



Universita' degli Studi di Milano



Corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Fabbricazione Industriale dei Medicinali

slides Dott. Anastasia Foppoli

Prof. Andrea Gazzaniga

FILTRAZIONE

Filtrazione di liquidi

FILTRAZIONE DI LIQUIDI

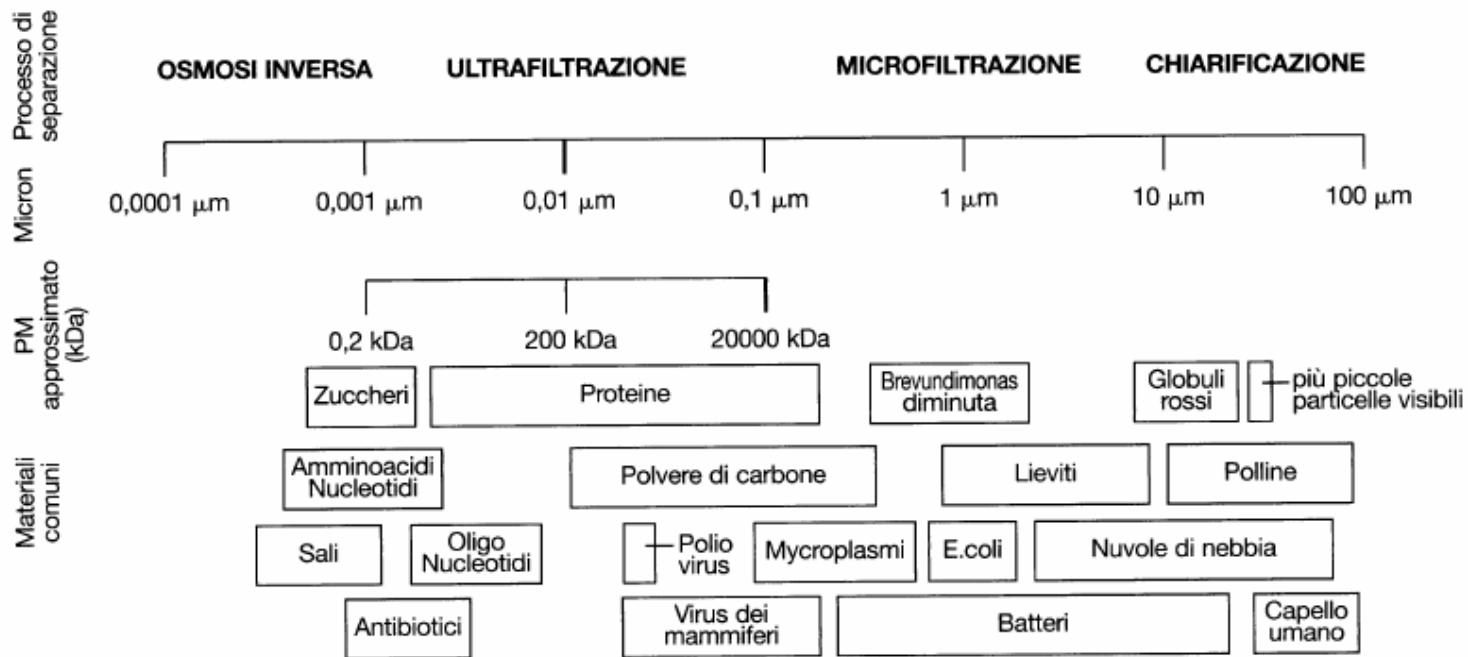
separazione del liquido da solidi mediante filtro o setto poroso

solido trattenuto  residuo/cake

liquido che attraversa il filtro  filtrato

CHIARIFICAZIONE: il solido non supera 1% e il filtrato è il prodotto primario

CAKE FILTRATION: il solido è prodotto primario



FILTRAZIONE DI LIQUIDI

FILTRAZIONE STERILE: metodo di scelta per la sterilizzazione di soluzioni chimicamente/fisicamente instabili al calore

ULTRAFILTRAZIONE: pressione applicata su una membrana semipermeabile

meccanismi principali*:



setaccio



impatto inerziale

** non diffusione, adsorbimento, cariche elettrostatiche come per i gas*

impatto inerziale

Le particelle dotate di massa in una corrente fluida in movimento hanno una velocità e quindi ad esse è associata una quantità di moto. Quando il liquido, e le particelle in esso sospese, sono forzati a passare attraverso un setto filtrante, il liquido tende a fluire secondo il percorso di minore resistenza, corrispondente al passaggio attraverso i pori. Le particelle invece, a causa della loro quantità di moto, tenderanno a procedere in linea retta e, come conseguenza ad impattare sulla superficie piena del setto.

ritenzione dimensionale (effetto setaccio)

Particelle più grandi dei pori del filtro (determinati dall'insieme di un gran numero di fibre) vengono trattenute per intercettazione diretta.

FILTRAZIONE DI LIQUIDI

$$\text{VELOCITÀ DI FLUSSO} = \frac{\text{DRIVING FORCE}}{\text{RESISTENZA}} \leftarrow \text{Variabile!}$$

cake filtration: aumenta la resistenza

chiarificazione: resistenza \pm costante

Un sistema filtrante può essere considerato come un insieme di canalicoli (capillari) attraverso i quali passa la miscela da filtrare, diventa quindi possibile applicare *in via teorica* l'equazione di Poiseuille

EQUAZIONE DI POISEUILLE

v = velocità di flusso

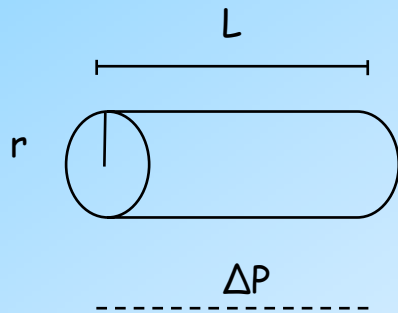
dV = volume di liquido che passa nell'unità di tempo dt

r = raggio del capillare

L = lunghezza del capillare

η = viscosità del liquido

ΔP = differenza di pressione agli estremi del capillare



$$v = \frac{dV}{dt} = \frac{\pi \cdot \Delta P \cdot r^4}{8L\eta}$$

In realtà le condizioni previste dall'equazione non si verificano esattamente, sia perché i pori del filtro non sono capillari e hanno un andamento non rettilineo, sia perché la loro lunghezza può variare con l'aumentare del materiale depositato sul filtro (→ strato filtrante costituito da filtro + cake)

EQUAZIONE DI POISEUILLE MODIFICATA (1)

$$v = \frac{dV}{dt} = k \cdot \frac{\Delta P \cdot A}{\eta \cdot L}$$

$$K = \frac{\varepsilon^3}{5(1 - \varepsilon)^2 S_0^2}$$

K = coeff. di permeabilità

ΔP = differenza di pressione

A = area del filtro

η = viscosità del liquido

L = lunghezza dello strato filtrante

ε = porosità dello strato filtrante

S_0 = area superficiale specifica del materiale che si deposita sul filtro

K dipende dalle caratteristiche del filtro e del cake che si deposita

EQUAZIONE DI POISEUILLE MODIFICATA (2)

$$v = \frac{dV}{dt} = \frac{\Delta P \cdot A}{\eta \cdot \left(\alpha \frac{W}{A} + R \right)}$$

ΔP = differenza di pressione

A = area del filtro

η = viscosità del liquido

α = coeff. di resistenza specifica del cake

W = peso del cake secco

R = resistenza del filtro (generalmente trascurabile nella cake filtration, contributo importante nella chiarificazione)

- un aumento di pressione e/o area del filtro determina un aumento proporzionale della velocità di flusso (a meno che il cake sia altamente comprimibile)
- il deposito di particelle solide fa aumentare lo spessore del letto filtrante: se durante il processo la pressione rimane costante, la velocità di filtrazione tende a diminuire (la pressione deve essere aumentata progressivamente)
- la velocità di flusso è inversamente proporzionale alla viscosità (possibilità di alzare la temperatura per diminuire η)
- la superficie del filtro deve essere proporzionata alla quantità percentuale di solido da filtrare
- la resistenza del cake è funzione del suo spessore e del suo grado di impaccamento (la velocità di flusso è inversamente proporzionale alla quantità di cake depositata)
- al diminuire del *particle size* aumenta il coeff. di resistenza del cake

CARATTERISTICHE DI UN FILTRO:

capacità: quantità di solidi sospesi (espressa in grammi) che il filtro è in grado di trattenere prima dell'intasamento completo

efficienza: precisione nella ritenzione dei solidi sospesi in una certa dimensione

grado di filtrazione: dimensione dei pori più piccoli e quindi delle particelle più piccole che il filtro può rimuovere

porosità: rapporto percentuale tra il volume totale degli spazi vuoti ed il volume totale del filtro; maggiore è la porosità, maggiore è la portata

TIPI DI FILTRO

scelta di filtri su base empirica (*laboratory or pilot plant test*)

filtri di profondità: spessa matrice fibrosa granulare o sinterizzata al cui interno si trova un casuale e complicato sistema di spazi vuoti e pieni

la parte solida è trattenuta sia in superficie che all'interno, hanno tempi di occlusione lunghi, sono impiegati soprattutto per la prefiltrazione o quando la parte solida è abbondante.

Svantaggi: non sono in grado di garantire l'assoluta ritenzione delle particelle: un aumento della pressione può infatti trascinare le particelle in profondità fino a farle fuoriuscire dal filtro. Non sono facilmente rigenerabili, sono relativamente fragili

materiali: cotone, carta, lana, tela, ceramica, vetro, caolino, farina fossile

candele filtranti: cilindri cavi di diametro e lunghezza variabili utilizzate nella prefiltrazione

TIPI DI FILTRO

filtri di superficie (o a schermo): matrice omogenea e sottile di fibre polimeriche

la parte solida è trattenuta solo in superficie senza migrazione verso l'interno (effetto setaccio); sono adatti per filtrazione di soluzioni povere di solidi. Le membrane possono essere sterilizzate in autoclave. Presentano efficienza di ritenzione maggiore rispetto ai filtri di profondità

Svantaggi: hanno capacità inferiore rispetto ai filtri di profondità

TIPI DI FILTRO

filtri a membrana: filtri di superficie costituiti da una matrice filtrante molto sottile ed uniforme (150-200 μm). Presentano un elevato numero di pori (400-500 milioni/ cm^2) che occupano circa l'80% del volume del filtro. Permettono velocità di filtrazione fino a 40 volte maggiori di quelle ottenute con altri mezzi aventi capacità di ritenzione comparabile. Sono adatti per la filtrazione sterilizzante, hanno elevata resistenza termica (sterilizzabili in autoclave) e meccanica (possono operare anche a pressioni di 10 atm)

Materiali: filtri idrofili: acetato e nitrato di cellulosa, nylon, polisolfone, polivinilidenfluoruro (PVDF); filtri idrofobi: cellulosa rigenerata, polipropilene, teflon

COFILTRANTI (FILTER AIDS)

Materiali che mescolati preventivamente al liquido da filtrare si depositano, durante la filtrazione, sulla superficie del filtro formando un **cake altamente poroso** e non compattabile che previene l'intasamento del filtro stesso

Agiscono sul parametro α nell'equazione di Poiseuille modificata

aumentano la velocità di filtrazione

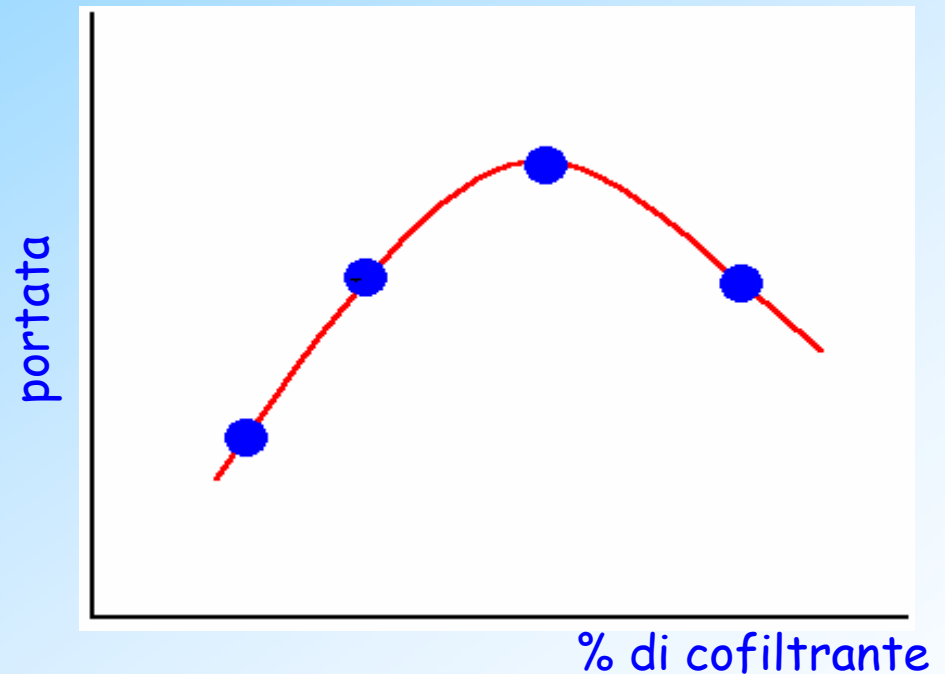
cake altamente poroso e facilmente essiccabile, 0.1 → 0.5% in peso del materiale

fini 3-6 μm - grandi 30-40 μm , facilmente sospensibili, inerti, insolubili, puri (farine fossili)

particle size scelta basata su un approccio trial and error

COFILTRANTI (FILTER AIDS)

terra di diatomee (silice)
perlite (silicati)
asbesto (silicati)
cellulosa
carbone



determinazione sperimentale della portata in funzione della quantità di cofiltrante per determinare i rapporti operativi corretti

nel progettare o nello scegliere un sistema filtrante devono essere definiti prima gli specifici requisiti che devono essere soddisfatti dall'operazione di filtrazione.

natura del materiale da filtrare (liquido, gas,...)

dimensione dei pori per rimuovere le più piccole particelle presenti

velocità di flusso desiderata

temperatura di esercizio

chiarificazione/filtrazione

filtrazione sterilizzante

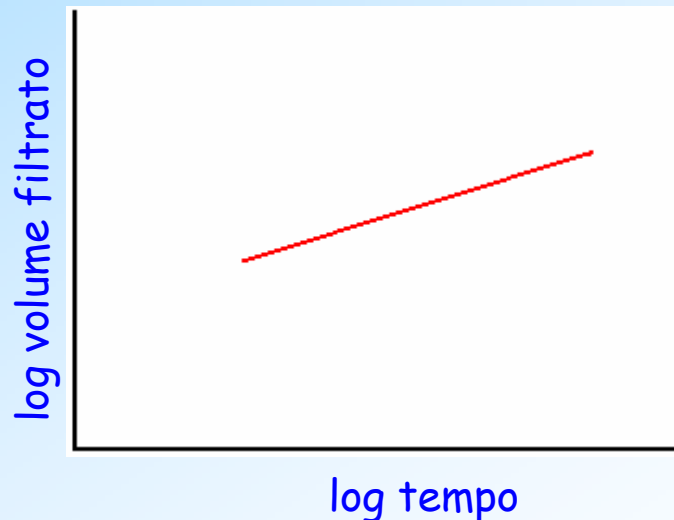
processo continuo o discontinuo

volumi da filtrare

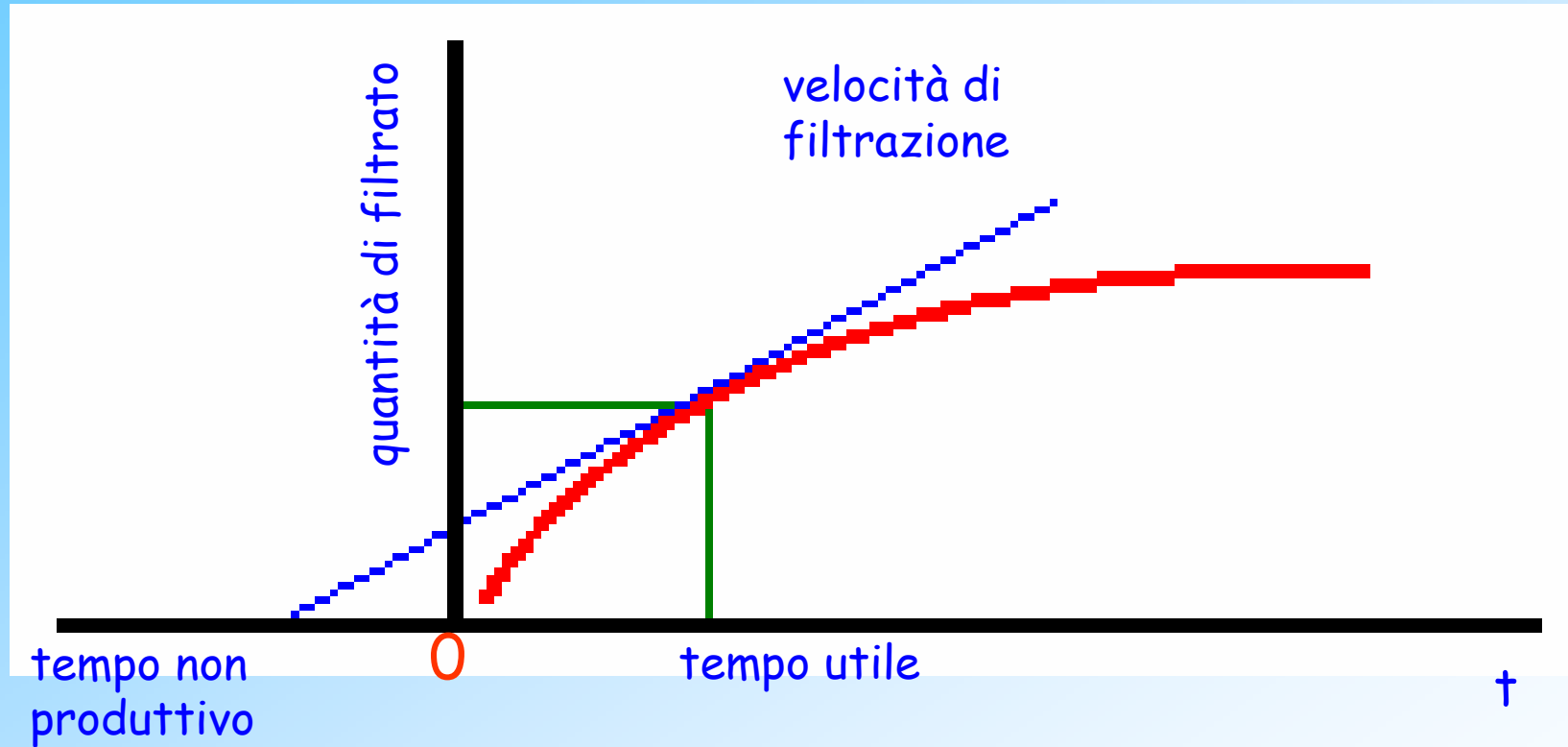
OPERAZIONI PRATICHE DI FILTRAZIONE

- ✓ scelta del tipo di filtro
- ✓ determinazione tempo richiesto
- ✓ sostituzione e pulizia

il tempo richiesto può essere stabilito sulla base di prove pilota determinando la velocità di flusso in condizioni simili a quelle operative



STIMA GRAFICA DEL MOMENTO IN CUI CONVIENE INTERROMPERE E SOSTITUIRE O PULIRE IL FILTRO



il tempo necessario per la sostituzione o pulizia è immediatamente recuperato grazie alla maggiore velocità di flusso consentita dal filtro nuovo o pulito.

FILTRAZIONE STERILIZZANTE

Ieri candele filtranti, ceramica e setti di amianto

Oggi membrane polimeriche filtranti, filtri a cartuccia, filtri di superficie e filtri schermo

→ *preparazioni di forme farmaceutiche non sterilizzabili termicamente*

filtri in policarbonato, nylon, cellulosa, PVDF, PTFE (politetrafluoroetilene)

necessità di prefiltrazione (o centrifugazione)

le principali limitazioni riguardano liquidi ad alta viscosità e livelli di contaminazione anormali

MEMBRANE PER FILTRAZIONE STERILIZZANTE

spessore di 100-200 μm

diametro dei pori per filtrazione sterilizzante 0.22-0.45 μm

la membrana da 0.45 μm consente velocità di filtrazione circa 3 volte superiori alla 0.22 μm , ma non garantisce la sterilità

porosità (rapporto tra volume dei vuoti e volume totale) circa l'80-90%

flussi 30-40 volte superiori a quelli dei filtri di profondità
non contaminano e non adsorbono soluti dalle soluzioni sterilizzabili in autoclave, possono lavorare a pressioni elevate ed in serie per materiali grossolani

MEMBRANE PER FILTRAZIONE STERILIZZANTE

Punto di bolla (Kg/cm ²)	Dimensione dei pori (µm)	LRV	Particelle rimosse
3.3	0.2 - 0.22	10	tutti i batteri*
2.3	0.45	4-5	batteri coliformi
1.1	0.8 1.2 5	1-2	particelle sospese nell'aria particelle sospese nei fluidi per. e.v cellule dai liquidi fisiologici

*nelle specifiche più recenti si tende a privilegiare l'uso di membrane da 0.11 µm per maggiori garanzie di sterilità

log reduction value (LRV): logaritmo del rapporto tra la concentrazione batterica della sospensione test e quella del filtrato;
test distruttivo, LRV ≥ 7 per un filtrato sterile

MEMBRANE PER FILTRAZIONE STERILIZZANTE

FDA (1987) guidelines on sterile drug products produced by aseptic processing

test di ritenzione batterica (challenge batterico)

“il filtro è sterilizzante se, alimentato con una sospensione di *Pseudomonas diminuta* (gram negativo a bastoncino $0.68 \mu \times 0.31 \mu$ ceppo ATCC 19146) in concentrazione tale da ottenere almeno 10^7 microorganismi per cm^2 di superficie filtrante, è in grado di fornire un effluente sterile”

il challenge batterico consente di calcolare il *log reduction value (LRV)*, logaritmo del rapporto tra la concentrazione batterica della sospensione test e quella del filtrato; *test distruttivo, $LRV \geq 7$ per un filtrato sterile*

MEMBRANE PER FILTRAZIONE STERILIZZANTE

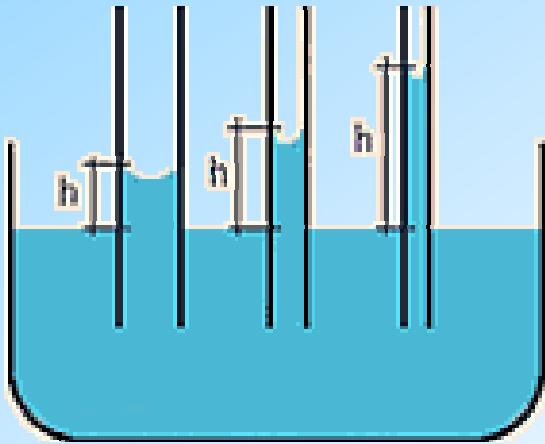
*Sono richiesti test di integrità non distruttivi
(durante e) dopo l'impiego*

TEST DEL PUNTO DI BOLLA

Il filtro è considerato come un insieme di capillari con una certa uniformità di dimensioni.

Il test del punto di bolla è basato sul fatto che, quando questi capillari sono pieni di liquido, il liquido è trattenuto dalla tensione superficiale.

La pressione minima richiesta per forzare il liquido fuori dal capillare deve essere superiore alla tensione superficiale



si sottopone la membrana bagnata a pressione con aria misurando la pressione minima richiesta per spingere il liquido fuori dal capillare, vincendo la forza con cui il liquido è trattenuto dai pori (**tensione superficiale tra matrice e liquido bagnante**), fino all'uscita di una serie continua di bolle d'aria

la pressione misurata (**punto di bolla**) è inversamente proporzionale alla dimensione del poro (**diametro del capillare**) e direttamente proporzionale alla tensione superficiale, all'angolo di contatto liquido/solido che è funzione dell'idrofobicità della membrana e del tipo di liquido

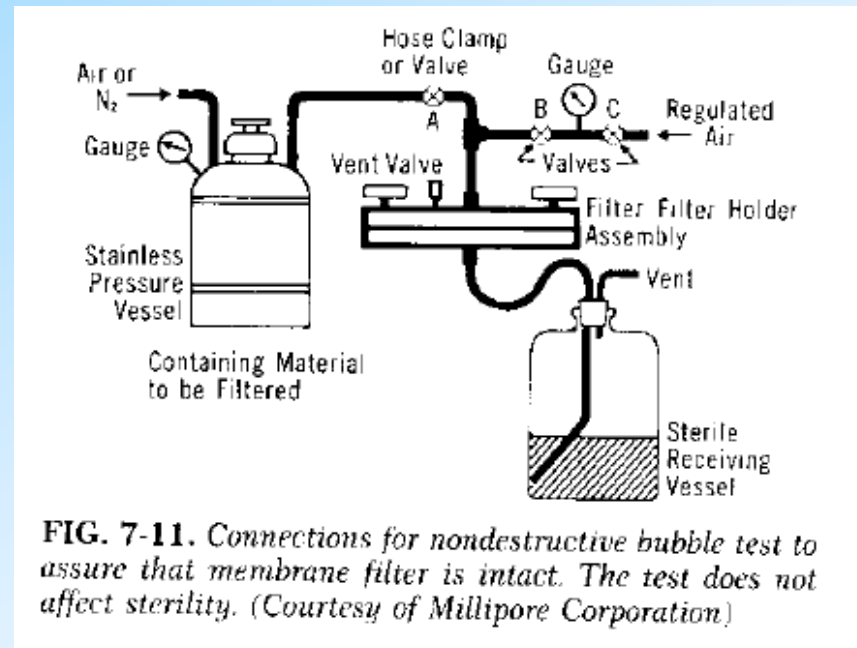


FIG. 7-11. Connections for nondestructive bubble test to assure that membrane filter is intact. The test does not affect sterility. (Courtesy of Millipore Corporation)

TEST DEL PUNTO DI BOLLA

P = pressione del punto di bolla

D = diametro del poro maggiore

γ = tensione superficiale

θ = angolo di contatto

k = fattore di correzione sperimentale

$$P = \frac{k 4 \gamma \cos \theta}{D}$$

il valore di P dipende dal tipo di membrana, dalla temperatura e dalla natura del liquido (è riportato nella documentazione tecnica fornita dal produttore)

il test può essere eseguito in ogni momento del processo di produzione, non modifica le prestazioni della membrana, dà una precisa indicazione del reale diametro dei pori

TEST DEL PUNTO DI BOLLA

il test del punto di bolla è in ottima correlazione con il challenge batterico per filtri di piccole superfici (< 2000 cm²)

per filtri di superficie media (2000 - 5000 cm²) e grande (> 5000 cm²) possono formarsi bolle prima della variazione di portata legata allo svuotamento dei capillari dovuto alla diffusione molecolare, dall'interfaccia gas/liquido, del gas verso zone a minore concentrazione *-legge di Henry- la concentrazione di un gas in un liquido è proporzionale alla pressione del gas nella fase gassosa*

TEST DI DIFFUSIONE

si misura il volume d'aria diffuso attraverso la membrana (variazione di ΔP) in funzione del tempo ad una pressione fissa, *80% circa del punto di bolla*

l'intasamento provoca la riduzione della porosità e quindi della velocità di diffusione mentre microdanneggiamenti della struttura tendono ad aumentarne il valore

la sovrapposizione dei due eventi porterebbe a valori del test di diffusione "in specifica" senza rivelare il danno subito dalla membrana

per sicurezza con filtri di superfici $> 5-6 \text{ m}^2$ è consigliabile effettuare in serie test di diffusione e test del punto di bolla

TEST DI DIFFUSIONE

$$\text{velocità di diffusione} = \frac{d \times D \times \Delta P \times R \times T \times A \times \Phi}{M \times H \times L \times P_2}$$

(ml min⁻¹)

d densità (g cm⁻³)

D diffusività (cm² s⁻¹)

ΔP differenza di pressione

R costante dei gas

T temperatura assoluta

A superficie del filtro

Φ porosità (vuoto/pieno)

M peso molecolare del liquido

H costante di Henry

L spessore del liquido (cm)

P_2 pressione a valle

non vi è relazione tra velocità di diffusione e diametro dei pori (*come per il punto di bolla*)

contano porosità, spessore del liquido (e della membrana) e superficie totale filtrante

TEST DI DIFFUSIONE

filtri di diversa superficie e diversa porosità possono avere velocità di diffusione uguali

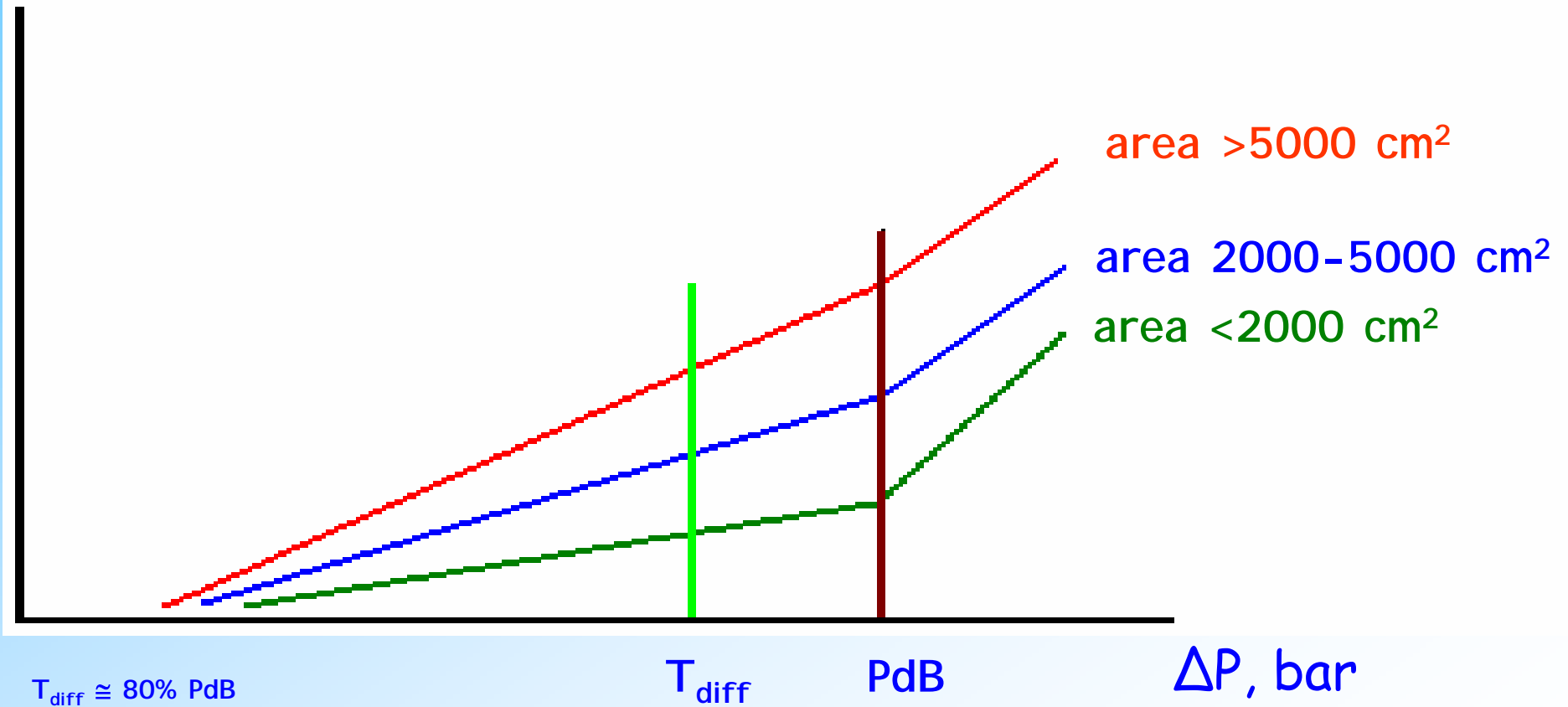
il punto di bolla è legato solo al diametro dei pori ed è indipendente da superficie, porosità e spessore

diametro dei pori,	punto di bolla,
μm	mbar
0.1	4800
0.22	3100
0.45	1900
0.65	960

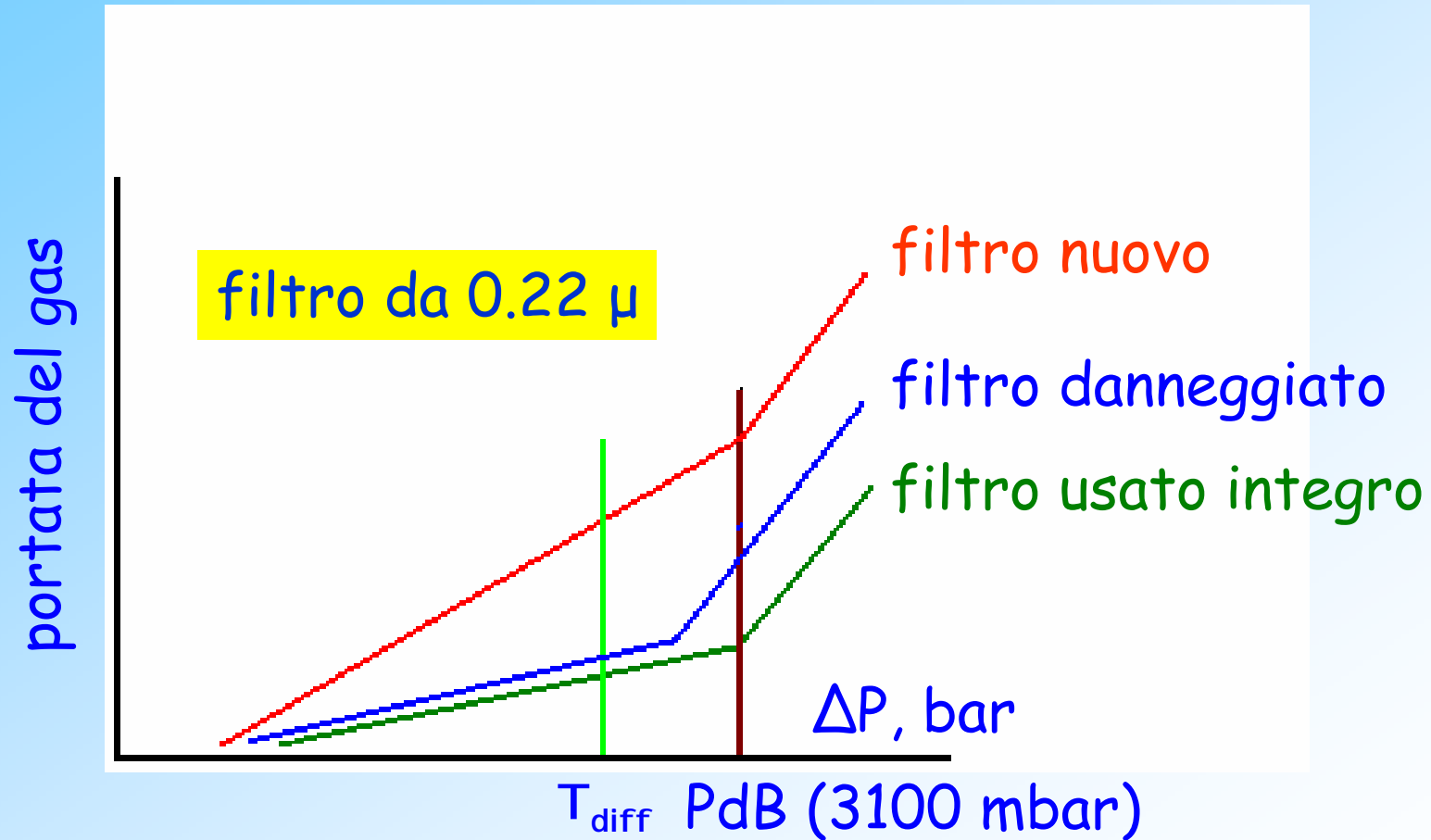
a parità di membrana il punto di bolla può variare cambiando ovviamente liquido o gas

TEST DI DIFFUSIONE E PUNTO DI BOLLA

portata del gas



TEST DI DIFFUSIONE E PUNTO DI BOLLA



Sistemi filtranti industriali

dischi filtranti membrane 120-150 μm di spessore, porosità 80%, stabili al calore (30 \rightarrow 120 $^{\circ}\text{C}$), senza adsorbimento, resistenza a pressioni molto elevate se convenientemente supportate, facile intasamento, fragilità

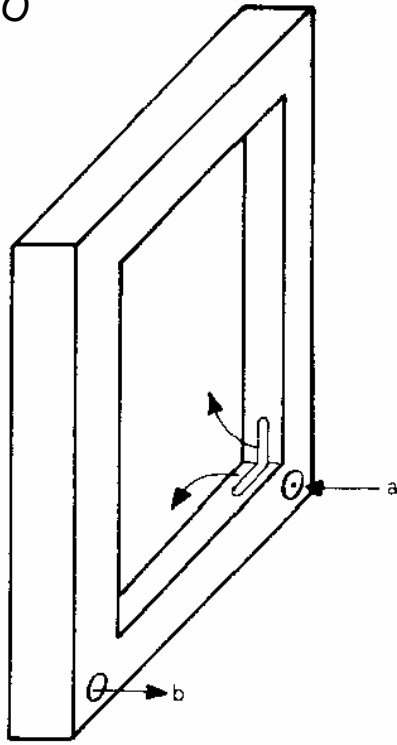
cartucce filtranti filtrazione di grossi volumi di soluzioni, economiche e convenienti per rimuovere basse % di solidi con dimensioni comprese tra 100 e 0.2 μm , *disposable* o rigenerabili, materiali filtranti di profondità e di superficie

filtri pressa filtrazione sotto pressione, possono usare filtri di materiali diversi adatti anche per liquidi densi (sciroppi), componibili, velocità di filtrazione elevata, piccolo ingombro

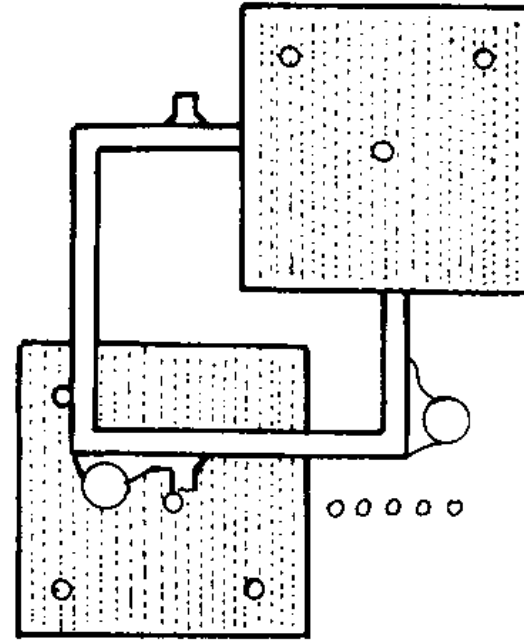
filtri a centrifuga paniere rotante con pareti forate, sacco di tela sagomato, usato per cake filtration

Filtri pressa

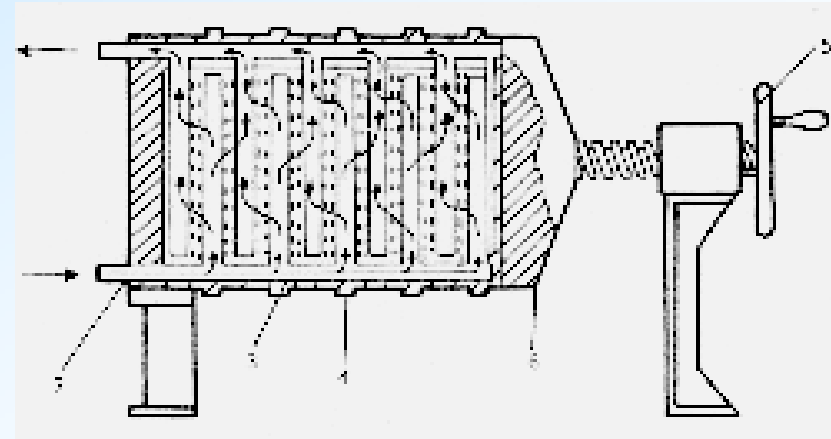
TELAIO



PIASTRE



- a) entrata della soluzione da filtrare
- b) uscita della soluzione filtrata



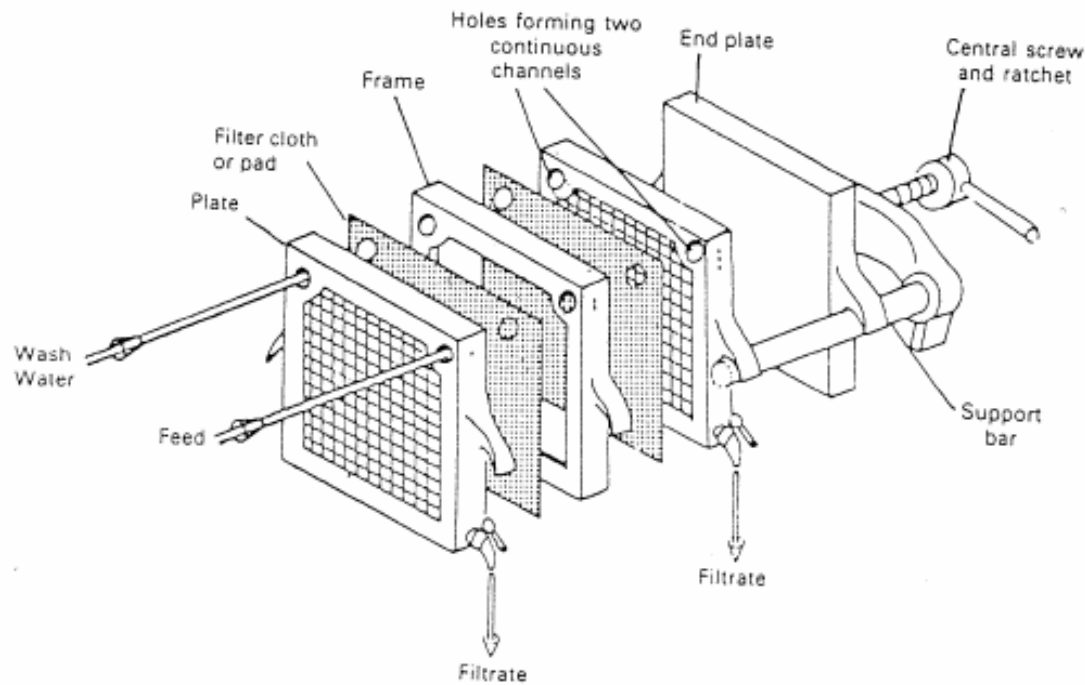


Fig. 31.5 Filter press. Assembly of plates and frames.

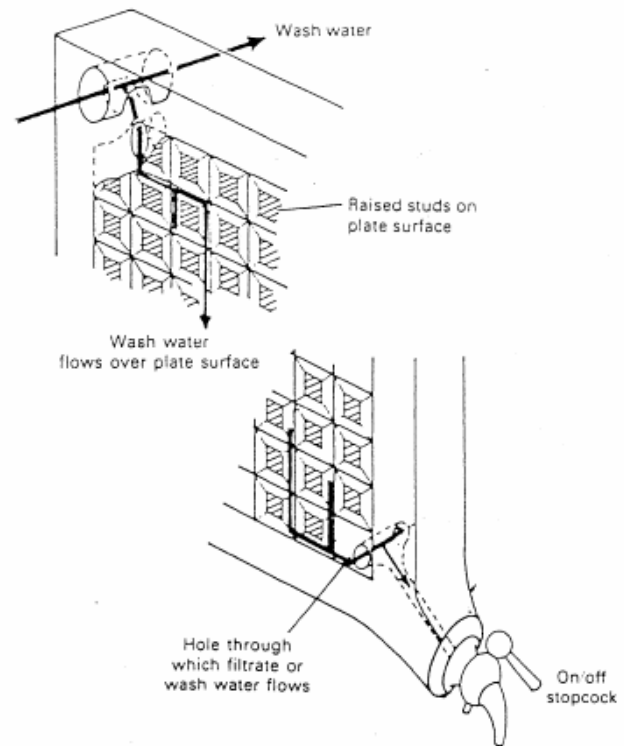
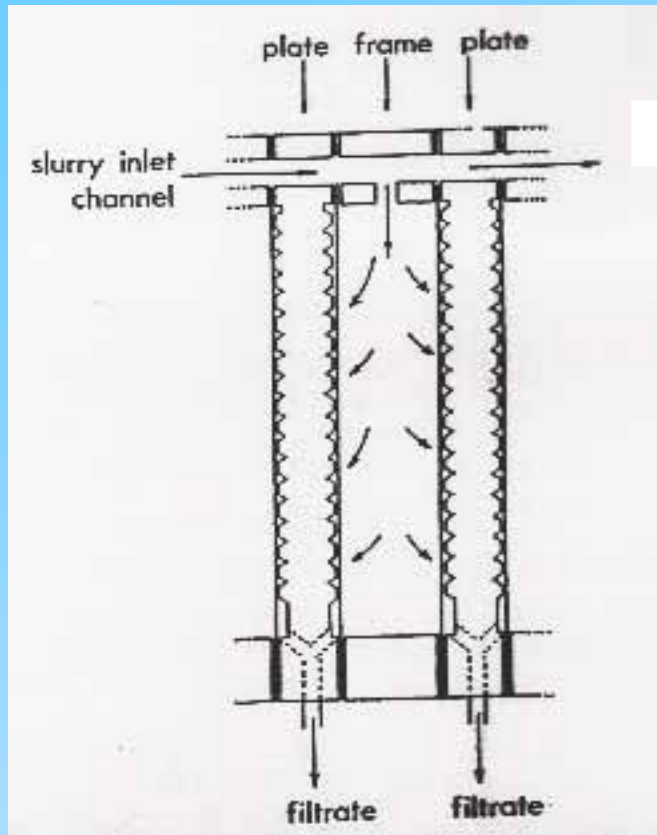
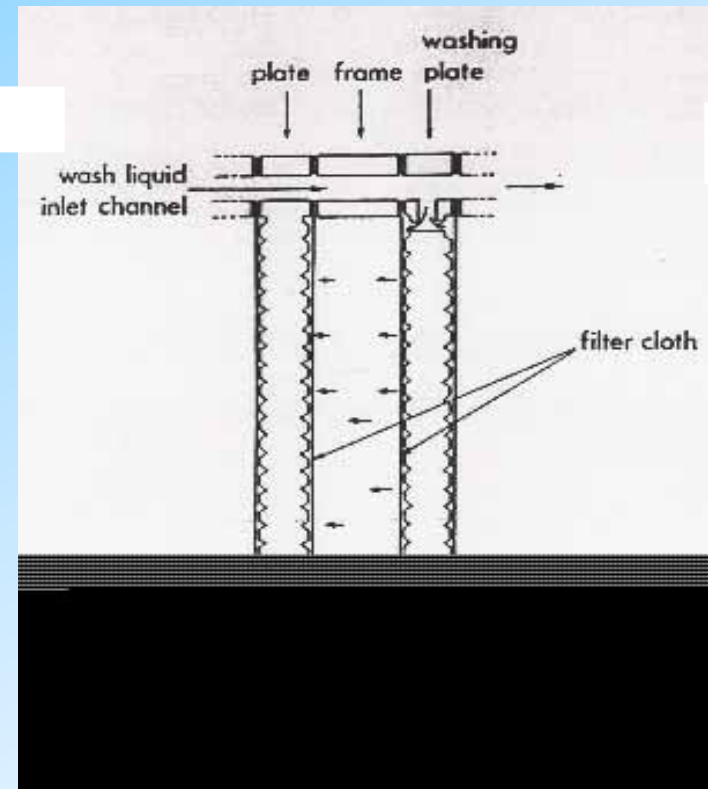


Fig. 31.6 Filter press. Details of washing plate.



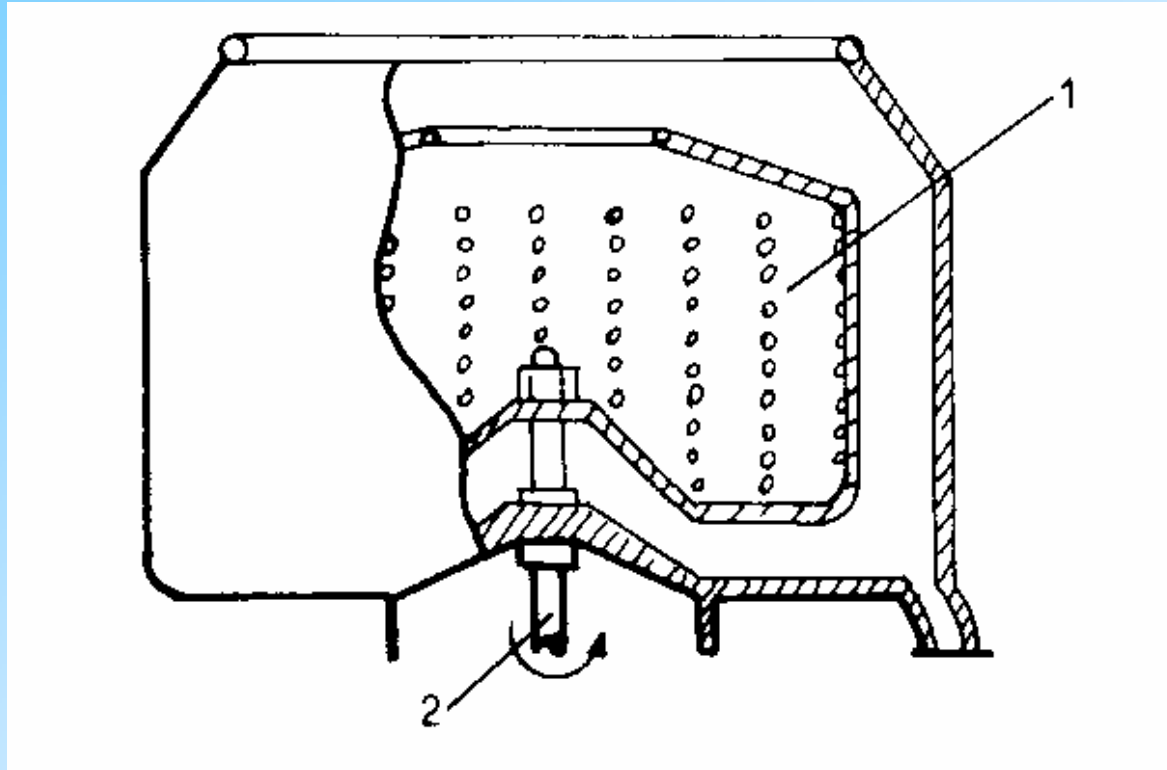
movimento del liquido nel
 filtro pressa: 1 telaio e 2 piatti



rigenerazione del filtro pressa:
 movimento del liquido di lavaggio



Centrifuga per filtrazione



1) parete filtrante

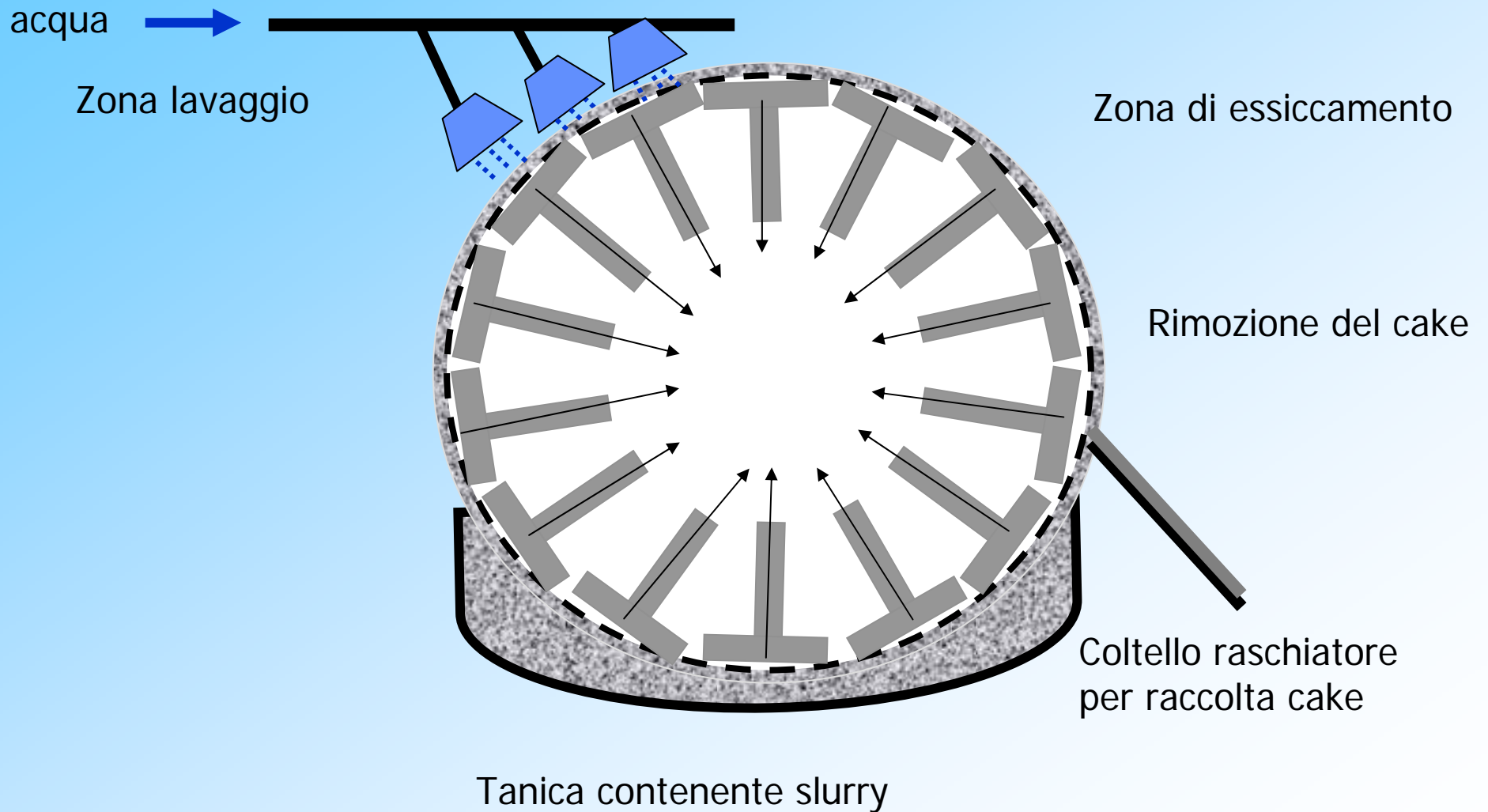
2) rotore

“Rotary drum filter”

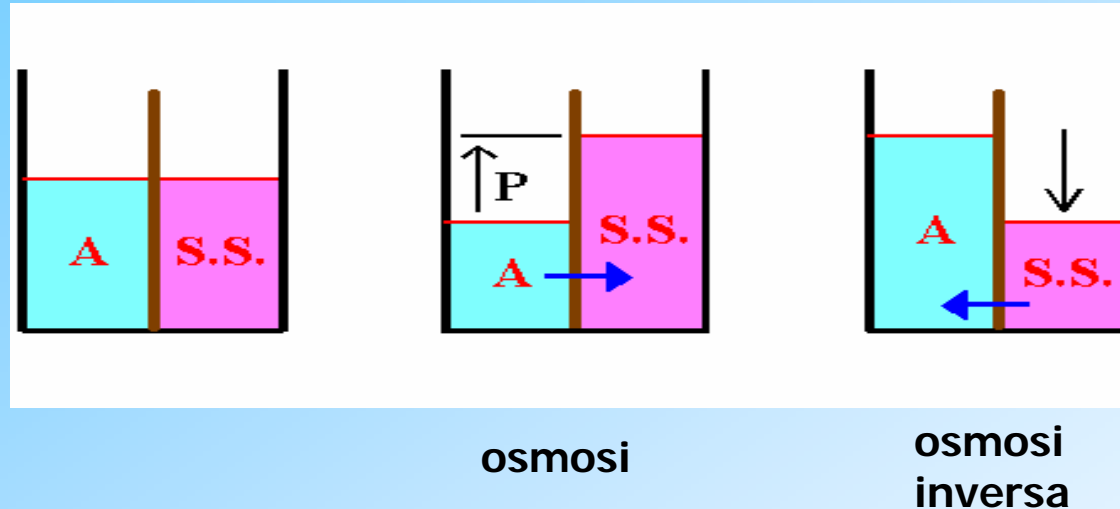
Usato per la cake filtration per operazioni su larga scala

- Miscela è caricata in un “tank” nel quale il solido è mantenuto in sospensione da un agitatore
- Quando il tamburo ruota ogni sessione passa attraverso la miscela ed il vuoto permette l’aspirazione del filtrato attraverso il mezzo filtrante posto alla superficie del tamburo
- I solidi sospesi si depositano sul filtro rotante come cake sulla superficie del tamburo dal momento che il vuoto viene mantenuto e così la rotazione
- Il cake viene successivamente lavato ed essiccato durante il periodo di tempo necessario per portarlo verso la zona di scarico

"Rotary drum filter"



OSMOSI INVERSA (reverse osmosis)



processo analogo a ultrafiltrazione, membrane con pori di 25 - 100 Å (2.5 - 10 nm) di diametro, ampia superficie di contatto e spessore molto ridotto (ma in grado di sopportare elevate pressioni, esteri della cellulosa, poliammidi aromatiche, polisolfoni; P di esercizio 5-20 bar, pH 4 - 7.5; meccanismo di separazione: repulsione degli ioni idratati, effetto setaccio (PM > 200) di specie non elettrolitiche (proteine, parti di membrane cellulari, lipopolisaccaridi)

ULTRAFILTRAZIONE

passaggio di liquido, sotto pressione, attraverso membrane ultrafini, polisolfoni [\emptyset dei pori: 1-10 nm, 10 \rightarrow 100 Å]

MOLECULAR SCREENING

rimozione di particelle, microorganismi, colloidali, pirogeni **(ma non di ioni)**

minimo consumo energetico

a differenza dall'osmosi inversa non separa in base alla repulsione ionica

simile alla dialisi, anche se quest'ultima non prevede l'applicazione di una pressione

Membrane per ultrafiltrazione sono disponibili in:

- Dischi
- Cartucce
- Fibre cave (membrana filtrante all'interno)

Estremamente fragili devono essere supportate su materiale poroso resistente alle pressioni di esercizio

Più importante applicazione è la rimozione di pirogeni

Altre: concentrazione di prodotti termolabili

- Virus
- Vaccini
- Immunglobuline

recupero dai brodi di fermentazione di

antibiotici

vitamine

ormoni

