



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**  
**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE**

**TESI DI LAUREA SPECIALISTICA IN**  
**INGEGNERIA CHIMICA PER LO SVILUPPO SOSTENIBILE**

**STUDIO SPERIMENTALE DI METODOLOGIE**  
**ALTERNATIVE DI AGGIUNTA DEL LEGANTE NELLA**  
**GRANULAZIONE LOW SHEAR**

*Relatore: Prof. Santomaso Andrea Claudio*

*Laureanda: GIANNETTI PAMELA*

**ANNO ACCADEMICO 2011/2012**



*Ai miei genitori*

*A Raffaele*



# Riassunto

Il seguente lavoro di tesi si basa sulla granulazione ad umido di polveri farmaceutiche utilizzando un granulatore a mescolamento *low shear* che possa lavorare a velocità dell'ordine dei 100 rpm.

In particolar modo sono state analizzate tre tecniche di aggiunta del legante: gocciolamento, versamento progressivo di ghiaccio e pompaggio dell'acqua attraverso un ugello spray modificandone il contenuto di legante ed il tempo di granulazione.

I diversi metodi sono stati, poi, esaminati attraverso un'analisi granulometrica, d'immagine e della *texture*, volte a valutare le distribuzioni delle dimensioni e la forma delle particelle nonché la loro resistenza se sottoposte ad uno sforzo di deformazione e si è notato come le loro caratteristiche finali dipendevano dall'effetto delle due variabili utilizzate: tempo e contenuto di legante.

Lo scopo è stato quello di trovare una metodologia alternativa alla comune tecnica di bagnatura per gocciolamento e si è visto come l'utilizzo di acqua allo stato solido (ghiaccio) porti dei miglioramenti alla granulazione *low shear*, specie sotto un punto di vista di resa finale e del diametro mediano delle particelle, riuscendo ad ottenere granuli di dimensioni comprese tra i 400/600  $\mu\text{m}$  e quindi con possibili sviluppi futuri nel campo farmaceutico per la preparazione di compresse. Inoltre si sono ottenuti buoni risultati anche per quanto riguarda la circolarità delle particelle. Questa caratteristica è importante se si pensa che le proprietà di scorrevolezza migliorano quando i granuli hanno una forma pressoché sferica. Risulta inoltre un requisito importante quando si prevede di rivestire i granuli con agenti filmogeni.

Per quanto riguarda il sistema spray, invece, non si sono notate particolari differenze rispetto al sistema con gocciolamento, se non quelle di ottenere granuli dall'aspetto più arrotondato ma, dal punto di vista della *texture*, ovvero della resistenza meccanica, più friabili.



# Indice

<b>INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>CAPITOLO 1 – La Granulazione</b> .....	3
1.1. IL PROCESSO DI GRANULAZIONE.....	3
1.2. TECNICHE DI GRANULAZIONE.....	4
1.2.1. Granulazione ad umido.....	4
1.3. GRANULATORI A MISCELAMENTO.....	4
1.3.1. Granulatori <i>low shear</i> .....	6
1.4. CARATTERISTICHE DI ECCIPIENTI E LEGANTI.....	7
1.4.1. Il polivinilpirrolidone (Povidone).....	9
1.5. SVILUPPI ECONOMICI.....	10
<b>CAPITOLO 2 – Teoria della Granulazione</b> .....	11
2.1. MECCANISMI DI NUCLEAZIONE.....	11
2.2. BAGNATURA E NUCLEAZIONE.....	12
2.2.1. Quantificazione della distribuzione di liquido.....	15
2.2.2. Regimi di Nucleazione.....	16
2.3. CRESCITA DEI GRANULI.....	18
2.3.1. Proprietà meccaniche dei granuli.....	18
2.3.2. Consolidamento dei granuli.....	19
2.3.3. Regimi di crescita dei granuli.....	19
2.4. ROTTURA E ATTRITO.....	21
2.4.1. Rottura dei granuli bagnati.....	21
2.4.2 Meccanismi di rottura dei granuli secchi.....	22
<b>CAPITOLO 3 – Parte sperimentale: Materiali e Metodi</b> .....	23
3.1. MATERIALI.....	23

3.2. STRUMENTAZIONE.....	23
3.2.1. Granulatore <i>low shear</i> .....	23
3.2.2. Vibrovaglio.....	24
3.2.3. Microscopio rovesciato.....	25
3.2.4. Analizzatore della <i>texture</i> .....	25
3.3. METODI.....	26
3.3.1. Analisi granulometrica.....	26
3.3.2. Analisi d'immagine.....	29
3.3.3. Analisi della <i>texture</i> .....	30
3.4. PROGETTAZIONE DEL PIANO DI LAVORO.....	30
3.4.1. Taratura del granulatore.....	30
3.4.2. Preparazione dei granulati.....	31
3.4.3. Scelta della formulazione.....	32
3.4.4. Scelta delle condizioni operative.....	35
3.4.5. Verifica ripetibilità delle prove.....	36
<b>CAPITOLO 4 – Risultati e Discussioni.....</b>	<b>37</b>
4.1. ANALISI GRANULOMETRICA.....	37
4.1.1. Confronto fra le diverse tecniche di aggiunta del legante.....	53
4.2. ANALISI D'IMMAGINE.....	60
4.2.1. Confronto fra le diverse tecniche di aggiunta del legante.....	66
4.3. ANALISI DELLA <i>TEXTURE</i> .....	71
4.3.1. Confronto tra le analisi di <i>texture</i> e forma.....	79
4.4. DISCUSSIONI E MIGLIORAMENTI FUTURI.....	83
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>85</b>
<b>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....</b>	<b>87</b>



# Introduzione

Per quale motivo è importante granulare?

Le motivazioni che spingono a granulare sono molteplici. L'importanza della granulazione esiste fin dai tempi antichi, in cui venivano prodotti medicinali a mano sotto forma di pillole utilizzando miele o zucchero oppure, come ancora oggi in India, medicinali omeopatici dalle erbe botaniche. Per prima cosa la formazione di aggregati omogenei risolve il problema della segregazione di polveri aventi peso specifico, dimensioni, densità e morfologia diversi e le dimensioni maggiori fanno sì che ci sia una migliore capacità di scorrevolezza. Infatti le particelle fini nei processi industriali hanno il problema della bassa *flowability* della carica trattata. Il vantaggio della migliore scorrevolezza diventa molto utile nell'industria farmaceutica per quanto riguarda la successiva fase di compressione in quanto il flusso è più regolare, quindi, ci sarà un migliore riempimento delle matrici delle compresse e le particelle si impaccheranno bene assicurando un'adeguata trasmissione delle forze di contatto entro tutta la massa durante la compressione e permettendo, quindi, una compattazione omogenea. Inoltre con la granulazione si riesce ad ottenere una diminuzione del volume per unità di peso della miscela di polveri, ovvero aumenta la densità, favorendo il trasporto, lo stoccaggio ed il confezionamento e risolve il problema dello spandimento. Quest'ultimo è molto importante nell'industria chimica in quanto riduce il rischio di inquinamento perché viene diminuita la dispersione ambientale di particelle sottili; in questo modo migliorano le condizioni di manutenzione di macchinari ed impianti e diminuisce il rischio tossicologico per gli operatori. Infine i granulati presentano porosità superiore alle particelle di polvere, il che facilita la penetrazione di fluidi all'interno dei pori e quindi la dissoluzione del principio attivo.

Gli obiettivi di questo lavoro di tesi sono quelli di trovare delle metodologie alternative alla comune tecnica di aggiunta del legante per gocciolamento nello studio di granulazioni *low shear* utilizzando il versamento progressivo di ghiaccio ed il pompaggio tramite ugello spray di acqua. Lo scopo è di migliorare i problemi riscontrati con l'utilizzo del tradizionale sistema per gocciolamento al fine di ottenere, sotto un punto di vista economico, maggiori rese e, sotto il punto di vista della forma, granuli con sfericità paragonabile a quella ottenuta utilizzando granulatori rapidi (*high shear*). Per tale motivo, lo studio sperimentale si è basato inizialmente su un'indagine preliminare per ottenere una formulazione ottimale e successivamente è stata analizzata sotto il punto di vista granulometrico, della forma e della *texture*, tenendo in considerazione gli effetti delle variabili adottate: tempo di granulazione e contenuto di legante (acqua o ghiaccio).







# Capitolo 1

## La Granulazione

Questo capitolo contiene informazioni generali sulla granulazione, con particolare riferimento alla tecnica, al granulatore e alle caratteristiche di alcune sostanze presenti in un prodotto granulato, specificando legante ed eccipienti, che saranno poi oggetto di studio nel lavoro di tesi. Infine viene illustrato il progressivo sviluppo economico che ha portato la granulazione ad essere predominante nelle industrie chimiche.

### 1.1 Il processo di granulazione

Il *processo di granulazione* è definito come un qualsiasi processo in cui piccole particelle si uniscono per formare particelle più grandi, masse relativamente permanenti in cui possono essere ancora distinte le particelle originali. [*“Any process whereby small particles are gathered into larger, permanent masses in which the original particles can still be identified”*, Perry’s Chemical Engineer’s Handbook]. Questa definizione è indicata in particolar modo per le granulazioni di tipo farmaceutico, in cui è importante massimizzare la superficie specifica a disposizione e ottenere una distribuzione uniforme del principio attivo all’interno di una miscela [1]. Lo sviluppo della granulazione farmaceutica si è incrementato con l’invenzione di macchinari per la produzione di compresse nel 1843. I successivi miglioramenti portarono alla produzione ad alta velocità di compresse e capsule a riempimento automatico. La continua evoluzione in questo settore fa sì che i requisiti normativi siano sempre più esigenti, come: ottenere prodotti a basso dosaggio, avere flusso uniforme nella fase di compressione e nella fase di riempimento delle capsule. La Granulazione è, quindi, un esempio di progettazione delle particelle. Il risultato desiderato, i granuli, è la perfetta combinazione tra la formulazione (scegliendo le polveri e le proprietà del liquido) e il processo di progettazione (scegliendo il tipo di granulatore e i parametri di funzionamento) [2].

## 1.2 Tecniche di Granulazione

Le tecniche di granulazione possono essere suddivise in due tipi principali: la *granulazione ad umido*, che prevede l'utilizzo di una fase bagnante (acqua o solventi organici) e di fasi di lavorazione deputate alla stabilizzazione finale dei granuli ottenuti (tra cui l'essiccamento) e la *granulazione a secco*, che non prevede l'uso di una fase bagnante e di conseguenza comporta un minor rischio di alterazioni chimico-fisiche dei materiali granulati [2].

### 1.2.1 Granulazione ad umido

La granulazione ad umido utilizza un legante liquido (può essere anche inizialmente solido e successivamente fuso). Le particelle si uniscono le une alle altre grazie ad una combinazione di forze capillari e forze viscosive, queste forze si sostituiscono poi con veri e propri legami solidi che si instaurano durante i processi di essiccamento o sinterizzazione dei granuli. Questo processo è quindi adatto per prodotti stabili al calore e all'umidità.

In linea generale le fasi della granulazione ad umido possono essere suddivise in: *pretrattamento* (anche se non è sempre indispensabile, dipende dal tipo di materiale) che consente di uniformare le caratteristiche dei materiali di partenza attraverso procedure come setacciatura e macinazione; *miscelazione* delle polveri da trattare; *bagnatura*, che consiste nell'umidificare e impastare le polveri con un'adeguata quantità di fase liquida, ed ha lo scopo di conferire alle particelle solide le caratteristiche di adesione necessarie (si possono utilizzare diversi tipi di solvente liquido: acqua, etanolo, miscele idroalcoliche con o senza aggiunta di leganti, ad esempio polivinilpirrolidone o derivati cellulosici); *accrescimento* in cui formano i granuli, le cui caratteristiche dipendono dalla tecnica adottata. Successivamente vi è la fase d'*essiccamento*, che può essere realizzata in stufe a letto fisso o sottovuoto, ma anche in sistemi a letto fluido. L'essiccamento avviene a temperatura controllata, in modo da prevenire processi degradativi e gestire al meglio i costi energetici. Infine la *calibrazione*, ovvero la setacciatura dei granuli secchi, che consente di ottenere prodotti granulati dalle dimensioni uniformi.

Industrialmente sono disponibili diversi metodi di granulazione a umido come l'utilizzo di granulatori rapidi (*high shear*) o a basse velocità (*low shear*), granulatori a letto fluido, *spray-drying*.

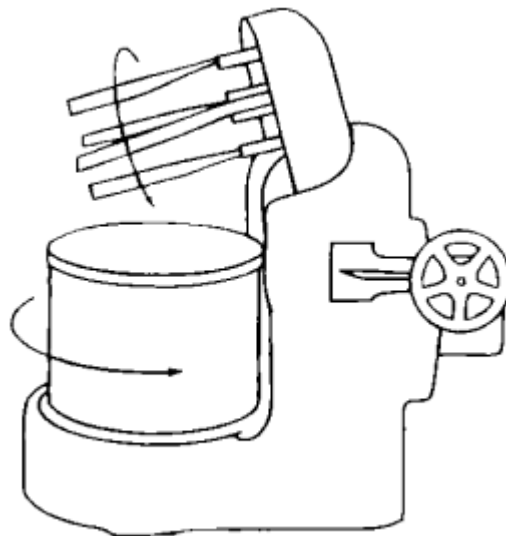
## 1.3 Granulatori a miscelamento

La densità di ogni granulo è incrementata dall'aumento della quantità della soluzione legante così come dall'azione meccanica del miscelatore. Pertanto, il controllo della quantità della soluzione, del legante e dell'azione meccanica permette di controllare la forza e la densità del granulo. I macchinari che vengono utilizzati per questo processo sono chiamati granulatori a

mescolamento. In commercio esistono diversi tipi di miscelatori, essi si possono raggruppare in due categorie: miscelatori a *corpo fisso* e miscelatori a *corpo rotante*. Generalmente i miscelatori a corpo fisso offrono prestazioni migliori di quelli a corpo rotante, perché raggiungono elevate forze di taglio (come nei granulatori *high shear*). I miscelatori a corpo fisso sono costituiti da un contenitore stazionario, di forma geometrica variabile, al cui interno il contenuto viene mosso da parti ruotanti, gli organi di miscelazione, che possono essere viti, lame o palette, oppure da fluidi. Grazie al loro meccanismo di funzionamento, dipendono molto meno dalla forza di gravità rispetto a quelli a corpo rotante e perciò si prestano bene a miscelare anche polveri umide e miscele allo stato pastoso. Il vantaggio che si ottiene è, oltre ad una buona miscelazione, la facilità di carico e scarico, ma hanno lo svantaggio di avere costi elevati e difficoltà nelle operazioni di pulizia.

I miscelatori a corpo rotante, invece, realizzano la miscelazione delle polveri ruotando su se stessi. La geometria è studiata per garantire la migliore prestazione. La miscelazione avviene sostanzialmente per gravità, la sua efficienza dipende dalla velocità di rotazione; se la rotazione è troppo lenta non si ha un mescolamento sufficiente, se invece è eccessiva la polvere viene mantenuta aderente alle pareti del miscelatore ad opera della forza centrifuga e non si ha miscelazione. Il vantaggio è di avere un costo abbastanza sostenuto e facilità nelle operazioni di pulizia, ma proprio perché la miscelazione avviene per caduta si possono riscontrare problemi di separazione e non si possono miscelare polveri eccessivamente umide o paste.

Tra i vari miscelatori a corpo fisso spesso vengono utilizzati, in particolare nelle industrie farmaceutiche, i *miscelatori planetari* (Figura 1.1).



**Figura 1.1** Miscelatore planetario.

Essi sono schematicamente costituiti da un recipiente cilindrico in cui l'organo di miscelazione è una pala montata su un braccio mobile. L'organo di miscelazione ruota intorno a se stesso e simultaneamente tutt'intorno alle pareti del recipiente creando il movimento planetario (Figura 1.2).



**Figura 1.2** Movimento planetario (a); Miscelatore planetario a doppio braccio (b).

Spesso la pala è munita di raschiatori che aiutano la rimozione di materiale eventualmente rimasto aderente alle pareti. Un vantaggio di questo miscelatore è che il recipiente in cui avviene la miscelazione può essere staccato e trasportato altrove.

In alcuni modelli i bracci dei miscelatori planetari sono due (Figuri 1.3b). Inoltre i miscelatori planetari si prestano bene a miscelare materiali pastosi.

### 1.3.1 Granulatori low shear

Nei granulatori la miscelazione può essere conseguita attraverso le forze di taglio, che consentono di variare la posizione delle particelle solide nello spazio. Queste possono essere a basso taglio (*low shear*), medio taglio o alto taglio (*high shear*). Il taglio è legato alla quantità di energia meccanica del granulatore. Un granulatore a basso taglio utilizza poco la forza meccanica per unire la polvere al legante [3]. Si tratta di granulatori a miscelamento che coprono una vasta gamma di applicazioni tra cui quella farmaceutica, agroalimentare e dei detersivi. I tempi di miscelamento in questi granulatori sono abbastanza lunghi, possono durare dai 20 ai 40 minuti [4]. La velocità di mescolamento di un granulatore *low shear* è intorno ai 100 rpm. La velocità dello *shear* può influenzare in maniera determinante alcuni aspetti dei granuli finali come: la distribuzione delle dimensioni, la porosità, il contenuto di legante e la friabilità. Con la granulazione *low shear* si ottengono, in genere, particelle più fini ed una distribuzione di dimensioni più ampia. La spiegazione può essere che il liquido legante non è ben disperso nel letto di polveri. Infatti se assumiamo che il braccio meccanico si muova con una velocità di 100 rpm, il letto di polveri cambia dall'essere un letto in movimento a un letto ben miscelato perché la forza di gravità ( $F_g$ ) diventa uguale alla forza centrifuga ( $F_{cen}$ ):



$$F_g = mg \quad (1.1)$$

$$F_{cen} = m \frac{(\pi ND)}{(D/2)} \quad (1.2)$$

$$N_c = \left[ \frac{g}{2\pi D} \right]^{1/2} \quad (1.3)$$

dove  $m$  è la massa,  $g$  è l'accelerazione dovuta a gravità,  $N$  la velocità di rotazione del braccio meccanico,  $D$  è il diametro del recipiente e  $N_c$  è la velocità critica del braccio meccanico. Il letto di polveri si muoverà in maniera caotica fluida e le gocce di legante cadranno in una nuvola di polvere di particelle. Mentre per velocità superiori, ad esempio 500 rpm, tutta la polvere viene granulata ottenendo dimensioni dei granuli maggiori e la distribuzione delle dimensioni è più stretta. Aumentando ulteriormente la velocità, 1000 rpm, si ottiene l'effetto opposto, ovvero particelle più fini perché si possono riscontrare fenomeni di rottura dovuti all'elevata velocità.

Per quanto riguarda la porosità, maggiore è la velocità di taglio minore sarà la porosità. Questo risultato rivela chiaramente il meccanismo di densificazione. Più bassa è la velocità del braccio meccanico meno i granuli sono stressati e meno importante è il meccanismo di densificazione. Inoltre bisogna specificare che, qualunque sia la velocità del braccio meccanico, le proprietà dei granuli dipendono anche dalla loro classe dimensionale.

Per valutare l'influenza dello *shear* sulla friabilità si calcola un indice di friabilità, ovvero la percentuale di granuli rotti ad una certa velocità ad esempio 200 rpm. In queste condizioni, studi svolti in letteratura [5] hanno dimostrato come più alto è l'indice più friabili sono i granuli; e questo risulta basso per granuli prodotti da una girante ad alta velocità.

Infine, modificando le condizioni di miscelazione, si può ottenere una vasta gamma di durezza dei granuli (indice di friabilità da 5-60%).

## 1.4 Caratteristiche di eccipienti e leganti

In un granulato sono presenti uno o più principi attivi ed un certo numero di eccipienti. Gli eccipienti (dalla parola latina *excipere* = "amalgamare") sono ingredienti farmacologicamente inerti aventi lo scopo di ottenere forme farmaceutiche con le caratteristiche tecnologiche e biofarmaceutiche desiderate. Sono stati spesso definiti come ingredienti inerti, ma si preferisce definirli come "altri ingredienti" (diversi dal principio attivo). Ciascuno di essi esplica una funzione ben definita (o più funzioni) nella formulazione. Quindi se pure inerti

farmacologicamente, non sono inerti dal punto di vista tecnologico, infatti devono rispondere a determinati requisiti di funzionalità in base allo scopo per cui sono utilizzati.

L'eccipiente più comunemente usato è il **lattosio**, ha la caratteristica di essere solubile in acqua, ha una discreta compatibilità con altri eccipienti e/o leganti e un gusto gradevole. Esiste sia in forma amorfa che cristallina. La forma cristallina è ottenuta per precipitazione ed è possibile ottenere, in base a diverse condizioni operative, alfa-lattosio monoidrato o beta-lattosio anidro. Inoltre è possibile ottenerlo in varie frazioni granulometriche, a seconda del metodo di precipitazione o per macinazione. La forma amorfa può essere ottenuta per *spray-drying* di una soluzione di lattosio; ha la caratteristica di essere più facilmente dissolvibile in acqua, è più compattabile, ma è anche più igroscopica e fisicamente instabile per cui tende a trasformarsi nella forma cristallina spontaneamente in determinate condizioni di temperatura e umidità.

Altri eccipienti molto usati sono la **Cellulosa** e i suoi derivati. Essi hanno la caratteristica di essere biocompatibili, chimicamente inerti e di avere buona compattabilità, buone proprietà di disgregazione, buona compatibilità con molti farmaci. La cellulosa è spesso usata nella sua forma microcristallina (in parte cristallina, in parte amorfa), in cui il grado di cristallinità dipende dalla provenienza e dal metodo di preparazione. Dal grado di cristallinità dipendono le caratteristiche di compattabilità e igroscopicità. Si ottiene per idrolisi della cellulosa seguita da *spray-drying* il che porta alla formazione di aggregati di fibre più piccole di cellulosa. Ne esistono numerosi tipi a seconda dello stato di aggregazione e quindi della granulometria.

I **leganti** (soluzioni di) hanno lo scopo di trasformare la polvere in granulato nella granulazione ad umido. In genere si tratta di sostanze polimeriche che sono aggiunte alla miscela di polveri sotto forma di soluzione (1-20% o più). La scelta del solvente è fatta nell'ambito di acqua e solventi non acquosi quali etanolo, isopropanolo e miscele. Il solvente non deve essere tossico, non deve dare degradazione del principio attivo e deve essere facilmente rimuovibile. Esempi: PVP (polivinilpirrolidone), Gelatina, derivati cellulosa (come la cellulosa microcristallina o CMC), gomma adragante, gomma arabica, sciroppo saccarosio, salda d'amido, polietilenglicoli. Questi leganti possono essere versati sotto agitazione o spruzzati su di un letto di polvere fluidizzato. Altri tipi sono quelli a secco che si usano nella granulazione a secco e sono aggiunti in polvere alla formulazione, ad esempio: cellulosa, metilcellulosa, PVP, PEG. Alla fine la concentrazione del legante risulta abbastanza bassa (2-10%) e questo perché lo scopo è di dare sufficiente resistenza meccanica alla compressa senza compromettere la successiva fase biofarmaceutica.

Altri eccipienti sono:

- Stabilizzanti: ad esempio sostanze tampone ( $MgO$ ,  $Al(OH)_3$ ), antiossidanti ( BHA, BHT, acido ascorbico), agenti chelanti (acido citrico, EDTA).
- Conservanti: parabeni, acido benzoico.
- Coloranti: a scopo identificativo o per migliorare l'accettabilità.

- Coloranti organici : sono solubili (eritrosina, eosina).
- Pigmenti inorganici: biossido di titanio, ossidi di ferro (nei colori: nero, giallo, rosso).
- Coloranti naturali (flavine, antocianine, caroteni).

Di solito si aggiungono nel rivestimento, ma possono anche essere incorporati nella formulazione.

- Dolcificanti/Edulcoranti: ad es. mannitolo, xilitolo, glucosio, saccarosio, saccarina, aspartame.
- Aromatizzanti.
- Assorbenti o "*fixing agents*" (sono sostanze utilizzate per veicolare olii o sostanze semisolide, oppure per adsorbire l'umidità): cellulosa microcristallina, Silice colloidale ( $\ll 0.5$  micron).
- Tensioattivi: per aumentare la velocità di dissoluzione di principi attivi poco solubili in acqua: Sodio laurilsolfato.

La scelta del tipo di legante, per un particolare sistema, è spesso empirica e dipende dall'esperienza del formulatore, oltre che da analisi sulla compatibilità dell'eccipiente. La selezione della quantità di legante necessaria in un particolare sistema può essere determinata da studi di ottimizzazione, con parametri come la friabilità del granulo, delle compresse, la durezza, il tempo di disgregazione e di dissoluzione.

Nell'industria farmaceutica, la funzione dei leganti in una formulazione di compresse è quella di conferire forza con lo scopo di ridurre la friabilità dei granuli (e delle compresse). L'efficienza di un legante è influenzata da diversi fattori: alcuni possono essere correlati al farmaco ed agli eccipienti presenti nella formulazione, mentre altri possono riguardare il legante ed il solvente utilizzato. Inoltre, esistono altre condizioni che possono influenzare l'efficienza della granulazione come le condizioni di stoccaggio ed i parametri di processo [6].

#### 1.4.1 Il Polivinilpirrolidone (Povidone)

Polivinilpirrolidone (PVP) è uno dei leganti più comuni ed è stato utilizzato anche in questo lavoro di tesi. È facilmente solubile in acqua ma è anche solubile in alcool e in molti altri solventi organici. In commercio è possibile trovarlo in molte forme tra cui: PVP K30, K60, K90 in base ai diversi pesi molecolari. Il PVP è generalmente utilizzato sotto forma di una soluzione, tuttavia, può essere aggiunto alle miscele nella forma secca e poi granulato insieme agli altri eccipienti. Spesso è utilizzato come legante nella produzione di compresse effervescenti e masticabili perché le compresse così realizzate generalmente hanno la capacità d'indurirsi col tempo. Nelle granulazioni si utilizzano concentrazioni tra lo 0,5% e il 5% (ma

spesso dipende dalla forma utilizzata, se K30, K60 o K90). Si preferisce usare gradi di viscosità medio/bassa in quanto per viscosità alte si riscontrano problemi di scioglimento [6].

## 1.5 Sviluppi economici

La Granulazione trova applicazione in una vasta gamma di settori, ma è stato stimato che la sola industria chimica ha il 60% dei prodotti fabbricati in particolato e un ulteriore 20% usa ingredienti in polvere. Il valore annuale di questi prodotti è stimato a 1 trilione di dollari solo negli Stati Uniti. Quindi la granulazione occupa un posto rilevante in queste industrie.

La granulazione è stata oggetto di ricerche da più di 50 anni. Alcuni dei primi lavori sono stati eseguiti da Newitt e Conway-Jones e Capes e Danckwerts utilizzando sabbia in granulatori a tamburo. Da allora, sono stati pubblicati molti studi sia sui materiali, che vanno dai minerali ai prodotti farmaceutici, sia sulle attrezzature utilizzate, che vanno da reattori a letto fluidizzato di miscelatori *high shear*.

Tuttavia, nonostante la sua diffusione, la sua importanza economica e quasi 50 anni di ricerca, la granulazione è rimasta ancora più un'arte che una scienza. Non esiste ancora del tutto una metodologia formale per la progettazione. Inoltre i test di laboratorio su larga scala pilota rimangono ancora molto costosi. Questo è un problema che riguarda in modo particolare settori caratterizzati da continui cambiamenti delle formulazioni, come nel settore alimentare, farmaceutico, chimico e agricolo.

Negli ultimi anni, ci sono stati significativi progressi nello studio della granulazione; si sono compresi gli effetti dovuti a diverse variabili sul comportamento della granulazione in modo tale da essere in grado di fare previsioni quantitative basate sulla conoscenza scientifica dei fenomeni che muovono la granulazione. In particolare, dopo i lavori di Ennis et al. (citati da Iveson et al. [7]) si è scoperto come la viscosità del legante sia un importante parametro nel controllare il comportamento della granulazione. Inoltre ulteriori studi hanno rafforzato la consapevolezza sull'importanza della *bagnatura* delle polveri, sulla distribuzione del legante nella fase di *nucleazione* e sul conseguente comportamento dei granuli nella *crescita*. Quindi sono essenzialmente tre i processi importanti nel determinare il comportamento della granulazione ad umido: *bagnatura e nucleazione, consolidamento e crescita, rottura e abrasione*. Una volta analizzati questi processi sarà possibile prevedere, teoricamente, l'effetto della formulazione, il tipo di apparecchiatura e le condizioni operative da utilizzare per valutare il comportamento della granulazione.

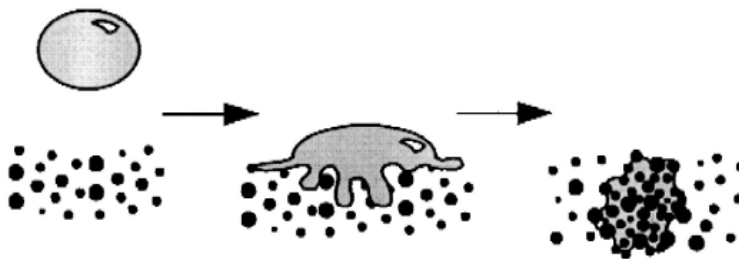
# Capitolo 2

## Teoria della Granulazione ad umido

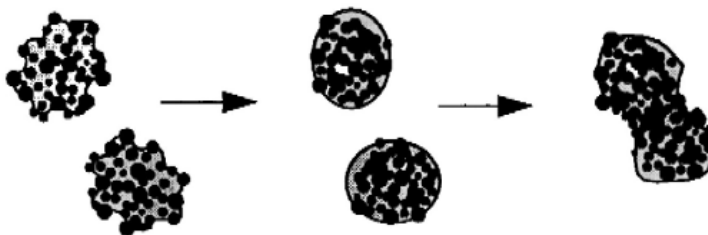
### 2.1 Meccanismi di Granulazione

Tradizionalmente il comportamento della granulazione è sempre stato descritto come una serie di meccanismi diversi. Questi meccanismi possono essere tutti considerati casi di coalescenza e/o rottura. Quindi è possibile suddividere la granulazione in sole tre serie di processi come mostrato in Figura 2.1:

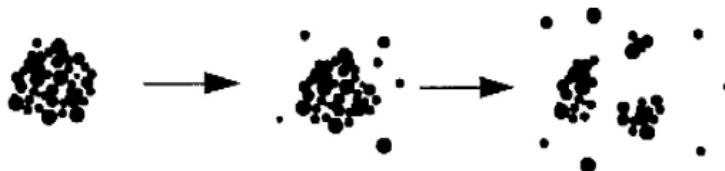
#### *Bagnatura e Nucleazione*



#### *Consolidamento e Crescita*



#### *Attrito e Rottura*



*Figura 2.1* Schema dei meccanismi di granulazione secondo un approccio moderno.

## 2.2 Bagnatura e Nucleazione

La bagnatura è il processo in cui si mette in contatto il liquido legante con la polvere secca, il liquido viene distribuito in maniera uniforme attraverso un sistema di miscelamento. Durante questa fase è molto importante specificare la *zona di nucleazione* (conosciuta anche come *zona di bagnatura*). La zona di bagnatura è definita come la zona dove il liquido legante e il letto di polvere vengono messi in contatto e iniziano a formarsi i nuclei. La distribuzione della dimensione di questi nuclei iniziali dipende molto dai processi che avvengono nella zona di nucleazione, anche se bisogna tenere conto che altre modifiche possono avvenire a causa dei processi meccanici di miscelazione. In questa zona sono due i processi importanti: la *formazione di nuclei*, che è funzione della cinetica e della termodinamica di bagnatura e la *dispersione del legante* (intesa anche come la miscelazione della polvere e del legante) che è funzione delle variabili di processo.

Nel corso degli anni, molti studi sulla termodinamica di bagnatura hanno messo in luce essenzialmente due aspetti: l'angolo di contatto tra il solido e il legante, e il coefficiente di diffusione della fase liquida sulla fase solida e viceversa.

L'angolo di contatto ( $\theta$ ) rappresenta la bagnabilità della miscela di polveri, un basso angolo di contatto ( $\theta < 90^\circ$ ) descrive una situazione in cui il solido è parzialmente bagnato dal liquido, mentre un elevato angolo di contatto ( $\theta > 90^\circ$ ) descrive una situazione in cui il solido è poco bagnato.

Il coefficiente di diffusione è una misura della tendenza del liquido e del solido a diffondere l'uno sull'altro e riguarda la differenza del lavoro di adesione e coesione. Esistono tre diverse possibilità di diffusione tra un solido e un liquido: il liquido può diffondere sul solido e creare un film superficiale; il solido può diffondere o aderire al liquido ma senza formare film superficiali; infine, sia il liquido che il solido possono avere elevati lavori di coesione e l'area interfacciale solido-liquida sarà minimizzata. [7]

La diffusione avverrà spontaneamente quando il coefficiente di diffusione sarà positivo.

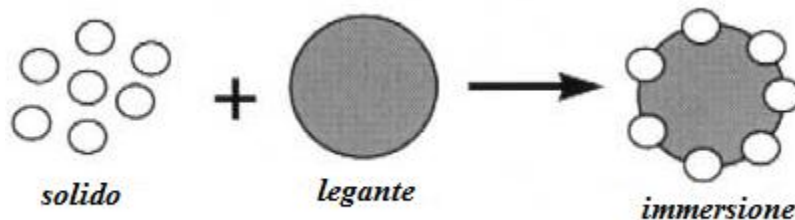
Studi svolti da R.C. Rowe (*Binder-substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity*) hanno ipotizzato che esistono due modi di formazione dei nuclei che dipendono dai coefficienti di diffusione. Quando il coefficiente liquido-solido è positivo il legante si diffonderà e formerà un film sulla superficie della polvere e ponti liquidi tra le particelle in contatto, creando un granulo denso non friabile; mentre, quando il coefficiente solido-liquido è positivo i legami saranno formati solo se il liquido e la polvere iniziano a toccarsi perché il liquido non diffonderà e non formerà un film superficiale. Granuli di questo tipo saranno porosi e friabili. [6,7]

Per quanto riguarda la cinetica di formazione dei nuclei, bisogna considerare che il liquido può non avere il tempo sufficiente per raggiungere il suo stato di equilibrio a causa di interferenze che possono verificarsi nel granulatore durante il processo di miscelazione.

La distribuzione delle dimensioni dei nuclei dipende sia dalla cinetica che dalla termodinamica di bagnatura. Con il susseguirsi del processo di bagnatura il fluido penetra nei pori della polvere, forma il nucleo e quando esso cresce, migra verso l'esterno.

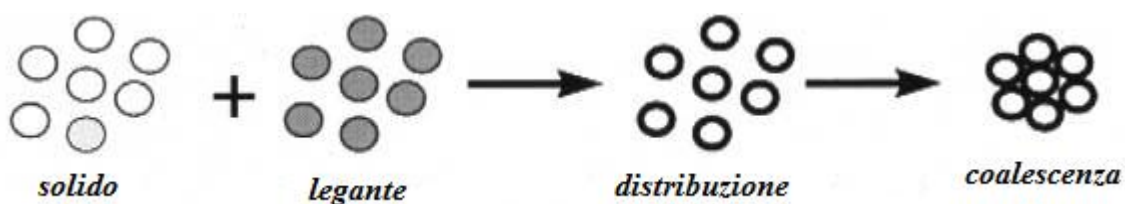
Le dimensioni relative delle gocce sulle particelle di polvere primaria influenzano il meccanismo di nucleazione. A tal proposito, studi svolti da Schæfer e Mathiesen propongono due diversi meccanismi di nucleazione:

1. Se la goccia è più grande rispetto alle particelle, la nucleazione avverrà per *immersione* delle particelle più piccole nella goccia più grande (Figura 2.2) e si produrranno nuclei con pori saturi.



**Figura 2.2** Meccanismo di nucleazione: immersione.

2. Se le gocce sono relativamente più piccole, la nucleazione avverrà per *distribuzione* delle gocce sulla superficie delle particelle, le quali inizieranno poi a coalescere (Figura 2.3) e si produrranno nuclei con aria intrappolata al loro interno.



**Figura 2.3** Meccanismo di nucleazione: distribuzione.

La cinetica di formazione dei nuclei dipenderà da parametri simili a prescindere dal rapporto di dimensione goccia/particella. Nel caso dell'immersione, una volta che il legante liquido entra in contatto con la polvere, penetra nei pori capillari per formare degli agglomerati iniziali molto saturi. Non esistono modelli che descrivano l'imbibizione delle gocce nella polvere, ma esiste un approccio che descrive la penetrazione di una singola goccia nella superficie porosa. Questa teoria applica l'equazione di *Washburn* dove il flusso è guidato dalla

pressione capillare e trova resistenza nella dissipazione viscosa. Il tempo teorico di penetrazione,  $\tau$ , per una *constant drawing area* (CDA) è dato da:

$$\tau_{CDA} = \frac{2V_0^2}{\pi^2 \varepsilon^2 r_d^4 R_{poro}} \frac{\mu}{\gamma_{LV} \cos \theta} \quad (2.1)$$

Dove  $V_0$  è il volume totale della goccia,  $r_d$  è il raggio dell'impronta della goccia sulla superficie di polvere,  $\varepsilon$  è la porosità,  $\gamma_{LV}$  è la tensione superficiale liquida,  $\mu$  la viscosità liquida,  $\theta$  è l'angolo di contatto solido-liquido e  $R_{poro}$  è il raggio effettivo del poro (sulla base di pori cilindrici).

Quindi il tempo di penetrazione dipende sia dalla termodinamica che dalla cinetica di bagnatura.

Un altro punto importante su cui focalizzarsi è la dispersione del legante. Infatti una buona dispersione del legante conferisce una bagnatura uniforme e una nucleazione controllata. Studi fatti a tal riguardo da Mort e Tardos (*Scale-up of agglomeration processes using transformations*) hanno ipotizzato che il grado di dispersione del legante si riflette sulla distribuzione delle dimensioni del prodotto. Se tutte le particelle contengono una stessa quantità di legante, le loro proprietà fisiche dovrebbero essere le stesse e dovrebbero produrre una ristretta distribuzione delle dimensioni; mentre se il legante è distribuito in maniera ineguale, alcuni nuclei saranno più saturi rispetto ad altri e la loro crescita sarà preferenziale.

Gli studi sono stati effettuati con granulatori a mescolamento con diverse tecniche di aggiunta del legante e si è visto come si riesce ad ottenere la migliore distribuzione del legante per nebulizzazione ad elevate velocità. Ma indistintamente dalla tecnica utilizzata, una distribuzione iniziale delle dimensioni di tipo bimodale è inevitabile così come risulta impossibile istantaneamente avere una distribuzione uniforme del liquido. Nei suoi studi Knight et al. (*An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration*) hanno dimostrato come in un miscelatore *high shear* la distribuzione bimodale dei granuli può persistere anche per un certo tempo e che i granuli di maggiore dimensione sono quelli più saturi (Figura 2.4).

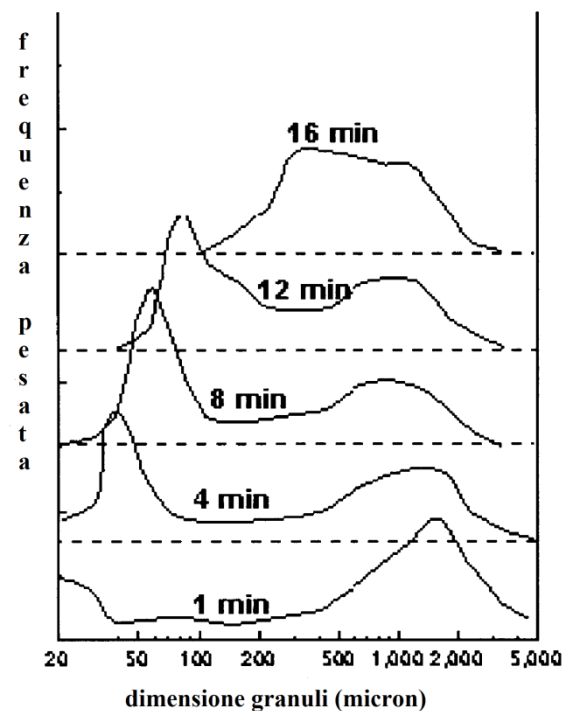


Figura 2.4 Distribuzione bimodale dei granuli.



### 2.2.1 Quantificazione della distribuzione di liquido

Consideriamo il processo di nucleazione nella zona di spruzzo di un granulatore (Figura 2.5). Le gocce si formano dall'ugello dello spruzzatore, dal quale cadono e s'impattano sul letto di polvere. Quindi penetrano al suo interno formando dei granuli. Se la goccia è lenta a penetrare o il flusso delle gocce sulla superficie è elevato, le gocce si sovrappongono e coalescono portando a nuclei con un'ampia distribuzione granulometrica.

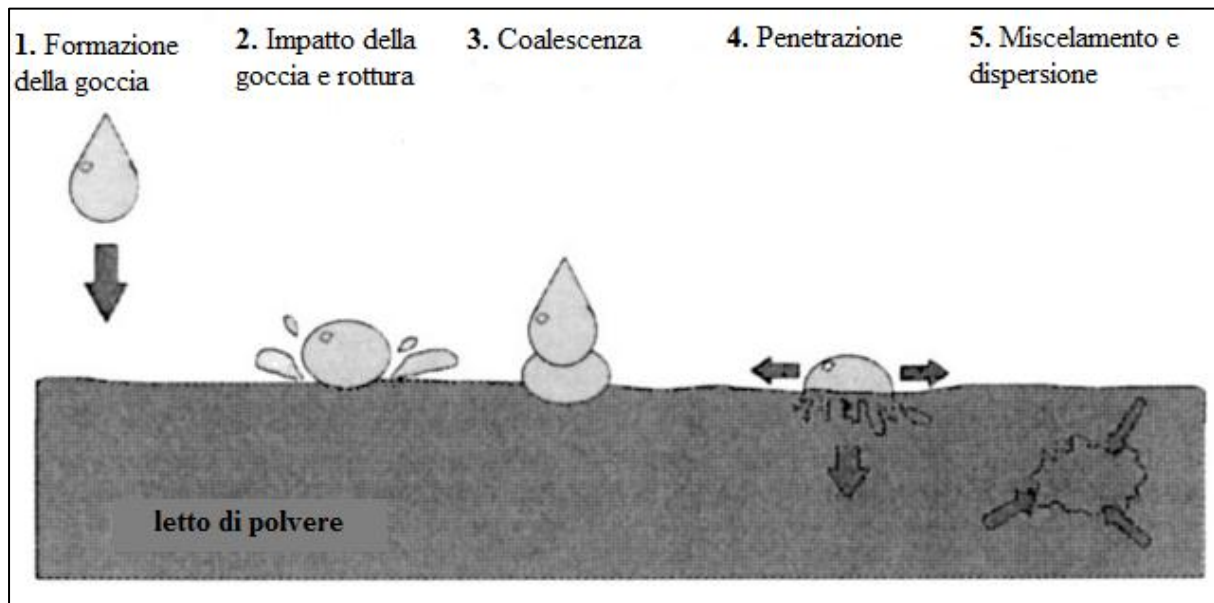


Figura 2.5 I cinque steps della Granulazione.

Condizioni ideali di nucleazione avvengono quando per ogni goccia si produce un granulo (nucleazione di goccia controllata). Per poter prevedere le condizioni di una buona nucleazione bisogna studiare: la cinetica di penetrazione della goccia, influenzata dalle proprietà di formulazione o il flusso delle gocce sulla superficie del letto, influenzato dai parametri di processo. Litster et al. nei loro studi [8] si sono soffermati su quest'ultimo punto. Essi hanno considerato un ugello che spruzza una portata volumetrica  $\dot{V}$  e una dimensione media della goccia  $d_d$ . Il numero di gocce prodotte dall'ugello per unità di tempo sarà:

$$\dot{n}_d = \frac{\dot{V}}{1/6 \pi d_d^3} \quad (2.2)$$

Ogni goccia atterrata sulla superficie di polvere copre una certa area proiettata. Si assume che l'area coperta da ogni goccia sia uguale alla sezione trasversale della goccia sferica. Quindi l'area coperta da ogni goccia è data da:

$$a_d = \frac{\pi d_d^2}{4} \quad (2.3)$$

L'area totale proiettata dall'ugello per unità di tempo è data da:

$$\dot{a}_{at} = a_d \dot{n}_d = \frac{3\dot{V}}{2d_d} \quad (2.4)$$

Quest'area delle goccioline è distribuita sopra una certa area di spruzzo  $A$  sulla superficie del letto di polvere.

A questo punto Litster et al. hanno quantificato le condizioni di spruzzo come funzioni delle maggiori variabili operative ed hanno definito il flusso di spruzzo (*spray flux*) come:

$$\Psi_a = \frac{3\dot{V}}{2\dot{A}d_d} \quad (2.5)$$

In cui la superficie di polvere sta attraversando la zona di spruzzo con un flusso  $\dot{A}$ .

Un elevato valore di flusso di spruzzo significa che la soluzione legante viene aggiunta troppo velocemente rispetto alla velocità di flusso della polvere. Le goccioline tenderanno a sovrapporsi sulla superficie di polvere, provocando coalescenza e una distribuzione delle dimensioni dei nuclei più ampia; mentre un valore basso di flusso di spruzzo indica che il rapporto tra flusso di polvere e portata di soluzione è sufficientemente alto che ogni goccia atterra separatamente e i nuclei vengono trascinati fuori dalla zona di spruzzo prima di essere ribagnati da altre gocce. Bassi valori di  $\Psi_a$  si hanno in presenza di un legante ben disperso dove per ogni goccia si forma un granulo. Per avere nucleazione controllata con la più stretta distribuzione dimensionale possibile è consigliato un  $\Psi_a < 0,1$ . [7]

### 2.2.2 Regimi di Nucleazione

Lister et al. [7] definirono tre i regimi di nucleazione: goccia controllante (*drop controlled*), dispersione meccanica controllante (*mechanical dispersion controlled*) e regime intermedio (*intermediate regime*).

Nel regime di goccia controllante, la proprietà che influisce è la dimensione della gocciolina. Le goccioline di legante penetrano nei pori del letto di polvere quasi subito e la distribuzione dei nuclei riflette la distribuzione delle dimensioni delle gocce. In questa regione una goccia tende a formare un granulo se vengono rispettate queste due condizioni:

1. Il flusso di polvere attraverso la zona di spruzzo deve essere veloce a tal punto che le gocce che colpiscono la superficie non si sovrappongono (bassi  $\Psi_a$ ).
2. La goccia deve penetrare completamente nel letto di polvere, prima che quest'ultimo entri in contatto con un'altra goccia (tempo di penetrazione veloce).

Nel regime di dispersione meccanica dominano le caratteristiche di mescolamento delle polveri relative alla pressione capillare e alla viscosità del legante. I leganti viscosi o poco bagnanti hanno difficoltà a fluire attraverso i pori del letto di polvere e, quindi, a formare

nuclei. Può verificarsi coalescenza delle gocce sulla superficie della polvere. In questo regime, nucleazione e dispersione del legante avvengono per mescolamento meccanico e agitazione e il metodo di aggiunta della soluzione legante (come la dimensione delle gocce, l'altezza dell'ugello di spruzzo, ecc.) ha un effetto minimo sulle proprietà dei nuclei.

Nel regime intermedio diventano importanti sia i tempi di penetrazione delle gocce che la dispersione del legante dovuto alle forze di *shear*. Si tratta di un regime difficile da controllare in quanto si possono formare “grumi” di legante mal distribuito se la velocità di aggiunta del legante supera la velocità di dispersione del legante.

Sulla base dello studio svolto da Litster et al., Hapgood et al. [9] proposero una versione della mappa dei regimi di nucleazione (Figura 2.6).

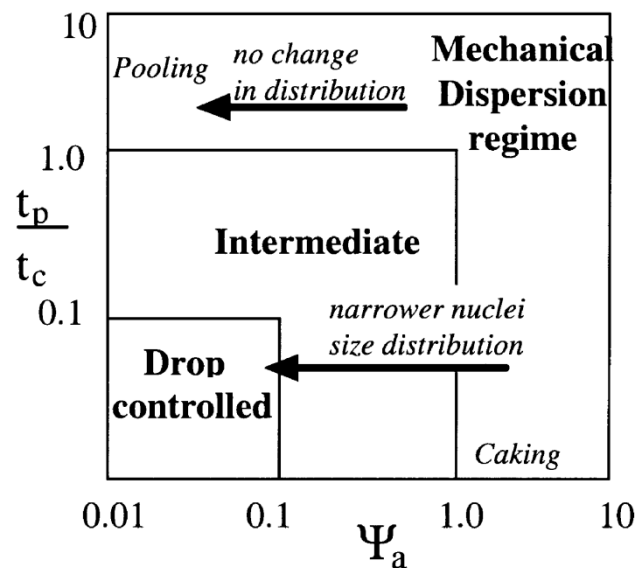


Figura 2.6 Mappa dei regimi di Nucleazione proposto da Hapgood et al.

La zona della mappa intorno al “*drop controlled regime*” rappresenta la situazione in cui una goccia forma un granulo, purché la goccia penetri abbastanza velocemente e le gocce siano ben separate le une dalle altre.

L'asse orizzontale rappresenta il flusso di spruzzo adimensionale,  $\Psi_a$ , che tiene conto del comportamento delle gocce; mentre l'asse verticale rappresenta il tempo di penetrazione della goccia,  $\tau_p$ , che indica il comportamento della singola goccia e delle proprietà del materiale:

$$\tau_p = \frac{t_p}{t_c} \quad (2.6)$$

dove  $t_p$  è il tempo di penetrazione delle gocce spruzzate e  $t_c$  è il tempo di circolazione, che rappresenta l'intervallo di tempo tra una porzione di polvere di partenza ed il reintegro sulla zona di spruzzo.

La mappa dei regimi di nucleazione, quando valida, permette di prevedere gli effetti dei cambiamenti delle proprietà di formulazione e delle condizioni operative.

## 2.3 Crescita dei granuli

La crescita del granulo avviene in seguito a fenomeni di collisione e adesione all'interno del granulatore. Nel caso di due grossi granuli questo processo è comunemente chiamato *coalescenza*, considerando che l'adesione di particelle fini sulla superficie di grandi granuli preesistenti è spesso chiamata *stratificazione*. Questi processi possono iniziare appena il liquido viene aggiunto alla massa di polvere agitata (in simultanea con i processi di bagnatura e nucleazione) e possono continuare finché l'aggiunta del liquido è completata. Durante l'agitazione, i granuli si consolidano gradualmente il che aumenta il grado di saturazione nei pori e ne modifica le loro proprietà meccaniche. Quindi il consolidamento ha spesso un notevole effetto sul comportamento di crescita dei granuli. Pertanto devono essere prese in considerazione sia le proprietà meccaniche che il comportamento di consolidamento dei granuli.

### 2.3.1 Proprietà meccaniche dei granuli

I granuli possono esistere in un numero diverso di stati di saturazione liquida [7], come mostrato in Figura 2.7:

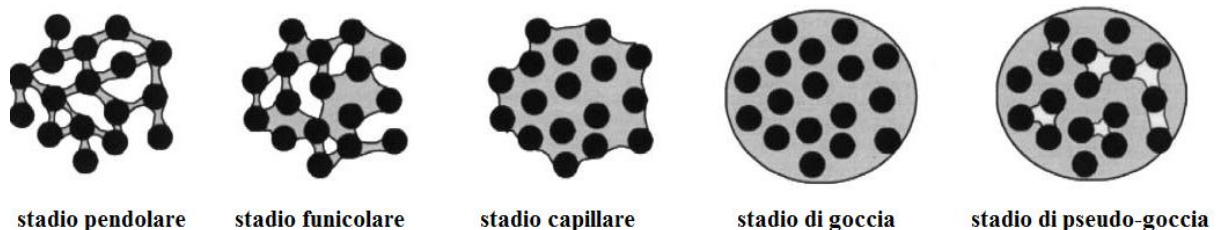


Figura 2.7 Differenti stadi di saturazione di granuli bagnati.

Nello stadio pendolare le particelle sono tenute insieme da ponti liquidi che sfruttano la forza di tensione superficiale. Lo stadio capillare si verifica quando un granulo è saturo, tutti i vuoti sono riempiti con liquido e l'azione capillare riporta il liquido superficiale nei pori. Lo stadio funicolare è una transizione tra lo stadio pendolare e lo stadio capillare, in cui i vuoti non sono totalmente saturi di liquido. Lo stato di goccia si ha quando le particelle sono tenute all'interno o sulla superficie della goccia di liquido. Si può avere anche una situazione di pseudo-goccia in cui restano intrappolati all'interno della goccia dei vuoti non riempiti di liquido, di solito si verifica in sistemi poco bagnati.

Durante la granulazione, è possibile passare dallo stadio pendolare allo stadio di goccia sia a causa dell'aggiunta continua di legante e/o a causa del consolidamento che riduce la porosità del granulo.

### 2.3.2 Consolidamento dei granuli

Quando i granuli collidono tra loro e con la superficie dell'apparecchiatura, iniziano a poco a poco a consolidarsi. Questo fenomeno riduce la loro dimensione e la loro porosità, fa uscire fuori aria e può anche far uscire il legante liquido sulla loro superficie.

La porosità controlla la resistenza del granulo. Granuli con alta porosità sono, infatti, deboli e friabili e possono provocare problemi durante la lavorazione, in quanto si romperebbero generando polveri. In altri casi la porosità è ricercata in quanto facilita una veloce dispersione e dissoluzione. Quindi la porosità è una proprietà importante per controllare e ottimizzare il prodotto. Inoltre è anche importante per controllare i meccanismi di crescita dei granuli.

Il consolidamento aumenta, anche, la saturazione dei pori, che a sua volta aumenta la plasticità del granulo e la disponibilità di liquido sulla superficie del granulo.

### 2.3.3 Regimi di crescita dei granuli

Iveson e Litster [10] nei loro studi hanno proposto due grandi categorie riguardo il comportamento di crescita dei granuli:

1. Sistemi di crescita costante (*steady growth*) dove le dimensioni dei granuli aumentano linearmente nel tempo. Si verificano in sistemi con granuli deboli e deformabili.
2. Sistemi di crescita ad induzione (*induction growth*) in cui vi è un periodo di ritardo durante il quale si verifica una crescita minima. Si verificano in sistemi con granuli relativamente forti.

Inoltre affermano che il tipo di comportamento di crescita del granulo che un sistema mostra è funzione di soli due parametri: la saturazione massima liquida del poro e la quantità di deformazione del granulo durante l'impatto.

La saturazione massima liquida del poro,  $s_{max}$ , viene usata come misura del liquido contenuto:

$$s_{max} = \frac{w\rho_s(1 - \varepsilon_{min})}{\rho_l\varepsilon_{min}} \quad (2.7)$$

dove  $w$  è il rapporto di massa liquido/solido,  $\rho_s$  è la densità delle particelle solide,  $\rho_l$  è la densità del liquido e  $\varepsilon_{min}$  è la porosità minima che la formulazione raggiunge per un particolare insieme di condizioni operative.

La quantità tipica di deformazione durante l'impatto è caratterizzata dal numero di deformazione di Stokes:

$$St_{def} = \frac{\rho_g U_c^2}{2Y_g} \quad (2.8)$$

dove  $U_c$  è la velocità di collisione nel granulatore,  $\rho_g$  è la densità del granulo e  $Y_g$  è lo *yield stress* dinamico. Sia  $Y_g$  che  $\rho_g$  sono funzione delle proprietà di formulazione e della porosità del granulo e devono essere misurate alla caratteristica porosità raggiunta dai granuli nel granulatore,  $\epsilon_{min}$ . Il numero di deformazione di Stokes è una misura del rapporto dell'energia cinetica d'impatto e dell'energia elastica assorbita per unità di deformazione. Tiene conto sia dell'intensità del processo di agitazione che delle proprietà meccaniche del granulo.

Nella Figura 2.8 è rappresentata la mappa del regime di crescita del granulo come funzione di  $s_{max}$  e  $St_{def}$ :

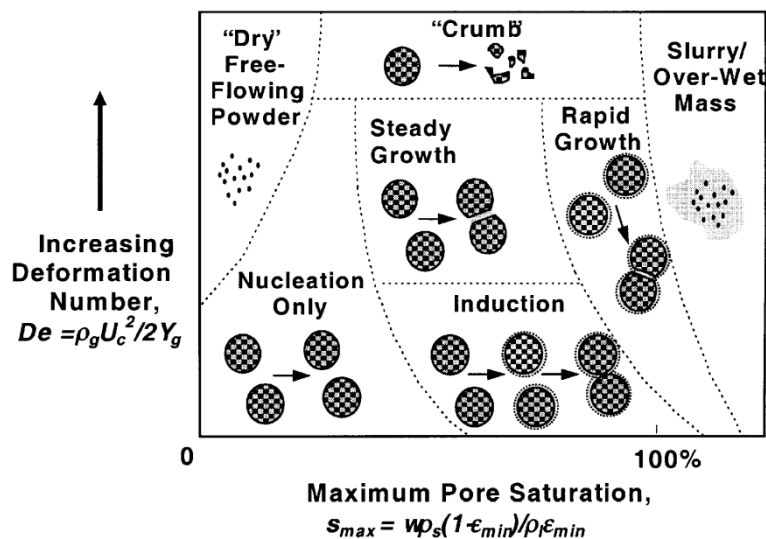


Figura 2.8 Mappa del regime di crescita del granulo.

La crescita di sola nucleazione (*nucleation only*) si verifica quando si forma un nucleo di granulo ma non c'è sufficiente legante per far sì che ci sia una crescita successiva. Il comportamento "crumb" avviene quando la formulazione è troppo debole per formare granuli stabili ma che invece forma delle "briciole" di materiale. Sovra-bagnatura (*overwetting*) si verifica quando viene aggiunto troppo legante e il sistema forma granuli troppo saturi o addirittura impasti.

Questa mappa viene utilizzata anche per spiegare una serie di effetti provocati da alcuni parametri quali: il contenuto di legante, la dimensione delle particelle, la viscosità e la tensione superficiale del legante. Tuttavia questo è possibile spiegarlo in maniera qualitativa, infatti per riuscire ad individuare in modo quantitativo i limiti di questo regime, bisogna effettuare una serie di esperimenti con una gamma di materiali in diverse condizioni di granulazione. Si tratta, quindi, di un modello descrittivo e non predittivo.

## 2.4 Rottura e Attrito

Nel processo di rottura bisogna considerare due diversi fenomeni:

1. Rottura di granuli bagnati nel granulatore
2. Attrito o frattura di granuli secchi nel granulatore (o in successive manipolazioni).

La rottura dei granuli bagnati influenza e può controllare la distribuzione finale delle dimensioni dei granuli, in particolare nei granulatori *high shear*. In alcuni casi, la rottura si può rivelare utile per limitare le dimensioni dei granuli o per distribuire meglio un legante viscoso. Nell'altro caso, l'attrito di granuli secchi può portare alla formazione di polveri sottili, con conseguenze generalmente disastrose.

### 2.4.1 Rottura di granuli bagnati

In merito a questo fenomeno, sono stati eseguiti pochi studi dai ricercatori. Tuttavia si è giunti alla conclusione che la rottura dei granuli bagnati è provocata maggiormente dai miscelatori ad alta intensità di mescolamento e nei granulatori ibridi.

Molti studi hanno dimostrato come l'aumento dell'intensità di agitazione porti alla formazione di granuli di dimensioni ridotte.

Ramaker et al. [7] hanno usato granuli con tracce di colorante o coloranti liquidi per identificare la rottura dei granuli bagnati. Nell'esperimento il liquido colorato è stato aggiunto all'inizio del processo di granulazione e si è

osservato la dispersione del colorante attraverso un processo di "nucleazione distruttiva" in cui i nuclei liberamente si sono suddivisi in frammenti mediante attrito o frammentazione (Figura 2.9). I nuclei iniziali deboli erano piuttosto grandi (circa 5 mm di diametro). Possiamo vedere questo processo semplicemente come un sottoinsieme di processi di rottura nel granulatore. Infatti, tutta la distribuzione del legante nel regime di "dispersione meccanico" (Figura 2.6) è essenzialmente un processo di rottura.

In conclusione, la rottura dei granuli ad umido è potenzialmente un importante processo riguardante la distribuzione del legante e la dimensione dei granuli nei processi ad alta intensità di mescolamento.

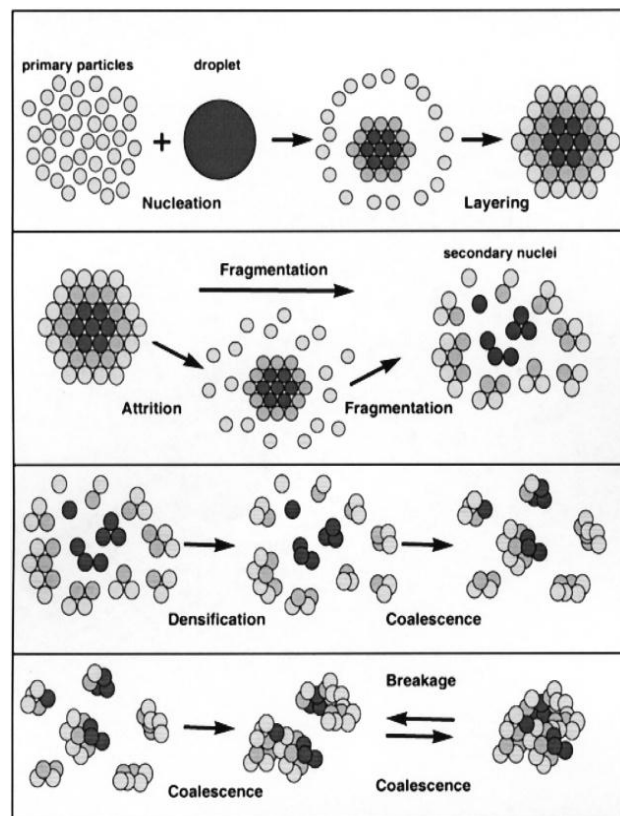
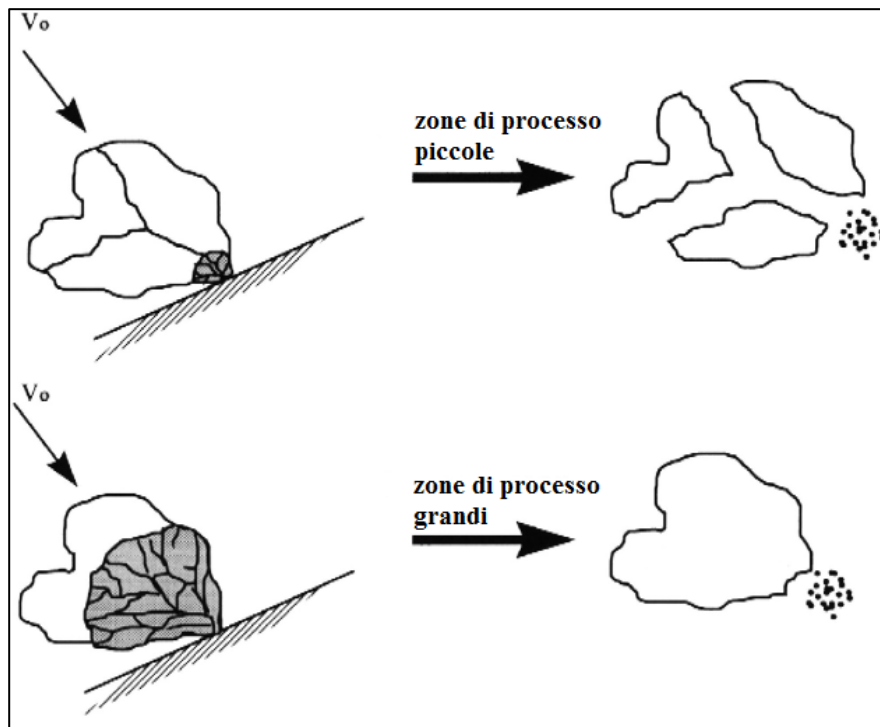


Figura 2.9 Meccanismo di nucleazione

### 2.4.2 Meccanismi di rottura dei granuli secchi

Nel determinare il meccanismo di rottura del granulo secco, riveste un ruolo importante la zona di processo. Nella schema di Figura 2.10 vengono messe a paragone zone di processo piccole con zone di processo grandi:



**Figura 2.10** Schema di rottura dei granuli secchi: frattura (in alto) e erosione/attrito (in basso).

Nel caso di zone a processo piccole si avranno meccanismi di frammentazione o frattura. Tutto questo sarà possibile quando gli agglomerati avranno una dimensione significativamente superiore rispetto alla zona di processo, quindi gli agglomerati si romperanno, a causa di meccanismi dovuti a rottura per fragilità, in piccoli frammenti. Per molti materiali agglomerati, la zona di processo è dell'ordine della dimensione del granulo, in questo caso si parlerà di abrasione, erosione o attrito causata da micro-fessure (*microcracking*) che portano alla formazione di polveri fini piuttosto che pochi frammenti.



# Capitolo 3

## PARTE SPERIMENTALE: MATERIALI E METODI

Nel capitolo che segue viene esposto il lavoro di ricerca svolto su un granulatore *low shear* facendo riferimento ai materiali, alla strumentazione ed ai metodi utilizzati. In particolare modo viene analizzata la preparazione dei granuli nelle tre diverse modalità di aggiunta del legante. Infatti, oltre ai due metodi convenzionali della granulazione ad umido: versamento (*pouring*) e spruzzo (*spray*), si è indagato sulla tecnica innovativa dell'uso del ghiaccio come legante in sostituzione dell'acqua.

### 3.1 Materiali

Le materie prime utilizzate per la preparazione dei granulati sono:

- Cellulosa microcristallina T1 (A.C.E.F. S.p.A., Fiorenzuola D'Arda, Piacenza, Italia)
- Lattosio monoidrato GranuLac 200 mesh (Meggle, Wasserburg, Germania)
- Polivinilpirrolidone Ph. Eur., Kollidon 30 (A.C.E.F. S.p.A., Fiorenzuola D'Arda, Piacenza, Italia)

### 3.2 Strumentazione

#### 3.2.1 Granulatore *low shear*

Per la preparazione dei granulati in esame l'apparecchiatura usata è un comune miscelatore presente in commercio. Si tratta del Kenwood major premier KMM 760 (Figura 3.1) uno dei più completi e versatili nel suo genere. Lo strumento è provvisto di una frusta K (utilizzata per tutti gli esperimenti svolti in questo lavoro) dotata di movimento planetario, che consente alla pala di ruotare intorno al proprio asse e contemporaneamente tutt'intorno alle pareti ottenendo una miscelazione più uniforme. Inoltre possiede una ciotola di capacità 6,7l e sfrutta una potenza di 1200 W. La regolazione della velocità è di tipo elettronico, ma è risultato necessario, come vedremo in seguito, tarare lo strumento prima di eseguire le varie prove.



*Figura 3.1* Miscelatore planetario Kenwood major premier KMM 760.

### 3.2.2 Vibrovaglio

Il materiale granulare preparato ed essiccato è stato setacciato con un apposito vibrovaglio (Figura 3.2), il *Retsch AS 200 contol* (Germania). Si è fatto uso di appositi setacci (Figura 3.3) disposti in serie ognuno dei quali trattiene la frazione di solido i cui granuli hanno dimensione maggiore dei fori del setaccio.



*Figura 3.2* Vibrovaglio.



*Figura 3.3* Setacci.

Dopo aver impilato i setacci, un campione pesato di solido viene versato sul piatto superiore, che è rappresentato dal setaccio a maglia più larga. I piatti inferiori sono rappresentati da setacci a maglia via via più fine e il piatto alla base della colonna è costituito da una scodella piana, in cui vengono raccolti tutti i granuli con diametro minore dell'apertura della maglia con setaccio più basso. La colonna di setacci viene poggiata su un vibrovaglio che scuote la

colonna per un determinato lasso di tempo, passato il quale si procede alle pesature delle frazioni di solido trattenute in ciascun piatto.

### 3.2.3 Microscopio rovesciato

Le analisi d'immagine sono state effettuate con il microscopio rovesciato *Olympus IX51* (Figura 3.4), su cui era collegata una telecamera a colori *The Imaging Source USB 2.0 CMOS Bayer Camera* con sensore *CMOS 1/2"* e *rolling shutter* (Figura 3.5).



*Figura 3.4* Microscopio rovesciato *Olympus IX51*.



*Figura 3.5* Telecamera *Imaging Source USB 2.0 CMOS Bayer Camera*.

### 3.2.4 Analizzatore della Texture

Per l'analisi della *texture* (della struttura) è stato utilizzato un analizzatore di struttura a doppia colonna, il *TA.HD Texture Analyser* (Figura 3.6). si tratta di un dinamometro in grado di lavorare sia in trazione che in compressione, fornendo un'analisi tridimensionale completa

di forza, distanza e tempo. In generale permette di ottenere informazioni riguardo la friabilità, l'adesività e la coesione di prodotti sia in campo alimentare che farmaceutico che cosmetico.



*Figura 3.6* Analizzatore della texture: TA.HD Texture Analyser.

### 3.3 Metodi

#### 3.3.1 Analisi granulometrica

L'analisi granulometrica viene eseguita utilizzando appositi setacci disposti in serie (con dimensione dei fori decrescente a partire dall'alto), ognuno dei quali trattiene la frazione di solido i cui granuli hanno dimensioni maggiori dei fori del setaccio.

Dopo avere impilato i setacci, un campione pesato di solido viene adagiato sul piatto superiore, che è rappresentato dal setaccio a maglia più larga. I piatti inferiori sono costituiti da setacci a maglia via via più fine, e il piatto alla base della colonna è costituito da una scodella piana, in cui vengono raccolti tutti i granuli con diametro minore dell'apertura della maglia del setaccio più basso. Nelle prove eseguite si è utilizzata una batteria di setacci con diametri dei fori della maglia di: 45, 100, 160, 200, 300, 600, 1410, 2830  $\mu\text{m}$  e fondo. Una volta impilati i setacci, la colonna viene appoggiata sullo scuotitore meccanico, chiamato vibrovaglio, grazie al quale si realizza una setacciatura automatica che simula il movimento manuale, caratterizzato da una componente di moto verticale ed una orizzontale: l'efficienza della vagliatura risulta perciò ottimale.

L'operazione viene eseguita solo per 5 minuti impostando un'ampiezza di oscillazione di 1.5 mm per evitare di incorrere in problemi di rottura delle particelle, dopo di che si procede alla pesatura delle frazioni di solido trattenute in ciascun setaccio. Il peso di ogni frazione solida viene quindi rapportato al peso del campione totale, per ottenere la frazione percentuale (in massa) di particelle trattenute in ciascun piatto, identificabili con un valore del diametro compreso tra le dimensioni caratteristiche di due setacci successivi.

Per maggiore precisione ed allo scopo di ottenere risultati statisticamente più ragionevoli, ogni campione è stato suddiviso in due parti uguali (circa 150g) e poi setacciato.

**Tabella 3.1** Esempio di elaborazione dei dati di un campione usando la normalizzazione.

setacci [ $\mu\text{m}$ ]	$m_i$ [g]	$y_{m,i}$ [%]	$\Delta x_i$ [ $\mu\text{m}$ ]	$f_{m,i}$ [%/ $\mu\text{m}$ ]	$F_m$ [%]
0	0	0,00	45	0	0,00
45	0,35	0,37	55	6,70987E-05	0,37
100	1,46	1,54	60	0,000256572	1,91
160	2,05	2,16	40	0,000540384	4,07
200	10,24	10,80	100	0,001079713	14,87
300	28,79	30,36	300	0,00101188	45,22
600	23,37	24,64	810	0,000304216	69,87
1410	19,37	20,42	1420	0,00014383	90,29
2830	9,21	9,71	530	0,000183228	100,00
3360	0	0,00	3360	0	100,00
<b><math>M_T</math> [g]</b>	94,84				
<b><math>M_{iniziale}</math> [g]</b>	94,91				
<b>errore [%]</b>	0,07%				

I dati ottenuti sono stati utilizzati per costruire la curva di distribuzione granulometrica (*Particle Size Distribution*) che indica come si distribuiscono le particelle nelle diverse dimensioni. Nello specifico sono state realizzate delle curve di distribuzione granulometrica normalizzate. La normalizzazione prevede di calcolare (tabella 3.1):

$$\circ y_{m,i} = \frac{m_i}{M_T} \quad (3.1)$$

dove  $m_i$  sono i grammi del campione su ciascun setaccio, mentre  $M_T$  è il totale in grammi del campione setacciato.

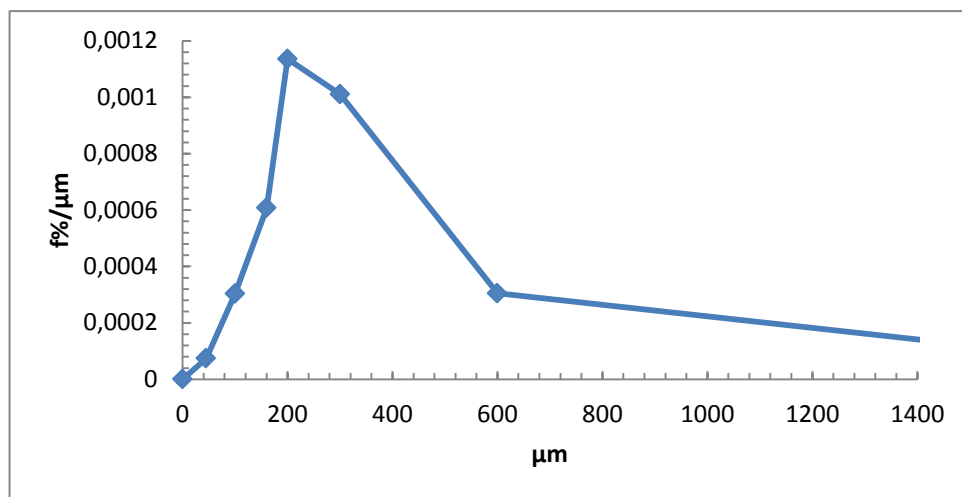
$$\circ f_{m,i} = \frac{y_{m,i}}{\Delta x_i} \quad (3.2)$$

dove  $\Delta x_i$  rappresenta la differenza di luce tra due setacci consecutivi.

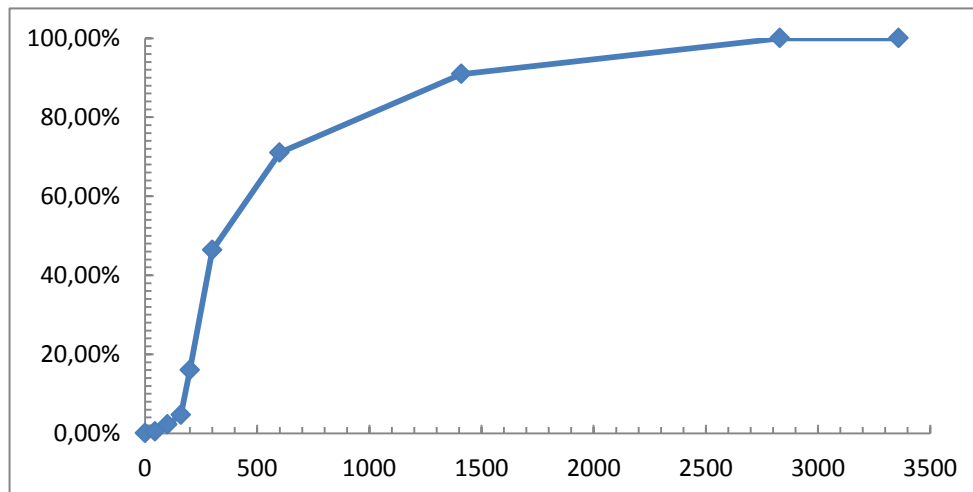
$$\circ F_m = \sum f_{m,i} \cdot \Delta x_i \quad (3.3)$$

$F_m$  rappresenta la funzione cumulativa.

Di seguito sono rappresentate in Figura 3.7 e 3.8 rispettivamente un esempio di PDF, con in ordinata la frequenza [%/ $\mu\text{m}$ ] e in ascissa il valore delle classi dimensionali [ $\mu\text{m}$ ] e un esempio di distribuzione cumulativa, con in ordinata la funzione  $F_m$  e in ascissa il valore delle classi dimensionali [ $\mu\text{m}$ ].



*Figura 3.7 Esempio di PDF (ingrandimento).*



*Figura 3.8 Esempio di distribuzione cumulativa.*

La curva di distribuzione cumulativa permette di ricavare i percentili  $x_{50}$  (mediana o diametro mediano del granulato in esame),  $x_{10}$  e  $x_{90}$  (il 10% e il 90% dei granuli hanno dimensioni inferiori al valore trovato), mediante estrapolazione dei valori dell'asse delle ascisse corrispondenti al 50, 10 e 90% dell'asse delle ordinate.

### 3.3.2 Analisi d'immagine

La caratterizzazione della forma dei granuli è stata valutata mediante l'analisi d'immagine utilizzando una telecamera a colori (*Imaging Source USB 2.0 CMOS Bayer camera*) collegata ad un microscopio invertito (*Olympus IX51*) ed un programma apposito di cattura delle immagini (*IC Capture 2.1*).

Ogni campione di prova è stato suddiviso in due frazioni: da  $300 \mu\text{m} < x < 600 \mu\text{m}$  e da  $600 \mu\text{m} < x < 1000 \mu\text{m}$  e per ciascuna di esse sono state scattate 20 foto e poi analizzate con un programma apposito sviluppato su *Matlab*.

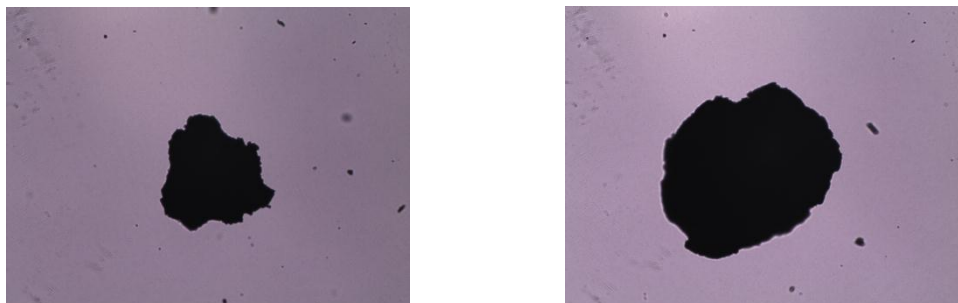
Il programma ricava diversi parametri che permettono di valutare la forma. Nello specifico si è scelto di analizzare tre parametri: *Circularity* (circolarità), *Eccentricity* (eccentricità) e *Solidity* (solidità).

- **Circularity** ( $\phi_c$ ): può assumere valori compresi tra 0 e 1, se il risultato si avvicina ad 1 maggiore sarà la sfericità del granulo analizzato. Il suo quadrato è noto come **Roundness** ( $Ro = \phi_c^2$ ) con valori compresi tra 0 e 1:

$$Ro = \frac{4\pi\text{area}}{\text{perimetro}^2} \quad (3.4)$$

- **Eccentricity** ( $Ec$ ): è l'eccentricità dell'ellisse che ha lo stesso momento secondo dell'oggetto ed è pari al rapporto tra i fuochi dell'ellisse e la lunghezza dell'asse maggiore; può avere valori compresi tra 0 e 1.
- **Solidity** ( $So$ ): è il rapporto tra l'area dell'oggetto e l'area del poligono convesso che lo racchiude; i suoi valori sono compresi tra 0 e 1.

In Figura 3.9 sono mostrate due immagini di granuli di pezzatura diversa utilizzate per valutare i fattori di forma descritti sopra.



**Figura 3.9** Immagini al microscopio invertito di due granuli di dimensioni  $300 < x < 600 \mu\text{m}$  (a sinistra) e  $600 < x < 1000 \mu\text{m}$  (a destra).

### 3.3.3 Analisi della texture

Per le analisi dinamometriche si è utilizzato un *Texture Analyser TA.HDi* e sono state effettuate delle prove di TPA (*Texture Profile Analysis*): è stato prelevato un campione di circa 10 mm di circonferenza per ogni prova a diverse classi dimensionali ( $1000 < x < 1410 \mu\text{m}$ ;  $600 < x < 1000 \mu\text{m}$ ;  $300 < x < 600 \mu\text{m}$ ) ed è stato sottoposto ad una doppia compressione con un pistone in alluminio fino ad una riduzione dell'altezza del campione del 70% e del 90% rispetto a quella iniziale (la riduzione dell'altezza è stata espressa in termini di *strain*, ovvero di sforzo di deformazione).

I risultati ottenuti sono in termini di forza (N), distanza (mm) e tempo (s) visualizzabili in un diagramma (Figura 3.10) ed analizzati con un apposito programma sviluppato in *Matlab*.

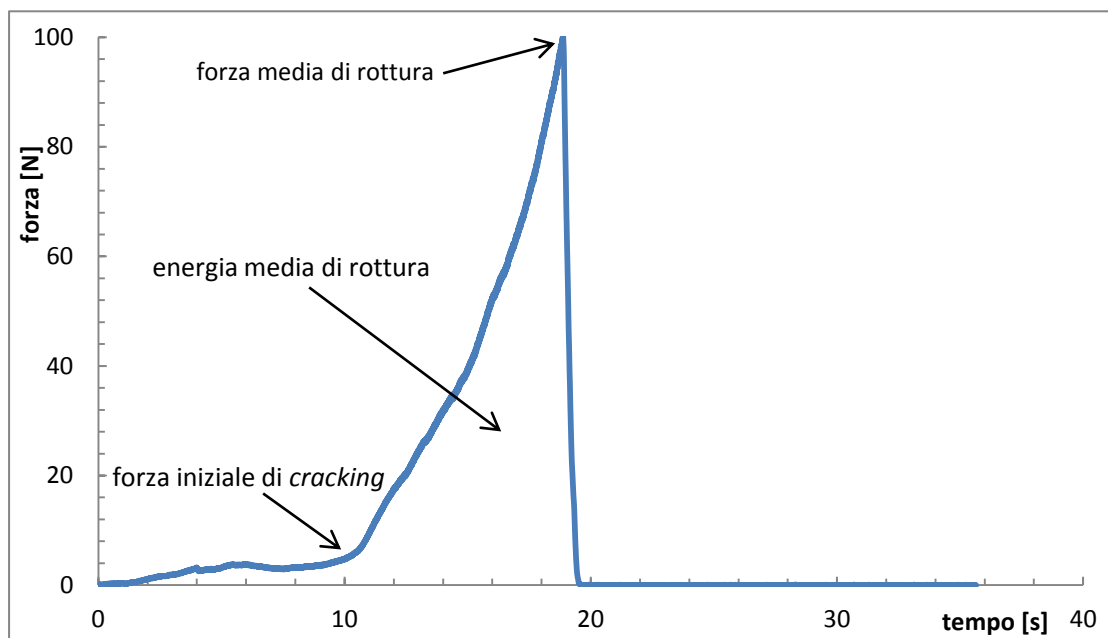


Figura 3.10 Esempio di un diagramma forza vs tempo ottenuto con l'analisi TPA.

## 3.4 Progettazione del piano di lavoro

### 3.4.1 Taratura del granulatore

Nel lavoro di tesi si è deciso di mantenere costante la velocità dell'impeller intorno ai 100 rpm e per far questo si è ritenuto necessario tarare il miscelatore *Kenwood* utilizzando una speciale telecamera, la *FastCam PCI 1000, Photron*. Di seguito viene riportata, il Figura 3.11, la retta di taratura ricavata con i vari test.

Tutti i test sono stati effettuati sia con un totale di 300 g di polveri secche che con 400 g cosicché da non avere modifiche sulla velocità nelle prove di granulazione.



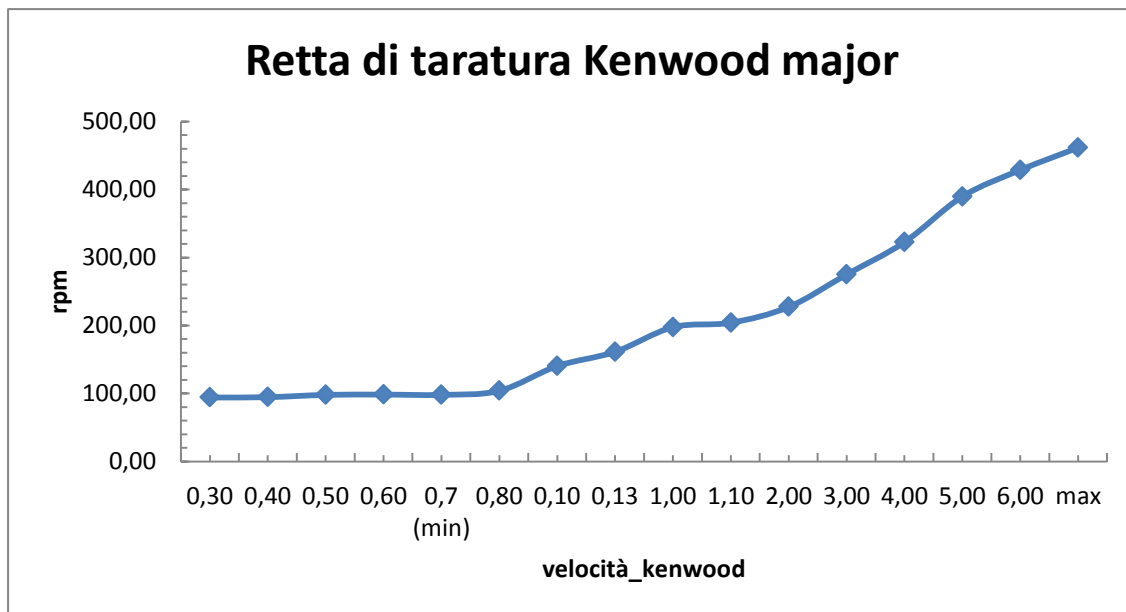


Figura 3.11 Retta di taratura del miscelatore Kenwood major (in ascissa sono riportati i valori della tacca di regolazione della velocità).

### 3.4.2 Preparazione dei granulati

La preparazione dei granulati segue specifici passaggi:

- **Miscelazione:** dopo aver pesato le polveri per un totale di 300g (le % in peso di ciascun componente saranno espresse nel §3.4.3), la miscela viene introdotta nel recipiente del granulatore e miscelata per 2 minuti a circa 90/100 rpm.
- **Bagnatura:** viene aumentata leggermente la velocità e mantenuta costante a 100 rpm con movimento planetario, si procede quindi con l'aggiunta del legante in tre diverse modalità (gocciolamento, spray e ghiaccio) e in tempi e quantità diverse (vedi §3.4.4).
- **Formazione dei granuli:** dopo circa 4 minuti (fatta eccezione del ghiaccio che ha un calcolo dei tempi diverso rispetto alle prove di gocciolamento e spray) si spegne il granulatore.
- **Essiccamento:** si dispongono i granuli umidi su di una teglia e si mettono in forno a 50/60°C per almeno 2 ore. Dopo di ché si lasciano raffreddare completamente a temperatura ambiente per 24 ore.
- **Conservazione:** i granuli essiccati vengono setacciati, pesati ed infine inseriti in dei sacchetti di polietilene e sigillati.

### 3.4.3 Scelta della formulazione

La fase preliminare del lavoro di tesi si è basata essenzialmente sulla scelta di una formulazione dalla quale si potessero ottenere granuli di dimensioni medie superiori ai 300  $\mu\text{m}$  e di forma sufficientemente sferica. Per quanto riguarda il primo obiettivo, disponendo in letteratura di scarsi studi a riguardo, ovvero di miscelatori commerciali che si comportassero come dei granulatori *low shear*, si è deciso di valutare quale formulazione risultasse più idonea sulla sola base della distribuzione granulometrica e tale formulazione è stata, poi, utilizzata per tutto il lavoro di tesi e per le seguenti scelte delle condizioni operative; mentre il secondo obiettivo sarà poi valutato con l'analisi d'immagine.

Sono state effettuate prove a diverse % di cellulosa microcristallina (CMC) e lattosio senza polivinilpirrolidone (PVP) sulla base di 300 g di polveri totali (Tabella 3.2):

*Tabella 3.2 Percentuale di CMC e lattosio nelle quattro prove preliminari per la scelta della formulazione.*

	<b>CMC</b>	<b>Lattosio</b>
<b>prova 1</b>	70%	30%
<b>prova 2</b>	60%	40%
<b>prova 3</b>	40%	60%
<b>prova 4</b>	30%	70%

L'intero processo di granulazione per tutte e quattro le prove è durato 14 minuti, suddiviso in 2 minuti di premix delle polveri secche e 12 minuti come somma del tempo di bagnatura e tempo di accrescimento (quest'ultimo valutato dal momento in cui cade l'ultima goccia di acqua). Infatti il tempo di bagnatura differiva da prova in prova in quanto la % in peso d'acqua era presente in % uguali al peso della CMC, valutata sul totale di polveri secche (Tabella 3.3).

Tutte le prove sono state eseguite utilizzando come tecnica di bagnatura un comune imbuto gocciolatore provvisto di rubinetto.

*Tabella 3.3 Schema dettagliato delle quattro prove per la scelta della formulazione.*

	<b>Prova 1</b>	<b>Prova 2</b>	<b>Prova 3</b>	<b>Prova 4</b>
<b>CMC [g]</b>	210	180	120	90
<b>Lattosio [g]</b>	90	120	180	210
<b>Acqua [ml]</b>	210	180	120	90
<b>t. premix [min]</b>	2	2	2	2
<b>t. bagn. [min]</b>	9	8	5	4
<b>t. accr. [min]</b>	3	4	7	8

Successivamente tutte e quattro le prove sono state essiccate in forno a 50/60°C per almeno due ore e mantenute a temperatura ambiente prima di essere setacciate (l'analisi granulometrica eseguita fa' riferimento a quella esposta nel paragrafo § 3.3.1 comune a tutte le successive prove).

Nel grafico in Figura 3.12 sono state messe a confronto le distribuzioni granulometriche delle quattro prove e si nota come si ottengono granuli con pezzatura molto fine, il problema principale è nel quantitativo d'acqua che non è risultato sufficiente per ottenere granuli di dimensioni adeguate.

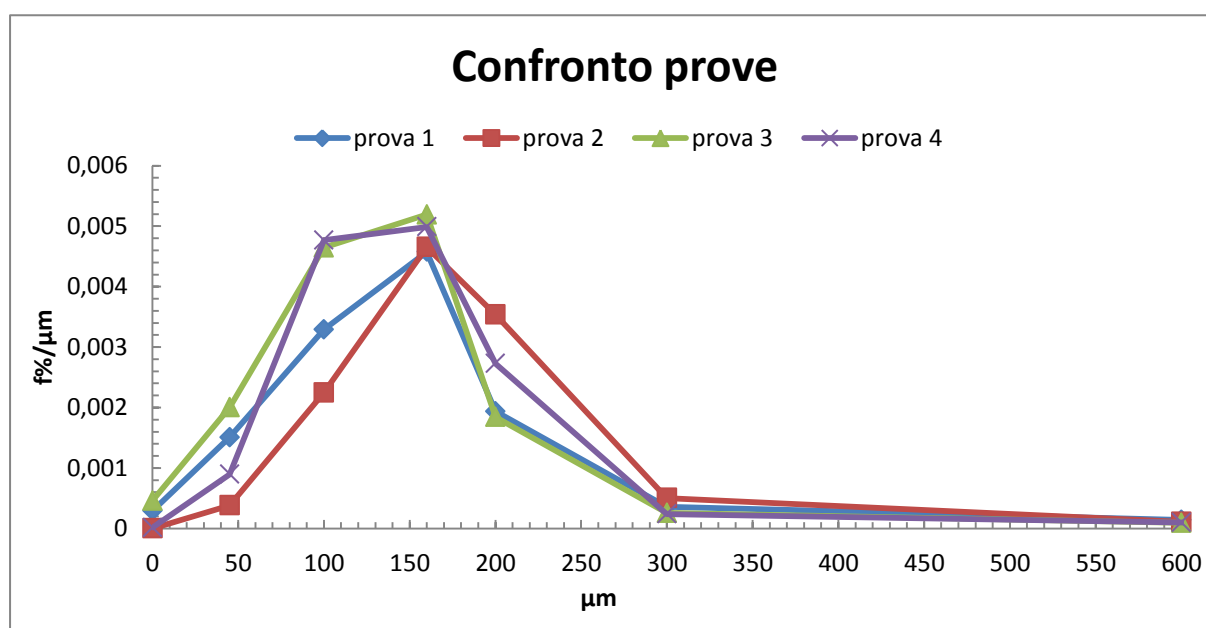


Figura 3.12 Distribuzione delle dimensioni delle particelle (PSD) delle quattro prove in esame.

Sulla base della Figura 3.12 e 3.13 (quest'ultima mette a confronto le distribuzioni cumulative delle quattro prove) viene scelta come rappresentativa la *prova 2* che mostra una distribuzione delle dimensioni più grande rispetto alle altre (infatti la curva in entrambe le figure è leggermente spostata verso destra rispetto alle altre). In particolare dalla Figura 3.13 risulta che il valore del percentile  $x_{50}$ , identificabile con le dimensioni del diametro particellare (rappresenta la mediana) è dell'ordine dei 180 µm, ma non ancora soddisfacente per lo studio da svolgere.

Si rende così necessario esaminare con più accuratezza la fase di bagnatura andando ad aumentare la percentuale di acqua ma mantenendo (per il momento) invariato il tempo di granulazione (inteso come somma tra il tempo di bagnatura ed il tempo di accrescimento).

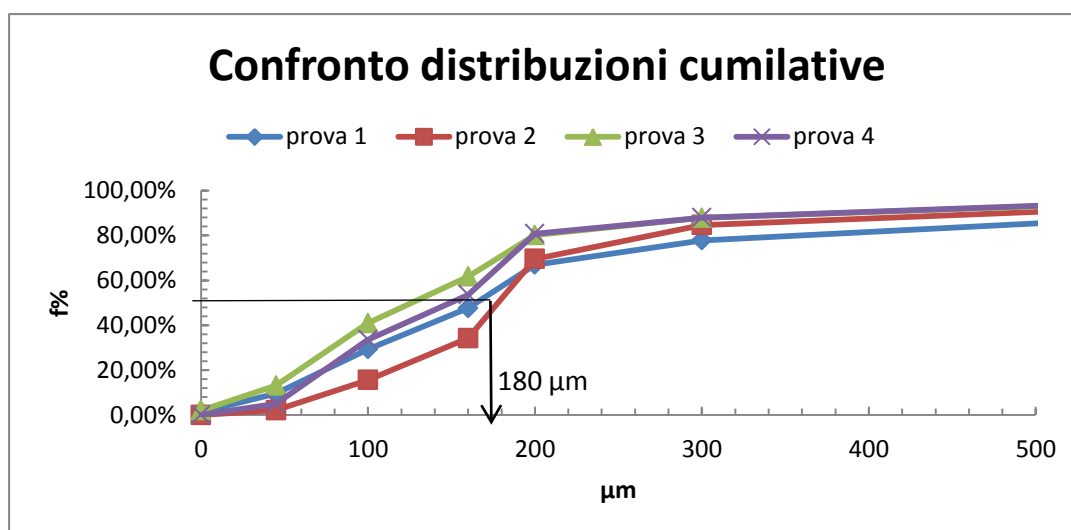


Figura 3.13 Distribuzione cumulativa delle quattro prove in esame (ingrandimento).

In particolare alla *prova 2* è stato aggiunto il 15% w/w in più di acqua (Tabella 3.4):

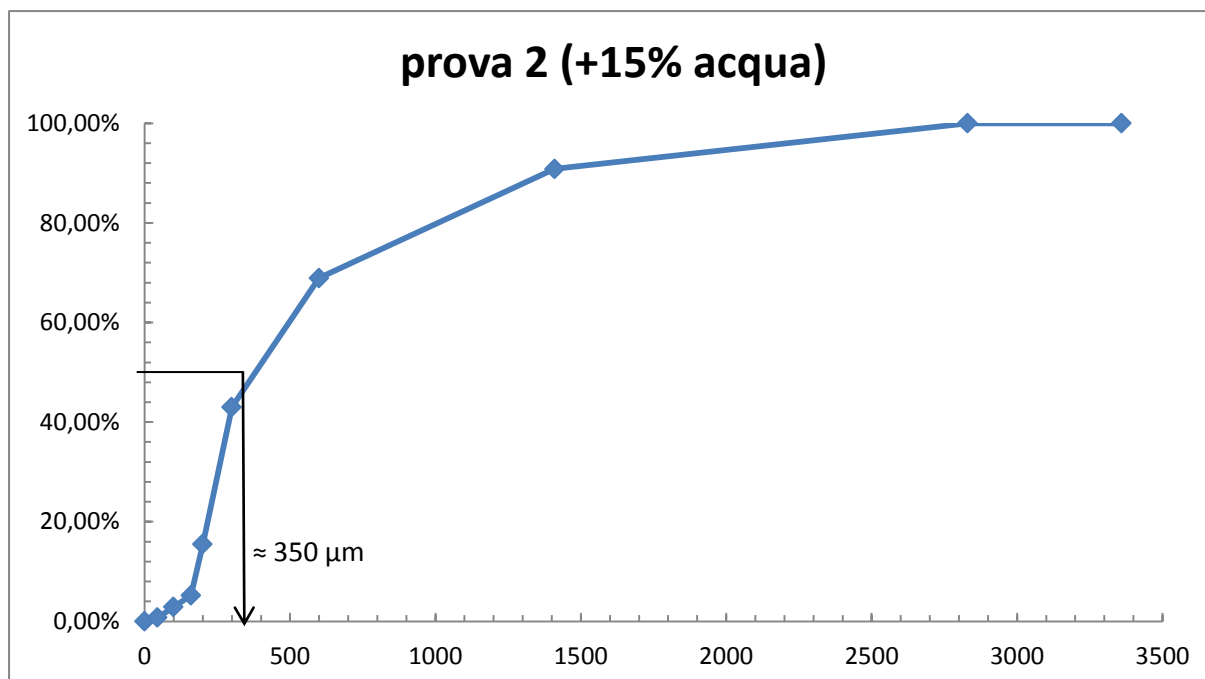
Tabella 3.4 Tabella riassuntiva della prova 2.

	Prova 2	Prova 2 (+15% acqua)
CMC [g]	180	180
Lattosio [g]	120	120
Acqua [ml]	180	225
t. premix [min]	2	2
t. bagn. [min]	8	9'38"
t. accr. [min]	4	2'22"

La Figura 3.14 mostra la distribuzione cumulata della prova 2 con l'aggiunta del 15% in più di acqua. Si nota inoltre che con la sola modifica della percentuale di acqua si è ottenuto il risultato sperato, ovvero una distribuzione delle dimensioni più grande rispetto a prima con una moda intorno ai 350 µm.

Scelta come formulazione la prova 2 per tutte le altre successive, si è deciso di aggiungere PVP K30 che è uno dei leganti più comunemente utilizzati per i suoi vantaggi particolari. In primo luogo è facilmente solubile in acqua, è un eccipiente facilmente disponibile a basso costo e non è suscettibile a contaminazione microbica. Infine si tratta di un additivo non tossico e sicuro [11].

Bastano piccole percentuali di povidone per rendere i granulati finali più stabili, in questo lavoro di tesi è stato aggiunto l'8% w/w rispetto ad un totale di 300 g di polveri secche. La formulazione delle polveri secche è così suddivisa: 60% w/w di CMC, 32% w/w di lattosio, 8% w/w di PVP K30.



*Figura 3.14* Distribuzione cumulata della prova 2 con aggiunta di acqua del 15% in più.

### 3.4.4 Scelta delle condizioni operative

Il piano di lavoro è stato diviso essenzialmente in tre parti principali ognuna delle quali caratterizzata dalla diversa modalità di aggiunta del legante. La formulazione delle polveri scelta è dunque, su un totale di 300 g di polveri secche: 60%w/w di CMC, il 32%w/w di lattosio, l'8%w/w di PVP (questa formulazione è rimasta invariata per tutte le prove eseguite); mentre il contenuto di acqua è variato dal 68% w/w all'80%w/w (valutato su un totale di 300g di polveri secche). Inoltre si è indagato sul tempo di granulazione, esso è stato variato da 12 a 27 minuti per quanto riguarda l'aggiunta di acqua tramite imbuto gocciolatore, da 22 a 32 minuti per il ghiaccio e da 12 a 17 minuti per il sistema spray. Per quest'ultimo caso è stato costruito un opportuno sistema di pompaggio con ugello spray.

Di seguito sono schematizzate le diverse modalità di aggiunta del legante:

- **Gocciolatore:** 14 prove a diversa percentuale di acqua e diversi tempi di granulazione (Tabella 3.5).

*Tabella 3.5* Variabili del sistema di aggiunta del legante tramite gocciolatore.

	Acqua 68%w/w	Acqua 70%w/w	Acqua 75%w/w	Acqua 80%w/w
<b>t. gran. 12'</b>	Prova_go1	Prova_go5	Prova_go9	Prova_go13
<b>t. gran. 17'</b>	Prova_go2	Prova_go6	Prova_go10	-
<b>t. gran. 22'</b>	Prova_go3	Prova_go7	Prova_go11	Prova_go14
<b>t. gran. 27'</b>	Prova_go4	Prova_go8	Prova_go12	-

- **Ghiaccio:** 9 prove a diversa percentuale di ghiaccio e diversi tempi di granulazione (Tabella 3.6).

*Tabella 3.6 Variabili del sistema di aggiunta del legante tramite versamento progressivo di ghiaccio.*

	<b>Ghiaccio 68%w/w</b>	<b>Ghiaccio 70%w/w</b>	<b>Ghiaccio 75%w/w</b>	<b>Ghiaccio 80%w/w</b>
<b>t. gran. 22'</b>	Prova_gh1	Prova_gh4	Prova_gh6	Prova_gh8
<b>t. gran. 27'</b>	Prova_gh2	Prova_gh5	Prova_gh7	Prova_gh9
<b>t. gran. 32'</b>	Prova_gh3	-	-	-

- **Spray:** 7 prove a diversa percentuale di acqua e diversi tempi di granulazione (Tabella 3.7).

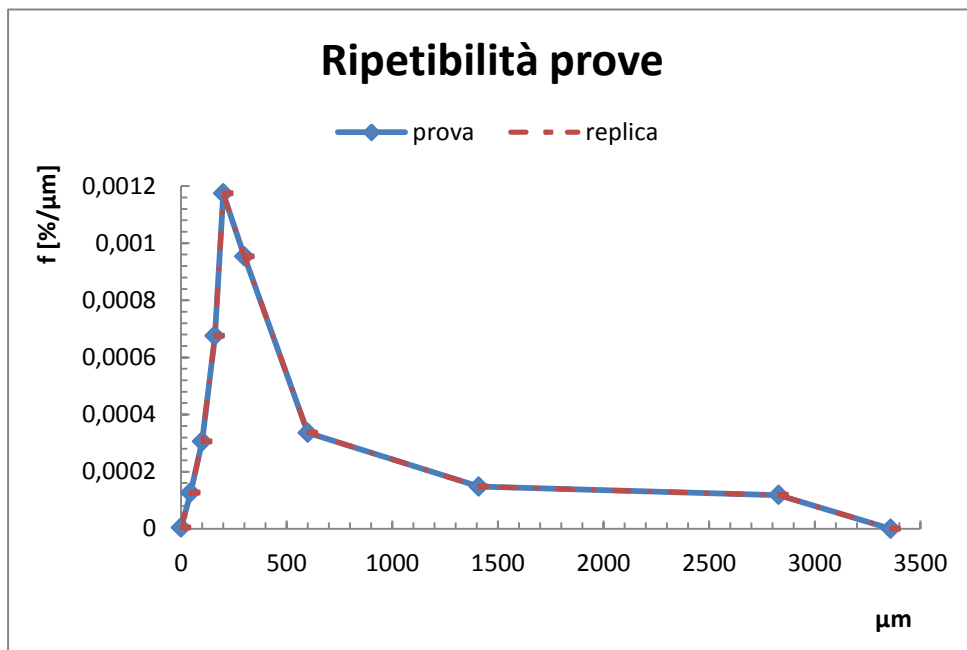
*Tabella 3.7 Variabili del sistema di aggiunta del legante tramite pompaggio spray di acqua.*

	<b>Acqua 68%w/w</b>	<b>Acqua 70%w/w</b>	<b>Acqua 75%w/w</b>	<b>Acqua 80%w/w</b>
<b>t. gran. 12'</b>	Prova_sp1	Prova_sp3	Prova_sp5	-
<b>t. gran. 17'</b>	Prova_sp2	Prova_sp4	Prova_sp6	Prova_sp7

### 3.4.5 Ripetibilità delle prove

Sono state eseguite due prove preliminari con lo scopo di verificare la ripetibilità degli esperimenti. In entrambe le prove si è utilizzato l'imbutto gocciolatore ed una formulazione costituita da: 60% w/w di CMC, 40% w/w di lattosio e 60% w/w di acqua su un totale di 300 g di polveri secche. Tempo e velocità di granulazione sono rimasti invariati. Il risultato mostra, Figura 3.15, come le prove siano perfettamente sovrapponibili. Tutto ciò assicura ripetibilità ed affidabilità della procedura adottata.

Sarebbe buona norma ripetere tutte le prove almeno in doppio, in modo tale da ottenere un piano sperimentale più esatto, ma per questioni sia di tempo che economiche si è ritenuto sufficiente eseguire un'unica prova per ogni esperimento sulla base degli ottimi risultati di ripetibilità ottenuti.



*Figura 3.15* Prove per verificare la ripetibilità della procedura di granulazione.





# Capitolo 4

## Risultati e discussioni

Nel seguente capitolo sono esposti i risultati e le discussioni relative al piano di lavoro sperimentale spiegato nel capitolo precedente. Ogni metodo di analisi viene suddiviso in base alla tecnica di bagnatura eseguita e quest'ultima, dove possibile, messa a confronto con le altre.

### 4.1 Analisi granulometrica

Metodo aggiunta del legante: gocciolamento

Sono stati preparati 14 tipi di granulati diversi (diversa percentuale di acqua e diversi tempi di granulazione) utilizzando come strumento per l'aggiunta del legante il **gocciolatore** (nella Tabella 4.1 vengono ripresentate le variabile del sistema a gocciolatore):

*Tabella 4.1 Variabili del sistema di aggiunta del legante tramite gocciolatore.*

	Acqua 68%w/w	Acqua 70%w/w	Acqua 75%w/w	Acqua 80%w/w
<b>t. gran. 12'</b>	Prova_go1	Prova_go5	Prova_go9	Prova_go13
<b>t. gran. 17'</b>	Prova_go2	Prova_go6	Prova_go10	-
<b>t. gran. 22'</b>	Prova_go3	Prova_go7	Prova_go11	Prova_go14
<b>t. gran. 27'</b>	Prova_go4	Prova_go8	Prova_go12	-

Dopo aver setacciato tutti i granulati è stata eseguita l'analisi granulometrica andando ad elaborare, su un opportuno foglio di calcolo in Excel, le PDF (*particle density function*) e le CDF (*cumulative density function*) delle 14 prove. Dall'analisi delle CDF si sono ricavati gli indici  $x_{10}$ ,  $x_{50}$  e  $x_{90}$  (rispettivamente il decimo, il cinquantesimo ed il novantesimo percentile). Inoltre si è calcolato un indice di resa di granulazione,  $\eta$ , definito come:

$$\eta = \frac{\text{massa recuperata}}{\text{massa pesata}} \quad (4.1)$$

ovvero il rapporto tra la massa che viene recuperata dopo la setacciatura al vibrovaglio e la massa dei granuli secchi pesata inizialmente. In questo modo si ha una stima del quantitativo

di materiale sovra-granulato (ammassato intorno le pareti del recipiente del granulatore) rispetto a quello che ha formato il granulato finale.

Gli indici appena esposti sono schematizzati nella Tabella 4.2.

*Tabella 4.2 Risultati dell'analisi granulometrica del sistema di aggiunta del legante tramite gocciolatore.*

	x10 [ $\mu\text{m}$ ]	x50 [ $\mu\text{m}$ ]	x90 [ $\mu\text{m}$ ]	resa
prova_go1	220	680	1560	56,70%
prova_go2	320	820	1620	<b>63,31%</b>
prova_go3	320	860	1540	59,92%
prova_go4	220	640	1360	58,87%
prova_go5	340	850	1520	61,65%
prova_go6	230	880	1780	57,92%
prova_go7	240	960	1880	<b>65,17%</b>
prova_go8	220	900	1700	61,44%
prova_go9	600	1040	2030	<b>63,88%</b>
prova_go10	300	1100	2200	52,88%
prova_go11	350	1100	2200	<b>64,14%</b>
prova_go12	350	1100	2200	<b>69,75%</b>
prova_go13	670	1300	2430	35,61%
prova_go14	550	1300	2430	48,67%

Per quanto riguarda l'indice di resa, non ci si può ritenere pienamente soddisfatti dei risultati ottenuti in quanto in media con il sistema a gocciolamento si è riusciti ad ottenere una resa del 59% e di conseguenza buona parte del materiale viene ritenuto come prodotto di scarto. Infatti proprio a causa del sistema di aggiunta del legante, durante la fase di bagnatura si formava un "muro di polveri" dal punto in cui cadevano le gocce fino all'intero perimetro del recipiente. Il motivo di questo è molto probabilmente da attribuire al braccio meccanico che è posto ad una distanza tale da non riuscire a rimuovere, nel suo movimento, parte del materiale che si deposita sulle pareti (un miglioramento è stato offerto inseguito dalla Kenwood introducendo sul mercato un nuovo modello di pala, chiamata pala *flexi* in silicone capace di raschiare le pareti senza permettere al materiale di depositarvi).

Le prove che mostrano la miglior resa sono nell'ordine la prova go12, go7, go11 e quindi con buona approssimazione si può ipotizzare che miglioramenti nelle rese sono determinati da tempi di granulazione più alti. Non solo, si può anche dire che si tratta di prove con contenuto di acqua intermedio, ovvero 70%w/w e 75%w/w, mentre per quanto riguarda le prove con l'80%w/w di acqua si possono totalmente scartare in quanto la resa risulta nettamente inferiore al 50%, quindi economicamente non vantaggiose.

Mostrano eccezione le prove go9 e go2 che pur avendo tempi di granulazione molto bassi (12 minuti) mostrano comunque una resa di poco superiore al 63%.

Tuttavia bisogna tenere in considerazione che un aumento di resa non contribuisce per forza all'ottenimento di un granulo migliore, anzi si possono ottenere granuli più compatti e meno solubili. A tal proposito mettendo a confronto le prove a maggiore resa, Figura 4.1, si evince come le prove go7, go9, go11 e go12, pur avendo una resa abbastanza alta e soddisfacente rispetto le altre, mostrino una accentuata sovra-bagnatura dovuta essenzialmente all'alto contenuto di legante; mentre la prova go2 si può ritenere accettabile sotto tutti i punti di vista.

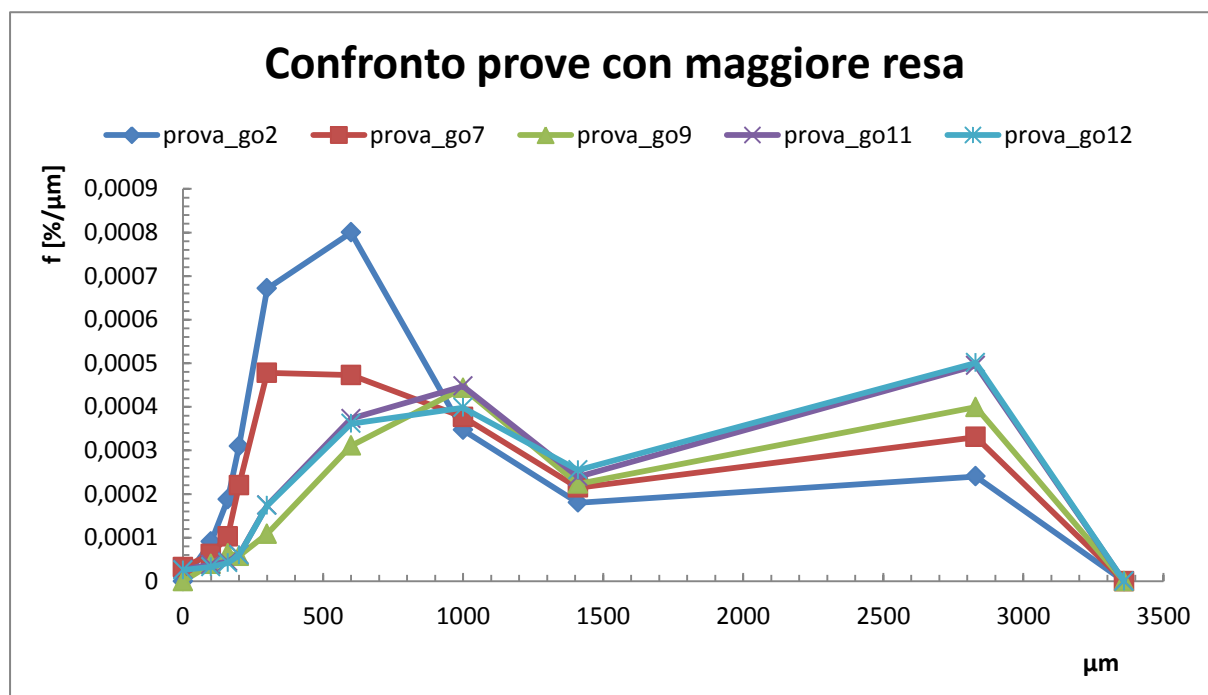


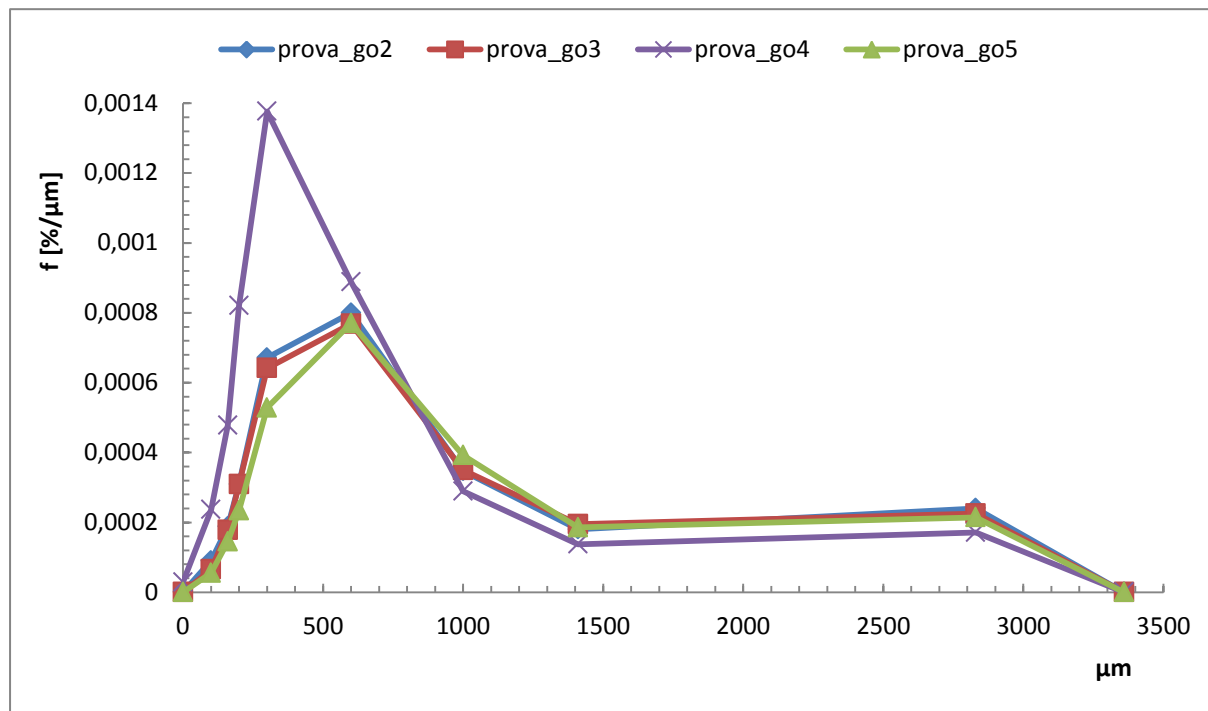
Figura 4.1 Confronto delle prove con gocciolatore che mostrano maggiore resa.

Per quanto riguarda la sovra-bagnatura, la tecnica dell'aggiunta del legante tramite gocciolamento si è dimostrata inadeguata per un granulatore commerciale *low shear*. Le basse velocità non hanno consentito di ottenere un'omogeneità nella pezzatura dei granuli, infatti le curve di distribuzione mostrano un andamento bimodale. Questi problemi sono stati ovviati modificando, come vedremo in seguito, il metodo di aggiunta del legante.

In generale con il metodo del gocciolatore sono quattro le prove dalle quali si ottengono i risultati migliori: go2, go3, go4, go5. Si tratta di prove tutte con un contenuto di acqua del 68% w/w tranne la prova go5 al 70% w/w (Figura 4.2).

In particolare si può notare che le prove go2, go3, go5 pur avendo quantitativi di legante leggermente diversi (la prova go5 il 70% w/w) e soprattutto tempi di granulazione diversi (la prova go2 17 minuti, la prova go3 22 minuti e la prova go5 12 minuti) non mostrano sostanziali differenze; mentre con la prova go4 si è riusciti ad ottenere una pezzatura del materiale che riuscisse a soddisfare in pieno le nostre aspettative e quindi con buona probabilità si può ipotizzare che con quantitativi di legante moderati (circa il 68% w/w sul

totale delle polveri secche) e con tempi di granulazione lunghi (27 minuti) la tecnica di gocciolamento può essere utilizzata su un granulatore commerciale *low shear*, permettendo quindi di ottenere granuli di dimensioni intorno ai 600  $\mu\text{m}$  e non sovra-bagnati e con una resa quasi del 59%.



**Figura 4.2** Confronto tra le prove che non presentano sovra-bagnatura utilizzando la tecnica del gocciolamento.

#### Metodo aggiunta del legante: versamento progressivo del ghiaccio

Sono stati preparati 9 tipi di granulati a diversa percentuale di **ghiaccio**. Quest'ultimo è stato introdotto con versamento progressivo e diversi tempi di granulazione (nella Tabella 4.1 vengono riproposte le variabili del sistema con ghiaccio):

**Tabella 4.3** Variabili del sistema di aggiunta del legante per versamento progressivo di ghiaccio.

	<b>Ghiaccio 68%w/w</b>	<b>Ghiaccio 70%w/w</b>	<b>Ghiaccio 75%w/w</b>	<b>Ghiaccio 80%w/w</b>
<b>t. gran. 22'</b>	Prova_gh1	Prova_gh4	Prova_gh6	Prova_gh8
<b>t. gran. 27'</b>	Prova_gh2	Prova_gh5	Prova_gh7	Prova_gh9
<b>t. gran. 32'</b>	Prova_gh3	-	-	-

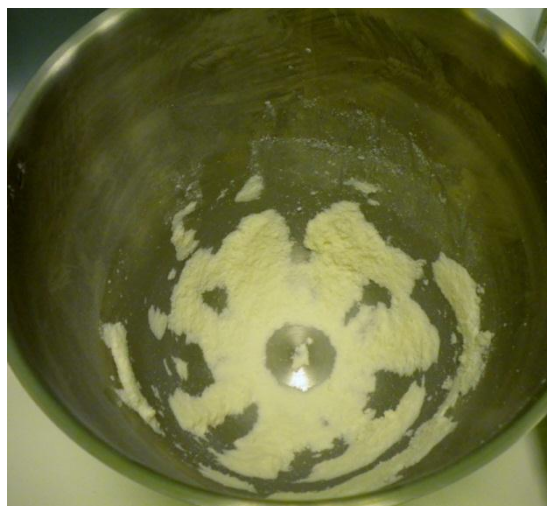
I tempi di granulazione per il caso del ghiaccio vanno intesi come somma del tempo di aggiunta del ghiaccio (circa 4 minuti per tutte le prove) e tempo di scioglimento, modificato in base al quantitativo di ghiaccio introdotto.

Così come in precedenza per il metodo del gocciolatore, anche per le prove con versamento progressivo di ghiaccio sono stati ricavati gli indici di resa e i percentili  $x_{10}$ ,  $x_{50}$  e  $x_{90}$  (Tabella 4.4):

*Tabella 4.4 Risultati dell'analisi granulometrica del sistema di aggiunta del legante tramite versamento progressivo del ghiaccio.*

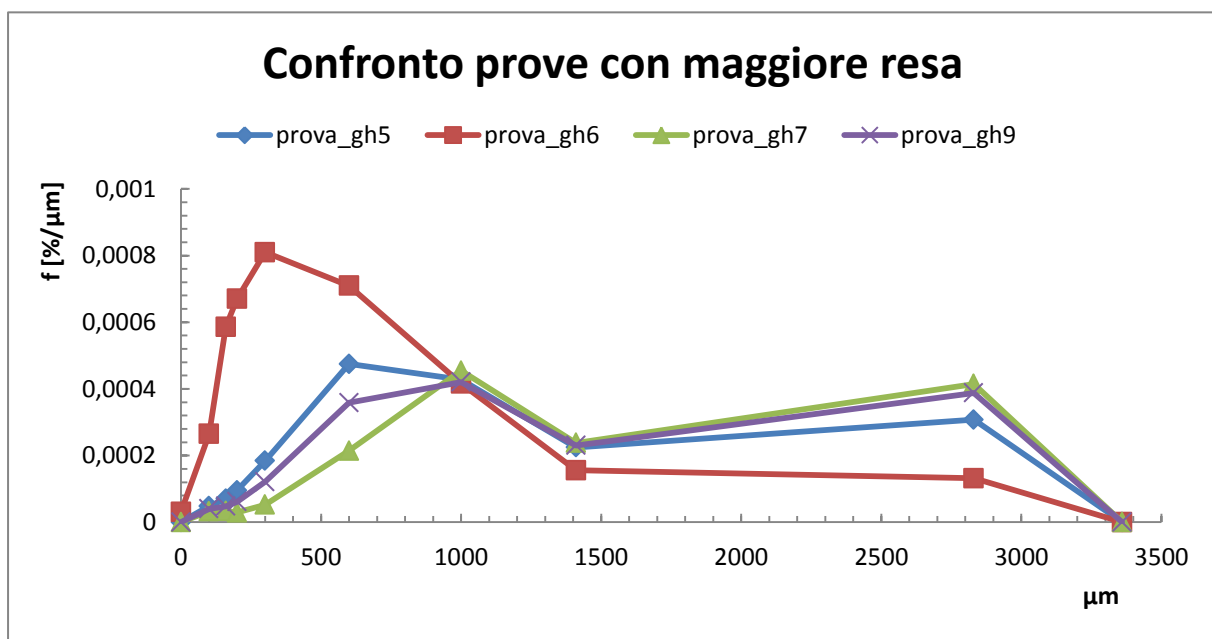
	<b>x10</b>	<b>x50</b>	<b>x90</b>	<b>resa</b>
<b>prova_gh1</b>	160	360	1280	66,92%
<b>prova_gh2</b>	190	490	1560	61,71%
<b>prova_gh3</b>	220	500	1340	76,15%
<b>prova_gh4</b>	160	350	1280	66,33%
<b>prova_gh5</b>	250	590	2000	<b>81,50%</b>
<b>prova_gh6</b>	180	420	1310	<b>80,96%</b>
<b>prova_gh7</b>	320	750	2200	<b>85,32%</b>
<b>prova_gh8</b>	240	560	1960	73,49%
<b>prova_gh9</b>	280	700	2170	<b>80,29%</b>

Appaiono subito evidenti i miglioramenti in termini di indice di resa nell'utilizzo del legante alternativo. Si riescono ad ottenere in tutte le prove risultati superiori al 60% ed in particolare nelle prove gh5, gh6, gh7, gh9 l'indice di resa supera l'80%, riducendo dal punto di vista economico gli scarti di materiale. Infatti utilizzando questa tecnica innovativa si evita la formazione del "muro di polveri" intorno al recipiente in quanto il versamento avviene in maniera graduale (in un tempo fisso di 4 minuti) utilizzando un utensile da cucina ed evitando il contatto con le pareti del miscelatore. La Figura 4.3 mostra i pochi scarti che si riescono ad ottenere in una tipica prova con ghiaccio.



*Figura 4.3 Recipiente con scarti dopo una prova di granulazione utilizzando ghiaccio.*

Anche in questo caso la maggiore resa non è indice di prove migliori, infatti mettendo a paragone le quattro prove che presentano una resa superiore all'80% si nota che, Figura 4.4, si tratta di granulati con tempi di granulazione di 27 minuti e quindi con maggior tempo di scioglimento del ghiaccio, unica eccezione mostra la prova gh6 con tempi di 22 minuti ma che a differenza delle altre non mostra sovra-bagnatura. Il motivo è da ipotizzarsi nel fatto che probabilmente per il quantitativo di ghiaccio utilizzato (75%w/w) 22 minuti non sono sufficienti affinché il legante si sciolga totalmente (a tal proposito sono state effettuate una serie di prove di tentativo per meglio ipotizzare il tempo di scioglimento del ghiaccio ed è risultato che per tempi inferiori a 22 minuti tra i granuli sono rimasti visibili i cristalli di ghiaccio, mentre per tempi superiori, intorno ai 27 minuti, il ghiaccio sembrava sciolto totalmente) o che comunque, aumentando i tempi, procedono i fenomeni di crescita e consolidamento, con migrazione del legante verso l'esterno, il quale può inglobare nuova polvere.

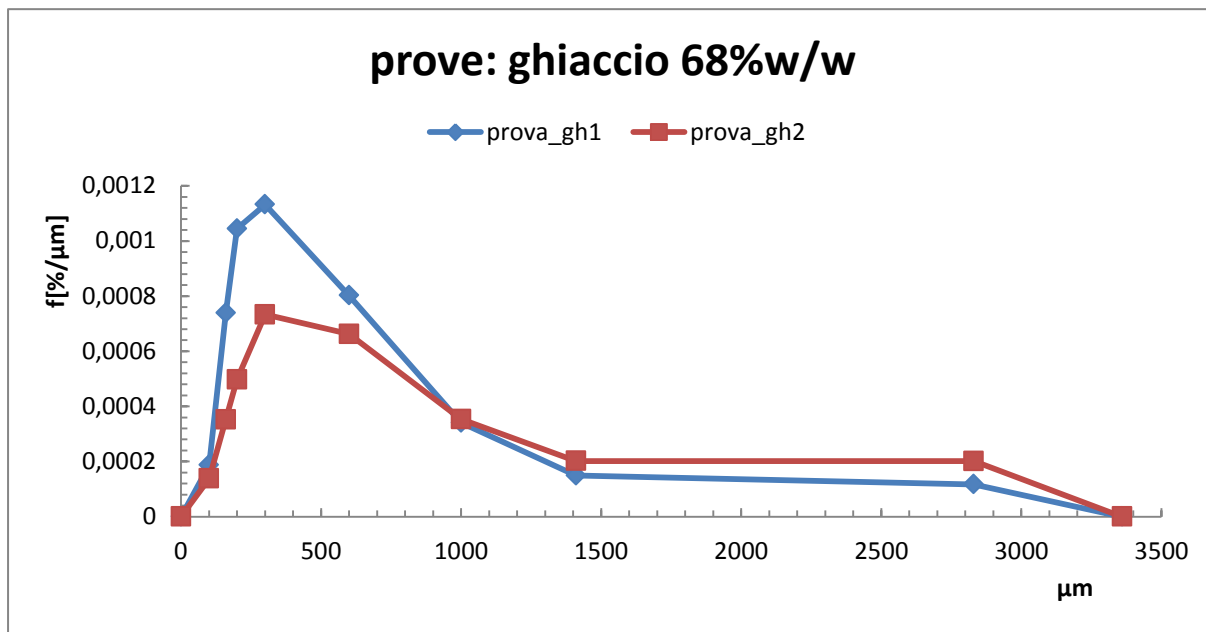


**Figura 4.4** Confronto delle prove con ghiaccio a maggiore resa.

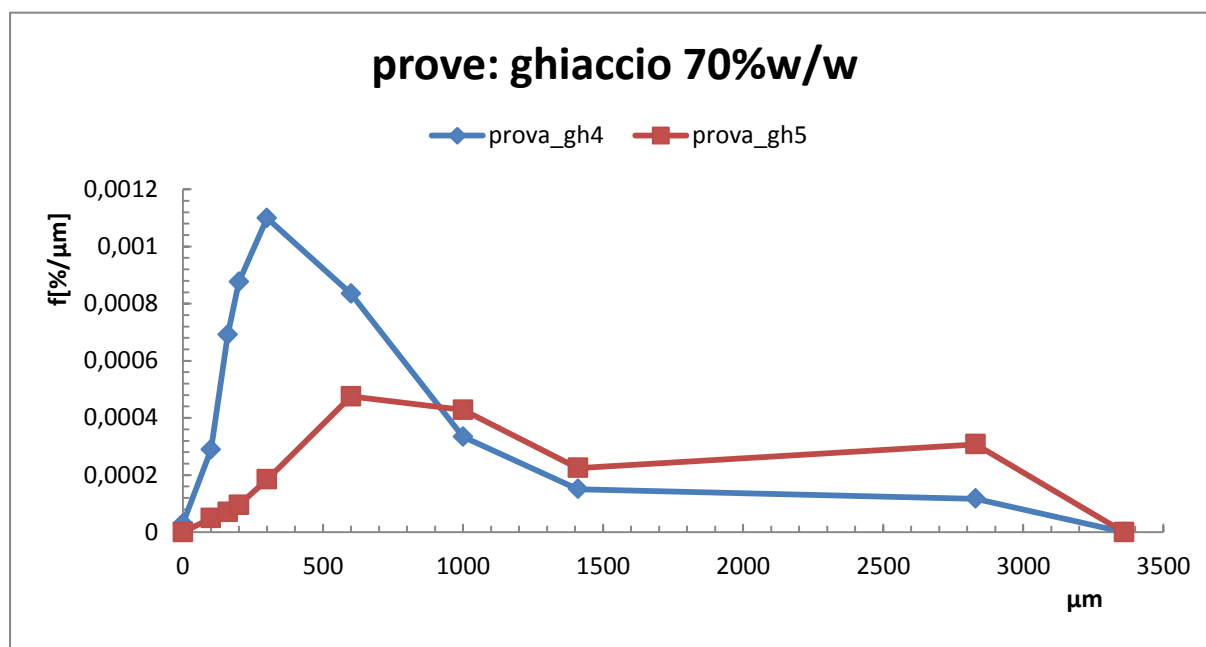
Quanto detto sopra può essere validato dalle Figure 4.5, 4.6, 4.7, le quali mostrano come un aumento dei tempi di granulazione (e di conseguenza dei tempi a disposizione per lo scioglimento del ghiaccio) da 22 minuti a 27 minuti renda possibile l'aumento della crescita e del consolidamento dei granuli, ma in particolare nelle Figure 4.6 e 4.7 anche un aumento della sovra-bagnatura degli stessi; mentre per basse percentuali di acqua (Figura 4.5) la differenza tra le due curve è minima a causa del ridotto contenuto di ghiaccio.

Per quanto riguarda la Figura 4.8 con contenuto di ghiaccio del 1'80%w/w (rispetto al totale di 300g di polveri secche), le prove mostrano un andamento bimodale (così come la prova\_gh7)

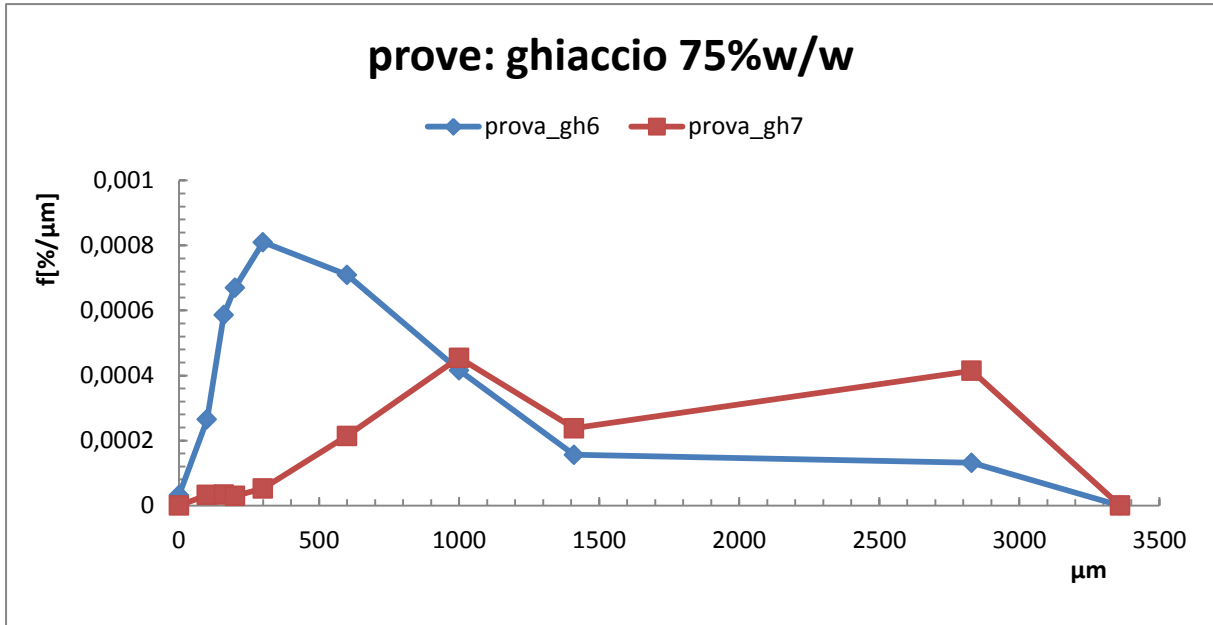
dovuto alla sovra-bagnatura, infatti i granuli di maggiore dimensione sono quelli più saturi, ed ai tempi prolungati di granulazione. Risultati simili si ottengono da Knight et al. (1998) su studi condotti in granulatori *high shear*.



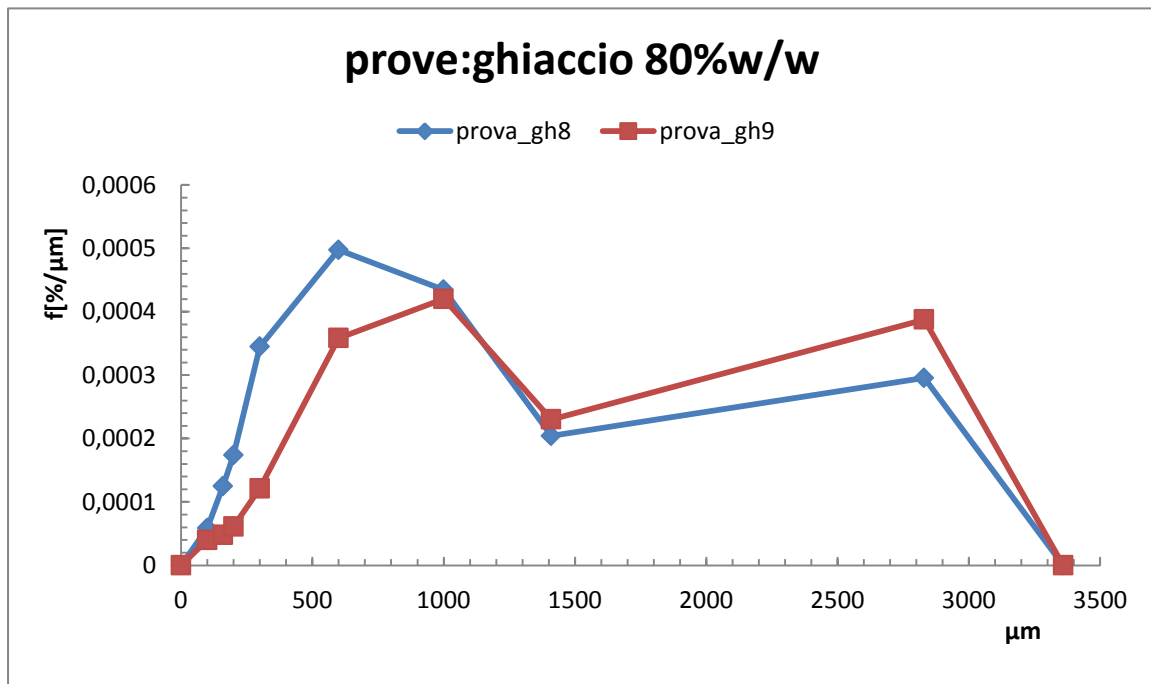
**Figura 4.5** Prove con ghiaccio al 68%w/w (su un totale di 300g di polveri secche) a 22 minuti (prova gh1) e 27 minuti (prova gh2) di granulazione.



**Figura 4.6** Prove con ghiaccio al 70%w/w (su un totale di 300g di polveri secche) a 22 minuti (prova gh4) e 27 minuti (prova gh5) di granulazione.



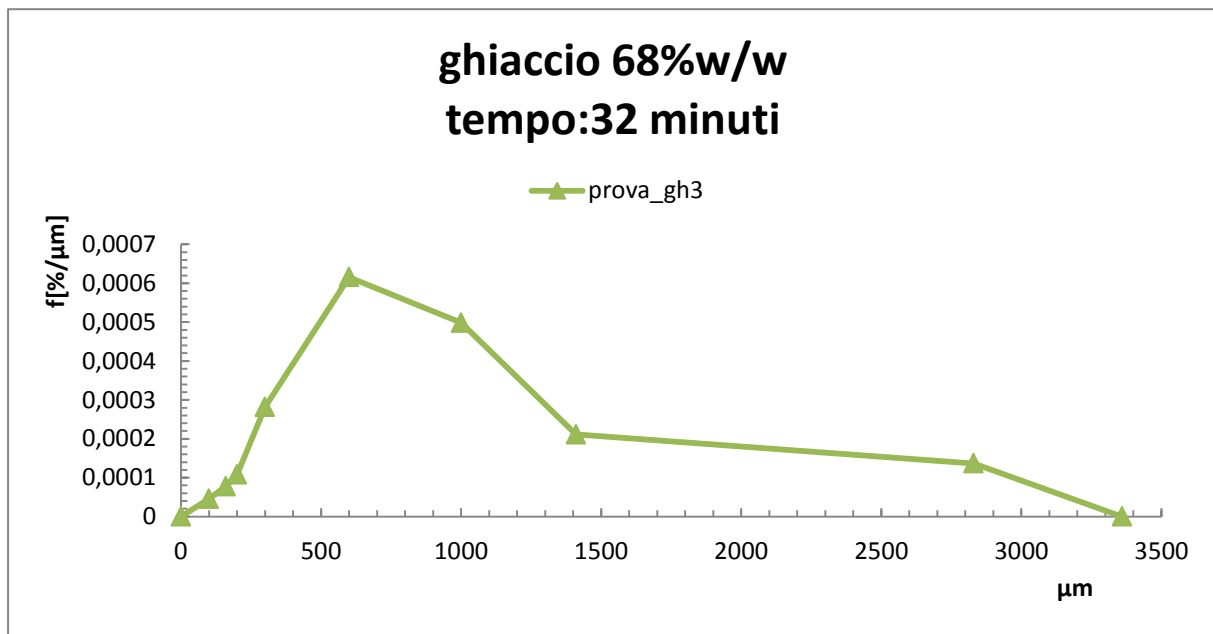
**Figura 4.7** Prove con ghiaccio al 75%w/w (su un totale di 300g di polveri secche) a 22 minuti (prova g61) e 27 minuti (prova gh7) di granulazione.



**Figura 4.8** Prove con ghiaccio al 75%w/w (su un totale di 300g di polveri secche) a 22 minuti (prova g61) e 27 minuti (prova gh7) di granulazione.

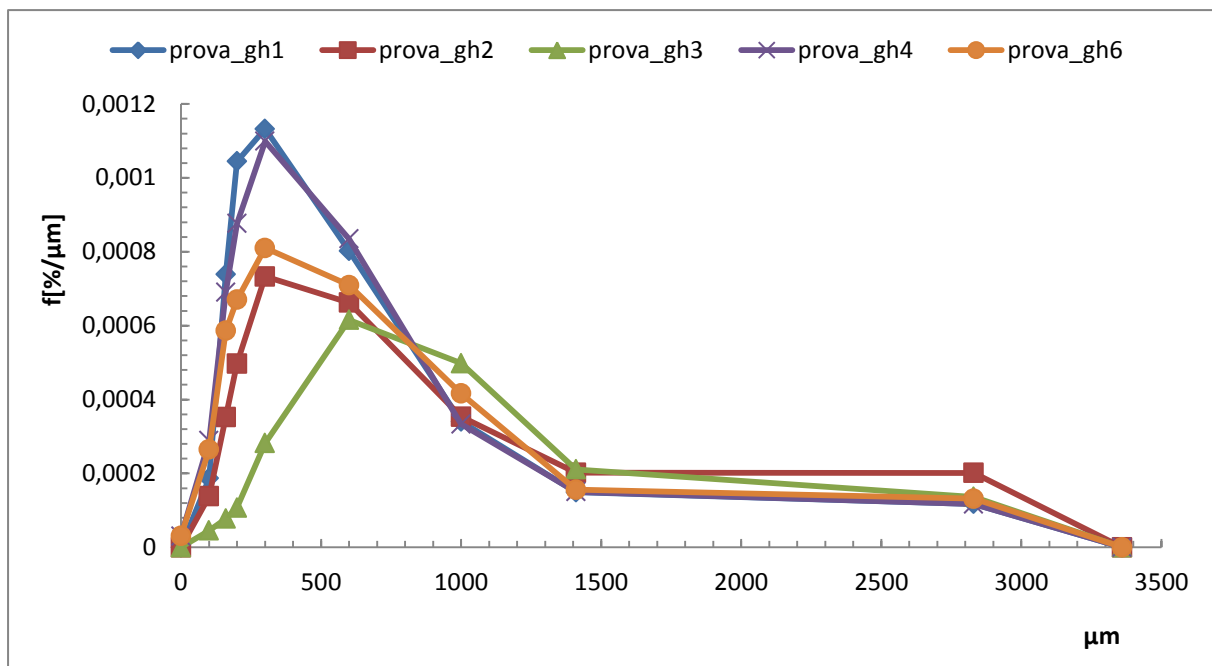


Inoltre è stata eseguita una prova aggiuntiva (Figura 4.9) con tempi di granulazione ancora più lunghi, 32 minuti, ottenendo dei risultati apprezzabili sia sotto il punto di vista della resa che delle dimensioni dei granuli. L'unico problema è che è stata svolta solo una volta e solo con un contenuto di ghiaccio del 68%w/w per evitare di sovraccaricare il motore del miscelatore con tempi troppo lunghi.



**Figura 4.9** Prova con ghiaccio al 68%w/w (su un totale di 300g di polveri secche) a 32 minuti di granulazione.

In conclusione si può affermare che il metodo di aggiunta del legante alternativo ha dato ottimi risultati su un granulatore *low shear* in cui difficilmente viene impiegato ghiaccio al posto dell'acqua, ed in particolare per le prove gh1, gh2, gh3, gh4, gh6 si sono raggiunti gli obiettivi preposti, ottenendo buona resa e dimensioni dei granuli in media superiori ai 400 µm con sovra-bagnatura minima (Figura 4.10).



**Figura 4.10** Confronto prove ghiaccio: gh1 (68%w/w, 22 min), gh2 (68%w/w, 27 min), gh3 (68%w/w, 32 min), gh4 (70%w/w, 22 min), gh6 (75%w/w, 22 min).

#### Metodo di aggiunta del legante: spray

Sono stati preparati 7 tipi di granulati diversi (diversa percentuale di acqua e diversi tempi di granulazione) utilizzando un sistema di pompaggio con ugello **spray** come strumento per l'aggiunta del legante (nella Tabella 4.5 vengono ripresentate le variabili del sistema spray):

**Tabella 4.5** Variabili del sistema di aggiunta del legante tramite pompaggio spray di acqua.

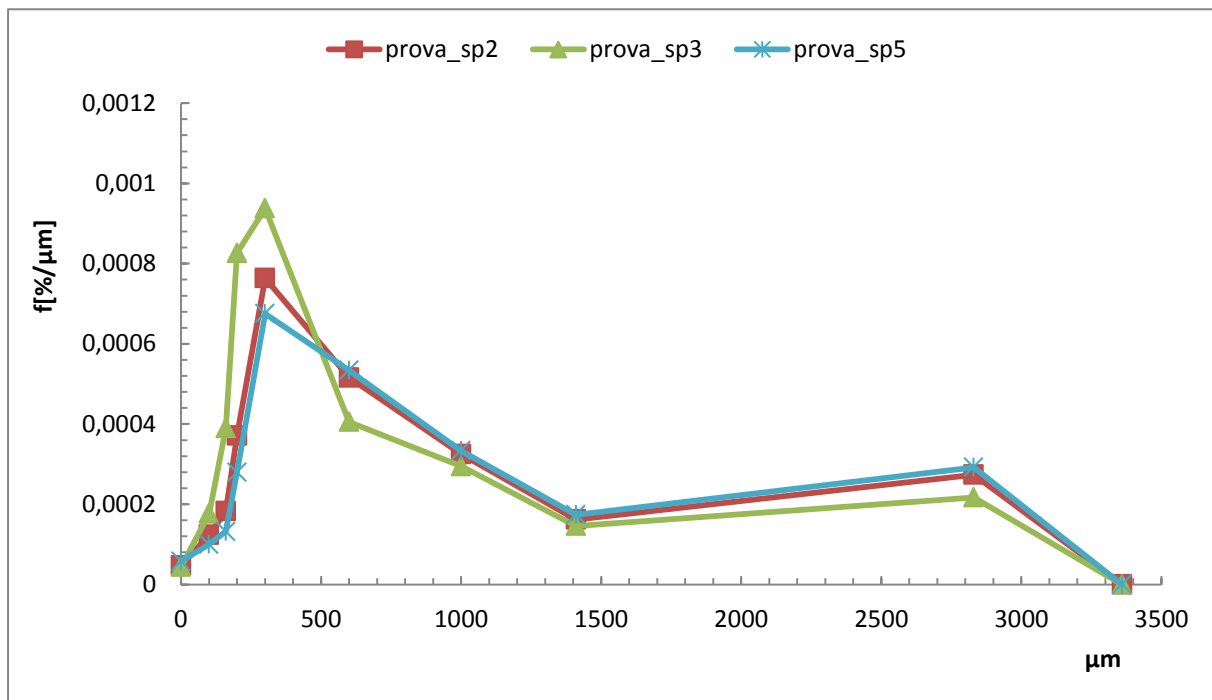
	Acqua 68%w/w	Acqua 70%w/w	Acqua 75%w/w	Acqua 80%w/w
<b>t. gran. 12'</b>	Prova_sp1	Prova_sp3	Prova_sp5	-
<b>t. gran. 17'</b>	Prova_sp2	Prova_sp4	Prova_sp6	Prova_sp7

I risultati dell'analisi granulometrica sono riportati nella Tabella 4.6:

**Tabella 4.6** Risultati dell'analisi granulometrica del sistema spray.

	x10	x50	x90	resa
<b>prova_sp1</b>	180	360	1400	<b>61,81%</b>
<b>prova_sp2</b>	220	640	1880	<b>61,03%</b>
<b>prova_sp3</b>	200	500	1660	<b>59,34%</b>
<b>prova_sp4</b>	260	980	2140	59,05%
<b>prova_sp5</b>	230	720	1960	<b>60,12%</b>
<b>prova_sp6</b>	420	1280	2480	51,94%
<b>prova_sp7</b>	760	1410	2550	55,92%

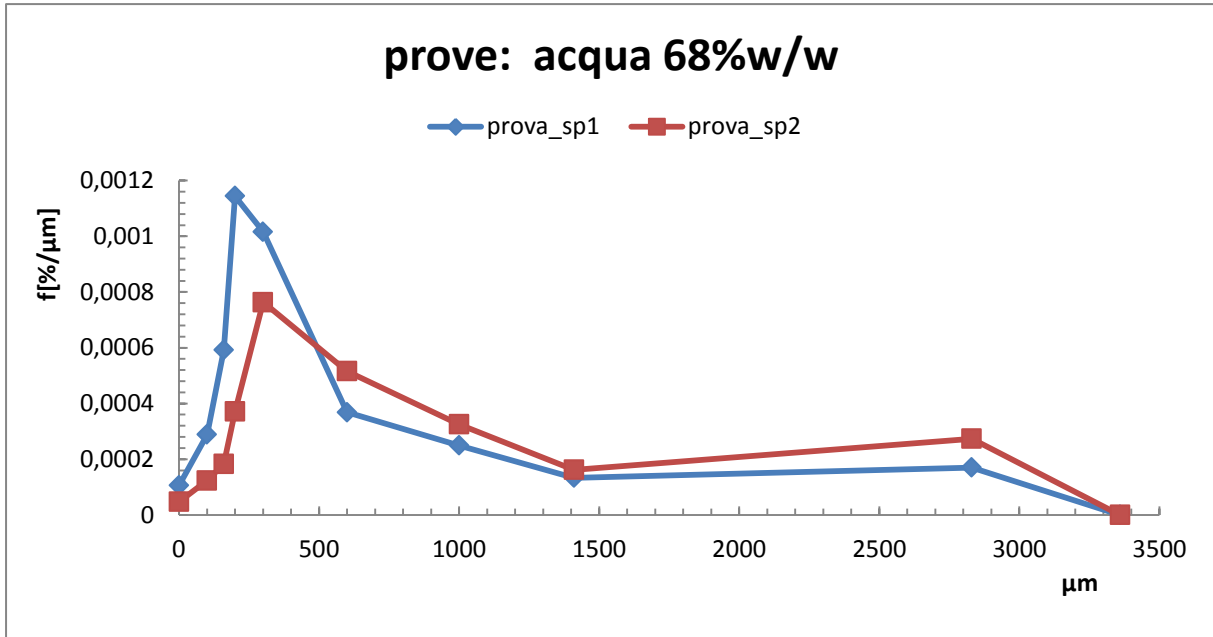
Il sistema di pompaggio con ugello spray è stato predisposto accuratamente e su misura per il miscelatore Kenwood utilizzato. In particolare la pompa era collegata ad una tanica di 5 litri d'acqua, le quale veniva reintegrata dopo ogni prova per evitare problemi di ripetibilità. Dai risultati ottenuti sugli indici di resa in media si ottiene un 58% simile al risultato ottenuto per il sistema di gocciolamento. Quindi sotto questo punto di vista non ci sono molti margini di miglioramento. Nonostante ciò si riesce comunque ad ottenere la pezzatura desiderata, specie nelle prove sp2, sp3, sp5 che, non mostrando eccessiva sovra-bagnatura, hanno dimensioni superiori ai 500  $\mu\text{m}$  (Figura 4.11).



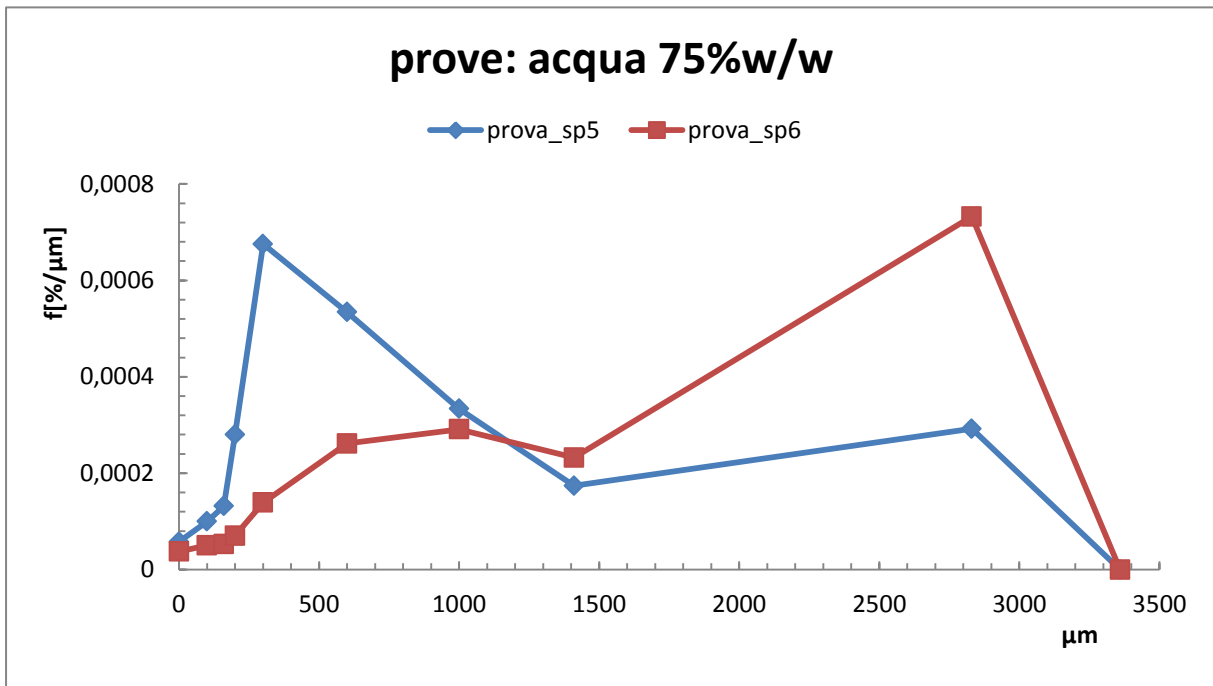
**Figura 4.11** Confronto prove spray: sp2 (68%w/w di acqua, 17 min), sp3 (70%w/w di acqua, 12 min), sp5 (75%w/w di acqua, 12 min).

Un altro fenomeno interessante del sistema di pompaggio spray è che aumentando il tempo di granulazione (inteso come somma tra tempo di bagnatura e accrescimento) la curva di distribuzione delle dimensioni risulta spostata verso destra, mostrando quindi un aumento delle dimensioni medie dei granuli. Il problema è che aumentando a sua volta il contenuto di acqua, la distribuzione diventa bimodale, mostrando un accentuata sovra-bagnatura specie nelle prove sp6 e sp7.

Le Figure 4.12 e 4.13 mostrano in maniera evidente l'aumento delle dimensioni dei granuli in funzione al tempo di bagnatura ed in particolare come l'andamento diventi bimodale a percentuali alte di acqua.



*Figura 4.12 Prove del sistema spray con contenuti di acqua del 68%w/w.*



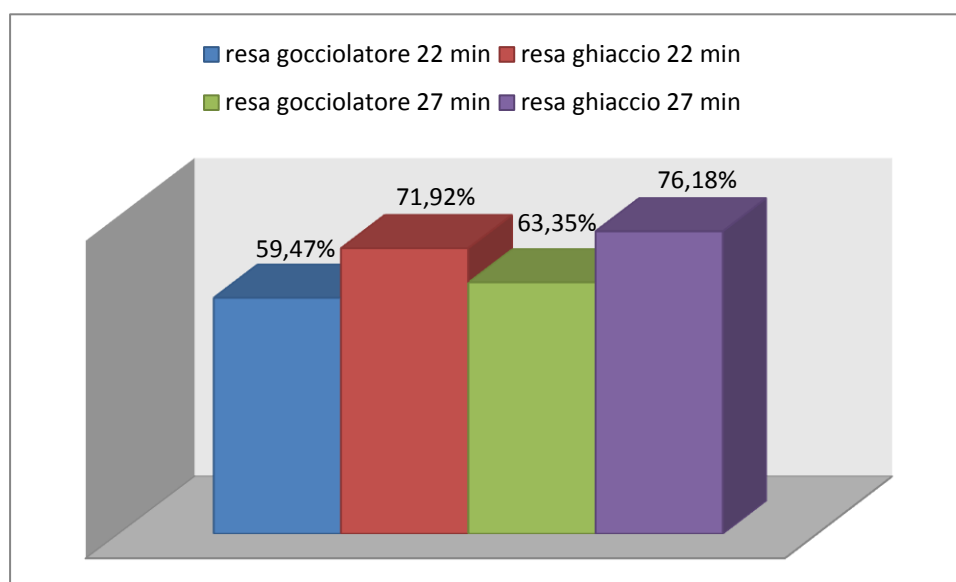
*Figura 4.13 Prove del sistema spray con contenuti di acqua del 75%w/w.*

#### 4.1.1 Confronto fra le diverse tecniche di aggiunta del legante

In base ai tempi e alle percentuali di acqua/ghiaccio nelle prove svolte, utilizzando diverse tecniche di bagnatura, è possibile mettere a confronto i metodi utilizzati.

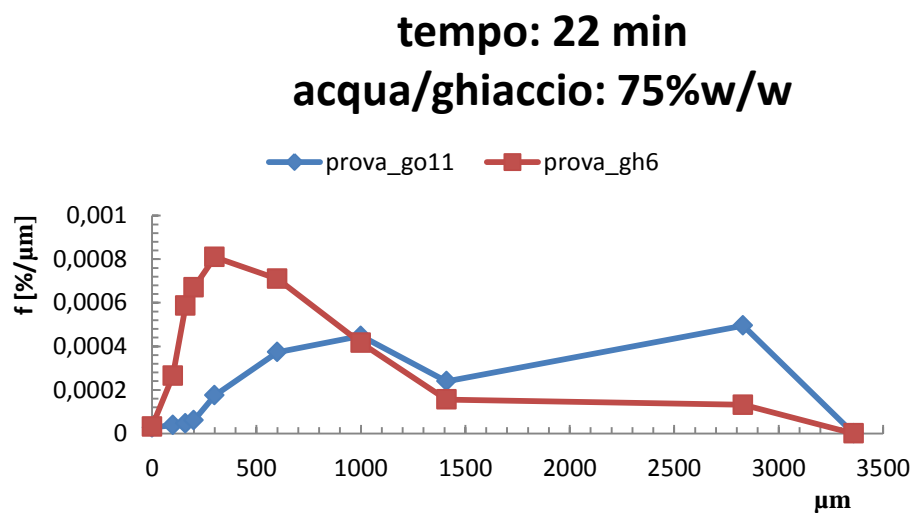
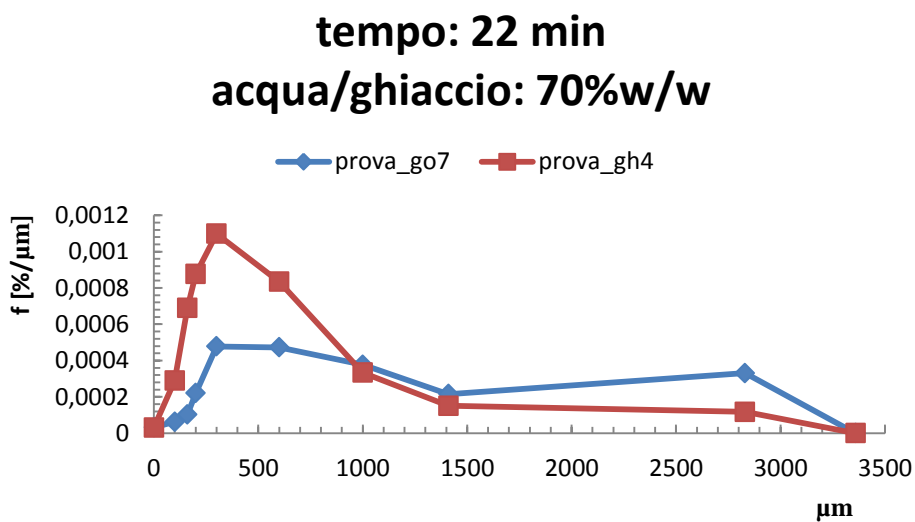
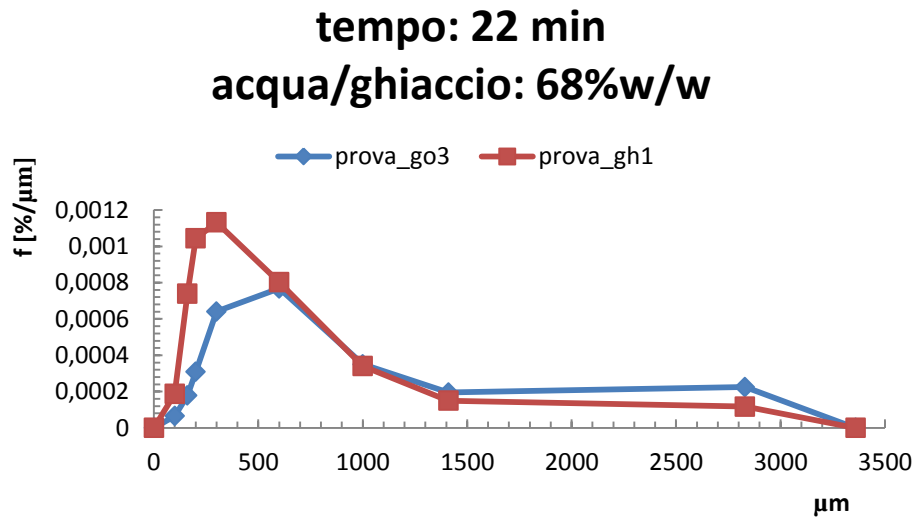
##### Gocciolatore/ghiaccio

- Per quanto riguarda la percentuale di resa, nella Figura 4.14 sono messe a confronto le medie delle rese del sistema gocciolatore e ghiaccio a 22 e 27 minuti e si nota come, a parità di tempi e di quantitativi di legante presente, quelle del sistema con versamento progressivo di ghiaccio mostrino i valori medi più alti rispetto al sistema con gocciolatore. Quindi sotto un punto di vista economico sarebbe più conveniente utilizzare il sistema ghiaccio in quanto si riducono gli scarti di materiale.

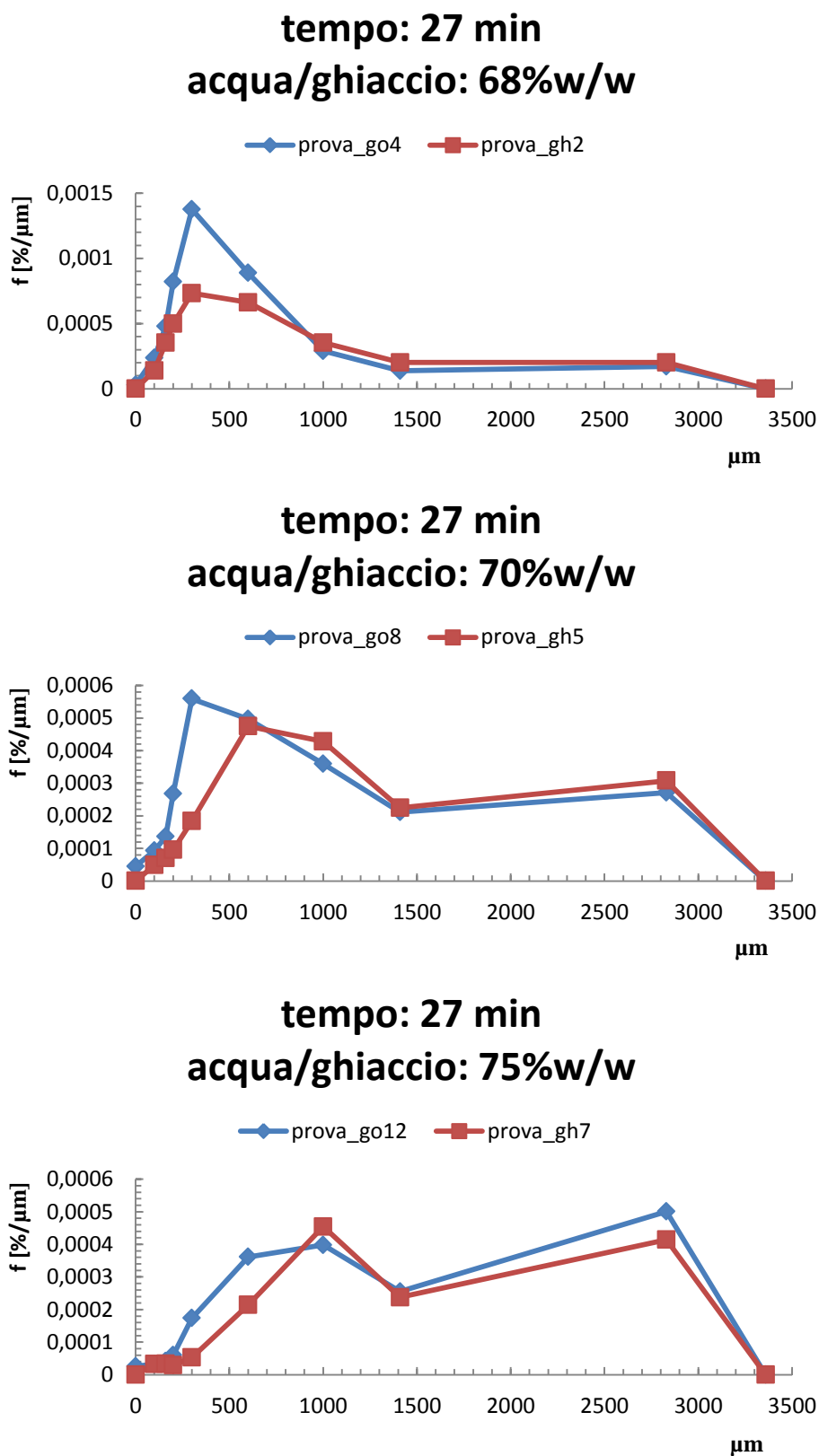


**Figura 4.14** Confronto fra le medie delle rese del sistema gocciolatore e ghiaccio.

- Per quanto riguarda la distribuzione delle dimensioni dei granuli, la Figura 4.15 mostra come, a parità di percentuale di acqua/ghiaccio utilizzato e nello stesso tempo di granulazione (22 minuti), le prove con gocciolatore risultino estremamente sovra-bagnate, unica eccezione per la prova go3 che presenta un andamento delle distribuzioni ancora paragonabile a quello del ghiaccio, probabilmente dovuto al contenuto di acqua ridotto rispetto alle altre prove; mentre per tempi più lunghi (27 minuti), come mostrato in Figura 4.16, sia le prove con gocciolatore che con ghiaccio, superiori al 68%w/w di acqua/ghiaccio, risultano sovra-bagnate, perciò vi saranno granuli più grandi maggiormente saturati e granuli più piccoli meno saturati. In pratica col passare del tempo i granuli più piccoli coalescono formando granuli più grandi e probabilmente, aumentando ancora il tempo di granulazione per le prove a contenuto di acqua/ghiaccio maggiore (70%w/w, 75%w/w), tenderebbero a diventare unimodali.



*Figura 4.15 Confronto fra le prove gocciolatore/ghiaccio a diverse % di acqua/ghiaccio a 22 minuti.*



**Figura 4.16** Confronto fra le prove gocciolatore/ghiaccio a diverse % di acqua/ghiaccio a 27 minuti.

- Confrontando le dimensioni del diametro mediano dei granuli nei due metodi utilizzati (Tabelle 4.7 e 4.8) si nota come, a parità di legante e di tempo di granulazione, per le prove con ghiaccio si riesce ad ottenere una pezzatura più fine dell'ordine dei 350/600  $\mu\text{m}$ , quindi con possibili applicazioni nel campo farmaceutico (se si considera che diametri superiori ai 500/600  $\mu\text{m}$  vengono solitamente scartati).

*Tabella 4.7 Dimensioni del diametro particellare (cinquantesimo percentile) dei sistemi gocciolatore/ghiaccio a 22 minuti di granulazione.*

<b>22 minuti</b>			
<b>prova_go3</b>	860	<b>prova_gh1</b>	360
<b>prova_go7</b>	960	<b>prova_gh4</b>	350
<b>prova_go11</b>	1100	<b>prova_gh6</b>	420

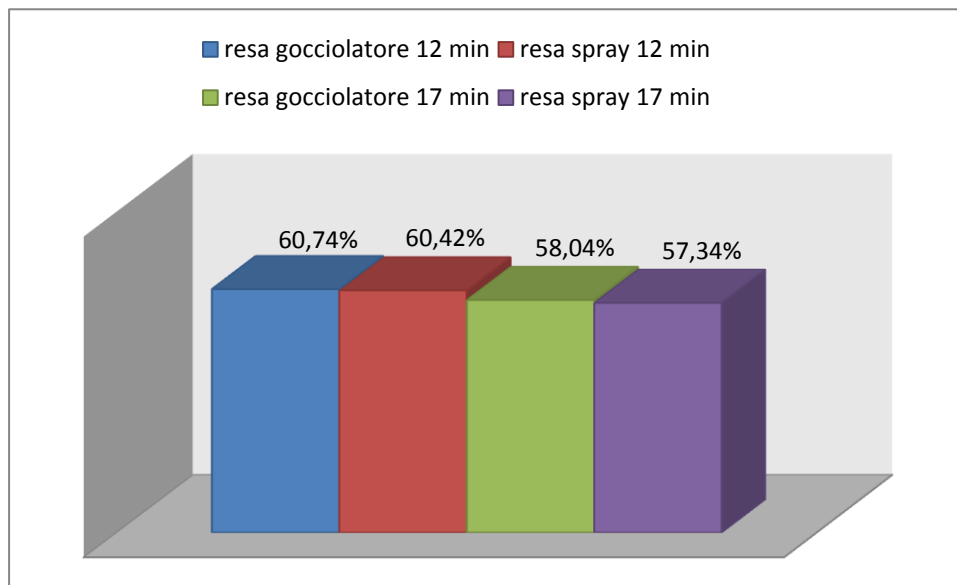
*Tabella 4.8 Dimensioni del diametro particellare (cinquantesimo percentile) dei sistemi gocciolatore/ghiaccio a 27 minuti di granulazione.*

<b>27 minuti</b>			
<b>prova_go4</b>	640	<b>prova_gh2</b>	490
<b>prova_go8</b>	900	<b>prova_gh5</b>	590
<b>prova_go12</b>	1100	<b>prova_gh7</b>	750



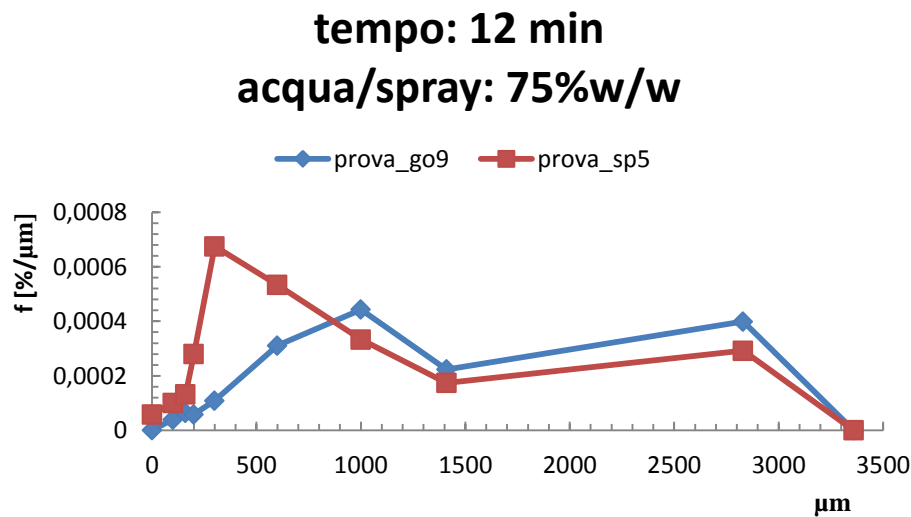
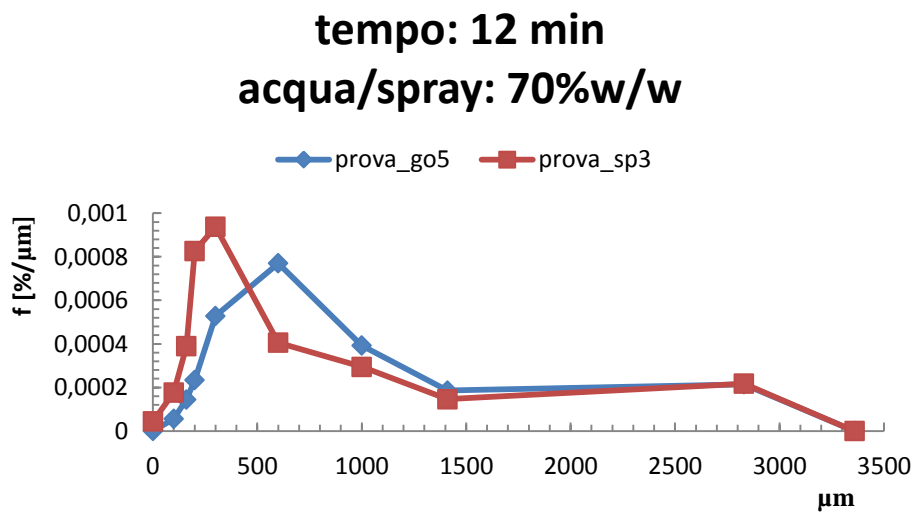
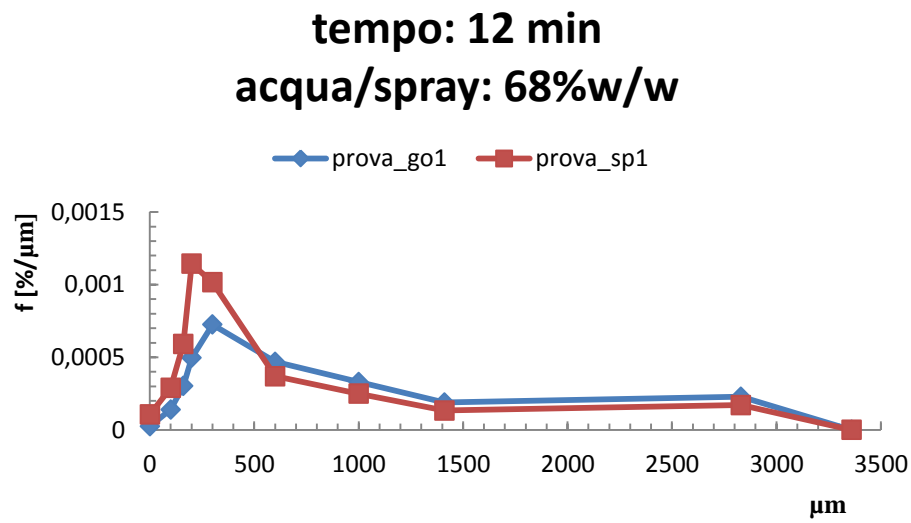
### Gocciolatore/spray

- Dal punto di vista della resa, il sistema spray non offre sostanziali miglioramenti rispetto al metodo di aggiunta tramite gocciolamento. In Figura 4.17 sono rappresentate le medie delle rese dei due sistemi messe a confronto per i tempi di 12 e 17 minuti di granulazione (nelle stesse percentuali di acqua).

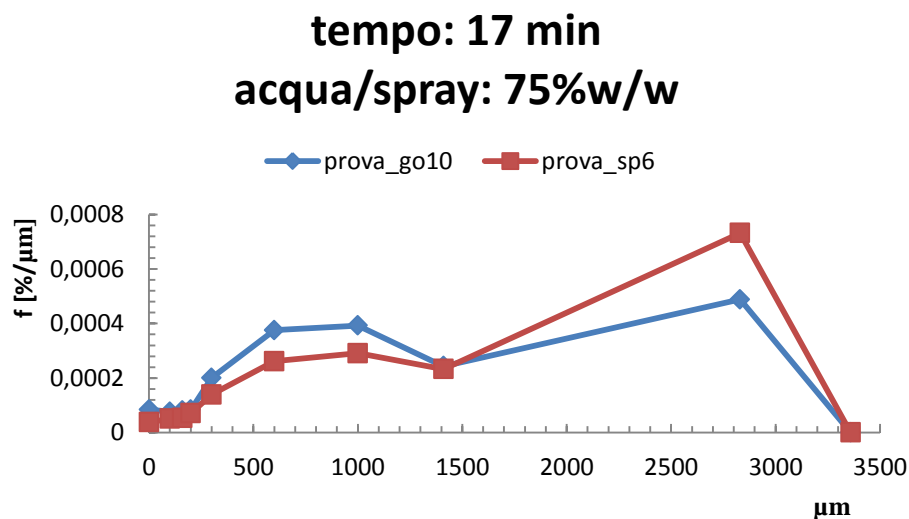
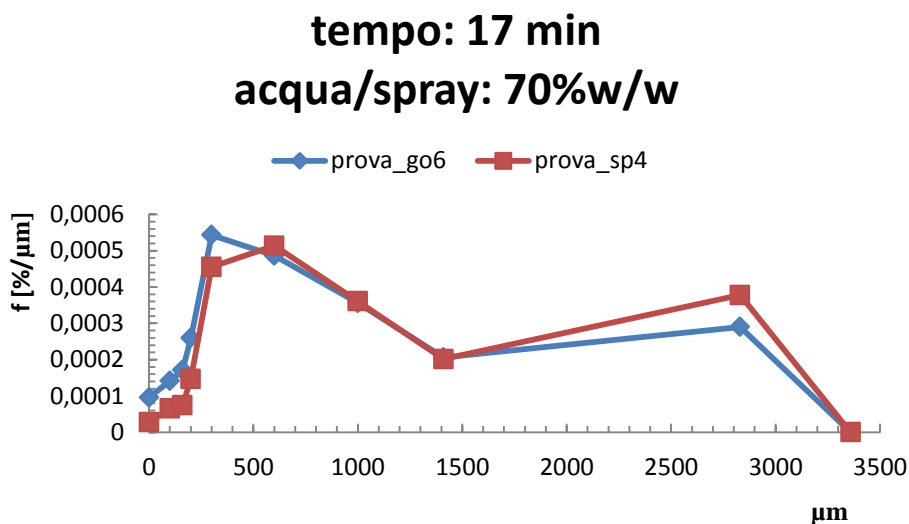
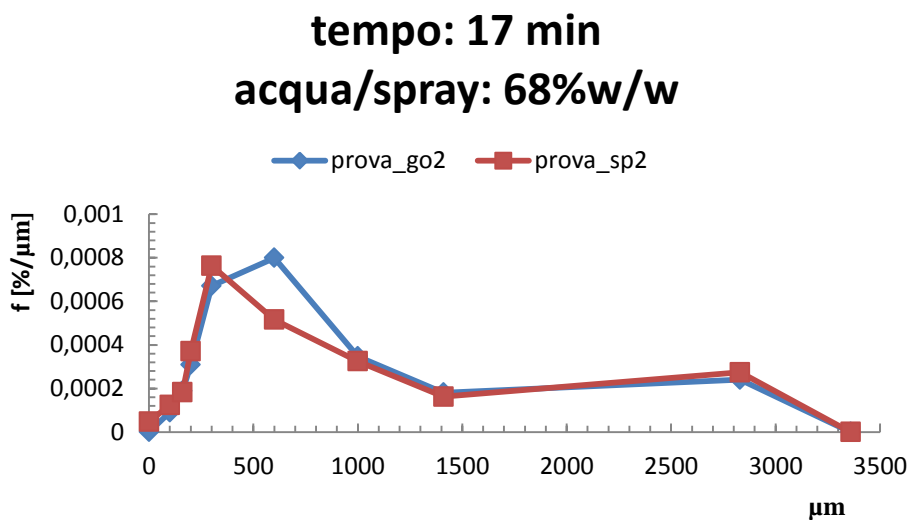


*Figura 4.17* Confronto fra le medie delle rese del sistema gocciolatore e spray.

- Per quanto riguarda le Pdf in Figura 4.18, le prove con il sistema spray risultano meno sovra-bagnate del metodo a gocciolamento, con una distribuzione delle dimensioni più stretta, unica eccezione mostra il caso con contenuto di legante del 68% w/w in cui le due curve non mostrano sostanziali differenze; mentre con l'aumento del tempo di granulazione a 17 minuti entrambe le curve tendono ad avere, all'aumentare del contenuto di legante, una distribuzione bimodale indice di un'eccessiva sovra-bagnatura dei granuli (Figura 4.19).



*Figura 4.18* Confronto fra le prove gocciolatore/spray a diverse % di acqua/ghiaccio a 12 minuti.



**Figura 4.19** Confronto fra le prove gocciolatore/spray a diverse % di acqua/ghiaccio a 17 minuti.

- I diametri mediani dei granuli nei due metodi utilizzati risultano dalle Tabelle 4.9 e 4.10 simili per tempi di granulazione di 17 minuti, mentre si ottengono risultati più apprezzabili nel il sistema spray per tempi di granulazione di 12 minuti con particelle in media dell'ordine dei 500  $\mu\text{m}$  e quindi con possibili usi in campo farmaceutico.

**Tabella 4.9** Dimensioni del diametro particellare (cinquantesimo percentile) dei sistemi gocciolatore/spray a 12 minuti di granulazione.

12 minuti			
<b>prova_go1</b>	680	<b>prova_sp1</b>	360
<b>prova_go5</b>	850	<b>prova_sp3</b>	500
<b>prova_go9</b>	1040	<b>prova_sp5</b>	720

**Tabella 4.10** Dimensioni del diametro particellare (cinquantesimo percentile) dei sistemi gocciolatore/spray a 17 minuti di granulazione.

17 minuti			
<b>prova_go2</b>	820	<b>prova_sp2</b>	640
<b>prova_go6</b>	880	<b>prova_sp4</b>	980
<b>prova_go10</b>	1100	<b>prova_sp6</b>	1280

## 4.2 Analisi d'immagine

L'analisi della forma delle particelle trova particolare importanza per quanto riguarda le proprietà di flusso dei granuli. Una forma sferica consente migliori caratteristiche di scorrimento, infatti la forma sferica presenta un rapporto superficie su volume minimo, quindi forze di coesione ridotte.

In campo farmaceutico questo è un prerequisito importante, specie se si intende rivestire i granuli con agenti filmogeni.

Nel caso in esame, tutte le prove analizzate sono state suddivise in due frazioni: 300-600  $\mu\text{m}$  e 600-1000  $\mu\text{m}$ . Gli indici calcolati, *Solidity* *Circularity* *Eccentricity*, confrontano la forma del singolo granulo con forme geometriche semplici, spesso il cerchio o il quadrato ed hanno tutti valori compresi tra 0 e 1. Per quanto riguarda la *Circularity*, 1 rappresenta il cerchio perfetto e quindi presumibilmente buona scorrevolezza.

I risultati ottenuti sono schematizzati in base alla tecnica utilizzata, gocciolatore, ghiaccio, spray, riportando in tabella la media di ogni prova (sulla base di 20 foto per prova) e la relativa deviazione standard.

Per problemi evidenti di sovra-bagnatura si è ritenuto poco opportuno analizzare le prove con contenuti di legante dell'80%w/w.

### Gocciolatore

I risultati ottenuti sono proposti nelle Tabelle 4.11 e 4.12:

*Tabella 4.11 Risultati degli indici macroscopici dell'analisi d'immagine per il sistema gocciolatore con frazione 300-600  $\mu\text{m}$ .*

300-600 $\mu\text{m}$	solidity		circularity		eccentricity	
	media	dev.st.	media	dev.st.	media	dev.st.
prova_go1	0,90905	0,035232	0,79442	0,068392	0,65295	0,13142
prova_go2	0,9006	0,047266	0,78264	0,047266	0,6041	0,14665
prova_go3	0,9188	0,027047	0,81537	0,05687	0,60045	0,13782
prova_go4	0,90315	0,027702	0,77782	0,051188	0,6369	0,10826
prova_go5	0,92185	0,024643	0,80454	0,043014	0,63475	0,089441
prova_go6	0,90835	0,025518	0,791	0,065891	0,55185	0,14149
prova_go7	0,91545	0,024924	0,82019	0,041596	0,6084	0,13709
prova_go8	0,92455	0,023203	0,83001	0,045758	0,66425	0,12458
prova_go9	0,9268	0,025293	0,84168	0,035288	0,60765	0,11635
prova_go10	0,89695	0,039524	0,79009	0,059944	0,6848	0,11832
prova_go11	0,91395	0,02527	0,81922	0,038153	0,63765	0,13853
prova_go12	0,9129	0,037915	0,81107	0,054412	0,65435	0,13734

*Tabella 4.11 Risultati degli indici macroscopici dell'analisi d'immagine per il sistema gocciolatore con frazione 600-1000  $\mu\text{m}$ .*

600-1000 $\mu\text{m}$	solidity		circularity		eccentricity	
	media	dev.st.	media	dev.st.	media	dev.st.
prova_go1	0,9109	0,033104	0,7916	0,061268	0,63295	0,099058
prova_go2	0,9229	0,032465	0,80252	0,057275	0,5621	0,14779
prova_go3	0,9271	0,027648	0,80992	0,051643	0,6238	0,11272
prova_go4	0,93765	0,023191	0,83131	0,053498	0,61155	0,13774
prova_go5	0,9392	0,016166	0,82188	0,0353	0,5876	0,14146
prova_go6	0,9214	0,030427	0,81037	0,073309	0,61645	0,17473
prova_go7	0,92275	0,026131	0,81387	0,04728	0,58515	0,11006
prova_go8	0,9196	0,029733	0,81263	0,052651	0,58085	0,16899
prova_go9	0,92245	0,032898	0,83061	0,051215	0,57315	0,14963
prova_go10	0,9277	0,027685	0,82847	0,07975	0,6094	0,12426
prova_go11	0,93479	0,018368	0,83582	0,042029	0,57653	0,15627
prova_go12	0,92685	0,027647	0,82021	0,048219	0,66075	0,15342

Dalle tabelle si può notare come, pur avendo riscontrato in precedenza (Tabella 4.2) valori di diametro particellare molto diversi tra loro (da 680 a 1100  $\mu\text{m}$ ), non ci sono sostanziali differenze specie per gli indici di *solidity* e di *circularity*.

Nello specifico, si ottengono per la *Solidity* valori medi di 0,91 (per la frazione 300-600  $\mu\text{m}$ ) e di 0,93 (per la frazione 600-1000  $\mu\text{m}$ ) quindi molto prossimi ad 1 e indicano che non c'è molta differenza fra l'area dell'immagine e l'area dell'immagine racchiusa da un poligono convesso.

La *Circularity* mostra valori medi di 0,81 (per la frazione 300-600  $\mu\text{m}$ ) e 0,82 (per la frazione 600-1000  $\mu\text{m}$ ) il che significa che le particelle non sono perfettamente circolari ma che mostrano ugualmente una buona sfericità e di conseguenza buone proprietà di scorrimento. Ragionando, infatti, in 2D, un cerchio perfetto ha un valore di circolarità pari a 1, mentre oggetti con forme più irregolari avranno valori inferiori in quanto una forma irregolare sarà caratterizzata da un aumento del perimetro. Da questo risultato si può ricavare che la *Roundness* ha valori medi di 0,65 (300-600  $\mu\text{m}$ ) e di 0,67 (600-1000  $\mu\text{m}$ ), si tratta di valori inferiori a 1 e, quindi, il perimetro delle particelle, confrontato con il valore dell'area, risulta elevato.

L'*Eccentricity* ha valori medi di 0,63 (300-600  $\mu\text{m}$ ) e di 0,60 (600-1000  $\mu\text{m}$ ), le particelle in esame non sono perfettamente sferiche, ma mostrano una forma leggermente allungata.

In generale, si è ottenuto un buon risultato in termini di *Circularity* trattandosi di una granulazione *low shear*, infatti risultati inferiori ( $\phi_c = 0,76$ ) sono stati ottenuti da studi svolti da Chevalier et al. [12] usando un miscelatore Kenwood simile ma con una formulazione diversa. Probabilmente la migliore riuscita dei risultati in questo lavoro di tesi, è da attribuire alla diversa formulazione utilizzata, in particolare alla presenza del PVP K30 che usato in percentuali alte (8%) diventa più viscoso e di conseguenza l'utilizzo di leganti ad alta viscosità (come anche nel caso delle emulsioni) permette di ottenere granuli dalla forma più sferica.

## Ghiaccio

I risultati ottenuti sono proposti nelle Tabelle 4.13 e 4.14:

*Tabella 4.13 Risultati degli indici macroscopici dell'analisi d'immagine per il sistema ghiaccio con frazione 300-600  $\mu\text{m}$ .*

300-600 $\mu\text{m}$	solidity		circularity		eccentricity	
	media	dev.st.	media	dev.st.	media	dev.st.
prova_gh1	0,8924	0,22781	0,77826	0,045425	0,61255	0,10245
prova_gh2	0,9314	0,027052	0,8278	0,054722	0,65895	0,12896
prova_gh3	0,91815	0,021709	0,80725	0,046974	0,64525	0,11301
prova_gh4	0,8844	0,049269	0,77476	0,076725	0,66415	0,10311
prova_gh5	0,90765	0,034169	0,79074	0,070147	0,63435	0,11673
prova_gh6	0,88615	0,035559	0,77314	0,052398	0,6846	0,10078
prova_gh7	0,92238	0,029325	0,8137	0,053046	0,63944	0,10389

*Tabella 4.14 Risultati degli indici macroscopici dell'analisi d'immagine per il sistema ghiaccio con frazione 600-1000  $\mu\text{m}$ .*

600-1000 $\mu\text{m}$	solidity		circularity		eccentricity	
	media	dev.st.	media	dev.st.	media	dev.st.
prova_gh1	0,90816	0,044751	0,72277	0,070264	0,62605	0,12887
prova_gh2	0,90445	0,31075	0,79949	0,055864	0,59365	0,14639
prova_gh3	0,93875	0,023526	0,84114	0,038914	0,57325	0,14044
prova_gh4	0,91061	0,040662	0,84939	0,27809	0,61567	0,1719
prova_gh5	0,9172	0,034238	0,79263	0,065145	0,606	0,14761
prova_gh6	0,90815	0,040362	0,79007	0,064017	0,6186	0,10674
prova_gh7	0,93835	0,026316	0,82736	0,045657	0,56745	0,17291

Nel caso del ghiaccio si riescono ad ottenere risultati leggermente più bassi rispetto al caso del gocciolatore, ma allo stesso tempo abbastanza soddisfacenti se si considera il fatto che si tratta di un legante innovativo difficilmente sperimentato nella granulazione *low shear*.

I valori medi per la *Solidity* sono intorno allo 0,91 (300-600  $\mu\text{m}$ ) e 0,92 (600-1000  $\mu\text{m}$ ), quindi molto prossimi ad 1; per la *Circularity* sono 0,80 (per entrambe le frazioni) e per l'*Eccentricity* 0,65 (300-600  $\mu\text{m}$ ) e 0,60 (600-1000  $\mu\text{m}$ ).

I risultati ottenuti possono essere confrontati con studi svolti in un precedente lavoro di tesi [13], in cui è stato usato come legante il ghiaccio ma in un granulatore *high shear*. Nel dettaglio, si tratta di esperimenti condotti in un granulatore rapido ad asse verticale Zanchetta RotoLab<sup>®</sup> da 2,5 L, utilizzando come variabili la velocità (prove a 900 e 1200 rpm) ed il tempo di granulazione (prove a 4 e 6 minuti). La formulazione è costituita da CMC 60% w/w, lattosio 38% w/w, PVP K90 2% w/w (rispetto ad un totale di polveri secche di 200g) e 150/160g di ghiaccio versato in blocco nel granulatore.

I valori medi dei risultati ottenuti, confrontati con quelli ricavati dal granulatore *low shear* in esame, sono riportati nella Tabella 4.15 (per il granulatore *high shear* l'analisi si è svolta solo sulla frazione del cinquantesimo percentile,  $x_{50}$ , paragonabile in linea generale alla frazione di 600-1000  $\mu\text{m}$  ottenuta nel granulatore *low shear*).

**Tabella 4.15** Confronto prove con ghiaccio tra il granulatore *high shear* ed il granulatore *low shear*.

	granulazione <i>high shear</i>	granulazione <i>low shear</i>
<b>solidity</b>	0,92	0,92
<b>circularity</b>	<b>0,66</b>	<b>0,80</b>
<b>eccentricity</b>	0,61	0,60

Dal confronto risulta evidente come l'utilizzo del granulatore *low shear* associato alla variazione di alcuni parametri, come l'aumento del tempo di granulazione, il versamento progressivo del ghiaccio e il PVP K30, rendano possibile miglioramenti sulla forma delle particelle. In particolare si riesce ad ottenere una forma più sferica dei granuli e di conseguenza vantaggi sulle proprietà di scorrimento, specie se utilizzati in campo farmaceutico.

In futuro si potrebbe pensare di ripetere la stessa metodologia adottata per il *low shear* nel granulatore rapido al fine di validare le ipotesi fatte.

## Spray

I risultati ottenuti sono proposti nelle Tabelle 4.16 e 4.17:

**Tabella 4.16** Risultati degli indici macroscopici dell'analisi d'immagine per il sistema spray con frazione 300-600  $\mu\text{m}$ .

300-600 $\mu\text{m}$	solidity		circularity		eccentricity	
	media	dev.st.	media	dev.st.	media	dev.st.
<b>prova_sp1</b>	0,91605	0,027712	0,82441	0,04971	0,63705	0,12337
<b>prova_sp2</b>	0,9269	0,022838	0,83348	0,042363	0,6363	0,099048
<b>prova_sp3</b>	0,92135	0,017907	0,82133	0,0466723	0,62465	0,1436
<b>prova_sp4</b>	0,91505	0,019201	0,81208	0,037358	0,6405	0,11943
<b>prova_sp5</b>	0,9208	0,024533	0,82186	0,056592	0,6372	0,1123
<b>prova_sp6</b>	0,93195	0,023464	0,83352	0,046358	0,65655	0,11595



**Tabella 4.17** Risultati degli indici macroscopici dell'analisi d'immagine per il sistema spray con frazione 600-1000  $\mu\text{m}$ .

600-1000 $\mu\text{m}$	solidity		circularity		eccentricity	
	media	dev.st.	media	dev.st.	media	dev.st.
prova_sp1	0,93905	0,023298	0,83507	0,062407	0,6136	0,17801
prova_sp2	0,92755	0,03859	0,82577	0,066073	0,60665	0,12898
prova_sp3	0,93695	0,025293	0,84288	0,04595	0,565	0,10376
prova_sp4	0,9331	0,020545	0,84215	0,041712	0,576	0,15173
prova_sp5	0,92105	0,033535	0,81105	0,060746	0,5323	0,17445
prova_sp6	0,92963	0,024398	0,82106	0,058819	0,62558	0,12412

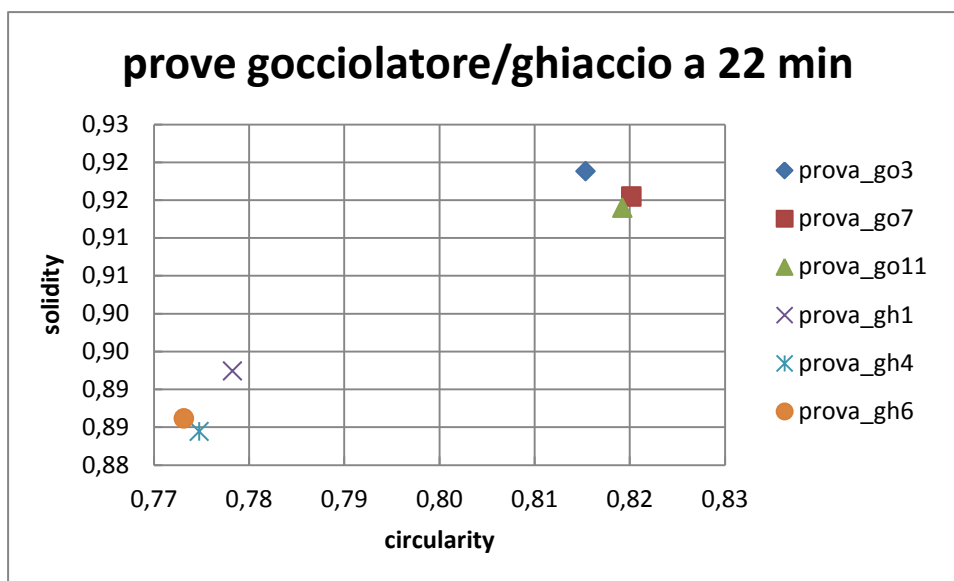
I risultati del sistema spray sono molto simili al sistema con gocciolatore. Essi mostrano valori medi per la *Solidity* intorno allo 0,92 (300-600  $\mu\text{m}$ ) e 0,93 (600-1000  $\mu\text{m}$ ); per la *Circularity* sono 0,82 (300-600  $\mu\text{m}$ ) e 0,83 (600-1000  $\mu\text{m}$ ) e per l'*Eccentricity* 0,64 (300-600  $\mu\text{m}$ ) e 0,59 (600-1000  $\mu\text{m}$ ).

#### 4.2.1 Confronto fra le diverse tecniche di aggiunta del legante

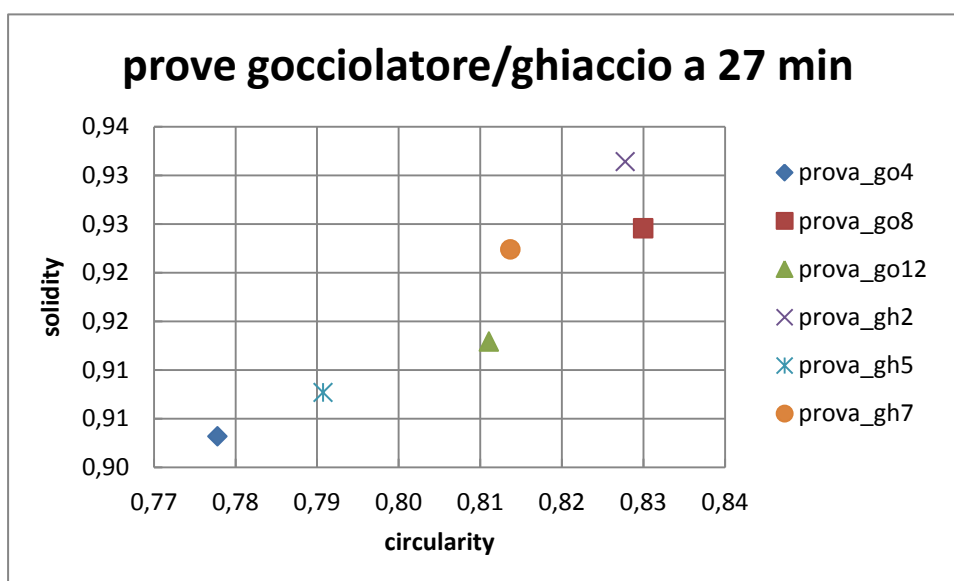
##### Gocciolatore/ghiaccio (frazione 300-600 $\mu\text{m}$ )

Sono stati messi a confronto due diversi indici di tipo macroscopico, *Solidity* contro *Circularity*, per le prove del sistema gocciolatore e ghiaccio a 22 minuti (Figura 4.20) e 27 minuti (Figura 4.21), ma con diverso contenuto di legante.

Nella Figura 4.20 si nota come a 22 minuti di granulazione la percentuale di legante utilizzato non influisce sugli indici analizzati, ma risulta evidente come le prove con gocciolatore diano risultati migliori riguardo la sfericità delle particelle; mentre nella Figura 4.21 l'aumento del tempo di granulazione a 27 minuti influisce sulla percentuale diversa di legante ed in particolare: per percentuali basse (68% w/w) si ottiene una forma delle particelle meno sferica nel caso del gocciolatore rispetto ad una forma più sferica nel caso del ghiaccio, esattamente il contrario per percentuali di acqua/ghiaccio del 70% w/w e situazione intermedia per entrambi i casi per percentuali alte di legante (75% w/w).



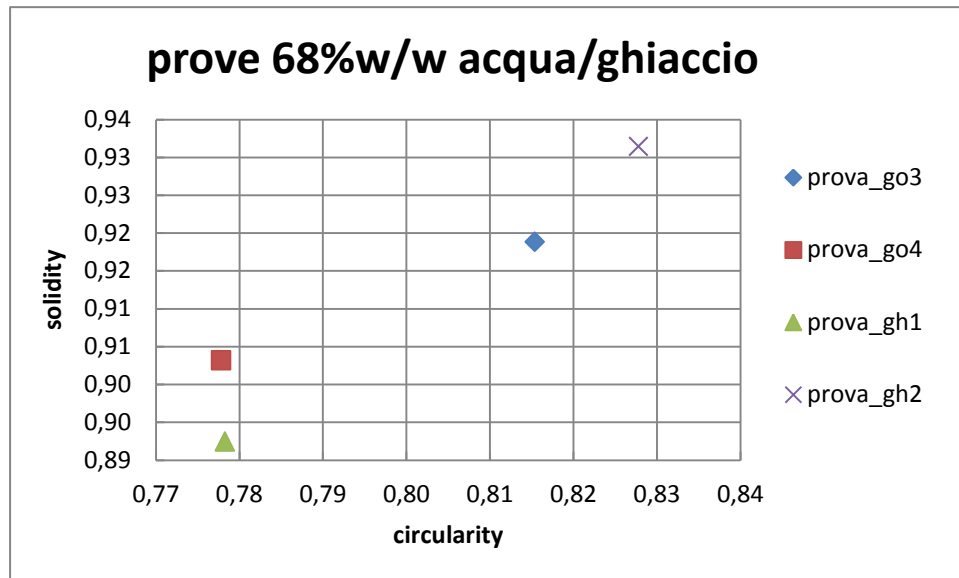
**Figura 4.20** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e ghiaccio a 22 minuti e diverse % di legante: prova go3 e gh1 a 68%w/w, prove go7 e gh4 a 70%w/w, prove go11 e gh6 a 75%w/w.



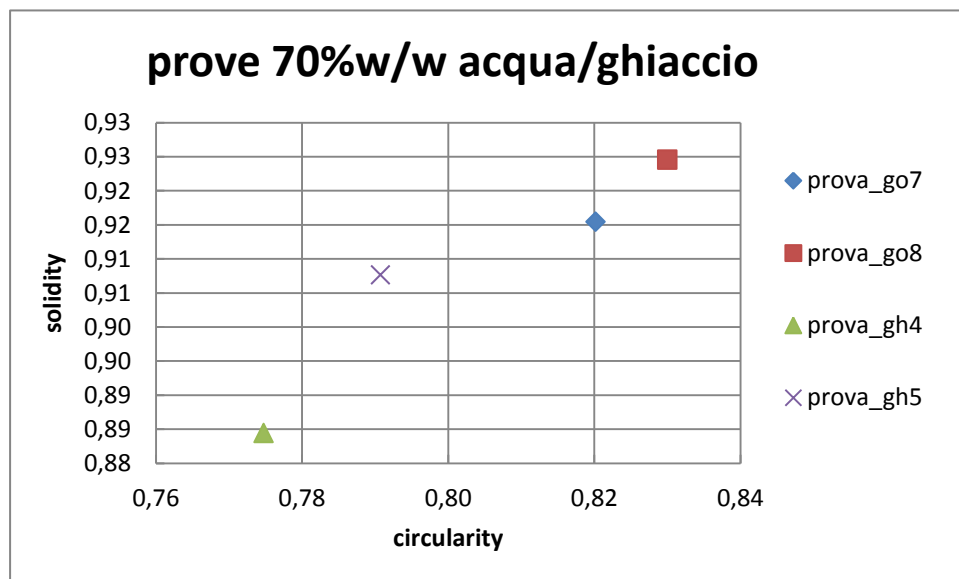
**Figura 4.21** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e ghiaccio a 27 minuti e diverse % di legante: prova go4 e gh2 a 68%w/w, prove go8 e gh5 a 70%w/w, prove go12 e gh7 a 75%w/w.

Nelle Figure 4.22, 4.23, 4.24 viene valutato l'effetto del tempo a parità di contenuto di legante aggiunto e si nota come l'effetto del tempo risulti significativo per le prove con ghiaccio. Infatti si riescono ad ottenere granuli più sferici per le prove con ghiaccio a 27 minuti rispetto alle stesse prove svolte a 22 minuti in particolare per i quantitativi di legante del 68%w/w e 75%w/w, mentre per le prove con gocciolatore non risultano esserci particolari differenze con

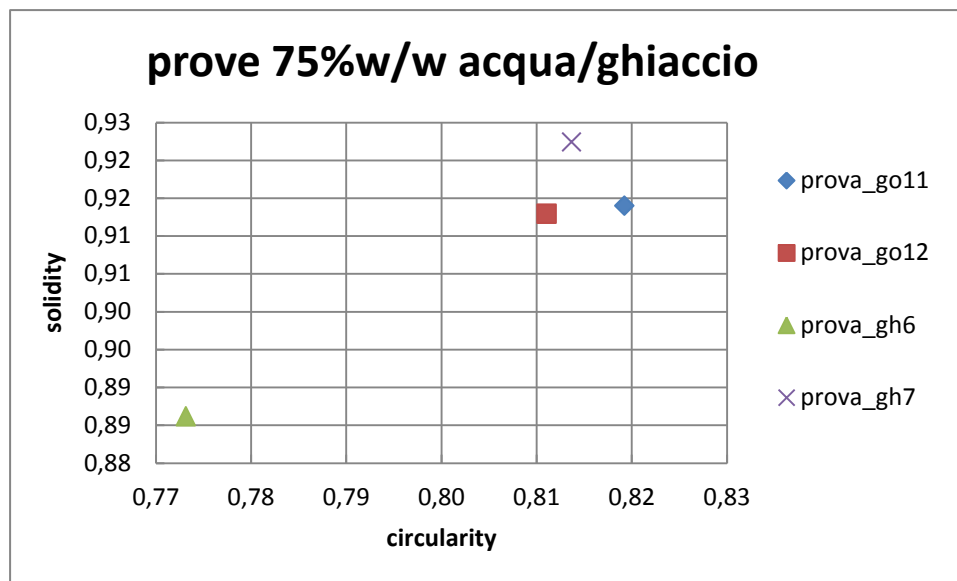
l'aumento del tempo di granulazione, tranne che per le prove a basse percentuali di legante (68% w/w).



**Figura 4.22** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e ghiaccio a 68%w/w di legante ma diversi tempi: prova go3 e gh1 a 22 minuti, prove go4 e gh2 a 27 minuti.



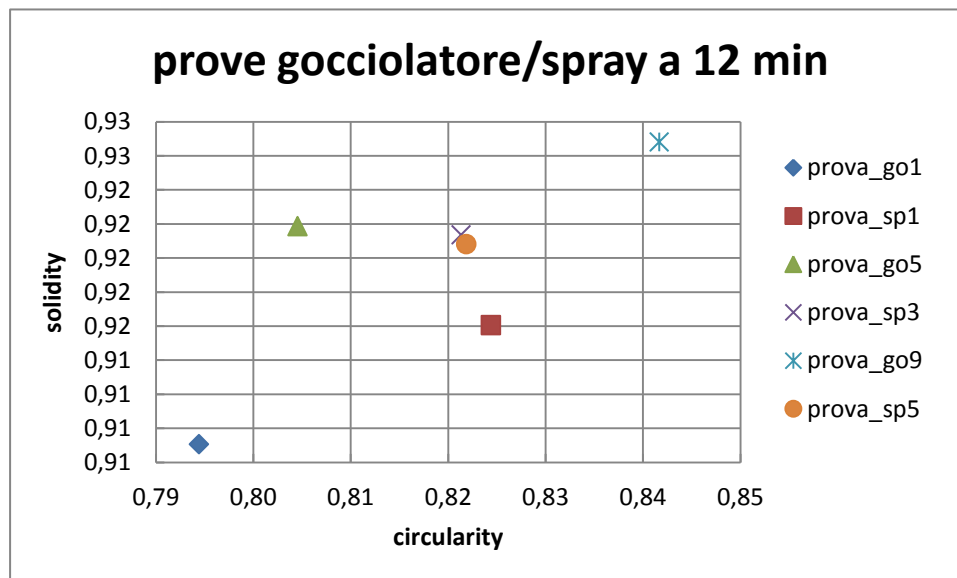
**Figura 4.23** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e ghiaccio a 70%w/w di legante ma diversi tempi: prova go7 e gh4 a 22 minuti, prove go8 e gh5 a 27 minuti.



**Figura 4.24** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e ghiaccio a 75%w/w di legante ma diversi tempi: prova go11 e gh6 a 22 minuti, prove go12 e gh7 a 27 minuti.

#### Gocciolatore/spray (frazione 300-600 $\mu\text{m}$ )

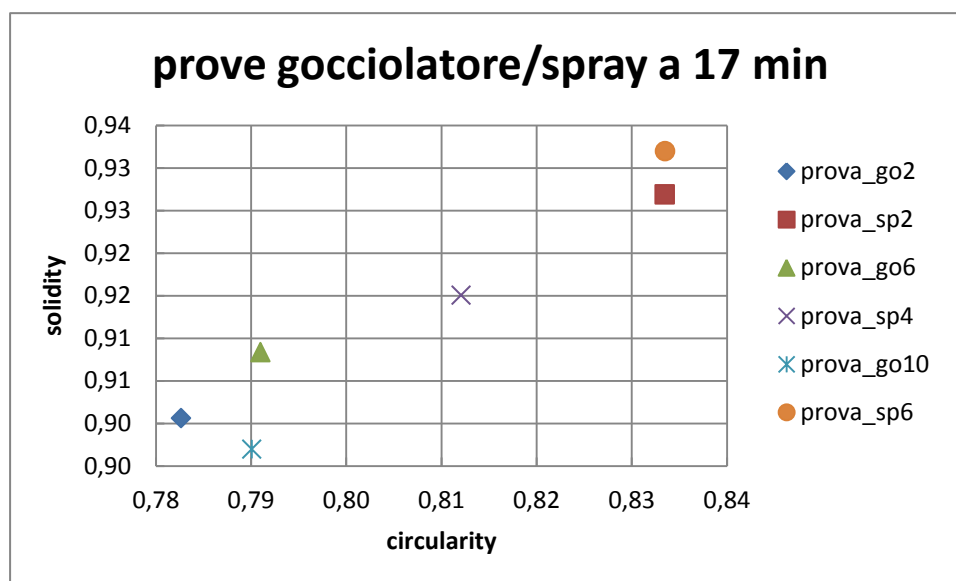
Anche in questo caso sono stati messi a confronto gli indici *Solidity* e *Circularity*, per le prove del sistema gocciolatore e spray a 12 minuti (Figura 4.25) e 17 minuti (Figura 4.26), ma con diverso contenuto di legante.



**Figura 4.25** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e spray a 12 minuti e diverse % di legante: prova go1 e sp1 a 68%w/w, prove go5 e sp3 a 70%w/w, prove go9 e sp5 a 75%w/w.

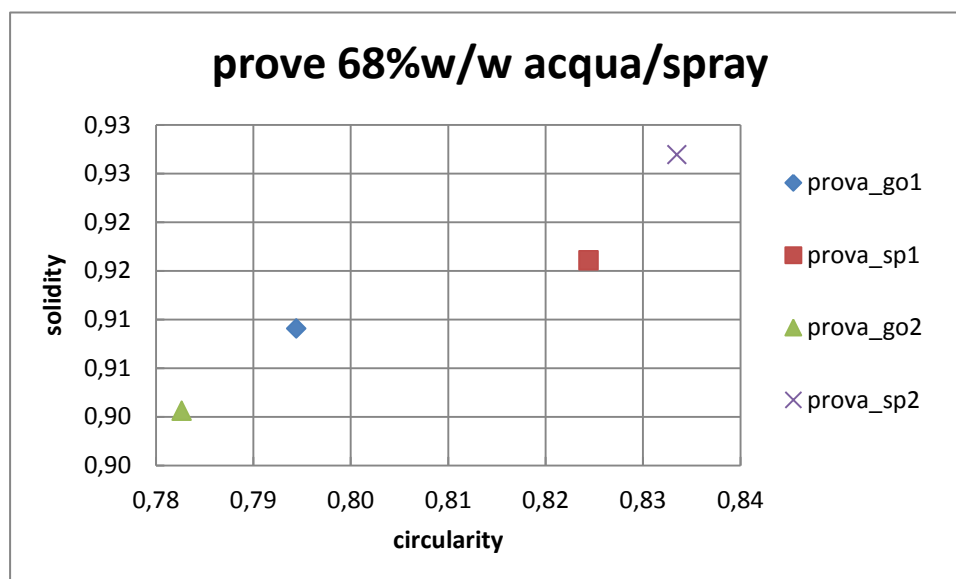
Nella Figura 4.25 si nota come dopo 12 minuti di granulazione non ci siano sostanziali differenze nella forma per quanto riguarda il sistema spray, inoltre appare evidente come risultati migliori si abbiano per il sistema gocciolatore con il 75%w/w di acqua. Mentre per

tempi più alti, 17 minuti, si ottengono (Figura 4.26) ottimi risultati per il sistema spray rispetto al sistema a gocciolamento, in particolare per percentuali di acqua del 68 e 75% w/w.

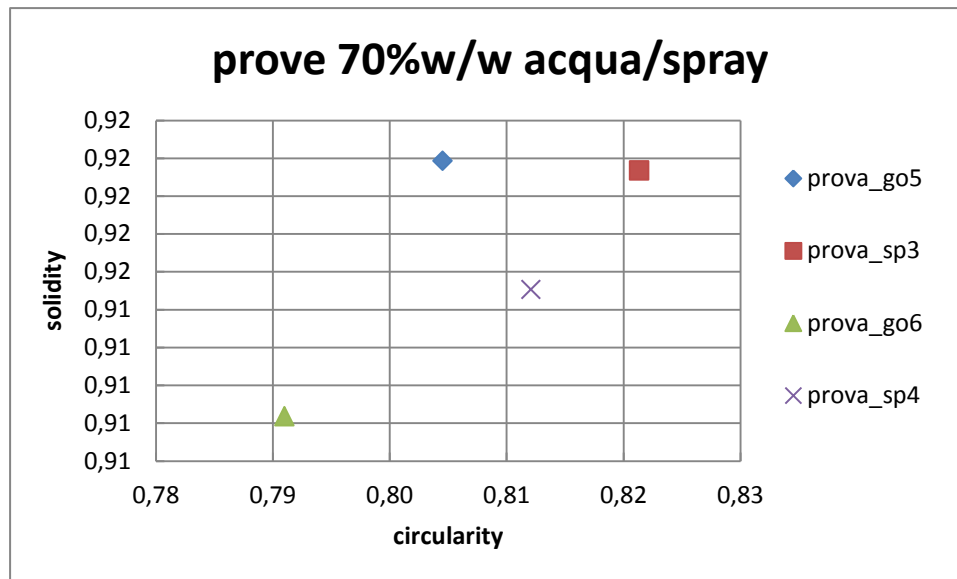


**Figura 4.26** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e spray a 17 minuti e diverse % di legante: prova go2 e sp2 a 68%w/w, prove gob6 e sp4 a 70%w/w, prove go10 e sp6 a 75%w/w.

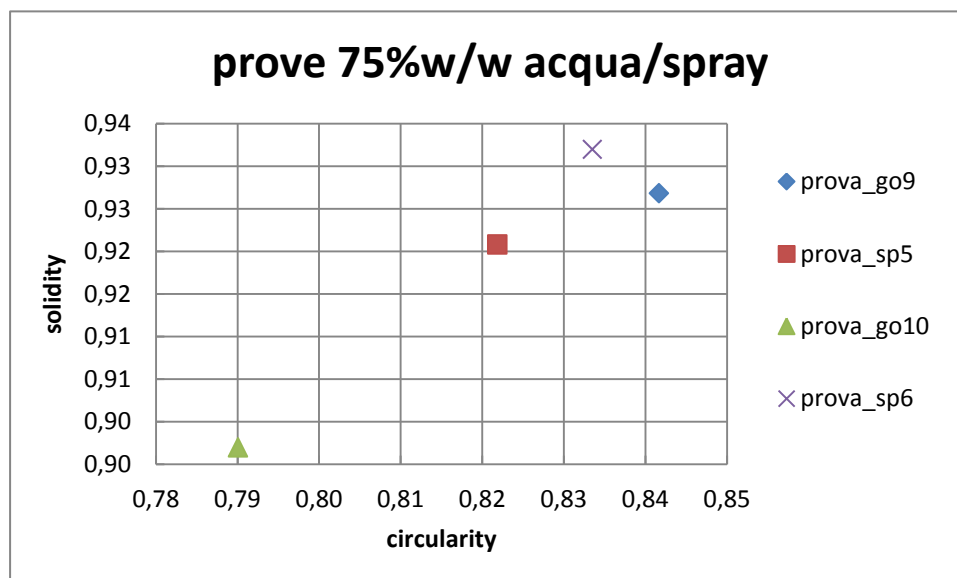
Per quanto riguarda l'effetto del tempo, dal confronto *Solidity vs Circularity* risulta evidente come siano migliori le prove eseguite con il sistema spray rispetto al sistema gocciolamento, unica eccezione per la prova gocciolamento (go9) a 12 minuti e 75%w/w di legante (Figure 4.27, 4.28, 4.29).



**Figura 4.27** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e spray a 68%w/w di legante ma diversi tempi: prova go1 e sp1 a 12 minuti, prove go2 e sp2 a 17 minuti.



**Figura 4.28** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e spray a 70%w/w di legante ma diversi tempi: prova go5 e sp3 a 12 minuti, prove go6 e sp4 a 17 minuti.



**Figura 4.29** Confronto solidity vs circularity per le prove gocciolatore e spray a 75%w/w di legante ma diversi tempi: prova go9 e sp5 a 12 minuti, prove go10 e sp6 a 17 minuti.

### Considerazioni

Si è preferito effettuare questo tipo di analisi solo sulla frazione 300-600  $\mu\text{m}$ , perché si è ritenuta più adeguata per futuri scopi in campo farmaceutico.

### 4.3 Analisi della texture

L'analisi della *texture* riguarda principalmente la misurazione delle proprietà meccaniche di un prodotto, per questo motivo viene spesso usata in campo alimentare o farmaceutico. Gli analizzatori di *texture*, come quello usato in questo lavoro di tesi, eseguono delle prove applicando delle forze controllate sul materiale e registrando la sua risposta in termini di forza (N), distanza (mm) e tempo (s).

Nel caso in esame ogni prova è stata divisa in tre frazioni, 1000-1410  $\mu\text{m}$ , 600-1000  $\mu\text{m}$ , 300-600  $\mu\text{m}$ , e ciascuna di essa è stata sottoposta ad una doppia compressione che ne ha ridotto l'altezza del 70 e 90% (in termini di *strain*).

Di seguito verranno esposti i risultati solo inerenti alle frazioni 600-1000 e 300-600  $\mu\text{m}$ , in quanto frazioni troppo grossolane non hanno riscontro nella pratica di eventuali scopi futuri, in particolare nel campo farmaceutico.

#### Gocciolatore

I risultati delle prove effettuate con il metodo del gocciolatore sono state suddivise, per maggiore praticità, in base ai tempi di granulazione ed analizzate, quindi, in funzione della percentuale di legante presente. Nelle Tabelle 4.18-4.21 sono rappresentati i risultati delle prove in termini di Lavoro che rappresenta l'area sottesa alla curva in Figura 4.30 (ovvero l'energia media di rottura).

**Tabella 4.18** Risultati analisi della texture per il sistema gocciolatore a 12 minuti di granulazione.

12 minuti		prova_go5 (acqua 70%w/w)		prova_go9 (acqua 75%w/w)	
		Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st
70% di strain	600-1000 $\mu\text{m}$	39590	7103	46920	9512
	300-1000 $\mu\text{m}$	12520	516	19590	1366
90% di strain	600-1000 $\mu\text{m}$	115570	25417	137520	33361
	300-600 $\mu\text{m}$	37780	6566	76270	1498

**Tabella 4.18** Risultati analisi della texture per il sistema gocciolatore a 17 minuti di granulazione.

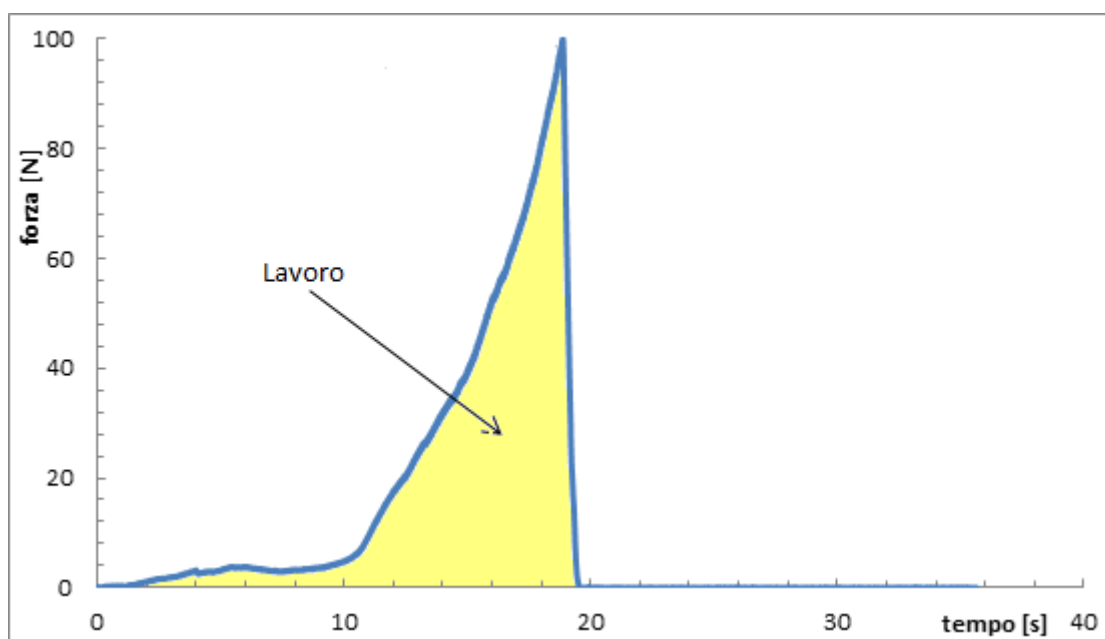
17 minuti		prova_go2 (68%w/w)		prova_go6 (70%w/w)		prova_go10 (75%w/w)	
		Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st
70% di strain	600-1000 $\mu\text{m}$	42610	11993	45190	11401	24860	4485
	300-1000 $\mu\text{m}$	17410	5332	17630	4093	4320	306
90% di strain	600-1000 $\mu\text{m}$	131570	16747	119870	8325	80690	6284
	300-600 $\mu\text{m}$	32900	988	53980	3184	10590	1137

**Tabella 4.20** Risultati analisi della texture per il sistema gocciolatore a 22 minuti di granulazione.

22 minuti		prova_go3 (68%w/w)		prova_go7 (70%w/w)		prova_go11 (75%w/w)	
		Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st
70% di strain	600-1000 $\mu\text{m}$	16854	451	93320	13021	77390	31230
	300-1000 $\mu\text{m}$	1859	171	35880	2429	29450	4889
90% di strain	600-1000 $\mu\text{m}$	52163	4735	249210	31665	253570	25299
	300-600 $\mu\text{m}$	50789	63878	91850	5389	103580	19477

**Tabella 4.21** Risultati analisi della texture per il sistema gocciolatore a 27 minuti di granulazione.

27 minuti		prova_go4 (68%w/w)		prova_go8 (70%w/w)		prova_go12 (75%w/w)	
		Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st
70% di strain	600-1000	38670	5217	35200	7602	45020	17049
	300-1000	15260	1970	7410	7169	9260	4346
90% di strain	600-1000	132760	10091	115550	8178	78740	6499
	300-600	20450	2361	19010	324	19930	1303



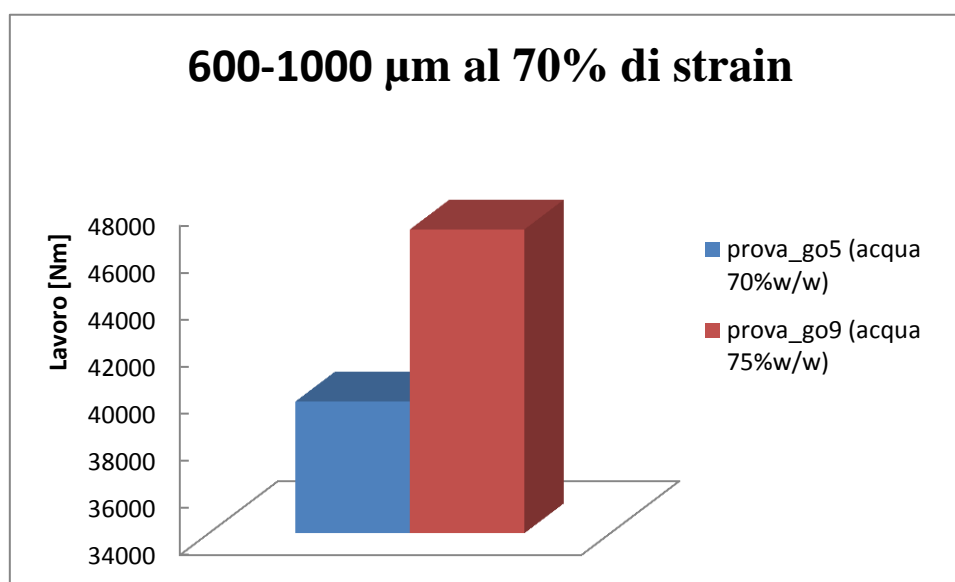
**Figura 4.30** Esempio di un diagramma di forza vs tempo ottenuto dall'analisi TPA, l'area sottesa alla curva rappresenta il lavoro di rottura.

Nel sistema a gocciolamento si nota come siano determinanti sia gli effetti del tempo che del contenuto di legante sulla *texture* dei granuli. In particolare si nota come a tempi bassi (12 minuti) la prova a contenuto maggiore di acqua risulta avere un lavoro di rottura maggiore,

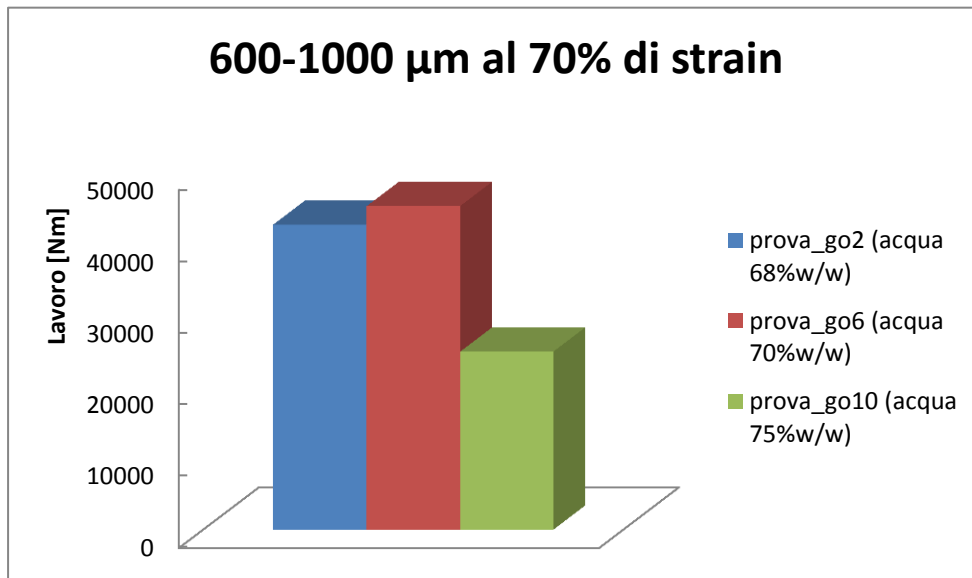


mentre per contenuti di acqua minori i granuli diventano friabili con probabili fratture (Figura 4.31), questo avviene in entrambe le frazioni e sia per il 70% di strain che per il 90%. Inoltre per la prova go9 (al 75%w/w di acqua) il valore della forza media di rottura è superiore alla prova go5 (al 70%w/w di acqua), in accordo con quanto detto prima, e misura rispettivamente 111,069 N e 75,462 N.

All'aumentare del tempo di granulazione i risultati appaiono diversi, in particolare si nota come, nelle prove sottoposte al 70% di strain (in entrambe le frazioni), per percentuali di legante del 70%w/w ci sarà maggiore lavoro di rottura e maggiore forza di compressione rispetto alle prove con percentuali più alte di legante (75%w/w) in cui si è raggiunto prima il punto di rottura e i granuli risultano più ammorbiditi, mentre per percentuali di legante basse (68%w/w) i granuli diventano fragili e facilmente friabili (Figura 4.32). La forza di trazione e il lavoro diminuiscono quando i granuli diventano più morbidi a causa del contenuto di acqua maggiore, infatti in presenza di un quantitativo alto di acqua i granuli diventano più friabili. Stesso discorso vale per uno sforzo di deformazione del 90% per frazioni di 300-600  $\mu\text{m}$ , mentre per le frazioni più fini risultano meno friabili le prove con contenuto di acqua ridotto, probabilmente il motivo di questo cambiamento è dovuto al fatto che è stato applicato uno sforzo eccessivo e quindi la lettura dei dati potrebbe essere stata sfalsata e per questo motivo in seguito si preferirà fare riferimento solo a sforzi di deformazione del 70% (i cui i risultati sono riscontrabili anche in letteratura [14]).

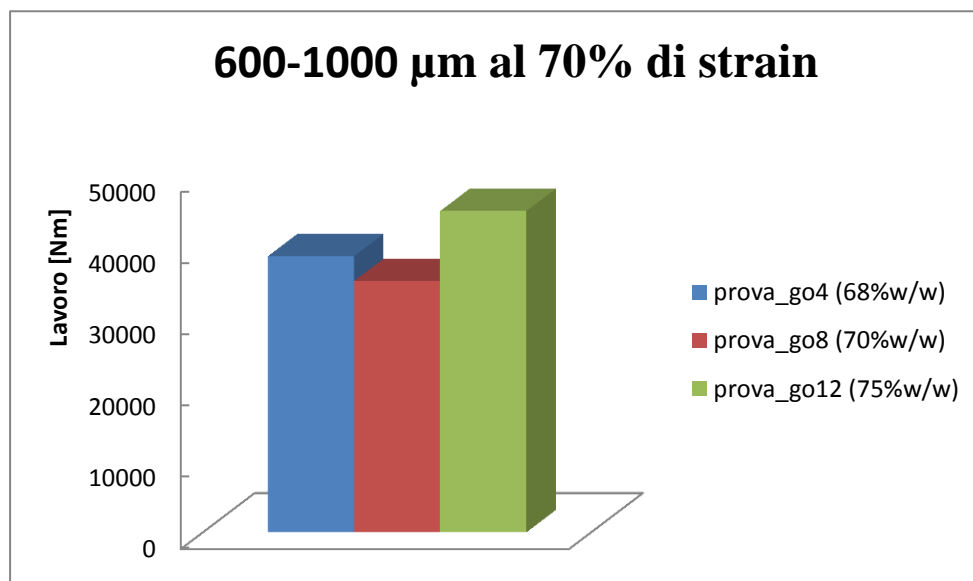


**Figura 4.31** Risultati del Lavoro per le prove del sistema gocciolamento a 12 minuti di granulazione.

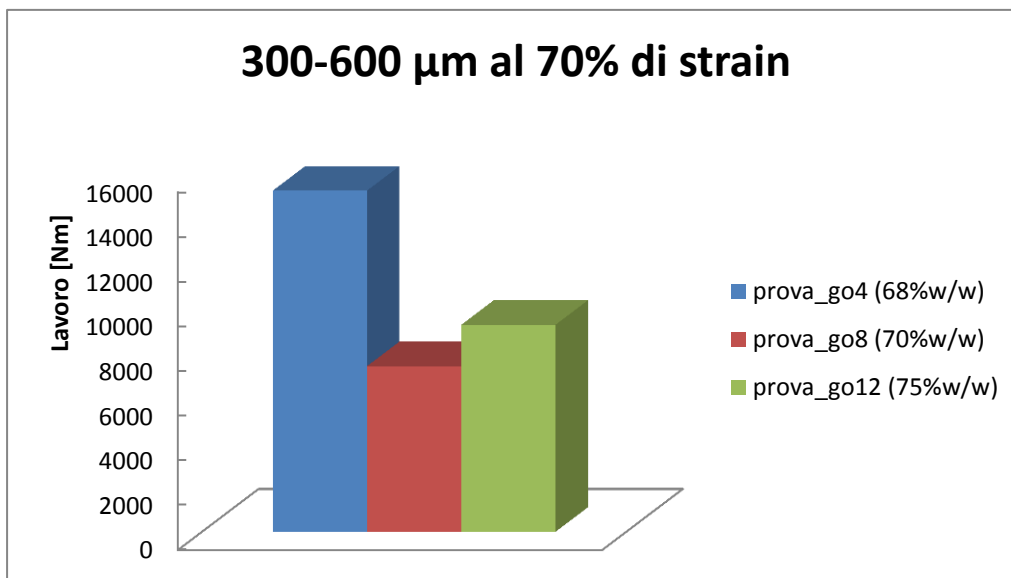


**Figura 4.32** Risultati del Lavoro per le prove del sistema gocciolamento a 17 minuti di granulazione.

Per tempi di 22 minuti non ci sono sostanziali differenze rispetto alle prove a 17 minuti, mentre per tempi più lunghi di granulazione (27 minuti) si ottengono due risultati contrastanti: per frazioni di 600-1000  $\mu\text{m}$  le prove migliori, sotto il punto di vista del lavoro e della forza di compressione, risultano quelle con contenuti di legante maggiori (75%w/w) e per frazioni di 300-600  $\mu\text{m}$  le prove con contenuti ridotti di legante (Figura 4.33 e 4.34).

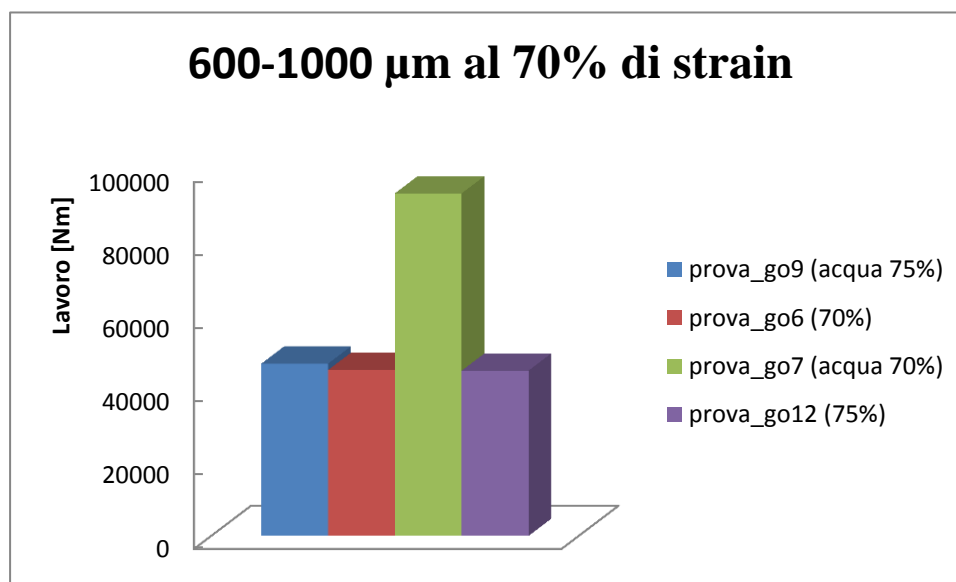


**Figura 4.33** Risultati del Lavoro per le prove del sistema gocciolamento a 27 minuti di granulazione.



*Figura 4.34 Risultati del Lavoro per le prove del sistema gocciolamento a 27 minuti di granulazione.*

Confrontando le prove in cui sono stati riscontrati risultati di lavoro di rottura migliori (per entrambe le frazioni), quindi prove che presentano granuli meno friabili e morbidi, risulta che la prova svolta in 22 minuti e con contenuti di legante del 70%w/w sul totale delle polveri secche sia quella che mostra granuli più compatti e resistenti allo sforzo applicato (Figura 4.35).



*Figura 4.35 Confronto fra le prove che presentano maggior Lavoro nel sistema a gocciolamento.*

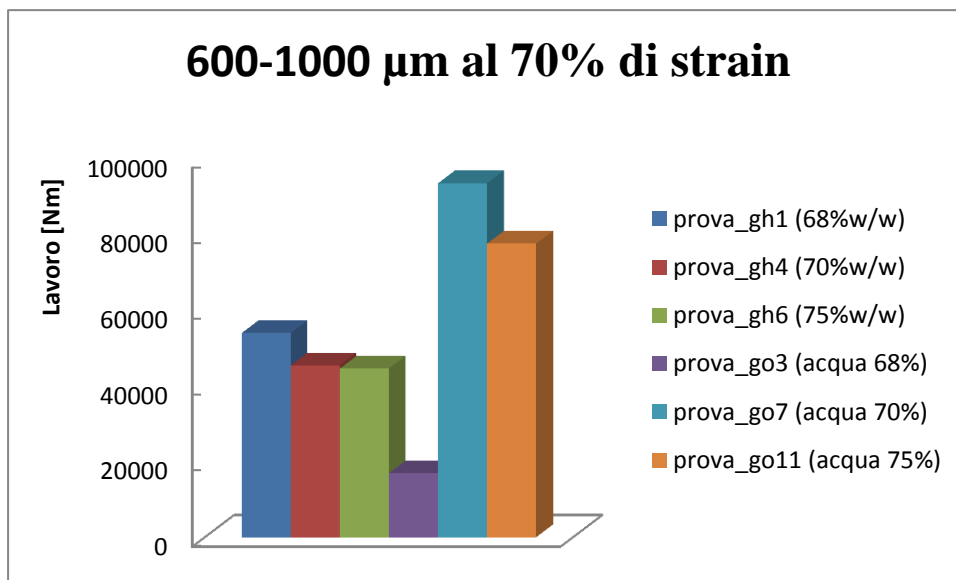
### Confronto gocciolatore/ghiaccio

Di seguito vengono riportati i risultati ottenuti utilizzando come tecnica alternativa al gocciolatore: il versamento progressivo di ghiaccio e quindi confrontati (Tabella 4.22).

*Tabella 4.22 Risultati analisi della texture per il sistema ghiaccio a 22 e 27 minuti di granulazione.*

22 minuti		prova_gh1 (68%w/w)		prova_gh4 (70%w/w)		prova_gh6 (75%w/w)	
		Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st
70% di strain	600-1000	53820	14503	45290	69888	44470	2428
	300-1000	14260	1744	10190	3252	16350	3458
27 minuti		prova_gh2 (68%w/w)		prova_gh5 (70%w/w)		prova_gh7 (75%w/w)	
		Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st
70% di strain	600-1000	57560	6892	10930	592	115230	45382
	300-1000	24660	7001	32410	10207	50120	15010

Confrontando i granuli ottenuti con il ghiaccio a 22 minuti, risultata evidente come questi siano di gran lunga più fragili e friabili rispetto al quelli ottenuti con il gocciolatore nelle stesse condizioni (Figura 4.36), ma aumentando i tempi di granulazione a 27 minuti si riescono a formare dei granuli più compatti e meno friabili. Infatti le prove ottenute con versamento progressivo di ghiaccio, per le prove con frazione di 300-600  $\mu\text{m}$ , mostrano un maggiore lavoro di rottura (Figura 4.37).



*Figura 4.36 Confronto prove gocciolatore/ghiaccio a 22 minuti di granulazione.*

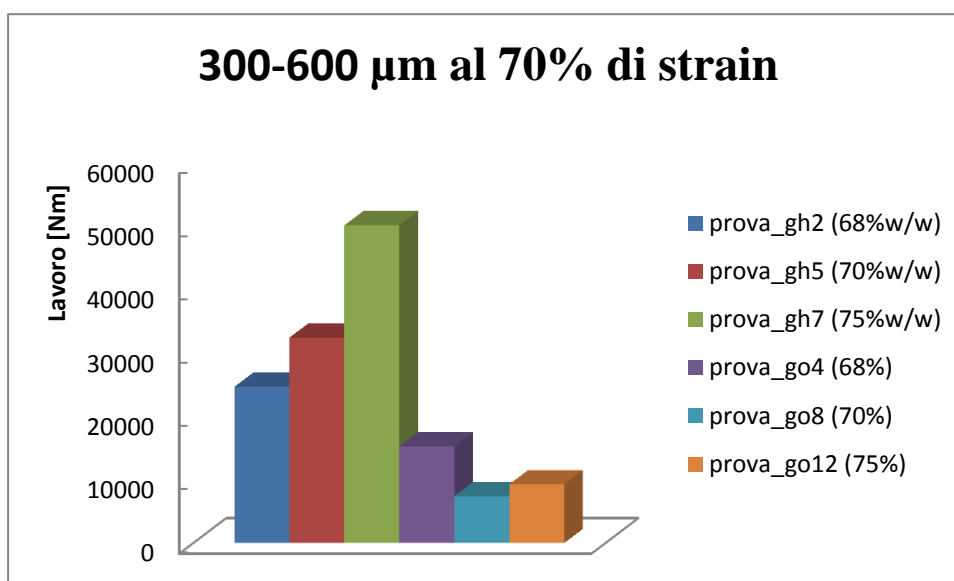


Figura 4.37 Confronto prove gocciolatore/ghiaccio a 27 minuti di granulazione.

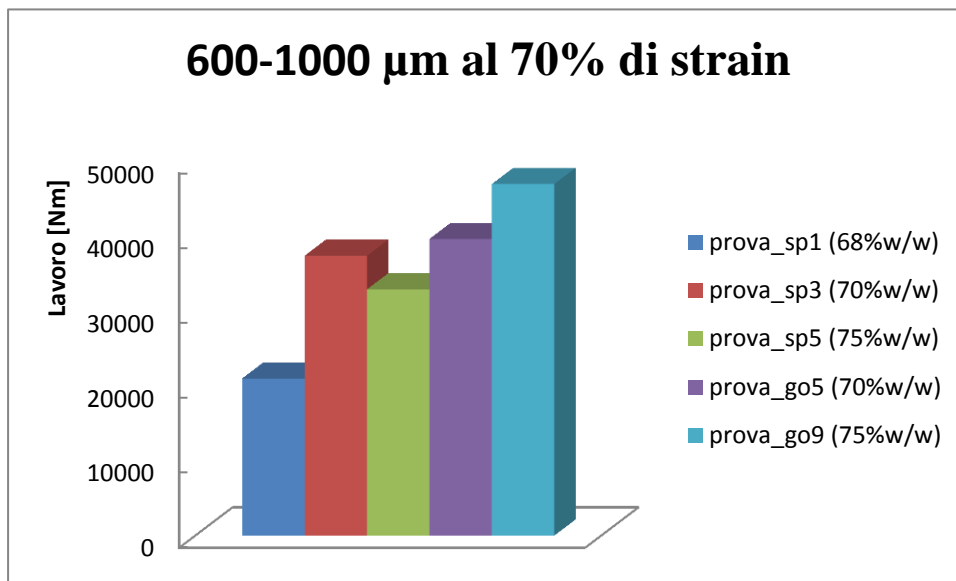
### Confronto gocciolatore/spray

Di seguito vengono riportati i risultati ottenute utilizzando un'altra tecnica alternativa al gocciolatore: lo spray e quindi confrontati (Tabella 4.23).

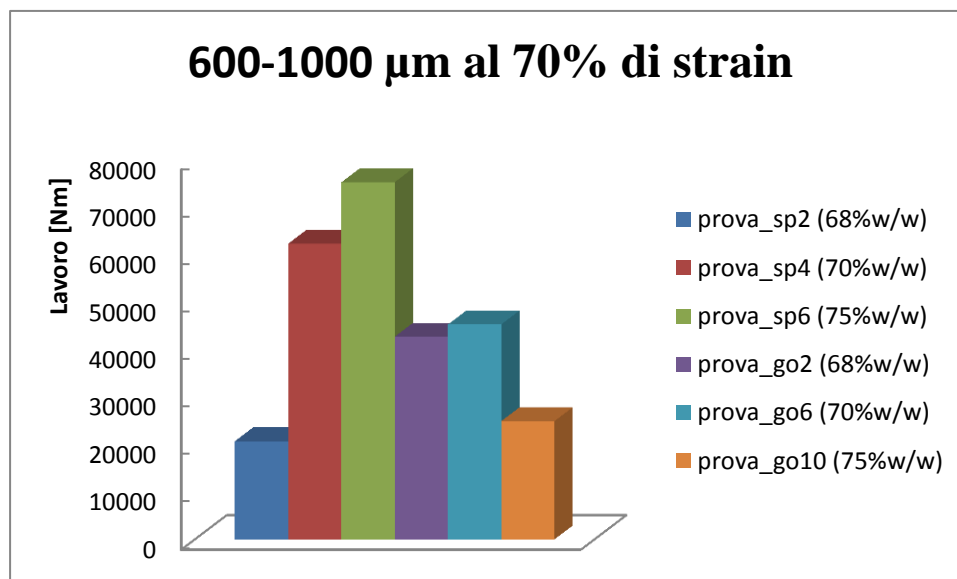
Tabella 4.23 Risultati analisi della texture per il sistema spray a 12 e 17 minuti di granulazione.

12 minuti		prova_sp1 (68%w/w)		prova_sp3 (70%w/w)		prova_sp5 (75%w/w)	
		Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st
70%	600-1000	20970	3469	37340	6656	32860	1857
	300-1000	6190	2033	10470	7385	14300	47
17 minuti		prova_sp2 (68%w/w)		prova_sp4 (70%w/w)		prova_sp6 (75%w/w)	
		Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st	Lavoro [Nm]	Dev.st
70%	600-1000	20640	5493	62170	7211	75100	10043
	300-1000	28550	2998	29050	8837	28330	153

Confrontando le due tecniche si ottengono risultati simili a quanto esposto prima per il ghiaccio, ovvero che per tempi bassi (12 minuti) il sistema gocciolatore sembra ottenere granuli meno friabili mentre per tempi più lunghi (17 minuti) il sistema spray forma dei granuli più compatti e meno ammorbiditi, quindi l'effetto del tempo diventa determinante in questa tecnica così come in quella del ghiaccio. Questi risultati sono proposti nelle due figure seguenti (Figura 4.38 e 4.39).



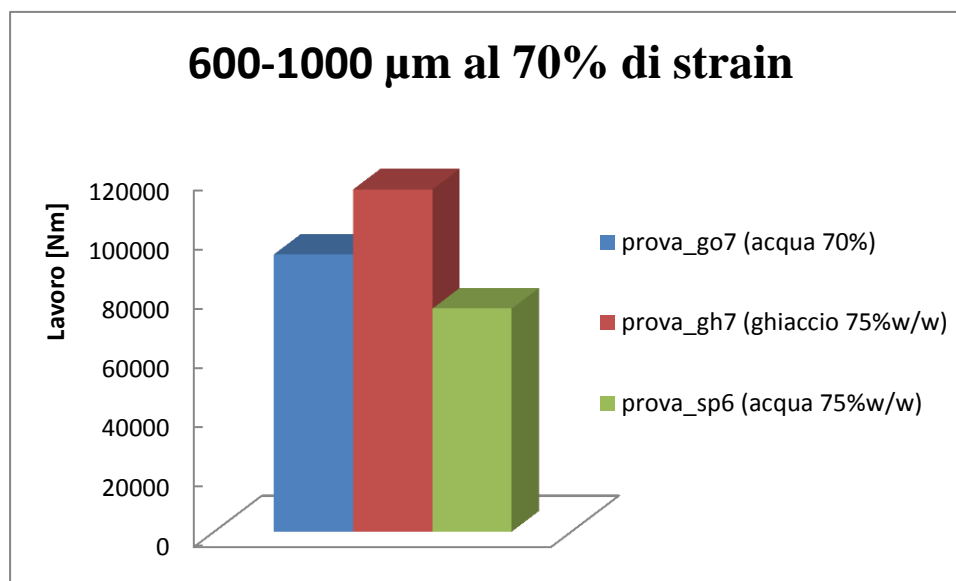
**Figura 4.38** Confronto prove gocciolatore/spray per tempi di granulazione di 12 minuti.



**Figura 4.39** Confronto prove gocciolatore/spray per tempi di granulazione di 17 minuti.

### Considerazioni finali

Dall'analisi della *texture* si riesce ad ottenere per ogni sistema di bagnatura una prova con risultati di lavoro di trazione migliore, nello specifico per il sistema gocciolatore la prova go7 svolta a 22 minuti di granulazione e con il 70%w/w di legante, per il sistema ghiaccio la prova gh7 al 75%w/w di ghiaccio e 27 minuti di granulazione e per il sistema spray la prova sp6 con 75%w/w di acqua e 17 minuti di granulazione ( Figura 4.40).



**Figura 4.40** Confronto delle prove con lavoro di rottura maggiore per le diverse tecniche utilizzate.

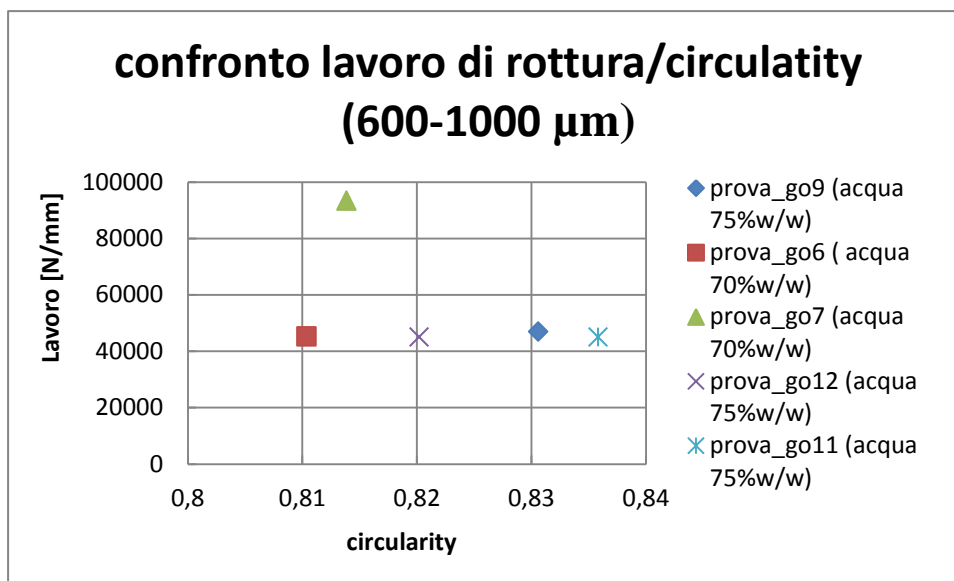
In conclusione si può affermare con buona approssimazione che granuli più compatti e meno friabili si ottengono in tempi di granulazione relativamente lunghi (in relazione alla tecnica utilizzata) e con contenuti di legante non troppo bassi specie per le prove con versamento progressivo di ghiaccio e per le prove spray, mentre per tempi di granulazione più bassi si ottiene esattamente il contrario (per contenuti di legante alti granuli più friabili).

#### 4.3.1 Confronto tra le analisi di texture e forma

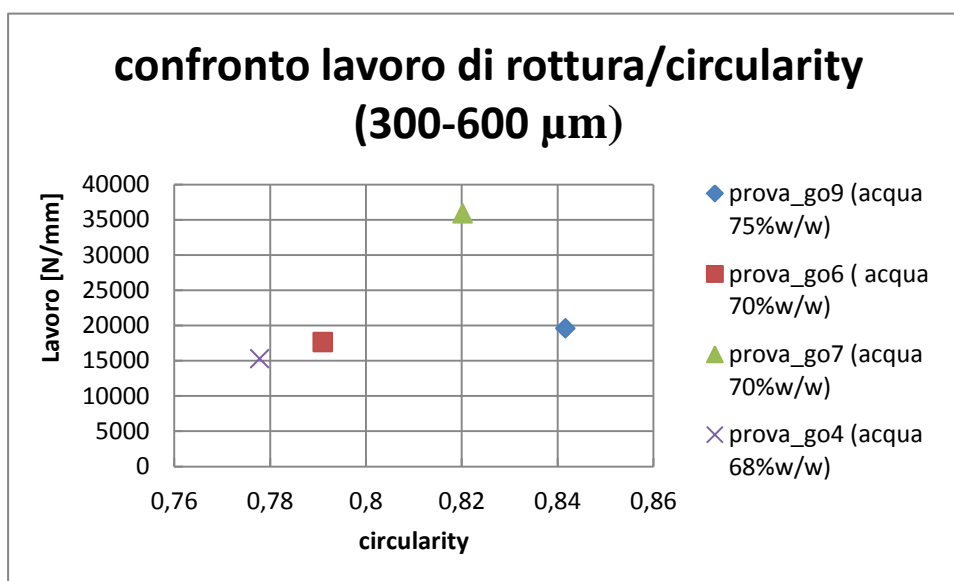
I risultati dell'analisi della *texture* possono essere confrontati con quelli ottenuti dall'analisi dell'immagine, in particolare risulta interessante vedere se i granuli più compatti, quindi meno friabili, abbiano la forma più sferica tra quelli ottenuti con le varie tecniche.

#### Gocciolatore

Sono state messe a paragone le prove con risultati di lavori di rottura maggiore con i rispettivi valori degli indici di *circularity* trovati in seguito all'analisi d'immagine (Tabelle 4.11 e 4.12). La Figura 4.41, per la frazione 600-1000 µm, e la Figura 4.42, per la frazione 300-600 µm, mostrano come quasi tutte le prove con lavoro di rottura maggiore abbiano anche un'alta *circularity* e che, quindi, con buona approssimazione si può ipotizzare che granuli più compatti e meno friabili siano anche più sferici.



*Figura 4.41* Confronto lavoro di rottura/circularity per il sistema gocciolatore con frazione di 600-1000  $\mu\text{m}$ .

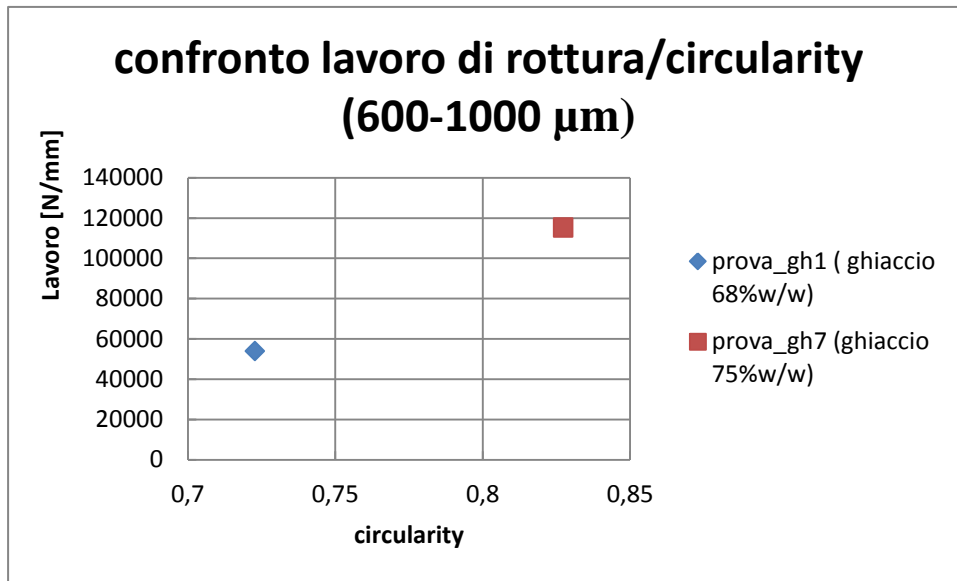


*Figura 4.42* Confronto lavoro di rottura/circularity per il sistema gocciolatore con frazione di 300-600  $\mu\text{m}$ .

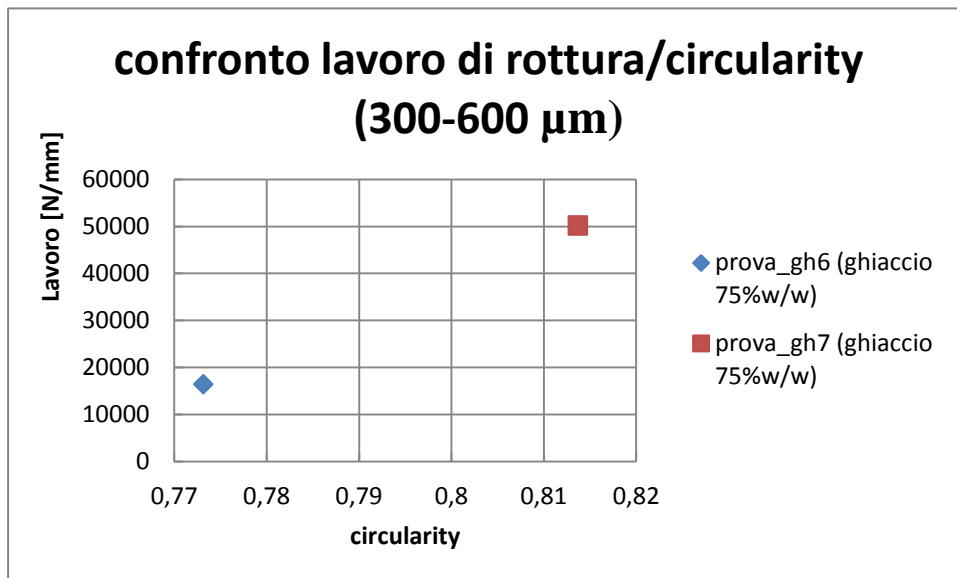
### Ghiaccio

Per quanto riguarda il versamento progressivo del ghiaccio delle due prove a maggior lavoro di rottura solo la prova gh7 (per entrambe le frazioni) presenta un indice di *circularity* alto, superiore allo 0,80 (Figure 4.43 e 4.44).





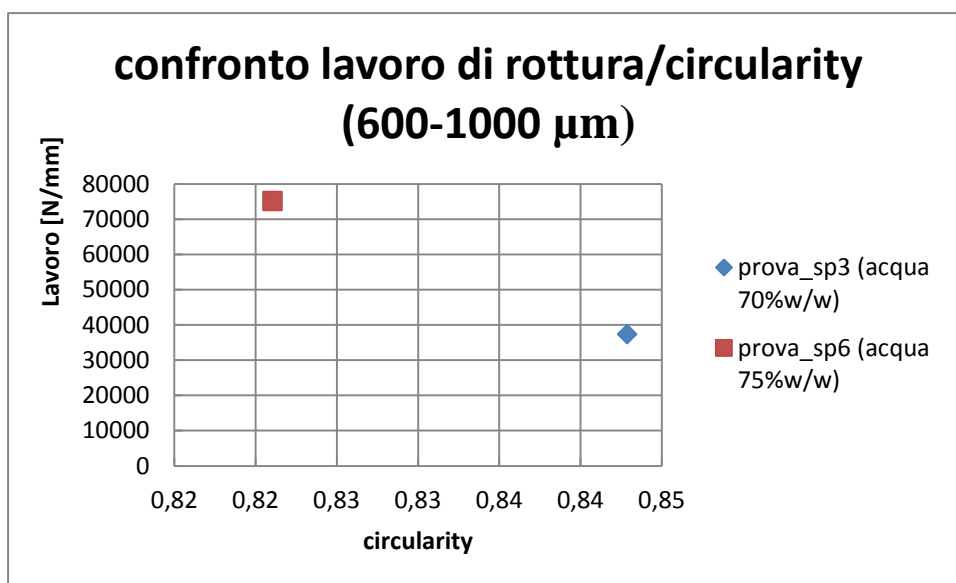
**Figura 4.43** Confronto lavoro di rottura/circularity per il sistema ghiaccio con frazione di 600-1000  $\mu\text{m}$ .



**Figura 4.44** Confronto lavoro di rottura/circularity per il sistema ghiaccio con frazione di 300-600  $\mu\text{m}$ .

## Spray

Per il sistema spray, tutte le prove risultano avere una buona sfericità sia per le frazioni di 600-1000  $\mu\text{m}$  che per le frazioni di 300-600  $\mu\text{m}$ , in particolare nelle Figure 4.45 e 4.45 sono mostrate le prove in cui si è riscontrato un valore di lavoro di rottura maggiore ed è stato messo a confronto con il rispettivo indice di circolarità trovato. Risulta che per la prova sp3 l'indice di *circularity* è superiore allo 0,84. Quindi si può affermare che, in generale, granuli che presentano un lavoro di rottura maggiore, e di conseguenza una durezza maggiore, hanno anche una forma più sferica e arrotondata rispetto agli altri.



**Figura 4.45** Confronto lavoro di rottura/circularity per il sistema spray con frazione di 600-1000  $\mu\text{m}$ .

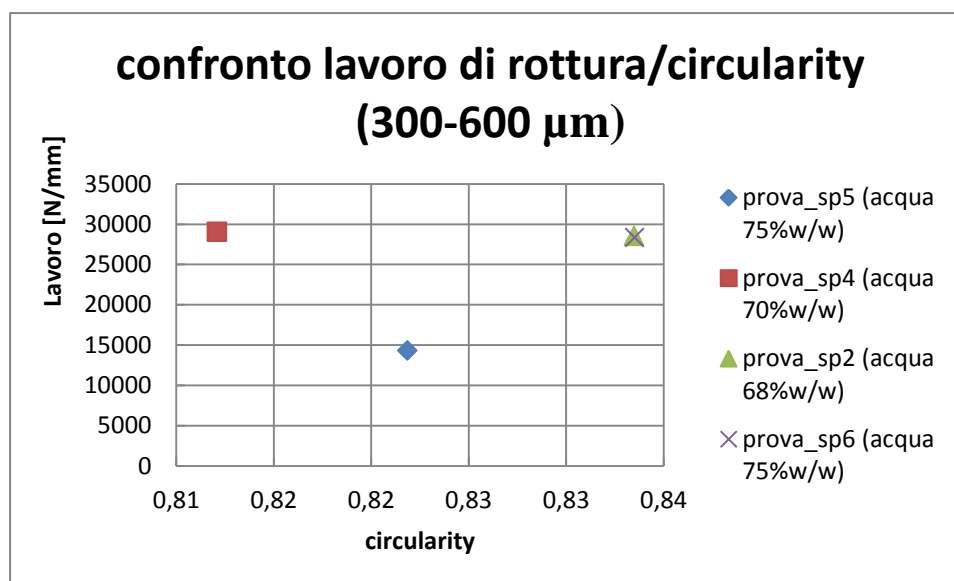


Figura 4.46 Confronto lavoro di rottura/circularity per il sistema spray con frazione di 300-600  $\mu\text{m}$ .

#### 4.4 Discussioni e miglioramenti futuri

Le analisi svolte per la caratterizzazione dei granuli ottenuti nelle varie prove hanno dimostrato che sono possibili i miglioramenti ad un tradizionale sistema di bagnatura, come il gocciolatore, per un granulatore *low shear*.

Il sistema a gocciolamento infatti ha il limite di formare il “muro di polveri” intorno al recipiente dal punto in cui cade la goccia e quindi di ottenere basse rese di granulazione anche in tempi relativamente brevi (12 minuti). Inoltre con l’aumentare del contenuto di legante si riescono ad ottenere granuli sovra-bagnati anche se con una sfericità abbastanza buona ( $\phi_c = 0,81$ ) rispetto ad altri studi condotti in letteratura per granulatori *low shear* simili. Come accennato in precedenza si potrebbe migliorare questo sistema utilizzando un tipo di braccio meccanico diverso, ad esempio una pala *flexi* in silicone capace di non far ammassare le polveri sulle pareti e creando granuli più omogenei.

Le tecniche alternative adottate hanno ottenuto buoni risultati se si pensa alla scarsa sperimentazione avuta finora, in riferimento al versamento progressivo di ghiaccio in granulatori *low shear*. Infatti per il ghiaccio i risultati sono stati soddisfacenti, in particolare per quanto riguarda l’indice di resa che è aumentato (rispetto al sistema con gocciolamento) fino a superare l’80% e per quanto riguarda l’analisi d’immagine che ha mostrato granuli con una sfericità intorno allo 0,8. L’analisi della *texture*, invece, ha mostrato granuli più fragili e friabili rispetto al sistema con gocciolatore (per tempi di 22 minuti), ma non è detto che granuli più compatti siano granuli migliori perché bisogna tenere in considerazione il fatto che a 22 minuti di granulazione, col sistema a gocciolamento, le distribuzioni delle dimensioni risultano bimodali con un’eccessiva sovra-bagnatura, cosa che si riesce ad evitare

con il sistema del versamento progressivo del ghiaccio in quanto si tratta di una tecnica più controllabile. Un ulteriore miglioramento si potrebbe avere associando al sistema con ghiaccio un'analisi preliminare per valutare con esattezza il suo tempo di scioglimento (alcune prove sono state già effettuate provando ad utilizzare del ghiaccio colorato per verificare sia la sua distribuzione sul letto di polveri sia il suo effettivo tempo di scioglimento, purtroppo non si è ancora giunti a risultati validi).

Infine con il sistema spray non si sono ottenuti particolari miglioramenti per la resa di granulazione (rispetto al sistema a gocciolamento) ma si sono ottenuti i granuli più sferici tra tutte le tecniche con indice di *circularity* dello 0,83. Inoltre si è evitata la sovra-bagnatura nelle prove di 12 minuti di granulazione con contenuti di acqua alti. Evidentemente con il sistema a spruzzo si è riusciti a bagnare la superficie delle polveri in maniera più omogenea. Anche in questo caso l'uso di un braccio meccanico migliore avrebbe evitato l'ammassamento di polveri intorno alla parete del recipiente.

# Conclusioni

L'obiettivo di questo lavoro di tesi era quello di trovare una metodologia alternativa alla comune tecnica di aggiunta del legante per gocciolamento in sistemi di granulazione *low shear*. Si è pensato, quindi, di utilizzare un sistema di pompaggio con ugello spray progettato su misura per il miscelatore usato e un altro sistema che utilizzasse un legante alternativo: il ghiaccio. Ognuna di questa tecnica è stata confrontata con le prove svolte in un sistema a gocciolamento.

In una granulazione ad umido sono molte le variabili operative e formulative che possono influenzare i meccanismi di agglomerazione, nel caso in esame si sono valutati, per ogni tecnica di bagnatura, gli effetti del tempo di granulazione e della percentuale di legante (acqua o ghiaccio) utilizzata. Le prove sono state caratterizzate da un'analisi granulometrica, volta a valutare le distribuzioni delle dimensioni e il diametro mediano dei granuli, da un'analisi dell'immagine, in cui sono stati ricavati alcuni indici di forma quali la *Solidity*, la *Circularity* e l'*Eccentricity* ed infine da un'analisi della *texture* per valutare la compattezza e, di conseguenza, la friabilità dei granuli.

Prima di procedere con quanto specificato sopra, si è ritenuto necessario effettuare un'analisi preliminare per la scelta della formulazione più adatta, in quanto in letteratura erano scarsi gli studi su miscelatori commerciali che si comportassero come granulatori *low shear*, specie per quanto riguarda la tecnica del versamento progressivo di ghiaccio.

Lo studio svolto ha evidenziato alcuni miglioramenti per le metodologie alternative adottate, in particolare con il sistema ghiaccio si è ottenuta una resa di granulazione superiore al sistema per gocciolamento, riducendo quindi scarti inutili di materiali. Inoltre si sono ottenuti granuli dalla forma abbastanza sferica per tutte e tre le tecniche, paragonabile a quelli che si potrebbero ottenere in granulatori rapidi. Inoltre con l'utilizzo di ghiaccio si è evitata la sovrabagnatura (cosa che spesso accadeva nel sistema a gocciolamento) ottenendo dei granuli di dimensioni mediane comprese tra i 350÷600  $\mu\text{m}$ , quindi con possibili applicazioni nel campo farmaceutico (se si considera che diametri superiori ai 500/600  $\mu\text{m}$  vengono solitamente scartati). Per quanto riguarda il sistema spray, anche qui si è riusciti ad evitare la sovrabagnatura con l'aumento della percentuale di legante (per tempi non troppo alti) rispetto al sistema a gocciolamento.

I limiti principali nello studio delle diverse tecniche hanno riguardato in particolare l'uso del legante alternativo, in quanto sarebbe stato più opportuno effettuare delle analisi approfondite per valutare al meglio il tempo di scioglimento del ghiaccio. Inoltre l'uso di un braccio meccanico in silicone avrebbe potuto evitare l'ammassamento di polveri intorno al recipiente nelle tecniche con gocciolamento e spray.



# Riferimenti Bibliografici

1. Ennis BJ, Litster JD, 1997, Particle enlargement. *Perry's Chemical Engineer's Handbook*. (Perry RH, Greens D, eds.) 7th ed. New York: McGraw Hill, 20-56–20-89
2. Parikh D.M., 2005, Introduction. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, (J. Swarbrick, ed.), pp. 1-3
3. Tousey M.M., 2002, The Granulation Process 101. Basic Technologies for Tablet Making. *Pharmaceutical Technology, Tableting & Granulation*
4. Chirkot T., Propst C., 2005, Low-shear Granulation. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, (J. Swarbrick, ed.), pp. 233, 234
5. Oulahna D., Cordier F., Gatet L., Dodds J.A., 2003, Wet granulation: the effect of shear on granule properties, *Powder Technology* 130, pp. 238-246
6. Hamed E., Moe D., Khankari R., Hontz J., 2005, Binders and Solvents. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, (J. Swarbrick, ed.), pp. 109-115
7. Iveson S.M., Litster J.D., Hapgood K., Ennis B.J., 2001, Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review, *Powder Technology* 117, pp. 3-39
8. Litster J.D., Hapgood K.P., Michaels J.N., Sims A., Roberts M., Kameneni S.K., Hsu T., 2001, Liquid distribution in wet granulation: dimensionless spray flux, *Power Technology* 114, pp. 32-39
9. Hapgood K.P., Litster J.D., Smith R., 2003, Nucleation regime map for liquid bound granules, *AIChE Journal*, vol.49, n°2, pp. 350-361
10. Ivenson S.M., Litster J.D., 1998, Growth regime map for liquid-bound granules, *AIChE Journal*, vol.44, n°7, pp. 1510-1518

11. Yakubu R., Peh K.K., Tan Y.T.F., 2009, Design of a 24-hour controlled porosity osmotic pump system containing PVP: formulation variables, *Informa Healthcare*, 35(12), pp. 1430-1438
12. Chevalier E., Viana M., Cazalbou S., Chulia D., 2009, Comparison of low-shear and high-shear granulation processes: effect on implantable calcium phosphate granule properties, *Informa Healthcare*, 35(10), pp.1255-1263
13. Guidorizzi E., 2010, Studio sperimentale di un processo innovativo di agglomerazione per fusione in granulatori rapidi, Tesi di laurea Magistrale in Ingegneria Chimica e dei Processi Chimici, Dipartimento di Principi e Impianti di Ingegneria Chimica, Università di Padova.
14. Mei X., Etzler F.M., Wang Z., 2006, Use of texture analysis to study hydrophilic solvent effects of mechanical properties of hard gelatin capsules, *Capsugel Library*, pp.1-11
15. Rhodes M., 1998, *Introduction to Particle Technology*, Wiley Sons Ltd., UK



# Ringraziamenti

*Un ringraziamento particolare ai miei genitori per avermi dato la possibilità di realizzare tutti i miei sogni...*

*Un ringraziamento particolare al mio amore Raffaele per avermi sostenuto tutte quelle volte che credevo di non farcela...*

*Un ringraziamento particolare al prof. Santomaso per la sua disponibilità in ogni situazione...*

*Un ringraziamento particolare a tutte le persone che mi sono state vicine in questi anni: Tiziana, Francesca, Valentina, Anna...le mie care nipotine Giulia e Sara e al mio nipotino Lorenzo.*

*...ma soprattutto un ringraziamento particolare al mio piccolo in arrivo!!*