

UNIVERSITA' DI SALERNO



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE

*Corso di Dottorato in Ingegneria Industriale
Curriculum in Ingegneria Chimica - XXXI Ciclo*

RELEVANT PHENOMENA AND PROCESS PARAMETERS IN GRANULATION FOR MANUFACTURING OF PHARMACEUTICAL, NUTRACEUTICAL AND ZOOTECNICAL PRODUCTS

Tutor

Prof. Anna Angela Barba

Dottoranda

Veronica De Simone

Comitato Scientifico

Prof. Gaetano Lamberti

Coordinatore del Corso di Dottorato

Prof. Ernesto Reverchon

Abstract della tesi

La granulazione è un processo di “size enlargement”, in cui piccole particelle di polvere sono agglomerate a formare masse coerenti e stabili chiamate granuli. Molti settori industriali per ragione di marketing ripongono grande interesse verso i processi di granulazione, perché granulare significa migliorare alcune delle proprietà tecnologiche delle polveri (come dimensione, flowability e comprimibilità), realizzare sistemi di rilascio di molecole attive, e produrre prodotti intermedi di lavorazione. Diverse sono le tecniche di granulazione sviluppate, ma la granulazione ad umido è l’approccio più diffuso ed è la tecnica applicata in questo lavoro. Essa richiede la presenza di un liquido legante per agglomerare le particelle di polvere. Nonostante il suo uso diffuso, l’importanza economica e quasi 50 anni di ricerca, l’approccio al processo di granulazione si basa ancora o solamente su test sperimentali o solamente su studi di modellazione. Inoltre, i fenomeni coinvolti nella formazione dei granuli non sono ben compresi e quindi è difficile ottenere un prodotto con caratteristiche desiderate senza test sperimentali onerosi in tempi e risorse.

Pertanto lo scopo di questo progetto di dottorato è stato quello di indagare il ruolo degli aspetti fenomenologici e la loro connessione con i principali parametri operativi nel processo di granulazione, sulle proprietà finali dei granuli. A tale scopo sono state prodotte strutture granulari con caratteristiche specifiche in termini di distribuzione dimensionale, proprietà meccaniche, di rilascio e di flowability, attraverso la progettazione e realizzazione di un impianto su scala di laboratorio e la messa a punto di protocolli di caratterizzazione innovativi *ad hoc*. Inoltre sono state sviluppate descrizioni fisico-matematiche, che possono costituire un punto di partenza per gli studi di scale up.

Per la produzione dei granulati mediante processo di granulazione ad umido, è stato progettato e realizzato un impianto semicontinuo su scala di laboratorio. Nell’impianto è possibile individuare quattro sezioni di processo: una di alimentazione, una di produzione, costituita da un granulatore low shear, una di stabilizzazione mediante l’uso di un essiccatore a letto fluidizzato, e una di separazione del prodotto finale mediante vagliatura. L’innovazione apportata all’impianto riguarda l’utilizzo di una unità di atomizzazione ad ultrasuoni nella sezione di produzione per migliorare il grado di dispersione del legante sulla superficie del letto di polvere.

Per la preparazione dei granulati, l'idrossipropilmetilcellulosa (*HPMC*) è stata utilizzata come polvere da granulare in quanto è un prodotto a basso costo, biocompatibile e non tossico, largamente usato come eccipiente nella formulazione di matrici a base di idrogeli in forma di compresse o granuli, al fine di fornire un rilascio controllato dei sistemi di dosaggio solidi. L’acqua distillata è stata usata come fase legante. È stata definita la resa del prodotto come la percentuale in peso di granuli secchi con una distribuzione dimensionale tra 0.45-2 mm, che è un tipico range dei granulati commerciali nel settore farmaceutico, nutraceutico e zootecnico. Le percentuali in peso di agglomerati con dimensioni maggiori o minori sono state definite scarto grande e scarto piccolo, rispettivamente. La caratterizzazione dei granulati è stata eseguita adottando sia norme standard *ASTM* (American Society for Testing and Materials) che protocolli innovativi sviluppati *ad hoc*. In particolare, sono state sviluppate una nuova procedura per l’analisi delle proprietà meccaniche dei granuli e un dispositivo di Analisi delle Immagini in Dinamico (*DIA*) per monitorare l’evoluzione della Distribuzione Dimensionale delle Particelle (*PSD*) durante il processo di granulazione a umido.

Le campagne sperimentali sono state pianificate utilizzando gli approcci del Design of Experiments (*DoEs*). Sono state variate tre variabili di processo (la velocità di rotazione della girante (rpm), il rapporto tra legante e polvere, la portata di legante) per trovare le migliori condizioni operative di processo per ottenere un prodotto finale con caratteristiche desiderate, ad esempio alta resa del prodotto, basso contenuto di umidità residua e buone proprietà di flowability e meccaniche. Dal punto di vista fenomenologico, i risultati hanno evidenziato che non tutte le combinazioni dei livelli dei parametri garantiscono una buona granulazione. Esistono condizioni operative, come bassi rpm con elevate portate di legante e bassi rapporti polvere / legante, o elevati rpm con basse portate di legante e bassi rapporti polvere / legante, che possono produrre una quantità elevata di granuli con dimensioni inferiori a quelle di interesse (0,45-2 mm), cioè possono causare il fallimento dei fenomeni di aggregazione. Altre invece, come bassi rpm con elevate portate e quantità di legante, possono produrre cluster di polvere e legante, vale a dire fenomeni di overwetting, che è una condizione da evitare. Le migliori condizioni di granulazione sono state ottenute lavorando con alti rpm, alti rapporto legante / polvere e basse portate di legante.

Per comprendere appieno il comportamento dei granuli di *HPMC* come sistemi di erogazione di ingredienti attivi, le intensità dei parametri di processo ottimizzate, in grado di fornire la migliore resa del prodotto, sono

state utilizzate nella produzione di granuli carichi. In particolare, sono stati studiati gli effetti di tre variabili di formulazione, cioè il carico utile della molecola, la solubilità della molecola e il tipo di legante, sulle proprietà fisiche e meccaniche dei granuli di *HPMC* e, inoltre, sono state ipotizzate analisi dei meccanismi di rilascio. Un composto idrofilo, vitamina B12 e uno lipofilo, vitamina D2, sono stati impiegati come molecole modello. Innanzitutto, è stato studiato il miglior metodo di caricamento nei granuli di *HPMC* per la molecola idrofila, vitamina B12 (carico utile 1% p/p). La vitamina B12 è stata incorporata nei granuli di *HPMC* con due diversi metodi di caricamento: secondo il metodo 1, la vitamina B12 è stata disciolta nella fase legante (qui il legante è una soluzione di acqua distillata e vitamina B12); secondo il metodo 2, la vitamina B12 è stata pre-miscelata con le polveri di *HPMC* (qui la polvere è una miscela di *HPMC* e vitamina B12). È stato osservato che il tipo di metodo di caricamento non influenza le proprietà di scorrevolezza dei granuli e la resa del prodotto, tuttavia è stata ottenuta una migliore dispersione di vitamina B12 all'interno della matrice polimerica di *HPMC* con il metodo 1. Pertanto, utilizzando il metodo 1, sono stati testati due diversi carichi utili di vitamina B12 e vitamina D2 (1% e 2.3% p/p). A causa delle proprietà lipofile della vitamina D2, i granuli di *HPMC* carichi con vitamina D2 sono stati prodotti utilizzando come fase legante una soluzione di etanolo e acqua con rapporto 75/25 v/v. I risultati hanno mostrato che l'uso di etanolo nel legante riduce la resa del prodotto e porta alla formazione di granuli con una forma meno definita, una dimensione media più piccola, una struttura meno dura e una scorrevolezza inferiore. Inoltre, la presenza di etanolo induce un'erosione polimerica leggermente più veloce rispetto a quella dei granuli ottenuti utilizzando solo acqua. L'aumento del carico utile sia per la molecola idrofila che per la lipofila porta alla formazione di granuli con una struttura più dura e compatta. La solubilità delle vitamine influenza il loro meccanismo di rilascio: diffusione per la molecola idrofila (a 3 ore la vitamina B12 è stata completamente rilasciata, indipendentemente dal carico utile e della velocità di erosione dell'*HPMC*) e erosione per quella lipofila (a 3 ore la quantità di vitamina D2 rilasciata è simile alla quantità di *HPMC* erosa).

Vista l'importanza delle distribuzioni delle dimensioni dei granuli negli usi pratici (la resa del processo si basa su questo parametro), l'hardware e il software di un dispositivo basato sulla *DIA* per l'analisi della *PSD* durante il processo sono stati progettati, sviluppati, testati e poi utilizzati per ottenere una comprensione di base degli aspetti fenomenologici e per ottimizzare i parametri chiave del processo, vale a dire tempo di processo, velocità di rotazione della girante e portata di legante. L'ottimizzazione dei parametri di processo è stata effettuata mediante la Metodologia delle Superfici di Risposta (*RSM*) e utilizzando la resa di granulazione (percentuale in peso di granuli umidi con dimensioni tra 2-10 mm) come principale variabile di interesse. È stato osservato che i fenomeni di agglomerazione, rottura e nucleazione influenzano la dimensione dei granuli di *HPMC* umidi e si verificano simultaneamente nel granulatore, con il predominio dell'agglomerazione durante la fase di aggiunta del legante, successivamente bilanciata dalla rottura. Grazie a questa analisi fenomenologica iniziale, il tempo di processo è stato ottimizzato. Gli studi sulla superficie di risposta hanno indicato che l'interazione tra la velocità di rotazione della girante e la portata del legante influenza la resa di granulazione (e in generale la *PSD* dei granuli), specialmente ad alti rpm.

I fenomeni di agglomerazione, rottura e nucleazione osservati sperimentalmente con le analisi delle *PSDs* sono stati descritti matematicamente utilizzando l'approccio delle Equazioni di Bilancio di Popolazione (*PBEs*). Le *PBEs* sono state discretizzate in 60 classi, in un range da 60 a 20000 μm , con una progressione geometrica di $2^{1/6}$, il modello risultante è quindi un sistema di 60 Equazioni Differenziali Ordinarie (*ODEs*), una per ogni classe. MATLAB® 2014b è stato utilizzato per implementare e risolvere numericamente le *PBEs* discretizzate. Funzioni matematiche adatte per descrivere fenomeni e parametri sono state selezionate dalla letteratura o sviluppate appositamente in questo lavoro. In particolare, sono stati considerati tre diverse strutture di modellazione con complessità crescente: un modello di agglomerazione pura che trascura tutti gli altri fenomeni nella formazione dei granuli; un modello di agglomerazione e rottura; un modello completo con agglomerazione, rottura e nucleazione. Le diverse strutture di modellazione sono state poi validate rispetto ai dati sperimentali. Come risultato generale, è stato osservato che un modello di agglomerazione pura sovrastima la formazione di granuli e, nonostante la presenza del fattore di rottura migliori le capacità del modello, il miglior confronto con i risultati sperimentali è stato ottenuto utilizzando il modello completo, che tiene conto anche del fenomeno di nucleazione. Pertanto, globalmente, i risultati dimostrano che le strutture di modellazione sviluppate rispondono ai fenomeni fisici osservati.