

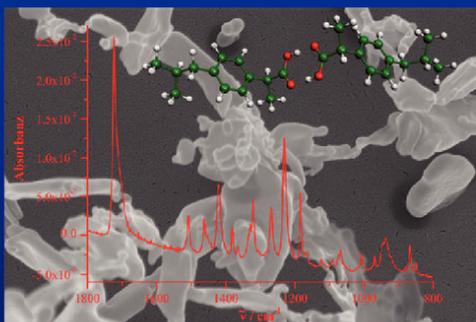


Dana Hermsdorf (Autor)

## Schnelle Expansion von überkritischen Lösungen zur Herstellung von organischen Nanopartikeln

Dana Hermsdorf

### Schnelle Expansion von überkritischen Lösungen zur Herstellung von organischen Nanopartikeln



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1963>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# Kapitel 1 Einleitung

Nanopartikel unterscheiden sich in ihren Eigenschaften von Bulkmaterialien. Durch die Vergrößerung des Oberflächen zu Volumen Verhältnisses ändern sich die Phasengleichgewichte, die chemische Reaktivität, die katalytische Ausbeute und die sterische Selektivität [1, 2]. Aufgrund dieser Eigenschaften werden Nanopartikel in Katalysatoren, in der Sensortechnik, in Brennstoffzellen oder als Absorptionsmittel bei Prozessemissionen verwendet [3, 4]. Bei pharmazeutischen oder kosmetischen Produkten in Form von Partikeln nimmt die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe durch das größere Oberflächen zu Volumenverhältnis zu. Dadurch wird eine geringere Menge des Arzneimittels benötigt und durch Erhöhung der Selektivität, beispielsweise durch Beschichten, kann es gezielt zu der gewünschten Stelle im Körper transportiert werden. Nanopartikel werden nicht nur gewollt hergestellt, sondern entstehen auch in Verbrennungsprozessen z.B. in Kohlekraftwerken oder in Automobilen. Sie kommen auch natürlich vor z.B. in Keimbildungsprozessen in der Atmosphäre, in interstellaren Stäuben oder als Bioaerosole in Form von Pollen [3].

Um Nanopartikel herzustellen, gibt es viele verschiedene Möglichkeiten wie Fällen aus Lösung, Ultraschallbehandlung, Ätzen, Laserablation, -pyrolyse oder unterschiedliche Verfahren, die überkritische Fluide verwenden [3]. In dieser Arbeit werden Nanopartikel mittels schneller Expansion von überkritischen Lösungen (englisch: Rapid Expansion of Supercritical Solutions, kurz: RESS) hergestellt. Bei diesem Verfahren wird zuerst ein Feststoff in einem überkritischen Fluid, in dieser Arbeit überkritisches CO<sub>2</sub> (scCO<sub>2</sub>), gelöst und durch eine kleine Düse expandiert. Aufgrund des großen Druckunterschiedes zwischen dem Reservoir mit der überkritischen Lösung und der Expansionskammer kommt es zur starken Beschleunigung und damit zu einer Absenkung der Temperatur und des Druckes. Die dadurch entstandene Übersättigung führt zur Partikelbildung und zum Partikelwachstum. Der Vorteil des RESS-Verfahrens ist, dass es nur geringe thermische und keine chemische Belastung der Produkte gibt wie es z.B. bei mechanischen Prozessen (Mahlen) oder

chemischen Verfahren der Fall ist. Dadurch eignet sich dieses Verfahren zur Mikronisierung von thermisch und chemisch labilen Stoffen wie Pharmazeutika oder Kosmetika. Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist die einfache und rückstandsfreie Entfernung des verwendeten Lösungsmittels.

Um die entstandenen Partikel zu charakterisieren gibt es verschiedene Möglichkeiten. Um die Partikelgröße und die Partikelform zu bestimmen, werden hauptsächlich Rasterelektronenmikroskope (REM) oder Lichtmikroskope eingesetzt. Einzelne Arbeitsgruppen verwenden auch Lichtstreuung wie die 3-Wellenlängenextinktionmessung (3-WEM) oder elektrische Mobilitätsanalyser wie den Scanning Mobility Particle Sizer (SMPS) oder den aerodynamischen Partikelgrößenzähler (APS), um die Partikelgröße zu bestimmen. Zur Bestimmung der Struktur und der chemischen Zusammensetzung der Partikel können spektroskopische Methoden und Röntgendiffraktometrie verwendet werden. In der vorliegenden Arbeit werden SMPS, 3-WEM und REM zur Bestimmung der Partikelgröße und- form und FTIR-Spektroskopie und Röntgendiffraktometrie zur Bestimmung der Struktur und chemischen Zusammensetzung verwendet.

Frühere Arbeiten, die RESS zur Mikronisierung von Festsubstanzen verwendeten, haben vor allem den Einfluss von Druck, Temperatur und Düsenform auf die Partikelgröße untersucht. Es hat sich gezeigt, dass der Einfluss dieser Parameter stark von der Substanz abhängig ist. Die hergestellten Partikel lagen alle im Mikrometerbereich [5]. Neuere Arbeiten aus der Arbeitsgruppe von Dr. Türk dokumentieren erstmals die Herstellung von Partikeln im Nanometerbereich [6]. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es ebenfalls Partikel im Nanometerbereich herzustellen. Dazu wurde eine neuartige RESS-Apparatur aufgebaut, mit der schwerflüchtige Substanzen mikronisiert werden können [7, 8]. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Dr. Türk wird die Expansion nicht kontinuierlich sondern gepulst durchgeführt. Dadurch kann die Verstopfung der Düse reduziert werden. Ein weiterer Vorteil der gepulsten Expansion ist, dass eine geringere Pumpenleistung zur Herstellung der überkritischen Lösung benötigt wird. Eine gepulste Expansion hat im Vergleich zu einer kontinuierlichen Expansion einen geringeren Massenfluss. Dadurch ist auch eine geringere Pumpleistung nötig, um die Expansionskammer bei konstantem Druck zu halten [9]. Insbesondere ermöglicht diese Anordnung erstmals auch Expansionen ins Vakuum. Mit dieser Apparatur sollten Substanzen untersucht werden, die eine Rolle in der Atmosphäre, interstellaren Stäuben und in der pharmazeutischen Industrie spielen. Ein weiteres wichtiges Ziel war es, den eigentlichen Partikelbildungsprozess besser zu verstehen.

---

Der eigentliche Partikelbildungsprozess wurde bisher nur theoretisch untersucht. Experimentelle Arbeiten fehlten vollständig. Mit der hier vorgestellten Apparatur können in situ Messungen mit FTIR-Spektroskopie und 3-WEM in der Expansion durchgeführt werden. Zusammen mit dem Vakuumsystem und der beweglichen Düse kann damit sowohl im Überschall- als auch im Unterschallbereich der Expansion und damit im Bereich der Partikelbildung gemessen werden. Dazu werden zuerst Messungen von dem reinen Lösungsmittel CO<sub>2</sub> (Kapitel 4) und zusammen mit dem in scCO<sub>2</sub> gelösten Feststoff im Bereich der Überschall-expansion (Kapitel 5) durchgeführt. Für diese Untersuchungen werden Adamantan und Nonadekan als Festsubstanzen verwendet, da diese sehr gute Löslichkeiten in scCO<sub>2</sub> besitzen.

Um Partikel in der Atmosphäre und im Weltall auf Eigenschaften wie Partikelgröße oder Teilchenkonzentration zu untersuchen sind optische Daten notwendig. Diese werden in Datenbanken tabelliert. Substanzen, die in der Atmosphäre bzw. in interstellaren Stäuben vorkommen, sind z.B. aromatische Kohlenwasserstoffe wie Phenanthren oder Biphenyl. Deshalb wird in dieser Arbeit der komplexe Brechungsindex von Partikeln dieser Substanzen bestimmt (Kapitel 6 und Kapitel 7). Dafür müssen die Größe, die Form und das IR-Spektrum der Partikel bekannt sein.

Pharmazeutische Wirkstoffpartikel neigen dazu stark zu agglomerieren und zu koagulieren. Dies kann durch Beschichten der Partikel z.B. mit einem Polymer verhindert werden. Durch Beschichten von Wirkstoffpartikeln kann auch deren Selektivität erhöht werden. Beispielsweise liegt im Magen ein stark saures Milieu vor, während im Darm ein basisches Milieu herrscht. Werden die Wirkstoffpartikel mit einer Substanz umhüllt, die sich nicht im Sauren aber im Basischen löst, so wird der Wirkstoff nicht schon im Magen sondern erst im Darm freigesetzt und kann dort in die Blutbahnen resorbiert werden. Als Beschichtungssubstanzen für pharmazeutische Wirkstoffe wurden bisher hauptsächlich Polymere verwendet. In dieser Arbeit wird das Biopolymer Polymilchsäure verwendet. Damit werden Wirkstoffpartikel aus Phytosterol und Ibuprofen umhüllt (Kapitel 9 und Kapitel 10). Werden Wirkstoff und Polymer zusammen in scCO<sub>2</sub> gelöst, entstehen meist gemischte Partikel anstelle von beschichteten Partikeln (Kapitel 9). Zur Einstellung des richtigen Mischungsverhältnisses von Wirkstoff und Polymer für die Beschichtung des Wirkstoffes müssen die beiden Substanzen getrennt in scCO<sub>2</sub> gelöst werden. Deshalb wird in dieser Arbeit für das Beschichten des Wirkstoffes Ibuprofen erstmals eine Apparatur mit zwei Extraktoren verwendet (Kapitel 10)



# Kapitel 2 Grundlagen

## 2.1 Beschreibung der Überschallexpansion

Bei Überschallexpansionen wird ein Gas oder wie in dieser Arbeit ein überkritisches Fluid aus einem Reservoir mit einem hohem Druck ( $p_0$ ) über eine kleine Düse in eine Umgebung mit geringerem Druck ( $p_b$ ) expandiert. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 2.1 gezeigt. Wenn die Bedingung aus Ungleichung (2.1) gilt, erreicht die Strömung am Ausgang der Düse Schallgeschwindigkeit. Somit beträgt die Machzahl  $M$ , die hier das Verhältnis von Geschwindigkeit eines überkritischen Fluids zur Schallgeschwindigkeit darstellt, eins.

$$\frac{p_0}{p_b} \geq G \quad ; \quad G = \left( \frac{\gamma + 1}{2} \right)^{\frac{\gamma}{\gamma - 1}} \quad (2.1)$$

Das Druckverhältnis muss also größer sein als der kritische Grenzwert  $G$ , welcher nur vom Adiabatenkoeffizient  $\gamma = C_p / C_v$  (dem stoffspezifischen Verhältnis der Wärmekapazitäten) abhängt. Dabei ist  $C_p$  die Wärmekapazität bei konstanten Druck und  $C_v$  die bei konstanten Volumen. Die Expansion verläuft zunächst adiabatisch und reversibel (isentrop). Die damit verbundene Energieerhaltung und die Beschleunigung der Teilchen führen zum Absinken der thermischen Energie und zu einer Erhöhung der kinetischen Energie. Die Teilchen, die aus der Düse austreten, besitzen Schallgeschwindigkeit. Sie gelangen in die Ruhezone, in der die Teilchen weiter beschleunigt werden und sich so mit Überschallgeschwindigkeit ( $M \gg 1$ ) fortbewegen. Wenn diese Teilchen auf bereits vorhandene Teilchen im Restgas treffen, werden sie in ihrer Geschwindigkeit abgebremst. Es bilden sich Stoßfronten aus, die die isentrope Expansion seitlich (barrel shock) und frontal (mach disk shock) begrenzen. Da sich die beschleunigten Teilchen senkrecht zur frontalen Stoßfront bewegen, ist die Machzahl der

Teilchen hinter dieser Stoßfront kleiner als eins, d.h. die Teilchen bewegen sich mit weniger als Schallgeschwindigkeit. Bei den seitlichen Stoßfronten ist die Bewegung eher tangential. Deshalb ist die Machzahl hinter der Stoßfront noch größer als eins. Eine genauere Charakterisierung der Überschallexpansion findet in Kapitel 2.4 statt.

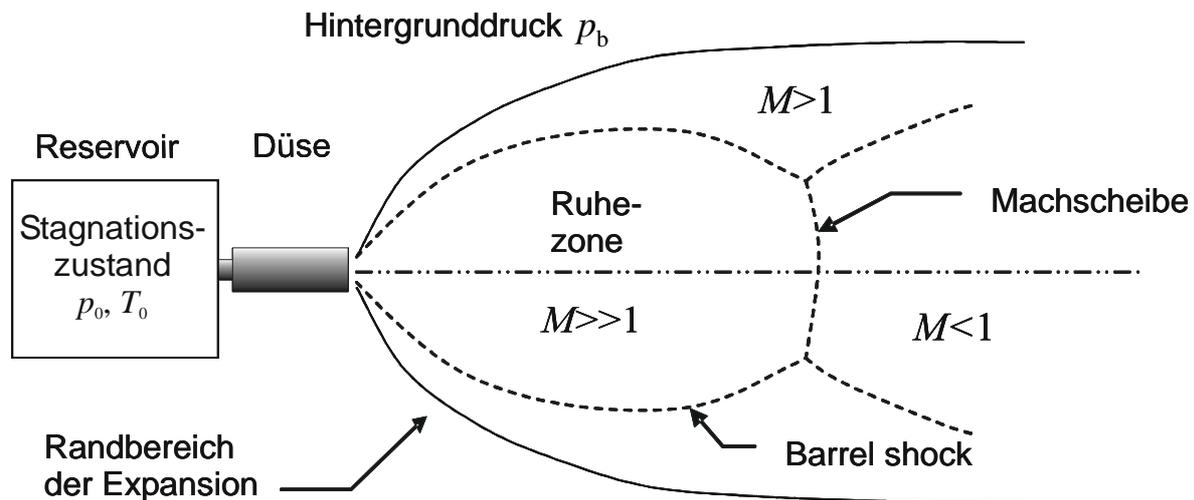


Abbildung 2.1 Schematische Darstellung der Überschallexpansion.

## 2.2 Überkritische Fluide

In der Abbildung 2.2 ist das Phasendiagramm von reinem  $\text{CO}_2$  zu sehen. Dieses wird durch den Tripelpunkt ( $T_T = 216.55 \text{ K}$  und  $p_T = 5,81 \text{ bar}$ ) bzw. den kritischen Punkt ( $T_c, p_c$ ) charakterisiert. Am kritischen Punkt besitzt  $\text{CO}_2$  eine kritische Temperatur  $T_c = 304.2 \text{ K}$  und einen kritischen Druck  $p_c = 73.7 \text{ bar}$ . Oberhalb dieses Punktes kann man nicht mehr zwischen gasförmiger und flüssiger Phase unterscheiden [10]. Man befindet sich im überkritischen Gebiet.

Überkritische Fluide verbinden Eigenschaften von Flüssigkeiten und Gasen [11]. Sie besitzen eine geringe Viskosität wie Gase und flüssigkeitsähnliche Dichten, d.h., das Lösungsvermögen entspricht dem einer Flüssigkeit. Durch Kombination dieser Viskositäten mit den Dichten erreicht man vergleichsweise hohe Diffusionskoeffizienten [12].

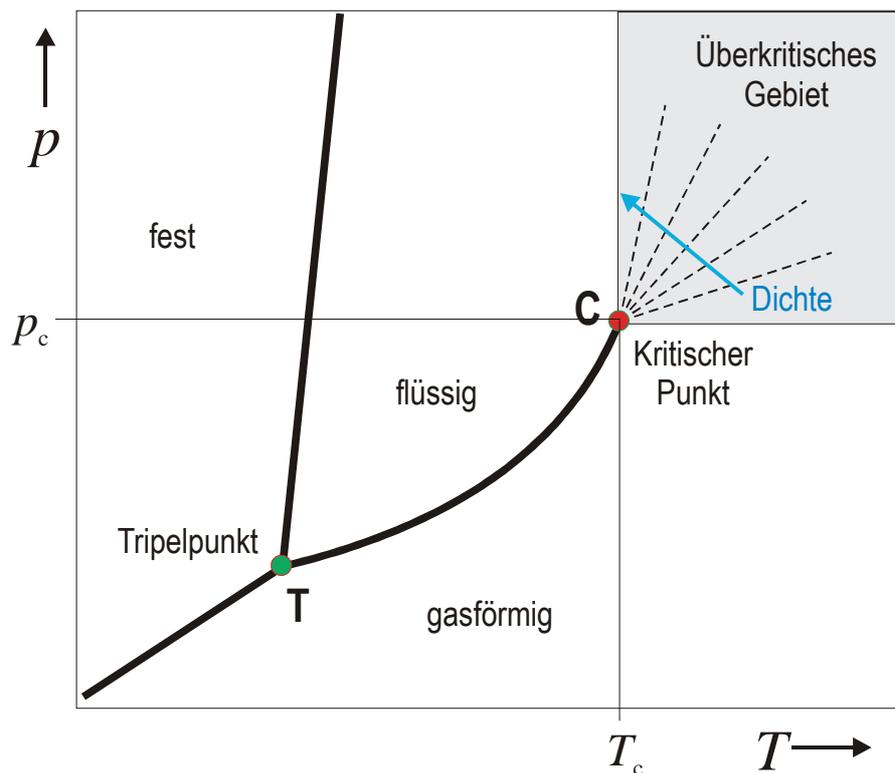


Abbildung 2.2 Phasendiagramm einer reinen Substanz [13].

Wasser und  $\text{CO}_2$  sind die am häufigsten verwendeten Fluide, da diese nicht brennbar, ungiftig, leicht verfügbar und kostengünstig sind [11, 14]. Durch die niedrigen kritischen Daten von  $\text{CO}_2$  (Tabelle 2.1) können auch thermisch und chemisch labile Substanzen in diesem überkritischen Fluid gelöst werden. Da in dieser Arbeit solche Substanzen (wie z.B. Pharmazeutika) untersucht werden, wird überkritisches  $\text{CO}_2$  als Lösungsmittel verwendet.

Tabelle 2.1 Kritische Temperatur und kritischer Druck von verschiedenen Substanzen [6, 11].

Substanz	Kritische Temperatur ( $T_c$ )	Kritischer Druck ( $p_c$ )
$\text{CO}_2$	304.2 K	73.8 bar
Ethylen	283.1 K	51.2 bar
Ethan	305.4 K	48.8 bar
Toluol	593.9 K	42.2 bar
Wasser	647.3 K	220.5 bar
Trifluormethan	299.0 K	48.0 bar

## 2.3 Löslichkeit von Feststoffen in überkritischen Fluiden

In dieser Arbeit sollen Feststoffe in überkritischem  $\text{CO}_2$  (sc $\text{CO}_2$ ) gelöst werden. Um die maximale Löslichkeit der festen Substanzen in sc $\text{CO}_2$  zu erreichen, sollte man das Phasendiagramm dieser Mischung verstehen. Es gibt verschiedene Phasendiagramme für Mischungen aus Feststoff und überkritisches Fluid. Für den im nächsten Kapitel beschriebenen RESS-Prozess (Kapitel 2.4) sind vor allem Phasendiagramme von sogenannten asymmetrischen Mischungen wichtig. Bei diesen Mischungen unterscheiden sich die einzelnen Komponenten in der Struktur, der Größe ihrer Moleküle und ihren zwischenmolekularen Wechselwirkungen [15]. Dabei ist die kritische Temperatur der leichtflüchtigen Komponente (hier  $\text{CO}_2$ ) deutlich niedriger als die Temperatur der schwerflüchtigen Komponente am Tripelpunkt [16].

In Abbildung 2.3 ist das Phasendiagramm einer asymmetrischen Mischung dargestellt. Die durchgezogenen Linien entsprechen dabei der Dampfdrucklinie der beiden reinen Komponenten ( $L_1 = G_1$ ,  $L_2 = G_2$ ) sowie der Sublimationsdruck- und Schmelzdrucklinie ( $S_2 = L_2$ ) der reinen schwerflüchtigen Komponente. Wenn in der reinen flüchtigen Komponente der Feststoff gelöst wird, so kommt es zu einer Siedepunktserhöhung der flüchtigen Komponente. Dadurch verschiebt sich die Dampfdruckkurve der flüchtigen Komponente. Im Phasendiagramm ist das durch die gepunktete Dreiphasenlinie  $S_2LG$  dargestellt, bei der die feste schwerflüchtige Phase neben der gasförmigen und flüssigen Phase vorliegt. Der niedrigere kritische Endpunkt (LCEP) ist dabei der kritische Punkt der flüchtigen Phase in Anwesenheit des Feststoffes. Wird auf der anderen Seite die schwerflüchtige Komponente mit der Gasphase der leichtflüchtigen Komponente gemischt, so wird der Schmelzpunkt der schwerflüchtigen Komponente erniedrigt. Die Schmelzdruckkurve verschiebt sich zu der gestrichelten Dreiphasenlinie ( $S_2LG$ ). Hier liegt neben der flüssigen und festen Phase der schwerflüchtigen Komponente auch die gasförmige Phase der leichtflüchtigen Komponente vor. Die gestrichelte Dreiphasenlinie  $S_2LG$  kann in zwei Typen unterteilt werden. Abhängig vom Stoffsystem tritt einer der beiden Typen auf. Bei Typ 1 ( $S_2LG(I)$ ) nimmt die Schmelztemperatur mit steigendem Druck stetig ab und bei Typ 2 ( $S_2LG(II)$ ) existiert ein Temperaturminimum im Kurvenverlauf [6].

Für asymmetrische Mischungen ist die Löslichkeit der leichter flüchtigen Komponente in der flüssigen Phase der schwerflüchtigen Komponente begrenzt. Das führt zu einer geringen Schmelzpunktniedrigung der schweren Komponente. Deshalb existiert die gestrichelte Dreiphasenlinie ( $S_2LG$ ) auch bei höheren Drücken und unterbricht die kritische

Mischungskurve in zwei Punkten, dem oberen kritischen Endpunkt (UCEP) und dem niedrigen kritischen Endpunkt (LCEP) [15]. Dabei ist UCEP der Schnittpunkt der kritischen Mischungskurve mit der Dreiphasenlinie [17]. Die kritische Mischungskurve verläuft von den kritischen Punkten der reinen Komponenten bis zu den oberen bzw. niederen kritischen Endpunkten. Oberhalb dieser Kurve liegen beide Komponenten überkritisch vor.

Zwischen den Temperaturen  $T_{LCEP}$  und  $T_{UCEP}$  sind die fluide Phase von Komponente 1 mit der festen Phase von Komponente 2 im Gleichgewicht. Dabei liegt die fluide Phase unter dem Druck  $p_{LCEP}$  gasförmig und über  $p_{LCEP}$  im überkritischen Zustand vor. Im letzteren Bereich sollte der RESS- Prozess stattfinden, da hier die überkritische fluide Komponente 1 mit der festen Komponente 2 (hier ist noch keine flüssige Phase von Komponente 2 vorhanden) im Gleichgewicht steht.

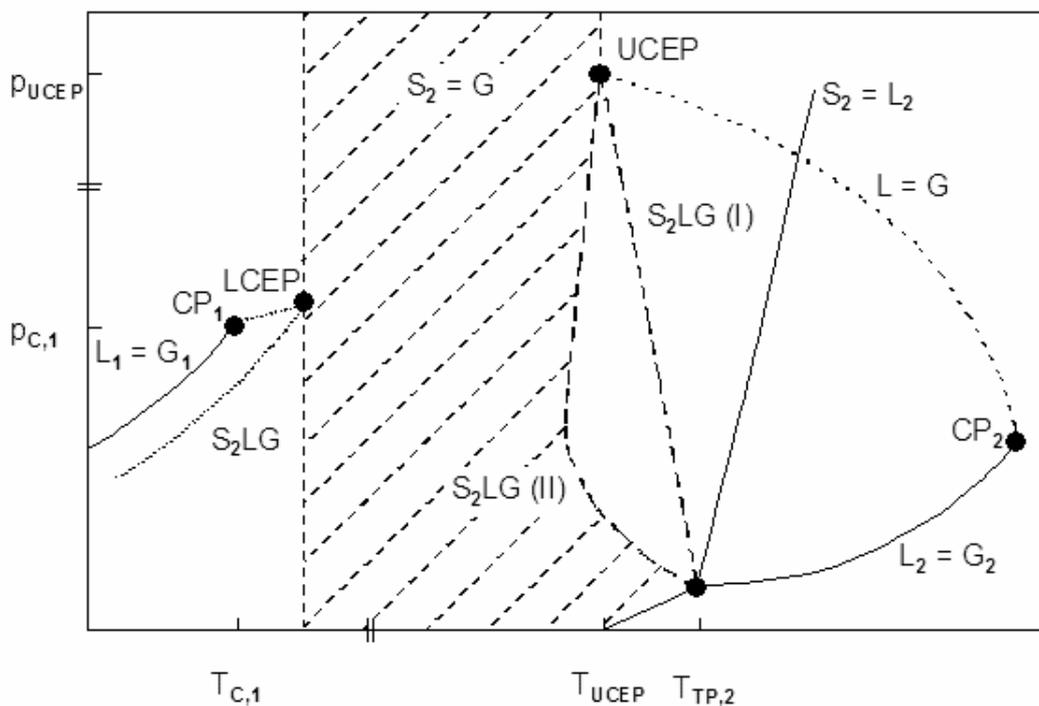


Abbildung 2.3 p-T- Diagramm einer asymmetrischen Mischung [18].

Die durchgezogenen Linien entsprechen den Phasenlinien der reinen Substanzen. Die gestrichelten Linien der durch Siedepunktserhöhung bzw. Gefrierpunktserniedrigung verschobenen Dreiphasenlinie der Mischung. Komponente 1 besitzt den Index eins, Komponente 2 den Index 2. Der schraffierte Bereich ist der Bereich, wo die feste schwerflüchtige Phase zusammen mit der flüssigen und gasförmigen bzw. überkritischen Phase der Komponente 1 vorliegt. Dieser Bereich entspricht somit dem Arbeitsbereich des RESS- Prozesses.