



Università degli Studi di Salerno  
Facoltà di Ingegneria

# Analisi del processo di granulazione per la produzione di forme farmaceutiche solide



Anno Accademico  
2009/2010

Diego Caccavo





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

**Facoltà di Ingegneria**

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

# **Analisi del processo di granulazione per la produzione di forme farmaceutiche solide**

Tesi in  
**Principi di Ingegneria Chimica**

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatrice:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Diego Caccavo

matricola 0610200279

**Anno Accademico 2009/2010**



*Alla mia famiglia*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 22/02/2011

Fisciano, 04/02/2011

# Sommario

|   |            |
|---|------------|
| <b>Sommario .....</b>   | <b>I</b>   |
| <b>Indice delle figure .....</b>  | <b>III</b> |
| <b>Indice delle tabelle .....</b>   | <b>VII</b> |
| <b>Introduzione .....</b>   | <b>1</b>   |
| 1.1 Definizione e scopi della granulazione .....                                | 2          |
| 1.2 Tecniche di granulazione .....  | 2          |
| 1.2.1 La granulazione a secco .....   | 3          |
| 1.2.2 La granulazione a umido .....   | 4          |
| 1.3 Granulazione high-shear .....   | 5          |
| 1.3.1 Il granulatore [3] .....  | 5          |
| 1.3.2 Il processo[3] .....  | 5          |
| 1.3.3 Il meccanismo[3] .....  | 6          |
| 1.3.4 Effetto dei parametri e delle condizioni operative [4] .....              | 8          |
| 1.4 Stato dell'arte .....   | 11         |
| 1.4.1 Utilizzo dei bilanci di popolazione per la modellazione .....             | 11         |
| 1.4.2 Metodi di risoluzione della PBE .....                                     | 15         |
| 1.4.3 Sviluppo di un modello predittivo per la granulazione high-shear[5] ..... | 17         |
| 1.5 Obiettivi della tesi .....  | 20         |
| <b>Materiali e metodi .....</b>   | <b>21</b>  |
| 2.1 Materiali .....   | 22         |
| 2.2 Granulometria .....   | 23         |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.2.1 Funzioni di distribuzione  | 23        |
| 2.2.2 Analisi con setacci a scuotimento  | 30        |
| 2.2.3 Analisi al laser   | 32        |
| 2.2.4 Analisi dell'immagine  | 33        |
| 2.3 Analisi al DSC (Differential Scanning Calorimetry) _____                   | 41        |
| 2.3.1 Estrazione dei dati di interesse   | 43        |
| 2.3.2. Multi-peak fitting  | 44        |
| <b>Risultati sperimentali .....</b>  | <b>47</b> |
| 3.1 Misure granulometriche _____   | 48        |
| 3.1.1 Risultati dell'analisi al Malvern Mastersizer                            | 48        |
| 3.1.2 Risultati dell'analisi dell'immagine                                     | 51        |
| 3.1.3 Confronto tra l'analisi dell'immagine e l'analisi al Malvern Mastersizer | 59        |
| 3.2 Risultati dell'analisi al DSC _____  | 62        |
| <b>Modellazione matematica .....</b>   | <b>69</b> |
| 4.1 Cenni sul modello matematico _____   | 70        |
| 4.1.1 ODEs: definizione e metodi di risoluzione                                | 70        |
| 4.1.2 Il modello   | 74        |
| 4.2 Risultati modellistici _____   | 78        |
| <b>Conclusioni .....</b>   | <b>81</b> |
| 5.1 Conclusioni _____  | 82        |
| <b>Bibliografia .....</b>  | <b>83</b> |

---



## Indice delle figure

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Compattatore a rulli .....  | 3  |
| Figura 2. Schema di un granulatore high-shear ad asse verticale [3] .....   | 5  |
| Figura 3. Nucleazione [1] .....   | 7  |
| Figura 4. Meccanismo di accrescimento dei grani: coalescenza [1] .....  | 7  |
| Figura 5. Meccanismo di accrescimento dei grani: layering [1] .....   | 7  |
| Figura 6. Meccanismo di riduzione delle dimensioni dei grani: attrito [1] .....   | 7  |
| Figura 7. Meccanismo di riduzione dei grani: breakage [1] .....   | 8  |
| Figura 8. Evoluzione del diametro massico medio per differenti quantità di bagnante. (1) 17.8 wt% liquid (2) 18.4 wt% liquid, (3) 19.1 wt% liquid, (4) 19.8wt% liquid and (5) 20.4 wt% liquid [4] ..... | 10 |
| Figura 9. Bilancio di popolazione concettuale per una fissata regione del sistema particellare [3] .....  | 12 |
| Figura 10. Vari kernel di coalescenza [3] .....   | 14 |
| Figura 11. Distribuzione granulometrica discretizzata [7] .....   | 16 |
| Figura 12. Meccanismi di interazione binaria utilizzati nella discretizzazione di Hounslow [7] .....  | 16 |
| Figura 13. Primo step per lo sviluppo di un modello: studio dell'influenza delle variabili sul risultato [5] .....  | 18 |
| Figura 14. Secondo step per lo sviluppo di un modello: distinzione dei meccanismi che formano la granulazione [5] .....   | 18 |
| Figura 15. 3° step per lo sviluppo di un modello: simulazione del processo di granulazione mediante un modello basato sui meccanismi ed estrazione dei parametri [5] .....                              | 18 |
| Figura 16. 4° step per lo sviluppo di un modello: relazione tra variabili di processo e parametri del modello [5] .....   | 19 |
| Figura 17. Utilizzo del modello predittivo: previsione del risultato [5] .....  | 19 |
| Figura 18. Utilizzo del modello predittivo: modifica delle variabili per indirizzare il risultato [5] .....   | 19 |

|  |    |
|--|----|
| Figura 19. Schema dell' impianto utilizzato per la produzione del farmaco in esame .....                 | 22 |
| Figura 20. Funzione di distribuzione cumulativa percentuale "undersize"[8].....                          | 24 |
| Figura 21. Funzione densita di distribuzione [8] .....   | 25 |
| Figura 22. Rappresentazione continua della funzione cumulativa e della densità di distribuzione [8]..... | 26 |
| Figura 23. Relazione tra distribuzione cumulativa massica e numerica .....                               | 28 |
| Figura 24. Relazione tra distribuzione di densità massica e numerica.....                                | 28 |
| Figura 25. Formazione di aggregati sui setacci.....  | 32 |
| Figura 26. Schematizzazione del Malver Mastersizer .....   | 32 |
| Figura 27. Procedura generale per la dispersione [10].....   | 35 |
| Figura 28. Cattura dell' immagine, zoom 4x , risoluzione 1280x1024 px .....                              | 36 |
| Figura 29. Vetrino micrometrico di taratura .....  | 37 |
| Figura 30. Immagine ottimizzata con il comando "Best Fit" .....  | 38 |
| Figura 31. Immagine analizzata.....  | 39 |
| Figura 32. Confronto delle distribuzioni numeriche di tre analisi su C1 .....                            | 40 |
| Figura 33. Confronto delle distribuzioni massiche di tre analisi su C1 .....                             | 40 |
| Figura 34. Storia termica subita dal campione durante l'analisi al DSC .....                             | 42 |
| Figura 35. Risposta del DSC - Energia/Temperatura .....  | 42 |
| Figura 36. Elaborazione dei dati ricavati dal DSC.....   | 43 |
| Figura 37. Picco "ripulito" .....  | 44 |
| Figura 38. Multi-peak fitting .....  | 45 |
| Figura 39. Analisi Malvern: frazione massica (volumetrica) campioni A .....                              | 49 |
| Figura 40. Analisi Malvern: frazione massica (volumetrica) campioni B .....                              | 49 |
| Figura 41. Analisi Malvern: frazione massica (volumetrica) campioni C .....                              | 50 |
| Figura 42. Risultati Malver: confronto tra i campioni analizzati .....                                   | 50 |
| Figura 43. Analisi dell'immagine: funzione di densità numerica e massica campioni A .....                | 51 |
| Figura 44. Analisi dell'immagine: funzione di densità numerica e massica campioni B.....                 | 52 |
| Figura 45. Analisi dell'immagine: funzione di densità numerica e massica campioni C.....                 | 53 |
| Figura 46. Analisi dell'immagine: funzione di densità numerica e massica campioni D .....                | 53 |

---

---

|  |    |
|--|----|
| Figura 47. Analisi dell'immagine: funzione di densità numerica e massica campioni E.....                     | 54 |
| Figura 48. Analisi dell'immagine: funzione di densità numerica e massica campioni F.....                     | 54 |
| Figura 49. Analisi dell'immagine: funzione di densità numerica e massica campioni G.....                     | 55 |
| Figura 50. Analisi dell'immagine: funzione di densità numerica e massica campioni H.....                     | 55 |
| Figura 51. Analisi dell'immagine: funzione di densità numerica e massica campioni I.....                     | 56 |
| Figura 52. Foto di polvere e granulato.....  | 56 |
| Figura 53. Confronto dei risultati granulometrici ImagePro/Malvern: campioni A.....                          | 59 |
| Figura 54. Confronto dei risultati granulometrici ImagePro/Malvern: campioni B.....                          | 59 |
| Figura 55. Confronto dei risultati granulometrici ImagePro/Malvern: campioni C.....                          | 60 |
| Figura 56. Analisi al DSC: campioni A.....   | 62 |
| Figura 57. Analisi al DSC: campioni B.....   | 63 |
| Figura 58. Analisi al DSC: campioni C.....   | 63 |
| Figura 59. Analisi al DSC: campioni D.....   | 64 |
| Figura 60. Analisi al DSC: campioni E.....   | 64 |
| Figura 61. Analisi al DSC: campioni F.....   | 65 |
| Figura 62. Analisi al DSC: campioni G.....   | 65 |
| Figura 63. Analisi al DSC: campioni H.....   | 66 |
| Figura 64. Analisi al DSC: campioni I.....   | 66 |
| Figura 65. GSD a 100 s [5].....  | 75 |
| Figura 66. Somma dei quadrati delle differenze tra modello e dati sperimentali al variare di $\beta_0$ ..... | 77 |
| Figura 67. GSD a 100 s e a 150 s.....  | 78 |
| Figura 68. GSD a 200 s e a 250 s.....  | 78 |
| Figura 69. GSD a 300 s e a 350 s.....  | 79 |
| Figura 70. GSD a 400 s e a 450 s.....  | 79 |
| Figura 71. GSD a 500 s e a 550 s.....  | 79 |
| Figura 72. GSD a 600 s e a 650 s.....  | 80 |

---

Figura 73. GSD a 700 s..... 80

## Indice delle tabelle

|  |    |
|--|----|
| Tabella 1. Sequenza di setacci utilizzati per le analisi dei campioni .....                  | 31 |
| Tabella 2. Tabella riassuntiva dei campioni analizzati .....                                 | 48 |
| Tabella 3. Confronto tra diametri medi: campioni A.....                                      | 51 |
| Tabella 4. Confronto tra diametri medi: campioni B.....                                      | 52 |
| Tabella 5. Confronto tra diametri medi: campioni C.....                                      | 53 |
| Tabella 6. Confronto tra diametri medi: campioni D.....                                      | 53 |
| Tabella 7. Confronto tra diametri medi: campioni E.....                                      | 54 |
| Tabella 8. Confronto tra diametri medi: campioni F .....                                     | 54 |
| Tabella 9. Confronto tra diametri medi: campioni G.....                                      | 55 |
| Tabella 10. Confronto tra diametri medi: campioni H.....                                     | 55 |
| Tabella 11. Confronto tra diametri medi: campioni I.....                                     | 56 |
| Tabella 12. Diametri medi numerici e massici dei campioni analizzati .....                   | 58 |
| Tabella 13. Differenze tra le tecniche di analisi dell'immagine e di diffrazione laser ..... | 61 |
| Tabella 14. Quantità di solventi presenti: campioni A .....                                  | 62 |
| Tabella 15. Quantità di solventi presenti: campioni B.....                                   | 63 |
| Tabella 16. Quantità di solventi presenti: campioni C.....                                   | 63 |
| Tabella 17. Quantità di solventi presenti: campioni D .....                                  | 64 |
| Tabella 18. Quantità di solventi presenti: campioni E.....                                   | 64 |
| Tabella 19. Quantità di solventi presenti: campioni F.....                                   | 65 |
| Tabella 20. Quantità di solventi presenti: campioni G .....                                  | 65 |
| Tabella 21. Quantità di solventi presenti: campioni H .....                                  | 66 |
| Tabella 22. Quantità di solventi presenti: campioni I.....                                   | 66 |
| Tabella 23. Quantità di solventi presenti nei campioni "1" .....                             | 67 |

---

Tabella 24. Quantità di solventi presenti nei campioni "2" ..... 67

---

# Bibliografia

1. Perry's chemical engineers' handbook 8th edition, Ch. 21: Solid-Solid Operations and Processing, MacGraw-Hill.
2. J. R. Backhurst, J. H. Harker and J. F. Richardson, Coulson and Richardson's : Chemical Engineering Volume 2 Fifth Edition, Butterworth-Heinemann.
3. Dilip M. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology Second Edition, Taylor & Francis Group.
4. Agba D. Salman (Editor), Michael Hounslow (Editor), Jonathan P.K. Seville (Editor) , Handbook of Powder Technology Vol. 11 Granulation, Elsevier Science.
5. C.F.W. Sanders, A.W. Willemse, A.D. Salman, M.J. Hounslow, Development of a predictive high-shear granulation model, Powder Technology 138 (2003) 18– 24.
6. Doraiswami Ramkrishna, Population Balances: Theory and Applications to Particulate Systems in Engineering, Academic Press.
7. Hounslow M.J., Ryall R.L., Marshall V.R. , A discretized population balance for nucleation, growth and aggregation, AIChE Journal 1988; Vol.34, No.11:1821–1832.
8. T. Allen, Powder sampling and particle size determination, Elsevier.
9. <http://www.malvern.com>.
10. ASTM E 2651-08: Standard Guide for Powder Particle Size Analysis.
11. Lamberti G., Modellazione di processi di estrazione, adsorbimento e desorbimento con fluidi supercritici. Simulazione numerica del loro comportamento dinamico con Mathcad® PLUS 6.0. Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno (1996).
12. H.S. Tan, M.J.V. Goldschmidt, R. Boerefijn, M.J. Hounslow, A.D. Salman, J.A.M. Kuipers, Building population balance model for fluidized bed melt granulation: lessons from kinetic theory of granular flow, Powder Technology 142 (2004) 103– 109.





*Desidero ringraziare il prof. Gaetano Lamberti per avermi dato la possibilità di lavorare nel suo team, per avermi fatto conoscere ed apprezzare il mondo della ricerca universitaria e per i tanti insegnamenti, trasmessi con passione ed entusiasmo.*

*Ringrazio l'ing. Sara Cascone per avermi aiutato nei momenti difficili della ricerca, per avermi guidato nella stesura della tesi, e per la piena disponibilità concessami.*

*Ringrazio in particolar modo i miei genitori che sono stati sempre al mio fianco, per avermi saputo ascoltare, capire e consigliare e per avere riposto fiducia in me.*

*Ringrazio mia sorella Vanna, da sempre il mio modello di riferimento, per avermi incoraggiato ad intraprendere il percorso accademico e per avermi supportato e sopportato in questi anni.*

*Ringrazio nonno Gerardo, al quale devo particolare riconoscimento per essersi occupato delle mie finanze extra.*

*Ringrazio Alessia, la mia fidanzata, che con estrema pazienza e dolcezza ha sopportato i miei sbalzi di umore e ha condiviso con me gioie e dispiaceri.*

*Ringrazio infine i compagni d'avventura accademica che hanno reso piacevoli questi anni di studio.*

*Chi trascura di imparare in giovinezza perde il  
passato ed è morto per il futuro.  
(Euripide)*