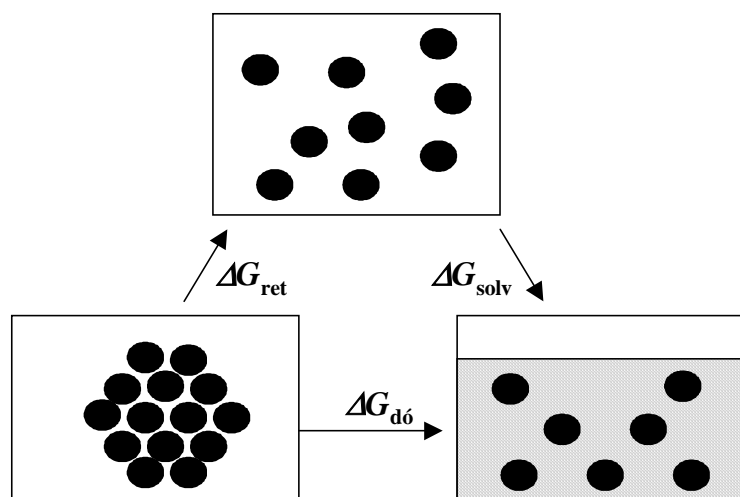


Figura 47. Esquema de les etapes del procés de solubilització

L'energia reticular depèn únicament de la naturalesa del solut mentre que l'energia de solvatació depèn de l'energia de les interaccions solut-dissolvent i dissolvent-dissolvent. En el

procés de dissolució d'un solut determinat el valor de ΔG_{ret} és el mateix independentment de la naturalesa del dissolvent emprat. En base a això, d'aquí en endavant, únicament es farà referència, en termes d'energia lliure, a l'energia de solvatació ΔG_{solv} , ja que aquesta descriu l'habilitat d'un determinat dissolvent per a solvatar un solut i inclou el conjunt d'interaccions a tenir en compte per a estudiar fenòmens de solvatació tant en fluids comprimits com en fluids d'altra naturalesa. Com en qualsevol energia lliure de Gibbs, es compleix que $\Delta G_{\text{solv}} = \Delta H_{\text{solv}} - T \cdot \Delta S_{\text{solv}}$. L'energia ΔG_{solv} pot ser considerada com la superposició dels següents quatre components principals:²

- a) l'energia requerida per a generar una cavitat en l'estructura del dissolvent on s'hi ubicarà el solut, altrament dita cohesivitat del medi;
- b) l'energia d'orientació corresponent al fenomen d'orientació parcial de molècules de dissolvent dipolars i que és causada per la presència de la molècula solvatada;
- c) l'energia d'interacció isotròpica causada per interaccions solut-dissolvent no específiques i
- d) l'energia d'interacció anisotròpica causada per la formació d'interaccions solut-dissolvent específiques.

Es considera que els dos primers components tenen principalment naturalesa entròpica mentre que els dos darrers tenen essencialment naturalesa entàlpica.

Per tal d'avaluar la magnitud de cada un d'aquests components energètics en un procés de solvatació en el qual el dissolvent emprat és CO_2 , cal tenir en compte les característiques moleculars d'aquest dissolvent. El diòxid de carboni és una molècula petita, lineal i simètrica que a causa de la seva baixa polaritzabilitat es comporta com un dissolvent pobre per a soluts polars o altament polaritzables. La seva única però feble possibilitat d'interacció la proporciona el seu elevat moment quadrupolar i els seus centres àcid (àtom de C) i base (àtom de O) de Lewis. Així, la dissolució de petites quantitats de compostos polars, amfífils, organometàl·lics i de pesos moleculars mitjos o elevats, requereix treballar a pressions elevades degut a la poca capacitat del CO_2 per a interaccionar amb aquests soluts, i realitzar l'aport energètic necessari al procés de solvatació (components c i d). No obstant, cal destacar que aquestes mateixes característiques moleculars fan que el diòxid de carboni es comporti com un dissolvent poc cohesiu ja que les interaccions moleculars dissolvent-dissolvent són també poc intenses. Per tant, el procés de creació d'una cavitat en el dissolvent per a ubicar-hi la molècula de solut no és un procés energèticament massa costós (component a).³ La baixa cohesivitat del CO_2 facilita la dissolució de molècules apolars, amb interaccions solut-solut poc intenses en un procés de dissolució essencialment governat per factors entròpics. Ara bé,

en el cas de molècules polars aquesta contribució entròpica és, en bona part dels casos, insuficient per aconseguir la seva dissolució.

En els darrers anys i amb l'objectiu d'augmentar la solubilitat de determinats compostos en CO₂, s'han dissenyat i sintetitzat diferents estructures químiques amb una part CO₂-fíllica i una altra part CO₂-fòbica capaç d'interaccionar amb el compost a solubilitzar, i que en conseqüència actuen com a tensioactius en aquest nou medi dissolvent. La primera família de tensioactius per a CO₂ que foren dissenyats són els anomenats fluoropolímers, com és ara el poli(perfluoroeter), els quals presenten grups CO₂-fíllics rics en àtoms de fluor.⁴ El principal inconvenient dels fluorocarbons és el seu elevat cost. Aquest fet ha catalitzat la recerca de noves famílies de molècules de tensioactius en CO₂, que ha portat, com a cas més reeixit, al disseny de copolímers de poli(eter-carbonat), els quals es poden sintetitzar, per exemple, mitjançant la polimerització d'òxid de propilè i CO₂.⁵ En aquests copolímers, la seva elevada solubilitat en CO₂ és deguda als aports complementaris que realitzen els grups polièter i policarbonat dins del balanç entròpic-entàlpic que porta a la seva dissolució. En concret l'òxid de propilè ha estat escollit com a monòmer per a donar flexibilitat, volum lliure i així afavorir l'entropia de barreja. Aquest monòmer també presenta una baixa cohesivitat que comporta interaccions solut-solut febles. El CO₂ polimeritzat en forma de policarbonat aporta grups carbonil al copolímer capaços d'interaccionar específicament amb el CO₂ dissolvent mitjançant una interacció àcid-base de Lewis, àmpliament descrita per aquest tipus de grups funcionals.⁶ En aquesta família de polímers, la bona combinació del nombre de grups polièter i grups policarbonat permet aconseguir maximitzar la seva contribució tant en termes d'entropia com d'entalpia al procés de dissolució.

L'altre via per CO₂-filitzar compostos insolubles en CO₂ és l'addició de petites quantitats (<5%) de dissolvents polars (modificadors) en el fluid supercrític.⁷ En la literatura, els augments en la solubilitat que s'obtenen en aquests sistemes CO₂+modificadors han estat justificats majoritàriament a través d'augments en la densitat i la composició local de molècules de dissolvent orgànic al voltant del solut en relació a la densitat i composició macroscòpiques de la mescla de dissolvents, produint-se així una millor solvatació de les molècules de solut.⁸ Val a dir que, l'augment en la densitat de molècules de dissolvent en la regió cibotàctica del solut (regió al voltant del solut on l'ordre estructural de les molècules de dissolvent es troba influenciat pel solut)^{2,9} ja havia estat observat en fluids supercrítics sense presència de co-solvent.¹⁰ En aquest cas, les inhomogeneïtats microscòpiques de la densitat són resultat de la contribució de dos factors: l'alta compressibilitat del fluid en la regió propera al punt crític que genera fortes fluctuacions de densitat a nivell microscòpic,¹¹ i la

intensitat de les interaccions solut-dissolvent i dissolvent-dissolvent. Aquestes interaccions no acostumen a ser massa importants quan el dissolvent és CO₂. Quan s'incorporen molècules de modificador al fluid supercrític, la seva major capacitat d'establir interaccions solut-dissolvent provoca que aquestes inhomogeneïtats es donin amb major intensitat.

El fenomen d'enriquiment de l'esfera de solvatació (regió cibotàctica)² del solut amb molècules de dissolvent o co-solvent rep la denominació, en terminologia anglesa, de "solvent clustering" o "molecular charisma".

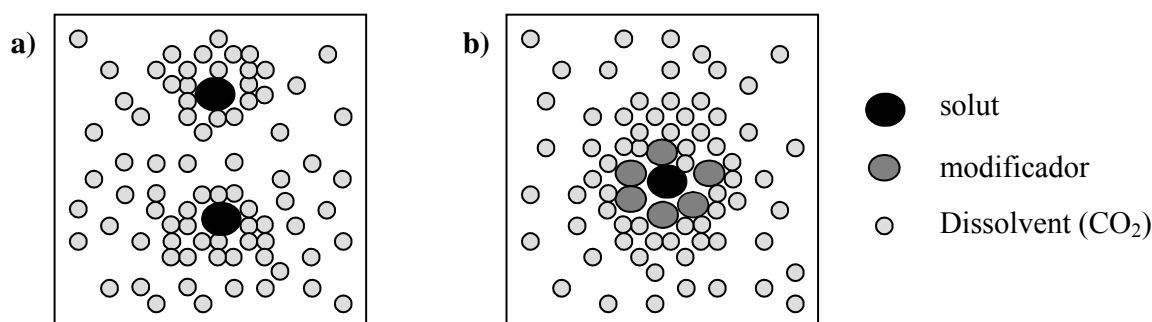


Figura 48. Representació del fenomen de "solvent clustering" en dissolucions supercrítiques sense (a) i amb presència de co-solvent (b)

La Figura 48 mostra esquemàticament el fenomen de "solvent clustering" quan es dona sense modificador (a) o en presència d'aquest (b). En fluids comprimits aquest fenomen ha estat bàsicament estudiat per mitjà de mesures espectroscòpiques amb soluts fluorescents o amb absorcions destacables en l'UV-vis, i amb el corresponent anàlisi dels desplaçaments de banda observats.¹² Aquests estudis han permès, com a resultat més significatiu, determinar les densitats o composicions locals al voltant del solut. Per altra banda, la gran importància de les interaccions específiques i no-específiques en el govern dels fenòmens de "solvent clustering", ha motivat la utilització de l'espectroscopia vibracional en el seu estudi degut a la major sensibilitat d'aquesta tècnica per a caracteritzar la naturalesa i intensitat de les interaccions en dissolució.¹³ Tant la intensitat com la freqüència associades a qualsevol mode vibracional depenen del potencial de força mitja existent entre les molècules de solut i dissolvent. Diversos autors han emprat l'espectroscopia d'IR amb Transformada de Fourier per a estudiar interaccions solut-modificador i solut-dissolvent, com per exemple enllaços d'hidrogen i interaccions àcid-base de Lewis. Els seus treballs han estat centrats en l'estudi de l'evolució de la forma i la posició del màxim de les bandes vibracionals de solut en dissolucions diluïdes sotmeses a pressió variable.¹⁴

De forma resumida, les conclusions extretes d'aquest conjunt de treballs espectroscòpics en relació als fenòmens d'augment de densitat i composició de molècules de modificador al voltant del solut, juntament amb aquelles extretes d'altres treballs de naturalesa computacional,¹⁵ indiquen que la intensitat de les interaccions solut-modificador té un paper predominant a l'hora de justificar l'ocurrència d'aquests fenòmens, sobretot en el cas de soluts de caràcter polar.¹⁶ Per tant, tot i que les fluctuacions en la densitat tinguin certa incidència, el "solvent clustering" està bàsicament induït per les contribucions entàlpiques d'aquestes interaccions al procés de solvatació. No obstant, en alguns treballs que no es basen en mesures espectroscòpiques, es discuteix aquesta prevalència de l'entalpia enfront l'entropia alhora d'explicar els augments de solubilitat en aquest nou mitjà. En aquest sentit, un treball de Han i col. esmenta que la creació de "clusters" de solut envoltats de modificador fa que les molècules de dissolvent (CO₂) que estan prèviament al voltant del solut i el modificador passin a formar part de la regió no cibotàctica del solut, la qual cosa provoca un augment important en l'entropia.¹⁷ Segons aquest treball la contribució d'aquest factor entròpic és més important que la contribució entàlpica de les interaccions específiques i no específiques solut-modificador. No obstant, és bastant discutible que la creació d'una cavitat en una mescla modificador/CO₂ per a ubicar-hi el solut sigui entròpicament més desfavorable que en un medi de dissolvent (CO₂) pur, ja que en el primer el medi dissolvent és més estructurat degut al fenomen de "clustering" sobre el modificador i a més a més, les interaccions modificador-dissolvent que cal trencar per a crear la cavitat acostumen a ser més fortes que les interaccions dissolvent-dissolvent (CO₂-CO₂). En conclusió, la presència d'interaccions fortes solut-modificador sembla ser inevitable per a superar l'efecte desfavorable i no gens menyspreable, de creació de la cavitat. Això vol dir que si, tal i com s'observa en la Figura 49, l'energia lliure de solvatació en un medi modificador/dissolvent, $\Delta G_{\text{solv}}(2)$, és igual a la suma de l'energia lliure de solvatació en el dissolvent pur, $\Delta G_{\text{solv}}(1)$, més l'energia lliure associada a l'addició del modificador, ΔG_{mod} , aquesta darrera ha de tenir forçosament signe negatiu per tal que $\Delta G_{\text{solv}}(2) < \Delta G_{\text{solv}}(1)$. El signe negatiu d'aquest terme s'explica per l'aparició de interaccions solut-co-solvent, amb la qual cosa es confirma la naturalesa entàlpica d'aquesta contribució energètica.

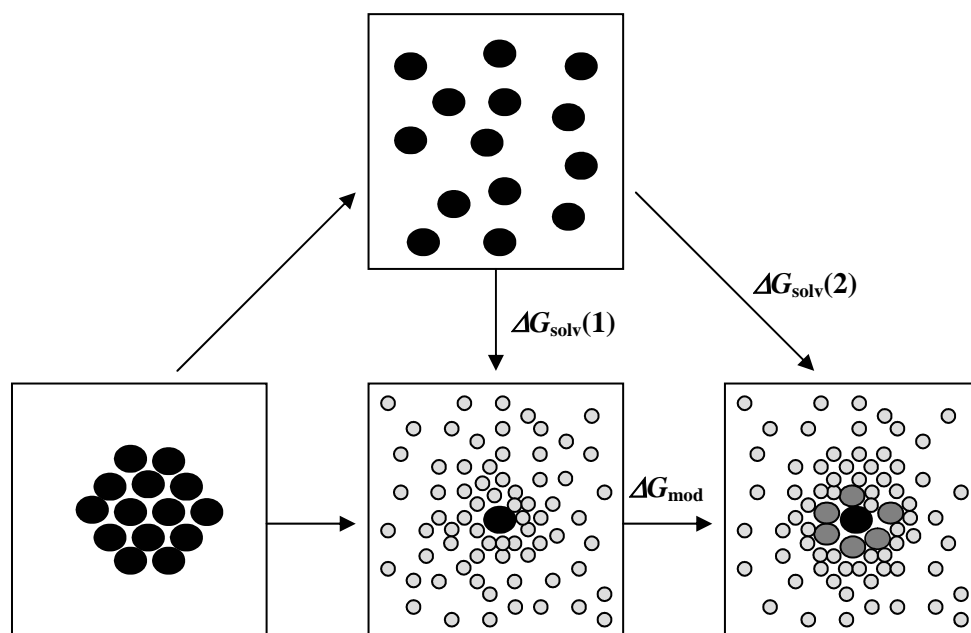


Figura 49. Diagrama del procés de solubilització d'una solut en una mescla co-solvent/dissolvent.

En la present Tesi Doctoral s'han emprat dissolvents expandits amb CO_2 com a medi dissolvent per a dur a terme processos de cristallització. Tal i com s'ha vist en apartats anteriors (1.1.3), la solubilitat d'alguns compostos en aquestes barreges binàries a alta pressió pot augmentar en més d'un ordre de magnitud en relació a la seva solubilitat en CO_2 pur, i en alguns casos també pot augmentar en relació a la solubilitat en el dissolvent pur (veure Figura 16). Són diversos els treballs que han analitzat les característiques de dissolvents expandits amb CO_2 per mitjà de la mesura de propietats macroscòpiques (equilibris de fases, paràmetres termodinàmics.).¹⁸ En canvi són escassos els treballs centrats en l'estudi a escala molecular dels fenòmens de solvatació que s'hi donen.¹⁹ L'anàlisi a nivell microscòpic d'aquests fenòmens podria explicar, per exemple, la variació de la solubilitat d'un compost determinat inicialment dissolt en un dissolvent líquid, durant l'expansió volumètrica de la dissolució per l'addició de CO_2 . Tal i com s'ha introduït en els capítols anteriors, aquesta expansió volumètrica pot conduir a la precipitació del solut dissolt en el dissolvent convencional per efecte anti-solvent del CO_2 (precipitació GAS) o pot, de manera contraposada, mantenir el solut en dissolució i generar una dissolució expandida amb CO_2 , on aquest fluid comprimit actua de co-solvent, i sobre la qual es puguin portar a terme precipitacions DELOS o reaccions en fase homogènia.²⁰

L'estudi a escala molecular dels fenòmens de solvatació en dissolucions expandides amb CO_2 ha de ser complementari amb els estudis ja realitzats per altres autors sobre les barreges supercrítiques dissolvent(CO_2)/modificador(etanol, acetona...). De fet, un procés d'expansió

il·limitat d'un dissolvent polar amb un FC (p. ex. CO₂) condueix fins a la formació d'una dissolució supercrítica modificador-FC. No obstant, la major part de l'interval de composicions que contenen les dissolucions expandides amb CO₂ comporta regions en estat líquid i per tant amb densitats més elevades. Existeixen algunes diferències a nivell microscòpic entre les dissolucions supercrítiques i les dissolucions expandides amb CO₂ que poden influenciar els fenòmens de solvatació al voltant d'un solut determinat. Com s'ha dit anteriorment, en dissolucions supercrítiques s'observen inhomogeneïtats microscòpiques en la densitat de molècules de dissolvent al voltant del solut que són degudes, en part, a l'elevada compressibilitat del medi en les condicions de pressió i temperatura properes als valors crítics, i també a la intensitat de les interaccions solut-dissolvent. En les dissolucions expandides amb CO₂ és també bastant probable que es doni l'enriquiment de l'entorn del solut amb molècules de dissolvent convencional i/o CO₂, però en aquest cas, la contribució de la compressibilitat i de les fluctuacions en la densitat macroscòpica del medi és poc important al costat de la contribució de les interaccions solut-dissolvent ja que el medi no és compressible. Una altra diferència a tenir en compte és que la major presència de molècules de dissolvent orgànic convencional en les dissolucions expandides amb CO₂, a més de donar més capacitat d'interacció amb el solut, fa que les interaccions dissolvent-dissolvent siguin més importants, i que per tant la cohesivitat del medi sigui bastant superior a la cohesivitat en dissolucions supercrítiques en CO₂ pur, o en CO₂ i una petita quantitat de modificador. Per aquests motius, és d'esperar que les interaccions solut-dissolvent en dissolucions expandides amb CO₂ tinguin un paper més important en el control dels processos de solvatació que en CO₂ pur, ja que l'aport energètic d'aquestes ha de permetre superar l'energia de les interaccions dissolvent-dissolvent. De totes maneres, també cal tenir en compte que els dissolvents expandits amb CO₂ són menys cohesius que els dissolvents orgànics purs, de manera més o menys acusada, en funció del grau d'expansió que s'arribi a realitzar.

Així doncs, la importància que sembla, a priori, que han de tenir les interaccions específiques i no-específiques en la solvatació de soluts en dissolvents expandits en CO₂, ha induït a que en el present treball s'hagi escollit l'espectroscopia vibracional com a eina per a estudiar la capacitat solvadora d'aquest tipus de medis, degut a la seva ja comentada elevada sensibilitat a l'hora d'evidenciar aquest tipus d'interaccions. En concret, tal i com es descriu en els apartats següents, en la present Tesi Doctoral s'han dut a terme mesures relatives a modes vibracionals actius en l'infraroig dels components d'alguns dels sistemes "solut/dissolvent convencional/CO₂" descrits en el Capítol 1, amb l'objectiu d'obtenir una descripció el més completa possible de la regió cibotàctica de soluts en aquests sistemes.

Aquests estudis tenen també com a darrer objectiu caracteritzar l'evolució d'aquesta regió, i de les interaccions solut-dissolvent i dissolvent-dissolvent que s'hi donen, quan es produeixen variacions en la composició del medi dissolvent, per tal d'entendre, a nivell molecular, el comportament de solubilitat del solut en els diferents sistemes ternaris analitzats.

3.2 Estudi a nivell molecular dels fenòmens de solvatació del paracetamol en acetona i etanol expandits amb CO₂

3.2.1 Comportament de solubilitat del paracetamol en acetona i etanol expandits amb CO₂

En el present apartat es descriu el comportament de la solubilitat de l'analgèsic paracetamol en dissolvents expandits amb CO₂.²¹ En la Figura 50 es mostra la variació de la solubilitat d'aquest compost en etanol expandit amb CO₂ i en acetona expandida amb CO₂, a pressió de 10 MPa i temperatura de 315 K, amb la variació de la fracció molar CO₂, X_{CO_2} , del dissolvent expandit. La diferència entre les dues corbes de solubilitat representades indica que la naturalesa del dissolvent expandit amb CO₂ té una influència molt important en la solubilitat del paracetamol. L'augment en X_{CO_2} produeix un descens en la solubilitat del paracetamol més pronunciat quan el dissolvent expandit en CO₂ és acetona que quan aquest és etanol. Per tant, en el sistema “paracetamol/acetona/CO₂”, el CO₂ es comporta com a antisolvent des de valors més baixos de concentració de CO₂ que en el sistema “paracetamol/etanol/CO₂”, en el qual la corba de solubilitat segueix un comportament de dilució ideal fins a $X_{CO_2}=0.2$, indicant un efecte de co-solvent del CO₂. En aquest darrer sistema, el caràcter d'anti-solvent del CO₂ a valors elevats de X_{CO_2} es manifesta de forma més suau que en el sistema amb acetona.

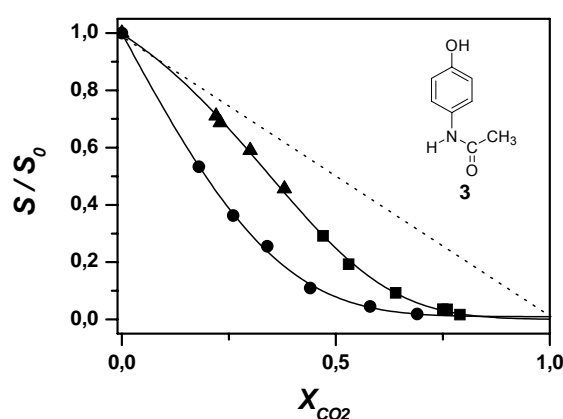


Figura 50. Solubilitat relativa del paracetamol (S/S_0) a 315 K i 10 MPa (S_0 =solubilitat en el dissolvent pur) en etanol i acetona expandits amb CO₂. Dades bibliogràfiques (■, “etanol/CO₂”), (●, “acetona/CO₂”),²² mesurades amb el mètode de “vanishing point”, dades d’aquest treball (▲, “etanol/CO₂”), mesurades amb mètode estàtic gravimètric. Variació lineal (dilució ideal) de la solubilitat amb la fracció molar (---). Els valors absoluts de solubilitat es troben en l’Annex1-Part Experimental

Per tal d'entendre a nivell microscòpic el diferent comportament de solubilitat del paracetamol en acetona i etanol expandits amb CO₂, es va decidir determinar la naturalesa i la intensitat de les interaccions intermoleculars entre les molècules de solut i de dissolvent. Aquestes interaccions intermoleculars serien les responsables del diferent poder de l'acetona expandida amb CO₂ respecte de l'etanol expandit amb CO₂ a l'hora de solvatar el paracetamol. Per a acomplir aquest propòsit, i tal i com es descriu en els apartats que segueixen, es varen emprar l'espectroscopia vibracional d'IR, l'anàlisi per Linear Solvation Energy Relationship (LSER) i càlculs teòrics ab initio.

3.2.2 Estudi dels sistemes “paracetamol/acetona/CO₂” i “paracetamol/etanol/CO₂” mitjançant espectroscopia d'IR

3.2.2.1 Equipament i metodologia emprats

A continuació es mostren les mesures d'espectroscopia d'absorció d'IR realitzades sobre els sistemes “paracetamol/acetona/CO₂” i “paracetamol/etanol/CO₂” i que varen ser dutes a terme durant dues estades al *Laboratoire de Physico-Chimie Moléculaire*, centre mixt de l'Université de Bordeaux I i el Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). L'equipament experimental que es va preparar per a enregistrar els espectres d'absorció d'IR de mescles a alta pressió, es troba esquematitzat en la Figura 51. Aquesta configuració té com a principal característica que dins de la cel·la de mesures òptiques es pot modificar el contingut en CO₂ de la dissolució expandida, tot mantenint constants la pressió i la temperatura. Els seus components podrien agrupar-se en tres seccions:

1. La línia d'alimentació del CO₂, la qual està composta d'una ampolla de CO₂ que es troba connectada a una bomba manual (PU1) que permet pressuritzar el CO₂ fins a la pressió d'alimentació desitjada.
2. Una unitat de volum variable composta d'un recipient amb agitació (R), una cel·la de mesures òptiques (C) i un separador de fluids (S). El recipient R està fet d'acer inoxidable i conté un agitador magnètic. Està connectat a la cel·la de mesura C construïda amb un aliatge de ferro i níquel (48/52). El principi d'aquesta cel·la fou proposat originalment per M. Fishman.²³ Les finestres utilitzades són de ZnSe o bé silica. L'estanquitat de la cel·la s'assegura per mitjà de dues juntes tòriques de Kalrez. S'han utilitzat espaiadors de coure d'espessor coneguda per tal de fixar el camí òptic. La Figura 52 mostra una imatge d'aquesta cel·la. El separador de fluids S és d'acer

inoxidable, té secció circular i conté un volum interior cilíndric de 25 mL dividit en dues parts per un pistó metàl·lic. L'estanquitat del pistó i les parets internes del separador s'asseguren amb juntes de Viton, la qual cosa fa possible la separació completa entre els volums per sobre i per sota del pistó. El volum inferior juntament amb els volums de la cel·la i el recipient agitad donen el volum total de la unitat del volum variable, V_T . Per a controlar la temperatura del sistema, tota la unitat de volum variable es troba recoberta per una resistència connectada a un controlador de temperatura PID. La regulació de la temperatura es realitza mitjançant un termoparell també connectat al PID i que es troba en contacte amb la cel·la i la resistència elèctrica. Per tal de mesurar la temperatura del fluid intern es va col·locar un segon termoparell proper a les finestres de la cel·la que proporcionava el valor d'aquesta temperatura amb una precisió de $\pm 2^\circ\text{C}$.

3. La línia d'alimentació del fluid de contrapressió que es troba connectada a la part superior del separador de fluids. Aquesta línia conté una bomba manual (PU2) per pressuritzar el fluid de contrapressió (etanol) i així poder controlar el volum de les dues parts del separador de fluids.

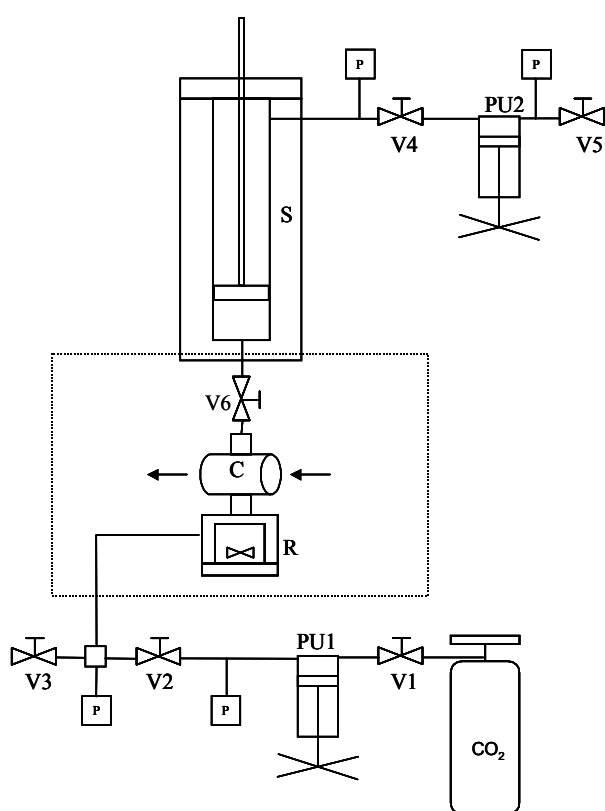


Figura 51. Configuració de l'equipament emprat per les mesures d'espectroscòpia d'IR a alta pressió (C: cel·la de mesura, S: separador de fluids, R: recipient agitad, PU: bomba manual, V: vàlvula, P: transductor de pressió)



Figura 52. Imatge de la cel·la C d'infraroig utilitzada.

Aquesta configuració es trobava acoblada a un espectròmetre d'IR. Totes les mesures varen ser realitzades en un interferòmetre equipat amb una font Global, un separador del làser de KBr i un detector DTGS. Els espectres d'un sol feix en la zona espectral de 400 a 6000 cm^{-1} i resolució de 2 cm^{-1} van ser obtinguts per Transformada de Fourier de 50 interferogrames acumulats.

El procediment d'operació que es va establir per a realitzar les mesures d'IR sobre les dissolucions expandides amb CO_2 és el que es detalla a continuació:

1. Abans de la càrrega de la unitat de volum variable, el sistema s'evacua connectant una bomba de buit a la vàlvula de purga V3.
2. Un volum conegut, V_1 , de dissolvent orgànic pur o bé dissolució de paracetamol en acetona o etanol és introduït a la cel·la per mitjà d'un xeringa amb precisió de $\pm 0.2\text{ mL}$. Es selecciona la temperatura de treball, T_W , mitjançant el controlador de temperatura i a continuació, es pressuritza el dissolvent o dissolució inicial fins a la pressió de treball, P_W , mitjançant el moviment de baixada del pistó.
3. A continuació, es connecta l'agitació i s'inicia l'addició lenta de CO_2 fins a assolir la fracció molar de treball desitjada, X_{CO_2} . Durant aquesta addició la pressió de treball, P_W , es manté constant degut a l'increment en V_T .
4. Després de l'enregistrament d'un espectre d'IR a un valor de X_{CO_2} determinat, es pot afegir més CO_2 i així mesurar un nou espectre a la mateixa P_W i T_W , però a diferent valor de X_{CO_2} .

En el cas de les mesures realitzades amb etanol expandit amb CO_2 , tot i la completa miscibilitat dels dos dissolvents a les condicions de treball emprades, la seva lenta cinètica de dissolució requeria llargs temps per assolir l'equilibri, degut a que l'agitació no era prou eficaç com per assegurar una ràpida homogeneïtzació de la mescla. Aquest fet va provocar que en el cas del sistema "paracetamol/etanol/ CO_2 " no fos possible utilitzar tota la configuració representada en la Figura 51 sinó que es va procedir a tancar la vàlvula V6 del

sistema i utilitzar una configuració de volum fix, V_T , enlloc de variable. En aquest cas, el CO_2 es va addicionar lentament sobre un volum V_1 inferior a V_T fins a arribar a P_W . Amb aquest procediment, fou necessari carregar diferents quantitats de V_1 dins de la cel·la per tal de poder realitzar mesures amb diferent valor de X_W . Contràriament, el sistema “paracetamol/acetona/ CO_2 ” va permetre utilitzar la configuració completa de la Figura 51 i per tant, un sol experiment amb variació progressiva de V_T va fer possible enregistrar els espectres d'aquest sistema dins de l'interval complet de composicions del medi dissolvent. La completa miscibilitat de l'acetona i CO_2 a les condicions de treball i la seva millor cinètica de dissolució que la mescla “etanol/ CO_2 ”, no van fer necessari treballar amb un sistema d'homogeneïtzació més eficient.

La mesura de tots els espectres fou realitzada amb una pressió de treball de 10 MPa i una temperatura de treball de 315 K. Aquests valors es corresponen amb els valors de P_W i T_W de les corbes de solubilitat de la Figura 50. En totes les mesures realitzades sobre els sistemes “paracetamol/acetona/ CO_2 ” i “paracetamol/etanol/ CO_2 ” es varen enregistrar espectres consecutius fins a observar que no hi havia evolució en la mesura, i que per tant s'havia assolit l'equilibri. El camí òptic de la cel·la fou fixat a 90 μm per a tots els enregistraments. Aquest camí òptic permetia una bona resolució de les bandes dels modes vibracionals del solut paracetamol. Per a aïllar les bandes de solut de l'espectre d'absorció de la mescla dissolvent, es va realitzar la subtracció dels espectres de les mescles binàries “dissolvent orgànic/ CO_2 ” dels espectres de les mescles ternàries “paracetamol/dissolvent orgànic/ CO_2 ” amb el mateix contingut en CO_2 . En el cas de les dissolucions d'acetona expandida amb CO_2 , la banda de tensió de carbonil del paracetamol està parcialment solapada per la banda de tensió de carbonil de l'acetona. Tot i això, la primera fou resolta correctament després de la subtracció. Per altra banda, per a poder observar, el millor possible, l'espectre d'IR del paracetamol en etanol expandit amb CO_2 en les regions espectrals que contenen els modes de tensió dels grups OH i NH, es va utilitzar etanol deuterat ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OD}$). En quant a la concentració de les dissolucions analitzades, en ambdós sistemes es va partir de dissolucions inicials de paracetamol en acetona i en etanol amb una sobresaturació inicial de $\beta_1=0.25$. A efectes de comprovació, es varen enregistrar els espectres de dissolucions de paracetamol en ambdós dissolvents expandits amb valors de β_1 des de 0.25 fins a 1 i amb composició de la mescla dissolvent constant. No es varen observar diferències significatives entre els espectres amb diferent β_1 la qual cosa permet afirmar que la influència de les interaccions solut-solut té poca rellevància en aquestes condicions.

3.2.2.2 Influència de la concentració de CO₂ en els espectres d'IR de paracetamol en acetona i etanol expandits amb CO₂

En la Figura 53 es visualitza la composició de les mescles de les quals s'ha mesurat l'espectre d'IR, en relació a les corbes de solubilitat del paracetamol en acetona i etanol expandits amb CO₂ a 10 MPa i 315 K. Com es pot comprovar, les composicions d'algunes d'aquestes mescles es troben per sota de la corba, i per tant corresponen a una sola fase líquida, mentre que d'altres es troben per sobre d'ella i per tant, comporten la possibilitat de precipitació GAS per efecte anti-solvent del CO₂. L'evolució de la intensitat dels espectres corresponents permet localitzar aproximadament, i a través de les mesures espectroscòpiques, el valor de la fracció molar límit, X_L , a partir de la qual es dóna la precipitació GAS (veure Figura 53). La coherència d'aquest valor amb el X_L esperat segons una línia de treball amb $\beta_1=0.25$, ha permès validar les mesures espectroscòpiques.

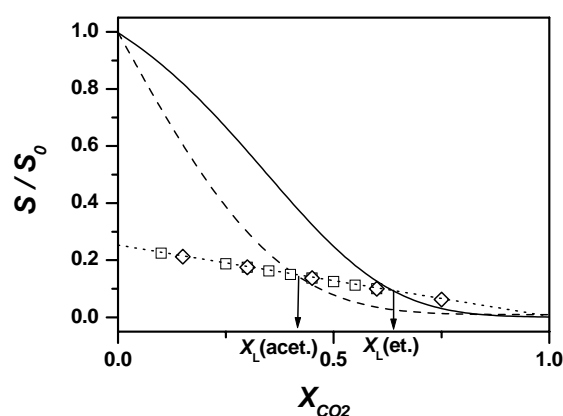


Figura 53. Localització de les composicions de les dissolucions expandides de les quals s'han mesurat els espectres d'IR: paracetamol en etanol expandit en CO₂ (◇), i paracetamol en acetona expandida en CO₂ (□). Corba de solubilitat relativa del paracetamol en etanol expandit amb CO₂ (—). Corba de solubilitat relativa del paracetamol en acetona expandida amb CO₂ (---).

L'evolució de les bandes dels modes vibracionals del paracetamol presents en la regió d'infraroig mitjà (3700 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹) va ser analitzada per ambdós sistemes. Algunes bandes vibracionals del solut apareixen solapades amb les bandes saturades de dissolvent i per tant no es van poder visualitzar tot i la subtracció. No obstant, la major part de les bandes de solut apareixen clarament definides després de la subtracció. D'entre les bandes observades, només aquelles corresponents als modes de tensió dels grups funcionals més representatius de la molècula de paracetamol, és a dir dels grups OH, NH de l'amida i el CO de l'amida, presenten sensibilitat significativa a la variació de la composició del medi dissolvent.

En la Figura 54 s'ha representat la regió de la banda de tensió del mode carbonil, ν_{CO} , d'espectres de paracetamol dissolt en acetona expandida en CO₂ i etanol expandit amb CO₂ a diferents fraccions molars de CO₂ que van des de 0 fins a 0.75. Tal i com s'observa en aquesta figura, en tots els espectres apareix una banda asimètrica assignable al mode ν_{CO} que es troba

desplaçada a nombres d'ona més baixos quan el paracetamol està dissolt en etanol expandit amb CO_2 que quan està dissolt en acetona expandida amb CO_2 . Si s'estudia l'evolució dels espectres en augmentar el valor de X_{CO_2} , s'observa que en ambdós dissolvents expandits, quan augmenta X_{CO_2} la posició del màxim de banda es desplaça cap a valors més elevats de nombre d'ona (blue shift). Per contra, la forma de banda no experimenta cap variació significativa.

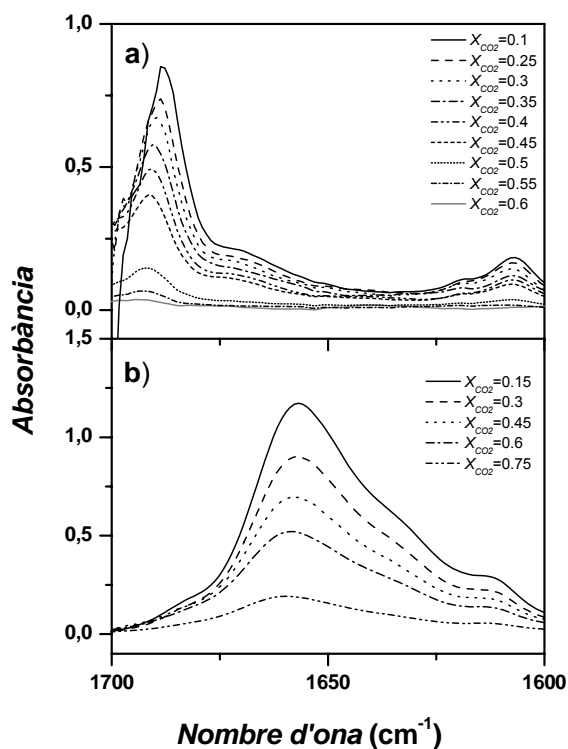


Figura 54. Evolució de l'espectre d'absorció del paracetamol en la regió del mode de tensió ν_{CO} amb la variació de X_{CO_2} en a) acetona expandida amb CO_2 i b) etanol expandit amb CO_2

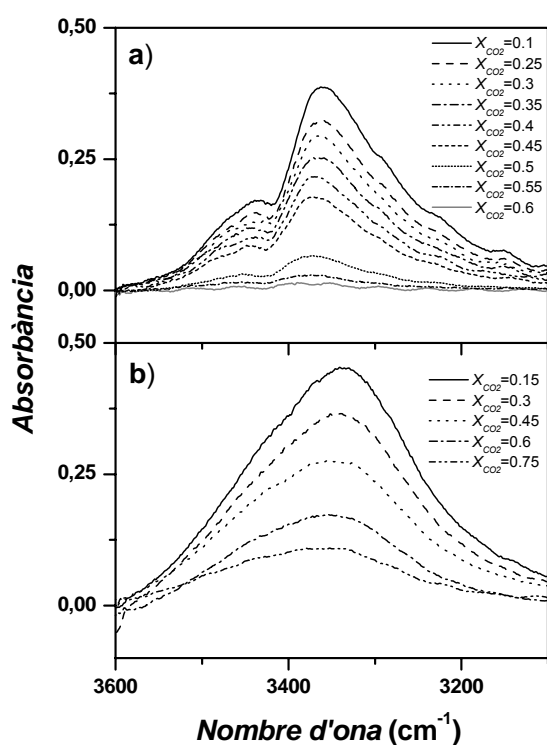
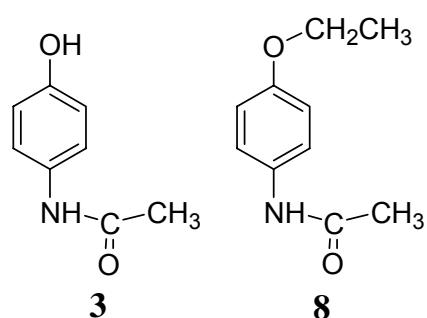


Figura 55. Evolució de l'espectre d'absorció del paracetamol en la regió dels modes de tensió ν_{OH} i ν_{NH} amb la variació de X_{CO_2} a) acetona expandida amb CO_2 i b) etanol expandit amb CO_2

En la Figura 55 es mostra la regió espectral que va des de 3600 cm^{-1} a 3000 cm^{-1} , on s'hi haurien d'observar les bandes corresponents als modes de tensió dels grups OH i NH del paracetamol. L'assignació dels senyals observats en aquesta regió en relació als modes ν_{OH} i ν_{NH} no és òbvia ja que s'observa superposició de dues bandes, en el cas de dissolucions d'acetona expandida amb CO_2 , mentre que s'obté una sola banda asimètrica en les dissolucions d'etanol expandit amb CO_2 . Tal i com es mostra en la Figura 56, per a resoldre l'assignació d'aquestes senyals es va enregistrar, en dissolució d'acetona i etanol deuterat, l'espectre d'IR del compost 4-(etoxifenil)acetamida (**8**, fenacetin), el qual es diferencia del paracetamol en què té un grup etoxi enlloc d'un grup hidroxil (veure Esquema 1).



Esquema 1. Estructures químiques del paracetamol (**3**) i del fenacetin (**8**).

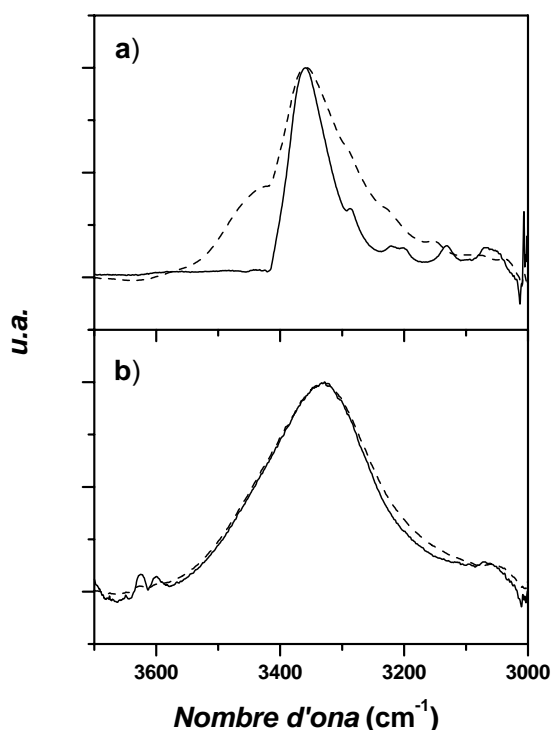


Figura 56. Espectre d'IR dels compostos **3** (línia discontinua) i **8** (línia contínua) en acetona (a) i etanol deuterat D1 (b).

L'absència del protó fenòlic en l'estructura de **8** i la no detecció, en acetona, de la banda amb major freqüència i menor intensitat de l'espectre de **3** en l'espectre de **8** (Figura 56a), fan

possible assignar aquesta banda de l'espectre d'IR del paracetamol al mode de tensió del grup OH fenòlic. Com a conseqüència, s'assigna la banda més intensa i amb menor nombre d'ona, que apareix en els espectres dels dos compostos, al mode de tensió del grup NH de l'amida. Per altra banda, en la Figura 56b s'observa que l'espectre dels dos compostos en etanol deuterat presenta una sola banda amb forma i màxim de banda pràcticament idèntics. Aquesta banda correspondria lògicament al mode ν_{NH} , i com a conseqüència, l'absència de la banda corresponent a ν_{OH} en l'espectre de **3** podria ser deguda al bescanvi del protó del grup hidroxil per deuteri provinent de l'alcohol deuterat. Aquest bescanvi protó/deuteri en el grup OH també s'observa en mesures de ^1H -RMN de paracetamol en dissolució d'etanol D1, ja que desapareix la senyal corresponent a aquest grup. També s'observa una baixada d'intensitat important en el senyal de ^1H -RMN corresponent al grup NH on s'hi produeix, per tant, una substitució parcial de protó per deuteri.

La forma pràcticament idèntica de les bandes de la Figura 55 i de la Figura 56, fan possible que l'assignació realitzada per les dissolucions amb dissolvent orgànic pur sigui també extensible a les dissolucions expandides amb CO_2 . Tal i com s'ha comentat anteriorment, l'únic canvi que s'aprecia en les bandes dels modes ν_{CO} , ν_{NH} i ν_{OH} a mesura que augmenta el contingut en CO_2 de la dissolució expandida, és el desplaçament cap a freqüències més elevades.

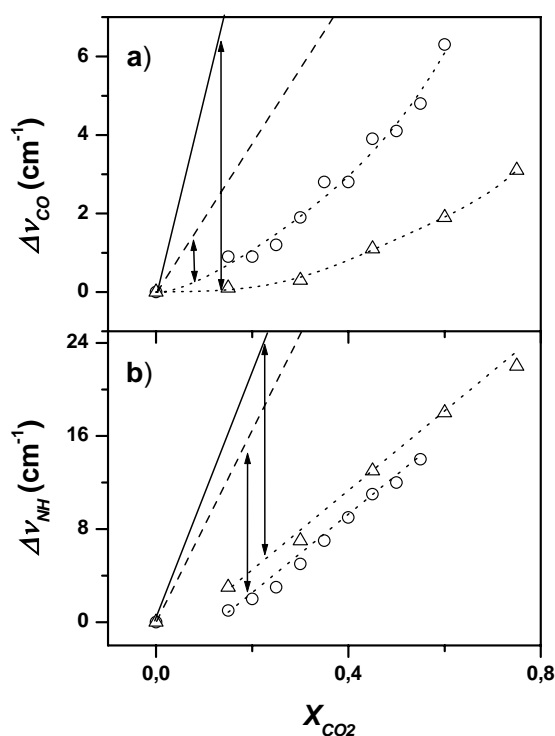


Figura 57. Evolució de $\Delta\nu_{\text{CO}}$ (a) i $\Delta\nu_{\text{NH}}$ (b) en funció del valor de X_{CO_2} en dissolucions de paracetamol en etanol expandit en CO_2 (Δ) i en acetona expandida en CO_2 (\circ). Ajust realitzat com a guia per visualitzar l'evolució de $\Delta\nu_{\text{CO}}$ i $\Delta\nu_{\text{NH}}$ (\cdots). Comportaments ideals esperats en etanol expandit amb CO_2 ($—$) i aquells esperats en acetona expandida amb CO_2 ($---$).

Els valors de les freqüències corresponents als màxims de banda dels modes ν_{CO} i ν_{NH} (Figures 54 i 55) es mostren en l'Annex 1-Part Experimental. A partir d'aquests valors es varen calcular els corresponents desplaçaments de banda $\Delta\nu_{CO}$ i $\Delta\nu_{NH}$ que s'observen en els espectres associats a cada valor de X_{CO_2} . $\Delta\nu$ correspon a $\tilde{\nu}(X_{CO_2}) - \tilde{\nu}(X_{CO_2}=0)$.²⁴ L'evolució d'aquest desplaçament en funció del contingut en CO_2 d'ambdues dissolucions expandides pel què fa a la banda de carbonil, $\Delta\nu_{CO}$, i a la banda del grup NH de l'amida, $\Delta\nu_{NH}$, es troba representada en la Figura 57. L'evolució dels desplaçament esperats en el cas de dissolucions ideals també s'ha representat en la mateixa Figura. Aquesta correspon a una variació lineal del valor de $\tilde{\nu}$ des d'aquell obtingut en els dissolvents orgànics purs fins al seu valor en CO_2 .²⁵ S'observa que els desplaçaments $\Delta\nu_{CO}$ i $\Delta\nu_{NH}$ s'allunyen de la linealitat i per tant del comportament ideal. També s'observa que l'evolució de $\Delta\nu_{CO}$ és marcadament diferent en acetona expandida amb CO_2 de l'observada en etanol expandit amb CO_2 . Contràriament, l'evolució de $\Delta\nu_{NH}$ sembla ser independent de la naturalesa del dissolvent convencional emprat. La desviació de $\Delta\nu_{CO}$ i $\Delta\nu_{NH}$ per sota dels respectius comportaments ideals quan augmenta X_{CO_2} en els dos dissolvents expandits amb CO_2 indica l'existència de fenòmens de solvatació preferencial de les molècules de paracetamol per molècules de dissolvent orgànic.^{8a} Aquest fenomen seria degut a l'establiment d'interaccions específiques i/o no específiques entre els grups funcionals CO i NH del paracetamol i els grups funcionals del dissolvent orgànic, les quals expliquen l'enriquiment de l'esfera de solvatació del paracetamol amb molècules de dissolvent orgànic. Amb això, la composició al voltant de les molècules de paracetamol no es correspondria amb la composició macroscòpica de la mescla. L'evolució més lenta, i amb valors absoluts de nombre d'ona més baixos, del desplaçament $\Delta\nu_{CO}$ en etanol expandit en CO_2 en relació a aquella que té lloc en acetona expandida en CO_2 , indica que les interaccions que tenen lloc al voltant del grup carbonil del paracetamol, en aquests dos dissolvents expandits, són sensibles de manera diferent a l'augment en X_{CO_2} . La diferent naturalesa de l'etanol, un dissolvent capaç de donar ponts d'hidrogen, en relació a l'acetona, el qual no presenta capacitat de donar ponts d'hidrogen, podria ser la causa responsable d'aquest diferent comportament. Contràriament, la variació similar de $\Delta\nu_{NH}$ amb el contingut en CO_2 tant en acetona expandida amb CO_2 com en etanol expandit amb CO_2 , indica que les interaccions al voltant del grup NH no presenten diferent sensibilitat a la composició del medi dissolvent de les dues dissolucions expandides amb CO_2 .

La diferent sensibilitat del mode ν_{CO} en funció de X_{CO_2} , permet il·lustrar, de manera esquemàtica, la pertorbació de l'esfera de solvatació del paracetamol quan es realitza

l'expansió amb CO_2 de dissolucions en etanol i acetona. Així doncs, en la Figura 58 s'esquemmatitza que la solvatació preferencial de molècules de paracetamol per molècules d'acetona es veu trencada més fàcilment per l'augment en la concentració de CO_2 que la solvatació preferencial de molècules de paracetamol per molècules d'etanol. Així, aquesta diferent intensitat del fenomen de solvatació preferencial en els sistemes "paracetamol/etanol/ CO_2 " i "paracetamol/acetona/ CO_2 ", evidenciada per l'evolució de la banda de ν_{CO} , permet explicar qualitativament el menor efecte anti-solvent del CO_2 en el primer sistema en relació al segon sistema, i fins i tot l'efecte de co-solvent del CO_2 per a valors de X_{CO_2} baixos en el sistema que conté etanol.

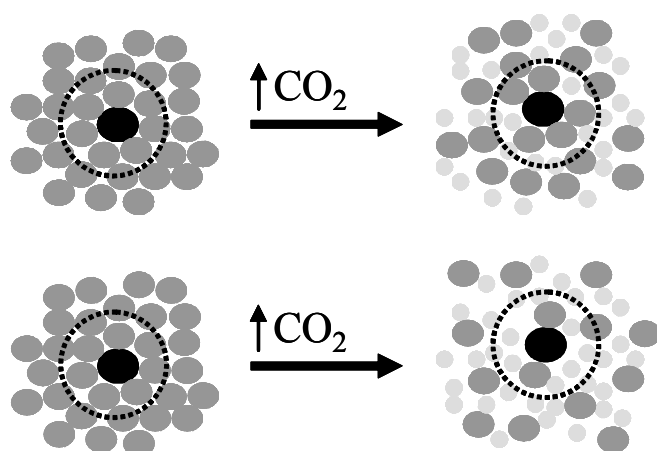


Figura 58. Representació esquemàtica de les modificacions de les esferes de solvatació del paracetamol en etanol expandit amb CO_2 (a dalt) i acetona expandida amb CO_2 (a baix).

Per a poder determinar la naturalesa i intensitat de les interaccions intermoleculares responsables d'aquest comportament diferencial del fenomen de solvatació preferencial observat per espectroscòpia d'IR, es varen realitzar aproximacions multiparamètriques LSER i càlculs ab initio de les interaccions entre grups funcionals del paracetamol i les molècules d'acetona i etanol. Aquests estudis pressuposen que no hi ha interaccions significativament favorables entre el paracetamol i el CO_2 degut a la clara existència d'enriquiment de l'esfera de solvatació del paracetamol amb molècules de dissolvent orgànic. S'assumeix, per tant, que el CO_2 té únicament un paper de pertorbació de les interaccions entre el solut i el dissolvent convencional. L'anàlisi de la naturalesa i intensitat d'aquestes interaccions és doncs clau a l'hora de definir la solvatació del paracetamol en els sistemes subjectes a estudi.

3.2.3 Anàlisi dels modes vibracionals de paracetamol en dissolució

3.2.3.1 Introducció a l'aproximació LSER

El *solvatochromic comparison method* i el seu ús en *Linear Solvation Energy Relationships* (LSER) va ser desenvolupat per Taft i col. Aquest mètode és un dels tractaments multi-paramètrics més emprats actualment per avaluar quantitativament i qualitativament efectes de dissolvent en una propietat o procés físico-químic determinat.²⁶ LSER relaciona canvis en l'energia lliure d'un procés molecular determinat que té lloc en dissolució amb diverses propietats específiques i no específiques del dissolvent en el qual el procés té lloc. L'aproximació LSER assumeix relacions lineals d'energia lliure o energia electrònica per cada un dels termes que contribueix en els efectes de dissolvent observats, i suposa que cada terme és additiu i independent. Aquest tractament multiparamètric ha estat utilitzat per correlacionar freqüències vibracionals en diverses ocasions.²⁷ L'equació LSER generalitzada per correlacionar efectes de dissolvent sobre el desplaçament de banda d'IR ($\Delta\tilde{\nu}_i^{solv}$) experimentat per un mode vibracional determinat (i) adopta la forma de l'Equació 15, essent $\Delta\tilde{\nu}_i^{solv}$ la diferència entre la freqüència corresponent al màxim de la banda d'absorció d'aquest mode en dissolució, $\tilde{\nu}_i$, i el seu valor en estat gasós.

$$\Delta\tilde{\nu}_i^{solv} = \Delta\tilde{\nu}_i^{solv(0)} + s(\pi^* + d\delta) + a\alpha + b\beta + e\xi \quad (15)$$

En aquesta expressió π^* , δ , α , β i ξ són paràmetres solvatocròmics que descriuen el dissolvent: π^* correspon a una mesura de la polaritat-polaritzabilitat del dissolvent,²⁸ δ és un terme discontinu de "correcció de la polaritzabilitat",²⁹ α és una mesura de l'acidesa del dissolvent a l'hora de donar ponts d'hidrogen i descriu l'habilitat d'aquest per acceptar un parell electrònic en una interacció solut-dissolvent,³⁰ el paràmetre β es refereix a la basicitat del dissolvent com a acceptor de ponts d'hidrogen i descriu la capacitat d'aquest a l'hora de donar un parell electrònic en una interacció solut-dissolvent,³¹ i ξ és un paràmetre de covalència de coordinació, útil a l'hora de correlacionar certs tipus de propietats de basicitat.^{27a,32} El terme independent $\Delta\tilde{\nu}_i^{solv(0)}$ representa la diferència entre el valor de la freqüència $\tilde{\nu}_i$ en un dissolvent no interactiu, en el qual tots els paràmetres solvatocròmics són nuls, i el seu valor en estat gasós. Els coeficients s , d , a , b i e són característics del mode vibracional en estudi (i) i són independents del dissolvent. Aquests coeficients són indicatius de la sensibilitat del mode vibracional en relació a la variació de la propietat del dissolvent a la qual acompanyen (π^* , δ , α , β i ξ). Els coeficients amb signe negatiu indiquen que un

increment de la propietat del dissolvent a la qual acompanyen provoca un descens en l'energia del mode de vibració subjecte d'estudi i un desplaçament de banda cap a freqüències més baixes, mentre que els coeficients amb signe positiu indiquen que un increment de la propietat del dissolvent a la qual acompanyen provoca un increment de l'energia vibracional i un desplaçament de banda cap a freqüències majors.

3.2.3.2 Modelització amb LSER dels desplaçaments de banda experimentats pel paracetamol en dissolució

Per tal de caracteritzar la naturalesa i la magnitud relativa de les interaccions que s'estableixen entre els diferents grups funcionals del paracetamol (OH, NH, CO) i les molècules d'etanol i acetona en els sistemes “paracetamol/etanol/CO₂” i “paracetamol/acetona/CO₂”, es va realitzar un estudi de LSER sobre el mode de vibració ν_{CO} del paracetamol i del fenacetin, i sobre el mode ν_{NH} del fenacetin. En el cas del paracetamol, la banda corresponent al mode ν_{NH} es troba solapada amb la banda corresponent al mode ν_{OH} , i per tant en aquesta molècula no és possible estudiar per LSER aquests modes.

Així doncs, es varen enregistrar els espectres d'IR en dissolució del paracetamol i del fenacetin en una sèrie de dissolvents pertanyents a diferents grups de la classificació realitzada per Ventosa i col.³³ Aquests espectres varen ser mesurats en un espectròmetre d'IR per mitjà d'una cel·la de líquids proveïda amb finestres de ZnSe i espaiadors de tefló que permetia fixar el camí òptic dins l'interval de 25 μm a 500 μm . La concentració de les dissolucions diluïdes mesurades fou inferior o igual a 0.35 mol/l. Els espectres dels compostos **3** i **8** lliures de les absorcions dels dissolvents varen ser obtinguts després de restar els espectres dels dissolvents purs dels espectres de les dissolucions en les mateixes condicions. En la Taula 10 es mostren els valors de freqüència dels màxims d'absorció de les bandes corresponents al mode ν_{CO} de **3** i als modes ν_{CO} i ν_{NH} de **8**, mesurats en els diferents dissolvents estudiats, juntament amb els valors dels paràmetres solvatocròmics d'aquests dissolvents. Els valors de desplaçament de banda $\Delta\tilde{\nu}_{CO}^{\text{solv}}$ i $\Delta\tilde{\nu}_{NH}^{\text{solv}}$ del paracetamol i el fenacetin induïts per cada un dels dissolvents emprats varen ser calculats a partir de les freqüències dels màxims d'absorció $\tilde{\nu}_{CO}$ i $\tilde{\nu}_{NH}$. Aquestes desplaçaments per a cada mode (i), $\Delta\tilde{\nu}_i^{\text{solv}}$, es defineixen com la diferència entre el nombre d'ona d'aquest màxim d'absorció en un dissolvent donat, i el nombre d'ona del màxim d'absorció de la banda del compost en estat gasós. Els valors de $\tilde{\nu}_{CO}(\mathbf{3})$, $\tilde{\nu}_{CO}(\mathbf{8})$ i $\tilde{\nu}_{NH}(\mathbf{8})$ en estat gasós són 1722 cm^{-1} , 1722 cm^{-1} i 3465 cm^{-1} , respectivament.

Taula 10. Freqüència dels màxims d'absorció de les bandes d'IR dels modes de tensió de C=O de **3** i **8** i del mode de tensió del grup NH de **8** en els diferents dissolvents emprats i paràmetres solvatocròmics d'aquests.^{34,35}

<i>Dissolvent</i>	$\tilde{\nu}_{CO}$ (3) ^[a]	$\tilde{\nu}_{CO}$ (8) ^[a]	$\tilde{\nu}_{NH}$ (8) ^[a]	α	β	π^*	δ	ϵ
Éter butílic	1696.9	[b]	[b]	0	0.46	0.24	0	0.2
Aigua	1632.9	[b]	[b]	1.17	0.47	1.09	0	0.2
Metanol	1653.8	1653.1	3335.0	0.98	0.66	0.6	0	0.2
Etanol	1656.5	1654.6	3329.2	0.86	0.75	0.54	0	0.2
Acetona	1689.1	1686.6	3359.2	0.08	0.43	0.71	0	0
THF	1691.1	1692.4	3309.7	0	0.55	0.58	0	0.2
Dioxà	1690.2	1690.8	3335.4	0	0.37	0.55	0	0.2
Acetonitril	1685.9	1686.6	3361.4	0.19	0.4	0.75	0	0.2
DMSO	1678.7	1679.2	3273.2	0	0.76	1	0	0
Cloroform	1682	1681.9	3438.9	0.2	0.1	0.58	0.5	0
Clorbenzè	1683.2	[b]	[b]	0	0.07	0.71	1	0
Nitrobenzè	1687.9	1688.1	3398.0	0	0.3	1.01	1	0.2
Toluè	1696.9	1697.0	3417.7	0	0.11	0.54	1	0
Piridina	1682.2	1686.1	3273.1	0	0.64	0.87	1	0.6
Éter etílic	[b]	1697.7	3339.4	0	0.47	0.24	0	0
Dimetilacetamida	[c]	[c]	3290.3	0	0.76	0.88	0	0
Trietilamina	1698.0	1697.7	[c]	0	0.71	0.14	0	1
Diclorometà	1688.8	1687.9	3432.8	0.13	0.1	0.82	0.5	0
Acetat d'etil	1691.9	1692.7	3375.9	0	0.45	0.55	0	0
1-Butanol	1654.7	1657.0	3320.4	0.84	0.84	0.47	0	0.2
Nitrometà	1686.6	1686.3	3412.8	0.22	0.06	0.85	0	0.2

[a] Freqüències en cm^{-1} . [b] Valors no mesurats a causa de la baixa solubilitat en el dissolvent. [c] Valors no mesurats degut al solapament de bandes amb el dissolvent.

En la Taula 11 es mostren els models de LSER que descriuen l'efecte de dissolvent sobre el mode de tensió del grup C=O de les molècules **3** i **8**, i sobre el mode de tensió NH de **8**. Els coeficients s , d , a , b i e i el terme independent $\Delta\tilde{\nu}_i^{\text{solv}(0)}$ d'aquests models varen ser calculats mitjançant ajust, per regressió lineal multivariable, de les dades de la Taula 10 a l'Equació 15.³⁶ Per mitjà d'anàlisi estadístic, aquells coeficients amb poc nivell de significació dins del model, varen ser extrets. Així doncs, els models de LSER descrits en la Taula 11 són aquells que només inclouen els termes relatius a les interaccions solut/dissolvent que contribueixen significativament als desplaçaments de banda experimentats per cada un dels modes vibracionals estudiats.

Taula 11. Models LSER que descriuen els desplaçaments de banda d'IR induïts per dissolvent, dels modes de tensió de C=O de **3** i **8** i del mode de tensió del grup NH de **8**.

ν_i [a]	n [b]	N [c]	Model LSER de desplaçament de banda d'IR [d]	Estadístiques				
				R [e]	s [f]	R_a^2 [g]	F [h]	F_{99} [i]
ν_{CO} (3)	18	14	$\Delta\tilde{\nu}_{CO}^{sol}(\mathbf{3}) = -15(2) - 19(3)(\pi^*) - 38(2)\alpha - 12(3)\beta$	0.993	3	0.991	324	9.73
ν_{CO} (8)	17	13	$\Delta\tilde{\nu}_{CO}^{sol}(\mathbf{8}) = -15(2) - 18(2)(\pi^*) - 38(2)\alpha - 11(2)\beta$	0.993	2	0.991	313	10.2
ν_{NH} (8)	17	13	$\Delta\tilde{\nu}_{NH}^{sol}(\mathbf{8}) = -22(8) + 55(13)\alpha - 201(17)\beta - 74(27)\xi$	0.964	16	0.956	57	10.2

[a] Mode vibracional analitzat. [b] Nombre de dissolvents utilitzats. [c] Graus de llibertat. [d] Els números entre parèntesis són els errors estàndard del coeficient que acompanyen. [e] Coeficient de correlació múltiple. [f] Error estàndard del valor estimat. [g] Coeficient de determinació múltiple ajustat. [h] Valor del test F per l'equació obtinguda. [i] Valor del test F tabulat amb un 99% de nivell de significació.

S'observa que els models de LSER pels modes $\nu_{CO}(\mathbf{3})$ i $\nu_{CO}(\mathbf{8})$ descrits en la Taula 11 són pràcticament idèntics i que per tant la naturalesa i força de les interaccions solut-dissolvent que influencien el desplaçament de banda són iguals per aquest mode en les dues molècules. Així doncs, tenint en compte que els models que descriuen l'efecte del dissolvent sobre el mode ν_{CO} són idèntics pel paracetamol i el fenacetin, en el present treball s'ha emprat el model que descriu l'efecte de dissolvent sobre el mode ν_{NH} del fenacetin per a estudiar les interaccions solut/dissolvent que tenen lloc al voltant del grup NH del paracetamol. Els models LSER de $\nu_{CO}(\mathbf{3})$ i $\nu_{CO}(\mathbf{8})$ mostren que $\Delta\tilde{\nu}_{CO}^{sol}$ és primerament sensible als canvis en l'acidesa del medi dissolvent ($a\alpha$), després a les variacions en la polaritat/polaritzabilitat d'aquest ($s\pi^*$), i finalment als canvis en la basicitat del dissolvent ($b\beta$). Per altra banda, el model LSER relatiu a $\nu_{NH}(\mathbf{8})$ mostra que els canvis en la basicitat del medi ($b\beta$ and $e\xi$) influencien enormement el desplaçament de banda, mentre que els canvis en l'acidesa del medi tenen una influència bastant menor.

Mitjançant la utilització dels paràmetres solvatocròmics (π^* , α , β and ξ) corresponents a l'acetona i l'etanol (veure Taula 10), s'han calculat, a partir dels models de la Taula 11, les influències de les diferents interaccions solut/dissolvent sobre els desplaçaments de banda experimentats pels modes de tensió dels grups C=O i N-H del paracetamol en aquests dos dissolvents. Tal i com es mostra en la Figura 58, $\Delta\tilde{\nu}_{CO}^{sol}$ en acetona és bàsicament degut a les interaccions dipol-dipol entre el solut i el dissolvent (representats pel terme $s\pi^*$) mentre que $\Delta\tilde{\nu}_{CO}^{sol}$ en etanol és principalment causat per interaccions solut-dissolvent per pont d'hidrogen on l'etanol actua com a donador (representats pel terme $a\alpha$). Per altra banda, s'observa que els desplaçaments de banda $\Delta\tilde{\nu}_{NH}^{sol}$ en acetona i etanol són en ambdós casos principalment

deguts a interaccions per pont d'hidrogen on el dissolvent actua com a acceptor del pont d'hidrogen (representats pel terme $b\beta$) i per tant, el paracetamol com a donador.

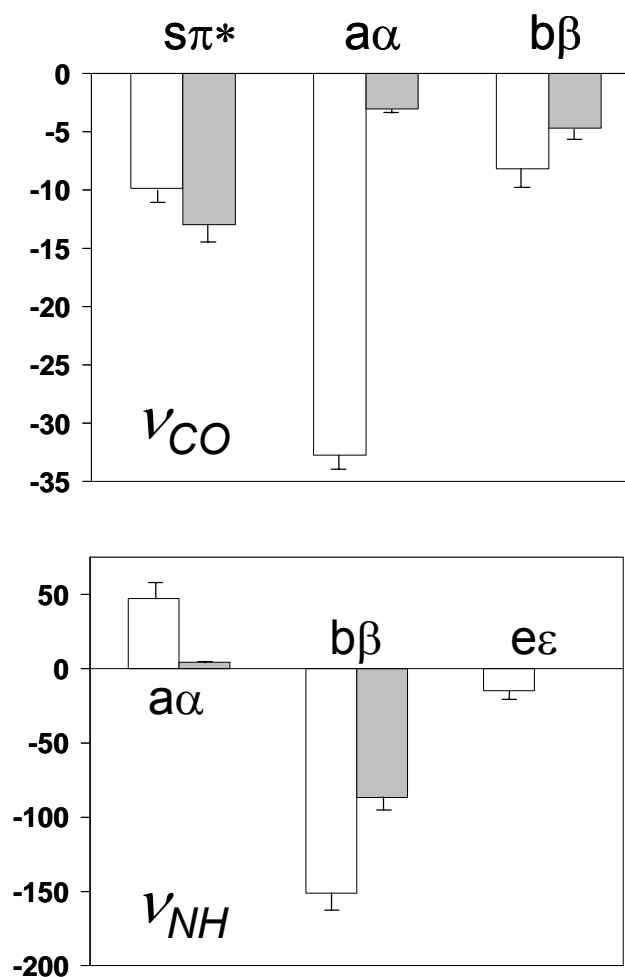
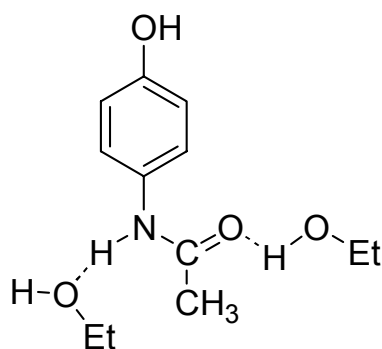


Figura 59. Contribució dels diferents tipus d'interaccions solut-dissolvent als desplaçaments de banda dels modes ν_{CO} (superior) i ν_{NH} (inferior) del paracetamol en etanol (columnes en blanc) i en acetona (columnes en gris).

Caldria destacar la sorprenent contribució, tot i ser amb menor significació, del terme $b\beta$ en el desplaçament $\Delta\tilde{\nu}_{CO}^{solv}$ malgrat la incapacitat del grup carbonil per donar ponts d'hidrogen a la molècula de dissolvent. Aquesta contribució pot ser assignable a dues possibilitats: a que el terme $b\beta$ representi el pes de les interaccions acid-base de Lewis on el dissolvent realitza donació d'electrons cap al solut (sobre el carboni amb densitat de càrrega positiva del grup CO), o bé que aquest terme representi la contribució a $\Delta\tilde{\nu}_{CO}^{solv}$ de la interacció per donació de pont d'hidrogen del grup veí NH cap a una molècula de dissolvent. Aquesta darrera possibilitat comporta que el mode de tensió del grup CO dins de l'amida es vegi pertorbat per les interaccions que es puguin donar en un grup veí com el NH. Tal i com es mostrarà més endavant amb els càlculs ab initio, aquesta pertorbació és força probable tenint en compte que el mode $\nu_{CO}(3)$ no és un mode pur sinó que es troba mesclat amb altres modes interns del paracetamol. La conjugació de modes s'observa sobretot amb el mode $\nu_{NH}(3)$ de l'amida de la

qual formen part els grups NH i CO. Precisament, la contribució del terme $a\alpha$ a la magnitud del desplaçament $\Delta\tilde{\nu}_{NH}^{solv}$, que en etanol resulta ser prou significatiu, pot tenir relació amb aquesta interrelació dels modes $\nu_{CO}(\mathbf{3})$ i $\nu_{NH}(\mathbf{3})$. Així, aquest terme $a\alpha$ podria representar la influència sobre $\Delta\tilde{\nu}_{NH}^{solv}$ de la interacció per pont d'hidrogen entre el grup carbonil del paracetamol i una molècula d'etanol. En l'Esquema 2 es mostren les interaccions per pont d'hidrogen de molècules d'etanol amb el grup amida del paracetamol que explicarien aquestes contribucions inesperades d'alguns termes dels models relatius als modes ν_{CO} i ν_{NH} . La configuració dels grups CO i NH d'aquest tipus d'amida es trobaria exclusivament en *trans*.³⁷ De forma coherent, en el cas de l'acetona, el valor tant poc significatiu del terme $a\alpha$ s'explicaria per la pràcticament nul·la capacitat d'aquest dissolvent per donar pont d'hidrogen al grup carbonil.



Esquema 2. Molècula de paracetamol amb doble interacció per enllaços d'hidrogen entre el grup amida i molècules d'etanol

Com a conclusió es pot indicar que l'anàlisi per LSER de $\Delta\tilde{\nu}_{CO}^{solv}$ en etanol i acetona demostra la presència d'interaccions específiques i no específiques entre el grup carbonil del paracetamol i les molècules de dissolvent. La gran diferència de magnitud del terme $a\alpha$ obtingut per l'etanol i l'acetona demostra l'existència d'una forta interacció per pont d'hidrogen entre el grup C=O i les molècules d'etanol que no es dona quan el dissolvent és acetona. Aquest anàlisi també revela que la naturalesa de la interacció de l'acetona amb el grup C=O del paracetamol és de tipus dipol-dipol. Per altra banda, l'anàlisi per LSER de $\Delta\tilde{\nu}_{NH}^{sol}$ indica que la naturalesa de la interacció entre el grup NH del paracetamol i les molècules de dissolvent és principalment de tipus pont d'hidrogen, on la molècula de paracetamol actua com a donador de pont d'hidrogen, tant en el cas de l'acetona com de l'etanol. La intensitat de la interacció és lleugerament superior en etanol.

3.2.4 Càlculs ab initio sobre complexos paracetamol/acetona i paracetamol/etanol

Per tal de confirmar la naturalesa fonamental de les interaccions específiques i no-específiques entre els grups CO i NH del paracetamol i les molècules de dissolvent etanol i acetona derivada de l'anàlisi experimental per LSER, el Dr. Yann Danten del grup del Dr. Marcel Besnard al *Laboratoire de Physico-Chimie Moléculaire* va realitzar càlculs ab initio referents a complexos paracetamol/etanol i paracetamol/acetona. Amb aquests càlculs també es pretenia caracteritzar les interaccions entre el grup OH del paracetamol i molècules d'etanol i acetona, les quals no havien pogut ser estudiades per LSER ja que els espectres d'IR mostren solapament de les bandes dels modes ν_{OH} i ν_{NH} en acetona i substitució de protó per deuteri en el cas d'utilitzar dissolvents deuterats. En els complexos analitzats, no es va tenir en compte la possible intervenció de molècules de CO_2 , degut a la falta d'evidències experimentals que indiquessin alguna interacció específica o no específica paracetamol/ CO_2 i sobretot, degut al clar fenomen de solvatació preferencial del paracetamol per molècules de dissolvent convencional que es dedueix a partir de les mesures espectroscòpiques. Malgrat que l'autor d'aquesta memòria de Tesi Doctoral no va realitzar personalment els càlculs teòrics esmentats, s'ha cregut convenient que aquests fossin inclosos en la present memòria a fi d'explicar i confirmar els resultats experimentals anteriorment descrits.

3.2.4.1 Metodologia dels càlculs teòrics ab initio

Els càlculs ab-initio de complexos paracetamol·(acetona)_n i paracetamol·(etanol)_n (n=1-3) han estat portats a terme mitjançant el programa Gaussian-98,³⁸ i les corresponents estructures han estat optimitzades al nivell RHF/6-31G utilitzant un estricte criteri de convergència. En tots els complexos calculats, s'ha permès la variació de l'estructura de la molècula de paracetamol que interacciona amb etanol o acetona. Val a dir que aquesta estructura és sempre propera a la del confòrmer més estable possible de la molècula aïllada, A1 (notació que segueix la nomenclatura descrita en el treball de Binev i col·laboradors)³⁹. Les energies d'interacció en els complexos estudiats (ΔE_{int}) han estat calculades a l'energia local mínima. En els dímers, les energies d'interacció calculades han estat corregides utilitzant el "basis set superposition error" (BSSE) a través de la tècnica de "full counterpoise" (CP).⁴⁰ No obstant, per trímers i tetràmers, les energies d'interacció corregides (BSSE) han estat obtingudes d'acord amb el mètode "site-site function counterpoise" (SSFC).⁴¹

En un segon pas, s'ha portat a terme un anàlisi vibracional per a cada complex utilitzant el formalisme amb matriu de Wilson FG basat en l'aproximació de camp de força harmònic.⁴² Les freqüències vibracionals i les variacions en les intensitats d'IR, degudes a la formació del complex, han estat calculades per a cada complex optimitzat.

3.2.4.2 Càlcul de la geometria i les energies d'interacció dels complexos paracetamol·(etanol)_n

En la Taula 12 es mostra una selecció dels paràmetres estructurals més rellevants de les diferents estructures optimitzades entre el paracetamol i l'etanol. Aquests paràmetres relatius a la formació de complexos són les distàncies internes d'enllaç dels grups carbonil C=O, hidroxil O-H i amino N-H del paracetamol, les distàncies intermoleculares calculades i els angles relatius, quan hi ha interacció entre aquests grups funcionals i una molècula d'etanol. També s'indiquen en la mateixa Taula, les energies d'interacció (ΔE_{int}) de les estructures optimitzades.

L'anàlisi dels dímers paracetamol(etanol) mitjançant el conjunt de paràmetres geomètrics i d'estabilitat de les estructures (Taula 12) permet definir clarament la naturalesa de les interaccions intermoleculares que s'observen en aquests complexos i que es reproduïx en els trímers i tetràmers. Concretament, en el dímer més estable ($\Delta E_{\text{int}}=-8.9$ kcal/mol) es produeix l'interacció d'una molècula d'etanol amb el grup OH del paracetamol. En aquesta estructura D1, té lloc un enllaç d'hidrogen O-H··O quasi lineal entre l'àtom O de l'etanol, que actua com a acceptor del pont d'hidrogen, i el grup OH del paracetamol, que actua com a donador. La distància intermolecular $R_{\text{O}\cdots\text{H}}$ és de 1.81 Å. Un segon dímer D2 amb energia d'interacció menor ($\Delta E_{\text{int}}=-7.0$ kcal/mol), és aquell on l'àtom O d'una molècula d'etanol interacciona com a receptor d'un pont d'hidrogen que dona el grup NH d'una molècula de paracetamol. Aquest enllaç intermolecular és de nou quasi lineal i presenta una distància típica d'enllaç d'hidrogen de 2.009 Å. Per últim, el dímer amb menor estabilitat ($\Delta E_{\text{int}}=-6.8$ kcal/mol), és aquell on es produeix la interacció del protó de l'hidroxil d'una molècula d'etanol amb l'oxigen del grup carbonil del paracetamol, amb una distància calculada, $R_{\text{H}\cdots\text{O}}$, de 1.93 Å. En aquest cas, el grup hidroxil de l'etanol actua com a donador del pont d'hidrogen que accepta el grup carbonil de la molècula de paracetamol. Les geometries dels tres dímers es poden visualitzar en la Figura 60.

Taula 12. Paràmetres geomètrics de les estructures optimitzades dels oligòmers paracetamol·(etanol)_n calculats al nivell HF/6-31G. Els valors de les energies d'interacció $\Delta E_{\text{int}}^{(\text{cor})}$ en aquesta taula estan corregits utilitzant BSSE i d'acord amb l'esquema generalitzat Boys-Bernardy.

Estructura D1 B=Et...HO _φ	Estructura D2 B=Et...HN _φ	Estructura D3 B=Et...OC _φ
<i>Paràmetres estructurals</i> ^[a]		
d _{OH} (Å) 0.961 (+1.2 10 ⁻²)	d _{OH} (Å) 0.949	d _{OH} (Å) 0.949
d _{NH} (Å) 0.992	d _{NH} (Å) 1.000 (+0.7 10 ⁻²)	d _{NH} (Å) 0.992
d _{CO} (Å) 1.228 (+0.1 10 ⁻²)	d _{CO} (Å) 1.231 (+0.5 10 ⁻²)	d _{CO} (Å) 1.235 (+0.9 10 ⁻²)
R _{O...HO} (Å) 1.809	R _{O...HN} (Å) 2.009	R _{H...OC} (Å) 1.931
α _{O...HO} 177.5	α _{O...HN} 178.4	α _{H...OC} 117.6
<i>Energia d'interacció</i> ^[b]		
ΔE _{int} ^(cor) -8.9	ΔE _{int} ^(cor) -7.0	ΔE _{int} ^(cor) -6.8
Estructura T1 B=Et...HO _φ C=Et...OC _φ	Estructura T2 B=Et...HO _φ C=Et...HN _φ	Estructura T3 B=Et...OC _φ C=Et...HN _φ
<i>Paràmetres estructurals</i> ^[a]	<i>Paràmetres estructurals</i> ^[a]	
d _{OH} (Å) 0.961 (+1.2 10 ⁻²)	d _{OH} (Å) 0.960 (+1.1 10 ⁻²)	d _{OH} (Å) 0.949
d _{NH} (Å) 0.993	d _{NH} (Å) 0.999 (+0.6 10 ⁻²)	d _{NH} (Å) 1.001 (+0.8 10 ⁻²)
d _{CO} (Å) 1.235 (+0.9 10 ⁻²)	d _{CO} (Å) 1.231 (+0.5 10 ⁻²)	d _{CO} (Å) 1.240 (+1.4 10 ⁻²)
R ⁽¹⁾ _{O...HO} (Å) 1.810	R ⁽¹⁾ _{O...HO} (Å) 1.827	R ⁽¹⁾ _{H...OC} (Å) 1.905
α _{O...HO} 177.4	α _{O...HO} 177.2	α _{H...OC} 117.7
R ⁽²⁾ _{H...OC} (Å) 1.921	R ⁽²⁾ _{O...HN} (Å) 2.020	R ⁽²⁾ _{O...HN} (Å) 1.986
α _{H...OC} 118.0	α _{O...HN} 177.9	α _{O...HN} 179.0
<i>Energies d'interacció</i> ^[b,c]	<i>Energies d'interacció</i> ^[b,c]	
ΔE _{int} ^(CP) -15.9	ΔE _{int} ^(CP) -15.0	ΔE _{int} ^(CP) -14.4
ε _{AB} ⁽²⁾ -8.9	ε _{AB} ⁽²⁾ -8.8	ε _{AB} ⁽²⁾ -6.7
ε _{AC} ⁽²⁾ -6.8	ε _{AC} ⁽²⁾ -7.0	ε _{AC} ⁽²⁾ -4.6
ε _{BC} ⁽²⁾ -0.1	ε _{BC} ⁽²⁾ +0.2	ε _{BC} ⁽²⁾ -0.1
ε _{ABC} ⁽³⁾ -0.2	ε _{ABC} ⁽³⁾ +0.5	ε _{ABC} ⁽³⁾ -3.0
Estructura del Tetramer paracetamol·(etanol)₃		
B=Et...HO _φ	C=Et...HN _φ	D=Et...OC _φ
<i>Paràmetres estructurals</i> ^[a]	<i>Energies d'interacció</i> ^[b,c]	
d _{OH} (Å) 0.960 (+1.1 10 ⁻²)	ΔE _{int} ^(CP) -22.8	
d _{NH} (Å) 1.000 (+0.7 10 ⁻²)	ε _{AB} ⁽²⁾ -8.8	
d _{CO} (Å) 1.241 (+1.4 10 ⁻²)	ε _{AC} ⁽²⁾ -7.1	
R ⁽¹⁾ _{O...HO} (Å) 1.824	ε _{AD} ⁽²⁾ -6.8	
α _{O...HO} 177.0	ε _{BC} ⁽²⁾ +0.2	
R ⁽²⁾ _{O...HN} (Å) 1.992	ε _{BD} ⁽²⁾ -0.1	
α _{O...HN} 178.0	ε _{CD} ⁽²⁾ -0.12	
R ⁽³⁾ _{H...OC} (Å) 1.897	ε _{ABC} ⁽³⁾ +0.5	
α _{H...OC} 118.0	ε _{ABD} ⁽³⁾ -0.2	
	ε _{ACD} ⁽³⁾ -0.5	
	ε _{BCD} ⁽³⁾ ~-0.	
	ε _{ABCD} ⁽⁴⁾ ~-0	

[a] Entre parèntesis es mostren les desviacions significatives de la distància d'enllaç dels grups funcionals OH, NH i CO en relació al monòmer de paracetamol aïllat

[b] Unitat d'energia (kcal/mol)

[c] A=Paracetamol

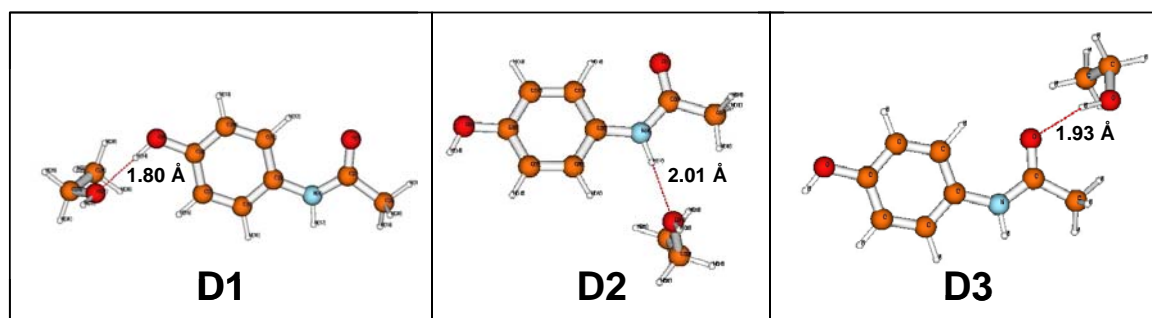


Figura 60. Estructures optimitzades (HF/6-31G) pels tres dímers paracetamol-(etanol). Les distàncies intermoleculares R es mostren sobre cada interacció “grup funcional del paracetamol-etanol”

Un altre paràmetre a tenir en compte en la descripció dels dímers és la desviació de la distància d'enllaç dels grups OH, NH i CO en relació a les corresponents distàncies en el monòmer de paracetamol. Com seria esperable, s'observa que les distàncies d'enllaç d'aquests grups experimenten un allargament quan aquests intervien directament en la interacció. A més a més, en els complexos D1 i D2, l'enllaç C=O, tot i no intervenir directament en la interacció intermolecular, es veu també allargat a causa de les interaccions que es donen a través dels grups OH i NH de la mateixa molècula. Aquest fet indicaria que el grup carbonil de l'amida i el corresponent mode vibracional, ν_{CO} , es poden veure sensiblement influenciats per interaccions que tenen lloc en d'altres punts de la molècula. En funció d'aquestes dades, de les mesures espectroscòpiques i de l'anàlisi de LSER realitzats a partir d'aquest mode, es confirma que el mode ν_{CO} no pot ser considerat com un mode pur sinó que es troba barrejat amb d'altres modes interns de la molècula. Més endavant, l'anàlisi vibracional dels complexos a partir dels càlculs ab-initio tractarà novament aquest punt.

Pel què fa als paràmetres estructurals dels trímers T1, T2 i T3, la geometria dels quals es mostra en la Figura 61, cal destacar que les distàncies d'enllaç, les distàncies intermoleculares i els angles relatius varien ben poc en relació als valors corresponents als dímers, si es comparen aquells casos on es produeix interacció pel mateix punt de la molècula. Per tant, s'arriba a la conclusió que no es produeix variació ni en la naturalesa ni en la intensitat de les interaccions intermoleculares sobre els grups CO, NH i OH. En termes d'energia, el trímer més estable és el T1 ($\Delta E_{int} = -15.9$ kcal/mol), en el qual el grup OH del paracetamol actua com a donador d'un pont d'hidrogen cap a l'àtom O d'una molècula d'etanol, i per altra banda, el grup OH d'una altra molècula d'etanol actua de donador de pont d'hidrogen que accepta l'àtom O del grup carbonil del paracetamol. Aquesta estructura T1 apareix com a una quasi superposició de les estructures dels dímers D1 i D3. El segon trímer més estable T2 ($\Delta E_{int} = -15$ kcal/mol) és aquell en el qual els grups OH i NH actuen com a donadors de pont

d'hidrogen cap a dues molècules diferents d'etanol i és també una quasi superposició de les estructures D1 i D2. L'últim trímer en estabilitat ($\Delta E_{\text{int}} = -14.4$ kcal/mol), en el qual els grups NH i CO del paracetamol actuen com a donador i acceptor, respectivament, de ponts d'hidrogen amb dues molècules diferents d'etanol, no presenta aquesta superposició en termes energètics dels dímers D2 i D3. Aquest fet es dona perquè l'energia d'interacció del parell etanol-grup NH aporta un efecte estabilitzant menor que l'aportat en la mateixa interacció del dímer D2. No obstant, la contribució dels 3 cossos irreduïbles a l'energia total d'interacció és significativament atractiva ($\epsilon_{\text{ABC}} = -3$ kcal/mol).

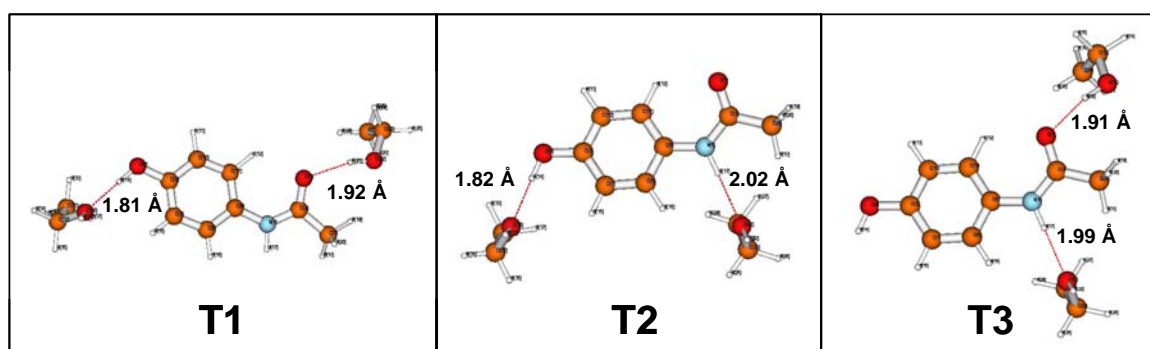


Figura 61. Estructures optimitzades (HF/6-31G) pels tres trímers paracetamol·(etanol)₂. Les distàncies intermoleculars R es mostren sobre cada interacció “grup funcional del paracetamol-etanol”

Finalment, el tetràmer paracetamol·(etanol)₃, que implica interaccions entre molècules d'etanol i els grups CO, NH i OH del paracetamol, mostra de nou que les distàncies d'enllaç, les distàncies intermoleculars i els angles relatius són molt semblants als valors obtinguts pels dímers i trímers en cada interacció estudiada. Les distàncies intermoleculars O··HO, O··HN i H··OC són, doncs, característiques d'interacció per pont d'hidrogen. L'estructura optimitzada del tetràmer, la geometria del qual es representa en la Figura 62, presenta una energia d'interacció BSSE corregida $\Delta E_{\text{int}} = -22.8$ kcal/mol. Aquesta estructura tetramèrica apareix com a una quasi superposició de les estructures dels dímers D1, D2 i D3.

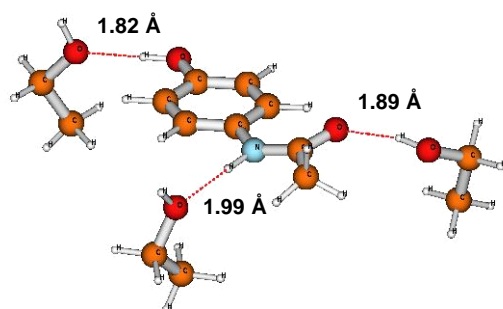


Figura 62. Estructura optimitzada (HF/6-31G) del tetràmer paracetamol·(etanol)₃. Les distàncies intermoleculars R es mostren sobre cada interacció “grup funcional del paracetamol-etanol”

3.2.4.3 Càlcul de la geometria i les energies d'interacció dels complexos paracetamol·(acetona)_n

En la Taula 13 es mostra una selecció dels paràmetres estructurals més rellevants de les diferents estructures optimitzades entre el paracetamol i l'acetona. Igualment com en la Taula 12, aquests paràmetres relatius a la formació de complexos són les distàncies internes d'enllaç dels grups C=O, O-H i N-H del paracetamol, les distàncies intermoleculares calculades i els angles relatius, quan hi ha interacció entre aquests grups funcionals i una molècula d'acetona. També s'indiquen les energies d'interacció (ΔE_{int}) de les estructures optimitzades.

Els dímers D'1, D'2 i D'3 permeten, com en el cas dels dímers amb etanol, definir clarament la naturalesa i intensitat de les interaccions intermoleculares que es poden donar entre molècules d'acetona i els grups CO, NH i OH del paracetamol. Els dímers més estables són, amb aquest ordre, aquells que impliquen la interacció d'una molècula d'acetona amb el grup OH (dímer D'1) i NH (dímer D'2) del paracetamol. En les interaccions que defineixen aquests dímers, els grups OH i NH actuen de nou com a donadors de pont d'hidrogen que accepta el grup carbonil de les molècules d'acetona. Les distàncies intermoleculares $R_{\text{O}\cdots\text{HO}}=1.88 \text{ \AA}$, corresponent a D'1, i $R_{\text{O}\cdots\text{HN}}=2.07 \text{ \AA}$, corresponent a D'2, són també característiques d'enllaç d'hidrogen i són lleugerament més elevades que les observades en les interaccions dels mateixos grups en D1 i D2 d'etanol. També s'observa que aquestes interaccions en D'1 i D'2 porten a unes energies d'interacció inferiors ($\Delta E_{\text{int}}=-8.1$ i -6.8 kcal/mol) a les obtingudes per D1 i D2 ($\Delta E_{\text{int}}=-8.9$ o -7.0 kcal/mol). Es dedueix, doncs, que aquestes són més febles en acetona que en etanol, tot i que en ambdós casos es produeix donació de pont d'hidrogen del paracetamol cap al dissolvent. Pel què fa a l'estructura D'3, la qual és la menys estable, el grup carbonil de l'acetona interacciona amb una configuració cap i cua amb el grup carbonil de la molècula de paracetamol amb una distància intermolecular $R_{\text{C}\cdots\text{C}}$ de 3.16 \AA . Aquesta interacció és resultant d'interaccions dipol-dipol i l'energia corregida de BSSE $\Delta E_{\text{int}}^{(\text{CP})}$ calculada per aquesta interacció és de -4.8 kcal/mol. La seva naturalesa és, doncs, ben diferent de la que governa la formació del complex D3 de paracetamol amb etanol amb interacció per pont d'hidrogen sobre el grup carbonil. Les geometries dels tres dímers es poden visualitzar en la Figura 63.

Taula 13. Paràmetres geomètrics de les estructures optimitzades dels oligòmers paracetamol·(etanol)_n calculats al nivell HF/6-31G. Els valors de les energies d'interacció $\Delta E_{\text{int}}^{(\text{cor})}$ en aquesta taula estan corregits utilitzant BSSE i d'acord amb l'esquema generalitzat Boys-Bernardy.

Estructura D'1 B=Acetona...HO _φ	Estructura D'2 B=Acetona...HN _φ <i>Paràmetres estructurals</i> ^[a]	Estructura D'3 B=Acetona...OC _φ
d _{OH} (Å) 0.958 (+0.910 ⁻²) d _{NH} (Å) 0.992 d _{CO} (Å) 1.227 (+0.1 10 ⁻²) R _{O...HO} (Å) 1.881 α _{O...HO} 166.2 ΔE _{int} ^(cor) -8.1	d _{OH} (Å) 0.949 d _{NH} (Å) 0.997 (+0.4 10 ⁻²) d _{CO} (Å) 1.231 (+0.5 10 ⁻²) R _{O...HN} (Å) 2.072 α _{O...HN} 179.4 <i>Energia d'interacció</i> ^[b] ΔE _{int} ^(cor) -6.8	d _{OH} (Å) 0.949 d _{NH} (Å) 0.992 d _{CO} (Å) 1.233 (+0.7 10 ⁻²) R _{C...OC} (Å) 3.161 α _{C...OC} 98.1 ΔE _{int} ^(cor) -4.8
Estructura T'1 B=Acet...HO _φ C=Acet...NH _φ	Estructura T'2 B= Acet...HN _φ C= Acet...OC _φ <i>Paràmetres estructurals</i> ^[a]	Estructura T'3 B=Acet...OH _φ C=Acet...OC _φ
d _{OH} (Å) 0.958 (+0.9 10 ⁻²) d _{NH} (Å) 0.997 (+0.5 10 ⁻²) d _{CO} (Å) 1.232 (+0.6 10 ⁻²) R ⁽¹⁾ _{O...HO} (Å) 1.902 α _{O...HO} 164.0 R ⁽²⁾ _{O...HN} (Å) 2.072 α _{O...HN} 167.5 ΔE _{int} ^(CP) -14.4 ε _{AB} ⁽²⁾ -8.0 ε _{AC} ⁽²⁾ -6.7 ε _{BC} ⁽²⁾ ~-0 ε _{ABC} ⁽³⁾ +0.3	d _{OH} (Å) 0.949 d _{NH} (Å) 0.992 d _{CO} (Å) 1.238 (+1.2 10 ⁻²) R ⁽¹⁾ _{O...HN} (Å) 2.084 α _{O...HO} 147.5 R ⁽²⁾ _{C...OC} (Å) 3.331 α _{C...OC} 89.4 <i>Energies d'interacció</i> ^[b,c] ΔE _{int} ^(CP) -13.7 ε _{AB} ⁽²⁾ -5.2 ε _{AC} ⁽²⁾ -4.4 ε _{BC} ⁽²⁾ -2.7 ε _{ABC} ⁽³⁾ -1.4	d _{OH} (Å) 0.958 (+0.9 10 ⁻²) d _{NH} (Å) 0.992 d _{CO} (Å) 1.234 (+0.8 10 ⁻²) R ⁽¹⁾ _{H...OC} (Å) 1.874 α _{H...OC} 167.2 R ⁽²⁾ _{C...OC} (Å) 3.156 α _{C...OC} 99.4 ΔE _{int} ^(CP) -13.0 ε _{AB} ⁽²⁾ -8.2 ε _{AC} ⁽²⁾ -4.8 ε _{BC} ⁽²⁾ ~-0 ε _{ABC} ⁽³⁾ ~-0
Estructura del tetramer paracetamol•(acetona)₃		
B=Acet...HO _φ <i>Paràmetres estructurals</i> ^[a]	C=Acet...NH _φ <i>Energies d'interacció</i> ^[b,c]	D= Acet...OC _φ
d _{OH} (Å) 0.958 (+0.9 10 ⁻²) d _{NH} (Å) 0.997 (+0.4 10 ⁻²) d _{CO} (Å) 1.239 (+1.3 10 ⁻²) R ⁽¹⁾ _{O...HO} (Å) 1.894 α _{O...HO} 164.9 R ⁽²⁾ _{O...HN} (Å) 2.103 α _{O...HN} 147.0 R ⁽³⁾ _{C...OC} (Å) 3.304 α _{C...OC} 89.9	ΔE _{int} ^(CP) -21.3 ε _{AB} ⁽²⁾ -8.0 ε _{AC} ⁽²⁾ -5.2 ε _{AD} ⁽²⁾ -4.4 ε _{BC} ⁽²⁾ ~-0. ε _{BD} ⁽²⁾ ~-0. ε _{CD} ⁽²⁾ -2.7 ε _{ABC} ⁽³⁾ +0.3 ε _{ABD} ⁽³⁾ -0.1 ε _{ACD} ⁽³⁾ -1.4 ε _{BCD} ⁽³⁾ ~+0. ε _{ABCD} ⁽⁴⁾ ~-0	

[a] Entre parèntesis, desviacions significatives de la distància d'enllaç dels grups funcionals OH, NH i CO en relació al monòmer de paracetamol aïllat

[b] Unitat d'energia (kcal/mol)

[c] A=Paracetamol

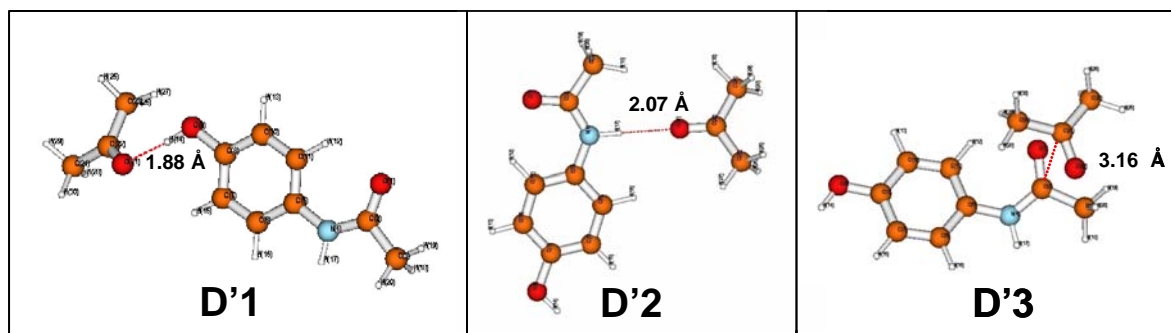


Figura 63. Estructures optimitzades (HF/6-31G) pels tres dímers paracetamol-(acetona). Les distàncies intermoleculars R es mostren sobre cada interacció “grup funcional del paracetamol-acetona”

Cal destacar que les desviacions de la distància d'enllaç C=O són significatives tant si es produeix interacció directament sobre el grup carbonil com si la interacció es produeix sobre el grup NH i OH. Es confirma doncs, tant en acetona com en etanol, que el grup CO és bastant sensible a qualsevol interacció que pugui afectar altres punts de la molècula de paracetamol.

En els trímers T'1, T'2 i T'3 la naturalesa i intensitat de les interaccions no varia massa significativament en relació als dímers corresponents, tal i com es dedueix de la poca variació que s'observa en les distàncies intermoleculars. El trímer més estable s'obté quan es produeix interacció per pont d'hidrogen a través dels grups OH i NH del paracetamol que actuen com a donadors ($\Delta E_{\text{int}}^{(\text{CP})} = -14.4$ kcal/mol). Els trímers T'2 i T'3, són en aquest ordre menys estables en relació a T'1 degut a la menor contribució que té la interacció dipol-dipol sobre el grup carbonil en l'estabilització dels complexos. La geometria d'aquestes estructures es mostra en la Figura 64.

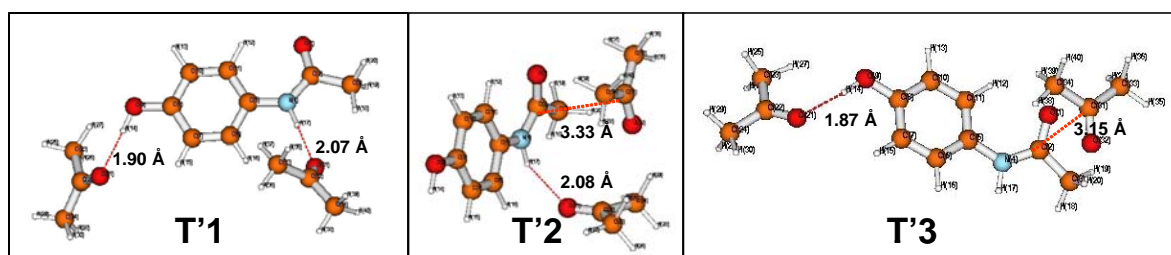


Figura 64. Estructures optimitzades (HF/6-31G) pels tres trímers paracetamol-(acetona)₂. Les distàncies intermoleculars R es mostren sobre cada interacció “grup funcional del paracetamol-acetona”

Finalment, en la Figura 65 es mostra la geometria del tetràmer paracetamol-(acetona)₃. Els paràmetres estructurals de la Taula 12 indiquen que aquesta estructura es defineix per dues interaccions de pont d'hidrogen entre els grups OH i NH del paracetamol, que actuen com a

donadors sobre l'àtom O de dues molècules d'acetona, i una interacció dipol-dipol de tipus cap i cua entre els grups carbonil del paracetamol i una tercera molècula d'acetona. Aquest tetràmer, que reproduceix les interaccions observades en els dímers i trímers, té una energia total d'interacció corregida segons BSSE de -21.3 kcal/mol. Aquesta energia és lleugerament inferior a l'energia total d'interacció observada en el tetràmer paracetamol·(etanol)₃.

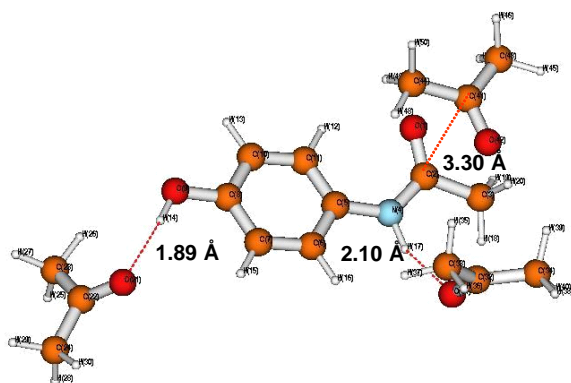


Figura 65. Estructura optimitzada (HF/6-31G) del tetràmer paracetamol·(acetona)₃. Les distàncies intermoleculars R es mostren sobre cada interacció “grup funcional del paracetamol-acetona”

3.2.4.4 Càlcul teòric de les freqüències i intensitats de vibració dels modes ν_{CO} , ν_{NH} i ν_{OH} en els complexos paracetamol·(etanol)_n i paracetamol·(acetona)_n

Les freqüències de vibració i les intensitats d'IR dels modes ν_{CO} , ν_{NH} i ν_{OH} de tots els complexos mostrats en els dos apartats precedents, han estat determinats pel Dr. Yann Danten a partir dels càlculs ab initio. Cada complex permet definir, per a cada mode vibracional, un parell de valors de la freqüència i la intensitat, representatius d'una banda d'absorció. Els parells de valors -freqüència/intensitat- corresponents al mode ν_{CO} han estat representats en la Figura 66 juntament amb la banda experimental d'aquest mode obtinguda en acetona i etanol, mentre que aquelles corresponents als modes ν_{OH} i ν_{NH} han estat representades en la Figura 67, en relació també a les bandes experimentals en els mateixos dissolvents. Els valors de les freqüències han estat corregits mitjançant el factor empíric determinat per les diferències observades habitualment entre les freqüències experimentals i les freqüències calculades dins les diferents bases.⁴³ Les intensitats d'IR també han estat corregides en relació a l'escala experimental.

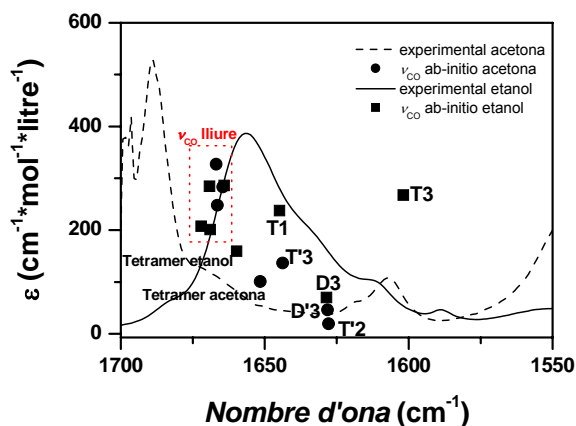


Figura 66. Intensitats i freqüències de vibració del mode ν_{CO} calculats a partir de les estructures dels complexos paracetamol·(acetona)_n i paracetamol·(etanol)_n, i espectres experimentals del paracetamol en ambdós dissolvents. El requadre de punts inclou aquells complexos on no hi ha interacció directa sobre el grup CO.

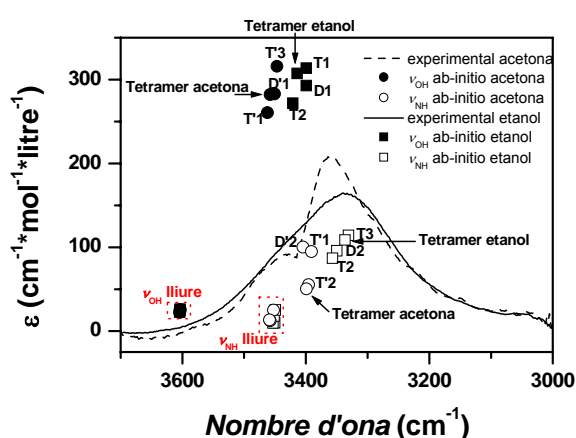


Figura 67. Intensitats i freqüències de vibració dels modes ν_{OH} i ν_{NH} calculats a partir de les estructures dels complexos paracetamol·(acetona)_n i paracetamol·(etanol)_n, i espectres experimentals del paracetamol en ambdós dissolvents. Els requadres de punts inclouen aquells complexos on no hi ha interacció directa sobre els grups OH i NH.

En la Figura 66 s'observa que les freqüències i intensitats del mode ν_{CO} en els diferents complexos mostren una important variabilitat. En concret, en aquells complexos on es produeix interacció directa sobre el grup CO s'observa variabilitat tant en la freqüència com en la intensitat, mentre que en aquells complexos on no es produeix interacció directa sobre el grup CO, sinó que es dona sobre altres grups de la molècula, la variabilitat s'observa principalment en la intensitat d'IR. És especialment interessant comparar la banda ν_{CO} del dímer D3 i del trímer T3. Aquests oligòmers es diferencien perquè en el primer només es produeix interacció sobre el grup CO, el qual rep un pont d'hidrogen d'una molècula d'etanol, mentre que en el segon es produeix la mateixa interacció però també la interacció per pont d'hidrogen del grup NH amb una altra molècula d'etanol. La Figura 66 mostra una diferència molt important en la posició i intensitat de les bandes simulades. La introducció de la interacció que involucra el grup NH té, per tant, un efecte molt important de disminució de l'energia de vibració del mode ν_{CO} . Pel que fa als modes ν_{OH} i ν_{NH} , la Figura 67 mostra l'existència d'una variabilitat bastant menor de les freqüències i les intensitats dels diferents complexos. Concretament, aquesta figura permet definir, per a cada mode, dos grups de

complexos segons la seva posició en l'espectre: aquells amb interacció directa sobre el grup OH/NH i aquells on no es produeix interacció directa sobre el grup. Cada grup presenta poca variació tant en els valors d'intensitat com de freqüència. Per tant, aquesta diferent variabilitat dels modes ν_{CO} , ν_{NH} i ν_{OH} corrobora l'afirmació ja realitzada en l'anàlisi dels dos primers modes per LSER. El mode ν_{CO} no pot ser considerat com un mode pur i per tant no només les interaccions que es donen directament sobre el mode carbonil afecten la seva freqüència de vibració i intensitat IR. En canvi, els modes ν_{OH} i ν_{NH} són modes bastant menys conjugats amb d'altres modes interns de la molècula i per tant els efectes d'interaccions col·laterals hi són menys rellevants.

En termes de freqüències calculades, els punts representats en la Figura 67 mostren que, en els complexos amb interacció directa sobre els grups OH i NH, es produeixen importants desplaçaments de banda cap a freqüències de vibració més baixes en relació a la freqüència de vibració del monòmer o molècula sense interacció directa. La magnitud d'aquests desplaçaments confirma la naturalesa d'enllaç d'hidrogen d'aquestes interaccions. Concretament, els desplaçaments de banda calculats pels complexos amb interacció sobre OH es troben dins els intervals 200-230 cm^{-1} en etanol i 160-180 cm^{-1} en acetona. Pel que fa al grup NH, aquests intervals són de 100-130 cm^{-1} en etanol i 50-60 cm^{-1} en acetona. Les majors variacions espectrals obtingudes en etanol indiquen que els centres donadors de pont d'hidrogen OH i NH interaccionen amb major força amb etanol que amb acetona. Aquesta tendència ja s'havia observat per LSER. Per altra banda, la posició de les bandes de complex calculades es correspon bastant bé amb la posició de les bandes experimentals. Es confirma que la posició de les bandes dels modes ν_{NH} i ν_{OH} és prou propera com perquè experimentalment s'observin solapades. Pel que fa a la intensitat d'IR calculada pels modes ν_{NH} i ν_{OH} , no s'observa el mateix grau de correspondència que s'ha obtingut en les freqüències. En concret, l'espectre experimental del paracetamol en acetona mostra que l'absortivitat màxima de la banda corresponent a ν_{NH} és superior a la de la banda de ν_{OH} . Contràriament, els càlculs indiquen que, tot i que ambdós modes presenten una exhaltació de la intensitat, la intensitat d'IR resultant pel mode ν_{OH} és superior a la del mode ν_{NH} . Aquesta incoherència pot ser deguda a una possible desviació de la hipòtesi d'harmonicitat que s'ha realitzat en els càlculs relatius als dos modes. Així, el mode ν_{NH} podria presentar una major anharmonicitat que allunyaria el càlcul de l'espectre experimental.

Com ja s'ha comentat anteriorment, la variabilitat que presenten les freqüències calculades en relació al mode ν_{CO} dificulta establir relacions entre aquestes i la intensitat de les interaccions.

S'ha optat, com a primera aproximació, per calcular el baricentre de les bandes dels quatre complexos que impliquen interacció sobre el grup CO tant en etanol com en acetona.⁴⁴ En realitzar aquest càlcul, s'està suposant una abundància relativa equivalent per a tots els complexos. S'ha calculat també la desviació estàndard associada al baricentre com a mesura de l'amplada de la distribució que engloba els complexos en cada cas. El baricentre en el cas dels complexos en etanol resulta tenir un valor de 1630.85 cm^{-1} mentre que en el cas dels complexos en acetona pren un valor de 1642.95 cm^{-1} . Així doncs, la diferència en la naturalesa de la interacció en etanol (pont d'hidrogen) i en acetona (dipol-dipol) observada en el conjunt de paràmetres estructurals dels complexos, es manifesta en una diferència en el desplaçament de banda 12 cm^{-1} més elevat en etanol. La desviació estàndard, la qual pot ser associada a l'amplada de banda, ofereix una major diferència, doncs en etanol pren un valor de 23.5 cm^{-1} mentre que en acetona és de 8.54 cm^{-1} . En conclusió, tot i que s'observa amb menor claredat que la mostrada en la descripció de la geometria de les estructures, les freqüències i intensitats d'IR calculades confirmen que les interaccions sobre el grup carbonil tenen major intensitat en etanol que en acetona.

3.2.4.5 Conclusions dels càlculs teòrics ab initio

Els càlculs ab-initio han permès veure que, en tots els complexos, els grups funcionals OH i NH del paracetamol actuen com a centres donadors de pont d'hidrogen en la seva interacció amb molècules d'acetona i etanol. La geometria dels complexos paracetamol·(etanol)_n i paracetamol·(acetona)_n, l'energia d'interacció dels parells grup funcional-molècula de dissolvent i els desplaçament significatius de banda cap a freqüències menors sustenten aquesta assignació i permeten afirmar que la força de les interaccions és més elevada en els oligòmers d'etanol. De totes maneres, la diferència més important que s'observa fa referència a la naturalesa de la interacció que té lloc sobre el grup CO del paracetamol. Els càlculs teòrics indiquen que aquest grup actua com a acceptor d'un pont d'hidrogen quan interacciona amb etanol, mentre que manté interaccions dipol-dipol amb molècules d'acetona. Aquesta diferència es manifesta de manera més acusada en la geometria i estabilitat dels complexos que en els desplaçaments de banda calculats.

3.2.5 Conclusions dels estudis a nivell microscòpic. Correlació entre les mesures espectroscòpiques i les mesures de solubilitat

Les mesures espectroscòpiques realitzades sobre els sistemes “paracetamol/acetona/CO₂” i “paracetamol/etanol/CO₂”, els models de LSER relatius a l’efecte de dissolvent sobre els modes vibracionals del paracetamol i els càlculs ab-initio de complexos paracetamol·(acetona)_n i paracetamol·(etanol)_n han permès estudiar a escala molecular la solvatació de la molècula de paracetamol en aquests sistemes. Així, la naturalesa i la intensitat de les interaccions entre els grups funcionals del paracetamol i les molècules d’acetona i etanol, s’ha deduit a partir de l’anàlisi de LSER i dels càlculs ab-initio, mentre que la variació dels desplaçaments de banda d’IR $\Delta\nu_{CO}$ and $\Delta\nu_{NH}$ amb el contingut en CO₂ de les dissolucions d’etanol expandit amb CO₂ i acetona expandida amb CO₂, ha permès descriure la sensibilitat de les interaccions específiques i no específiques solut-dissolvent orgànic a la variació de X_{CO_2} . La variació més lenta del desplaçament de banda del mode ν_{CO} en etanol expandit amb CO₂ que en acetona expandida amb CO₂, quan augmenta el contingut en CO₂ de la dissolució, indica que les interaccions dipol-dipol establertes entre els grups carbonil de les molècules d’acetona i paracetamol són més fàcilment pertorbades pel CO₂ que les interaccions per pont d’hidrogen que es donen entre el grup CO i les molècules d’etanol. Per altra banda, l’evolució similar observada en $\Delta\nu_{NH}$ quan X_{CO_2} augmenta en ambdós dissolvents expandits, indica que les interaccions per pont d’hidrogen entre el grup NH del paracetamol i les molècules de dissolvent orgànic, en les quals el grup NH actua com a donador, són igualment sensibles al contingut en CO₂ tant en etanol expandit amb CO₂ com en acetona expandida amb CO₂. Tot i que, com s’ha vist per càlculs ab initio, la força de la interacció entre el grup NH i les molècules d’etanol és més gran que la de la interacció entre el grup NH i les molècules d’acetona, les dues interaccions són pertorbades en el mateix grau per l’augment en X_{CO_2} . Sembla ser, per tant, que la naturalesa de la interacció té un major pes en el grau de pertorbació que provoca el CO₂ que la intensitat de la interacció. Per últim, a causa del solapament de bandes i de la substitució isotòpica, no ha estat possible estudiar espectroscòpicament la sensibilitat del mode ν_{OH} en relació al contingut en CO₂ dels sistemes analitzats. No obstant, per càlculs ab initio s’ha observat que el grup OH del paracetamol interacciona com a centre donador de pont d’hidrogen tant amb etanol com amb acetona, de la mateixa manera com ho fa el grup NH. Per tant cal esperar que la variació de $\Delta\nu_{OH}$ amb X_{CO_2} no hauria de presentar diferències significatives en etanol expandit amb CO₂ i acetona

expandida amb CO₂ degut a la igual naturalesa de les interaccions entre el grup OH i les molècules de dissolvent orgànic.

Així doncs, la més abrupta pertorbació experimentada en l'esfera de solvatació del paracetamol en acetona expandida amb CO₂, quan el contingut en CO₂ augmenta, la qual està relacionada amb el fort comportament anti-solvent del CO₂ en aquest sistema, és bàsicament causada per la marcada sensibilitat de les interaccions dipol-dipol entre el grup CO i acetona a la presència del CO₂. En el cas de paracetamol en etanol expandit amb CO₂, la pertorbació experimentada per l'esfera de solvatació del solut és menor degut a la menor sensibilitat, a la presència de CO₂, de les interaccions per pont d'hidrogen entre el grup CO i l'etanol.

Fins aquest punt s'ha demostrat que el grup carbonil de la molècula de paracetamol és el grup funcional que mostra una major sensibilitat envers les diferències, a nivell molecular, entre els sistemes "paracetamol/etanol/CO₂" i "paracetamol/acetona/CO₂". Així, el seu mode de tensió ν_{CO} presenta una important sensibilitat a la naturalesa i intensitat de les interaccions que es donen tant directament sobre el grup CO com en altres punts de la molècula. A més, aquest mode ν_{CO} es comporta de forma sensible i selectiva davant la pertorbació que suposa la presència del CO₂ per a les interaccions paracetamol-acetona i paracetamol-etanol. Tot això fa que es pugui considerar aquest mode com una bona sonda a nivell molecular, mitjançant la qual es puguin correlacionar mesures microscòpiques amb mesures macroscòpiques com la solubilitat. Així, amb la intenció de correlacionar el diferent comportament de solubilitat del paracetamol en etanol expandit amb CO₂ i acetona expandida amb CO₂ (veure Figura 50) amb la diferent pertorbació que experimenta l'esfera de solvatació de la molècula de paracetamol en aquests dissolvents (veure Figura 58), s'ha representat en la Figura 68, per a diferents valors de X_{CO_2} , l'energia lliure associada al procés de solubilització del paracetamol, ΔG_{d0} , en relació als desplaçaments $\Delta \nu_{CO}$ mesurats amb als mateixos valors de X_{CO_2} en ambdós dissolvents expandits. ΔG_{d0} del paracetamol en acetona i etanol expandits amb CO₂ va ser calculada a partir de l'Equació 16, associada a un equilibri químic de solubilitat (S) en una dissolució diluïda ideal,⁴⁵ i a partir de les dades de solubilitat representades en la Figura 50, les quals es troben detallades en l'Annex 1-Part Experimental. En l'Equació 16, T és la temperatura i R és la constant dels gasos ($R=8.314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$).

$$\Delta G_{d0} = -R \cdot T \cdot \ln(S) \quad (16)$$

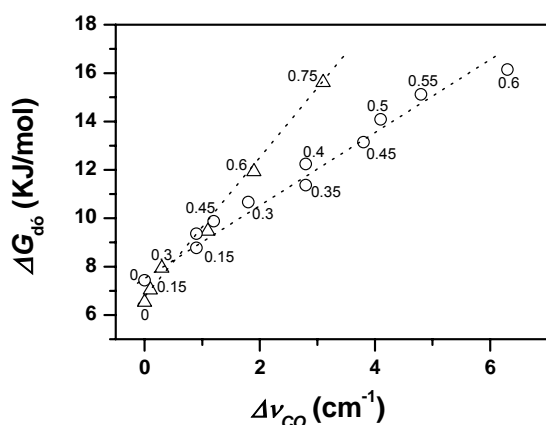


Figura 68. Correlació entre l'energia lliure de dissolució, ΔG_{d6} , i el desplaçament $\Delta\nu_{CO}$ en etanol expandit amb CO_2 (Δ), i en acetona expandida amb CO_2 (\circ). Els números sobreposats en la gràfica indiquen el valor de X_{CO_2} corresponent. Les línies de punts són els ajustos lineals realitzats a partir de les dues seqüències de punts (“**1**/acetona/ CO_2 ” $r=0.990$ i “**1**/etanol/ CO_2 ” $r=0.997$)

La bona linealitat observada entre $\Delta\nu_{CO}$ i l'energia lliure de dissolució, ΔG_{d6} , indica que el comportament de la solubilitat del paracetamol en els dos dissolvents expandits amb CO_2 i l'evolució del mode ν_{CO} quan X_{CO_2} augmenta en ambdós medis dissolvents, són dos processos que estan controlats pel mateix tipus d'interacció intermolecular. Així, en el sistema “paracetamol/etanol/ CO_2 ” tant els desplaçaments de banda, $\Delta\nu_{CO}$, com la disminució en la solubilitat, estan controlats majoritàriament per la interacció per enllaç d'hidrogen entre el grup CO del paracetamol i l'etanol, i per altra banda, en el cas del sistema “paracetamol/acetona/ CO_2 ” $\Delta\nu_{CO}$ i la variació de S vénen governats per la interacció dipol-dipol entre els grup CO del paracetamol i l'acetona. Es confirma per tant, que el mode ν_{CO} , tot i ser una propietat molecular local, és una bona sonda per correlacionar propietats microscòpiques i macroscòpiques en els sistemes “**3**/etanol/ CO_2 ” i “**3**/acetona/ CO_2 ”.

Els resultats exposats en aquest apartat confirmen que la metodologia emprada, en la qual s'ha combinat l'anàlisi vibracional d'IR, l'anàlisi per LSER i càlculs ab initio, és un procediment de treball molt adequat per a analitzar, a nivell molecular, fenòmens de solvatació en dissolvents expandits amb CO_2 .

3.3 Estudi a nivell molecular dels fenòmens de solvatació en el sistema "metenamina/etanol/CO₂"

3.3.1 Comportament de solubilitat del compost metenamina en etanol expandit amb CO₂

En la Figura 69 es representa la dependència de la solubilitat de la metenamina en etanol expandit amb CO₂, a $T_W=313$ K i $P_W=10$ MPa, amb la variació de la fracció molar de CO₂ del dissolvent expandit. Tal i com s'ha esmentat en l'apartat 1.1.3, el sistema "metenamina/etanol/CO₂" es caracteritza perquè l'efecte de co-solvència del CO₂ es manifesta al llarg de tot l'interval de valors de X_{CO_2} , i perquè la mescla binària de dissolvents és capaç de dissoldre més quantitat de metenamina que els dos dissolvents purs a la mateixa temperatura. S'obté doncs, un efecte sinèrgic de la capacitat solvadora dels dos dissolvents.

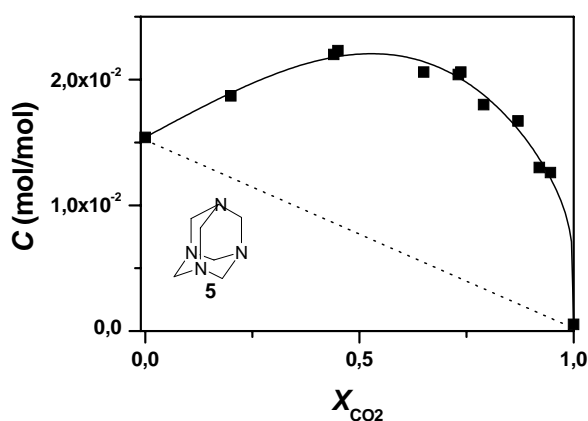


Figura 69. Variació de la solubilitat de la metenamina amb X_{CO_2} en "etanol/CO₂" a $P_W=10$ Mpa i $T_W=313$ K. La línia de punts correspon a la variació de la solubilitat esperada segons un procés de dilució ideal.

Amb l'objectiu d'entendre a nivell molecular aquest comportament de solubilitat tan sorprenent, s'ha aprofitat l'equipament i la metodologia desenvolupats per a l'anàlisi vibracional dels sistemes "paracetamol/acetona/CO₂" i "paracetamol/etanol/CO₂", descrits en els apartats anteriors. Ara bé, en aquest estudi i a diferència amb el descrit en l'Apartat 3.2, han estat subjecte d'estudi tant les bandes corresponents als modes vibracionals del solut com les bandes de vibració dels dissolvents, sobre les quals s'ha posat especial èmfasi tot i l'elevada concentració de les espècies a les que corresponen. Aquest major aprofundiment en l'estudi del sistema de tipus "solut/dissolvent convencional/CO₂" respon a la major complexitat que presenta el comportament macroscòpic (solubilitat) mostrat en la Figura 69. A més, pretén contrarestar el fet que l'anàlisi de bandes vibracionals de solut pot resultar insuficient ja que, tot i la simplicitat i simetria de l'estructura de la molècula de metenamina,

aquesta té una elevada predisposició per a interaccionar de manera específica a través dels seus quatre nitrògens ternaris, via interaccions per enllaç d'hidrogen o formació de parells donador-acceptor d'electrons (interacció àcid-base de Lewis). L'objectiu final d'aquest estudi és determinar, a través de l'anàlisi dels modes de vibració de les molècules de solut i de dissolvent, les interaccions que tenen lloc en l'esfera de solvatació de la metenamina en etanol expandit amb CO₂, les quals són responsables de la diferent organització de les molècules de dissolvent en la regió cibotàctica del solut en relació a la seva organització en el global del dissolvent, on no es produeix pertorbació deguda a la presència del solut.

Aquesta organització diferencial de les molècules de dissolvent pot ser revelada, per exemple, en l'espectre vibracional d'IR de les molècules de dissolvent presents en la regió cibotàctica i fora d'aquesta regió. Les principals limitacions que poden dificultar l'obtenció d'indícis d'aquesta estructuració a través de l'espectre d'IR de dissolvent tenen a veure, lògicament, amb la seva elevada concentració total. Aquesta provoca que es doni un predomini de les característiques massives de dissolvent, les quals poden arribar a obscurir possibles senyals corresponents a estructures concretes del dissolvent al voltant del solut. La resolució d'aquests senyals en el cas d'espectroscopia d'IR depèn de la intensitat de la pertorbació que sigui capaç de generar la molècula de solut en els modes vibracionals d'aquelles molècules de dissolvent estructurades al seu voltant. A major intensitat d'aquesta pertorbació, per exemple degut a l'ocurrència d'interaccions específiques fortes, més gran serà la intensitat d'absorció del senyal corresponent a les molècules de dissolvent de la regió cibotàctica i més probable serà la seva resolució en relació al senyal del dissolvent en massa.

3.3.2 Determinació dels espectres d'absorció de mesclades "etanol/CO₂"

Per a poder analitzar tant les bandes dels modes de vibració del solut com les dels modes de vibració del dissolvent en el sistema "metenamina/etanol/CO₂" era necessari reduir al màxim el camí òptic, l , de la cel·la de mesura, i així evitar la saturació de les bandes d'IR del dissolvent. En aquest apartat es descriuen els experiments que es varen realitzar sobre mesclades "etanol/CO₂" per tal de validar la configuració de la cel·la de mesura emprada per a enregistrar espectres de dissolucions expandides amb CO₂ amb una bona resolució de les bandes de dissolvent. En els estudis descrits en l'Apartat 3.2 s'havien emprat espaiadors de coure amb una espessor determinat per a fixar el camí òptic, l , de la mesura. Amb aquests espaiadors no és possible reduir l per sota de 50 μm . La necessitat de treballar amb valors de l inferiors va portar a provar un mètode de fixació del camí òptic sense espaiadors.

Concretament, es varen instal·lar les dues finestres de ZnSe de la cel·la de mesura de tal manera que es trobessin en contacte a pressió atmosfèrica. En aquest mètode, quan es pressuritza la cel·la amb el fluid de mesura, les finestres es separen fins a generar un trajecte òptic. El grau amb què es troben collats els dos cossos buits cilíndrics que fixen la posició de la junta J i disc D, mostrats en la Figura 70, i la pressió del fluid intern determinen la separació que es genera entre les dues finestres i per tant l . La reproduïbilitat d'aquest sistema de fixació del trajecte òptic va ser comprovada mitjançant l'enregistrament de l'espectre de CO₂ a 10 MPa i 40°C repetides vegades. Aquest espectre aparegué com a invariable en les diferents mesures realitzades a la mateixa pressió i va ser utilitzat per a calcular, mitjançant l'Equació 17, el valor del camí òptic resultant a través de la periodicitat de les bandes d'interferència:

$$l = n / (2 \cdot (\nu_1 - \nu_2) \cdot \eta) \quad (17)$$

En l'Equació 17 n és el nombre de períodes entre dues bandes d'interferència 1 i 2, ν_1 és el nombre d'ona de la banda 1, ν_2 és el nombre d'ona de la banda 2, i η és l'índex de refracció del medi. El valor de η pel CO₂ a 10 MPa i 40°C és igual a 1.15.⁴⁶

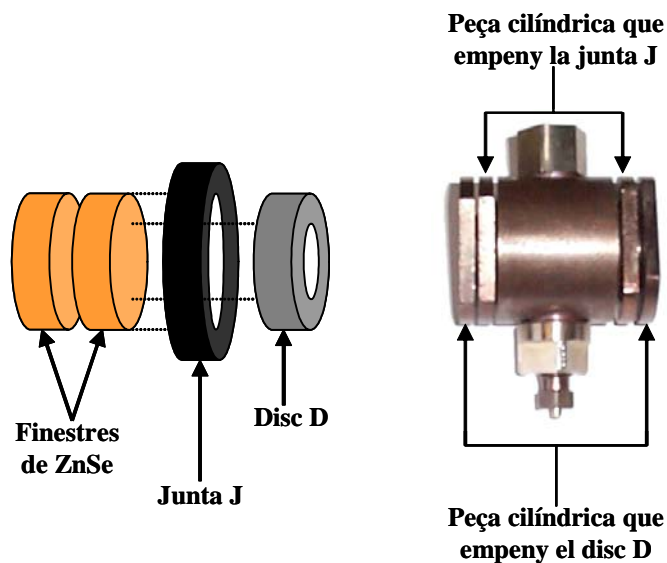


Figura 70: Detall intern i extern de la cel·la de mesura d'IR. El detall intern és simètric per a les dues finestres.

La utilització d'aquest sistema de fixació del trajecte òptic de mesura en la configuració i procediment experimentals ja descrits en l'Apartat 3.2.2, va permetre enregistrar, a tall d'exemple, l'espectre d'IR de la mescla d'etanol deuterat i CO₂, "EtOD/CO₂", a $P_W=10$ MPa i $T_W=313$ K, a diferents valors de X_{CO_2} des de 0 fins a 0.9. En aquestes condicions els dos dissolvents emprats són completament miscibles en tot l'interval de composicions.⁴⁷

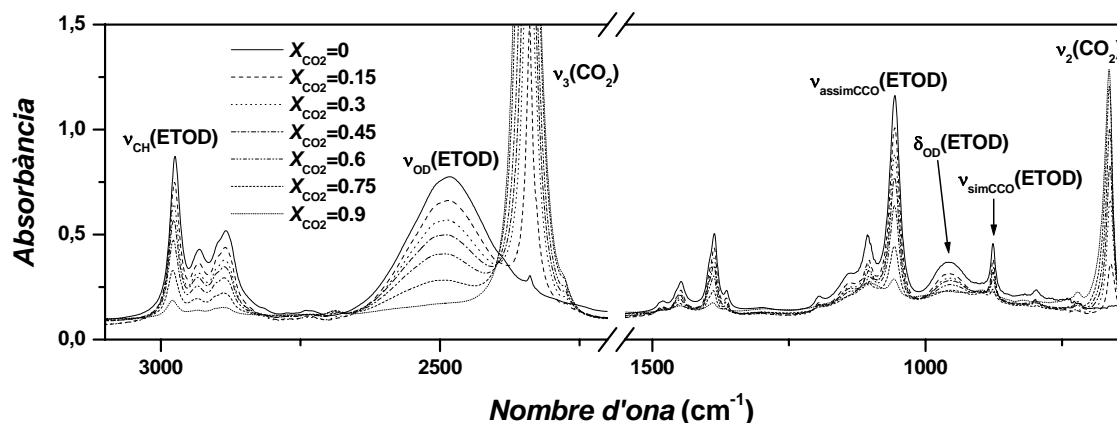


Figura 71. Espectre de la mescla “EtOD/CO₂” a 10 MPa i 313 K amb contingut en CO₂ des de $X_{\text{CO}_2}=0$ fins a $X_{\text{CO}_2}=0.9$.

Com s’observa en la Figura 71, va ser possible resoldre sense saturació totes les bandes corresponents a l’etanol. Pel què fa a les bandes dels modes actius d’IR del CO₂, es va aconseguir obtenir sense saturació la banda corresponent als dos moviments de deformació degenerats de l’angle O=C=O, habitualment anomenats com a ν_2 . No obstant no va ser possible resoldre, degut a la seva elevada absortivitat, la banda del mode de tensió asimètrica de la molècula de CO₂ anomenat ν_3 . El camí òptic calculat per aquests espectres és de 5 μm , i una major reducció d’aquest per a poder resoldre ν_3 resulta inviable.

La bona resolució de les bandes d’aquests espectres permet observar la seva evolució amb la composició del sistema. Les bandes corresponents als modes $\nu_2(\text{CO}_2)$ i $\nu_{\text{OD}}(\text{EtOD})$ presenten desplaçaments de banda bastant significatius amb la variació en X_{CO_2} . A més, en tots els espectres, la banda ν_{OD} presenta una amplada molt destacable i similar a la de l’espectre de l’etanol pur. Això demostra que la xarxa de ponts d’hidrogen constituent de l’etanol líquid és també característica de la mescla “etanol/CO₂” en l’interval de composicions de la mescla binària estudiat. No obstant, en el dissolvent expandit amb CO₂, una nova banda esdevé visible just per sobre d’aquesta banda de l’etanol. Aquesta absorció, situada al voltant de 2700 cm^{-1} , augmenta en intensitat a mesura que augmenta el contingut en CO₂ de la mescla, tal i com s’observa en la Figura 72, i és atribuïble a la presència de monòmers d’etanol. Amb això s’està evidenciant que el progressiu increment en el contingut en CO₂ provoca una certa distorsió de la xarxa de ponts d’hidrogen de les molècules d’etanol portant a la coexistència d’etanol monomèric i polimèric. El CO₂ té doncs, un efecte de disminució de la cohesivitat de l’etanol com a medi dissolvent que pot resultar molt significatiu en els processos de dissolució en aquests medis líquids expandits.

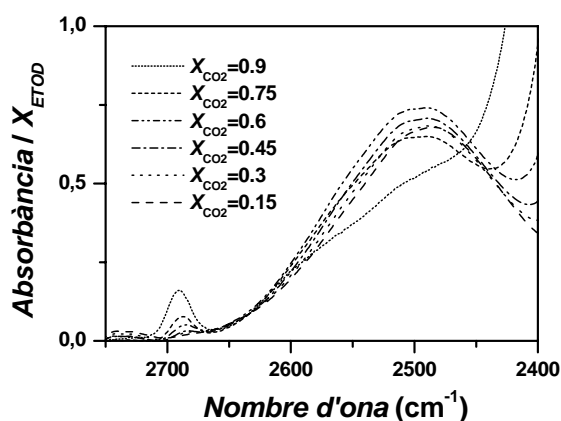


Figura 72. Espectres d'IR d'etanol expandit amb CO_2 en la regió $2750\text{-}2400\text{ cm}^{-1}$. Els espectres han estat normalitzats en relació a la fracció molar d'etanol de cada mescla per estandaritzar l'efecte de dilució que provoca l'addició de CO_2

Així doncs, queda demostrat que és possible aconseguir una bona resolució de l'espectre de dissolvents expandits amb CO_2 , tot i l'elevada concentració de les espècies dissolvent orgànic i CO_2 . A més, com a fet molt important de cara a l'estudi que es mostrarà a continuació, s'ha comprovat que les absorcions de les molècules de dissolvent en massa no impedeixen observar certes senyals corresponents a molècules de dissolvent amb un entorn diferent de les primeres. Per exemple, la pertorbació causada per l'expansió de l'etanol amb CO_2 ha mostrat l'aparició de senyals corresponents a monòmers d'etanol que manifesten un menor nivell d'estructuració i cohesivitat del dissolvent expandit en relació al dissolvent pur.

3.3.3 Estudi de l'espectre d'absorció d'IR en dissolucions de metenamina en etanol expandit amb CO_2

En la Figura 73 es pot visualitzar la composició de les dissolucions de metenamina en etanol expandit amb CO_2 per a les quals es va mesurar l'espectre d'IR, en relació a la corba de solubilitat de la metenamina en aquest medi dissolvent. També es varen enregistrar els espectres d'etanol expandit amb CO_2 sense presència de metenamina i a les mateixes fraccions molars de CO_2 que les dissolucions anteriorment mencionades.

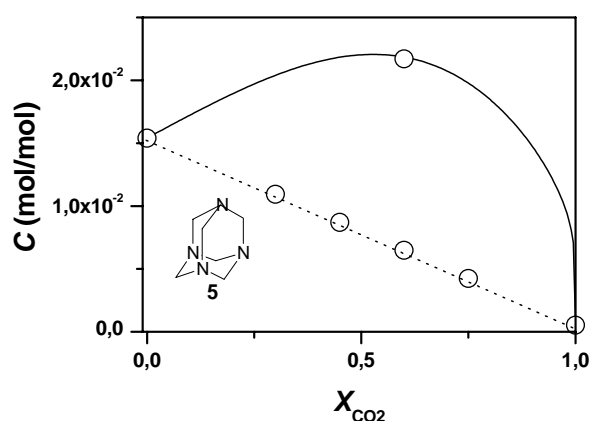


Figura 73. Localització de les composicions de les dissolucions de **5** en etanol expandit amb CO_2 (\circ), per a les quals s'han mesurat els espectres d'IR, en relació a la corba de solubilitat de **5** en "etanol/ CO_2 " a $P_w=10\text{ Mpa}$ i $T_w=313\text{ K}$ (línia contínua). La línia de punts correspon a la variació de la solubilitat esperada segons un procés de dilució ideal.

En la part superior de la Figura 74 s'hi troba representada la regió espectral que va de 3600 a 2800 cm^{-1} , corresponent a dues dissolucions de metenamina en etanol expandit amb CO_2 a $X_{\text{CO}_2}=0.6$. Aquestes dissolucions es diferencien perquè en una d'elles la concentració correspon a la concentració de saturació per aquest valor de X_{CO_2} , 0.0217 mol/mol, i en l'altre la concentració és de 0.00648 mol/mol i per tant significativament inferior a la primera. Juntament amb aquests espectres es mostra la mateixa regió espectral de la mescla dissolvent "etanol/ CO_2 " a la mateixa X_{CO_2} . En la part inferior de la mateixa Figura, es pot observar l'espectre resultant de la subtracció de l'espectre de la mescla binària de l'espectre del sistema ternari corresponent. Els camins òptics de les mesures s'han ajustat en funció de la concentració de metenamina, a fi d'assegurar una bona resolució de l'espectre.

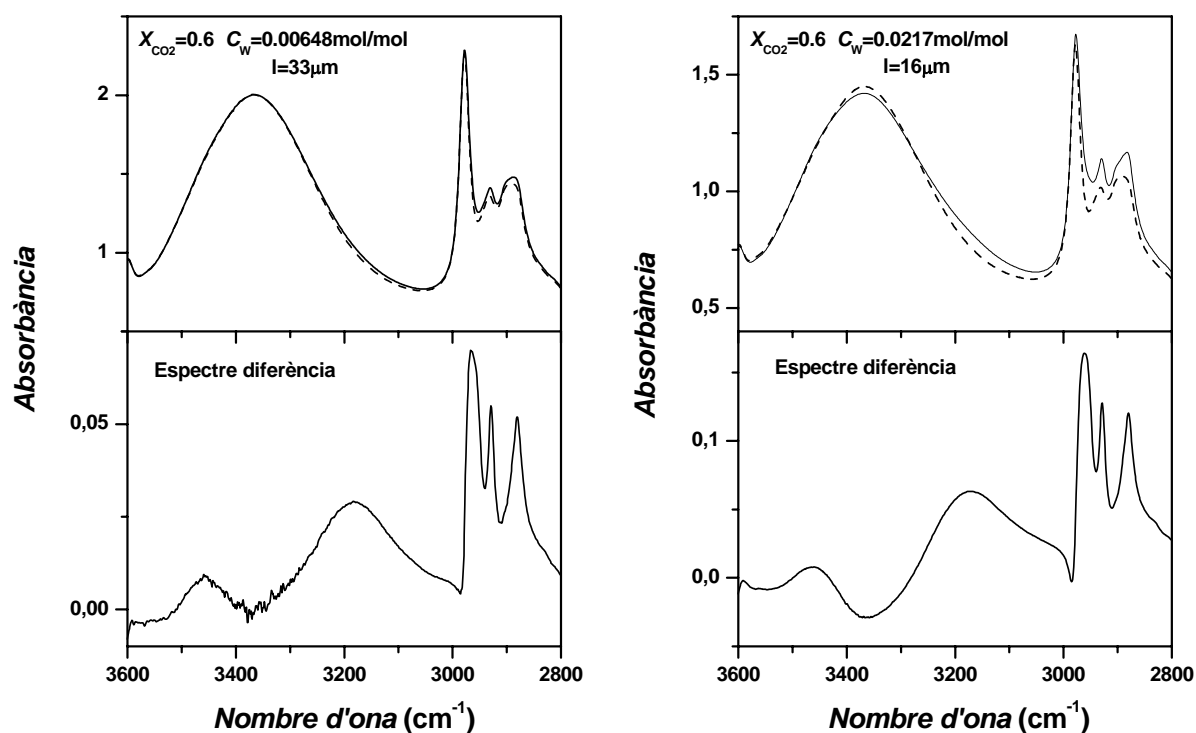


Figura 74: Procediment de subtracció realitzat per les dissolucions de metenamina en etanol expandit amb CO_2 , amb $X_{\text{CO}_2}=0.6$, $C_w=0.00648$ mol/mol (esquerra) i $C_w=0.0217$ mol/mol (dreta). Sistema ternari (—). Sistema binari (---).

Per sota de 3000 cm^{-1} els espectres de les mescles ternària i binària no són coincidents degut a la presència de les vibracions de tensió dels grups alquílics tant de l'etanol com de la metenamina. En l'espectre diferència s'observa que s'han aïllat tres bandes de vibració corresponents als grups CH_2 de la metenamina. Es tracta del mode de tensió simètrica ($\nu_{18}=2880$ cm^{-1}), el mode de tensió asimètrica ($\nu_{17}=2965$ cm^{-1}) i una banda de combinació

($\nu_2 + \nu_9, 2\nu_{18} = 2929 \text{ cm}^{-1}$). Aquestes assignacions es basen en el treball de Bertie i col.⁴⁸ Per sobre de 3000 cm^{-1} els espectres de les dissolucions ternàries i binàries tampoc es solapen. Aquesta regió espectral no conté cap banda de vibració de la metenamina, i en el present sistema només pot estar associada als moviments d'elongació de l'enllaç OH dels alcohols. Així, la presència de metenamina en el dissolvent expandit amb CO_2 sembla provocar una modificació de la banda del mode ν_{OH} de l'etanol, que pot indicar una reestructuració de la xarxa de ponts d'hidrogen de l'etanol en funció del solut. La modificació de la banda ν_{OH} és sensible a la concentració de metenamina, tal i com s'observa quan es comparen els espectres amb $C_W = 0.00648$ i 0.0217 mol/mol (veure Figura 74). Els espectres diferència d'ambdues dissolucions mostren l'aparició de dues noves bandes situades, respectivament, per sobre i per sota del màxim de ν_{OH} . Aquestes poden ser atribuïdes a les vibracions de tensió del grup OH d'aquelles molècules d'etanol contingudes en la regió cibotàctica de les molècules de metenamina solvatades. Cal destacar doncs, que les bandes de vibració d'aquelles molècules d'etanol que es troben estructurades al voltant del solut són satisfactòriament resoltes en relació a la banda representativa de les molècules de dissolvent que no tenen interacció directa amb la molècula de solut.

En la Figura 75a es mostren els espectres diferència, en la mateixa regió espectral, corresponents a dissolucions de metenamina en etanol expandit amb CO_2 , amb valors de $X_{\text{CO}_2} = 0.15, 0.45, 0.6, 0.75$, un cop normalitzats segons el camí òptic i la concentració. El valor del camí òptic en els diferents espectres va oscil·lar entre 16 i $33 \mu\text{m}$. La presència de les dues noves bandes de tensió d'OH, obtingudes a partir de la subtracció entre espectres amb i sense metenamina, es manté per a tot l'interval de concentracions de CO_2 estudiat. Com a primera aproximació, assignem la banda situada a menor freqüència, $\nu_{\text{OH}}^{\text{C1}}$, a les vibracions de les molècules d'etanol situades en una primera capa de solvatació de la metenamina, i la banda situada a major freqüència, $\nu_{\text{OH}}^{\text{C2}}$, a les vibracions de molècules d'etanol situades en una segona capa de solvatació. En un treball bastant recent, l'aparició d'una banda de tensió de grup OH enllaçat per pont d'hidrogen demostra la formació de complexos entre la metenamina i bases del tipus MOH ($M = \text{Li, Na, K}$) en fase sòlida.⁴⁹ En el present estudi, les bandes $\nu_{\text{OH}}^{\text{C1}}$ i $\nu_{\text{OH}}^{\text{C2}}$ serien també representatives de complexos metenamina-etanol governats per interaccions específiques, però en aquest cas en dissolució. Concretament, la banda $\nu_{\text{OH}}^{\text{C1}}$ seria assignada a molècules d'etanol donadores de pont d'hidrogen cap als 4 nitrògens ternaris de la metenamina. La banda $\nu_{\text{OH}}^{\text{C2}}$ correspondria a molècules d'etanol, situades en una segona

capa de solvatació, actuant com a donadores de pont d'hidrogen cap a les molècules d'etanol presents en la primera capa de solvatació de la metenamina.

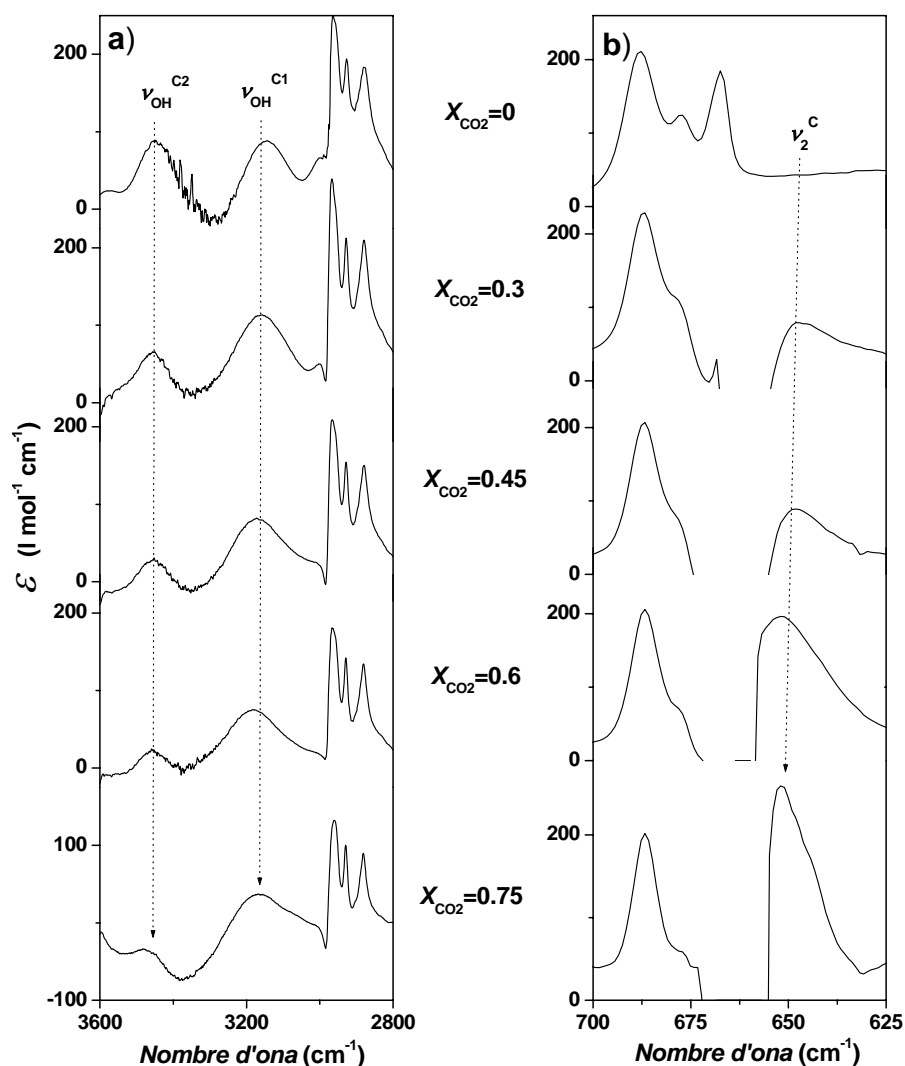
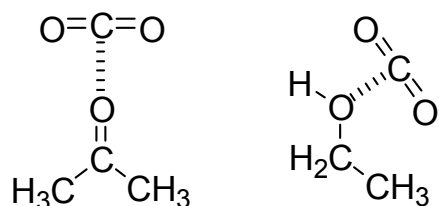


Figura 75. Evolució dels espectres diferència normalitzats en unitats d'absortivitat molar ($\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) per les regions 3600 a 2800 cm^{-1} (a), i 700 a 625 cm^{-1} (b), quan X_{CO_2} augmenta des de 0 fins a 0.75.

L'evolució dels espectres normalitzats de la Figura 75a amb el valor de X_{CO_2} mostra que la relació entre la intensitat de les bandes $\nu_{\text{OH}}^{\text{C1}}$ i $\nu_{\text{OH}}^{\text{C2}}$ no és constant al llarg de la variació en el contingut en CO_2 . S'observa que $\nu_{\text{OH}}^{\text{C2}}$ esdevé progressivament més feble que $\nu_{\text{OH}}^{\text{C1}}$ quan X_{CO_2} augmenta i que per tant, la variació en aquest paràmetre afecta de manera diferent l'estructura de les dues capes de solvatació i les interaccions que les governen. La presència de CO_2 en el sistema té doncs un paper rellevant en l'estructura de la regió cibotàctica de la metenamina. Per tal d'intentar caracteritzar millor la influència del CO_2 sobre l'organització de les molècules de dissolvent que envolten el solut es va analitzar la regió espectral que

conté el mode de deformació ν_2 de la molècula de CO_2 . En treballs precedents, l'estudi d'aquesta regió en espectres de dissolucions de CO_2 diluït o polímers inflats amb CO_2 ha demostrat la capacitat del CO_2 per participar en interaccions específiques acid-base de Lewis (parells donador-acceptor d'electrons).^{6,50} Aquestes interaccions es basen en la donació d'electrons des de molècules amb parells electrònics lliures cap a l'àtom de carboni àcid de la molècula de CO_2 . L'Esquema 3 mostra les interaccions acetona- CO_2 i etanol- CO_2 com a exemples d'aquesta interacció àcid-base de Lewis.



Esquema 3. Complexos donador-acceptor d'electrons entre les molècules d'etanol i acetona i el CO_2 .

En la Figura 75b, es mostra la regió espectral de $700\text{-}625\text{ cm}^{-1}$ dels espectres diferència normalitzats corresponents a dissolucions de metenamina en etanol expandit amb CO_2 , amb valors de X_{CO_2} des de 0 fins a 0.75. Com en el cas de la zona $3600\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$, un cop feta la subtracció de l'espectre dissolvent apareix una nova banda que no pertany a cap vibració de la molècula de metenamina. L'origen d'aquesta banda pot deduir-se de la Figura 76 on es mostra la modificació que pateix la banda ν_2 del CO_2 d'una dissolució de metenamina en etanol expandit amb CO_2 ($X_{\text{CO}_2}=0.45$, punt experimental Figura 73) que es fa evident quan es sobreposen el seu espectre i el d'una mescla "etanol/ CO_2 " amb la mateixa X_{CO_2} . En la Figura 76a s'observa que en la regió espectral mostrada hi ha total sobreposició de les bandes corresponents a vibracions de l'etanol i que les bandes de metenamina sobresurten clarament en l'espectre de la mescla ternària. També s'observa a la Figura 76b que la banda ν_2 del CO_2 , en l'espectre amb presència de metenamina, pateix una disminució d'intensitat en la zona propera al màxim d'absorció i un augment d'aquesta en ambdós costats de la base de la banda. Pel costat de major freqüència, l'augment en intensitat és degut a l'absorció associada al mode de deformació de metenamina del grup CNC ν_{24} .⁴⁸ Pel costat de menor freqüència l'augment en intensitat és deguda a l'absorció que vàrem anomenar, ν_2^c , i que es va assignar, a molècules de CO_2 presents en la regió cibatàctica de la metenamina. Aquestes molècules tenen una energia de vibració del mode ν_2 inferior que les molècules de CO_2 que es troben en el dissolvent en massa, degut a la seva participació en la regió cibatàctica de la metenamina amb interaccions específiques.

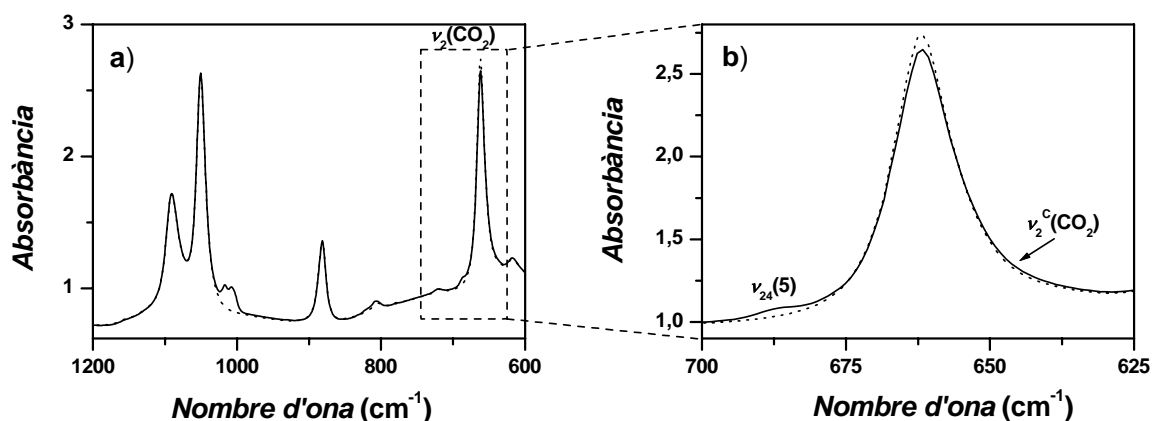


Figura 76. Espectres d'absorció d'IR de "metenamina/etanol/CO₂" amb $X_W=0.45$ i $\beta_1=1$ (línia contínua) i d'"etanol/CO₂" amb $X_W=0.45$ (línia discontinua) en la regió que conté la banda relativa al mode ν_2 de CO₂.

Per tal de definir la naturalesa i direccionalitat d'aquestes interaccions cal analitzar l'evolució de la banda ν_2^C en la Figura 75b. Quan X_{CO_2} augmenta, la intensitat de ν_2^C augmenta progressivament. Aquesta tendència és contrària al que s'observa en la banda ν_{OH}^{C2} , la qual disminueix en intensitat a mesura que el contingut en CO₂ augmenta. Si es té en compte que, a més a més, ν_{OH}^{C1} es manté invariable tant en forma com en intensitat, es pot concloure que les molècules de CO₂ substitueixen les d'etanol en la segona capa de solvatació de la metenamina. La interacció específica que governa la substitució té probablement lloc amb la primera capa de solvatació formada per molècules d'etanol, que actuarien com a bases de Lewis donadores d'electrons cap a l'àtom de carboni de les molècules de CO₂. Així doncs, aquests resultats experimentals evidencien que la interacció àcid-base de Lewis entre les molècules d'etanol i CO₂, ja descrita en treballs precedents,^{14e,51} es veu sensiblement afavorida quan una molècula acceptora de pont d'hidrogen com la metenamina interacciona cooperativament amb la molècula d'etanol.

Fins aquest punt es pot afirmar que les bandes de vibració dels dissolvents en el sistema "metenamina/etanol/CO₂" proporcionen una bona descripció de la regió cibotàctica de la metenamina. Això ha estat possible gràcies a la resolució satisfactòria de les bandes de vibració de les molècules de dissolvent estructurades al voltant del solut i l'estudi de l'evolució que experimenten la seva intensitat i freqüència de vibració enfront el canvi en X_{CO_2} . Per tal de validar aquesta descripció, es va analitzar l'espectre de la metenamina com a solut. Així doncs, es va avaluar la influència de l'entorn del solut, o sigui de les molècules de dissolvent que conformen la regió cibotàctica de la metenamina, sobre les bandes d'absorció de modes vibracionals d'aquest solut. Els modes de tensió de l'enllaç C-N són probablement

aquells que poden aportar una major quantitat d'informació en el cas d'interaccions específiques sobre l'àtom de N, essent aquest el centre més probable d'interacció amb molècules de dissolvent. Precisament, en l'espectre d'IR de la metenamina hi ha dues bandes amb intensitat molt destacable que corresponen a modes de tensió ν_{CN} . Segons la nomenclatura establerta per Bertie i col,⁴⁸ aquests modes són el ν_{21} i el ν_{22} . Les regions espectrals 1040-980 cm^{-1} i 1255-1220 cm^{-1} representades en la Figura 77 contenen, respectivament, les bandes d'absorció ν_{22} i ν_{21} de la metenamina en dissolució d'etanol.

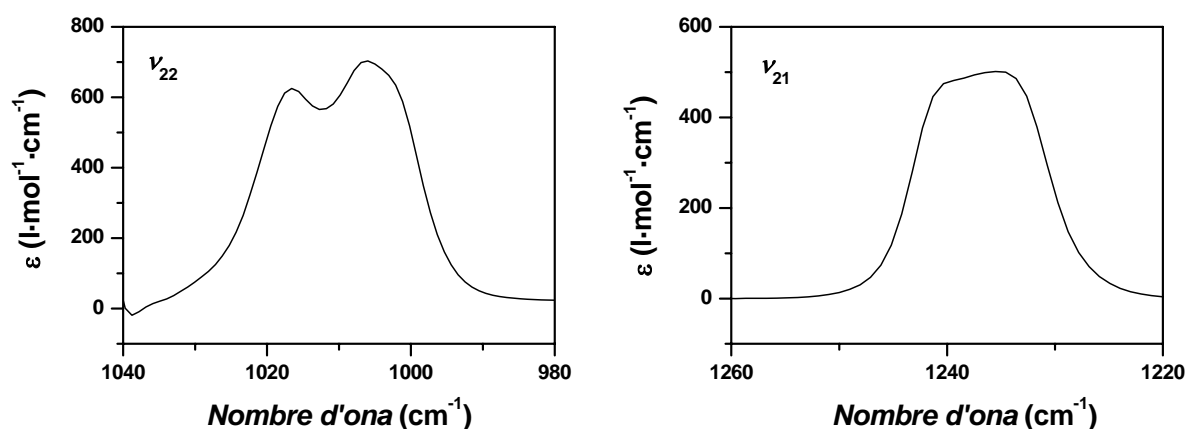


Figura 77: Regions espectrals que contenen les bandes dels modes de tensió ν_{22} (esquerra) i ν_{21} (dreta) de la metenamina en dissolució d'etanol

En la regió espectral 1040-980 cm^{-1} representada en la Figura 77 es pot observar una segona banda a més de la corresponent a ν_{22} . La banda situada a menor freqüència correspon precisament al mode ν_{22} mentre que la banda situada a major freqüència correspon a un primer sobretó del mode ν_{25} ($2\nu_{25}$), el qual consisteix en un mode de deformació del grup CNC.⁴⁸ La banda $2\nu_{25}$, tot i pertànyer, segons les regles de selecció d'IR, a una transició prohibida, presenta una intensitat comparable a la de ν_{22} i a la vegada, apareix solapada amb aquesta banda. El comportament anòmal de la transició associada a $2\nu_{25}$ es justificaria segons un fenomen de ressonància de Fermi.⁵² La proximitat entre l'energia de vibració d'aquests dos modes fa que la transició associada a $2\nu_{25}$ absorbeixi part de l'energia de l'absorció associada a la transició de ν_{22} . Així doncs, el solapament i aquest bescanvi d'energies d'absorció dificulta l'anàlisi quantitatiu de la banda ν_{22} i cal descartar-la de cara a l'estudi de la influència del CO_2 en l'espectre de la metenamina. Pel què fa a la regió espectral 1260-1220 cm^{-1} , s'observa també la presència d'una banda composta. En aquest cas però, no existeix solapament entre bandes relatives a diferents modes sinó que les possibles

components que inclou la banda s'assignen únicament al mode ν_{21} . Aquest fet s'explica per la naturalesa de l'esmentat mode ja que aquest, presenta simetria F_2 i per tant conté tres moviments de vibració energèticament degenerats.⁴⁸ En funció de l'entorn de la molècula de la metenamina és bastant probable que els nivells vibracionals d'aquest mode perdin la degeneració, es separin energèticament i donin lloc a diferents bandes en l'espectre d'IR. En el nostre cas, en el qual la metenamina es troba en dissolució d'etanol (Figura 77), les interaccions específiques entre el dissolvent i l'àtom de N són molt probablement les responsables de que s'observin varies bandes d'absorció relatives al mode ν_{21} . La interacció específica que molt probablement es dona és la interacció per enllaç d'hidrogen entre els grups OH de les molècules d'etanol i els àtoms de N ternaris de la molècula de metenamina, que actuen com a acceptors. S'ha comprovat en la realització d'espectres d'IR, no mostrats en el present treball, que quan el dissolvent utilitzat és tert-butanol, igualment donador de ponts d'hidrogen, també s'observa la separació de bandes de ν_{21} . En canvi quan s'utilitzen dissolvents menys interactius com el ciclohexà o l'acetonitril o s'enregistra l'espectre en pastilla de KBr, la banda és simètrica i per tant, no es produeix pèrdua de degeneració dels nivells vibracionals associats a ν_{21} . Per tant, aquest mode és molt sensible a la variació del medi dissolvent.

Així doncs, es va estudiar el comportament de la banda ν_{21} en etanol expandit amb CO_2 per tal d'avaluar la naturalesa i intensitat de les interaccions al voltant de la molècula de metenamina, quan es produeix la variació en la composició del medi dissolvent. En la Figura 78 es mostra la regió espectral que conté la banda associada a ν_{21} , un cop realitzada la subtracció entre els espectres de les dissolucions de metenamina i els corresponents als dissolvents (purs o mescles), a valors de $X_{\text{CO}_2}=0, 0.45, 0.75$ i 1 . S'observa que l'asimetria de la banda i la pèrdua de la degeneració es manté per a totes les composicions de sistema en què hi ha presència d'etanol. En la mateixa Figura s'observa que és possible descomposar la banda assimètrica en dues bandes gaussianes. La triple degeneració del mode ν_{21} es tradueix en la diferenciació de dues transicions vibracionals. També es pot veure que quan el dissolvent és CO_2 pur s'aconsegueix una banda simètrica, cosa que implica que es recupera la degeneració dels nivells vibracionals. Aquest comportament confirma que la interacció específica que té lloc sobre la metenamina en etanol expandit amb CO_2 , en tot l'interval de composicions estudiat (excepte $X_{\text{CO}_2}=1$), consisteix en la donació de ponts d'hidrogen per part de les molècules d'etanol de la primera capa de solvatació cap als N ternaris de la

metenamina, i que es pot considerar que la interacció entre el CO_2 i els àtoms de N és molt feble.

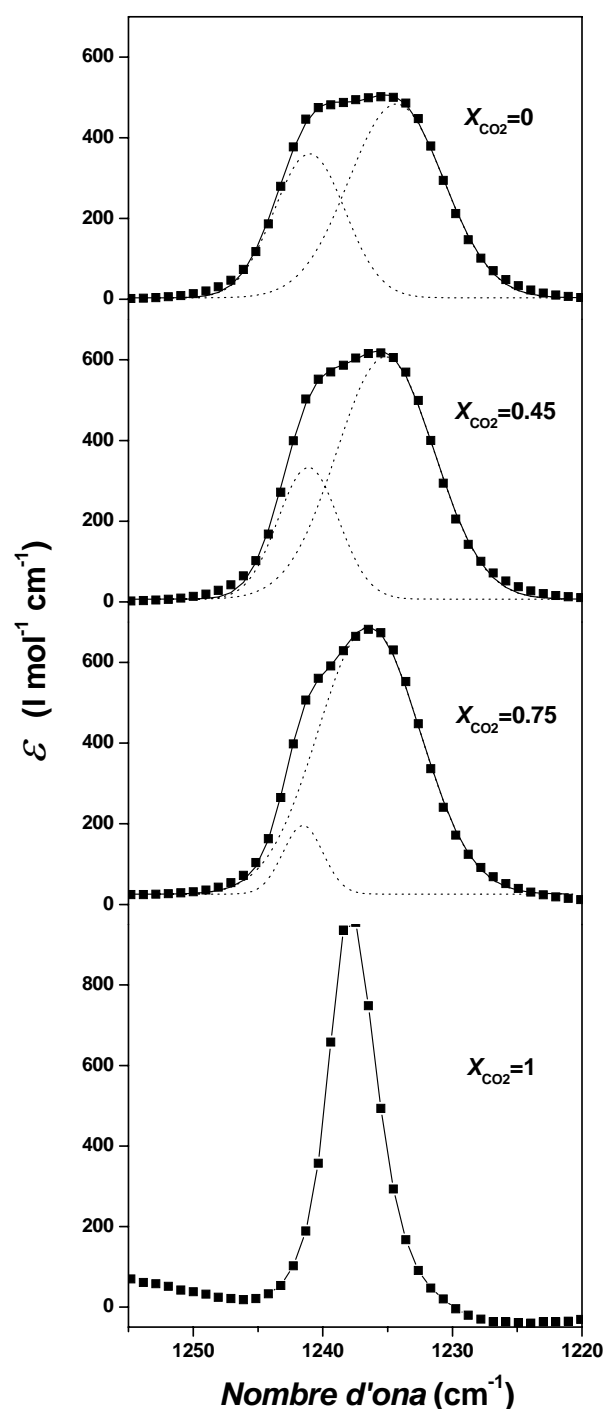
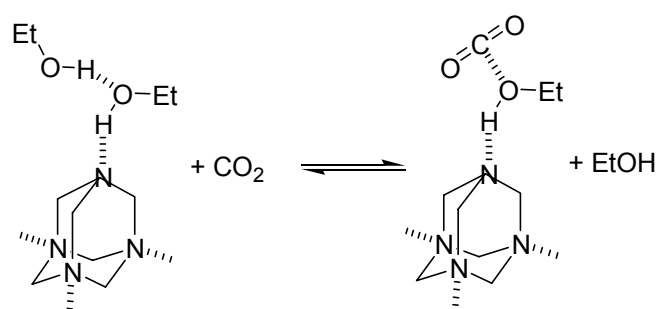


Figura 78. Espectre d'IR experimental (■) i ajustat (línia contínua) de dissolucions de metenamina en etanol expandit amb CO_2 amb $X_{\text{CO}_2}=0, 0.45, 0.75$ i 1 en la regió que conté la banda del mode ν_{21} . Els espectres experimentals s'obtingueren després de subtracció de l'espectre de la mescla dissolvent i es troben expressats en unitats d'absortivitat molar ($\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Les bandes de tensió ν_{21} poden ser ajustades a la suma de dues funcions gaussianes (línies de punts)

En conseqüència, mitjançant l'anàlisi de la banda de solut ν_{21} s'arriba a la mateixa conclusió que s'arribava a partir de l'estudi de la banda ν_{OH} de l'etanol, pel què fa referència a l'ocupació de la primera capa de solvatació de la metenamina. Per altra banda, mitjançant l'observació del mode ν_{21} també s'obtenen algunes informacions indirectes relatives a la

segona capa de solvatació. Concretament, l'evolució de la intensitat i posició de les bandes resultants de la descomposició de la Figura 78, mostra que la progressiva introducció de molècules de CO₂ en la segona capa de solvatació de la metenamina influeix sensiblement la intensitat de l'enllaç d'hidrogen metenamina-etanol ja que la separació entre les dues bandes descomposades passa de 6.7 cm⁻¹ quan $X_{\text{CO}_2}=0$ a 5.1 cm⁻¹ quan $X_{\text{CO}_2}=0.75$.⁵³ De totes maneres, cal remarcar que únicament amb l'estudi de les bandes de solut i per tant, sense la resolució del banda ν_2^C , no hauria estat possible evidenciar la presència de molècules de CO₂ en la segona capa de solvatació ni tampoc determinar la naturalesa àcid-base de Lewis de la interacció amb què participa el CO₂ en la regió cibatàctica de la metenamina.

En conclusió, l'estudi del comportament de les bandes vibracionals d'IR de les molècules de dissolvent presents en la regió cibatàctica de la molècula de metenamina i de la banda de tensió ν_{21} de la metenamina, en relació a la composició de la mescla dissolvent, permet evidenciar l'existència d'un efecte cooperatiu de les interaccions metenamina-etanol i etanol-CO₂ que fa possible la formació de clusters de metenamina en dissolució, amb molècules d'etanol en la primera capa de solvatació i molècules de CO₂ en la segona. Aquestes espècies de solvatació basades en interaccions específiques coexistirien amb altres espècies on la metenamina només estaria envoltada per molècules d'etanol en les dues capes, les quals ja s'observen en dissolució d'etanol. L'equilibri entre aquestes espècies de solvatació mostrat en l'Esquema 4 estaria progressivament desplaçat cap al predomini de clusters de metenamina-etanol-CO₂ a mesura que el contingut en CO₂ de la dissolució augmenta.



Esquema 4. Equilibri entre les espècies de solvatació de la metenamina en etanol expandit amb CO₂. Les interaccions que es donen al voltant de l'àtom de N superior es donarien de la mateixa manera en la resta de nitrògens.

3.3.4 Relació entre les mesures espectroscòpiques i les de solubilitat

L'efecte sinèrgic observat en el comportament de solubilitat de la metenamina en etanol expandit amb CO₂ pot ser considerat com una conseqüència macroscòpica del fenomen de clustering que es dona al voltant de les molècules de metenamina, el qual ha estat analitzat a nivell molecular a través de mesures espectroscòpiques sobre el sistema

“metenamina/etanol/CO₂”. La cooperativitat entre les interaccions metenamina-etanol i etanol-CO₂ i el seu aport entàlpic a l’energia lliure de solvatació de la metenamina en etanol expandit amb CO₂, ΔG_{solv} , deriva doncs en una exaltació de la solubilitat en més d’un ordre de magnitud en relació al CO₂ pur, i en un 30% en relació a l’etanol pur. Aquest fet implica que el CO₂ participa activament en l’esfera de solvatació de la metenamina en etanol expandit amb CO₂ fins al punt que proporciona un efecte d’estabilització de la regió cibotàctica del solut mitjançant interaccions específiques de naturalesa àcid-base de Lewis. Aquest comportament del CO₂ és ben diferent del que s’observa en els sistemes “acetaminofen/acetona/CO₂” i “acetaminofen/etanol/CO₂”. En aquests casos el CO₂, no només no participa en les espècies de solvatació de l’acetaminofen, sinó que té una acció de pertorbació de l’esfera de solvatació del solut i de les interaccions específiques i no específiques que es donen entre les molècules de acetaminofen i dissolvent convencional. La regió cibotàctica del solut es veu doncs inestabilitzada i com a conseqüència es produeix la baixada de la solubilitat amb l’augment en X_{CO_2} , la qual cosa es dona de manera menys acusada pel sistema “acetaminofen/etanol/CO₂” que pel sistema “acetaminofen/acetona/CO₂”. En el sistema “metenamina/etanol/CO₂”, no ha estat possible realitzar una correlació entre mesures microscòpiques i macroscòpiques similar a la realitzada de manera satisfactòria en l’Apartat 3.2.5, en el qual s’ha demostrat la linealitat entre els desplaçaments de banda del mode ν_{CO} del paracetamol en etanol i acetona expandits amb CO₂ i les mesures de solubilitat d’aquest compost en els mateixos dissolvents expandits. Això succeeix així perquè la complexitat de les espècies de solvatació que governen l’equilibri de l’Esquema 4 impedeix que un únic mode vibracional de solut o de dissolvent pugui ser utilitzat com a sonda per a descriure quantitativament l’evolució de la solubilitat de la metenamina en etanol expandit amb CO₂. De totes maneres, cal remarcar que les bandes associades a les vibracions de l’etanol, $\nu_{\text{OH}}^{\text{C1}}$ i $\nu_{\text{OH}}^{\text{C2}}$, del CO₂, ν_2^{C} , i de la metenamina, ν_{21} , si han permès conèixer la naturalesa i direccionalitat de les interaccions que es donen en la regió cibotàctica del solut i que defineixen l’estructuració d’aquesta regió. També han permès deduir, com ja s’ha esmentat, que el fenomen a escala molecular que actua com a impulsor de l’efecte sinèrgic que s’observa en aquesta propietat macroscòpica de solubilitat és la cooperativitat entre les interaccions metenamina-etanol i etanol-CO₂ per a formar clusters metenamina-etanol-CO₂. No obstant, cal afegir que aquesta cooperativitat també implica que l’ocurrència de l’interacció etanol-CO₂ en la regió cibotàctica comporta l’afebliment de l’interacció metenamina-etanol en la mateixa regió, tal com s’evidencia en el progressiu acostament dels

màxims de banda del doblet constituent de l'absorció del mode ν_{21} , a mesura que X_{CO_2} augmenta. Qualitativament, es podria deduir que per a valors baixos i mitjos de X_{CO_2} l'afebliment de l'interacció metenamina-etanol(C1) és compensat de manera suficient per l'aport entàlpic de l'interacció etanol(C1)-CO₂(C2), amb la qual cosa la solubilitat augmenta fins al seu valor màxim situat aproximadament a $X_{\text{CO}_2}=0.5$. A partir d'aquest valor de X_{CO_2} , aquest afebliment de la interacció que governa la primera capa de solvatació C1 és més important i no seria compensat de forma suficient per la interacció que governa la segona capa de solvatació C2 i per tant, es produiria la disminució de la solubilitat portant-la fins al seu valor en CO₂ pur.

Així doncs, l'ocurrència d'interaccions cooperatives “solut-dissolvent orgànic” i “dissolvent orgànic-CO₂” pot ser considerada com una via molt prometedora per a obtenir exaltacions de solubilitat en dissolvents expandits amb CO₂.

Finalment, es vol puntualitzar que seguint la metodologia de treball ja emprada en l'anàlisi dels sistemes “paracetamol/acetona/CO₂” i “paracetamol/etanol/CO₂”, actualment s'estan realitzant càlculs teòrics ab initio per a avaluar la geometria i estabilitat de les espècies de solvatació del sistema “metenamina/etanol/CO₂” mostrades en l'Esquema 4. Per mitjà d'aquests càlculs també es validaran les assignacions realitzades en relació a les bandes d'absorció d'IR de les molècules d'etanol i CO₂ presents en la regió cibotàctica de la metenamina, i s'estudiarà la intensitat de les interaccions metenamina-etanol i etanol-CO₂.

3.4 Conclusions de l'estudi a nivell molecular de fenòmens de solvatació en dissolucions expandides amb CO₂

La metodologia emprada en l'estudi a escala molecular de dissolucions expandides amb CO₂ basada en la realització de mesures d'espectroscopia d'IR a alta pressió, ha permès obtenir una descripció molt detallada d'esferes de solvatació de soluts com el paracetamol o la metenamina dissolts en dissolvents expandits en CO₂. Aquestes descripcions han evidenciat la presència de fenòmens de solvatació de naturalesa diversa. En el cas del paracetamol dissolt en acetona o etanol expandits amb CO₂, s'ha pogut veure que el solut es troba preferentment solvatat per molècules de dissolvent orgànic i que el CO₂ té un efecte de pertorbació d'aquesta esfera de solvatació enriquida en etanol o acetona. El grau d'aquesta pertorbació depèn de la naturalesa i intensitat de les interaccions entre el solut i el dissolvent

convencional. Per exemple, la interacció dipol-dipol entre el paracetamol i l'acetona, a través dels seus respectius grups carbonils, resulta ser més sensible i per tant més pertorbable que la interacció per pont d'hidrogen entre el grup carbonil del paracetamol i l'etanol. En el cas de dissolucions de metenamina en etanol expandit amb CO_2 , s'ha observat que el CO_2 és capaç de participar en l'esfera de solvatació del solut per mitjà de interaccions específiques amb aport entàlpic, la qual cosa contribueix a la formació de clusters en dissolució.

L'observació de l'organització de les molècules de dissolvent en la regió cibotàctica dels soluts en els diferents sistemes estudiats, dona una informació molt valuosa per a trobar sistemes idonis que facilitin l'obtenció de comportaments de solubilitat favorables per a la realització de processos en dissolucions expandides en CO_2 , com és ara el procés de cristallització en fluids comprimits DELOS. Bàsicament, s'observen dues vies que poden afavorir el comportament com a co-solvent del CO_2 i permetre mantenir un solut en dissolució durant l'expansió amb CO_2 : que es doni l'existència d'interaccions solut-dissolvent convencional bastant fortes, les quals siguin difícils de ser trencades pel CO_2 , o bé que el CO_2 pugui incorporar-se en l'esfera de solvatació del solut via interaccions específiques. Aquesta segona possibilitat pot comportar, fins i tot, l'obtenció d'efectes sinèrgics de la capacitat solvatadora del dissolvent convencional i el CO_2 .

Per tant, es pot concloure que els factors entàlpics que constitueixen les interaccions solut-dissolvent en dissolucions expandides amb CO_2 tenen un paper molt important per entendre a nivell molecular l'origen dels comportaments macroscòpics de solubilitat observables en aquest tipus de medis.

REFERÈNCIES

1. a) C. A. Eckert, D. Bush, J. S. Brown, C. L. Liotta, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, *39*, 4615; b) E. J. Beckman, *J. Supercrit. Fluids*, **2004**, *28*, 121; c) O. Kajimoto, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 355.
2. C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3th ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
3. S. R. Allada, *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.*, **1984**, *23*, 344.
4. a) J. M. DeSimone, Z. Guan, C. S. Elsbernd, *Science*, **1992**, *267*, 945; b) J. M. DeSimone, E. E. Maury, Y. Z. Menciloglu, J. R. Combes, J. B. McClain, T. Romack, *Science*, **1994**, *265*, 356; c) K. P. Johnston, K. L. Harrison, M. J. Clarke, S. M. Howdle, M. P. Heitz, F. V. Bright, C. Carlier, T. W. Randolph, *Science*, **1996**, *271*, 624.
5. T. Sarbu, T. Styranec, E. J. Beckman, *Nature*, **2000**, *405*, 165.
6. a) S. G. Kazarian, M. F. Vincent, F. V. Bright, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1729; b) M. R. Nelson, R. F. Borkman, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 7860.
7. a) J. M. Dobbs, J. M. Wong, K. P. Johnston, *J. Chem. Eng. Data*, **1986**, *31*, 303; b) J. M. Walsh, B. D. Ikonomou, M. D. Donohue, *Fl. Ph. Equilib.*, **1987**, *33*, 295; c) M. P. Ekart, K. L. Bennett, S. M. Ekart, G. S. Gurdial, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *AIChE J.*, **1993**, *39*, 235; d) G. S. Gurdial, S. J. Macnaughton, D. L. Tomasko, N. R. Foster, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1993**, *32*, 1488.
8. a) J. F. Brennecke, J. E. Chateaufneuf, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 433; b) J. F. Kauffman, *Analytical Chemistry*, **1996**, *68*, 248A.
9. C. R. Yonker, J. C. Linehan, J. L. Fulton en *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*, Cap. 3, (Eds.: P. G. Jessop, W. Leitner), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, p. 195.
10. a) C. A. Eckert, D. H. Ziger, K. P. Johnston, T. K. Ellison, *Fl. Ph. Equilib.*, **1983**, *14*, 167; b) C. A. Eckert, D. H. Ziger, K. P. Johnston, S. Kim, *J. Phys. Chem.*, **1986**, *90*, 2738; c) J. F. Brennecke, D. L. Tomasko, J. Peshkin, C. A. Eckert, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1990**, *29*, 1682; d) T. A. Betts, J. Zagrobelny, F. V. Bright, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8163; e) J. Lu, B. Han, H. Yan, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **1998**, *102*, 695.
11. S. C. Tucker, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 391.
12. a) S. Kim, K. P. Johnston, *AIChE J.*, **1987**, *33*, 1603; b) C. R. Yonker, R. D. Smith, *J. Phys. Chem.*, **1988**, *92*, 2374; c) D. L. Tomasko, B. L. Knutson, F. Pouillot, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 11823.
13. a) M. Poliakoff, S. M. Howdle, S. G. Kazarian, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1275; b) S. Akimoto, O. Kajimoto, *Chem. Phys. Lett.*, **1993**, *209*, 263.
14. a) J. L. Fulton, G. G. Yee, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8327; b) R. B. Gupta, J. R. Combes, K. P. Johnston, *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 707; c) S. G. Kazarian, R. B. Gupta, M. J. Clarke, K. P. Johnston, M. Poliakoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11099; d) M. Yamamoto, Y. Iwai, T. Nakajima, Y. Arai, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, *103*, 3525; e) P. Lalanne, T. Tassaing, Y. Danten, F. Cansell, S. C. Tucker, M. Besnard, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 2617.
15. a) I. B. Petsche, P. G. Debenedetti, *J. Chem. Phys.*, **1989**, *91*, 7075; b) A. A. Chialvo, *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 2740.
16. C. A. Eckert, B. L. Knutson, P. G. Debenedetti, *Nature*, **1996**, *383*, 313.
17. X. Zhang, B. Han, Z. Hou, J. Zhang, Z. Liu, T. Jiang, J. He, H. Li, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 5107.

18. a) J. C. De la Fuente Badilla, C. J. Peters, J. De Swaan Arons, *J. Supercrit. Fluids*, **2000**, *17*, 13; b) F. W. Giacobbe, *Fluid Phase Equilib.*, **1992**, *72*, 277; c) Y. W. Kho, D. C. Conrad, B. L. Knutson, *Fluid Phase Equilib.*, **2003**, *206*, 179; d) Y. W. Kho, D. C. Conrad, B. L. Knutson, *Langmuir*, **2004**, *20*, 2590.
19. a) S. P. Kelley, R. M. Lemert, *AIChE J.*, **1996**, *42*, 2047; b) Y. W. Kho, D. C. Conrad, R. A. Shick, B. L. Knutson, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, *42*, 6511.
20. M. Wei, G. T. Musie, D. H. Busch, B. Subramaniam, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2513.
21. El nom IUPAC d'aquest compost és *N*-(4-hidroxifenil)acetamida
22. F. E. Wubbolts, PhD thesis, University of Delft (Netherlands), **2000**.
23. E. Fishman, *J. Phys. Chem.* **1961**, *65*, 2204.
24. En el cas del mode ν_{NH} en acetona expandida en CO₂ s'han utilitzat els màxims del pic més intens de la banda composta. La forma d'aquesta banda composta no ha permès fer una deconvolució prou reproduïble al llarg dels diferents valors de X_{CO_2} . La variació pràcticament nul·la d'aquesta banda en l'espectre de **8** en acetona en relació a l'espectre de **3** valida aquest mètode. En el cas d'etanol expandit amb CO₂ l'assignació de la banda de la Figura 55b únicament a ν_{NH} ha permès que s'utilitzés directament el màxim d'aquesta banda com a valor de $\tilde{\nu}_{NH}$.
25. Com a conseqüència de que la mesura de l'espectre de l'acetaminofen en CO₂ no és possible degut a la seva extremadament baixa solubilitat, s'ha assumit que el valor de $\tilde{\nu}$ pels grups OH, NH i CO en CO₂ és molt proper a la freqüència de vibració d'aquests modes en un dissolvent no interactiu. Aquestes freqüències s'han obtingut a partir dels termes independents dels models LSER de desplaçament de banda induït pel dissolvent i que es descriuen en la Taula 11.
26. a) J. -L. M. Abboud, M. J. Kamlet, R. W. Taft, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1981**, *13*, 485; b) R. W. Taft, J.-L. M. Abboud, M. J. Kamlet, M. H. Abraham, *J. Solution Chemistry*, **1985**, *14*, 153; c) M. J. Kamlet, R. W. Taft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, *3*, 337; d) M. J. Kamlet, R. M. Doherty, P. W. Carr, D. Mackay, M. H. Abraham, R. W. Taft, *Environ. Sci. Technol.* **1988**, *22*, 503.
27. a) M. J. Kamlet, J. -L. M. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2877; b) Y. Ikushima, N. Saito, M. Arai, K. Arai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 2224; c) Q. Liu, X. Xu, W. Sang, *Spectrochim. Acta Part A*, **2003**, *59*, 471; d) O. W. Kolling, *J. Phys. Chem.*, **1992**, *96*, 6217; e) M. J. Kamlet, A. Solomonovici, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3743.
28. C. Laurence, P. Nicolette, M. T. Dalati, J.-L. M. Abboud, R. Notario, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 5807.
29. R. W. Taft, J.-L. M. Abboud, M. J. Kamlet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1080.
30. R. W. Taft, M. J. Kamlet, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2886.
31. M. J. Kamlet, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 377.
32. M. J. Kamlet, J. F. Gal, P. C. Maria, R. W. Taft, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, *10*, 1583.
33. N. Ventosa, D. Ruiz-Molina, C. Rovira, J. Sedó, X. Tomás, J. -J. André, A. Bieber, J. Veciana, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 3533.
34. Els paràmetres solvatocròmics han estat extrets de les Referències 27a, 28 i 35
35. Y. Marcus, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 409.
36. SYSTAT for windows, versió 10.2, SYSTAT software INC.: Point Richmond (California), 2002.
37. V. P. Manea, K. J. Wilson, J. R. Cable, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2033.

38. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Peterson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Ciolowski, B. B. Stefanov, A. Nannayakkara, M. Challacombe, C. U. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Comperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. DeFrees, J. Baker, J. J. P. Steward, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian, Inc., Pittsburgh PA* **1994**.
39. I. G. Binev, P. Vassileva-Boyardjieva, Y. I. Binev, *J. Mol. Struct.*, **1998**, 447, 235.
40. S. F. Boys, R. Bernardi, *Mol. Phys.*, **1970**, 19, 553.
41. K. Mierzwicki, Z. Latajka, *Chem. Phys. Lett.*, **2003**, 380, 654.
42. E. B. Wilson, J. C. Decius, P. C. Cross, *Molecular Vibrations*, Mc Graw-Hill, New York, **1955**.
43. a) J. B. Foresman, A. E. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Pittsburgh, **1996**; b) M. W. Wong, *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 256, 391.
44. Fòrmula del baricentre aplicada: $\bar{v}_B = (\sum \tilde{\nu}_i \cdot I_i) / \sum I_i$; Fòrmula de variança: $S^2 = (\sum (\tilde{\nu}_i - \bar{v}_B) \cdot I_i) / \sum I_i$; S=desviació estàndard.
45. I. N. Levine, *Fisicoquímica*, Mc Graw-Hill, New York, **1996**, p. 270.
46. G. J. Besserer, D. B. Robinson, *J. Chem. Eng. Data.*, **1973**, 18, 137.
47. I. Tsvintzelis, D. Missopolinou, K. Kalogiannis, C. Panayiotou, *Fluid Phase Equilib.*, **2004**, 224, 89.
48. J. E. Bertie, M. Solinas, *J. Chem. Phys.*, **1974**, 61, 1666.
49. H. J. Kim, S. -H. Park, T. S. Chair, S. H. Choh, *J. Mol. Struct.*, **1999**, 478, 275.
50. a) J. C. Dobrowolski, M. H. Jamróz, *J. Mol. Struct.*, **1992**, 275, 211; b) J. C. Meredith, K. P. Johnston, J. M. Seminario, S. G. Kazarian, C. A. Eckert, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 10837.
51. a) J. T. Reilly, C. P. Bokis, M. D. Donohue, *Int. J. Thermophys.*, **1995**, 16, 599.
52. J. Michael Hollas, *High Resolution Spectroscopy*, 2nd edition, John Wiley, **1998**, p. 247-249.
- 53 Aquesta separació correspon a la diferència entre els màxims de les dues corbes gaussianes que formen part de la funció d'ajust.