

SCALE UP DEL PROCESSO DI GRANULAZIONE MEDIANTE TECNICHE DI DISEGNO SPERIMENTALE

Introduzione

La granulazione ad umido in *high shear mixers* è un processo complesso la cui evoluzione dipende da numerose variabili. Sebbene siano stati condotti numerosi studi al fine di comprenderne meglio la complessità e poter quindi migliorare, controllare e rendere il processo più robusto, in molti casi lo sviluppo e lo *scale up* sono ancora difficili. In particolare in letteratura vengono riportate più strategie per lo *scale up*, di conseguenza non esiste un metodo univoco bensì ognuno utilizza la strategia che ritiene migliore.

Scopo

In questo studio si vuole effettuare lo *scale up* del processo di granulazione ad umido in granulatori *high shear mixers* ad asse verticale (granulatore da 2 l-Rotolab e da 10 l-RotoJ) di una formulazione costituita da:

- > 10% (p/p) di paracetamolo,
- > 62% (p/p) di cellulosa microcristallina,
- > 25% (p/p) di lattosio
- > 3% (p/p) di polivinilpirrolidone.

Parte sperimentale

Determinazione della quantità di liquido ottimale

La quantità di liquido ideale per il processo di granulazione è stata determinata con lo strumento MTR3 in modalità *Multiple additions*.

Esperimenti di granulazione



Granulatore Rotolab 2 l (IMA Zanchetta, Italia)

Miscelazione:

200 g di miscela sono miscelati a 120 rpm per 5 min.

Bagnatura:

L'acqua viene aggiunta con una pompa peristaltica ad una velocità 35 ml/min (il tempo di bagnatura 3-4 min).

Granulazione:

Alla fine della bagnatura la velocità dell'*impeller* viene aumentata a 550 rpm per un tempo di 2 min.

Essiccamento:

Il granulato viene essiccato a 40°C in stufa ventilata fino a peso costante.

Granulatore	Raggio impeller [m]	D [m]	h [m]	Polvere caricata [g]	Liquido aggiunto [ml]
Rotolab	0.075	0.15	0.0182	200	120
RotoJ	0.14	0.28	0.0318	1070	642



Granulatore RotoJ 10 l (Zanchetta, Italia)

Miscelazione:

1170 g di miscela sono miscelati a 65 rpm per 5 min.

Bagnatura:

L'acqua viene aggiunta con una pompa peristaltica (35 ml/min) e con un nebulizzatore (60 ml/min) in modo da avere un tempo di bagnatura di 4min.

Granulazione:

Alla fine della bagnatura la velocità dell'*impeller* viene aumentata secondo il piano sperimentale.

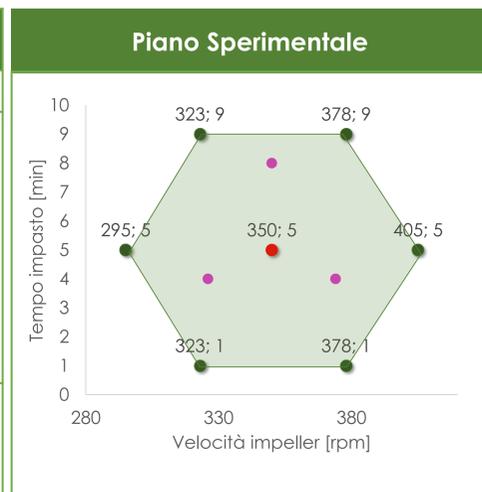
Essiccamento:

Il granulato viene essiccato a 40°C in stufa ventilata fino a peso costante.

Progettazione delle prove di granulazione

Variabile	Variabile codificata	Intervallo di variazione
Velocità dell' <i>impeller</i> [rpm]	X1	350±55
Tempo di impasto [min]	X2	5±5

Matrice Sperimentale		
Esp	X1	X2
1	1.000	0.000
2	-1.000	0.000
3	0.509	0.800
4	-0.491	-0.800
5	0.509	-0.800
6	-0.491	0.800
7	0.000	0.000
1T	-0.436	-0.200
2T	0.436	-0.200
3T	0.000	0.600



Risultati

Caratteristiche Target granulato Rotolab

d_{50} [μm]	Carico di rottura [N]	Roundness [-]	HI [-]
638.3±65.2	1.38±0.50	0.69±0.01	1.110±0.020

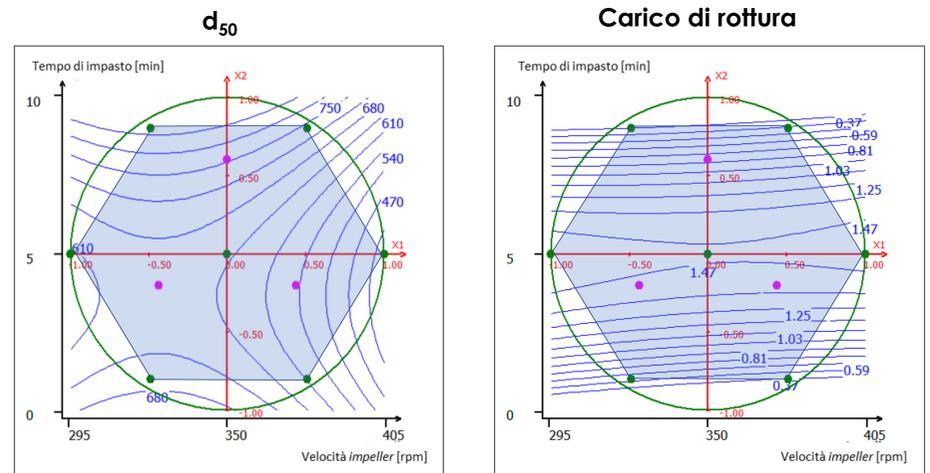
Caratteristiche dei granulati ottenuti con RotoJ

Esp	Velocità impeller [rpm]	Tempo impasto [min]	Y1	Y2	Y3	Y4
			d_{50} [μm]	Carico di rottura [N]	Indice di Hausner [-]	Roundness [-]
1	405	5	400	1.5 ± 0.05	1.111±0.004	0.77± 0.08
2	295	5	620	1.54±0.01	1.100±0.005	0.72± 0.07
3	378	9	720	0.52±0.06	1.111±0.004	0.77± 0.06
4	323	1	650	0.50±0.05	1.130±0.008	0.67± 0.10
5	378	1	590	0.37±0.06	1.100±0.003	0.66± 0.08
6	323	9	780	0.37±0.01	1.100±0.001	0.75± 0.06
7	350	5	625	1.34±0.21	1.050±0.002	0.76± 0.07
8*	350	5	610	1.63±0.04	1.070±0.003	0.73± 0.07
9*	350	5	610	1.46±0.27	1.100±0.002	0.68± 0.10
1T	326	4	620	1.34±0.02	1.040±0.001	0.72± 0.08
2T	374	4	555	1.26±0.10	1.120±0.002	0.69± 0.11
3T	350	8	710	1.04±0.05	1.111±0.002	0.68± 0.11

*ripetizioni per il calcolo della varianza
T punti test per la convalida del modello matematico postulato

Dall'ANOVA risulta che d_{50} e carico di rottura sono significativamente influenzate dalla velocità dell'*impeller* e dal tempo di impasto

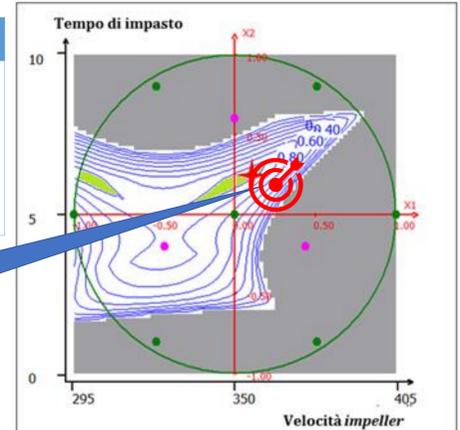
Superfici di isorisposta



Valori target nelle funzioni parziali di desiderabilità

Risposta Sperimentale	Valori target
d_{50} [μm]	638±50
Carico di rottura [N]	1.38±0.5
Indice di Hausner [-]	-
Roundness [-]	-

Desiderabilità: 99%
Velocità impeller 352 rpm
Tempo di impasto 6 min



Risposta sperimentale	Valore previsto	Valore vero
d_{50} [μm]	638±21	655
Carico di rottura [N]	1.38±0.13	1.51±0.17
Indice di Hausner [-]	1.08±0.03	1.08±0.02
Roundness [-]	0.72±0.04	0.70±0.02

Conclusioni

- > Le due variabili sperimentali studiate influenzano significativamente solo il d_{50} e la durezza dei granulati;
- > la funzione di desiderabilità ha permesso di identificare le condizioni sperimentali che permettono di ottenere lo *scale up* del granulato.
- > Il valore della velocità dell'*impeller* non corrisponde a nessuno dei valori che si ottiene utilizzando le equazioni parametriche classiche.
- > Esiste un'altra zona del dominio sperimentale che permette di ottenere lo *scale up* del processo e prevede l'impiego di una velocità dell'*impeller* di 295 rpm (*constant tip speed*) da verificare.

Caratterizzazione dei granulati

- > Setacciatura (d_{50})
- > Test di compressione uniaxiale (carico di rottura)
- > Analisi di immagine (roundness)
- > Scorrevolezza (indice di Hausner-HI)