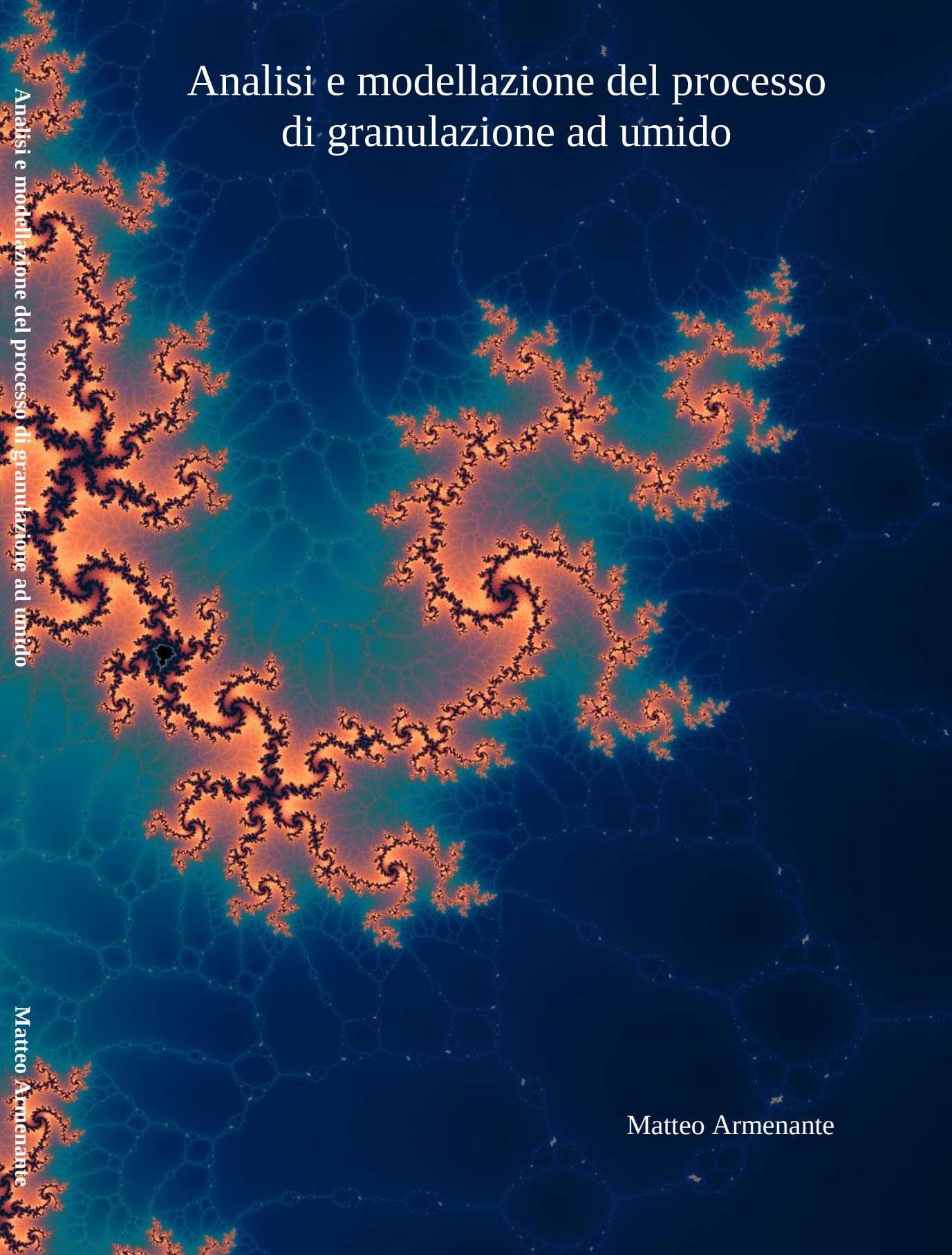
Analisi e modellazione del processo di granulazione ad umido



Matteo Armenante

Analisi e modellazione del processo di granulazione ad umido
Matteo Armenante

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Dipartimento di Ingegneria Industriale

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Analisi e modellazione del processo di granulazione ad umido

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatore:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Matteo Armenante

matricola 0622200460

Correlatore:

Ing. Diego Caccavo

Anno Accademico 2016/2017

Alla mia famiglia

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

La data prevista per la discussione della tesi è il 10/11/2017
Fisciano, 30/10/2017

Sommario

Sommario ..... **I**

Indice delle figure ..... **V**

Indice delle tabelle ..... **IX**

Abstract ..... **XI**

Introduzione generale ..... **XIII**

Introduzione generale _____ XIV

Parte I: Analisi dell'immagine in dinamico ..... **XV**

Introduzione **1**

1.1 Granulometria _____ 2

1.1.1 Funzioni di distribuzione numeriche 2

1.1.2 Funzioni di distribuzioni massiche 4

1.1.3 Relazione tra distribuzioni numeriche e massiche 5

1.2 Tecniche per misurare la PSD (*Particle Size Distibution)* _____ 7

1.2.1 Tecniche di analisi statiche 7

1.2.2 Tecniche di monitoraggio real time 10

1.3 *Dynamic image analysis* (DIA) _____ 12

1.3.1 Image processing 13

1.3.2 Image analysis 17

Materiali e metodi 23

2.1 Materiali _____ 24

2.1.1 Motorino 24

2.1.2 Luce LED 24

2.2.3 Fotocamera 24

2.2 Metodi _____ 26

2.2.1 Assemblaggio del dispositivo 26

2.2.2 Acquisizione e analisi in MATLAB 28

2.2.3 Analisi morfologica 36

Risultati e discussione 39

3.1 Distribuzione granulometrica _____ 40

3.2 Analisi morfologica: *ellipse ratio* _____ 44

Conclusioni 49

4.1 Conclusioni e sviluppi futuri _____ 50

Parte II: Processo di granulazione 51

Introduzione 53

5.1 Introduzione_____ 54

5.1.1 Tecniche di granulazione 54

5.2 Granulazione ad umido _____ 57

5.2.1 Bagnatura e nucleazione 59

5.2.2 Crescita e consolidamento 70

5.2.3 Erosione e rottura 76

5.3 Effetti dei parametri e delle condizioni operative _____ 77

5.3.1 Effetti dell'aggiunta di legante 77

5.3.2 Effetto della modalità di aggiunta del legante 78

5.3.3 Effetto dell'agitazione 78

5.3.4 Dimensioni delle polveri 79

5.3.5 Effetto della viscosità della soluzione legante 79

5.4 Modellazione del processo di granulazione 80
5.4.1 Bilanci di popolazione per il processo di granulazione 81

Materiali e metodi 87

6.1 Materiali 88
6.2 Apparecchiature 89
6.3 Metodi 92

Modellazione matematica 93

7.1 Discretizzazione della PBE 94
7.1.1 Agglomerazione 95
7.1.2 Breakage 98
7.1.3 Nucleazione 101
7.1.4 Equazione generale 102
7.2 Fitting dei dati sperimentali 104

Risultati e discussione 107

8.1 Dati sperimentali ottenuti in diverse condizioni operative 108
8.1.1 Funzione densità di probabilità nei primi due minuti 108
8.1.2 Distribuzioni granulometriche in varie condizioni operative 109
8.2 Studio parametrico 114
8.3 Fitting dei dati sperimentali 122

Conclusioni 125

9.1 Conclusioni 126

Conclusioni generali 129

Conclusioni generali 130

Bibliografia 133

Indice delle figure

Figura 1. Discretizzazione dell'intervallo [1] 2
Figura 2. Funzione cumulativa 3
Figura 3. Funzione densità di probabilità 4
Figura 4. Relazione tra distribuzione cumulativa massica e numerica [1] 6
Figura 5. Relazione distribuzione di densità numerica e massica [1] 6
Figura 6. Setacci a scuotimento [1] 8
Figura 7. Schema del principio di funzionamento del Malver Mastersizer [1] 9
Figura 8. Esempio di immagine catturata dalla fotocamera [1] 10
Figura 9. DIA, sistema in caduta libera [6] 12
Figura 10. Binarizzazione di un'immagine la cui soglia è 75 [7] 15
Figura 11.Esempio di immagine acquisita [7] 15
Figura 12. Binarizzazione con soglia 150 [7] 16
Figura 13. Binarizzazione con soglia 120 [7] 16
Figura 14. Binarizzazione con soglia 124 17
Figura 15. Region of interest [6] 18
Figura 16. Probabilità **Pi** contro il rapporto adimensionale x/z [6] 19
Figura 17. Diametro area equivalente [9] 19
Figura 18.Diametro di Feret [10] 20
Figura 19. Ellipse ratio 21
Figura 20. Motorino vibrante 24
Figura 21. Fotocamera Chameleon3 1.3 MP Mono USB3 Vision [11] 25
Figura 22. Lente HF25HA-1B Fujifilm [12] 25
Figura 23. Dispositivo realizzato 26
Figura 24. Strumento costruito (dettaglio motorino) 27
Figura 25: Strumento costruito (particolare Lampada LED e foglio di taratura) 27

Figura 26. Immagine di calibrazione con 38 cerchi di dimensione nota: uno di 2cm, due di 1 cm, cinque da 5mm, dieci da 1mm, dieci da 500 µm e dieci da 200 µm. 30

Figura 27. Funzione cumulativa numerica (Q_0) e massica (Q_3) della polvere di corindone 40

Figura 28. Distribuzione di frequenza numerica (q_0) e massica (q_3)..... 41

Figura 29. Esempio di frame catturato dalla fotocamera 42

Figura 30. Funzione cumulativa dell'HPMC 20 43

Figura 31. Funzione densità di probabilità dell'HPMC 20 44

Figura 32. Ellipse ratio 45

Figura 33. Distribuzione di frequenza numerica al variare di ER..... 46

Figura 34. Funzione cumulativa al variare di ER 47

Figura 35. Compattatore a rulli[1] 57

Figura 36. Schema delle tre principali fasi di processo di granulazione ad umido [17] 58

Figura 37. Coalescenza di due particelle coperte da liquido legante 59

Figura 38. I cinque step della fase di nucleazione. (1) Formazione della goccia; (2) impatto della goccia sul letto di polvere e possibile rottura; (3) coalescenza delle gocce sulla superficie della polvere; (4) Penetrazione della goccia nei pori del letto di polvere; (5) miscelazione del liquido e della polvere per dispersione meccanica [18]..... 60

Figura 39. Rappresentazione dell'angolo di contatto formato tra la goccia spruzzata e la superficie del letto di polvere [15] 62

Figura 40. Il meccanismo di nucleazione dipende dalle dimensioni relative delle gocce di liquido rispetto a quelle delle particelle di solido. In (b) si ha nucleazione per immersione e in (a) si ha la nucleazione per distribuzione [8] 63

Figura 41. Nucleazione di una singola goccia. (a) Formazione dei nuclei iniziali per assorbimento della goccia nella polvere; (b) migrazione del liquido all'interno del letto di polvere con la conseguente crescita dei nuclei [17] 64

Figura 42. Zona di spruzzatura ideale [22] 66

Figura 43. Mappa dei Regimi di Nucleazione [9]..... 69

Figura 44. Stadi di passaggio di un granulo durante il processo di granulazione. Transizione da struttura elastica a plastica con condizioni di superficie bagnata o asciutta [25] 71

Figura 45. Diversi stati di saturazione dei granuli bagnati [17]..... 72

Figura 46. Andamento del comportamento di crescita costante e per induzione durante il tempo di granulazione, parametrizzato rispetto alla quantità di liquido legante che viene iniettato [25]..... 74

Figura 47. Mappa del regime di crescita dei granuli [25].....75

Figura 48. Schema di rottura dei granuli secchi: frattura (in alto) e erosione/attrito (in basso). 77

Figura 49. Bilancio di popolazione concettuale per una fissata regione del sistema di particelle [28] 81

Figura 50. Vari kernel di coalescenza sviluppati.....84

Figura 51 Formula chimica dell'HPMC 88

Figura 52.Scheda tecnica dell'HPMC 20 89

Figura 53.Pompa peristaltica SP311 di Vepl Scientifica 91

Figura 54. Atomizzatore ad ultrasuoni Sonix VCX PB Ultra Processors [33] ...91

Figura 55. Meccanismi di interazione binaria utilizzati nella discretizzazione di Hounslow [13].....95

Figura 56: Ricerca di un massimo con il metodo del gradiente [35] 105

Figura 57. Funzione densità di probabilità al tempo zero (sperimentale e utilizzato nel modello), uno e due minuti per la prova a 93 rpm e 34 ml/min ..108

Figura 58. Evoluzione nel tempo del valore del picco registrato ad alte dimensioni e corrispondente valore in µm 110

Figura 59.Numero di particelle per unità di volume a varie portate (17, 34, 58 ml/min) e 72 rpm.....111

Figura 60. Numero di particelle per unità di volume a varie portate (17, 34, 58 ml/min) e 93 rpm.....112

Figura 61. Numero di particelle per unità di volume a varie portate (17, 34, 58 ml/min) e 112 rpm.....113

Figura 62. Parametri utilizzati per il modello completo ai diversi tempi del processo.....114

Figura 63. Variazione di $\boldsymbol{\beta}\infty$ (2E-9, 20E-9, 0.2E-9) Grafico a. Distribuzioni dopo tre minuti, grafico b. distribuzioni dopo sei minuti, grafico c distribuzioni dopo 10 minuti e grafico d. distribuzioni dopo venti minuti. I valori degli altri parametri sono: $\boldsymbol{\beta 0}$ =1E-7, S_{i0} =1E-5, $S_{i\infty}$ =1E-6, η_0 =300, η_∞ =0.1, t_{nucl} =80115

Figura 64. Variazione del parametro $\boldsymbol{Si}\infty$ (1E-6, 1E-5, 1.2 E-5) Grafico a. Distribuzioni dopo tre minuti, grafico b. distribuzioni dopo sei minuti, grafico c. distribuzioni dopo 10 minuti e grafico d. distribuzioni dopo venti minuti. I valori degli altri parametri sono: $\boldsymbol{\beta}\infty$ =2E-9, S_{i0} =1E-5, η_0 =300, η_∞ =0.1, t_{nucl}=80 116

Figura 65. Variazione $\boldsymbol{\beta 0}$ (1E-6, 1E-7, 0.3 E-7) Grafico a. Distribuzioni dopo tre minuti, grafico b. distribuzioni dopo sei minuti, grafico c. distribuzioni dopo 10 minuti e grafico d. distribuzioni dopo venti minuti. I valori degli altri parametri sono: $\boldsymbol{\beta}\infty$ = **2**E-9, $S_{i\infty}$ =1E-6, η_0 =300, η_∞ =0.1, t_{nucl} =80 117

Figura 66. Variazione di $\boldsymbol{Si0}$ (1E-5, 1E-4, 0.3 E-4) Grafico a. Distribuzioni dopo tre minuti, grafico b. distribuzioni dopo sei minuti, grafico c. distribuzioni dopo 10 minuti e grafico d. distribuzioni dopo venti minuti. I valori degli altri parametri sono: $\boldsymbol{\beta\infty} = \mathbf{2}$E-9, $S_{i\infty}$=1E-6, η_0=300, η_∞=0.1, t_{nucl}=80 118

Figura 67. Variazione $\boldsymbol{\eta 0}$ (30, 300, 1000) Grafico a. Distribuzioni dopo tre minuti, grafico b. distribuzioni dopo sei minuti, grafico c. distribuzioni dopo 10 minuti e grafico d. distribuzioni dopo venti minuti. I valori degli altri parametri sono: $\boldsymbol{\beta\infty} = \mathbf{2}$E-9, $S_{i\infty}$=1E-6, β_0=1E-7, η_∞=0.1, t_{nucl}=80 119

Figura 68. Variazione di $\boldsymbol{\eta\infty}$. (0.1, 1, 2) Grafico a. Distribuzioni dopo tre minuti, grafico b. distribuzioni dopo sei minuti, grafico c. distribuzioni dopo 10 minuti e grafico d. distribuzioni dopo venti minuti. I valori degli altri parametri sono: $\boldsymbol{\beta\infty} = \mathbf{2}$E-9, $S_{i\infty}$ =1E-6, β_0=1E-7, η_0=300, t_{nucl}=80 120

Figura 69. Variazione $\boldsymbol{tnucl}$ (40, 80, 120) Grafico a. Distribuzioni dopo tre minuti, grafico b. distribuzioni dopo sei minuti, grafico c. distribuzioni dopo 10 minuti e grafico d. distribuzioni dopo venti minuti. I valori degli altri parametri sono: $\boldsymbol{\beta\infty} = \mathbf{2}$E-9, $S_{i\infty}$ =1E-6, β_0=1E-7, η_0=300, η_∞=0.1 121

Figura 70. Modellazione della prova a 93 rpm e 34 ml/min. a vari tempi (3, 6, 9,12, 16, 20 min.)..... 123

Indice delle tabelle

Tabella 1.Percentuale delle particelle al variare degli ER per diametro pari a 1000 µm. 48

Tabella 2: Valori medi tra gli rpm della giara e delle fruste per ogni livello di velocità dell'apparecchiatura.....90

Tabella 3. Valore dei parametri di fitting 122

Abstract

Granulation is a process largely applied in various industrial sectors, it consists in the agglomeration of fine powders into granules using a liquid binder. In particular, wet granulation is a combination of three process steps (nucleation, agglomeration and breakage), which normally occur simultaneously in the granulator and contribute to influence the properties of the obtained granules. Recently, particular interest has been given to the methods for monitoring the evolution of the PSD (Particle Size Distribution) during the granulation processes. Among them the Dynamic Image Analysis (DIA) technique has the advantages of analyzing many particles in a relatively short time (depending on the computational power), ensuring a good representation of the population in terms of size and shape. Also, the development and use of mathematical models in this field have received special attention, mainly because they allow to describe, predict and in general better understand the process.

In light of that, in this thesis the first part was devoted to the hardware and software development of a DIA-based device, whereas the second part was devoted to the development and implementation of a wet granulation mathematical model. Both the DIA-based device and the mathematical model were used to analyzed and describe a wet granulation process carried out in a lab scale granulator.

In particular the DIA-based device was built according to the standard ISO (ISO 9276-6:2008 and 13322-2:2006), and based on the free-falling particles scheme. This exploit the natural dispersion achieved during the free falling of the particles to obtain pictures/frames/video analyzable with the aid of a PC. In the device built during this thesis, the granules, loaded in a hopper, are forced to move onto an inclined plane thanks to the vibration of an Eccentric Rotating Mass (ERM) vibrating motor. At the end of the plane the particles fall while a CCD

camera records their passing. Each frame (30 FPS) captured by the camera is digitized and analyzed in MATLAB thanks to a script developed in this work. It is possible to calculate the size and the shape of each particle. The results of the device were validated against powders with known PSD. Millions of particles, in the range 60 µm to 2 cm, were easily analyzed within few minutes allowing a solid statistic representability of the results.

During the second part the attention was focused on the development and implementation of a mathematical model of a batch wet granulation process based on a discretized form of the one-dimensional Population Balance Equations (PBEs). To fully describe the phenomenology of the process the phenomenon of agglomeration, breakage and nucleation were considered. The model consisted in a system of 60 Ordinary Differential Equations (ODEs), one for each particle size class, which were implemented and solved numerically in MATLAB. The model capabilities were shown within a parametric study in which the evolution of an initial Gaussian-type PSD, subjected to a "virtual" granulation process, was shown.

Finally, the DIA-based device was used to analyze the PSD evolution during the wet granulation process of HPMC with water, curried out in a lab scale granulator. The experimental PSDs were used to prove the model capabilities in describing a real granulation process. Thanks to an optimization procedure, based on the pattern search method, the model parameters capable to properly describe the experimental data were evaluated, proving that all the phenomena (nucleation, agglomeration and breakage) were present and relevant in the process.

Bibliografia

1. Caccavo, D., *Analisi del processo di granulazione per la produzione di forme farmaceutiche solide*. 2009.
2. Allen, T., *Powder sampling and particle size determination*. 2003: Elsevier.
3. Konert, M. and J. Vandenberghe, *Comparison of laser grain size analysis with pipette and sieve analysis: a solution for the underestimation of the clay fraction.* Sedimentology, 1997. **44**(3): p. 523-535.
4. Huang, J., G. Kaul, J. Utz, P. Hernandez, V. Wong, D. Bradley, A. Nagi, and D. O'Grady, *A PAT approach to improve process understanding of high shear wet granulation through in-line particle measurement using FBRM C35.* Journal of pharmaceutical sciences, 2010. **99**(7): p. 3205-3212.
5. Saito, Y., X. Fan, A. Ingram, and J.P.K. Seville, *A new approach to high-shear mixer granulation using positron emission particle tracking.* Chemical Engineering Science, 2011. **66**(4): p. 563-569.
6. *Dynamic Image Analysis*, in *ISO 13322-2:2006*. 2006, British standard.
7. de Nunzio, G. *MATLAB e Image Processing Toolbox*. [14/10/2017]; Disponibile da: www.dmf.unisalento.it/~denunzio/.../MATLAB_e_Image_Processing_Toolbox.doc.
8. *Rappresentation of results of particle size analysis*, in *ISO 9276-6:2008*. 2008, British Standard.
9. Wikipedia. *Diametro sferico equivalente*. Disponibile da: https://it.wikipedia.org/wiki/Diametro_sferico_equivalente.
10. [10/10/2017]; Disponibile da: http://slideplayer.com/slide/10894708/.

11. FLIR. *Chameleon3 1.3 MP Mono USB3 Vision (Sony ICX445)*. [10/10/2017]; Disponibile da: https://eu.ptgrey.com/chameleon3-13-mp-mono-usb3-vision-3-eu.
12. FLIR. *Fujinon HF25HA-1B, 25mm, 2/3", C mount Lens*. [10/10/2017]; Disponibile da: https://eu.ptgrey.com/25mm-23-c-mount-lens.
13. Hounslow, M., R. Ryall, and V. Marshall, *A discretized population balance for nucleation, growth, and aggregation.* AIChE Journal, 1988. **34**(11): p. 1821-1832.
14. *Compressione e compresse*. [10/10/2017]; Disponibile da: http://win.spazioinfo.com/public/COMPRESSIONE%20E%20COMPRESSE%202006-2007.pdf.
15. De Simone, V., *Analisi dei principali parametri operativi per il processo di granulazione ad umido*. 2015.
16. Litster, J., *Scaleup of wet granulation processes: science not art.* Powder Technology, 2003. **130**(1): p. 35-40.
17. Iveson, S.M., J.D. Litster, K. Hapgood, and B.J. Ennis, *Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review.* Powder technology, 2001. **117**(1): p. 3-39.
18. Litster, J., K. Hapgood, J. Michaels, A. Sims, M. Roberts, S. Kameneni, and T. Hsu, *Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux.* Powder Technology, 2001. **114**(1): p. 32-39.
19. Krycer, I., D.G. Pope, and J.A. Hersey, *An evaluation of tablet binding agents part I. Solution binders.* Powder Technology, 1983. **34**(1): p. 39-51.
20. Schæfer, T. and C. Mathiesen, *Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size.* International journal of pharmaceutics, 1996. **139**(1-2): p. 139-148.
21. Kayrak-Talay, D. and J.D. Litster, *A priori performance prediction in pharmaceutical wet granulation: Testing the applicability of the nucleation regime map to a formulation with a broad size distribution and dry binder addition.* International journal of pharmaceutics, 2011. **418**(2): p. 254-264.
22. Parikh, *Handbook of pharmaceutical granulation technology.* 2005.
23. Kayrak-Talay, D., S. Dale, C. Wassgren, and J. Litster, *Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing:*

assessing models for a priori design and scaling. Powder technology, 2013. **240**: p. 7-18.

24. Hapgood, K.P., J.D. Litster, and R. Smith, *Nucleation regime map for liquid bound granules.* AIChE Journal, 2003. **49**(2): p. 350-361.
25. Iveson, S. and J. Litster, *Growth regime map for liquid-bound granules.* AIChE journal, 1998. **44**(7): p. 1510-1518.
26. Palzer, S., *Chapter 13 Agglomeration of dehydrated consumer foods*. Vol. 11. 2007. 591-671.
27. Ramkrishna, D., *Population balances: Theory and applications to particulate systems in engineering*. 2000: Academic press.
28. Parikh, D.M., *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. 2016: CRC Press.
29. Vanni, M., *Approximate population balance equations for aggregation–breakage processes.* Journal of Colloid and Interface Science, 2000. **221**(2): p. 143-160.
30. Deshmukh, K., M.B. Ahamed, R. Deshmukh, S.K. Pasha, P. Bhagat, and K. Chidambaram, *Biopolymer Composites With High Dielectric Performance: Interface Engineering.* Biopolymer Composites in Electronics, 2016: p. 27.
31. Benali, M., V. Gerbaud, and M. Hemati, *Effect of operating conditions and physico–chemical properties on the wet granulation kinetics in high shear mixer.* Powder Technology, 2009. **190**(1): p. 160-169.
32. De Simone, V., A. Dalmoro, G. Lamberti, M. d'Amore, and A.A. Barba, *Central Composite Design in HPMC granulation and correlations between product properties and process parameters.* New Journal of Chemistry, 2017.
33. Direct Industry. *Reattore ad ultrasuoni*. [10/10/2017]; Disponibile da: http://www.directindustry.it/prod/sonics-materials-inc/product-77580-1247021.html.
34. Piccialli, V. *Metodi per la soluzioni di problemi non vincolati che non fanno uso di derivate*. [20/10/2017]; Disponibile da: http://www.dis.uniroma1.it/piccialli/derfree.pdf.
35. Shaikh, F. *Introduction to Gradient Descent Algorithm (along with variants) in Machine Learning*. 2017 [10/10/2017]; Disponibile da: https://www.analyticsvidhya.com/blog/2017/03/introduction-to-gradient-descent-algorithm-along-its-variants/.

Desidero ringraziare il prof. Gaetano Lamberti per avermi dato la possibilità di prendere parte a questo lavoro di tesi.
Un ringraziamento particolare va poi all'ing. Diego Caccavo che mi ha seguito e aiutato durante tutta l'attività di tesi.
Grazie all'ing. Veronica De Simone che mi hai aiutato nella parte sperimentale.

Infine, desidero ringraziare tutti quelli che mi hanno accompagnato e supportato durante questi cinque anni.

Aequam memento rebus in arduis servare mentem, non secus in bonis ab insolenti temperatam laetitia.

Orazio