POLITECNICO DI TORINO

Collegio di Ingegneria Chimica e dei Materiali

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Chimica e dei Processi Sostenibili

Tesi di Laurea Magistrale

Modellazione dell'effetto del solvente nella precipitazione di nanoparticelle polimeriche



Relatore

prof. Daniele Marchisio

Candidato

Marco Ferrari

Ottobre 2018

Alla mia famiglia.

"Non ho alcun talento particolare. Sono solo appassionatamente curioso."

-Albert Einstein-

Sommario

1	Int	Introduzione				
	1.1	La]	Nano-Precipitazione Flash (FNP) con spostamento di solvente	1		
	1.2	2 Confined Impinging Jets Mixer (CIJM)				
	1.3	Il modello multiscala				
	1.4	1.4 Scopo e struttura della tesi				
2	Ba	ckgr	ound teorico	7		
2.1		Transizione di fase in sistemi polimerici				
	2.1	.1	Aggregazione e transizione di fase	9		
	2.2	Cor	nformazione dei polimeri	10		
	2.2	.1	Catene reali	10		
	2.3	Poli	imeri in soluzione	12		
	2.3	.1	Cattivo solvente	14		
2.3		.2	Buon solvente	15		
	2.3	.3	Diagramma di fase tri-componente	16		
	2.4	Para	ametri di solubilità e calcolo del parametro d'interazione di Flory χ	17		
	2.4.1		Parametri di solubilità di Hansen (HSP)	17		
	2.4	.2	Calcolo del parametro d'interazione di Flory χ tramite i HSP	19		
3	Пı	node	llo multiscala	21		
	3.1	Las	scala molecolare	22		
	3.2	La	dinamica di popolazione	23		
	3.3	La 1	macro-scala	26		
4	Co	ndiz	ioni operative e dettagli computazionali	27		
5	An	alisi	e discussione dei risultati	31		
	5.1	Cor	nfronto delle proprietà chimico-fisiche e fluidodinamiche	32		
	5.1	.1	Densità	32		
	5.1	.2	Viscosità	33		
	5.1	.3	Energia cinetica turbolenta e velocità di dissipazione turbolenta	33		
	5.1	.4	Coefficiente di diffusione di Stokes-Einstein per la singola molecola di PCL	34		
	5.2	Effe	etto del buon solvente nella precipitazione di nanoparticelle polimeriche	35		
	5.2	.1	Modifica del coefficiente k di Flory	36		
	5.2	2	Modifica dei parametri $k \in v$ di Flory	39		
	5.2	.3	Considerazioni finali	44		

6 Conclusioni	
Lista dei simboli	
Abbreviazioni	
Bibliografia	
Appendice A	
Ringraziamenti	

1 Introduzione

I processi di spostamento di solvente sono largamente utilizzati nell'industria farmaceutica per produrre nanoparticelle polimeriche (NP). Negli ultimi decenni, le NP sono diventate di particolare interesse scientifico grazie alla loro funzione come vettori per il rilascio controllato di farmaci (Mora-Huertas et al., 2010). Infatti, le NP permettono di trasportare farmaci idrofobici e insolubili in acqua e migliorarne la stabilità. Ciò consente il raggiungimento e l'accumulo del principio attivo nella zona interessata dalla patologia. Tale peculiarità risulta di enorme interesse nei trattamenti tumorali, dal momento che le NP superano i limiti dei tipici agenti chemioterapici come la tossicità dovuta all'alto dosaggio di farmaco utilizzato e la bassa specificità (Jabr-Milane et al., 2008). Inoltre, le NP più piccole di 300 nm trascorrono un tempo maggiore in circolo nel sangue per la ridotta attività di rimozione da parte dei macrofagi (Brannon-Peppas and Blanchette, 2012). Perciò, la dimensione particellare è un parametro controllato con estrema accuratezza.

Per svolgere la funzione di nano-vettori all'interno del corpo umano, le NP devono essere biocompatibili e non tossiche per l'organismo. Il poli- ε -caprolattone (PCL), il polimero utilizzato in questo lavoro, possiede tali proprietà e inoltre può essere biodegradato dal metabolismo umano (Wu et al., 2000). In più, un esempio di NP utilizzate per il rilascio controllato di farmaci sono quelle costituite dal copolimero formato da PCL attaccato a catene di PEG (glicole polietilenico). In questo modo, la NP risulta funzionalizzata e capace di accumularsi nel sito di azione (Grossen et al., 2017). Il PCL è un poliestere alifatico saturo e la sua unità ripetitiva è mostrata in Figura 1.1.



Figura 1.1 Unità ripetitiva di PCL

1.1 La Nano-Precipitazione Flash (FNP) con spostamento di solvente

La nano-precipitazione flash è una tecnica largamente impiegata per la produzione di NP, grazie alla possibilità di utilizzare solventi con bassa tossicità come ad esempio l'acetone o alcoli a corta catena.

La FNP consiste nella miscelazione di due correnti all'interno di un miscelatore continuo di piccole dimensioni dell'ordine dei millimetri. La prima corrente è costituita da un solvente, all'interno del quale sono disciolti dei soluti, solitamente composti da polimero, principio attivo e eventuali additivi. La seconda corrente contiene il cosiddetto anti-solvente completamente miscibile con il primo ma incompatibile con il soluto. Per tali ragioni, le due soluzioni vengono chiamate rispettivamente "buon" solvente e "cattivo" solvente. Nel momento in cui le due correnti vengono miscelate insieme, la presenza dell'anti-solvente destabilizza la miscela e il soluto supera il suo limite di solubilità, andando incontro alla transizione di fase, l'aggregazione

e conseguentemente alla formazione e precipitazione di nanoparticelle. Questo fenomeno è chiamato spostamento di solvente (Johnson and Prud'homme, 2003a).

1.2 Confined Impinging Jets Mixer (CIJM)

La miscelazione delle due correnti è una fase critica durante la FNP per il controllo delle dimensioni delle NP poiché la formazione delle particelle è estremamente rapida (Johnson and Prud'homme, 2003a). Ciò giustifica lo sviluppo di speciali apparecchiature continue in grado di ottenere un'elevata efficienza di miscelazione. Infatti, negli ultimi anni sono stati sviluppati e testati una serie di dispositivi: il Vortex Mixer, il Multi-Inlet Vortex Mixer, il T-Mixer, il Y-Mixer e il Confined Impinging Jets Mixer (Johnson and Prud'homme, 2003b), quest'ultimo è oggetto di studio del presente lavoro.

Il CIJM consiste in una piccola camera cilindrica con due ingressi laterali e un'uscita in basso. Nelle due correnti entranti sono presenti rispettivamente il solvente con i soluti e l'anti-solvente. I due flussi collidono all'interno della camera formando un cosiddetto *piano d'interferenza* nel quale le due soluzioni vengono miscelate quasi istantaneamente. Infatti, in questa zona del reattore la maggior parte dell'energia cinetica turbolenta viene prodotta e dissipata permettendo una quasi perfetta micro-miscelazione. Inoltre, tale piano non coincide esattamente con il piano di simmetria del miscelatore poiché le due soluzioni entranti hanno densità leggermente diverse tra loro (Lavino et al., 2017). In Figura 1.2 è mostrata una rappresentazione 3D del CIJM. Inoltre, è possibile osservare le linee di flusso che mettono in evidenza il piano d'interferenza.



Figura 1.2 Rappresentazione 3D di CIJM. Le linee di flusso mettono in evidenza il piano d'interferenza.

In Figura 1.3 è rappresentato schematicamente il processo di FNP all'interno di un CIJM. Essa descrive sinteticamente quanto detto finora.



Figura 1.3 Formazione di nanoparticelle tramite FNP all'interno di un CIJM (Saad and Prud'homme, 2016)

1.3 Il modello multiscala

In questo lavoro, la FNP viene descritta e modellizzata attraverso l'approccio multiscala, il quale consiste nel combinare la dinamica molecolare (MD) per la scala molecolare, il bilancio di popolazione (PBM) per la meso-scala e la fluidodinamica computazionale (CFD) per la macro-scala. La velocità con la quale le molecole polimeriche interagiscono e aggregano è definita kernel di aggregazione. Esso compare all'interno del PBM e tiene in conto del moto Browniano e delle fluttuazioni turbolente, che influenzano più pesantemente le NP già formate. Viene calcolato direttamente da simulazioni di MD (Di Pasquale et al., 2014), le quali sono state utilizzate per fittare la legge di Flory che definisce il raggio di giro delle NP (Flory, 2006). I termini di nucleazione, crescita molecolare e aggregazione che compaiono usualmente nel PBM vengono rimpiazzati da un termine sorgente puramente-aggregativo, all'interno del quale il numero di molecole che formano un cluster (o NP) è utilizzato come coordinata interna dell'equazione di bilancio di popolazione. Ciò è reso possibile dal fatto che nella FNP la supersaturazione è talmente elevata da considerare l'aggregazione come unica responsabile per la formazione di NP, in una sorta di separazione spinodale. La combinazione di tre differenti scale e il termine sorgente puramente aggregativo sono i principali punti di forza di questo modello, il quale è risultato affidabile nel simulare i processi di FNP (Lavino et al., 2017) ed è perciò alla base di questo lavoro.

Includere la miscelazione nella descrizione della FNP è importante, in quanto essa è molto veloce, quasi istantanea, ed è perciò condizionata da disomogeneità spaziali (Johnson and Prud'homme, 2003b, 2003a). Quindi l'influenza della miscelazione turbolenta sulla formazione delle particelle è modellizzata con il metodo diretto di quadratura dei momenti accoppiato all'interazione e scambio con la media (DQMOM-IEM) (Fox, 2003). Mentre il PBM è risolto utilizzando il metodo di quadratura dei momenti (QMOM) (Marchisio et al., 2003).

Infine, le scale del PBM e di CFD vengono accoppiate insieme e implementate in Ansys Fluent 15.0 attraverso un'appropriata funzione definita dall'utente (UDF).

1.4 Scopo e struttura della tesi

Già in lavori passati, il modello multiscala, descritto precedentemente, è stato testato e validato in un CIJM con PCL, acetone e acqua come molecola polimerica, solvente e anti-solvente rispettivamente (Lavino et al., 2017), come mostrato in Figura 1.4.



Figura 1.4 Raggio di giro medio di NP uscenti dal CIJM rispetto alla portata volumica d'ingresso. Confronto tra i dati sperimentali (triangoli pieni) e quelli predetti dal modello con solo aggregazione Browniana (linea continua) e con aggregazione Browniana e turbolenta (linea tratteggiata), per concentrazione iniziale di PCL ($M_w = 14000 \text{ g/mol}$) rispettivamente, da sinistra verso destra e dall'alto verso il basso, di 0.5, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0 e 25.0 mg/mL. Da notare la quasi perfetta coincidenza alle concentrazioni di PCL più grandi (Lavino et al., 2017).

Sebbene la quantità di dati sperimentali raccolti per questo tipo di processo sia notevole, esistono ancora un certo numero di questioni rimaste irrisolte. I modelli matematici, in combinazione con gli esperimenti, sono molti utili in questo contesto, in quanto aiutano nell'investigare e chiarire i dubbi riguardo questo tipo di processo. In particolare, in questo lavoro viene investigato l'effetto di differenti "buon" solventi (l'acetonitrile e il THF) attraverso un codice CFD accoppiato al PBM. Attraverso il confronto di questi casi, è possibile comprendere il ruolo del kernel di aggregazione e delle proprietà chimico-fisiche sulla dimensione sperimentale media delle NP.

In Figura 1.5 è mostrato un esempio dell'andamento tipico delle dimensioni di NP, ricavate sperimentalmente, rispetto alla velocità d'ingresso dell'alimentazione. È possibile osservare come solventi con proprietà chimico-fisiche molto simili tra loro producano particelle di PCL di dimensioni sostanzialmente differenti, peraltro secondo un ordine ben preciso: le più grandi con il THF, e poi a scendere con l'acetonitrile e, infine, con l'acetone. Perciò, l'obbiettivo di

questo lavoro è identificare i parametri chiave che controllano la dimensione finale delle NP quando differenti "buon" solventi vengono utilizzati e validarli tramite il confronto con i dati sperimentali. Inoltre, è stata ricavata una relazione che lega il raggio di giro di NP a proprietà dei solventi facilmente reperibili in letteratura. Tale relazione può essere d'aiuto nel modificare il kernel d'aggregazione per differenti "buon" solventi senza implementare simulazioni di MD e fornire una previsione approssimata ma affidabile dell'andamento delle dimensioni finali di NP.



Figura 1.5 Influenza di differenti solventi e della velocità d'ingresso dell'alimentazione sulla dimensione delle particelle di PCL: ■, acetone; □, acetonitrile; ◆, THF. Concentrazione di polimero iniziale: 3 mg/mL; CIJM mixer (Ferri et al., 2017).

Nel modello utilizzato in questo lavoro, come in quelli precedenti (Di Pasquale et al., 2012; Lavino et al., 2017), è stata trascurata la presenza di un principio attivo o di altri additivi. Inoltre, la FNP è stata studiata all'interno del CIJM, senza considerare altri tipi di geometrie.

I dati sperimentali, con cui sono stati confrontati i risultati ottenuti dalle simulazioni di CFD, sono ottenuti da Ferri et al. (2017) e da Barresi et al. (2015).

Il lavoro proposto è così strutturato:

- Aspetti teorici necessari per la comprensione a pieno dello studio e che sono alla base del modello multiscala (capitolo 2);
- Descrizione del modello multiscala puramente aggregativo (capitolo 3);
- Condizioni operative e dettagli computazionali (capitolo 4);
- Analisi e discussione dei risultati (capitolo 5);
- Conclusioni (capitolo 6).

2 Background teorico

Nel capitolo seguente verranno riassunti i principali aspetti teorici alla base di questo lavoro. Tali concetti sono necessari per comprendere al meglio sia il modello multiscala sia i risultati ottenuti.

Quindi, verranno descritti la transizione di fase in sistemi polimerici (Jones, 2002), la conformazione di polimeri e il raggio di giro (Rubinstein and Colby, 2003), il comportamento dei polimeri in soluzione (Flory, 2006; Rubinstein and Colby, 2003) e infine la teoria di Hansen (Hansen, 2007).

Ovviamente, questo capitolo è una sintesi non troppo approfondita di teorie facilmente reperibili in letteratura.

2.1 Transizione di fase in sistemi polimerici

I sistemi polimerici, costituiti da NP all'interno di una soluzione, sono un esempio di materia soffice (o *soft matter*). Questo è un termine per definire uno stato della materia che non può essere identificato né come solido né come liquido, ma ha spesso una morfologia complicata. Mentre i solidi e i liquidi hanno una struttura semplice, nella materia soffice i suoi componenti possono disporsi in maniera complessa, con caratteristiche relative a scale di lunghezza intermedie tra quella atomica e quella macroscopica. L'aspetto più importante di tali strutture è la possibilità di organizzarsi in strutture molto complicate senza l'intervento esterno. Questo fenomeno si chiama *self-assembly* (o auto-organizzazione). Per comprenderlo è necessario capire la transizione di fase e la sua cinetica.

In generale, esistono due classi di strutture auto-organizzate: strutture che sono essenzialmente all'equilibrio, e quelle in non-equilibrio, le quali si verificano in seguito a un cambiamento di fase. La transizione di fase consiste quasi sempre in un cambio da una struttura più ordinata a uno meno ordinata. Per esempio, un liquido è meno ordinato di un solido. Ma le informazioni sull'equilibrio non sono sufficienti da sole nello spiegare tutti i tipi di strutture che si possono ottenere nella materia soffice. Infatti, è necessario comprendere la cinetica del processo. Il fatto che un sistema all'equilibrio tenda ad assumere una struttura al minimo di energia libera non significa che la transizione di fase, con la quale il sistema raggiunge una nuova struttura, avvenga istantaneamente. Gli atomi e le molecole devono riarrangiarsi e questo moto richiede del tempo, il quale può anche essere lungo, così che i sistemi possono trovarsi in stati nei quali non hanno ancora raggiunto l'equilibrio.

La transizione di fase avviene, ad esempio, attraverso un cambiamento della temperatura che influisce sull'entropia e sull'energia del sistema. Il bilancio tra entropia ed energia costituisce l'energia libera. Per transizioni a volume costante, l'energia libera di Helmholtz F è definita da F = U - TS, dove U è l'energia interna, S l'entropia e T la temperatura. Basandosi su questa espressione, una volta calcolate la differenza di entropia e la differenza di energia interna dovute alla miscelazione, è possibile definire l'energia libera di miscelazione (2.1) di un componente A e un componente B come:

$$\frac{F_{mix}}{k_b T} = \phi_A \ln \phi_A + \phi_B \ln \phi_B + \chi \phi_A \phi_B , \qquad (2.1)$$

dove k_b è la costante di Boltzmann, $\phi_A e \phi_B$ sono le frazioni volumiche rispettivamente di A e di B e χ è il parametro adimensionale d'interazione di Flory, che esprime la forza dell'interazione energetica tra i due componenti. Questa espressione è utile per capire il comportamento della miscela osservando la curva dell'energia libera al variare della composizione. In particolare, sono possibili due andamenti tipici, a seconda dei valori di $T e \chi$, come mostrato in Figura 2.1.



Figura 2.1 L'energia libera di miscelazione in funzione della composizione di una miscela di una fase o di due fasi. (a) Una fase con concentrazione inziale ϕ_0 si separa in due fasi con concentrazione ϕ_1 e ϕ_2 : l'energia libera totale di queste due fasi, F_{sep} , è sempre più alta dell'energia libera F_0 alla composizione di partenza, quindi la miscela è stabile. (b) miscele con composizione comprese tra ϕ_1 e ϕ_2 possono abbassare la loro energia libera separandosi in due fasi con queste composizioni (Jones,

2002).

In Figura 2.1(a), una fase con concentrazione inziale ϕ_0 si potrebbe separare in due fasi con concentrazione ϕ_1 e ϕ_2 . L'energia libera totale, F_{sep} , può essere letta sulla linea retta che collega $F(\phi_1) \in F(\phi_2)$, che ha come frazione volumica ϕ_0 . Per la concavità della curva, tale energia libera, data dalla separazione in due fasi con concentrazioni $\phi_1 e \phi_2$, è sempre più alta dell'energia libera F_0 alla composizione di partenza, perciò la miscela con frazione volumica ϕ_0 risulta stabile. Invece, se c'è una regione in cui la curva è convessa (Figura 2.1(b)), ci sono composizioni di partenza ϕ_0 che, generando una separazione di fase, possono portare ad un abbassamento dell'energia libera e dare forma a due fasi coesistenti con frazione volumica ϕ_1 e ϕ_2 . Guardando nel dettaglio quest'ultima situazione si può trovare un'importante distinzione: la curvatura della funzione, data dalla derivata seconda, può essere positiva o negativa. Ad una composizione con derivata seconda negativa, si può generare una separazione di fase con l'abbassamento dell'energia libera. A questa composizione il sistema è instabile rispetto a piccole fluttuazioni di concentrazione e immediatamente comincia la transizione di fase. Perciò questa composizione iniziale è instabile. Mentre, a concentrazioni con derivata seconda positiva, lo stesso piccolo cambio di composizione porta ad incrementare l'energia libera; il sistema risulta localmente stabile rispetto a piccole fluttuazioni di concentrazione, sebbene sia globalmente instabile rispetto alla separazione in due fasi coesistenti. Infatti, è presente una

barriera energetica da superare per raggiungere l'energia minima globale associata alla transizione di fase. Quindi, questa composizione si chiama metastabile.

Adattando questo discorso al caso specifico d'interesse in questo lavoro, si può dire che esistono dei valori di concentrazione di polimero instabili che portano immediatamente a una transizione di fase controllata solamente dalla diffusione delle macromolecole. Al contrario, esistono valori di composizione metastabili in cui la separazione avviene attraverso il superamento di una barriera energetica. Quest'ultimo tipo di transizione di fase avviene tramite il processo di nucleazione, il quale è stato trascurato in questo lavoro a dispetto di fenomeni puramente aggregativi (separazione spinodale), caratterizzati da concentrazioni di polimero instabili.

Infine, conoscendo le relazioni tra l'andamento dell'energia libera di miscelazione in funzione della composizione e il comportamento di fase della miscela, è possibile calcolare un diagramma di fase, cioè un grafico che mostra le regioni dove la miscela è stabile, instabile o metastabile in funzione della composizione e del parametro d'interazione di Flory χ o della temperatura. Ciò è oggetto del paragrafo 2.3.

2.1.1 Aggregazione e transizione di fase

Nella sezione seguente viene analizzato il motivo per il quale le macromolecole tendono ad aggregare senza alcun intervento esterno (*self-assembly*). Si consideri una frazione volumica totale di soluto pari a ϕ all'interno di una soluzione, e la frazione volumica di molecole di soluto in un aggregato con *N* molecole pari a X_N . La sommatoria su tutte le possibili dimensioni degli aggregati dà la frazione volumica totale: $\sum_N X_N = \phi$. La condizione per l'equilibrio è che il potenziale chimico μ_N delle molecole di soluto sia lo stesso in tutti i differenti aggregati coesistenti (2.2):

$$\mu_N = \mu_N^\circ \cdot \frac{T}{N} \log \frac{X_N}{N}.$$
(2.2)

Qui, μ_N° è il potenziale chimico standard per un aggregato di dimensione *N*, cioè l'energia libera molare riferita al movimento di una molecola dal cuore della soluzione all'interno di un aggregato di *N* molecole. Il secondo termine rappresenta il contributo entropico. Riarrangiando questa equazione si può ottenere un'espressione per X_N (2.3):

$$X_{N} = N \left[X_{1} \exp \frac{\left(\mu_{1}^{\circ} - \kappa_{N}^{\circ} \right)}{k_{b}T} \right] , \qquad (2.3)$$

dove X_1 è la frazione di molecole di soluto libere e μ_1° è l'energia libera associata alla singola molecola isolata. Se $\mu_N^\circ \ge \mu_1^\circ$, la maggior parte delle molecole di soluto saranno presenti in soluzione come molecole isolate. Invece, se $\mu_N^\circ < \mu_1^\circ$, si formeranno gli aggregati. Chiamando l'argomento dell'esponenziale *a*, si può notare che, se la frazione di molecole isolate X_1 è piccola, così che $X_1 \exp(a) < 1$, sono presenti solo pochi aggregati più grandi delle singole molecole. Quando X_1 si avvicina a $\exp(a)$, aggiungendo altro soluto, invece di rimanere sotto forma di molecole libere, questo deve aderire all'aggregato, facendolo crescere di dimensione. Tale concentrazione è definita frazione volumica critica, o concentrazione micellare critica. Siccome μ_N° è una funzione decrescente di N e se talvolta presenta un minimo per un suo valore finito, sopra la frazione volumica critica, allora gli aggregati presentano una dimensione finita.

2.2 Conformazione dei polimeri

La conformazione di catene polimeriche, i cui monomeri, separati da molti legami lungo la catena, non hanno interazione anche se si avvicinano l'un l'altro nello spazio, viene chiamata catena ideale. Questa situazione non si verifica mai completamente per catene reali, ma ci sono casi in cui il sistema polimerico può essere considerato ideale. Le catene reali interagiscono sia con il solvente e sia con loro stesse. La forza relativa di queste interazioni determina se i monomeri effettivamente si attraggono o si respingono. A un valore di temperatura particolare, chiamato θ , le catene si trovano in una conformazione quasi ideale perché il contributo attrattivo e repulsivo delle interazioni tra monomeri si compensano a vicenda.

La dimensione di catene lineari può essere caratterizzata dalla distanza end-to-end quadratica media. Per una polimero ideale con *n* legami, lungo la catena principale, di lunghezza *l*, tale distanza vale $\langle R^2 \rangle = C_n n l^2$, dove C_n è chiamato rapporto caratteristico di Flory. Per catene molto lunghe $(n \to \infty)$, questo rapporto caratteristico converge a un valore finito, C_{∞} , ottenendo una semplice espressione per la distanza end-to-end quadratica media di una catena lineare ideale lunga (2.4):

$$\langle R^2 \rangle \cong C_{\infty} n l^2$$
 (2.4)

È possibile definire il monomero di Kuhn di lunghezza b e il numero di monomeri di Kuhn N, così che la distanza end-to-end quadratica media di una catena lineare ideale risulta essere una cosiddetta *freely jointed chain* di monomeri di Kuhn, secondo l'espressione (2.5).

$$\left\langle R^2 \right\rangle = Nb^2. \tag{2.5}$$

La lunghezza di Kuhn b e la corrispettiva massa molare di un monomero di Kuhn M_0 sono proprietà che dipendono soltanto dalla natura del polimero.

Per polimeri ramificati o ad anello, la distanza end-to-end quadratica media non è ben definita, perché questa conformazione comporta avere troppe terminazioni o non averne proprio. La dimensione di una struttura del genere può essere caratterizzata dal raggio di giro, dato che tutti gli oggetti ne posseggono uno. Il raggio di giro quadratico medio è definito come la distanza quadratica media di tutti i monomeri dal centro di massa del polimero ed è relativa alla distanza quadratica media tra tutte le paia di monomeri. Il raggio di giro quadratico medio di un polimero lineare ideale è un sesto della sua distanza end-to-end quadratica media (2.6):

$$\left\langle R_g^2 \right\rangle = Nb^2 / 6 \,. \tag{2.6}$$

In generale, qualsiasi sia la conformazione del polimero, il raggio di giro è proporzionale alla dimensione di catena, $R \sim R_g$. Quanto detto finora giustifica la scelta di caratterizzare la dimensione delle NP attraverso il raggio di giro nel modello multiscala di questo lavoro.

2.2.1 Catene reali

Le catene reali hanno delle interazioni tra i monomeri. Per quantificare tali influenze, è utile introdurre un parametro, definito volume escluso, *v*, che riassume l'interazione netta a due corpi tra i monomeri. L'effetto repulsivo, chiamato anche *hard core repulsion*, costituisce un contributo positivo per il volume escluso; mentre, un'effettiva attrazione tra i monomeri ne determina un contributo negativo. Se l'attrazione tra i monomeri bilancia esattamente l'effetto repulsivo, il volume escluso netto è zero e la catena adotterà una conformazione ideale (2.7) che, infatti, corrisponde all'espressione (2.5):

$$R_0 = \sqrt{\langle R^2 \rangle} = b N^{1/2} , \qquad (2.7)$$

per un θ -solvente. Come già anticipato, una situazione, in cui il volume escluso netto è uguale a zero, è definita condizione *theta* (θ), corrispondente a una particolare θ -temperatura per un dato solvente.

Se l'attrazione tra i monomeri è più debole rispetto alla *hard core repulsion*, il volume escluso è positivo e la catena assume una conformazione dilatata. Questa situazione corrisponde a un polimero all'interno di un buon solvente sopra la θ -temperatura, la cui dimensione (2.8) è più grande rispetto al caso ideale:

$$R \approx b \left(\frac{v}{b^3}\right)^{0.18} N^{0.588},$$
 (2.8)

per un buon solvente.

In un solvente atermico, l'interazione energetica monomero-solvente è identica all'interazione monomero-monomero. Ciò comporta che l'attrazione netta tra i monomeri sia nulla, facendo rimanere soltanto il contributo repulsivo tra i monomeri. In questo caso, il volume escluso è indipendente dalla temperatura ($v \approx b^3$), e la dimensione della catena diventa (2.9):

$$R \approx b N^{0.588} \,, \tag{2.9}$$

per un solvente atermico.

Se l'attrazione tra i monomeri è più forte della repulsione a sfere rigide (*hard core repulsion*), il volume escluso è negativo e la catena collassa. Ciò avviene a temperature al di sotto di θ temperatura e corrisponde alla situazione di un polimero all'interno di un cattivo solvente. In una tale condizione, il polimero adotta una conformazione globulare collassata. La dimensione di un globulo è più piccola della dimensione ideale (2.10):

$$R \approx |v|^{-1/3} b^2 N^{1/3}, \tag{2.10}$$

per un cattivo solvente. Una catena in un cattivo solvente collassa in un globulo con una significativa quantità di solvente all'interno. La maggior parte delle catene si aggrega tra loro e precipita, e solo un piccolo numero di polimeri rimane in soluzione con il cattivo solvente.

Molto al di sotto della θ -temperatura, l'attrazione domina completamente e il volume escluso vale $v \approx -b^3$. Questa condizione si verifica con i non-solventi, in cui una catena individuale dovrebbe avere una conformazione completamente collassata (2.11):

$$R \approx b N^{1/3}, \tag{2.11}$$

per un non-solvente. In questo caso, le catene precipitano dalla soluzione diventando una fusione polimerica che esclude quasi tutto il solvente.

La Figura 2.2 riporta schematicamente le conformazioni descritte in base al tipo di solvente. Si può riassumere quanto detto diagrammando, in scala logaritmica, gli andamenti di R in funzione di Ne del tipo di solvente (Figura 2.3). Per il solvente atermico ($v = b^3$), il θ -solvente (v = 0) e il non-solvente ($v = -b^3$) la dipendenza della dimensione R dal numero di monomeri N è definita da una legge di potenza, $R \approx bN^{\nu}$ per $N \gg 1$. L'esponente ν assume tre valori: $\nu \cong 3/5$ in un solvente atermico, $\nu = 1/2$ in un θ -solvente, e $\nu = 1/3$ in un non-solvente. In buono e cattivo solvente la dipendenza segue il modello ideale per polimeri più piccoli di un valore particolare definito *thermal blob*, ξ_T . A grandi scale ($N \gg 1$), invece, le catene seguono

i rispettivi andamenti, e cioè l'esponente per il buon solvente vale $\nu \approx 3/5$ per $\nu > 0$, mentre per il cattivo solvente vale $\nu = 1/3$ per $\nu < 0$.



Figura 2.2 In buon solvente la catena assume una forma dilatata (sinistra), mentre in cattivo solvente il polimero collassa in una struttura globulare (destra), (Rubinstein and Colby, 2003).



Figura 2.3 Distanza end-to-end di polimeri diluiti in vari tipi di solventi, in scala logaritmica (Rubinstein and Colby, 2003).

In definitiva, il risultato più importante che deriva da questa trattazione è la legge di potenza universale (legge di Flory) che lega la dimensione del polimero R al numero di monomeri N (2.12) in cui ν è definito esponente di Flory:

 $R \sim \qquad . \tag{2.12}$

2.3 Polimeri in soluzione

In questa sezione, ciò che è stato descritto riguardo la conformazione delle catene ideali e reali (paragrafo 2.2), e sulla transizione di fase (paragrafo 2.1) viene combinato per illustrare la conformazione di soluzione polimeriche a tutte le concentrazioni e temperature.

È utile, in questa circostanza, introdurre il concetto di frazione volumica di sovrapposizione ϕ^* (*overlap volume fraction*) (2.13), cioè la frazione volumica di una singola molecola all'interno del suo volume pervaso V (*pervaded volume*), definito come il volume di soluzione occupato dalla catena polimerica. Questo volume è tipicamente più grande di quello occupato

dalla catena $v_{mon}N$, dove v_{mon} è il volume occupato da un singolo monomero, il che significa che la maggior parte del volume pervaso è occupato dal solvente o altre catene:

$$\phi^* = \frac{v_{mon}N}{V} \,. \tag{2.13}$$

Se la frazione volumica ϕ di polimero in soluzione è uguale alla frazione volumica di sovrapposizione ϕ^* , i volumi pervasi occupati dalle macromolecole riempiono esattamente lo spazio e le catene si sovrappongono ($\phi = \phi^*$). Se la frazione volumica ϕ di polimero in soluzione è inferiore alla frazione di volume di sovrapposizione ϕ^* , la soluzione si chiama diluita ($\phi < \phi^*$). In tale situazione, la distanza media tra le catene è più grande della loro dimensione. Molte delle proprietà delle soluzioni diluite sono molto simili a quelle del solvente puro con piccole modifiche dovute alla presenza del polimero. Soluzioni con frazioni volumiche di polimero superiori a quello di sovrapposizione ($\phi > \phi^*$) si chiamano semi-diluite. Il nome deriva dal fatto che il reale valore di frazione volumica in queste soluzioni è molto basso ($\phi \ll 1$). La maggior parte del volume di una soluzione semi-diluita è occupato dal solvente. Tuttavia, le catene polimeriche si sovrappongono e dominano la maggior parte delle proprietà fisiche delle soluzioni semi-diluite (come la viscosità). Perciò, aggiungendo una piccola quantità di polimero nel solvente si può creare un liquido con proprietà drasticamente differenti da quelle del solvente. Questa caratteristica della sovrapposizione di polimeri è dovuta alla loro conformazione aperta.

Il diagramma di fase per una soluzione polimerica è mostrato in Figura 2.4. La θ -temperatura separa la metà inferiore del diagramma relativa al cattivo solvente dalla metà superiore relativa al buon solvente. A questa speciale temperatura, il parametro di interazione di Flory vale $\chi = 1/2$, e il volume escluso è zero (2.14):

$$v = (1 - 2\chi)b^3 = 0.$$
(2.14)

Il volume escluso netto è zero alla θ -temperatura perché la costante repulsione sterica tra i monomeri compensa esattamente l'attrazione, mediata dalla presenza del solvente, tra i monomeri. Alla θ -temperatura, le catene hanno una conformazione quasi ideale a tutte le concentrazioni, secondo l'espressione già vista (2.7). A concentrazioni molto basse, il polimero esiste come catene isolate molto lontane tra di loro. A $T = \theta$, c'è una particolare concentrazione che eguaglia quella all'interno del volume pervaso del polimero, detta concentrazione di sovrapposizione per il θ -solvente, ϕ_{θ}^* . Soluzioni polimeriche con frazioni volumiche $\phi < \phi_{\theta}^*$ sono dette θ -soluzioni diluite. Mentre, per $\phi > \phi_{\theta}^*$, a $T = \theta$, le soluzione polimeriche vengono chiamate θ -soluzioni semi-diluite. Sopra ϕ_{θ}^* , le catene lineari penetrano tra di loro.

Le catene sono quasi ideali non solo alla θ -temperatura, ma anche a temperature sufficientemente vicine a θ . L'intera catena è quasi ideale se la sua dimensione R è più piccola della dimensione del *thermal blob*, ξ_T . Questa condizione definisce le due temperature limite del θ -regime diluito (2.15), cioè quella sopra la quale le catene iniziano a dilatarsi e quella sotto la quale le catene collassano in forma globulare (T_c):

$$T \approx \theta \left(1 \pm \frac{1}{\sqrt{N}} \right). \tag{2.15}$$



Figura 2.4 Esempio di diagramma di fase per soluzione polimeriche. La curva continua indica la cosiddetta *binodal* e la separazione di fase avviene per soluzione polimeriche con $T e \phi$ al di sotto della *binodal*. La curva tratteggiata è il limite a bassa temperatura del regime di buon solvente semidiluito (Rubinstein and Colby, 2003).

2.3.1 Cattivo solvente

La curva detta *binodal* (curva continua in Figura 2.4) rappresenta il limite oltre il quale avviene la transizione di fase, in cui sono presenti due fasi coesistenti con specifiche composizioni (paragrafo 2.1). La qualità del solvente decresce quando la temperatura si abbassa, causando il collasso del polimero e la possibile transizione di fase. Il punto più in alto della curva *binodal* è il punto critico con composizione critica (2.16):

$$\phi_c \cong \frac{1}{\sqrt{N}} \,. \tag{2.16}$$

La frazione volumica critica ϕ_c e la concentrazione di sovrapposizione ϕ_{θ}^* alla θ -temperatura sono quasi coincidenti per soluzione di polimeri monodispersi. Sotto la curva *binodal*, soluzioni omogenee vanno incontro a una separazione di fase in un surnatante diluito di globuli isolati e sedimento concentrato. La composizione della fase diluita di globuli isolati corrisponde al ramo della curva di coesistenza alla frazione volumica più bassa, ϕ' ; mentre, il ramo della curva a composizione più alta corrisponde alla frazione volumica polimerica, ϕ'' , del precipitato coesistente. Attraverso un bilancio dei termini repulsivi e attrattivi che minimizzano l'energia libera, è possibile ricavare la concentrazione del precipitato (2.17):

$$\phi'' \approx -\frac{v}{b^3} = 2\chi - 1.$$
 (2.17)

Da questa relazione, è possibile determinare la dimensione dei globuli (2.18) nella fase diluita coesistente; tale espressione è riconducibile a quella già discussa per il cattivo solvente (2.10).

$$R \approx \frac{bN^{1/3}}{\left(2\chi - 1\right)^{1/3}} \approx \frac{b^2 N^{1/3}}{\left|\nu\right|^{1/3}}.$$
(2.18)

I globuli in soluzioni diluite si comportano come piccole goccioline. La tensione superficiale delle goccioline assicura che la loro forma sia alquanto sferica. I monomeri dentro le goccioline si attraggono l'un l'altro, ma quelli sulla superficie della gocciolina sono in contatto anche con il solvente puro. La mancata energia attrattiva per i monomeri sulla superficie della gocciolina è l'origine della tensione superficiale. A causa dell'alto costo della loro energia superficiale, i globuli preferiscono rimanere attaccati, formando aggregati più grandi con più bassa energia superficiale per molecola. Ciò giustifica la tendenza a formare la seconda fase: il precipitato. La concentrazione di equilibrio dei globuli nella fase surnatante è molto bassa. Perciò, la loro concentrazione nella fase diluita ϕ' è molto più piccola della frazione di precipitato ϕ'' nella fase concentrata.

Inoltre, c'è anche una differenza importante nella conformazione delle catene nei globuli della fase surnatante e nel sedimento concentrato. I globuli hanno una struttura collassata (come riportato in Figura 2.2(destra)), mentre le catene all'interno del precipitato sono nella loro conformazione ideale, con dimensione data da (2.7). Ciò è giustificato dal fatto che i globuli, rimanendo attaccati a formare un precipitato, si organizzano come una fusione polimerica (*polymer melt*). Dato che un risultato importante ottenuto dalla teoria di Flory afferma che i *melts* di lunghi polimeri hanno un volume escluso pari a zero, essi adottano, appunto, una conformazione di catena quasi ideale.

2.3.2 Buon solvente

La regione in alto del diagramma di fase (Figura 2.4) corrisponde ai buon solventi. Essa è caratterizzata da tre regimi.

C'è un regime diluito di buon solvente a concentrazioni $\phi < \phi^* \approx (b^3/v)^{6\nu-3}N^{1-3\nu}$, con catene dilatate non sovrapposte, da cui dimensione corrisponde all'espressione (2.8).

A concentrazioni $\phi^* < \phi < \phi^{**} \approx v/b^3$, dove ϕ^{**} , analogo a ϕ'' , è definito *semidilute-concentrated crossover volume fraction*, c'è un regime semi-diluito di buon solvente. In soluzioni semi-diluite, la conformazione di catena è simile a quella di soluzioni diluite per scale di lunghezza piccole, mentre la conformazione è analoga a *polymer melts* su scale di lunghezza grandi. Le catene, che si sovrappongono nelle soluzioni semi-diluite, sono dilatate a scale di lunghezza intermedia tra la dimensione del *thermal blob* e la cosiddetta lunghezza di correlazione, $\xi_T < r < \xi$; mentre, sono ideali a scale di lunghezza più piccole ($r < \xi_T$) e più grandi ($r > \xi$). La dimensione di catena nelle soluzioni semi-diluite in un buon solvente decresce debolmente all'aumentare della concentrazione (2.19):

$$R \approx R_0 \left(\frac{\phi}{\phi^{**}}\right)^{-0.12}.$$
(2.19)

A $\phi = \phi^{**} \approx v/b^3$, la dimensione del *thermal blob* e la lunghezza di correlazione coincidono. Per concentrazioni al di sopra di ϕ^{**} , si ottengono soluzioni concentrate e le catene hanno conformazione quasi ideale a tutte le scale di lunghezza.

Infine, osservando ancora una volta il diagramma di fase in Figura 2.4, si può fare una considerazione utile per questo lavoro. Oltre che per la temperatura, le regioni che indicano soluzioni di buono o cattivo solvente possono essere identificate tramite il parametro

d'interazione di Flory, χ . Infatti, $\chi = 1/2$ indica la condizione *theta* (θ), $\chi < 1/2$ individua il comportamento di buon solvente e $\chi > 1/2$ identifica il comportamento di cattivo solvente.

2.3.3 Diagramma di fase tri-componente

Tuttavia, bisogna ricordare che il caso in esame in questo lavoro consiste in sistema di tre componenti, una miscela di buono e cattivo solvente e il soluto polimerico. In situazioni del genere, esiste un'analogia con il sistema bi-componente. Infatti, è possibile sostituire, nel diagramma di fase di Figura 2.4, la temperatura con il rapporto tra buon solvente/cattivo solvente. In questo modo, quanto detto finora è ancora valido per il sistema tri-componente, ma esiste una differenza sostanziale con il sistema bi-componente. Per descrivere tale disuguaglianza, è necessario costruire il diagramma di fase isotermo per il sistema costituito da polimero, solvente e non-solvente, di cui un esempio è mostrato in Figura 2.5.



Figura 2.5 Esempio di diagramma di fase per sistema tri-componente: [1] non solvente, [2] solvente, [3] polimero. La curva spessa è la *binodal*, le linee sottili corrispondono a tre rapporti solvente/non-solvente. Il punto X indica l'incipiente precipitazione, mentre il punto \circ indica il punto critico (Flory, 2006).

Le intersezioni delle linee sottili con il segmento [1,2] nel diagramma di fase tri-componente corrispondono a diversi rapporti solvente/non-solvente, i quali possono differire dalla concentrazione d'equilibrio tra i due solventi, data, invece, dall'intersezione della linea spessa (*binodal*) con il segmento [1,2]. Il polimero e una data miscela di solventi saranno miscibili in tutte le proporzioni solo se la linea del rapporto solvente/non-solvente non interseca la *binodal*. Se ciò avviene, si va incontro a transizione di fase. La linea di frazione di solvente tangente alla curva binodale rappresenta il minimo rapporto solvente/non-solvente per il quale avviene la transizione di fase. Alla concentrazione di polimero individuato dal punto di tangenza (×), il sistema è sul limite di disomogeneità, indicato come punto di incipiente precipitazione; un incremento nella proporzione di non-solvente, in questo punto, produce la separazione in due fasi. In un sistema tri-componente, il punto di incipiente precipitazione (×) spesso non coincide con il punto critico (\circ), dove le composizioni delle fasi in equilibrio sono uguali tra loro. L'incipiente precipitazione, rispetto al punto critico, potrebbe verificarsi a concentrazioni di polimero più alte. Grazie a queste informazioni, si può costruire un diagramma di fase per il

sistema tri-componente con un rapporto solvente/non-solvente fissato, analogo a Figura 2.4. In questo caso, però, il massimo nella regione di cattivo solvente rappresenta l'incipiente precipitazione e non il punto critico. La miscela di solvente e non-solvente può contenere in soluzione una grande quantità di polimero, rispetto al sistema con il singolo solvente, per il quale l'incipiente precipitazione e il punto critico sono identici.

2.4 Parametri di solubilità e calcolo del parametro d'interazione di Flory χ

I parametri di solubilità hanno trovato il loro più grande uso nella selezione di solventi che abbiano maggiore compatibilità con i polimeri. Infatti, liquidi con parametri di solubilità simili risultano miscibili, e i polimeri si dissolvono in solventi, i cui parametri di solubilità non sono troppo diversi dai propri. Il principio base del "simile scioglie il simile" diventa "il simile cerca il simile". I parametri di solubilità aiutano nel quantificare questa semplice idea qualitativa. Tra le diverse definizioni dei parametri di solubilità, quella che ha ottenuto i risultati migliori nel prevedere il comportamento delle soluzioni è quella proposta da Hansen (Hansen, 2007). L'approccio dei parametri di solubilità di Hansen (HSP) può essere utile nel prevedere il coefficiente d'interazione di Flory, χ . Perciò, in questo paragrafo verrà proposto un metodo per calcolarlo.

2.4.1 Parametri di solubilità di Hansen (HSP)

I parametri di solubilità sono chiamati anche parametri di energia di coesione, dal momento che derivano dalla definizione di energia necessaria per convertire un liquido in gas. L'energia di vaporizzazione è una misura diretta dell'energia totale di coesione necessaria per tenere le molecole di liquido insieme. Infatti, tutti i tipi di legame nel liquido vengono rotti durante l'evaporazione e questo concetto è alla base della definizione dei HSP. Infatti, l'energia di vaporizzazione di un liquido è composta da distinte parti individuali, che derivano da forze di dispersione atomiche, forze dovute al momento di dipolo molecolare e quelle connesse ai legami idrogeno. Perciò, l'energia di coesione totale può essere misurata dall'evaporazione di liquido, in cui tutti i legami coesivi si rompono. Ecco perché l'energia totale di coesione è considerata identica all'energia di vaporizzazione. Quindi, l'energia coesiva deriva da interazioni reciproche tra molecole di un dato solvente. È stato notato che materiali che hanno HSP simili hanno alta affinità reciproca. Il grado di similarità in una data situazione determina la quantità delle interazioni.

Dunque, ci sono tre tipi principali di interazione nei comuni materiali organici. Le più generali sono le interazioni non-polari. Queste derivano da forze atomiche e sono anche chiamate interazioni di dispersione. Dato che le molecole sono costituite da atomi, tutte le molecole posseggono questo tipo di forza attrattiva. Le interazioni tra dipolo permanente-dipolo permanente causa un secondo tipo di energia di coesione, detta energia di coesione polare. Sono interazioni di tipo molecolare e si trovano nelle molecole che presentano un momento di dipolo. I dipoli indotti non sono tenuti in considerazione in questo approccio, ma possono essere individuati come fattore potenzialmente importante in solventi con momento di dipolo nullo. La terza principale origine di energia di coesione è il legame idrogeno. Esso è un'interazione molecolare e da questo punto di vista potrebbe essere considerata un'interazione polare. La base di questo tipo di energia di coesione è l'attrazione tra le molecole per la presenza dei legami idrogeno. In realtà, in maniera semplificata, il parametro dovuto ai legami idrogeno può essere usato per tenere in conto di interazioni che non sono incluse nelle due precedenti categorie. È importante notare che la forza di un particolare tipo di legame è importante solo nella misura con cui influisce sulla densità di energia di coesione.

La prima definizione di parametro di solubilità è stata data da Hildebrand e corrisponde all'espressione (2.20):

$$\delta = (E / V_{mal})^{1/2}, \qquad (2.20)$$

dove *E* è l'energia di vaporizzazione di un solvente puro e V_{mol} è il suo volume molare. Mentre, il concetto alla base della trattazione di Hansen è che l'energia di coesione totale (2.21) deve essere la somma dei contributi individuali di energia:

$$E = E_D + E_P + E_H, (2.21)$$

dove E_D, E_P, E_H sono gli apporti di energia di coesione dovuti rispettivamente all'interazione di dispersione, all'interazione polare e a quella connessa ai legami idrogeno. Dividendo questa espressione per il volume molare, si ottiene il quadrato del parametro totale di solubilità (densità di energia di coesione) come somma dei quadrati dei componenti di dispersione, polare, e idrogeno (2.22):

$$\delta^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2, \qquad (2.22)$$

dove $\delta_D, \delta_P, \delta_H$ sono i parametri di solubilità di Hansen.

Come è stato detto, i HSP aiutano nella selezione di solventi che risultano maggiormente compatibili con un dato polimero, prevedendo il comportamento di buono o cattivo solvente. Ciò avviene tramite la costruzione della sfera di Hansen (Figura 2.6). Infatti, i HSP possono essere identificati come gli assi di uno spazio tridimensionale. Quindi, la sfera di Hansen ha un centro, le cui coordinate sono i HSP del polimero, e un raggio dato dalla massima differenza tra i HSP del solvente e i HSP del polimero, oltre la quale il solvente risulta incompatibile con il polimero e non è più in grado di solubilizzarlo.



Figura 2.6 Sfera di Hansen per un dato polimero: i buoni solventi hanno HSP che si trovano all' interno della sfera, i cattivi solventi hanno HSP che si trovano al di fuori di essa (Hansen, 2007).

La costruzione della sfera di Hansen permette di distinguere i buoni solventi dai cattivi solventi per un dato polimero. Infatti, HSP che si trovano all'interno della sfera individuano i buoni solventi, quelli all'esterno, al contrario, i cattivi solventi per un dato polimero. L'espressione utilizzata nelle correlazioni tra solvente e polimero è (2.23):

$$(RA)^{2} = \left(\delta_{D2} - \delta_{D1}\right)^{2} + \left(\delta_{P2} - \delta_{P1}\right)^{2} / 4 + \left(\delta_{H2} - \delta_{H1}\right)^{2} / 4 .$$
(2.23)

RA è la differenza tra i HSP del solvente (1) e i HSP del polimero (2). Essa esprime la compatibilità del solvente con un dato polimero. Infatti, per un buon solvente, non deve essere più grande del raggio della sfera di Hansen, R_M , il quale esprime la massima differenza dei HSP per mantenere il polimero disciolto nel solvente. Il fattore correttivo di ¼ nell'espressione (2.23) è necessario per convertire i grafici di solubilità sferoidali in sferici. Quindi, RA esprime la cosiddetta "distanza" del solvente dal polimero: più è piccola, più il solvente è affine al polimero. Un'altra utile espressione è (2.24):

$$H = (RA)^2 / (R_M)^2.$$
(2.24)

H è nulla quando i HSP del solvente coincidono con i HSP del polimero, risultando in una perfetta affinità tra i due; mentre, un aumento a valori di H maggiori corrisponde un aumento della differenza tra solvente e polimero, fino al valore unitario, corrispondente alla superficie della sfera di Hansen che identifica la solubilità del polimero.

2.4.2 Calcolo del parametro d'interazione di Flory χ tramite i HSP

Hansen ha proposto un metodo per stimare il parametro d'interazione di Flory, χ . Bisogna ricordare che il parametro χ , nelle comuni soluzioni di polimeri ad alto peso molecolare, è vicino al valore 0.5 per distinguere il comportamento di cattivo solvente da quello di buon solvente. Questo limite è chiamato parametro d'interazione critico, χ_c . Nel contesto dei HSP, questo confine tra buono e cattivo solvente è costituito dalla superficie della sfera di solubilità di Hansen, in cui il valore di *H* diventa uguale a 1. Ciò permette una semplice stima di χ per polimeri ad alto peso molecolare tramite la relazione (2.25):

$$\chi = H / 2 \,. \tag{2.25}$$

Attraverso un confronto con una seconda espressione proposta da Hansen per il calcolo di χ (2.26), è possibile stimare il valore di R_M^2 (2.27):

$$\chi = V_{mol} \left(RA \right)^2 / RT , \qquad (2.26)$$

$$R_M^2 = \left\{ 0.5 \left(1 + 1/r^{1/2} \right) RT / V_{mol} \right\}.$$
(2.27)

Nell'espressione (2.27) è presente il termine r che tiene conto della dimensione del polimero. Infatti, r è il rapporto tra la dimensione del polimero e quella del solvente e di solito si può approssimare al grado di polimerizzazione, assumendo che la dimensione delle molecole di solvente sia prossima a quella del monomero. In questo lavoro, in cui il polimero studiato ha un peso molecolare elevato, tra le due espressioni proposte da Hansen, si è preferito utilizzare la relazione (2.25) per la stima di χ perché tiene conto della dimensione del polimero tramite il termine r.

Infine, è importante ricordare che il punto di forza di questa trattazione è proprio la stima del parametro di Flory tramite gli HSP, i quali derivano da proprietà chimico-fisiche intrinsecamente possedute dalle molecole. Inoltre, i HSP sono stati calcolati per la stragrande maggioranza dei polimeri e dei solventi utilizzati abitualmente in ambito industriale, perciò sono facilmente reperibili in letteratura (Hansen, 2007).

3 Il modello multiscala

In questo capitolo verrà esposta la strategia per la modellazione multiscala utilizzata per descrivere la FNP, oggetto di questo lavoro. Essa consiste nello studio di tre scale differenti: la scala molecolare, tramite la dinamica molecolare (MD), per determinare le proprietà configurazionali, strutturali e di trasporto delle molecole di PCL; la scala della popolazione di particelle (o micelle o cluster), tramite il modello di bilancio di popolazione (PBM), per ottenere la cosiddetta *Cluster Mass Distribution* (CMD); e infine la scala del continuo, tramite la fluidodinamica computazionale (CFD), per determinare la fluidodinamica all'interno del CIJM. La Figura 3.1 descrive i collegamenti tra queste tre scale, i quali saranno descritti in questo capitolo e lo schema riassuntivo risulterà più chiaro. Il PBM e la CFD sono accoppiati insieme e implementati in Ansys Fluent 15.0 attraverso un'appropriata funzione definita dall'utente (UDF), e vengono risolti tramite il metodo di quadratura dei momenti (QMOM). La MD e il PBM non possono essere risolti insieme, per la grande differenza di scala. Perciò, risulta più conveniente usare un approccio che permette di passare tra le due scale, attraverso un modello surrogato che utilizza la legge di Flory.



Figura 3.1 Rappresentazione delle tre differenti scale studiate in questo lavoro (Lavino et al., 2015).

Quindi, di seguito, verranno presentate le relazioni che governano le tre scale differenti e il modo con il quale sono legate tra loro, costituendo il cosiddetto modello multiscala, che è alla base di questo lavoro. La descrizione che segue è una sintesi non troppo approfondita ma esaustiva di lavori precedenti, in quanto lo sviluppo del modello prescinde dallo scopo di questo lavoro. Ma questa trattazione risulta necessaria per comprendere i risultati ottenuti. In ogni caso, per ulteriori approfondimenti si possono consultare i testi inseriti nella bibliografia di questo lavoro.

3.1 La scala molecolare

Le informazioni provenienti dalla MD sono state approssimate con un modello surrogato che descrive come il raggio di giro di una singola molecola di PCL cambia in base alla composizione della soluzione (la quantità di solvente e anti-solvente). Tale modello consiste nella nota legge di Flory (3.1):

$$\left\langle R_g^2 \right\rangle = k M_w^{2\nu} \,, \tag{3.1}$$

dove ν è il già citato esponente di Flory, k è un fattore di proporzionalità, detto rapporto caratteristico di Flory che tiene conto della rigidezza della molecola, M_w è il peso molecolare della macromolecola e $\langle R_q^2 \rangle$ è la media d'insieme del quadrato del raggio di giro di una singola molecola di PCL. Per calcolare il raggio di giro medio, $\langle R_g \rangle$, è utilizzata la seguente approssimazione: $\langle R_g \rangle \cong \sqrt{\langle R_g^2 \rangle}$. Questa relazione è un adattamento, rispetto al peso molecolare, della legge di Flory (2.12), che, invece, esprime una proporzionalità rispetto al grado di polimerizzazione. In un lavoro precedente (Lavino et al., 2015), è stato mostrato, tramite simulazioni di MD, che una molecola di PCL, in acqua pura, assume una conformazione molto compatta e attorcigliata su se stessa, dovuta alla bassa affinità tra PCL e acqua, determinando un raggio di giro molto piccolo, confermando che l'acqua è un cattivo solvente per questo polimero. Al contrario, in puro acetone, ad esempio, la molecola di PCL è completamente dilatata con un raggio di giro molto più grande, confermando che l'acetone, in questo caso, è un buon solvente per il PCL (paragrafo 2.2). A concentrazioni intermedie, le molecole di buon solvente circondano il PCL, generando localmente un ambiente molto ricco di buon solvente. Perciò, in una situazione in cui le molecole di PCL sono molte più di una, a concentrazioni intermedie di buon solvente, esse tendono a ritrarsi in zone ricche di buon solvente, aumentando la loro concentrazione e, una volta superato il limite di solubilità, avviene la transizione di fase, l'aggregazione e la precipitazione (paragrafi 2.1 e 2.3). Inoltre, è stato mostrato che le molecole di PCL possono essere considerate come catene cosiddette freelyjointed, il che permette di assumere che il comportamento di una NP con n molecole di PCL di peso molecolare M_w è simile al comportamento di una singola molecola di PCL con peso molecolare nM_w . Con questa ipotesi, è possibile estendere la legge di Flory (3.1), valida per una singola molecola di PCL, a un cluster di n molecole di PCL (3.2):

$$\left\langle R_g^2(n) \right\rangle = k (n M_w)^{2\nu}, \qquad (3.2)$$

dove $\langle R_g^2(n) \rangle$ è la media d'insieme del quadrato del raggio di giro di un cluster con *n* molecole di PCL. Questa assunzione permette anche di estendere quanto detto nel capitolo precedente, in particolare riguardo la conformazione dei polimeri, dove, in luogo di una molecola di polimero con grado di polimerizzazione *N*, si considera un cluster composto da un numero *n* di molecole di PCL con peso molecolare M_w . I dati provenienti dalle simulazioni di MD possono essere adattati alla legge di Flory (costituendo il cosiddetto modello surrogato) per ottenere le funzioni d'interpolazione per i due parametri *k* e *v*, in funzione della frazione molare di acetone come buon solvente (X_A nello schema in Figura 3.1). Queste espressioni sono riportate nel capitolo successivo, (4.4) e (4.5) rispettivamente. Con queste informazioni, è possibile costruire il diagramma logaritmico di $\langle R_g^2 \rangle$ in funzione del numero *n* di molecole di PCL che costituiscono una NP in acetone, come buon solvente, alla frazione molare di 0.20, alla quale avviene la FNP, in questo lavoro (Figura 3.2). La pendenza della retta che ne deriva è proprio 2ν . Il modello surrogato, così definito, viene passato alla scala successiva, data dalla dinamica di popolazione di particelle.



Figura 3.2 Diagramma logaritmico di $\langle R_g^2 \rangle$ in funzione del numero (*n*) di molecole di PCL che costituiscono una singola NP, secondo la legge di Flory (3.2) ottenuta con $k_0 \in v_0$ per l'acetone, come buon solvente, alla frazione molare di 0.20.

Infine, bisogna tener presente che, in questo lavoro, la dimensione delle particelle è espressa in termini di raggio di giro, R_g , mentre le prove sperimentali, utilizzate per confrontare i risultati predetti dal modello, misurano il raggio idraulico, R_H . Perciò, urge un'ulteriore approssimazione, data da $R_g \approx R_H$.

3.2 La dinamica di popolazione

Le molecole di PCL aggregano insieme per formare nanoparticelle e la dinamica di questa popolazione di particelle è descritta con il PBM. La popolazione è caratterizzata qui in termini di numero di molecole di polimero che costituiscono una singola NP: n. Dal momento che nella popolazione di particelle ce ne sono alcune più grandi o più piccole di altre (caratterizzate da valori più grandi o più piccoli di n), è introdotta la CMD: $f(\mathbf{x}, n)$, definita in modo tale che la quantità, $f(\mathbf{x}, n)dn$, rappresenti la densità in numero di NP che contengono n molecole di polimero alla posizione \mathbf{x} . La variabile n è discreta, ma, siccome varia da uno a valori molto grandi, è trattata qui come una variabile continua. Bisogna ricordare che, all'ingresso del buon solvente, le molecole di polimero sono disciolte in soluzione e non hanno nessuna tendenza ad aggregare, perciò la CMD è sempre uguale a zero, eccetto per n = 1, dove assume il valore corrispondente alla densità in numero iniziale di molecole di polimero disciolte nel buon solvente. Inoltre, dato che i valori assunti di n nella CMD dovrebbero essere inevitabilmente molto grandi, la CMD è normalizzata attraverso la divisione per il numero di Avogadro. Da questa normalizzazione, la CMD, all'ingresso del buon solvente, corrisponde alla concentrazione molare iniziale di polimero.

Per descrivere efficacemente l'evoluzione della popolazione di NP, è utilizzata l'equazione di bilancio di popolazione di Smoluchowski (PBM), che, per un problema stazionario, può essere scritta come (3.3) (Marchisio and Fox, 2013):

$$\frac{\partial}{\partial x_i}(U_if(n)) - \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D(n)\frac{\partial f(n)}{\partial x_i} \right) = \frac{1}{2} \int_0^n \beta(n-n',n') f(n-n')f(n')dn' - \int_0^\infty \beta(n,n')f(n)f(n')dn',$$
(3.3)

dove è usata la notazione di Einstein e la dipendenza dallo spazio è stata omessa per brevità, e D(n) è il coefficiente di diffusione dovuto al moto Browniano di una NP di dimensione n, U_i è la velocità della NP e $\beta(n, n')$ è il kernel di aggregazione. Qui è assunto che U_i sia identica alla velocità del fluido, dato che le NP sono molto piccole e caratterizzate da densità molto simili a quella della miscela di solvente e anti-solvente. Questa costituisce l'ipotesi di sistema pseudo-omogeneo, caratterizzato da un numero di Stokes molto basso. Inoltre, U_i è una delle variabili della macro-scala usate nella meso-scala tramite il PBM, perciò rappresenta uno degli accoppiamenti tra CFD e PBM. Il kernel di aggregazione quantifica la velocità con la quale le NP di differenti dimensioni aggregano insieme per formare un cluster di dimensioni maggiori. Inoltre, bisogna notare che l'aggregazione è il risultato di due termini: uno positivo, relativo alla formazione di un cluster di dimensione n, e uno negativo che indica la rottura di un cluster di dimensione n. In ogni caso, l'unico termine sorgente presente nel PBM è quello aggregativo, trascurando gli usuali termini di nucleazione e crescita.

Siccome la soluzione del bilancio di popolazione con metodi discretizzati comporta un elevato costo computazionale, risulta più conveniente risolvere il problema in termini di momenti della CMD. Il momento di ordine j è definito come (3.4):

$$m^{(j)} = \int_0^\infty f(n) n^j dn.$$
 (3.4)

Un ulteriore vantaggio nel risolvere il PBM in termini di momenti della CMD è dovuto al fatto che essi rappresentano quantità fisiche misurabili. Infatti, $m^{(0)}$ rappresenta la densità numerica di NP totali e $m^{(1)}$ è una quantità conservata e rappresenta la densità in numero di molecole di polimero totali, perciò il rapporto tra $m^{(1)}$ e $m^{(0)}$ è il numero medio di molecole di polimero che costituiscono una singola NP. In più, utilizzando i primi tre ordini dei momenti, è possibile ricostruire la curva distributiva, data dalla CMD, tramite algoritmi adeguati (Fox, 2003). Quindi, applicando la media di Favre e la trasformata dei momenti, cioè moltiplicando entrambi i lati della (3.3) per n^j e poi integrando da 0 a infinito in dn, l'equazione di trasporto stazionaria per il momento di ordine j assume la forma (3.5):

$$\frac{\partial}{\partial x_{i}} \left(\left\langle U_{i} \right\rangle \left\langle m \right\rangle^{(j)} \right) - \frac{\partial}{\partial x_{i}} \left(D_{i} \frac{\partial \left\langle m \right\rangle^{(j)}}{\partial x_{i}} \right) = \frac{1}{2} \int \int_{0}^{\infty} \left\langle \left[(n+n')^{j} - n^{j} - n'^{j} \right] \beta(n,n') f(n) f(n') dn dn' \right\rangle,$$
(3.5)

dove $\langle U_i \rangle$ e $\langle m \rangle^{(j)}$ sono la media di Favre della velocità e del momento della CMD, rispettivamente, e si è assunto che la diffusività turbolenta, $D_t \approx \mu_t/0.7\rho$, non dipendente dall'ordine del momento, è molto più grande della diffusività Browniana ed è calcolata dalla viscosità turbolenta, μ_t , assumendo un numero di Schmidt turbolento di 0.7. Si nota che un cambio di variabile, da n - n' a n, è necessario nel primo integrale a destra dell'uguale. Negli integrali che compaiono nell'equazione (3.5), è presente un problema di chiusura, dovuto all'impossibilità di scrivere gli integrali in termini di momento della CMD. Per superare questo problema di chiusura, è usato il metodo di quadratura dei momenti (QMOM), che, per quattro momenti (j = 0,1,2,3), corrisponde a una approssimazione di quadratura con due nodi. Quando è applicata anche la media di Favre, sorge un secondo problema di chiusura dovuto al fatto che le fluttuazioni turbolente, che influenzano la CMD, sono caratterizzate da scale di tempo confrontabili con quelle dell'aggregazione. Per superare anche questo secondo problema di chiusura, è utilizzato il metodo diretto di quadratura dei momenti accoppiato all'interazione e scambio con la media (DQMOM-IEM), con due nodi o ambienti. Maggiori dettagli su questi metodi possono essere trovati in letteratura (Di Pasquale et al., 2012; Fox, 2003; Marchisio and Fox, 2013).

Per definire la forma funzionale del kernel di aggregazione, $\beta(n, n')$, che predice la velocità di aggregazione di un cluster di dimensione n con un cluster di dimensione n', è necessario avvalersi nel modello surrogato derivante dalla scala molecolare, il quale definisce il raggio di giro, tramite la legge di Flory, in base ai due parametri ricavati con l'ausilio della MD. Il kernel di aggregazione tiene in conto di due meccanismi per la formazione delle NP: le collisioni casuali dovute ai moti Browniani e quelle dovute alle fluttuazioni turbolente. Tenendo conto che il coefficiente di diffusione dovuto ai moti Browniani può essere calcolato con l'espressione di Stokes-Einstein (3.6):

$$D_{SE} = \frac{k_b T}{6\pi\mu R_H},\tag{3.6}$$

dove k_b è la costante di Boltzmann, *T* la temperatura, μ la viscosità dinamica della miscela ed eseguendo l'approssimazione $R_H \approx R_g$ (nel caso di una singola molecola: n = 1), è possibile scrivere l'espressione per $\beta(n, n')$ come (3.7):

$$\beta(n,n') = \eta \left(\frac{2k_b T}{3\mu} \frac{\left(\langle R_g(n) \rangle + \langle R_g(n') \rangle \right)^2}{\langle R_g(n) \rangle \langle R_g(n') \rangle} + 1.2944 \sqrt{\frac{\rho \varepsilon}{\mu}} \left(\langle R_g(n) \rangle + \langle R_g(n') \rangle \right)^3 \right)$$
$$= \eta \left(\frac{2k_b T}{3\mu} \frac{\left(\sqrt{k(nM_w)^{2\nu}} + \sqrt{k(n'M_w)^{2\nu}} \right)^2}{\sqrt{k(nM_w)^{2\nu}}} + 1.2944 \sqrt{\frac{\rho \varepsilon}{\mu}} \left(\sqrt{k(nM_w)^{2\nu}} + \sqrt{k(n'M_w)^{2\nu}} \right)^3 \right),$$
(3.7)

dove η è l'efficienza di aggregazione, ρ la densità della miscela e ε la velocità di dissipazione turbolenta. La derivazione dell'espressione precedente utilizza l'assunzione che i due meccanismi di aggregazione sono additivi: a basse concentrazioni iniziali di PCL e a basse intensità di turbolenza il meccanismo di aggregazione Browniana predomina su quello turbolento e viceversa ad alte concentrazioni iniziali di PCL e ad alte intensità di turbolenza. Inoltre, è importante sottolineare che la velocità di dissipazione turbolenta, ε , è la seconda variabile calcolata dalla CFD, passata alla scala del PBM, completando l'accoppiamento tra le due scale. Infine, l'efficienza di aggregazione, η , è zero quando la concentrazione delle molecole di PCL è minore di quella di equilibrio, c_{eq}^{PCL} (4.1), e uguale ad uno in caso contrario. Perciò, la concentrazione di equilibrio è, in altre parole, la concentrazione alla quale le molecole di PCL cominciano ad aggregare per formare le NP. Infatti, in questo lavoro, non si tiene conto di valori di efficienza di aggregazione intermedi, che possono essere associati, ad esempio, alla presenza di fenomeni di nucleazione.

3.3 La macro-scala

La terza scala investigata è quella della fluidodinamica del continuo, tramite la fluidodinamica computazionale (CFD), che simula la miscelazione all'interno del CIJM di acqua e buon solvente. Dal momento che i due fluidi hanno densità diverse, è applicata la media di Favre all'equazione di continuità e all'equazione di Navier-Stokes, ottenendo (3.8) e (3.9), rispettivamente:

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \left(\bar{\rho} \left\langle \mathbf{U} \right\rangle \right) = 0 , \qquad (3.8)$$

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \left(\bar{\rho} \langle \mathbf{U} \rangle \langle \mathbf{U} \rangle \right) = -\frac{\partial \langle p \rangle}{\partial \mathbf{x}} + \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \left((\mu + \mu_t) \frac{\partial \langle \mathbf{U} \rangle}{\partial \mathbf{x}} \right), \tag{3.9}$$

dove $\langle \mathbf{U} \rangle$ è la velocità del fluido mediata secondo Favre, identica a quella della NP per l'ipotesi di sistema pseudo-omogeneo, $\langle p \rangle$ è la pressione mediata secondo Favre, $\mu e \mu_t$ sono la viscosità molecolare e turbolenta, rispettivamente, e \bar{p} è la densità puntuale che dipende dalla composizione locale, secondo l'espressione (4.2). La turbolenza è trattata usando il modello $k - \varepsilon$ standard, accoppiato al cosiddetto *enhanced wall treatment* vicino le pareti. Le equazioni che definiscono questo modello sono molto conosciute e già implementate nel codice di CFD, perciò, vengono qui omesse per non appesantire la trattazione e i dettagli possono essere reperiti in letteratura (Di Pasquale et al., 2012).

In conclusione, il codice di CFD è usato per risolvere sia la fluidodinamica del continuo e sia la scala della dinamica di popolazione, implementando le equazioni viste nel software Ansys Fluent 15.0.

4 Condizioni operative e dettagli computazionali

Come è già stato anticipato, le simulazioni sono state svolte soltanto in un reattore CIJM, il quale consiste di due getti che si scontrano al centro di una camera cilindrica. I due getti, essendo confinati in piccolo volume, si miscelano e dopodiché escono dal basso. In Figura 4.1 è riportato uno schema del CIJM utilizzato in questo lavoro insieme alla grida computazionale, composta da 120000 celle, infittite in prossimità del piano d'interferenza e nelle regioni intorno ai getti entranti. Qui, il diametro del tubo d'ingresso, nonché parametro geometrico, è $d_j = 1mm$. Ciò significa che l'intero reattore è di dimensioni molto piccole, dell'ordine dei millimetri. Inoltre, grazie alla presenza di un piano di simmetria assiale, solo metà della geometria reale è stata simulata.



Figura 4.1 Schema del CIJM e griglia computazionale (Di Pasquale et al., 2012).

Considerando sempre la Figura 4.1, dall'ingresso di sinistra entra il solvente in cui è disciolto il soluto, mentre da quello di destra l'anti-solvente. Per esaminare i diversi livelli di turbolenza, la portata volumica testata dei due ingressi varia da 10 mL/min a 120 mL/min, ma tenendo presente che il rapporto tra la portata d'ingresso del solvente e dell'anti-solvente è stato mantenuto pari a uno per tutti i casi studiati. Per tali bassi numeri di Reynolds, in ingresso il flusso è considerato laminare ed è stato imposto un profilo parabolico.

In questo lavoro, il soluto, presente inizialmente disciolto nel solvente e successivamente sotto forma di nanoparticella nella miscela in uscita, è costituito soltanto da un polimero, il PCL, trascurando, invece, la presenza di un principio attivo o di altri eventuali additivi. In questo contesto, il PCL, come singola macromolecola non aggregata, ha peso molecolare pari a $M_w = 14000$ g/mol, mentre il monomero di cui è costituito ha peso molecolare $M_0 = 114$ g/mol.

L'anti-solvente è acqua; invece, i solventi investigati, il cui effetto sulla dimensione finale delle NP è stato studiato, sono acetone, acetonitrile (ACN) e tetraidrofurano (THF). Le principali proprietà chimico-fisiche di solvente e anti-solvente sono riassunte in Tabella 4.1. La temperatura è sempre fissata a 303 K.

	Densità, [kg/m ³]	Volume Molare, [cm ³ /mol]	Viscosità, [Pa s]
Acetone	780.85	74.380	3.10.10-4
ACN	771.45	53.214	3.26.10-4
THF	874.78	82.427	4.34.10-4
Acqua	993.68	18.115	8.50.10-4

Tabella 4.1 Proprietà chimico-fisiche di solventi e anti-solvente (Perry and Green, 2008).

Inoltre, nella Tabella 4.2, si riportano i HSP delle sostanze coinvolte in questo studio. Come è stato anticipato, sono parametri facilmente reperibili in letteratura (Bordes et al., 2010; Hansen, 2007).

	δ_D , [MPa ^{1/2}]	δ_P , [MPa ^{1/2}]	δ_H , [MPa ^{1/2}]	<i>RA</i> , [MPa ^{1/2}]
PCL	17.0	4.8	8.3	-
THF	16.8	5.7	8.0	0.51
Acetone	15.5	10.4	7.0	3.24
ACN	15.3	18.0	6.1	6.90
Acqua	15.6	16.0	42.3	17.95

Tabella 4.2 HSP e distanza dal PCL.

L'ultima colonna è la cosiddetta "distanza" dal PCL, calcolata secondo l'espressione (2.23). I solventi sono disposti in ordine crescente di affinità con il PCL. Infatti, come è stato descritto nel paragrafo 2.4.1, più tale distanza è piccola, più il solvente risulta compatibile con il polimero. Perciò, i buoni solventi studiati in questo lavoro, presentano un'affinità con il PCL secondo l'ordine crescente: THF > acetone > ACN.
Le concentrazioni iniziali simulate di PCL, c_{in}^{PCL} , disciolto nella corrente entrante di buon solvente, sono: 3.0, 6.0 e 9.0 mg/mL per i sistemi con acqua-acetone e acqua-ACN, e 3.0 e 5.0 mg/mL per il sistema acqua-THF. Ogni concentrazione iniziale è stata studiata al variare della portata volumica entrante (da 10 a 120 mL/min), uguale per il solvente e per l'anti-solvente. In tali situazioni iniziali, disciolto in buon solvente, il PCL si trova sotto forma di singola macromolecola non aggregata, in corrispondenza della regione superiore della Figura 2.4. Nel momento in cui avviene la miscelazione, il rapporto solvente/non-solvente è mantenuto costante, in quanto le due portate entranti sono uguali. Dunque, è ancora possibile tenere come riferimento il grafico della Figura 2.4, ma con le dovute accortezze, come spiegato nel paragrafo 2.3.3. Nelle condizioni simulate, avverrà sicuramente l'aggregazione, come confermato dalle prove sperimentali (Barresi et al., 2015; Ferri et al., 2017). Ciò assicura che la regione di riferimento nella Figura 2.4, dopo la miscelazione di buono e cattivo solvente, è quella inferiore, in particolare al di sotto della curva binodale, la quale delimita la transizione di fase. Come è stato già affermato nel paragrafo 2.3.1, la concentrazione di equilibrio, oltre la quale avviene l'aggregazione, è molto piccola, perciò è lecito mantenere inalterata la legge di solubilità (4.1) ricavata per il sistema con acetone come buon solvente (Di Pasquale et al., 2012), e ritenerla valida anche per gli altri buon solventi esaminati in questo lavoro.

$$c_{eq}^{PCL} = 1200 \exp(-14.533 X_W) / M_W.$$
(4.1)

Qui, M_w è il peso molecolare della singola macromolecola di PCL, mentre X_W è la frazione molare di acqua. Essa è $X_W = 1 - X_S$, dove X_S è la frazione molare di solvente, legata alla sua frazione massica. In questo lavoro, si è evidentemente trascurata la frazione di PCL, in quanto essa è molto piccola rispetto a quelle di solvente e anti-solvente.

Nella FNP, la densità della miscela acqua-buon solvente non è costante ed è calcolata localmente tramite la relazione (4.2):

$$\rho = \left(\frac{\xi}{\rho_s} + \frac{1-\xi}{\rho_W}\right)^{-1},\tag{4.2}$$

dove ρ_S e ρ_W sono rispettivamente la densità del buon solvente e dell'acqua, mentre ξ è la frazione massica di buon solvente nella miscela. La viscosità molecolare, invece, è determinata dalla relazione empirica (4.3):

$$\mu = \exp[X_{S} \ln(\mu_{S}) + (1 - X_{S}) \ln(\mu_{W})], \qquad (4.3)$$

dove μ_S , μ_W sono le viscosità rispettivamente del buon solvente e dell'acqua.

I parametri di Flory, k_0 (4.4) e v_0 (4.5), dell'espressione (3.2) sono stati ottenuti da simulazioni di MD per il sistema acqua-acetone in un precedente lavoro (Di Pasquale et al., 2014) e dipendono dalla frazione molare di solvente:

$$k_0 = 0.0064 \exp(-3.15X_s), \tag{4.4}$$

$$v_0 = 0.30 + 0.45X_s - 0.15X_s^2. \tag{4.5}$$

Da notare, nell'espressione (4.5), i limiti dell'esponente v_0 per valori di $X_s = 0$ (puro antisolvente) e $X_s = 1$ (puro solvente), i quali corrispondono ai valori teorici di 1/3 e 3/5, rispettivamente, per un cattivo solvente e un buon solvente (vedi paragrafo 2.2.1). Inoltre, è importante ricordare che queste ultime due espressioni saranno un punto di partenza fondamentale per lo sviluppo e l'analisi dei risultati di questo lavoro.

Le simulazioni sono state condotte attraverso l'utilizzo del software Ansys Fluent 15.0 e il DQMOM-IEM e il QMOM sono stati implementati tramite funzioni e scalari definiti dall'utente (UDF e UDS, rispettivamente). L'accoppiamento pressione-velocità è stato implementato avvalendosi dell'algoritmo SIMPLE, mentre lo schema numerico adottato per la discretizzazione spaziale è il cosiddetto First-Order Upwind. Per studiare adeguatamente la turbolenza all'interno del miscelatore, è stato adoperato il noto modello $k - \varepsilon$ standard, mentre vicino le pareti è stato utilizzato il cosiddetto enhanced wall treatment. Infatti, in un lavoro precedente (Gavi et al., 2007), questo approccio è risultato adeguato per modellizzare la turbolenza in questo tipo di sistemi. Le condizioni al contorno sull'uscita del reattore assumono gradienti normali nulli per tutte le variabili, eccetto che per la pressione; in questo modo, tali valori al contorno in uscita non vengono imposti ma sono calcolati dall'interno. Per quanto riguarda le condizioni al contorno d'ingresso per i momenti della CMD, $m^{(j)}$, esse corrispondono alla concentrazione iniziale di PCL (espressa in mol/m³). Dato che il PCL entra nel CIJM sotto forma di soluzione molecolare stabile, la CMD è centrata in n = 1, cioè i cluster sono costituiti da una singola molecola di PCL. Perciò, il valore iniziale è uguale per tutti e quattro i momenti (j = 0, 1, 2, 3) e vale (4.6):

$$m^{(j)} = \frac{c_{in}^{PCL}}{M_w \rho_S} \rho, \qquad (4.6)$$

dove c_{in}^{PCL} rappresenta la concentrazione iniziale di PCL, M_w il peso molecolare della singola macromolecola di PCL, mentre $\rho \in \rho_S$ sono rispettivamente la densità della miscela e del buon solvente. Tali momenti iniziali valgono per la corrente d'ingresso di buon solvente in cui il PCL è disciolto, mentre le condizioni al contorno per i momenti relativi all'ingresso dell'acqua sono uguali a zero.

Il confronto con i dati sperimentali viene effettuato tramite il raggio di giro medio, $\langle R_g \rangle$, delle NP uscenti dal CIJM, direttamente stimato dall'approssimazione di quadratura (4.7):

$$\left\langle R_{g}\right\rangle = \frac{\sum_{\alpha=1}^{N} w_{\alpha}}{\sum_{\alpha=1}^{N} w_{\alpha}} \overset{\square}{\qquad} , \qquad (4.7)$$

dove $w_{\alpha} e n_{\alpha}$ sono i pesi e i nodi dell'approssimazione di quadratura calcolati dai momenti della CMD: $m^{(j)}$, dove, per N = 2, j = 0, ..., 3. Il raggio di giro medio, così calcolato, viene comparato con la dimensione delle nanoparticelle misurata sperimentalmente. Come si vedrà più avanti, tale confronto permetterà di ottenere i risultati più importanti di questo lavoro.

5 Analisi e discussione dei risultati

In questo capitolo, saranno presentati e discussi tutti i risultati ottenuti per comprendere l'effetto di differenti buon solventi nella FNP e verranno identificati i parametri chiave che controllano la dimensione finale delle NP. Grazie a questa trattazione, sarà spiegato il motivo per il quale le dimensioni delle NP sono maggiori con il THF e poi a scendere con l'acetonitrile e l'acetone (Figura 1.5).

Quindi, sarà mostrato, innanzitutto, il confronto delle principali proprietà chimico-fisiche e fluidodinamiche per i diversi solventi, dopodiché verranno presentati i due diversi approcci utilizzati per individuare e quantificare i parametri chiave che controllano la dimensione delle NP tramite la comparazione con i dati sperimentali e, infine, saranno discusse interessanti conseguenze di questi risultati.

Bisogna ricordare che il modello impiegato in questo lavoro è stato già testato e validato in un CIJM con PCL, acetone e acqua come polimero, solvente e anti-solvente, rispettivamente. Perciò, per prima cosa, si mostra il confronto tra il raggio di giro medio di NP uscenti dal CIJM predetto dal modello e quello misurato sperimentalmente alle concentrazioni iniziali di PCL di 3.0, 6.0 e 9.0 mg/mL, in funzione della portata volumica entrante uguale di acetone e acqua (Figura 5.1).



Figura 5.1 Confronto tra le dimensione di NP uscenti dal CIJM ottenute da simulazioni CFD (triangoli vuoti) e dati sperimentali (triangoli pieni) in funzione della portata volumica entrante uguale di acetone e acqua. Concentrazione iniziale di PCL ($M_w = 14000 \text{ g/mol}$), dall'alto verso il basso: 3.0, 6.0 e 9.0 mg/mL.

Come previsto, il modello risulta adatto a descrivere la FNP nel caso in cui l'acetone sia il buon solvente. Sebbene l'accordo con i dati sperimentali sia ottimo a concentrazioni iniziali di PCL alte (6.0 e 9.0 mg/mL), la corrispondenza viene meno a concentrazioni più basse (3.0 mg/mL). Ciò viene spiegato con la probabile presenza di fenomeni di nucleazione, trascurati nel modello, che in tali condizioni possono essere significativi, perciò il termine sorgente puramente aggregativo all'interno del PBM non è più sufficiente a descrivere questa situazione (Lavino et al., 2017). Inoltre, si nota come, all'aumentare della concentrazione iniziale di PCL, cresca la dimensione finale media delle NP, come confermato da Mora-Huertas et al. (2011).

5.1 Confronto delle proprietà chimico-fisiche e fluidodinamiche

Dopo aver appurato che il modello è valido per descrivere questi sistemi, può essere utilizzato per investigare più a fondo ciò che influisce maggiormente la dimensione finale delle NP quando diversi buon solventi sono utilizzati nella FNP.

Innanzitutto, si confrontano, nell'ordine, la densità, la viscosità, l'energia cinetica turbolenta, la velocità di dissipazione della turbolenza e il coefficiente di diffusione di Stokes-Einstein per una singola molecola di PCL. Tutte queste proprietà sono indipendenti dalla concentrazione iniziale di PCL, ma variano in base al campo di moto (portata volumica entrante). Per evitare di appesantire la trattazione con un numero elevato di immagini, verrà presa in considerazione soltanto la portata entrante di 40 mL/min, in quanto lo scopo, in questo contesto, è confrontare le suddette proprietà in funzione del buon solvente. Comunque, per completezza, il confronto a tutte le portate entranti studiate è presentato in Appendice A.

Il confronto delle proprietà chimico-fisiche e fluidodinamiche dei diversi solventi è effettuato tramite la comparazione dei loro andamenti locali all'interno del CIJM, grazie al *contour plot* del piano di simmetria del CIJM, ottenuto con Ansys Fluent 15.0.

5.1.1 Densità

In Figura 5.2 sono presentati gli andamenti locali nel CIJM della densità, espressa in kg/m^3 , quando è utilizzato acetone, acetonitrile e THF come buon solvente (ingresso di sinistra), e acqua come anti-solvente (ingresso di destra).



Figura 5.2 Andamento locale della densità della miscela all'interno del CIJM, espressa in kg/m³. Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Portata volumica: 40 mL/min.

Osservando i valori di densità all'ingresso del buon solvente ritroviamo quelli già citati in Tabella 4.1. Si nota che l'andamento della densità è molto simile quando vengono utilizzati diversi buon solventi e la differenza non è molto grande, come è dimostrato dal valore medio in uscita di 887.20, 882.49 e di 934.21 kg/m³, rispettivamente per acetone, acetonitrile e THF, come buon solvente. Si ritrovano, infatti, i valori che possono essere ricavati da un bilancio macroscopico di massa.

5.1.2 Viscosità

In Figura 5.3 sono presentati gli andamenti locali nel CIJM della viscosità, espressa in Pa s, quando è utilizzato acetone, acetonitrile e THF come buon solvente (ingresso di sinistra), e acqua come anti-solvente (ingresso di destra).



Figura 5.3 Andamento locale della viscosità della miscela all'interno del CIJM, espressa in Pa s. Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Portata volumica: 40 mL/min.

Anche nel caso della viscosità della miscela, l'andamento è molto simile quando vengono utilizzati diversi buon solventi e la differenza non è molto grande, come è dimostrato dal valore medio in uscita di 6.97×10^{-4} , 6.66×10^{-4} e di 7.53×10^{-4} Pa s, rispettivamente per acetone, acetonitrile e THF, come buon solvente. In ingresso del buon solvente si ritrovano ancora una volta i valori di viscosità indicati in Tabella 4.1.

5.1.3 Energia cinetica turbolenta e velocità di dissipazione turbolenta

In Figura 5.4 e in Figura 5.5 sono presentati gli andamenti locali nel CIJM dell'energia cinetica turbolenta e della velocità di dissipazione turbolenta, espresse in $m^2/s^2 e m^2/s^3$ rispettivamente, quando è utilizzato acetone, acetonitrile e THF come buon solvente (ingresso di sinistra), e acqua come anti-solvente (ingresso di destra). Si nota anche nel caso di queste proprietà fluidodinamiche che gli andamenti sono molto simili e che assumono valori quasi coincidenti. Inoltre, è possibile notare che la regione dove l'energia cinetica turbolenta e la velocità di dissipazione turbolenta raggiungono il loro valore massimo corrisponde al piano d'interferenza, il quale è leggermente spostato verso l'ingresso del buon solvente, a causa della differenza di densità tra solvente e anti-solvente.



Figura 5.4 Andamento locale dell'energia cinetica turbolenta della miscela all'interno del CIJM, espressa in m²/s². Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Portata volumica: 40 mL/min.



Figura 5.5 Andamento locale della velocità di dissipazione turbolenta della miscela all'interno del CIJM, espressa in m²/s³. Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Portata volumica: 40 mL/min.

5.1.4 Coefficiente di diffusione di Stokes-Einstein per la singola molecola di PCL

In Figura 5.6 sono presentati gli andamenti locali nel CIJM del coefficiente di diffusione di Stokes-Einstein, espresso in m²/s, per una singola molecola di PCL, calcolato tramite la relazione (3.6), quando è utilizzato acetone, acetonitrile e THF come buon solvente (ingresso di sinistra), e acqua come anti-solvente (ingresso di destra). Anche in quest'ultimo caso, l'andamento per i tre solventi non presenta differenze sostanziali tali per cui si possa giustificare un effetto significativo che influenzi la dimensione finale delle NP. Il valore medio all'interno del CIJM del coefficiente di Stokes-Einstein per una singola molecola di PCL è 1.398×10^{-10} , 1.534×10^{-10} e di 1.238×10^{-10} m²/s, rispettivamente per acetone, acetonitrile e THF, come buon solvente.



Figura 5.6 Andamento locale del coefficiente di diffusione di Stokes-Einstein per una singola molecola di PCL all'interno del CIJM, espresso in m²/s. Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Portata volumica: 40 mL/min.

In conclusione, le proprietà viste finora, in particolare la densità, la viscosità, la velocità di dissipazione dell'energia turbolenta e il coefficiente di Stokes-Einstein per la singola molecola di PCL, sono termini che compaiono all'interno dell'espressione del kernel di aggregazione (3.7). Siccome tali proprietà assumono valori simili al variare del buon solvente utilizzato, non modificano in maniera apprezzabile il kernel tanto da giustificare una dimensione finale delle NP sostanzialmente differente in base al buon solvente impiegato. Perciò, bisogna ricercare altri parametri, che dipendono dal tipo di solvente, che abbiano un'influenza maggiore sul kernel, e conseguentemente sulla dimensione delle NP.

5.2 Effetto del buon solvente nella precipitazione di nanoparticelle polimeriche

Come si è visto, i tre solventi studiati in questo lavoro hanno proprietà chimico-fisiche molto simili tra loro e la loro influenza non è risultata significativa nella precipitazione di NP, come anche confermato da Mora-Huertas et al. (2011). Nonostante ciò, è noto dalle prove sperimentali che diversi buon solventi provocano una dimensione finale delle NP molto diversa. Perciò, l'obbiettivo è capire quali parametri o condizioni operative sono la causa di tale comportamento. Il principio alla base per capire l'andamento della dimensione delle NP è il fatto che più il valore del kernel di aggregazione è elevato più la dimensione finale delle NP sarà maggiore. Quindi, capire ciò che influenza il kernel, permette di comprendere l'effetto del buon solvente sulla dimensione delle NP. Come si è osservato nel paragrafo precedente, gli andamenti delle proprietà chimico-fisiche e fluidodinamiche sono simili e hanno, perciò, un effetto quasi trascurabile sul valore del kernel. Invece, per capire quali sono i parametri chiave che controllano la dimensione delle NP quando diversi buon solventi sono utilizzati, è interessante osservare la Tabella 5.1. Si nota che il valore del kernel di aggregazione browniano di due singole molecole di PCL (n = 1) per i due buon solventi utilizzati è molto simile; invece, il modello, con solo aggregazione browniana, predice un raggio di giro medio in uscita dal CIJM molto diverso tra acetone e acetonitrile come buon solventi. Ciò significa che ci sono dei parametri, all'interno del modello, che influenzano in maniera significativa l'aggregazione quando si utilizza un diverso buon solvente. Infatti, osservando l'espressione del kernel, data da (3.7), esso dipende, oltre che dalle proprietà chimico-fisiche, anche dai parametri di Flory, $k \in v$, a loro volta funzione della frazione molare di buon solvente. Ma tale frazione è diversa nei tre casi. Infatti, un rapporto volumico tra solvente e non-solvente pari a uno determina una frazione volumica di buon solvente sempre pari a 0.5 (portata volumica entrante di acqua e buon solvente uguale); ma il diverso valore di volume molare dei tre solventi (Tabella 4.1) comporta frazioni molari differenti (Tabella 5.2), calcolate tramite la relazione (5.1):

$$X_{S} = \frac{\phi_{S} / V_{mol,S}}{\left[\phi_{S} / V_{mol,S} + (1 - \phi_{S}) / V_{mol,W}\right]},$$
(5.1)

dove ϕ_S è la frazione volumica di buon solvente sempre pari a 0.5, mentre $V_{mol,S}$ e $V_{mol,W}$ sono i volumi molari di buon solvente e acqua, rispettivamente.

Tabella 5.1 Confronto del kernel di aggregazione Browniano tra due singole molecole di PCL(contributo browniano di (3.7) con n = 1) e del raggio di giro medio di NP in uscita dal CIJM predetto
dal modello con solo aggregazione browniana, in base al buon solvente utilizzato. Portata volumica
entrante: 40 mL/min. $c_{in}^{PCL} = 6 mg/mL$.

Buon solvente brownia moleco	no tra due singole le di PCL, [m ³ /s]	⟨ <i>R_g</i> ⟩ (solo kernel browniano), [nm]
Acetone	.616×10 ⁻¹⁷	126.136
ACN 1	.691×10 ⁻¹⁷	179.198

Tabella	a 5.2 Frazione molare dei	buon solventi in uscita da	l CIJM.
	Acetone	ACN	THF
X _S	0.20	0.25	0.18

I valori di frazione molare sembrano risultare la maggiore differenza tra le condizioni operative in cui avviene la FNP, utilizzando diversi buon solventi. A questo punto, si ricorda che le espressioni di $k \, e \, v$ sono state ricavate tramite simulazioni MD soltanto per il caso acquaacetone, perciò si presuppone che non abbiano la stessa forma anche nel caso di acetonitrile e THF, come buon solventi. Inoltre, anche se si considerano valide le espressioni (4.4) e (4.5) nel caso di acetonitrile e THF, si ottengono valori di k e, in particolare, dell'esponente v, calcolati alle rispettive frazioni molari di buon solvente, che possono modificare pesantemente il kernel di aggregazione e quindi la dimensione delle NP, in base al buon solvente utilizzato. Quindi, si suppone che i parametri chiave che controllano la dimensione finale delle NP, quando diversi buon solventi sono impiegati, siano proprio i due parametri di Flory, $k \, e \, v$. Nei paragrafi seguenti, verrà dimostrata questa affermazione e verranno proposti due approcci per identificare i due parametri nel caso di acetonitrile e THF, come buon solventi.

5.2.1 Modifica del coefficiente k di Flory

Il primo approccio è molto semplice e prevede di modificare soltanto il valore di k, in modo tale da adattare la curva che definisce il raggio di giro calcolato dal modello, rispetto alla portata volumica d'ingresso, con quella ricavata da dati sperimentali, nel caso di acetonitrile e THF, come buon solventi. Tale modifica consiste nel moltiplicare l'espressione di k_0 (4.4), ricavata da simulazioni MD per il sistema acqua-acetone, per un numero α che permette di fittare la

curva dei dati sperimentali di acetonitrile e THF, ottenendo così un nuovo coefficiente di Flory in base al solvente k_s , e mantenendo, invece, inalterata l'espressione di v_0 (4.5). Ciò è possibile perché, osservando l'espressione della legge di Flory (3.2), il coefficiente k è un fattore di proporzionalità, perciò moltiplicarlo per un numero finito α , lasciando ν costante, significa traslare la retta in alto o in basso nel diagramma logaritmico di $\langle R_g^2 \rangle$ rispetto a n (ad esempio vedi Figura 3.2, nel caso di acetone come buon solvente), dove 2ν rappresenta la pendenza di tale retta. Quindi, si può supporre che questa operazione permette di traslare anche la curva di $\langle R_g \rangle$ rispetto alla portata volumica d'ingresso, fino a trovare un valore specifico di α che permette di approssimare il valore di raggio di giro calcolato dal modello con quello trovato sperimentalmente. Ciò è stato implementato in simulazioni di CFD accoppiate al PBM, e i risultati sono mostrati in Figura 5.7 e in Figura 5.8, per il caso con acetonitrile e THF, rispettivamente. I valori di α ottenuti per i due casi sono riportati in Tabella 5.3. Come si può vedere dai grafici, c'è un buon accordo con i dati sperimentali, tranne per due situazioni che si presentano anche nel caso con acetone: a concentrazioni iniziali di PCL basse, e a concentrazioni iniziali di PCL e portate volumiche elevate. La prima si spiega con la probabile presenza significativa di fenomeni di nucleazione che sono trascurati nel modello; la seconda con una sovrastima del contributo turbolento nel kernel di aggregazione, dovuto all'elevato valore di velocità di dissipazione turbolenta e di concentrazione di PCL, che predomina sulla fluidodinamica del sistema, la quale tende, invece, a formare NP più piccole all'aumentare della portata, con il caratteristico andamento decrescente che si nota in tutti gli altri casi (Lavino et al., 2017).



Figura 5.7 Confronto tra le dimensione di NP uscenti dal CIJM ottenute da simulazioni CFD (quadrati vuoti) e dati sperimentali (quadrati pieni) in funzione della portata volumica entrante uguale di acetonitrile e acqua. Fitting del coefficiente k_{ACN} di Flory: $\alpha = 0.58$. Concentrazione iniziale di PCL $(M_w = 14000 \text{ g/mol})$, dall'alto verso il basso: 3.0, 6.0 e 9.0 mg/mL.



Figura 5.8 Confronto tra le dimensione di NP uscenti dal CIJM ottenute da simulazioni CFD (diamanti vuoti) e dati sperimentali (diamanti pieni) in funzione della portata volumica entrante uguale di THF e acqua. Fitting del coefficiente k_{THF} di Flory: $\alpha = 2.2$. Concentrazione iniziale di PCL $(M_w = 14000 \text{ g/mol})$, dall'alto verso il basso: 3.0 e 5.0 mg/mL.

Tabella 5.3 Valori di k_s ricavati dal fitting di dati sperimentali.		
	Buon solvente	
	ACN	THF
$k_S = \alpha k_0(X_S)$	$0.58k_0(X_{ACN})$	$2.2k_0(X_{THF})$

Dai valori di α che si leggono dalla tabella, si possono fare delle considerazioni preliminari sull'effetto del solvente nella precipitazione di NP. Il raggio di giro di una singola molecola di PCL (n = 1), calcolato con i valori di α , è più piccolo in acetonitrile e più grande in THF, se confrontato con quello calcolato in acetone, come buon solvente. Ciò significa che la singola molecola assume una conformazione globulare nel solvente meno affine, e via via più allungata nel solvente più compatibile, coerentemente con l'ordine indicato in Tabella 4.2. Mentre, si suppone che il motivo per il quale le NP aggregate hanno dimensione maggiore in THF e a seguire in acetonitrile e poi in acetone, sia dovuto al fatto che un singolo cluster contenga un numero di molecole di PCL maggiore quando l'aggregazione avviene in THF come buon solvente, e a scendere in acetonitrile e poi in acetone.

Infine, variare il valore di k è stato sufficiente per adattare la curva del raggio di giro in funzione della portata volumica, a dimostrazione di quanto detto precedentemente, cioè che il kernel e conseguentemente la dimensione finale delle NP, sono fortemente influenzati da questo parametro di Flory. Comunque, bisogna dire che i valori di α trovati compensano l'eventuale errore sul valore di ν , la cui espressione è rimasta inalterata nel primo approccio. Perciò, il secondo approccio è indirizzato nel trovare un modo per ottenere entrambi i valori dei parametri di Flory per l'acetonitrile e il THF.

5.2.2 Modifica dei parametri $k \in v$ di Flory

Sebbene con il primo approccio è stato già possibile determinare un modo per approssimare i dati sperimentali tramite la modifica del parametro di Flory k, il secondo approccio è volto a individuare entrambi i parametri di Flory quando si utilizza acetonitrile o THF, e a comprendere più a fondo l'effetto che ha il buon solvente sulla FNP.

Per far ciò, è necessario, innanzitutto, ricavare una relazione che possa legare la dimensione delle NP a parametri già noti a priori o calcolati da proprietà conosciute e reperibili in letteratura. In particolare, si farà riferimento al parametro d'interazione di Flory χ e ai HSP. Per ottenere questa relazione sono indispensabili due ipotesi, perciò si considera:

- 1) una singola molecola di PCL non aggregata (n = 1) con $M_w = 14000$ g/mol e massa molecolare del monomero $M_0 = 114$ g/mol;
- 2) la miscela di solvente e anti-solvente come un unico solvente con proprietà pesate sulla frazione molare o volumica.

L'ipotesi 2) implica che, nell'ambito della trattazione di Hansen (paragrafo 2.4), le proprietà d'interesse, come il volume molare del solvente e i HSP del solvente, siano espresse tramite le espressioni (5.2) e (5.3), rispettivamente:

$$V_{mol} = V_{mol,S} X_S + V_{mol,W} X_W,$$
(5.2)

$$\delta_{D1} = \delta_{D,S} \phi_S + \delta_{D,W} \phi_W$$

$$\delta_{P1} = \delta_{P,S} \phi_S + \delta_{P,W} \phi_W ,$$

$$\delta_{H1} = \delta_{H,S} \phi_S + \delta_{H,W} \phi_W$$

(5.3)

dove $V_{mol,S}$ e $V_{mol,W}$ sono i volumi molari di buon solvente e acqua, rispettivamente, espressi in cm³/mol in questo contesto (Tabella 4.1), X_S , ϕ_S e X_W , ϕ_W sono le frazioni molari e volumiche di buon solvente e acqua (Tabella 5.2); mentre, $\delta_{D,S}$, $\delta_{P,S}$, $\delta_{H,S}$ e $\delta_{D,W}$, $\delta_{P,W}$, $\delta_{H,W}$ sono i HSP di buon solvente e acqua, presenti in Tabella 4.2, insieme ai HSP del PCL. Con queste informazioni, è possibile calcolare il parametro d'interazione di Flory per il sistema costituito dalla miscela di buon solvente, anti-solvente e PCL, $\chi_{S+W,PCL}$, tramite la relazione (2.25), in cui r è approssimato con il grado di polimerizzazione dato da $r = M_W/M_0$ (Tabella 5.4). Una volta calcolato $\chi_{S+W,PCL}$ per due buon solventi, si può ricavare l'espressione che mette in relazione $\chi_{S+W,PCL}$ con il raggio di giro di una singola molecola di PCL (ipotesi 1). Infatti, sfruttando l'ipotesi di proporzionalità tra dimensione di catena e raggio di giro (paragrafo 2.2) e che una singola molecola di polimero non aggregata assuma una conformazione globulare, data dall' Eq. (2.18) nella miscela di buono e cattivo solvente, si può scrivere il rapporto tra il raggio di giro di una molecola di PCL all'interno di una miscela di solvente 1 e acqua e quello di una molecola di PCL all'interno di una miscela di solvente 2 e acqua, come (5.4):

$$\frac{R_{S1+W}(n=1)}{R_{S2+W}(n=1)} \approx \frac{\left\langle R_g(n=1) \right\rangle_{S1+W}}{\left\langle R_g(n=1) \right\rangle_{S2+W}} \approx \frac{bN^{1/3}}{(2\chi_{S1+W,PCL}-1)^{1/3}} \cdot \frac{(2\chi_{S2+W,PCL}-1)^{1/3}}{bN^{1/3}},$$
(5.4)

dove $R_{S+W}(n = 1)$ è la dimensioni di catena di una singola molecola di PCL non aggregata all'interno di una miscela di buon solvente e acqua. La lunghezza di Kuhn *b* è un parametro che dipende soltanto dalla natura del polimero (paragrafo 2.2), mentre *N*, per una singola molecola di PCL, può essere approssimato anch'esso al grado di polimerizzazione M_w/M_0 ; perciò, è possibile semplificare l'espressione precedente, ottenendo (5.5):

$$\frac{\left\langle R_g(n=1)\right\rangle_{S1+W}}{\left\langle R_g(n=1)\right\rangle_{S2+W}} \approx \frac{\left(2\chi_{S2+W,PCL}-1\right)^{1/3}}{\left(2\chi_{S1+W,PCL}-1\right)^{1/3}}.$$
(5.5)

Questa espressione mette in relazione diretta il raggio di giro di una singola molecola di PCL con proprietà delle sostanze facilmente reperibili in letteratura. Applicandola ai casi studiati in questo lavoro, si ottengono i risultati sintetizzati in Tabella 5.4.

 Buon solvente
 $\chi_{S+W,PCL}$ $\frac{\langle R_g(n=1) \rangle_{S+W}}{\langle R_g(n=1) \rangle_{Acetone+W}}$

 Acetone
 0.92278

 ACN
 1.00334
 0.9435

 THF
 0.86765
 1.0477

Tabella 5.4 Valori di $\chi_{S+W,PCL}$ e dell'espressione (5.5) relativi all'acetone, l'acetonitrile e il THF.

Osservando la tabella precedente, si possono fare delle considerazioni interessanti. Innanzitutto, tutti i valori di $\chi_{S+W,PCL}$ sono maggiori di 0.5, in che significa che tutti e tre i sistemi costituiti da buon solvente, acqua, e PCL si trovano nella regione inferiore del diagramma di fase in Figura 2.4, in particolare al di sotto della curva binodale, che delimita la transizione di fase. Ciò è coerente con il fenomeno di aggregazione che nelle condizioni operative studiate certamente avviene. Inoltre, come si è detto, in questa regione sono presenti due fasi: un sedimento concentrato, risultante dall'aggregazione del PCL, e una fase diluita costituita da singole molecole di polimero isolate con una conformazione globulare, descritta dall'espressione (2.18). Ed ecco che l'ipotesi 1) in questa trattazione risulta fondamentale per giustificare l'utilizzo della suddetta espressione. Invece, osservando l'ultima colonna della Tabella 5.4, si ottiene una dimostrazione di quanto trovato con il primo approccio. I rapporti tra i raggi di giro di una singola molecola in due differenti buon solventi indicano come la molecola di PCL sia più piccola in acetonitrile e più grande in THF rispetto alla stessa molecola in acetone, come buon solvente. Tali rapporti permettono di giustificare e quantificare l'effetto del buon solvente sulla singola molecola di PCL. Infatti, più il PCL è affine al buon solvente più esso adotterà una conformazione dilatata; quando, invece, tale compatibilità diminuisce la molecola di PCL tenderà ad assumere una conformazione più globulare, coerentemente, ancora una volta, con l'ordine di affinità indicato in Tabella 4.2.

Ma la relazione (5.5) può essere utile anche per un altro scopo. Infatti, conoscendo l'espressione del raggio di giro per una singola molecola in acetone e acqua, i cui parametri di Flory sono stati ottenuti da simulazioni MD, si può ottenere una stima dell'andamento del raggio di giro in funzione della portata volumica per buon solventi di cui non sono disponibili i dati derivanti dalle simulazioni MD, come ad esempio per l'acetonitrile e il THF. Ciò è possibile mantenendo, ancora una volta, inalterata l'espressione di v_0 . Ad esempio, nel caso di acetonitrile come buon solvente, grazie ai dati della Tabella 5.4, utilizzando la legge di Flory per una singola molecola di PCL (n = 1) (3.2) e ricordando che i parametri di Flory sono funzione della frazione molare di buon solvente, diversa per acetonitrile e acetone (Tabella 5.2), si ottiene un valore del coefficiente di Flory k_{ACN} per l'acetonitrile, dato da (5.6):

$$\left\langle R_{g}(n=1) \right\rangle_{ACN+W} = 0.9435 \left\langle R_{g}(n=1) \right\rangle_{Acetone+W}$$

$$\sqrt{k_{ACN}(X_{ACN})M_{w}^{2\nu_{0}(X_{ACN})}} = 0.9435 \sqrt{k_{0}(X_{Acetone})M_{w}^{2\nu_{0}(X_{Acetone})}}$$

$$k_{ACN}(X_{ACN})M_{w}^{2\nu_{0}(X_{ACN})} = (0.9435)^{2} k_{0}(X_{Acetone})M_{w}^{2\nu_{0}(X_{Acetone})}$$

$$k_{ACN}(X_{ACN}) = (0.9435)^{2} \frac{k_{0}(X_{Acetone})M_{w}^{2\nu_{0}(X_{Acetone})}}{M_{w}^{2\nu_{0}(X_{ACN})}}$$

$$k_{ACN}(X_{ACN}) = 0.002106117 = 0.72k_{0}(X_{ACN})$$

$$(5.6)$$

dove X_{ACN} e $X_{Acetone}$ sono le frazioni molari di acetonitrile e acetone, rispettivamente, mentre $k_0 e v_0$ sono le espressioni (4.4) e (4.5). Si nota immediatamente che il valore di α ottenuto è diverso dal corrispettivo in Tabella 5.3. Ciò è dovuto all'errore intrinsecamente commesso nella formulazione precedente nel considerare la stessa espressione di v_0 per l'acetonitrile, a riprova del fatto che anche il valore di ν è fondamentale quando il solvente è diverso da acetone. Comunque, con questo valore di α sono state effettuate le simulazioni nel caso di acetonitrile come buon solvente e i risultati sono presentati in Figura 5.9.



Figura 5.9 Confronto tra le dimensione di NP uscenti dal CIJM ottenute da simulazioni CFD (quadrati vuoti) e dati sperimentali (quadrati pieni) in funzione della portata volumica entrante uguale di acetonitrile e acqua. Coefficiente k_{ACN} di Flory derivante da formulazione (5.6): $\alpha = 0.72$. Concentrazione iniziale di PCL ($M_w = 14000$ g/mol), dall'alto verso il basso: 3.0, 6.0 e 9.0 mg/mL.

Anche qui l'andamento del raggio di giro in funzione della portata d'ingresso è in accordo con i dati sperimentali (tranne nei casi già descritti nel paragrafo Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.), seppure in maniera minore rispetto ai risultati di Figura 5.7, a dimostrazione del fatto che un diverso valore di α e conseguentemente di k_s influisce considerevolmente sulla dimensione di NP. Ma l'importanza di ciò che è stato descritto finora risiede nella possibilità di ottenere, tramite la relazione (5.5) e la formulazione di cui è un esempio (5.6), un andamento del raggio di giro approssimato ma affidabile quando si cambia buon solvente, di cui, però, non si conoscono né i parametri di Flory né i dati sperimentali. Ciò è possibile a patto che un differente buon solvente non sia notevolmente più affine al PCL rispetto all'acetone, in quanto l'errore commesso considerando la stessa espressione per vpotrebbe diventare troppo grande da non essere più trascurato e potrebbe fornire dei risultati che, invece, non sono più affidabili. Infatti, è ciò che avviene con il THF, se si utilizza questa metodologia, di cui non si riportano i risultati perché non sono stati considerati affidabili, appunto. Inoltre, se nel primo approccio, il valore di α derivato dal fitting compensa l'errore sull'espressione di ν , qui è presente intrinsecamente nella (5.6), e avendo compreso che il suo valore è fondamentale nell'influenza del buon solvente nella FNP, risulta necessario determinarlo per l'acetonitrile e il THF, anche per comprendere più a fondo l'effetto globale del buon solvente nella precipitazione di NP, adesso che è chiara la sua influenza sulla singola molecola di PCL.

Il limite dell'approssimazione del modello ai dati sperimentali è dovuta alla possibilità di ricavare un unico parametro, come è stato fatto nel primo approccio. Ma grazie al procedimento (5.6), combinato con il fitting, è possibile ottenere una coppia di nuovi parametri $k \in v$ per il THF e l'acetonitrile che approssimi al meglio i dati sperimentali che in questo lavoro sono a disposizione. Perciò, attraverso un metodo iterativo, per l'acetonitrile ad esempio, si inserisce un valore tentativo $v_{ACN}^*(X_{ACN})$ all'interno della formulazione (5.6) al posto di $v_0(X_{ACN})$ che permette di ottenere un nuovo $k_{ACN}^*(X_{ACN})$ di tentativo. Questa coppia di valori viene implementata nelle simulazioni, e il procedimento viene ripetuto fino ad ottenere un accordo con i dati sperimentali. La stessa cosa viene fatta anche per il THF. I parametri di Flory, così ottenuti, sono riassunti in Tabella 5.5. Mentre, l'accordo con i dati sperimentali viene confermato dalla Figura 5.10 e dalla Figura 5.11. I valori di v_{ACN} e di v_{THF} , indicati in tabella, sono rispettivamente più piccolo del corrispettivo $v_0(X_{ACN})$ e più grande di $v_0(X_{THF})$, confermando l'errore che si commette mantenendo inalterata l'espressione v_0 anche per gli altri buon solventi. Ciò si riflette nel valore di α , dove per l'acetonitrile assume un valore più grande e per il THF un valore più piccolo rispetto a quelli trovati con il primo approccio (Tabella 5.3), a dimostrazione del fatto che i valori di α trovati con il primo approccio devono compensare l'errore nel tenere invariata l'espressione di v_0 . Inoltre, tale errore su v è molto elevato nel caso del THF, come si deduce dai valori di α ottenuti nei due approcci. Ciò giustifica l'inaffidabilità nell'utilizzare soltanto il procedimento (5.6) per ricavare il coefficiente di Flory quando l'errore su ν diventa considerevole. Mentre, i valori di α ottenuti nei due approcci per l'acetonitrile sono decisamente più simili, perciò l'errore commesso su ν è più piccolo e utilizzare soltanto il procedimento (5.6) produce dei risultati comunque affidabili, come si è visto. Questo comportamento verrà spiegato nel paragrafo successivo, in cui il profilo di ν verrà messo in relazione con la compatibilità del buon solvente con il PCL, giustificando, tra le altre cose, che l'errore commesso su ν è tanto più grande quanto più è grande l'affinità del buon solvente con il PCL rispetto a quella dell'acetone con il PCL, da cui scaturisce la condizione di utilizzare soltanto il procedimento (5.6), in mancanza di altre informazioni, per ricavare il coefficiente di Flory k quando il buon solvente ha una compatibilità con il PCL simile a quella dell'acetone.



Figura 5.10 Confronto tra le dimensione di NP uscenti dal CIJM ottenute da simulazioni CFD (quadrati vuoti) e dati sperimentali (quadrati pieni) in funzione della portata volumica entrante uguale di acetonitrile e acqua. Parametri di Flory dati dalla Tabella 5.5. Concentrazione iniziale di PCL $(M_w = 14000 \text{ g/mol})$, dall'alto verso il basso: 3.0, 6.0 e 9.0 mg/mL



Figura 5.11 Confronto tra le dimensione di NP uscenti dal CIJM ottenute da simulazioni CFD (diamanti vuoti) e dati sperimentali (diamanti pieni) in funzione della portata volumica entrante uguale di THF e acqua. Parametri di Flory dati dalla Tabella 5.5. Concentrazione iniziale di PCL ($M_w = 14000 \text{ g/mol}$), dall'alto verso il basso: 3.0 e 5.0 mg/mL.

	Buon solvente	
	ACN	THF
$k_{S} = \alpha k_{0}(X_{S})$	$0.86k_0(X_{ACN})$	$0.73k_0(X_{THF})$
$\nu_{S}(X_{S})$	0.394	0.402

Tabella 5.5 Valori di k_s e v_s ottenuti combinando fitting e procedimento (5.6) con v_s al posto di $v_0(X_{ACN})$.

Infine, con questi nuovi parametri di Flory per l'acetonitrile e il THF, le considerazioni fatte precedentemente riguardo la dimensione di una singola molecola di PCL nella miscela di buono e cattivo solvente in base all'affinità del buon solvente con il PCL sono ancora valide in questo approccio, in quanto la formulazione per il calcolo di k_s deriva proprio dalla relazione (5.5), che definisce tale dimensione.

5.2.3 Considerazioni finali

Sebbene il primo approccio sia risultato accettabile, il secondo è sicuramente più completo ed esaustivo, in quanto sono stati determinati entrambi i valori dei parametri di Flory per l'acetonitrile e il THF e, grazie a questi risultati, si possono fare delle considerazioni finali sull'effetto del buon solvente nella FNP. In Figura 5.12 si riassumono i risultati ottenuti con l'ultimo approccio, mettendo a confronto tra loro i differenti buon solventi. Come già è stato detto, il procedimento spiegato nel paragrafo precedente produce un ottimo accordo con i dati sperimentali quando si utilizza un diverso buon solvente. In particolare, l'andamento decrescente del raggio di giro medio delle NP uscenti dal CIJM, rispetto alla portata entrante uguale di buon solvente e acqua, corrisponde a quello determinato sperimentalmente, tranne nei casi già discussi nel paragrafo Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.. In più, si nota che tale accordo rispecchia anche l'ordine delle dimensioni delle NP in base al buon solvente, cioè le NP più grandi si formano in THF e poi a scendere in acetonitrile e infine in acetone e, aumentando la concentrazione iniziale di PCL, aumenta la dimensione delle NP, ma conservando l'ordine in base al buon solvente. Per spiegare tale comportamento, è utile costruire il profilo di ν in funzione della frazione molare di buon solvente e il diagramma logaritmico correlato alla legge di Flory (3.2) in base al buon solvente, alla rispettiva frazione molare corrispondente alle condizioni operative in cui avviene l'aggregazione nel CIJM.

Il profilo di ν è possibile ottenerlo grazie ai dati di Tabella 5.5 e le condizioni di puro antisolvente ($\nu = 1/3 \operatorname{con} X_S = 0$) e puro buon solvente ($\nu = 3/5 \operatorname{con} X_S = 1$), determinando così una curva polinomiale del secondo ordine, della stessa forma di ν_0 per l'acetone, ricavata, invece, mediante simulazioni MD. In Figura 5.13 sono rappresentati i profili di ν per l'acetonitrile e il THF trovati con questo metodo, insieme a quello di ν_0 . Quindi, le espressioni di ν per l'acetonitrile (5.7) e il THF (5.8) in funzione delle rispettive frazioni molari sono le seguenti:

$$v_{ACN} = 0.30 + 0.40X_{ACN} - 0.10X_{ACN}^2, \tag{5.7}$$

$$v_{THF} = 0.30 + 0.62X_{THF} - 0.32X_{THF}^2 \,. \tag{5.8}$$



Figura 5.12 Confronto tra le dimensione di NP uscenti dal CIJM ottenute da simulazioni CFD (simboli vuoti) e dati sperimentali (simboli pieni) in funzione della portata volumica entrante per diversi buon solventi: acetone (triangoli), acetonitrile (quadrati), THF (diamanti). Parametri di Flory per l'acetonitrile e il THF dati dalla Tabella 5.5. Concentrazione iniziale di PCL ($M_w = 14000 \text{ g/mol}$), da sinistra verso destra e dall'alto verso il basso: 3.0, 5.0, 6.0 e 9.0 mg/mL.

Dai profili di ν per i differenti solventi, si deduce che il valore di ν , a parità di frazione molare, aumenta al crescere della compatibilità del buon solvente con il PCL, secondo l'ordine indicato in Tabella 4.2. Infatti, più l'esponente di Flory è grande, più la dimensione della NP sarà elevata, il che significa che le NP assumeranno una conformazione più dilatata che si verifica in presenza di un buon solvente più affine al PCL. Mentre, quando il buon solvente è meno affine con il PCL, le NP assumeranno una conformazione più globulare, quindi con un raggio di giro più piccolo, conseguentemente il valore di ν deve essere più piccolo. Riprendendo i paragrafi 2.2.1 e 2.3.1, considerando gli aggregati, invece di una singola catena polimerica, il concetto precedente può essere espresso in un'altra maniera. In una miscela di un anti-solvente e un buon solvente molto affine con il PCL, le componenti attrattive e repulsive tra le singole molecole di PCL aggregate e quelle delle molecole di polimero con la miscela tenderanno ad uguagliarsi, comportando una conformazione più dilatata della NP. Quando il buon solvente è meno affine, la componente attrattiva tra le singole molecole di PCL aggregate avrà un contributo maggiore rispetto all'attrazione tra le molecole di PCL e quelle della miscela di solvente e anti-solvente, e di conseguenza la conformazione delle NP sarà più globulare. Questo comportamento è tenuto in conto attraverso il valore di ν , appunto. Per comprendere come mai nei casi studiati in questo lavoro le NP hanno una dimensione maggiore in THF e a scendere in acetonitrile e infine in acetone, bisogna guardare il riquadro interno della Figura 5.13, dove sono indicati i valori di ν corrispondenti alle condizioni operative in cui avviene la FNP, date dalle frazioni molari dei buon solventi. Si nota come i corrispettivi valori di v rispecchiano l'ordine con cui si presentano le dimensioni delle NP nei diversi buon solventi. Siccome la frazione molare dei tre solventi non è la stessa, può succedere, come nel caso dell'acetonitrile, che il suo valore di ν possa essere maggiore di quello dell'acetone, nonostante la curva di ν per l'acetonitrile si trovi al di sotto di quella dell'acetone. In più, i valori di ν dei tre solventi sono tutti compresi in un intervallo molto piccolo, a testimonianza dell'elevata sensibilità che possiede questo parametro nella FNP, in quanto esponente nella legge di Flory. Inoltre, bisogna dire che $\nu_{ACN}(X_{ACN})$ è molto vicino al corrispettivo $\nu_0(X_{ACN})$, mentre la differenza tra $\nu_{THF}(X_{THF})$ e $\nu_0(X_{THF})$ è più ampia, in quanto la compatibilità del THF con il PCL è molto maggiore rispetto a quella di acetone e di acetonitrile. Ciò è una giustificazione della condizione, anticipata precedentemente, di una simile compatibilità con il PCL tra un differente buon solvente e l'acetone, per poter utilizzare solamente la formulazione (5.6), in mancanza di altre informazioni, per il calcolo del coefficiente di Flory *k* per un differente buon solvente.



Figura 5.13 Profili di ν in funzione della frazione molare di buon solvente, per il THF (curva blu), per l'acetonitrile (curva verde) e per l'acetone (curva rossa). Il valore di ν aumenta al crescere della compatibilità del buon solvente con il PCL, indicata in Tabella 4.2. Nel riquadro interno, il valore di ν corrispondente alle condizioni operative in cui avviene la FNP in termini di frazione molare di THF (diamante), di acetone (triangolo) e di acetonitrile (quadrato).

Per visualizzare ancora meglio l'effetto del parametro v sulla FNP alle tre frazioni molari dei buon solventi, è utile osservare il diagramma logaritmico di $\langle R_g^2 \rangle$ in funzione del numero (n) di molecole di PCL che costituiscono una singola NP, secondo la legge di Flory (3.2) per i differenti buon solventi, costruito tenendo presente i parametri ottenuti in Tabella 5.5 per l'acetonitrile e il THF, e k_0 e v_0 per l'acetone, alle rispettive frazioni molari, indicate in Tabella 5.2 (Figura 5.14). Dal diagramma, si nota che per n = 1, la dimensione della singola molecola di PCL rispecchia l'ordine già discusso precedentemente, cioè una molecola di PCL è più grande in THF e a scendere in acetone e infine in acetonitrile, come buon solvente, alle rispettive frazioni molari.



Figura 5.14 Diagramma logaritmico di $\langle R_g^2 \rangle$ in funzione del numero (*n*) di molecole di PCL che costituiscono una singola NP, secondo la legge di Flory (3.2), ottenuta con i parametri di Tabella 5.5 per l'acetonitrile e il THF, e k_0 e v_0 per l'acetone, alle rispettive frazioni molari.

Ma l'effetto di un differente valore di v in base al buon solvente, dato dalla pendenza delle rette (2v), si osserva a valori di n molto elevati, corrispondenti al numero di molecole che costituiscono gli aggregati. In particolare, si vede che il valore maggiore, seppure di poco, di $v_{ACN}(X_{ACN}) = 0.394$ rispetto a $v_0(X_{Acetone}) = 0.384$, fa sì che la retta che definisce la dimensione delle NP in acetonitrile superi quella della dimensione delle NP in acetone, alle rispettive frazioni molari. Inoltre, se confrontiamo il numero medio di molecole che costituiscono un singolo cluster, dato dal rapporto tra il momento di ordine 1 e il momento di ordine 0, alla stessa portata volumica d'ingresso (Tabella 5.6), si nota che i valori raggiunti da n sono consoni a quelli rappresentati in Figura 5.14.

Tabella 5.6 Numero medio di molecole di PCL all'interno di una singola NP in acetone, in acetonitrile
e in THF, come buon solvente. Concentrazione iniziale di PCL ($M_w = 14000 \text{ g/mol}$): 6.0 mg/mL (5
mg/mL per il THF). Portata volumica d'ingresso uguale di buon solvente e acqua: 80 mL/min.

		Buon solvente	
	Acetone	ACN	THF
Numero medio di molecole di PCL all'interno di una singola NP	1.71·10 ⁵	2.52·10 ⁵	4.89·10 ⁵

In più, facendo sempre riferimento alla diagramma logaritmico di $\langle R_q^2 \rangle$ in funzione di n e alla tabella precedente, risulta che, oltre al valore di ν maggiore, anche il numero medio di molecole che compongono un singolo cluster (e quindi n) è maggiore per l'acetonitrile rispetto a quello per l'acetone, denotando che la dimensione finale delle NP è superiore in acetonitrile anche perché le NP contengono un numero di molecole di PCL maggiore in presenza di questo buon solvente rispetto che in presenza di acetone. Lo stesso discorso è valido anche per il THF, di cui è riportato il numero di molecole medio all'interno del cluster per una concentrazione iniziale di PCL di 5 mg/mL, e nonostante essa sia minore, tale numero è superiore di quello in acetonitrile e in acetone a concentrazione iniziale di PCL di 6 mg/mL, aggiungendo un motivo in più per il quale la dimensione finale delle NP è maggiore in THF. Tutto ciò significa che le molecole aggregano di più in presenza del THF e poi a scendere in acetonitrile e in acetone, dando, inoltre, una giustificazione a quanto già concluso alla fine del paragrafo Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.. Ciò avviene perché i due parametri di Flory, in base al buon solvente, hanno un'influenza significativa sul kernel di aggregazione (3.7) e ne determinano un valore crescente passando da acetone a THF; il che comporta, di conseguenza, un'aggregazione crescente (cioè il valore di n) e quindi una dimensione delle NP crescente, passando da acetone a THF.

Infine, si può concludere che il valore crescente di v, passando da acetone a THF alle rispettive frazioni molari, e il fatto che le NP contengano mediamente un numero di molecole crescente, passando da acetone a THF, costituiscono i motivi principali per i quali le NP hanno una dimensione maggiore in THF e a scendere in acetonitrile e infine in acetone, come buon solvente.

6 Conclusioni

In questo lavoro, è stato studiato l'effetto del solvente nella FNP di molecole polimeriche di PCL all'interno di un CIJM. Le NP sono impiegate largamente nell'industria farmaceutica come nano-vettori per il rilascio controllato di principi attivi. La dimensione delle NP è un parametro controllato con estrema accuratezza, in quanto essa influenza il tempo in circolo nel sangue delle NP. L'utilizzo di diversi buon solventi nella FNP produce NP con dimensioni differenti. Perciò, l'obbiettivo di questo lavoro è stato identificare e quantificare i parametri che controllano la dimensione finale delle NP in uscita dal CIJM, quando differenti buon solventi sono utilizzati. In particolare, stati confrontati tra loro: l'acetone, l'acetonitrile e il THF. Le prove sperimentali indicano che, nelle stesse condizioni di portata volumica iniziale e di concentrazione iniziale di PCL, le NP hanno una dimensione maggiore in THF e, a scendere, in acetonitrile e, infine, in acetone, come buon solvente. Tramite l'utilizzo di un modello multiscala puramente aggregativo, che è stato precedentemente testato e validato con PCL, acqua e acetone come molecola polimerica, cattivo e buon solvente, rispettivamente, è stato possibile apportare le modifiche al kernel di aggregazione che permettono di prevedere il raggio di giro finale delle NP, anche nel caso di acetonitrile e THF, come buon solvente, dando un buon accordo con i dati sperimentali. Nello specifico, è stato confermato che le proprietà chimico-fisiche e fluidodinamiche della miscela di buono e cattivo solvente, come la densità, la viscosità, la velocità di dissipazione turbolenta e il coefficiente di diffusione di Stokes-Einstein per una singola molecola di PCL, non hanno un'influenza significativa sull'aggregazione, in quanto non modificano in maniera sostanziale l'espressione del kernel di aggregazione. Quindi, tra le molte variabili che regolano la FNP, sono stati identificati i parametri di Flory, $k \in v$, per la loro sensibilità nell'influenza del kernel di aggregazione, come i principali responsabili della differente dimensione finale delle NP, in base al buon solvente. Essi sono generalmente ricavati dalla MD, ma, in questo lavoro, si è fatto uso soltanto di un codice di CFD accoppiato al PBM, il quale, tramite la combinazione di una relazione teorica e l'adattamento ai dati sperimentali, ha permesso di quantificare i due parametri anche per l'acetonitrile e il THF. La relazione teorica, sviluppata in questo lavoro, è un'espressione che lega la dimensione di una singola molecola di PCL a proprietà dei solventi e del polimero facilmente reperibili in letteratura e, tra le altre cose, permette di prevedere, in casi particolari, uno dei parametri di Flory, quando un differente buon solvente è utilizzato, senza avere a disposizione dati sperimentali o simulazioni di MD. Essa è stata ricavata tramite l'utilizzo della teoria della conformazione di polimeri in soluzione e della teoria dei HSP. A tal proposito, si è notato che la compatibilità del buon solvente con il PCL, definita come la distanza dal polimero secondo Hansen, ha un'influenza sulla dimensione delle NP, come dimostra il profilo di ν , per i diversi buon solventi, in funzione della loro frazione molare, cioè maggiore è l'affinità con il PCL, maggiore sarà il valore di ν . Però, fondamentale è la frazione molare di buon solvente, che è stata identificata come la principale differenza nelle condizioni operative alle quali avviene la FNP nel CIJM. Infatti, passando da acetone, acetonitrile e THF, alle rispettive frazioni molari, si ottiene un valore crescente di ν e conseguentemente una dimensione finale delle NP crescente, secondo l'ordine ottenuto con le prove sperimentali. Generalmente nei processi di FNP, si utilizza per gli ingressi del CIJM la portata volumica di solvente e antisolvente. Ciò implica che il valore di volume molare differente tra acetone, acetonitrile e THF fa sì che la frazione molare sia differente quando si utilizza un diverso buon solvente. Perciò, si identifica nel volume molare dei buoni solventi il parametro di controllo per i processi di FNP al variare del buon solvente impiegato. Infine, dato il buon accordo con i dati sperimentali ottenuto tramite la sola modifica dei due parametri di Flory per l'acetonitrile e il THF, si può

affermare che il modello multiscala adottato è risultato valido nel descrivere il processo di FNP, anche quando sono impiegati buon solventi diversi dall'acetone.

A tal proposito, come sviluppi futuri, sarebbe interessante validare le espressioni ottenute di k e, in particolare, i profili di v di acetonitrile e THF tramite simulazioni di MD, cioè ad una scala più piccola rispetto a quella utilizzata in questo lavoro (CFD accoppiato al PBM). Inoltre, sarebbe utile validare il modello anche per diverse geometrie di reattore (ad esempio, Multi-Inlet Vortex Mixer), e simulare la presenza, trascurata in questo e in precedenti lavori, di un principio attivo o di eventuali additivi che formano una nanoparticella insieme con il polimero.

Lista dei simboli

$\langle R_g(n=1) \rangle_{S+W}$	Raggio di giro medio di una singola molecola di PCL non aggregata all'interno di una miscela di buon solvente e acqua, [nm]
$\langle R^2 \rangle$	Distanza end-to-end quadratica media, [m ²]
$\langle R_g \rangle$	Raggio di giro medio, [nm]
$\langle R_g^2(n) \rangle$	Media d'insieme del quadrato del raggio di giro di un cluster con n molecole di PCL, [nm ²]
$\langle R_g^2 \rangle$	Raggio di giro quadratico medio, [nm ²]
$\langle U_i \rangle$	Velocità della NP mediata secondo Favre, identica a quella del fluido per l'ipotesi di sistema pseudo-omogeneo, [m/s]
$\langle m \rangle^{(j)}$	Momento della CMD di ordine j mediato secondo Favre
C_n , C_∞	Rapporto caratteristico di Flory
D_{SE}	Coefficiente di diffusione di Stokes-Einstein, [m ² /s]
D_t	Diffusività turbolenta, [m ² /s]
E_D, E_P, E_H	Energia di coesione dovuta rispettivamente all'interazione di dispersione, all'interazione polare e a quella connessa ai legami idrogeno, [J/mol]
F ₀	Energia libera totale relativa alla fase 0, [J]
F _{mix}	Energia libera di miscelazione, [J]
F _{sep}	Energia libera totale relativa a due fasi distinte 1 e 2, [J]
M_0	Massa molare di un monomero di Kuhn, [g/mol]
M_w	Peso molecolare, [g/mol]
R ₀	Dimensione di catena ideale, [m]
R_H	Raggio idraulico, [m]
R _M	Massima distanza nello spazio di Hansen che permette la solubilità, [MPa ^{1/2}]
$R_{S+W}(n=1)$	Dimensione di catena di una singola molecola di PCL non aggregata all'interno di una miscela di buon solvente e acqua, [nm]
R_g	Raggio di giro, [m]
T _c	Temperatura critica, [K]
U _i	Velocità della NP, identica a quella del fluido per l'ipotesi di sistema pseudo-omogeneo, [m/s]
$V_{mol,S}, V_{mol,W}$	Volume molare rispettivamente di buon solvente e acqua, [m ³ /mol]
V _{mol}	Volume molare, [m ³ /mol]
<i>X</i> ₁	Frazione volumica di molecole isolate

X_N	Frazione volumica di molecole in un aggregato di N molecole
X _S	Frazione molare di buon solvente
X_W	Frazione molare di acqua
c_{eq}^{PCL}	Concentrazione di equilibrio di PCL, [kmol/m ³]
c_{in}^{PCL}	Concentrazione iniziale di PCL, [mg/mL]
d_j	Parametro geometrico del CIJM, [mm]
k ₀	Coefficiente di Flory per il sistema acqua-acetone ricavato da simulazioni MD
k _s	Coefficiente di Flory ricavato nei due approcci per il buon solvente
k _b	Costante di Boltzmann, [J/K]
$m^{(j)}$	Momento della CMD di ordine j
$\langle p \rangle$	Pressione mediata secondo Favre, [Pa]
v_{mon}	Volume occupato da un singolo monomero, [m ³]
w_{α}, n_{α}	Pesi e nodi dell'approssimazione di quadratura
$\delta_D, \delta_P, \delta_H$	Parametri di solubilità di Hansen: rispettivamente, componente di dispersione, polare, dovuto ai legami idrogeno [MPa ^{1/2}]
μ_1°	Energia libera associata alla singola molecola isolata, [J/mol]
μ_N	Potenziale chimico delle molecole di soluto, [J/mol]
μ_N°	Potenziale chimico standard per un aggregato di dimensione N , [J/mol]
μ_t	Viscosità turbolenta, [Pa s]
ν_0	Esponente di Flory per il sistema acqua-acetone ricavato da simulazioni MD
v_{ACN}	Espressione dell'esponente di Flory per l'acetonitrile
ν_{S}	Esponente di Flory ricavato nel secondo approccio per il buon solvente
$ u_{THF}$	Espressione dell'esponente di Flory per il THF
ξ_T	Dimensione del thermal blob, [m]
$ar{ ho}$	Densità puntuale, [kg/m ³]
$\chi_{S+W,PCL}$	Parametro d'interazione di Flory per il sistema costituito dalla miscela di buon solvente, anti-solvente e PCL
Xc	Parametro d'interazione di Flory critico
ϕ'	Frazione volumica di globuli isolati nella fase diluita coesistente
$\phi^{\prime\prime}$	Frazione volumica di precipitato coesistente
$oldsymbol{\phi}^*$	Frazione di volume di sovrapposizione
ϕ^{**}	Semidilute-concentrated crossover volume fraction
ϕ_0	Frazione volumica del componente A nella fase 0
ϕ_1,ϕ_2	Frazioni volumiche del componente A nelle due fasi distinte 1 e 2
52	

ϕ_A, ϕ_B	Frazioni volumiche di A e di B
ϕ_S	Frazione volumica di buon solvente
ϕ_W	Frazione volumica di acqua
ϕ_c	Frazione volumica critica
$\phi^*_ heta$	Frazione di volume di sovrapposizione per il θ -solvente
V	Volume pervaso, [m ³]
X	Vettore posizione
D(n)	Coefficiente di diffusione dovuto al moto Browniano di una NP di dimensione n , $[m^2/s]$
Ε	Energia di vaporizzazione o energia di coesione totale, [J/mol]
F	Energia libera di Helmholtz, [J]
Н	Rapporto tra RA^2 e R_M^2
Ν	Grado di polimerizzazione o numero di monomeri di Kuhn
Ν	Numero di ambienti
Ν	Numero di molecole
R	Costante universale dei gas, [J/(mol K)]
R	Dimensione di catena, [m]
RA	Distanza nello spazio di Hansen, [MPa ^{1/2}]
S	Entropia, [J/K]
Т	Temperatura assoluta, [K]
U	Energia interna, [J]
b	Lunghezza di Kuhn, [m]
$f(\mathbf{x},n)$	Densità in numero di NP che contengono n molecole di polimero alla posizione x , [#/m ³]
j	Ordine dei momenti della CMD
k	Coefficiente di Flory
k	Energia cinetica turbolenta, [m ² /s ²]
l	Lunghezza di legame, [m]
n	Numero di legami
n	Coordinata interna dell'equazione di bilancio di popolazione o numero di molecole
r	Dimensione di una sezione di catena, [m]
r	Rapporto tra la dimensione del polimero e quella del solvente
ν	Volume escluso, [m ³]
α	Fattore moltiplicativo di k_0

$\beta(n,n')$	Kernel di aggregazione tra un cluster di dimensione n e un cluster di dimensione n' , $[m^3/s]$
δ	Parametro di solubilità di Hildebrand, [MPa ^{1/2}]
ε	Velocità di dissipazione turbolenta, [m ² /s ³]
η	Efficienza di aggregazione
μ, μ_S, μ_W	Viscosità molecolari rispettivamente della miscela, del buon solvente e dell'acqua, [Pa s]
ν	Esponente di Flory
ξ	Frazione massica di buon solvente
ξ	Lunghezza di correlazione, [m]
$ ho, ho_S, ho_W$	Densità rispettivamente della miscela, del buon solvente e dell'acqua, [kg/m ³]
χ	Parametro d'interazione di Flory
ϕ	Frazione volumica

Abbreviazioni

ACN	Acetonitrile
CFD	Fluidodinamica computazionale
CIJM	Confined Impinging Jets Mixer
CMD	Cluster Mass Distribution
DQMOM-IEM	Metodo diretto di quadratura dei momenti accoppiato all'interazione e scambio con la media
FNP	Nano-precipitazione flash
HSP	Parametri di solubilità di Hansen
MD	Dinamica molecolare
NP	Nanoparticelle polimeriche
PBM	Modello di bilancio di popolazione
PCL	Poli-ɛ-caprolattone
PEG	Glicole polietilenico
QMOM	Metodo di quadratura dei momenti
THF	Tetraidrofurano
UDF	Funzione definita dall'utente

Bibliografia

- Barresi, A.A., Vanni, M., Fissore, D., Zelenková, T., 2015. Synthesis and Preservation of Polymer Nanoparticles for Pharmaceutical Applications, in: Thakur, V.K., Thakur, M.K. (Eds.), Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, pp. 229–280. https://doi.org/10.1002/9781119041412.ch9
- Bordes, C., Fréville, V., Ruffin, E., Marote, P., Gauvrit, J.Y., Briançon, S., Lantéri, P., 2010. Determination of poly(ε-caprolactone) solubility parameters: Application to solvent substitution in a microencapsulation process. International Journal of Pharmaceutics 383, 236–243. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.09.023
- Brannon-Peppas, L., Blanchette, J.O., 2012. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. Advanced Drug Delivery Reviews, MOST CITED PAPERS IN THE HISTORY OF ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS: A TRIBUTE TO THE 25TH ANNIVERSARY OF THE JOURNAL 64, 206–212. https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.033
- Di Pasquale, N., Marchisio, D.L., Barresi, A.A., 2012. Model validation for precipitation in solvent-displacement processes. Chemical Engineering Science 84, 671–683. https://doi.org/10.1016/j.ces.2012.08.043
- Di Pasquale, N., Marchisio, D.L., Barresi, A.A., Carbone, P., 2014. Solvent Structuring and Its Effect on the Polymer Structure and Processability: The Case of Water–Acetone Poly-ε-caprolactone Mixtures. The Journal of Physical Chemistry B 118, 13258–13267. https://doi.org/10.1021/jp505348t
- Ferri, A., Kumari, N., Peila, R., Barresi, A.A., 2017. Production of menthol-loaded nanoparticles by solvent displacement. The Canadian Journal of Chemical Engineering 95, 1690–1706. https://doi.org/10.1002/cjce.22867
- Flory, P.J., 2006. Principles of polymer chemistry, 19. print. ed. Cornell Univ. Press, Ithaca, NY.
- Fox, R.O., 2003. Computational models for turbulent reacting flows, Cambridge series in chemical engineering. Cambridge University Press, Cambridge, U.K.; New York.
- Gavi, E., Marchisio, D.L., Barresi, A.A., 2007. CFD modelling and scale-up of Confined Impinging Jet Reactors. Chemical Engineering Science 62, 2228–2241. https://doi.org/10.1016/j.ces.2006.12.077
- Grossen, P., Witzigmann, D., Sieber, S., Huwyler, J., 2017. PEG-PCL-based nanomedicines: A biodegradable drug delivery system and its application. Journal of Controlled Release 260, 46–60. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.05.028
- Hansen, C.M., 2007. Hansen solubility parameters: a user's handbook, 2nd ed. ed. CRC Press, Boca Raton.
- Jabr-Milane, L.S., van Vlerken, L.E., Yadav, S., Amiji, M.M., 2008. Multi-functional nanocarriers to overcome tumor drug resistance. Cancer Treatment Reviews 34, 592–602. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.04.003
- Johnson, B.K., Prud'homme, R.K., 2003a. Flash NanoPrecipitation of Organic Actives and Block Copolymers using a Confined Impinging Jets Mixer. Aust. J. Chem. 56, 1021– 1024. https://doi.org/10.1071/ch03115

- Johnson, B.K., Prud'homme, R.K., 2003b. Chemical processing and micromixing in confined impinging jets. AIChE Journal 49, 2264–2282. https://doi.org/10.1002/aic.690490905
- Jones, R.A.L., 2002. Soft condensed matter, Oxford master series in condensed matter physics. Oxford University Press, Oxford ; New York.
- Lavino, A.D., di Pasquale, N., Carbone, P., Barresi, A.A., Marchisio, D.L., 2015. Simulation of macromolecule self-assembly in solution: A multiscale approach. Presented at the THE SECOND ICRANET CÉSAR LATTES MEETING: Supernovae, Neutron Stars and Black Holes, Rio de Janeiro - Niterói - João Pessoa - Recife - Fortaleza, Brazil, p. 020036. https://doi.org/10.1063/1.4937314
- Lavino, A.D., Di Pasquale, N., Carbone, P., Marchisio, D.L., 2017. A novel multiscale model for the simulation of polymer flash nano-precipitation. Chemical Engineering Science 171, 485–494. https://doi.org/10.1016/j.ces.2017.04.047
- Marchisio, D.L., Fox, R.O., 2013. Computational models for polydisperse particulate and multiphase systems, Cambridge series in chemical engineering. Cambridge University Press, Cambridge ; New York.
- Marchisio, D.L., Vigil, R.D., Fox, R.O., 2003. Quadrature method of moments for aggregation– breakage processes. Journal of Colloid and Interface Science 258, 322–334. https://doi.org/10.1016/S0021-9797(02)00054-1
- Mora-Huertas, C.E., Fessi, H., Elaissari, A., 2011. Influence of process and formulation parameters on the formation of submicron particles by solvent displacement and emulsification–diffusion methods. Advances in Colloid and Interface Science 163, 90–122. https://doi.org/10.1016/j.cis.2011.02.005
- Mora-Huertas, C.E., Fessi, H., Elaissari, A., 2010. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. International Journal of Pharmaceutics 385, 113–142. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.018
- Perry, R.H., Green, D.W. (Eds.), 2008. Perry's chemical engineers' handbook, 8th ed. ed. McGraw-Hill, New York.
- Rubinstein, M., Colby, R.H., 2003. Polymer physics. Oxford University Press, Oxford; New York.
- Saad, W.S., Prud'homme, R.K., 2016. Principles of nanoparticle formation by flash nanoprecipitation. Nano Today 11, 212–227. https://doi.org/10.1016/j.nantod.2016.04.006
- Wu, C., Jim, T.F., Gan, Z., Zhao, Y., Wang, S., 2000. A heterogeneous catalytic kinetics for enzymatic biodegradation of poly(ε-caprolactone) nanoparticles in aqueous solution. Polymer 41, 3593–3597. https://doi.org/10.1016/S0032-3861(99)00586-8

Appendice A

Di seguito, verrà riportato il confronto di tutte le proprietà chimico-fisiche e fluidodinamiche, discusse nel paragrafo 5.1, in funzione del buon solvente utilizzato e della portata volumica entrante uguale di solvente e anti-solvente. Ciò è effettuato tramite la comparazione dei rispettivi *contour plots* ottenuti con Ansys Fluent 15.0. Come è stato detto, le proprietà confrontate non variano in maniera significativa in base al buon solvente e non influenzano la dimensione finale delle NP, ma, per completezza, vengono riportate le figure di seguito per giustificare questa affermazione.

Si può notare distintamente in tutte le immagini il piano d'interferenza, dove la maggior parte della turbolenza viene prodotta e dissipata e dove ha luogo l'intima miscelazione. Inoltre, da notare che, all'aumentare della portata, la zona d'interferenza diventa sempre più sottile e allungata perpendicolarmente rispetto ai getti entranti, e tale andamento può essere riconosciuto in tutte le proprietà confrontate. In particolare, i valori di energia cinetica turbolenta e della velocità di dissipazione turbolenta aumentano al crescere della portata volumica, il che, ovviamente, deriva dal fatto che la turbolenza diventa sempre più importante al crescere della portata. Nello specifico, la crescita del valore di velocità di dissipazione turbolenta, all'aumentare della portata, ha un duplice effetto: da una parte, migliora la micro-miscelazione rendendo le NP di dimensione maggiore instabili e favorendo la formazione di NP più piccole, dall'altra, incrementa il kernel di aggregazione dovuto alle fluttuazioni turbolente (3.7). Perciò, il suo effetto sulle dimensioni finale delle NP è difficile da prevedere a priori (Lavino et al., 2017).





993.68

969.90

946.12

922.34

898.56

874.78

993.68

969.90

946.12

922.34

898.56

874.78

993.68

969.90

946.12

922.34

898.56

874.78

993.68

969.90

946.12

922.34

898.56

874.78



Figura A.1 Andamento locale della densità della miscela all'interno del CIJM, espressa in kg/m³. Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Dall'alto in basso, la portata volumica entrante è 10, 20, 40, 60, 80, 100 e 120 mL/min.







Figura A.2 Andamento locale della viscosità della miscela all'interno del CIJM, espressa in Pa s. Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Dall'alto in basso, la portata volumica entrante è 10, 20, 40, 60, 80, 100 e 120 mL/min.








Figura A.3 Andamento locale dell'energia cinetica turbolenta della miscela all'interno del CIJM, espressa in m²/s². Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Dall'alto in basso, la portata volumica entrante è 10, 20, 40, 60, 80, 100 e 120 mL/min.









Figura A.4 Andamento locale della velocità di dissipazione turbolenta della miscela all'interno del CIJM, espressa in m²/s³. Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Dall'alto in basso, la portata volumica entrante è 10, 20, 40, 60, 80, 100 e 120 mL/min.







Figura A.5 Andamento locale del coefficiente di diffusione di Stokes-Einstein per una singola molecola di PCL all'interno del CIJM, espresso in m²/s. Da sinistra a destra, il buon solvente è l'acetone, l'acetonitrile e il THF, rispettivamente. Dall'alto in basso, la portata volumica entrante è 10, 20, 40, 60, 80, 100 e 120 mL/min.

Ringraziamenti

Le risorse computazionali sono state fornite da HPC@POLITO, un progetto di Informatica Accademica all'interno del Dipartimento di Controllo e Ingegneria Informatica presso il Politecnico di Torino (http://www.hpc.polito.it).