



Processi a membrana per la purificazione di ingredienti farmaceutici

di Carlo Viscardi, Marina Ausonio, Rodolfo Piva

Negli ultimi 10 anni alcune tecnologie di membrana hanno trovato diverse applicazioni nei processi di purificazione di principi attivi farmaceutici. In particolare, nanofiltrazione e osmosi inversa sono ormai normali strumenti di lavoro, sia in laboratorio sia in produzione. Il caso del Gruppo Bracco.

La storia dell'impiego di membrane semipermeabili in Bracco inizia alla fine del 1986, attraverso una collaborazione con l'Università della Calabria che aveva lo scopo di esplorare l'interesse di applicare tecnologie quali l'osmosi inversa o la nanofiltrazione, ormai mature in altri settori, alla concentrazione e purificazione di soluzioni acquose di prodotti intermedi di sintesi e di Principi Attivi Farmaceutici. I metodi allora normalmente impiegati per la dissalazione di soluzioni grezze contenenti prodotti chimici erano spesso onerosi, soprattutto quando la quantità di sali era elevata: ad esempio, la dissalazione per scambio ionico richiedeva l'impiego di notevoli volumi di resine scambiatrici di anioni e/o di cationi e la successiva eluzione del prodotto con considerevoli volumi d'acqua che dovevano essere concentrati termicamente. In alcuni casi, in presenza di quantità molto elevate di sali, occorreva ricorrere alla precipitazione dei sali con un solvente organico nel quale il prodotto fosse sufficientemente solubile; in altri casi risultava inoltre difficile evitare la degradazione termica dei prodotti di interesse durante la concentrazione.

I processi di separazione impieganti

membrane offrivano, almeno in teoria, un'alternativa interessante ai processi tradizionali per la dissalazione e/o la concentrazione di soluzioni di prodotti chimici. D'altra parte, in considerazione dell'elevato costo dei prodotti da trattare, era chiaro che i nuovi processi sarebbero stati convenienti rispetto a quelli tradizionali solo se avessero raggiunto rese equivalenti o superiori: l'applicazione di metodi a membrana sarebbe stata quindi vantaggiosa solo a condizione che fossero commercialmente disponibili materiali caratterizzati da elevata selettività e riproducibilità. La disponibilità di questi materiali non era certa: infatti, la maggior parte degli elementi a membrana allora commercialmente disponibili erano progettati per l'applicazione a processi di trattamento di acqua (addolcimento, dissalazione). Questo comportava da un lato, come vantaggio, un prezzo accessibile, ma dall'altro, come svantaggio, una certa povertà di dati relativi alle applicazioni su soluzioni di processo: gli elementi commerciali sono spesso caratterizzati e garantiti solo per i trattamenti di acqua. L'applicazione nei processi chimici deve pertanto essere sempre verificata sperimentalmente.

I primi studi sono stati quindi dedicati alla valutazione ed alla selezione degli ele-

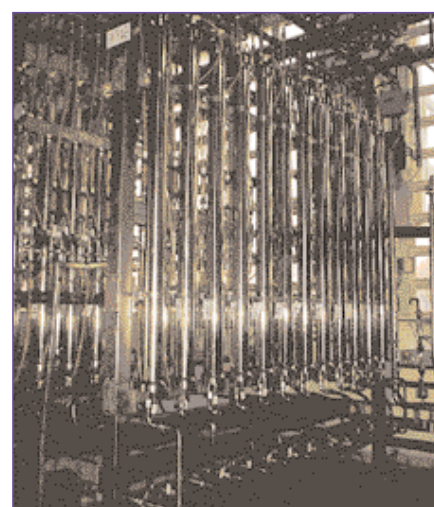


Figura 1 - Unità di nanofiltrazione bistadio (400 m² + 200 m²) per la dissalazione della soluzione di lopamidolo (Dibra SpA)

menti a membrana commercialmente disponibili: l'obiettivo per noi più interessante era selezionare materiali che permettessero di separare con alta selettività da un lato molecole ioniche e non ioniche con pesi molecolari compresi tra 300 e 800 e dall'altro i sali inorganici monovalenti, come NaCl ed NaBr. Le prime prove furono effettuate impiegando membrane in acetato di cellulosa in forma piana: le prestazioni in termini di selettività erano interessanti, ma ancora insufficienti per competere con le tecnologie tradizionali. Quasi contemporaneamente a questa nostra attività, a partire dal 1985, FilmTec e altri concorrenti avevano cominciato la commercializzazione di membrane da nanofiltrazione a film sottile: dopo le prime prove su alcuni campioni di queste membrane fu immediatamente chiaro che erano il materiale di separazione che stavamo cercando.

Cominciò allora una seconda fase del lavoro, finalizzata alla selezione del tipo di

Carlo Viscardi, Marina Ausonio, Rodolfo Piva, Bracco SpA - Via E. Folli, 50 - 20134 Milano.





elementi a membrana. In quegli anni nel campo del trattamento delle acque, la maggior parte dei produttori avevano abbandonato o stavano abbandonando i moduli a membrane piane e si stavano orientando su moduli basati sull'avvolgimento a spirale della membrana intorno al tubo del permeato, che risultavano di gran lunga più economici. L'applicazione di questi elementi a spirale al trattamento di soluzioni di processo era molto attraente, ma non era chiaro a priori se tali moduli a spirale sarebbero stati idonei al trattamento di soluzioni di processo: in particolare, ogni modulo commerciale era costituito da molti elementi strutturali di differenti materiali e risultava spesso difficile avere informazioni esaurienti sui materiali impiegati e sulla loro compatibilità chimica con la soluzione di processo; inoltre, le luci di passaggio erano piccole e si temeva che non si prestassero al trattamento di soluzioni concentrate, con densità e viscosità relativamente alte; infine, poteva risultare difficile controllare la contaminazione microbiologica all'interno degli elementi.

Oggi questi problemi possono essere affrontati in modo molto più semplice. Da un lato l'osmosi inversa è diventata la tecnologia principe per la produzione di acqua purificata per l'industria farmaceutica (USP 23, V supplemento; USP 24) con conseguente disponibilità commerciale di elementi espressamente progettati per l'impiego farmaceutico: questi stessi elementi possono essere impiegati nel processo chimico con maggiore sicurezza, sia dal punto di vista della compatibilità dei materiali che della sanitizzazione, che può essere effettuata con soluzioni diluite di idrossido di sodio. Dall'altro, molti produttori sono in grado di fornire moduli a spirale con luci di passaggio aumentate e dispongono di dati per il calcolo delle perdite di carico anche dal fatto che le unità sono facilmente gestibili anche senza automazione dopo un breve addestramento degli operatori e si adattano ad un impiego *multi-purpose*, anche perché possono essere

pulite in modo relativamente semplice.

L'applicazione industriale delle stesse tecnologie richiedeva ovviamente qualche verifica più approfondita, soprattutto per quanto riguarda la vita delle membrane e la possibilità di controllare la contaminazione microbiologica: la prima realizzazione in scala industriale fu avviata nel 1991 in Bracco.

Si trattava di un'unità di nanofiltrazione per la dissalazione di una soluzione di lompamidolo (mezzo di contrasto per raggi X utilizzato nella medicina diagnostica): l'unità era costituita da due stadi connessi in cascata da 110 m² e 55 m² rispettivamente ed era progettata per lavorare a concentrazioni di prodotto molto elevate (45% p/p) e con resa molto alta [1].

Nello stesso periodo, la crescente confidenza con le tecnologie di membrana ha portato Bracco ad acquistare una unità di pervaporazione per il recupero di etanolo assoluto, che è tuttora in marcia, affiancata da una seconda unità dello stesso tipo. La disponibilità di tecnologie che consentivano di concentrare volumi anche considerevoli di soluzioni acquose ottenendo simultaneamente un sostanziale allontanamento della componente salina ha successivamente aperto la strada all'impiego della cromatografia a fase inversa nei processi di produzione. Le potenzialità di separazione della cromatografia a fase inversa sono ben note, ma l'applicazione di questa tecnica su scala di produzione è stata scoraggiata dall'entità del volume di eluati in cui risulta normalmente diluito il prodotto, soprattutto quando si impiegano notevoli quantità di fase stazionaria allo scopo di migliorare la separazione delle impurezze. Se la concentrazione viene effettuata per nanofiltrazione, in molti casi risulta possibile sfruttare il volume degli eluati per dissalare il prodotto, ottenendo alla fine dell'operazione prodotto ad alta purezza, sostanzialmente privo di sali ed a concentrazione relativamente alta: in questi casi il processo diventa fattibile e interessante.

La prima applicazione industriale dell'accoppiamento di cromatografia di processo e nanofiltrazione è stata introdotta nel processo per la produzione di lompamidolo (Dibra SpA - Gruppo Bracco, 1995: colonna cromatografica da 2400 L e unità di nanofiltrazione bistadio da 400 m²+200 m², [2]). La stessa tecnologia di purificazione è stata successivamente applicata ad altri processi: lomeprolo, un altro mezzo di contrasto per raggi X, (Bracco, 1996, colonna cromatografica da 1600 L e unità di nanofiltrazione bistadio da 110

m²+55 m², [3]) e BOPTA, che è un chelante utilizzato nella preparazione di Gadobenate Dimeglumine (Multihance), mezzo di contrasto per Risonanza Magnetica Nucleare (Dibra, 1999, colonna cromatografica da 640 L e unità di nanofiltrazione bistadio da 70 m²+35 m², [4]); in quest'ultimo caso, l'accoppiamento di cromatografia e nanofiltrazione è stato applicato due volte all'interno dello stesso processo: per la purificazione del prodotto finito BOPTA e per la purificazione di un suo intermedio (colonna cromatografica da 210 L e unità di nanofiltrazione da 24 m²).

La cromatografia di processo con la nanofiltrazione, integrate a valle con tecnologie di scambio ionico, consentono di purificare miscele anche molto complesse. In alcuni casi è risultato possibile eseguire in sequenza molte reazioni chimiche senza interporre alcuno *step* di purificazione, affidando la rimozione di tutte le impurezze organiche e saline accumulate negli *step* di sintesi ad una opportuna sequenza di cromatografia di processo, nanofiltrazione e scambio ionico: è il caso del processo Gadoteridolo, materia prima per la preparazione di Prohance, un altro mezzo di contrasto per Risonanza Magnetica Nucleare (Dibra, 1999, colonna cromatografica da 640 L; si impiega la stessa unità di nanofiltrazione usata per BOPTA ed una batteria non convenzionale di scambiatori di anioni e scambiatori di cationi, [5]).

Conclusioni

La disponibilità di materiali ad alte prestazioni e a prezzo contenuto, la semplicità operativa e la possibilità di impiegare la stessa unità per molti differenti prodotti rendono le tecnologie di membrana un'opzione estremamente interessante nello sviluppo di nuovi processi. Di fatto, le tecnologie di membrana hanno trovato impiego in quasi tutti i nuovi processi sviluppati dal Gruppo Bracco a partire dagli ultimi anni ottanta.

Riferimenti

- [1] C.F. Viscardi, R. Piva, *US Pat.* 5.447.635, 1991.
- [2] R. Piva, C.F. Viscardi, M. Gagna, *US Pat.* 5.811.581, 1997.
- [3] C.F. Viscardi, M. Ausonio, M. Parenti, *WO Pat.* 97/30788, 1996.
- [4] M. Ausonio, C. Distaso *et al.*, *WO Pat.* 00/02847, 1998.
- [5] G. Ripa, A. Scala *et al.*, *US Pat.* 5.925.7523, 1997.

