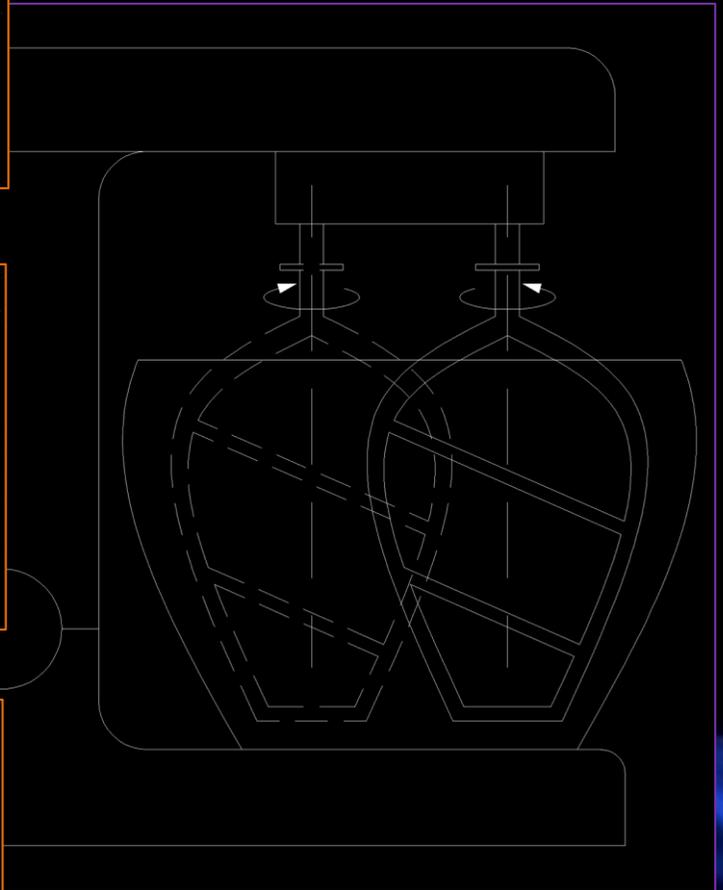


Granulazione ad umido di polveri di IdrossiPropil MetilCellulosa: correlazioni tra proprietà dei prodotti e parametri di processo



Martina Rotella



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria Industriale
Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Granulazione ad umido di polveri di
IdrossiPropil MetilCellulosa: correlazioni tra
proprietà dei prodotti e parametri di processo**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Prof. Ing. Anna Angela Barba

Correlatore:

Ing. Veronica De Simone

Candidata:

Martina Rotella

matricola 0612201017

Anno Accademico 2016/2017

A te, sempre presente.

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 22 Febbraio 2017
Fisciano, 10 Febbraio 2017

Sommario

Sommario.....	I
Indice delle figure.....	V
Indice delle tabelle.....	VII
Abstract	IX
Introduzione	1
1.1 Granulazione ad umido _____	2
1.2 Meccanismi di granulazione ad umido _____	2
1.2.1 Bagnatura e nucleazione	3
1.2.2 Consolidazione e crescita	7
1.2.3 Attrito e rottura	9
1.3 Apparecchiature per la granulazione ad umido _____	9
1.3.1 Granulatore high shear rate	10
1.3.2 Granulatore low shear rate	10
1.4 Parametri operativi _____	11
1.4.1 Effetto della quantità di legante	11
1.4.2 Effetto del metodo di aggiunta del legante	12
1.4.3 Effetto della velocità di rotazione degli organi meccanici del granulatore	12
1.4.4 Effetto del tempo di processo	13
1.4.5 Proprietà del legante	14
1.4.6 Dimensioni delle polveri	15

1.5 Campi di applicazione dei prodotti granulati _____	15
1.6 Obiettivi del lavoro _____	17
Materiali e metodi.....	19
2.1 Materiali _____	20
2.1.1 IdrossiPropil MetilCellulosa	20
2.1.2 Acqua distillata	21
2.2 Apparecchiature _____	22
2.2.1 Granulatore	22
2.2.2 Pompa peristaltica	23
2.2.3 Atomizzatore ad ultrasuoni	24
2.2.4 Essiccatore	24
2.2.5 Termocoppia	25
2.2.6 Sistema di vagliatura	26
2.2.7 Misuratore di umidità	27
2.2.8 Forno termostato	28
2.2.9 Altre apparecchiature	28
2.3 Metodi _____	28
2.3.1 Progettazione dell'attività sperimentale	28
2.3.2 Resa di processo	32
2.4 Design of Experiment _____	32
2.4 Modello matematico _____	36
2.4.1 Coefficiente di determinazione	37
2.4.2 Analisi di Akaike	37
Risultati e discussione.....	39
3.1 Parametri di processo _____	40
3.2 Risultati e prove sperimentali _____	41
3.3 Correlazioni empiriche _____	45
Conclusioni.....	51
4.1 Conclusioni _____	52

Bibliografia	55
---------------------------	-----------

Indice delle figure

Figura 1. Meccanismi alla base della granulazione ad umido [5].....	3
Figura 2. Fasi della nucleazione: 1) formazione della goccia; 2) coalescenza; 3) penetrazione della goccia nel letto di polvere; 4) miscelazione e dispersione [7].	4
Figura 3. Meccanismi di nucleazione: a) meccanismo di nucleazione a distribuzione; b) meccanismo di nucleazione ad immersione [4].....	6
Figura 4. Meccanismi di crescita: a) coalescenza, b) stratificazione [8].	7
Figura 5. Stati di saturazione dei granuli [2].....	8
Figura 6. Granulatore high shear rate: <i>Impeller</i> e <i>Chopper</i> [7].	10
Figura 7. Evoluzione del diametro in funzione della velocità di rotazione dell' <i>impeller</i> e del tempo di granulazione [4].....	13
Figura 8. Diametro massico medio in funzione della quantità di legante e del tempo di processo [4].	14
Figura 9. Formula chimica dell'HPMC [22].....	20
Figura 10. HPMC 20 in polvere.	21
Figura 11. Schema granulatore simil-planetaria.	22
Figura 12. Pompa peristaltica <i>Sp311 di Velp Scientifica</i>	23
Figura 13. Atomizzatore ad ultrasuoni <i>Sonix VCX PB Ultra Processors</i>	24
Figura 14. Schema del sistema di essiccamento.	25
Figura 15. Termocoppia.....	26
Figura 16. Schema del sistema di vagliatura.	27
Figura 17. Termobilancia <i>Ohaus mod MB45</i>	27
Figura 18. Cono di altezza h e raggio r	32
Figura 19. Istogramma del Rapporto di Hausner.	49
Figura 20. Istogramma dell'Angolo di Riposo.	49
Figura 21. Istogramma della resa di processo.....	49

Indice delle tabelle

Tabella 1. Scheda tecnica dell'HPMC 20 [25].....	21
Tabella 2. Valori medi tra gli rpm della giara e delle fruste per ogni livello di velocità dell'apparecchiatura.	23
Tabella 3. Tabella dell' <i>U.S. Pharmacopea</i> per l'Indice di Carr e il Rapporto di Hausner [27].....	31
Tabella 4. Tabella dell' <i>U.S. Pharmacopea</i> per l'Angolo di Riposo [27].....	31
Tabella 5. Calcolo del numero di esperimenti con i tre approcci statistici considerati [29, 30].....	34
Tabella 6. Matrice codificata delle prove sperimentali.	35
Tabella 7. Piano sperimentale eseguito.	36
Tabella 8. Parametri di processo costanti e variabili.	40
Tabella 9. Livelli associati ad ogni fattore.....	40
Tabella 10. Valori medi con relative deviazioni standard delle proprietà della frazione di utile e della resa del processo per il Run 1-2-3.....	41
Tabella 11. Valori medi con relative deviazioni standard delle proprietà della frazione di utile e della resa del processo per il Run 4-5-6.....	42
Tabella 12. Valori medi con relative deviazioni standard delle proprietà della frazione di utile e della resa del processo per il Run 7-8-9.....	43
Tabella 13. Valori medi con relative deviazioni standard delle proprietà della frazione di utile e della resa del processo per il Run 10-11-12.....	44
Tabella 14. Valori medi con relative deviazioni standard delle proprietà della frazione di utile e della resa del processo per il Run 13-14-15.....	45
Tabella 15. Coefficienti di regressione del modello lineare.	46
Tabella 16. Scarto quadratico medio e coefficiente di determinazione del modello lineare.....	46
Tabella 17. Coefficienti di regressione del modello semi-quadratico.....	47
Tabella 18. Scarto quadratico medio e coefficiente di determinazione del modello semi-quadratico.....	47

Tabella 19. Coefficienti di regressione del modello quadratico.....	47
Tabella 20. Scarto quadratico medio e coefficiente di determinazione del modello quadratico.	48
Tabella 21. Delta di Akaike calcolato dal confronto tra modello semi-quadratico e modello lineare.	48
Tabella 22. Delta di Akaike calcolato dal confronto tra modello quadratico e modello semi-quadratico.....	48
Tabella 23. Confronto tra dati sperimentali e modellistici delle condizioni operative non previste dal piano esecutivo.	50

Abstract

La granulazione ad umido è un processo di “*size enlargement*” mediante il quale piccole particelle di polvere sono agglomerate in altre di dimensioni maggiori (granuli), per mezzo di sostanze chiamate leganti. Negli ultimi anni, la granulazione ha trovato ampio utilizzo in molti settori industriali come quello farmaceutico, nutraceutico, alimentare e zootecnico. L’uso di prodotti granulati consente di migliorare, ad esempio, operazioni di dosaggio volumetrico, stoccaggio, confezionamento e trasporto del materiale.

L’attività sperimentale sviluppata in questo lavoro di tesi è stata finalizzata allo studio delle correlazioni tra proprietà tecnologiche del granulato prodotto (in termini dimensionali e di *flowability*) e parametri di processo (velocità di rotazione delle lame, portata di legante e volume di legante a massa costante).

Lo studio è stato condotto usando polveri di IdrossiPropil MetilCellulosa (HPMC), un polimero biocompatibile e biodegradabile. L’HPMC è stato granulato con una fase legante costituita da acqua distillata.

Le prove sperimentali sono state eseguite in un apparato di granulazione simil-planetaria, su scala di laboratorio, operante in condizioni di *low shear rate*. L’aggiunta della fase legante è stata effettuata mediante l’utilizzo di un dispositivo di atomizzazione ad ultrasuoni.

Diverse sono state le condizioni operative impostate per analizzare il ruolo dei parametri di processo sulle caratteristiche del granulato. In particolar modo sono stati mantenuti costanti la natura della polvere, il carico di polvere ed il tempo totale di granulazione. Sono stati, invece, variati tre parametri (fattori): velocità di rotazione delle lame (rpm), volume di legante a massa costante, portata di legante. Ai fattori sono stati associati tre intensità (livelli) definendo per ognuno il valore minimo, medio e massimo.

Attraverso l'approccio della *Central Composite Design* è stato realizzato il piano di lavoro sperimentale. Questo metodo, tipicamente ingegneristico, ha consentito di combinare fattori e livelli in modo da ridurre il numero di esperimenti, e quindi costi e tempi della sperimentazione, e di ricavare informazioni importanti circa la relazione tra parametri di processo e caratteristiche del prodotto finale. I prodotti granulati sono stati essiccati in un sistema dinamico a 65°C per un'ora, e separati per vagliatura, definendo come utile la frazione di particolato solido con dimensioni comprese tra 0.45 mm e 2 mm. I granulati sono stati, poi, caratterizzati al fine di determinare efficienza di granulazione (percentuale in massa di utile prodotto), umidità residua, *bulk* e *tapped density*, indici di *flowability* (Angolo di Riposo, Rapporto di Hausner e Indice di Carr).

I risultati ottenuti hanno permesso di osservare che, solo combinando le giuste condizioni operative, è possibile produrre granulati con le caratteristiche desiderate (ad esempio, bassi tempi di iniezione della fase bagnante o elevati volumi di legante causano fenomeni di *overwetting*; basse quantità di liquido non permettono la formazione di granuli; elevati rpm generano la rottura del particolato solido). La migliore performance è stata realizzata con il massimo valore della velocità di rotazione delle lame (112 rpm), la minima portata di bagnante (17 ml/min) ed il massimo volume di legante (100 ml), producendo granulati con una percentuale in massa di utile del 75.24 ± 5.45 % e una buona *flowability* (*Carr Index* 8.28 ± 0.69 %).

I risultati sperimentali ottenuti, in termini di resa del processo, Rapporto di Hausner ed Angolo di Riposo, sono stati utilizzati per sviluppare modelli predittivi in grado di correlare proprietà dei granulati e parametri operativi. L'analisi di Akaike ed il coefficiente di determinazione hanno mostrato che il miglior confronto tra dati sperimentali e calcolati si ottiene con un'equazione polinomiale del secondo ordine. Lo sviluppo di correlazioni è importante poiché esse possono costituire uno strumento in grado di predire il ruolo dei parametri di processo sulle proprietà dei prodotti granulati.

Wet granulation is a size-enlargement process whereby powder particles are agglomerated into larger ones, using a liquid binder. Granulation process is used in a wide range of industries, including for example pharmaceutical, food, nutraceutical, zootechnical fields,

because the granulated products allow to improve material storage, packing, transport and volumetric dosage.

The aim of this work was to study the correlations between the technological proprieties of the granulated (in terms of flowability and size) and the process parameters (rotation speed of the impeller, binder volume at constant mass and binder flow rate).

This study has been carried out by using HydroxyPropryl MethylCellulose powders, a biocompatible and biodegradable polymer. HPMC has been granulated with distilled water as liquid binder.

Experiments have been performed in a low shear rate granulator, on a laboratory scale, whereas the addition of the binder was conducted by an ultrasonic atomization device.

The effects of the process parameters on the granulated products have been analyzed by different operating conditions: type of powder, amount of powder and process time were being kept constant; instead, three process parameters were changed (rotation speed of the impeller, binder volume and binder flow rate). For each factor, three different intensity (levels) were associated, defining maximum, medium and minimum value for each of them.

The experimental activity was planned by the *Central Composite Design* approach. This methodology allows to combine levels and factors reducing the number of the experiments, and then costs and working time and to obtain important information on the relation between process parameters and final product characteristics.

The granules have been dried in a dynamic system at 65°C for an hour and, then separated by sieving, defining the “useful” particles fraction with size between 0.45 mm and 2 mm. Granules have been characterized in order to determine, for each production batch, granulation yield (mass percentage of “useful” particles fraction), residual moisture content, bulk and tapped density, flowability indexes (Carr Index, Hausner Ratio, Angle of Repose).

The results showed that, only by combining correctly the operating conditions, it is possible to produce granulates with desired characteristics (for instance, low injection time of the binder phase or high binder volume can cause phenomena of overwetting; low amounts of liquid do not form granulate; high rpm generate the breaking of the solid particulate). The best performance has been achieved at the maximum value of the rotation speed of the impeller (112 rpm), minimum of binder flow rate (17 ml / min) and maximum

of binder volume (100 ml), producing granules with a good flowability (Carr Index 8.28 ± 0.69) and high granulation yield ($75.24\% \pm 5.45$).

The experimental results, in terms of granulation yield, of Hausner Ratio and Angle of Repose, have been used to develop predictive models able to correlate granules properties and process parameters. The Akaike analysis and the determination coefficient showed that the best comparison between experimental and calculated data was obtained by a polynomial equation of the second order. The development of correlations is important since they could be a tool to predict the role of process parameters on the granulated products properties.

Bibliografia

1. Perry's Chemical Engineers' Handbook 8th edition, Ch 21: Solid-Solid Operation and Processing, MacGraw-Hill, 2008.
2. Iveson S.M., Lister J.D., Hapgood K., Ennis B. J., Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review, *Powder Technology*, **117** (2001) 3-39.
3. De Simone V., Analisi dei principali parametri operativi per il processo di granulazione ad umido, tesi di laurea in Ingegneria Chimica (2015).
4. Salman A.D., Hounslow M.J., Seville J.P.K., Handbook of Powder Technology Vol.11 Granulation, Elsevier Science, 2007.
5. Pistikopoulos E.N., Galindo A., Dua V., Dynamic Process Modeling, *Process Systems Engineering*, John Wiley & Sons, 2013, p. 554.
6. Litster J.D., Hapgood K.P., Michaels J.N, Sims A., Roberts M., Kameneni S.K., Hsu T., Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux, *Podwer technology*, **114** (2001) 32-39.
7. Parikh D.M., Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 2nd ed., Taylor & Francis Group, 2005.
8. Wen-Ching Yang, Handbook of Fluidization and Fluid-Particle Systems, *Chemical Industries*, CRC Press, 2003, p. 1868.
9. Domone P.L.J., Jefferis S.A., Structural Grouts, chapter2, CRC Press, 202, p.222.
10. Iveson S.M, Wauters P.A.L., Forrest S., Litster J.D., Meesters G.M.H, Scarlett B., Growth regime map for liquid-bound granules: further development and experimental validation, *Powder Technology*, **117** (2001) 83-97.
11. Colombo P., Catellani P.L., Gazzaniga A., Menegatti E., Vidale E., Principi di tecnologie farmaceutiche, Casa editrice Ambrosiana, 2004, p. 775.
12. M. E. Aulton, K. M.G. Taylor, Aulton - Tecnologie farmaceutiche: Progettazione e allestimento dei medicinali, Edra Masson, p. 990.
13. Turco A., Nuovissimo ricettario chimico, volume 1, Hoepli Editore, 1990, p.1792.

14. Hoy, Joey. "Body Scrub Composition and Method." U.S. Patent Application No. 14/887,577.
 15. Adams, Verity, et al. "Bath Salt Composition." U.S. Patent Application No. 14/897,265.
 16. Van Rooijen, Adrianus. "Method of making a granular beverage material by means of sintering and then granulating." U.S. Patent No. 5,089,279. 18 Feb. 1992.
 17. Maxwell G., *Synthetic Nitrogen Products: A Practical Guide to the Products and Processes*, Springer Science & Business Media, 2004, p. 432.
 18. Phinney, Robin. "Wet granulation method for generating granules." U.S. Patent No. 6,454,979. 24 Sep. 2002.
 19. <http://www.bayergarden.it/Prodotti/b/Baythion-Esca-Formiche>
 20. Ahmadinia E., Zargar M., Karim M. R., Abdelaziz M., Ahmadinia E., Performance evaluation of utilization of waste Polyethylene Terephthalate (PET) in stone mastic asphalt, *Construction and Building Materials*, 36 (2012) 984–989.
 21. Baeling, Peter, and Lars Ehnstrom. "Process for the production of animal feed stuff from a liquid residue obtained by fermentation and distillation of grain raw material." U.S. Patent No. 4,552,775. 12 Nov. 1985.
 22. Deshmukh K., Basheer Ahamed M., Deshmukh R.R., Khadheer Pasha S.K., Chidambaram K., *Biopolymer Composites with High Dielectric Performance: Interface Engineering*, in: *Biopolymer Composites in Electronics*, Elsevier, 2016, p. 544.
 23. Benali M., Gerbaud V., Hemati M., Effect of operating conditions and physico-chemical properties on the wet granulation kinetics in high shear mixer, *Powder Technology*, **190** (2009) 160-169.
 24. McConville J.T., Ross. A.C., Chambers A.R., Smith G., Florence J.A., Stevens H.N.E., The effect of wet granulation on the erosion behaviour of an HPMC-lactose tablet used as a rate-controlling component in a pulsatile drug delivery capsule formation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **57** (2004) 541-549.
 25. <http://www.pentachem.it/prodotti/materie-prime-18/eteri-di-cellulosa-300/hpmc-20-187.html>
 26. <http://www.sonics.com/site/assets/files/1157/ultrasonic-atomizers.pdf>
 27. U.S.P. 40 N.F. 35, <1174> Powder flow, Volume 1, United States Pharmacopeial Convention, Inc. , Rockville, Md, 2016.
 28. Condra L., *Reliability Improvement with Design of Experiment*, chapter 3, 2nd ed., CRC Press, 2001, p.416.
 29. Jiju A., *Design of Experiment for Engineers and Scientists*, chapter 2, 2nd ed, Elsevier Insight, 2014, p. 220.
-

-
30. Khuri A. I., Cornell J.A., *Response Surfaces: Designs and Analyses*, chapter 4, 2nd Ed, CR Press, 1996, p. 536.
 31. Comincioli V., *Analisi numerica: metodi, modelli, applicazioni*, chapter 1, Apogeo Editore, 2010, p. 982.
 32. Akaike H., A New Look at Statistical Model Identification, *IEEE Transaction on Automatic Control*, vol **ac-19**, n. 6, 197
 33. Motulsky H., Christopoulos A., *Fitting Models to Biological Data Using Linear and Nonlinear Regression: A Practical Guide to Curve Fitting*, chapter 23, Oxford University Press, USA, 2004, p. 351.
 34. Barba A.A., D'Amore M., Cascone S., Lamberti G., Titomanlio G., Intensification of biopolymeric microparticles production by ultrasonic assisted atomization, *Chemical Engineering and Processing* 48 (2009) 1475-1481.
-

Desidero ringraziare il prof. Gaetano Lamberti e la prof.ssa Anna Angela Barba per avermi dato la possibilità di avvicinarmi al mondo della ricerca universitaria ed apprezzarlo, per la grande disponibilità e per la passione dedicata all'insegnamento.

Ringrazio l'ing. Veronica De Simone per avermi guidato con entusiasmo durante l'attività di ricerca, per i suoi preziosi consigli e per le attenzioni che mi ha riservato. Sei stata per me, di grande supporto.

Ringrazio con affetto i miei genitori che sono sempre stati al mio fianco, per avermi dato coraggio in ogni momento. Li ringrazio per avermi rialzato ogni qual volta ho creduto di non farcela, per tutto l'amore che hanno per me tutti i giorni, senza il quale non avrei raggiunto questo traguardo. Alla fine dei conti, spero che questa laurea li avrà convinti che la divisa da finanziere non mi dona.

Desidero ringraziare mio fratello, il mio punto di riferimento, la mia guida in questa "giungla". Davide, ti ringrazio per esser sempre stato il mio primo sostenitore, per tutti i rimproveri, per tutti gli scontri a muso duro e gli abbracci da 120 secondi. Ti ringrazio per avermi fatto credere di potercela fare perché alla fine dei conti "non s'è tanto scema". Nonostante tutto l'affetto che abbiamo l'una verso l'altro, non dimentico che mi devi ancora un duplo e che nei ringraziamenti della tua tesi hai utilizzato un soprannome per parlare di me.

Ringrazio le mie amiche e i miei amici di sempre per avermi saputo ascoltare, capire e consigliare con pazienza e dolcezza. Grazie "vagliotte r'Avellino" per aver arricchito le mie giornate con i selfie "in ogni dove", con lo stalking compulsivo, con i concerti popolari e con le confessioni fatte davanti il cancello di casa.

Ringrazio i compagni di università, parte fondamentale del mio percorso in questi anni. Tra corsi, esami, studio matto e disperato ricorderò sempre tutti i caffè nelle pause studio, i pacchi di biscotti a notte fonda, le chiacchierate notturne, le mangiate in compagnia e le serate. Grazie per tutte le risate che non sono mai mancate.

Un ringraziamento va anche alle mie compagne di laboratorio, con le quali ho trascorso gli ultimi mesi, che mi hanno sempre incoraggiata e motivata.

Infine ringrazio chi non ha creduto in me, tutti coloro che hanno pensato anche solo per un secondo che questa non fosse la mia strada, che fossi troppo timida o troppo insicura, perché mi hanno spronata a fare sempre meglio.

Martina

