

POLITECNICO DI MILANO

Facoltà di Ingegneria

Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica

“Giulio Natta”



**ANALISI DI UN PROCESSO DI GRANULAZIONE A LETTO FLUIDIZZATO DI
POLVERI POTENZIALMENTE ESPLOSIVE**

Relatore: Prof. Marco DERUDI
Co-relatore: Ing. Sabrina COPELLI

Tesi di Laurea di:
Stefano COLOMBO Matr.786239
Marco BAROZZI Matr.782722

Anno Accademico 2012-2013

Sommario

1. INTRODUZIONE.....	4
1.1 Scopo del lavoro.....	7
2. IL PROCESSO DI GRANULAZIONE.....	8
2.1 Granulazione a secco.....	9
2.1.1 <i>Slugging</i>	9
2.1.2 <i>Roller compaction</i>	10
2.2 Granulazione a umido.....	11
2.2.1 <i>Granulatori a letto fluido</i>	12
3. TEORIA DELLA GRANULAZIONE.....	16
3.1 Wetting.....	17
3.1.1 <i>Caratterizzazione del wetting</i>	19
3.1.2 <i>Importanza del wetting</i>	21
3.2 Nucleazione.....	22
3.3 Crescita dei granuli.....	25
3.3.1 <i>Caratteristiche meccaniche dei granuli</i>	26
3.3.2 <i>Consolidamento dei granuli</i>	27
3.3.4 <i>Regimi di crescita dei granuli</i>	27
3.3.5 <i>Crescita dei granuli in letti fluidi</i>	28
3.4 Breakage.....	29
3.4.1 <i>Meccanismi di rottura</i>	31
4. FOSFOMICINA TROMETAMOLO.....	33
4.1 Scheda di sicurezza.....	34
4.2 Thermal stability testing.....	36
4.2.1 <i>Sample screening</i>	37
4.2.2 <i>Informazioni di background</i>	38
4.2.3 <i>Minimum Ignition Energy (IEC method)</i>	41
4.2.4 <i>Concentrazione limite di ossigeno per prevenire l'ignizione</i>	43
4.4 Processo industriale.....	45
5. ANALISI TERMICA.....	48
5.1 Termogravimetria (TG).....	49

5.2	Calorimetria differenziale a scansione (DSC).....	51
5.3	Calorimetria di reazione	55
5.4	Caso di studio	55
6.	ANALISI DEI RISULTATI	57
6.1	Prove DSC.....	57
6.2	Prove TGA	60
6.3	Interpretazione delle prove.....	63
6.3.1	<i>Fusione</i>	64
6.3.2	<i>Polimerizzazione</i>	65
6.3.3	<i>Reticolazione</i>	66
6.3.4	<i>Ossidazione/Decomposizione</i>	66
7	.FITTING DELLE CINETICHE DI REAZIONE	71
7.1	Fitting dati DSC.....	71
7.1.1	<i>Fitting decomposizione</i>	71
7.1.2	<i>Fitting cinetica di ossidazione</i>	75
7.1.3	<i>Risultati</i>	78
7.2	Fitting prove TGA.....	103
7.2.1	<i>Decomposizione in N2</i>	106
7.2.2	<i>Ossidazione</i>	109
8.	SIMULAZIONE DI ESPLOSIONE IN UNA BOMBA DA 20L	113
8.1	Velocità Laminare di Fiamma.....	113
8.2	Risultati	114
11.	APPENDICE	116
12.	BIBLIOGRAFIA.....	129

1. INTRODUZIONE

*„...any process whereby small particles are gathered into larger, permanent masses in which the original particles can still be identified[...]agglomeration by agitation will be referred to as **granulation**” [Perry's Chemical Engineer's Handbook]*

Per granulazione si intende un processo meccanico che trasforma delle polveri in un granulato solido. Questa applicazione è di rilevante importanza nel mondo industriale, in particolare nella produzione di forme farmaceutiche.

Un composto granulato presenta una serie di caratteristiche molto più interessanti rispetto ad una polvere di granulometria imprecisa. Ad esempio, in un composto granulato è possibile scegliere a priori la geometria dei granuli, permettendo quindi di agevolare molte lavorazioni. L'aggiunta di principi attivi, basata sulla superficie specifica dei granuli, risulta essere di facile implementazione se è nota a priori la geometria dei granuli.

Un composto granulato ha una maggiore scorrevolezza, rendendo più semplici le operazioni di trasporto in reparto. Si pensi a trasportare su dei rulli o un nastro delle polveri molto fini: il rischio di avere compattazioni locali, perdita di materiale e quindi cali di qualità del prodotto finale e di resa complessiva sarebbe alquanto probabile.

Molti composti granulati, avendo una maggiore resistenza meccanica, vengono spesso indirizzati ad una successiva lavorazione di compressione, con la produzione di compresse.

Molte apparecchiature industriali sono volumetriche, rendendo difficili le operazioni di pesatura con delle polveri.

Il granulato, essendo costituito da polveri concentrate, ha una densità maggiore, e quindi si presta ad uno stoccaggio più efficiente.

Inoltre, se si lavorano in reparto granuli piuttosto che polveri, si abbassa il rischio tossicologico di esposizione a polveri fini dei lavoratori. Un granulo ha un tempo di sedimentazione estremamente inferiore rispetto ad un grano polveroso.

	Granuli vs polveri
Densità	Maggiore, modulabile
Scorrevolezza	Maggiore
Ripartizione	Semplice
Attitudine alla compressione	Elevata, modulabile
Superficie specifica	Modulabile
Granulometria	Modulabile

Tabella 1. - Riepilogo dei vantaggi dell'impiego di granulati rispetto a

Il granulato, a valle della produzione, può seguire diverse vie prima di diventare un prodotto finito:

- ripartizione in bustine;
- compattamento con formazione di compresse;
- incapsulamento.



Figura 1 - Generico passaggio produttivo del granulato

La seguente tabella riporta le diverse tipologie conosciute di polveri e granulati (fonte: Manuale delle preparazioni erboristiche, Franco Bettiol, Franco F. Vincieri)

<i>Tipo di polvere</i>	<i>Dimensioni in μm</i>	<i>Suddivisioni</i>	<i>Dimensioni medie in μm</i>	<i>Classificazione secondo Ph. Eur. 6.0</i>	<i>Caratteristiche e utilizzazioni</i>
Granulati	600-4000	/	600-4000	/	Somministrazione diretta/comprimitura
		grossolani	350-1400	$\geq 95\%$ passa dal setaccio 1400 $\leq 40\%$ passa dal setaccio 355	Macerazione, percolazione (droghe vegetali)/comprimitura
		moderatamente fini	150-400	$\geq 95\%$ passa dal setaccio 355 $\leq 40\%$ passa dal setaccio 180	Somministrazione diretta
Polveri	0.5-1400	fini	100-200	$\geq 95\%$ passa dal setaccio 180 $\leq 40\%$ passa dal setaccio 125	Somministrazione diretta
		molto fini	70-150	$\geq 95\%$ passa dal setaccio 125 $\leq 40\%$ passa dal setaccio 90	Sospensioni, polveri aspersorie, somm. diretta
		finissime	10-100	/	Sospensioni, polveri aspersorie, somm. diretta
		micronizzate	0.5-10	/	Sospensioni, polveri adsorbenti, somm. diretta
Polveri colloidali	< 0.5	/	0.001-0.5	/	Invisibili al microscopio ottico

Tabella 2 - Classificazione di polveri e granulati (fonte: Manuale delle preparazioni farmaceutiche, F. Bettioli)

1.1 Scopo del lavoro

L'obiettivo di questo lavoro è l'analisi termochimica e di sicurezza di un processo di granulazione polveri. La lavorazione di polveri organiche complesse può presentare una serie di reazioni parassite e “side-effect” non desiderati. In molte occasioni queste possono portare alla perdita dell'intero carico, con eventuali costi aggiunti per la rimessa in opera delle apparecchiature.

Con l'utilizzo di procedure sperimentali per l'analisi termica si cercherà di descrivere le cinetiche di reazione caratteristiche del processo di granulazione della Fosfomicina Trometamolo.

Si cercherà di convalidare alcuni dei risultati trovati simulando un evento esplosivo utilizzando i parametri ricavati.

2. IL PROCESSO DI GRANULAZIONE

La granulazione rientra nelle tecnologie di size-enlargement, e viene anche definita "agglomerazione per agitazione" (trad. di "agglomeration by agitation").

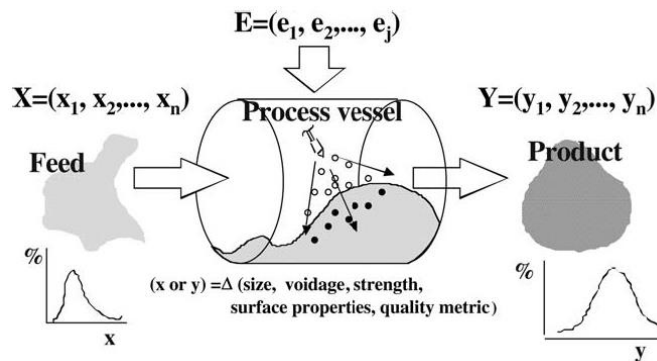


Figura 2 - Schematizzazione di una granulazione (fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*)

Al processo di granulazione risultano associate una serie di operazioni unitarie: miscelazione, separazione, aggiunta di componenti e classificazione, a seconda del tipo particolare di granulazione effettuata (vedi Figura 3). A livello industriale molto spesso un prodotto subisce più granulazioni, e lo stesso granulato può essere destinato a successive lavorazioni.

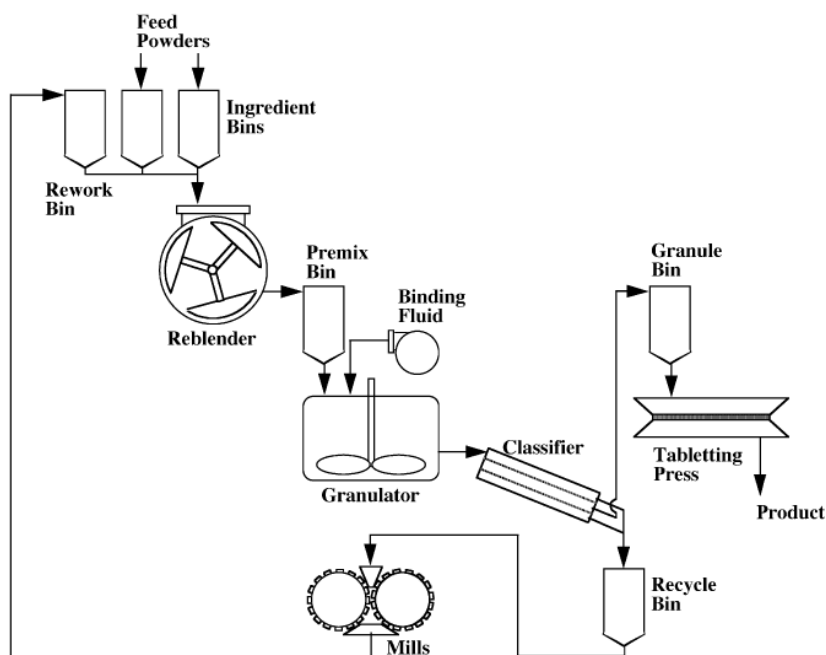


Figura 3 - Schematizzazione di un processo industriale di size-enlargement generico (fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*)

Esistono diversi metodi e tecniche per granulare polveri. E' possibile suddividere le diverse opzioni in tre macrocategorie: compressione a secco, a umido e melt granulation.

Principalmente ci si concentrerà sulla granulazione a umido, in particolare in letto fluido, in quanto coerente con il caso in esame.

2.1 Granulazione a secco

La granulazione a secco (o compattazione), consente di ottenere granulati senza l'aggiunta di un reagente esterno, evitando quindi possibili variazioni chimico-fisiche ai reagenti. A seconda del risultato desiderato, è possibile frantumare il composto di partenza in grani più piccoli (sgranatura), o compattare per ottenere compresse o granulati meno fini.

Le pressioni necessarie per compattare polveri di tipo farmaceutico sono fra i 30 e il 70 bar. Le superfici delle particelle, per compressione, sviluppano forze di legame che generano il nuovo granulato.

Si distinguono principalmente due processi: slugging e rolling compaction.

2.1.1 Slugging

Lo slugging è ormai da considerarsi obsoleto: è stato il primo processo di compattazione a secco sviluppato. Il processo può essere considerato come una pre-lavorazione. Le polveri vengono inviate a macchinari appositi per essere trasformate in "tablet-slug". Gli slug, essendo più grandi del feed, hanno una maggiore scorrevolezza, e si prestano ad un più facile trasporto per le successive lavorazioni (setacciatura, preparazione di compresse o soluzioni orali).

Le pressioni tipiche di utilizzo sono 4-6 tonnellate idrauliche, per una velocità di 10-30 rivoluzioni al minuto.

Lo slugging presenta alcuni importanti difetti, motivo per cui oggi si è passati ad un maggiore utilizzo della roller compaction.

Difetti dello slugging

- Solo sistemi batch
- Elevato impatto acustico e atmosferico
- Manutenzione frequente
- Scarso controllo del processo
- Scarsa produttività
- 1 kg di slugs è più costoso di 1 kg di roller compact

2.1.2 Roller compaction

Con lo sviluppo dell'industria farmaceutica nei tempi moderni, si è resa necessaria l'introduzione di metodi di granulazione applicabili su larga scala e facilmente controllabili. La roller compaction, con l'utilizzo di sistemi automatizzati, è in grado di fornire un ottimo compromesso fra costi di processo, efficienze e controllo. Per questo motivo è tutt'ora la tecnica di granulazione a secco più utilizzata.

Vantaggi della roller compaction

- Processo semplificato
- Maggiore efficienza
- Agevola il flusso di polveri
- Richieste energetiche modeste
- Altamente automatizzato, riduzione costi di personale
- Il granulato prodotto è più omogeneo
- Non richiede alcun tipo di solvente
- Implementabile ad ogni scala di processo

Il concetto è semplice: comprimere polveri sfruttando la pressione offerta da due rulli rotanti.

I modelli più comuni di roller compactors prevedono l'utilizzo di un rullo fisso e di un rullo mobile, il cui movimento comprime il feed polveroso.

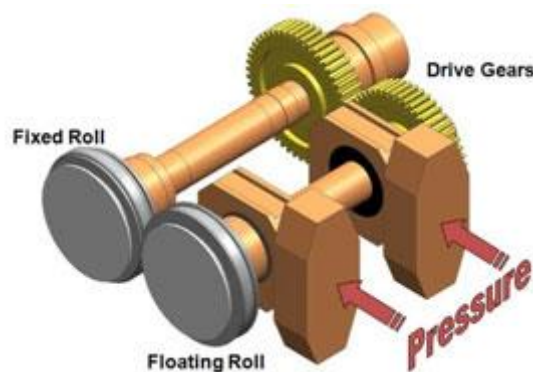


Figura 4 - Tipico modello di roller compactor (fonte: Freund vector)

2.2 Granulazione a umido

La granulazione a umido è un trattamento che prevede di ottenere un granulato aggiungendo al composto in polvere un legante liquido. L'aggiunta di un legante consente la formazione legami fra le particelle di polvere. Il legante può essere acqua od un composto organico.

La Figura 5 elenca i principali passaggi di un generico processo di granulazione a umido.



Figura 5 - Principali passaggi di un processo di granulazione a

Pesata: si preparano la/le polveri da inserire nell'apparecchiatura (in genere la granulazione avviene in apparecchi batch)

Miscelazione: si miscelano le polveri precedentemente pesate nell'apparecchiatura

Bagnatura: si aggiunge il legante alle polveri caricate. In genere viene immesso come spray tramite un ugello

Granulazione: il legante interagisce con le polveri, formando i granuli.

Essicamento: rimozione di legante liquido in eccesso, si può operare in corrente d'aria o azoto (polveri ossidabili).

Setacciatura: per uniformare il prodotto secondo granulometrie precise.

Industrialmente sono disponibili diversi metodi di granulazione a umido come l'utilizzo di granulatori a miscelamento, granulatori a letto fluido, *spray-drying*.

Nei granulatori a miscelamento l'agitazione del sistema è garantita da miscelatori meccanici, ripartiti in rapidi (*high shear*) e a basse velocità (*low shear*). Si descriveranno in maniera particolare i sistemi batch a letto fluido, caratteristici del caso in esame.

2.2.1 Granulatori a letto fluido

La fluidizzazione è un'operazione unitaria che trasforma particelle fini in uno stato di pseudo-fluido attraverso un flusso di gas. In certi limiti di velocità, il fluido è in grado di mantenere sospese le particelle, le quali hanno libertà di movimento all'interno del flusso. Un letto fluidizzato è comparabile ad un liquido in ebollizione: le particelle solide sono soggette a forti turbolenze, che aumentano con la velocità del gas.

La granulazione a letto fluido è un processo che prevede di formare i granuli in un'unica apparecchiatura, in cui il legante viene nebulizzato su un letto di polveri fluidizzate. Le prime applicazioni di questa lavorazione risalgono al 1942, da parte della Standard Oil Company (oggi conosciuta come Exxon). Confronti effettuati fra granulazione a letto fluido e tecniche tradizionali hanno evidenziato granuli più omogenei e fini, con produzione di tablets successivi di qualità migliore.

Struttura di un granulatore a letto fluido

La Figura 6 mostra un esempio di granulatore a letto fluido predisposto con tutte le apparecchiature necessarie al suo funzionamento.

Si descrivono le unità principali.

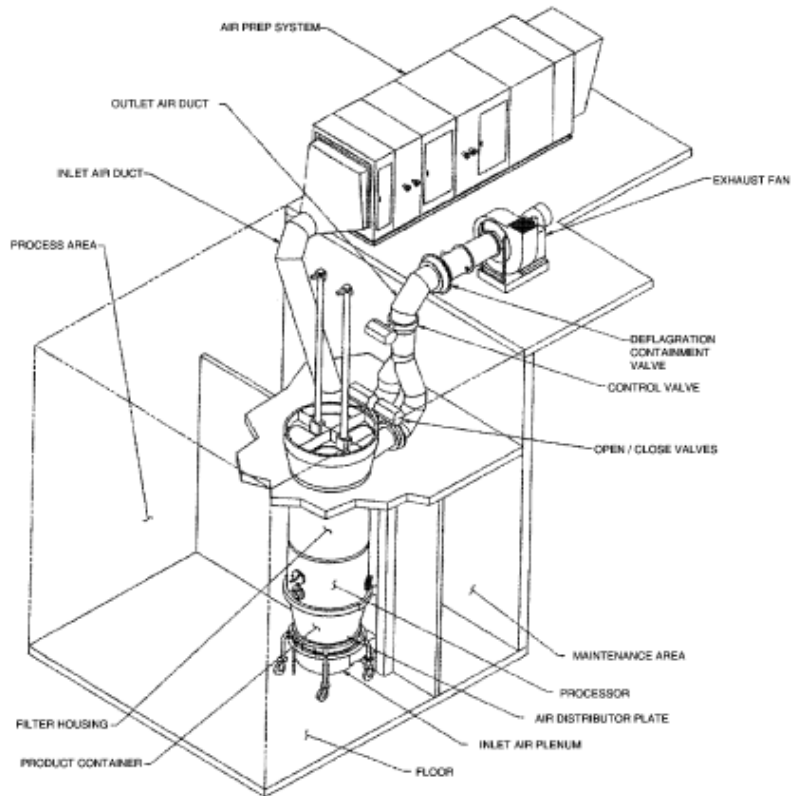


Figura 6 - Un granulatore a letto fluido (fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology)

Unità di preparazione dell'aria

L'aria di processo viene in genere prima elaborata in un sistema di: pre-filtraggio, scambiatore di calore (pre-riscaldamento), deumidificatore, re-umidificatore, filtro antiparticolato ad alta efficienza. In molte applicazioni viene usata aria esterna che, per operazioni farmaceutiche, deve essere priva di polveri ed inquinanti.

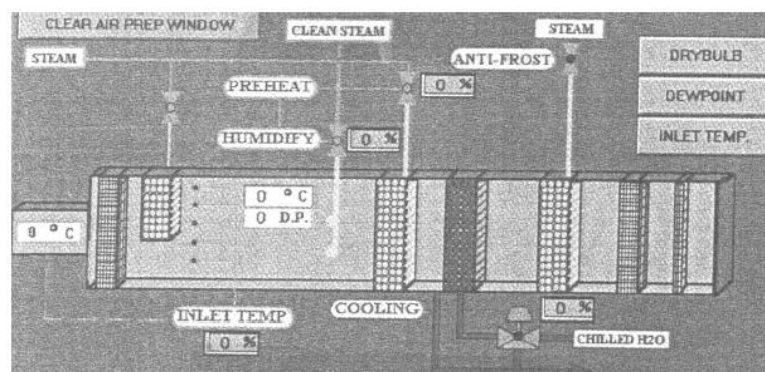


Figura 7 - Unità di preparazione dell'aria (fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology)

L'esperienza mostra che la qualità dell'aria di processo può influenzare molto l'esito della granulazione, è quindi importante mantenere un monitoraggio accurato.

Contenitore di polveri e distributore d'aria

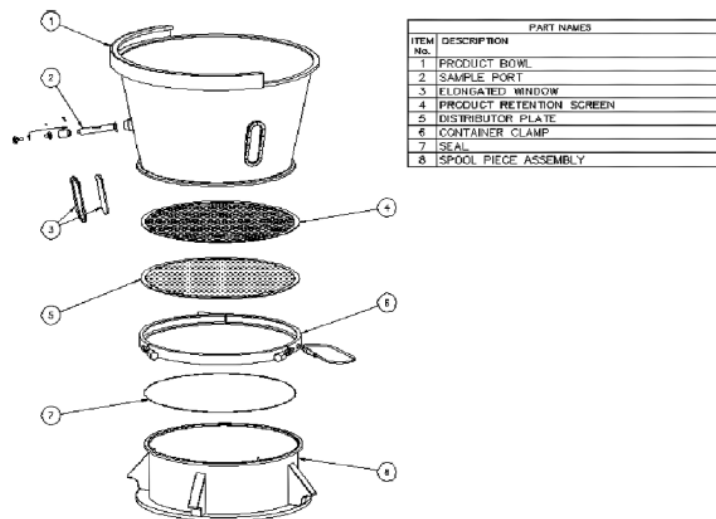


Figura 8 - Unità di preparazione dell'aria (fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology)

L'aria, una volta trasformata nelle condizioni ottimali per il processo, va distribuita nel letto di polveri. Questa operazione è molto delicata: una distribuzione non omogenea di aria può portare a canalizzazioni del flusso, e ad una fluidizzazione non corretta. Per una buona fluidizzazione, sia il contenitore di polveri che il distributore d'aria devono essere ottimizzati per la preparazione specifica.

Ugelli

Gli ugelli nebulizzano il legante che va poi iniettato nel letto fluidizzato. L'obiettivo è produrre uno spray: una dispersione di fini gocce in un gas. Uno spray è dotato di un'elevata area superficiale per goccia, e gode quindi di un'ottima reattività nei confronti delle polveri. Esistono tre metodi per generare uno spray:

1. il liquido viene aspirato per una depressione all'ugello, e un jet di aria compressa rompe poi il flusso di liquido;
2. aria compressa funge da pistone per spingere il liquido verso l'esterno, la tensione superficiale genera poi le gocce;
3. due flussi di liquido pressurizzato impattano, producendo uno spray uniforme.

La Figura 9 mostra diverse tipologie di ugelli, ciascuno dei quali produce uno spray differente.

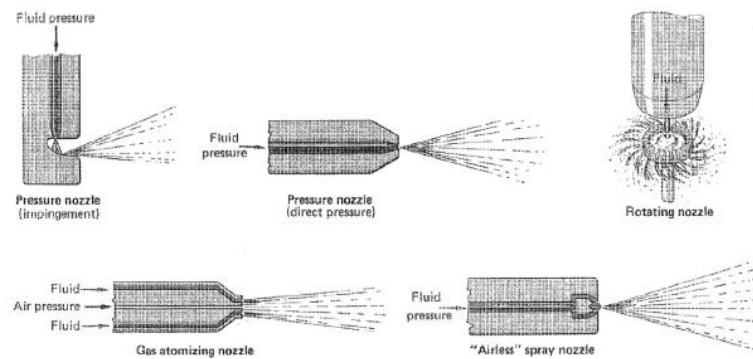


Figura 9 - Tipi di ugello (fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*)

Pressure nozzle: vedi tipologia di spray 1.

Rotating nozzle: il liquido viene iniettato nel centro dell'ugello a bassa pressione, il flusso viene rotto dalla forza centrifuga applicata dalla rotazione.

Airless spray nozzle: vedi tipologia di spray 3.

Gas atomizing nozzle: due flussi di legante vengono atomizzati con aria compressa.

Camera di calma e filtri

L'aria di fine processo va separata da polveri residue. Le polveri più grossolane ricadono per gravità nel letto in una camera di calma, le rimanenti vanno filtrate, in genere in un filtro a maniche.

Ventilatore

Alla fine del processo l'aria viene espulsa tramite un ventilatore, il cui obiettivo è mantenere una piccola depressione nel sistema che garantisca l'aspirazione di aria atmosferica. Il flusso di aria è controllato da valvole poste dopo il ventilatore.

3. TEORIA DELLA GRANULAZIONE

Generalmente la granulazione viene descritta come una sequenza di diversi processi:

- wetting (bagnatura);
- growth (coalescenza o crescita);
- consolidation (consolidazione);
- breakage (rottura)

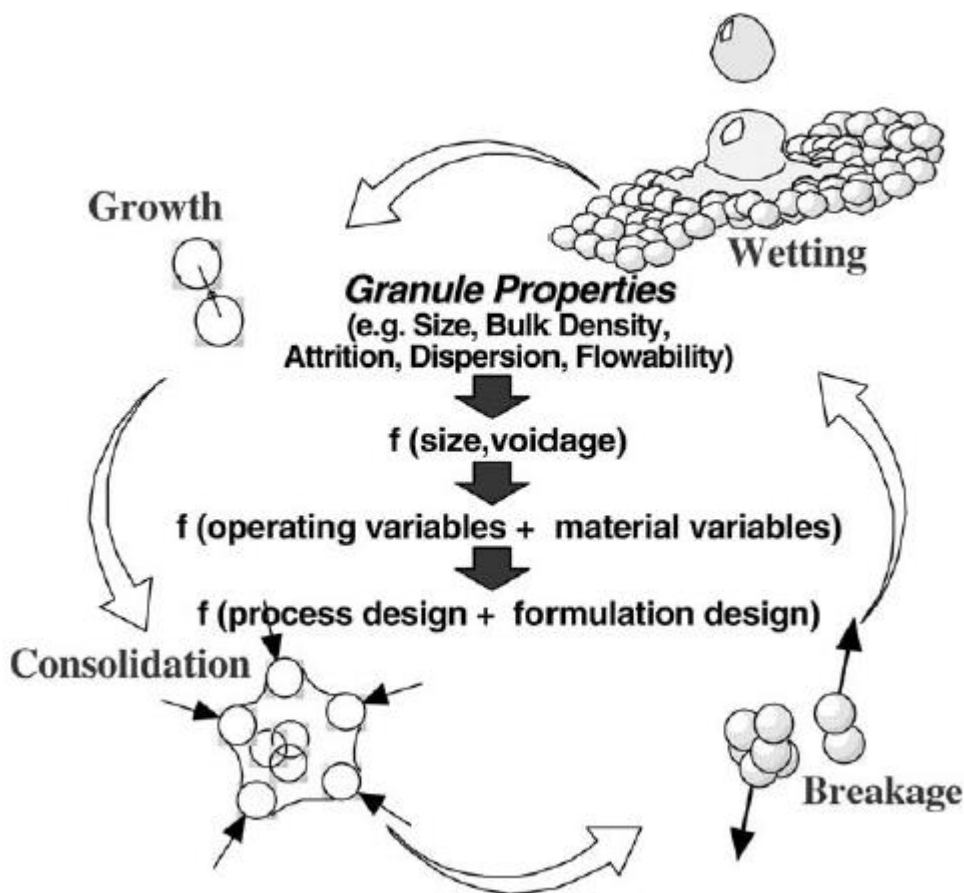


Figura 10 - I quattro processi della granulazione (fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*)

Nella fase di wetting il legante viene mescolato alle polveri. Questa fase è fortemente influenzata dalla dispersione del liquido e dalle proprietà fisiche del feed (natura microscopica del processo). Il wetting promuove la nucleazione nel caso di polveri fini, coating se si hanno polveri più grossolane. Durante lo stadio di coalescenza, alcune particelle bagnate fungono da nuclei per la formazione di granuli primari. In genere per nucleazione si intende la formazione dei primi granuli, e con coalescenza il seguente impatto fra più granuli nucleati, che generano grani di dimensioni maggiori. La nucleazione dipende fortemente dalla fase di bagnatura, in quanto è principalmente la distribuzione del legante a determinare la formazione dei primi nuclei. I grani poi si ingrandiscono,

per via delle forze di compattazione imposte dall'agitazione del letto. Il tipo di agitazione andrà a determinare alcune qualità dei granuli finali, come porosità, struttura, grado di vuoto (le dimensioni caratteristiche del grano sono quindi determinate alla scala della miscelazione). A seconda del tipo di nucleazione e agitazione, i granuli possono essere più o meno friabili, rendendoli suscettibili a rottura per attrito se l'agitazione persiste.

Questi quattro meccanismi sono presenti in tutti i tipi di granulazione. Chiaramente, a seconda della tipologia, alcuni possono essere predominanti. Nei letti fluidizzati, ad esempio, il wetting è di primaria importanza, in quanto la fluidizzazione è strettamente legata al legante. La consolidazione invece è molto più accentuata nei sistemi a mescolamento ad alta velocità (high shear) piuttosto che nei sistemi a letto fluido.

3.1 Wetting

La dispersione del legante può avere effetti importanti sulla distribuzione e generazione dei primi granuli (i nuclei). I nuclei iniziali determineranno la successiva coalescenza. Una scarsa bagnatura genera grandi nuclei con polveri accumulate in masse troppo umide, accompagnata da zone di polveri secche. Questo può portare complicazioni alle successive fasi di crescita. Una distribuzione di nuclei disomogenei può portare a granuli finale disomogenei. Si capisce quindi come il wetting è in grado di incidere sulle caratteristiche del prodotto finale. Si riconoscono due meccanismi di bagnatura principali:

- la goccia di liquido ha un diametro maggiore rispetto alla polvere (immersione)
- la goccia di liquido ha un diametro minore rispetto alla polvere (distribuzione)

Nel primo caso, la bagnatura è caratterizzata dalla goccia che impatta sul letto per poi rompersi e diffondersi.

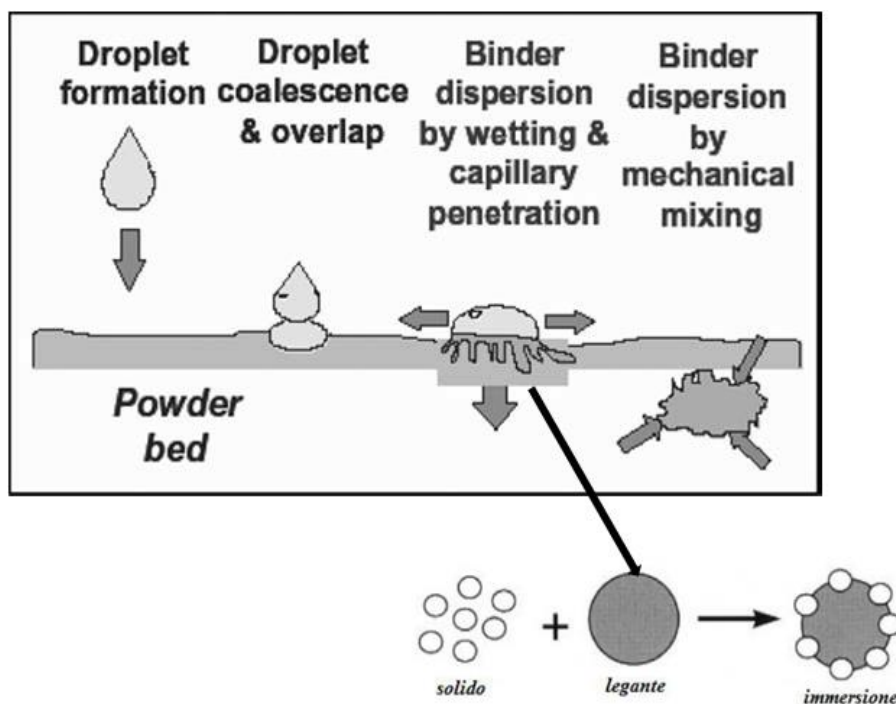


Figura 11 - bagnatura con immersione (fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*)

Nel primo stadio il liquido viene addizionato nel granulatore. Per poter descrivere completamente questa fase è necessario definire il tipo di ugello (quindi descrivere lo spray), la portata ed il flusso (definibile come superficie bagnata per unità di tempo). Successivamente, la goccia viene a contatto con la superficie delle polveri. Se la velocità di miscelazione è bassa, si verifica uno stadio di coalescenza con il letto. Nella terza fase, si nota come la goccia si "rompe" e inizia a diffondersi nel letto, dovuto ad agitazione, gravità o diffusione (tutti questi meccanismi vanno definiti per una completa conoscenza del processo). In questo modo iniziano a formarsi i primi nuclei.

Se invece le polveri hanno granulometria comparabile alle gocce, il meccanismo di wetting sarà naturalmente diverso.



Figura 12 - Bagnatura con distribuzione (fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*)

In questo caso il legante funge da coating, come una colla per far aderire le particelle bagnate. Nel momento in cui il liquido impatta sulla particella, può penetrare nei pori. In questo caso quindi la porosità delle particelle è di primaria importanza. La qualità del coating influenza necessariamente

lo stadio di crescita, dato che la particella diventa il nucleo. Si evince quanto il wetting abbia un'importante influenza sui meccanismi successivi.

3.1.1 Caratterizzazione del wetting

Per scopi ingegneristici è importante avere delle relazioni matematiche che descrivano il wetting. Si definiranno in seguito due fasi importanti che caratterizzano l'interazione legante-letto nella bagnatura: distribuzione del legante sulla superficie delle polveri e penetrazione della goccia depositata nel letto.

Distribuzione del legante sulla superficie del letto

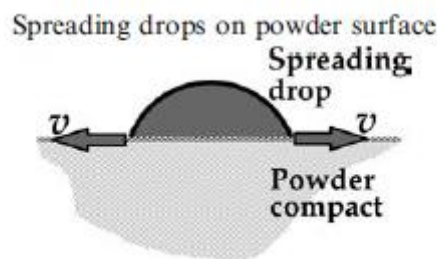


Figura 13 - Fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*

Per definire la capacità della goccia di liquido di espandersi sulla superficie si sfrutta l'angolo θ di contatto fra gocce e polvere.

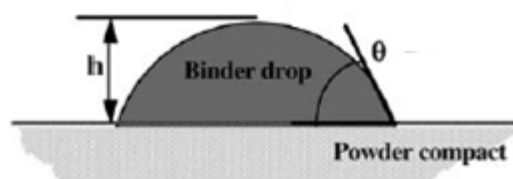


Figura 14. - Fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*

Si risolve quindi l'equazione di Young-Duprè:

$$\gamma^{sv} - \gamma^{sl} = \gamma^{lv} \cos\theta$$

γ è l'energia interfacciale fra fasi solido-vapore, solido-liquido, liquido vapore rispettivamente. Si noti che per un angolo contatto pari a 0° il liquido è completamente distribuito sulla superficie. Il

gruppo $\gamma^{lv} \cos\theta$ viene definito come tensione di adesione. L'angolo può essere misurato direttamente o calcolato risolvendo opportune equazioni di bilancio, oppure calcolato per via indiretta a partire da altre variabili misurate (ad esempio dall'altezza h della goccia).

Penetrazione del liquido nel letto

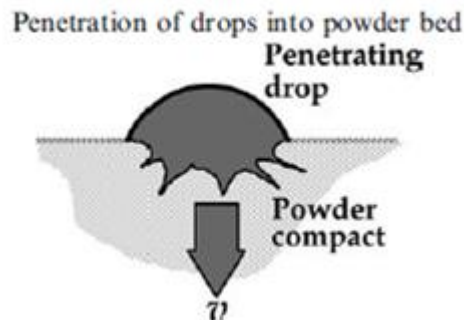


Figura 15 - Fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*

Si misura la capacità di un fluido di penetrare in un letto di polveri misurando l'altezza e la velocità di risalita per capillarità, secondo il test di Washburn. Si fa risalire il fluido in una colonna riempita di polveri. Paragonando le particella a dei capillari di raggio R , si può ottenere l'altezza di equilibrio h_e raggiunta eguagliando la pressione gravimetrica con quella del capillare.

$$h_e = \frac{2\gamma^{lv} * \cos\theta}{\Delta\rho g R}$$

$\Delta\rho$ = differenza fra densità del fluido e aria

Oltre alla valutazione dell'altezza di equilibrio, è interessante la valutazione della penetrazione in dinamico. Trascurando l'effetto gravitazionale, ed eguagliando la pressione capillare con le perdite viscosi, si può ottenere la seguente relazione.

$$\frac{dh}{dt} = \frac{R\gamma^{lv} * \cos\theta}{4\mu h}$$

$$h = \sqrt{\frac{R\gamma^{lv} \cos\theta}{2\mu} t}$$

dove t è il tempo e μ è la viscosità del fluido

Il termine $\frac{R\gamma^{lv} \cos\theta}{2\mu}$ contiene tutte le proprietà fisiche che caratterizzano la penetrazione: la tortuosità (espressa con R), la viscosità del fluido e la tensione di adesione.

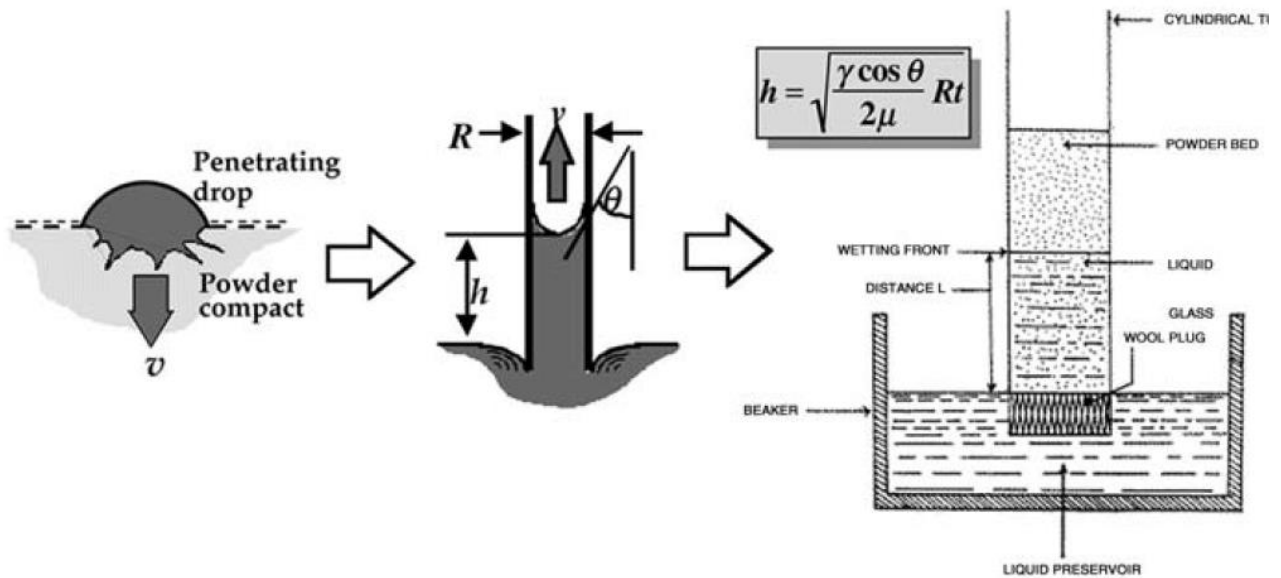


Figura 16 - Il test di Washburn (fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*)

3.1.2 Importanza del wetting

Come già spiegato, il wetting è cruciale nella formazione nei primi granuli. Il grafico in Figura 17 mostra l'effetto dell'angolo θ in un granulatore a letto fluido.

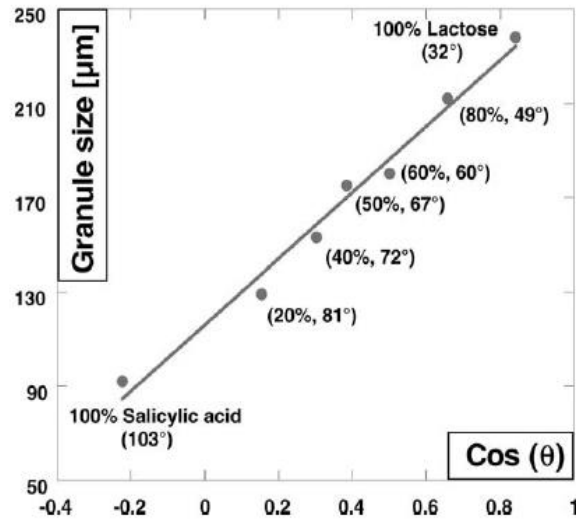


Figura 17 - *Impatto dell'angolo fra legante e letto di polveri sulla granulazione (fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation)*

In questa analisi, si sono ricavati diversi angoli di contatto fra letto e acqua modificando le percentuali di lattosio (idrofilo) e acido salicilico (idrofobo). Le dimensioni del granulo sono simili a quelle dei nuclei, in quanto in questo processo si ha una fase di crescita modesta. Si nota come le dimensioni del nucleo aumentano con l'angolo, coerente con una maggiore difficoltà di una goccia ad espandersi.

3.2 Nucleazione

La nucleazione è determinata dall'effetto combinato di wetting e miscelazione. La goccia di legante che impatta sul letto penetra per poi formare i primi nuclei di granulazione. La miscelazione invece provvede ad uniformare lo stato del sistema, contribuendo alla formazione di ulteriori nuclei. Si noti che le caratteristiche della goccia dipendono da come il legante viene nebulizzato nel sistema. A seconda della prevalenza di un effetto di miscelazione piuttosto che di penetrazione delle gocce, è possibile riconoscere tre diversi regimi di nucleazione:

- droplet controlled
- mechanical dispersion
- intermedio

t_p = il tempo di caratteristico di penetrazione

t_c = tempo caratteristico di circolazione

Nel regime droplet controller, la goccia è in grado di penetrare in un grano prima che questo entri in contatto con un'altra goccia (tempo di penetrazione breve), e il flusso di polvere attraverso la zona di spruzzo è abbastanza veloce da evitare una sovrapposizione di gocce sulle superfici.

Le goccioline di legante penetrano nei pori del letto di polvere rapidamente e la distribuzione dei nuclei rifletterà la distribuzione delle dimensioni delle gocce.

Nel caso di dispersione meccanica saranno gli sforzi imposti dalla miscelazione a determinare la distribuzione dei granuli. Viscosità del fluido e pressione capillare sono dunque grandezze chiave per determinare la granulazione.

Per individuare il tipo di regime dominante, è necessario poter descrivere le gocce e i tempi caratteristici di penetrazione e circolazione del sistema.

Considerando il sistema come un insieme di macro e micropori entro cui cade il liquido, si dispone in letteratura di questa relazione per la valutazione del tempo t_p

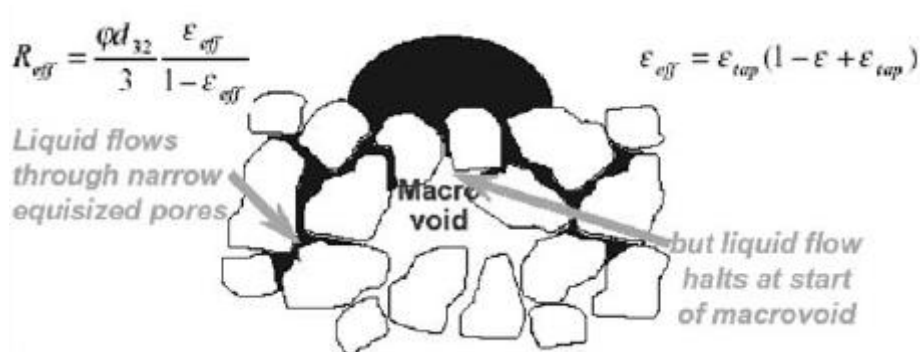


Figura 18 - Schema della penetrazione di una goccia in un letto polveroso (fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation)

$$t_p = 1.35 \frac{V_d^{2/3}}{\epsilon_{eff}^2} \left[\frac{\mu}{R_{eff} \gamma \cos \theta} \right]$$

V_d è il volume della goccia, R_{eff} il diametro della goccia e ϵ_{eff} la porosità del letto. Si noti come il tempo di penetrazione decresca con l'aumentare del raggio del grano di polvere e l'aumento della tensione di adesione (effetto già riscontrato nello studio del wetting).

Il tempo di circolazione è funzione invece delle caratteristiche del letto e dal tipo di miscelazione.

Restano da descrivere solo le gocce. Si definisce quindi il tipo di flusso spray che impatta sul letto.

Si osservi la Figura 19.

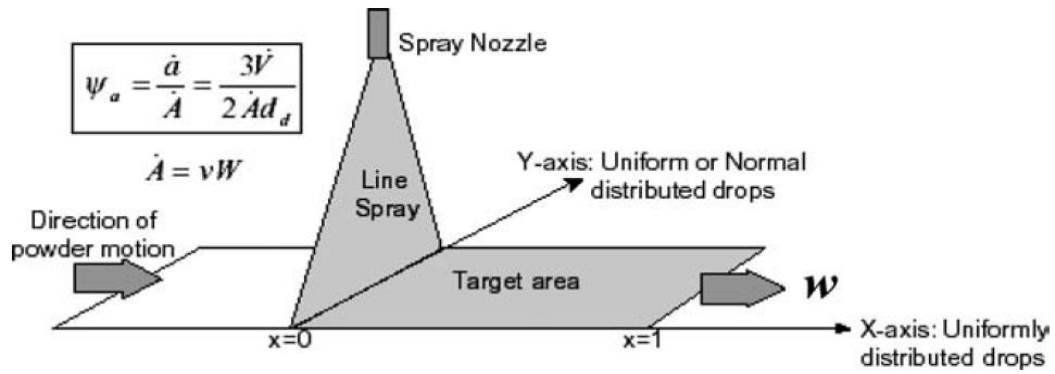


Figura 19 - Schema di un flusso ideale piatto (fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology)

Questa figura rappresenta un flusso piatto lungo un letto ideale di polveri di larghezza B che si muove a velocità w . Noto lo spray rate dV/dt , ovvero la portata di liquido, è possibile valutare il numero di gocce dividendo lo spray rate per il volume di una goccia (supposta sferica), e quindi la superficie a bagnata da una goccia per unità di tempo. da/dt è quindi il flusso dello spray.

$$\frac{da}{dt} = \frac{dV/dt}{V_d} \left(\frac{\pi d_d^2}{4} \right) = \frac{3}{2} \frac{dV/dt}{d_d}$$

Anche il letto di polveri si muove di una sua velocità w , è possibile quindi calcolare un flusso solido del letto dA/dt

$$\frac{dA}{dt} = Bw$$

Il rapporto fra flusso dello spray e flusso solido è un flusso adimensionale, chiamato ψ_a .

$$\psi_a = \frac{da/dt}{dA/dt} = \frac{3}{2} \frac{dV/dt}{d_d(dA/dt)}$$

Questo flusso adimensionale è il rapporto fra la velocità con cui il letto viene riempito da gocce e la velocità con cui il letto si rinfresca, ed è quindi una stima della densità di gocce nel letto. Se ψ_a è molto superiore a 1 si avrà un'elevata sovrapposizione di gocce nel letto, portando a nuclei di dimensioni superiori a quelle delle gocce, e quindi indipendente dalle stesse. Viceversa, se si hanno poche gocce queste saranno in grado di penetrare e formare i nuclei, che saranno quindi strettamente legati alla geometria delle gocce.

Avendo completamente descritto le fasi della nucleazione, è possibile identificare i diversi regimi esposti. Con l'introduzione di $\tau_p = t_p/t_c$, Litster et al., Hapgood hanno costruito delle regioni per distinguere il meccanismo dominante semplicemente in funzione di τ_p e ψ_a .

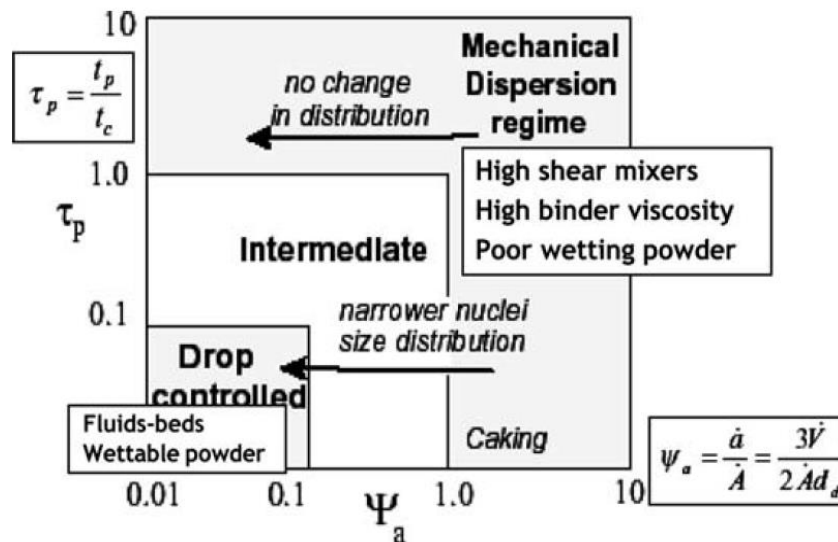


Figura 20 - Mappa per distinguere i diversi tipi di nucleazione, in funzione del tipo di flusso spray e tempi di penetrazione e circolazione (fonte: of Pharmaceutical Granulation Technology)

Il regime droplet controller si verifica quando si ha un flusso spray lento, in cui le gocce non si sovrappongono, e le stesse gocce penetrano velocemente nel letto, prima che la miscelazione porti il grano a contatto con un'altra goccia. In questo caso i nuclei avranno dimensioni paragonabili alle gocce di legante.

Nel regime di dispersione meccanica, le gocce si accumulano sul letto e penetrano con difficoltà, per cui le forze di agitazione meccanica porteranno alla formazione di nuclei. In questo caso si verifica una coalescenza sulla superficie delle polveri bagnate.

Nel regime intermedio i tempi di penetrazione delle gocce e la dispersione del legante sono comparabili. Si tratta di un regime difficile da controllare in quanto si possono formare “grumi” di legante mal distribuito se la velocità di aggiunta del liquido è superiore alla sua velocità di dispersione.

3.3 Crescita dei granuli

Dopo la formazione dei primi nuclei, la crescita del granulo avviene in seguito a collisioni e adesioni con altri nuclei o particelle fini. Si identifica con coalescenza l'ingrandimento dovuto alla collisione di due granuli, e stratificazione l'adesione di strati di particelle fini circostanti al nucleo. Questi processi avvengono separati o simultaneamente durante tutta l'operazione di aggiunta del liquido. Durante l'agitazione, i granuli sono soggetti a meccanismi di consolidamento che aumentano il

grado di saturazione nei pori e ne modifica le loro proprietà meccaniche. Pertanto devono essere considerate sia le proprietà meccaniche che il consolidamento dei granuli.

3.3.1 Caratteristiche meccaniche dei granuli

Le caratteristiche meccaniche dei granuli risultano essere fortemente dipendenti dai legami pendolari: i legami che coesistono fra due particelle unite dal legante. Essi aumentano le forze capillari e viscosi fra le particelle. A seconda del livello di saturazione dei grani, si suddivide il tipo di grano in 4 categorie, elencate nella prossima Figura 21.

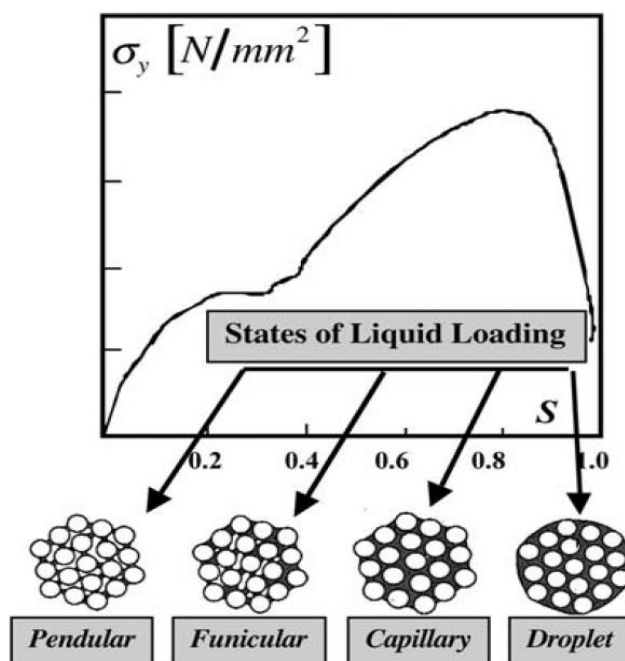


Figura 21. - Carico di rottura dei grani in funzione del livello di saturazione
(fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology)

Nello stadio pendolare le particelle sono tenute insieme da ponti liquidi che sfruttano la tensione superficiale. La saturazione del grano porta allo stadio capillare: tutti i vuoti sono riempiti con liquido e la forza capillare riporta il liquido superficiale nei pori. Lo stadio funicolare si può intendere come una transizione tra lo stadio pendolare e lo stadio capillare, in cui i vuoti non sono totalmente saturi di legante. Si nota come la resistenza del granulo sale in corrispondenza degli stadi funicolare e capillare. Lo stato di droplet si ha quando le particelle sono tenute all'interno o sulla superficie della goccia di liquido. Quest'ultimo caso è da evitarsi in quanto porta ad un crollo della resistenza meccanica. Durante la granulazione, è possibile una transizione dallo stadio pendolare allo stadio di goccia sia per eccessiva aggiunta di legante o per consolidamento, che riduce la porosità del granulo.

3.3.2 Consolidamento dei granuli

Quando i granuli collidono tra loro e con la superficie dell'apparecchiatura, si verifica il consolidamento. Questo fenomeno è paragonabile ad una compattazione: riduce dimensione e porosità, espelle l'aria contenuta nei vuoti ed eventualmente anche il liquido sulla superficie.

La resistenza del granulo è fortemente dipendente dalla porosità. Granuli molto porosi sono deboli e friabili e possono provocare problemi durante la lavorazione, in quanto si romperebbero ritornando allo stato di polvere. Se tuttavia l'obiettivo della granulazione è ottenere un prodotto molto solubile, si cercherà un'elevata porosità.

La compattazione imposta dal consolidamento aumenta anche la saturazione dei pori, che a sua volta aumenta la deformabilità del granulo e la disponibilità di liquido sulla superficie.

3.3.4 Regimi di crescita dei granuli

Il regime di crescita dei granuli è fortemente dipendente dal tipo di agitazione nel letto fluido. Rimanendo ad un livello di approfondimento non troppo elevato, è possibile suddividere i regimi di crescita in due macrocategorie:

Regime di crescita costante (steady growth) in cui le dimensioni dei granuli aumentano linearmente nel tempo. Tipico di sistemi con granuli a bassa porosità e deformabili.

Regime di crescita a induzione (induction growth) in cui si registra un delay di crescita durante il quale la crescita è estremamente modesta. Si verificano in sistemi con granuli a resistenza medio alta.

E' possibile distinguere il tipo di crescita del granulo in funzione di due variabili: la saturazione liquida del poro e la quantità di deformazione durante l'impatto.

La quantità di deformazione può essere espressa con il numero di Stokes di deformazione:

$$St_{def} = \frac{\rho u_o^2}{Y}$$

U_o è la velocità di collisione fra due particelle, ρ è la densità del granulo e Y è il carico di rottura. Carico di rottura e densità dipendono dalla porosità del granulo e dal tipo di agitazione, e vanno quindi valutati per lavorazione specifica.. Il numero di deformazione di Stokes è il rapporto fra

l'energia cinetica all'impatto tra due particelle e l'energia elastica assorbita per unità di deformazione. La Figura 22 mostra una mappatura dei diversi regimi di crescita in funzione delle variabili descritte.

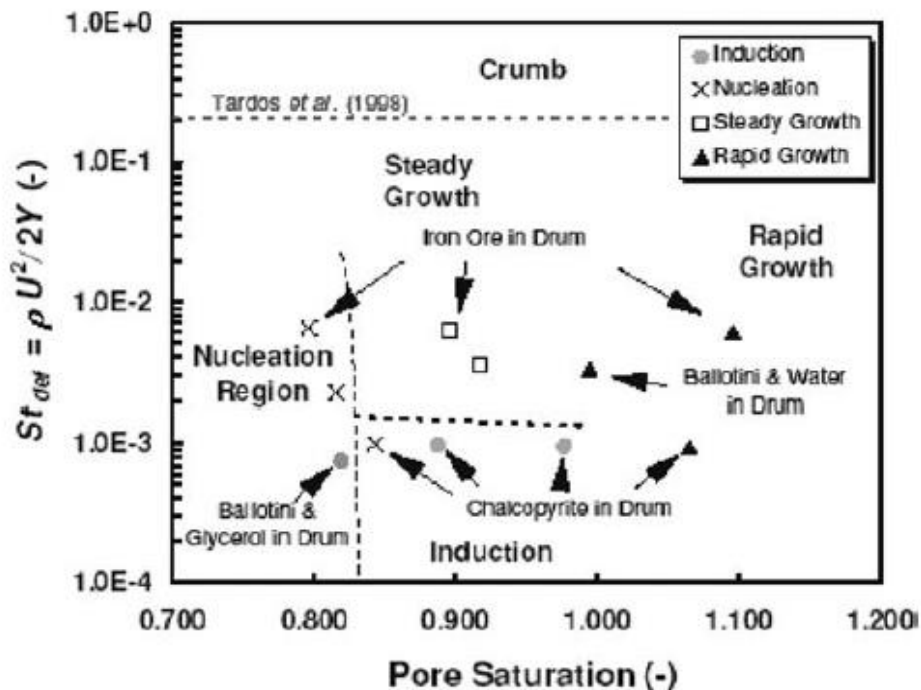


Figura 22 - Mappa del regime di crescita del granulo. (fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology)

Il regime di sola nucleazione (nucleation region) si verifica in condizioni di scarsità di legante: l'assenza di liquido impedisce ai nuclei formati di collidere e crescere in dimensioni. Per numeri di Stokes elevati si verifica il regime "crumb": la scarsa resistenza dei grani comporta uno sbriciolamento del materiale in seguito a collisioni troppo violente (energia cinetica elevata). Quando si hanno numeri di Stokes e saturazioni intermedie i granuli iniziano a crescere. Nel regime a induzione il ritardo è dovuto al tempo necessario al legante per distribuirsi sulla superficie dei grani per promuovere la crescita. Per elevate saturazioni si ha una crescita rapida, ma potenzialmente instabile.

Questa mappa è da intendersi come un'analisi qualitativa: le grandezze prese in considerazione sono strettamente dipendenti dal tipo di lavorazione, polvere e agitazione. Non è quindi possibile ottenere una mappatura univoca e universale per qualunque processo di granulazione.

3.3.5 Crescita dei granuli in letti fluidi

La particolare struttura del letto fluido genera meccanismi di crescita lievemente differenti. Il wetting richiesto per un letto fluido è sensibilmente inferiore rispetto ad una lavorazione high shear o spray drying.

Nel letto fluido il legante atomizzato si distribuisce sulle prime particelle che incontra. I primi nuclei bagnati formano dei ponti liquidi che solidificano a contatto con le particelle circolanti. Il tipo di legante stabilisce la forza di questi legami, e quindi la capacità di rimanere legati o di rompersi ad impatti successivi. La dimensione finale delle particelle sarà determinata da un equilibrio fra le forze di rottura e le forze di legame. Le forze di rottura sono legate alla velocità del gas e alle collisioni con altre particelle circolanti.

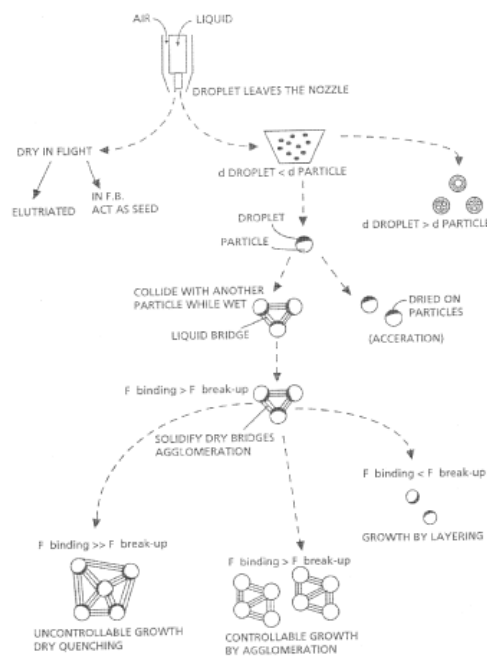


Figura 23 : Crescita dei granuli in un letto fluido (fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology)

3.4 Breakage

La resistenza alla rottura dei granuli può influenzare diversi passaggi nel processo di lavorazione. Ad esempio determina la rottura per attrito dei granuli durante la granulazione stessa e nelle operazioni di essiccazione, e la deformazione o rottura durante trattamenti successivi, come il tableting. La seguente figura mostra alcuni meccanismi di rottura osservabili.

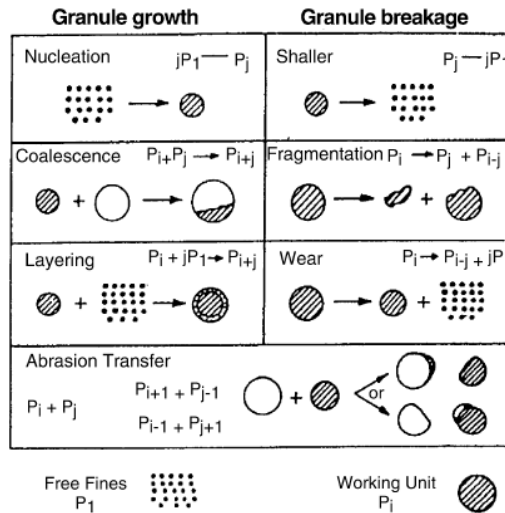


Figura 23 : Effetti di crescita e rottura dei granuli durante una granulazione (fonte: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*)

La modellazione della rottura è approcciabile con la meccanica della frattura. Il singolo grano è visto come una particella non uniforme con proprie caratteristiche meccaniche di resistenza. Si presuppone che il grano possieda una cricca al suo interno. A questo grano è associabile un fattore di intensificazione degli sforzi K :

$$K = Y\sigma\sqrt{\pi c}$$

- ✓ Y =fattore geometrico
- ✓ σ =sforzo applicato
- ✓ c =dimensione della cricca

La presenza di una cricca incrementa lo sforzo effettivo a cui è soggetto il carico (dovuto alla riduzione dell'area su cui agisce la forza). Nella pratica questo sforzo non deve superare il carico di snervamento per evitare deformazione plastica o rottura nel caso di materiali fragili. Questa affermazione implica l'esistenza di uno snervamento locale a livello della cricca. È stato proposto di considerare quest'area (chiamata "Process Zone"), dotata di una propria dimensione, come una cricca vera e propria. Si viene quindi a modificare il fattore di intensificazione degli sforzi:

$$K = Y\sigma\sqrt{\pi(c + \delta c)}$$

- ✓ δc è la dimensione della zona di snervamento.

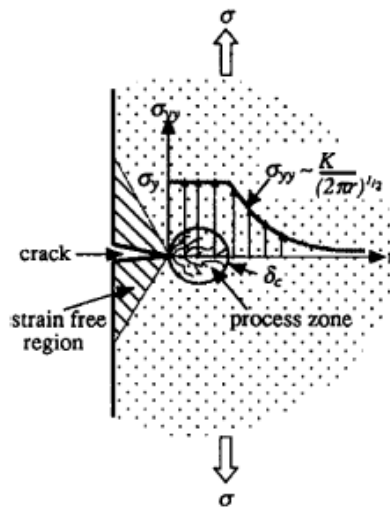


Figura 24 : Rappresentazione della Process Zone (fonte: Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology)

A livello di δc si verificherà una deformazione plastica o una serie di microfratture a seconda della plasticità o rigidità del materiale. È possibile quindi fornire una stima dell'energia G_c legata allo snervamento tramite la seguente relazione:

$$G_c = K^2 / E$$

- ✓ E è il carico di snervamento.

Esistono diversi test specifici per valutare K e G_c .

3.4.1 Meccanismi di rottura

La Process Zone δc determina il tipo di rottura del granulo. Se δc è piccolo rispetto alle dimensioni del granulo si avrà una rottura fragile in piccole particelle. Questo fenomeno è chiamato frattura o frammentazione. Viceversa, in agglomerati con Process Zone assimilabili al diametro del grano, non c'è volume sufficiente per concentrare l'energia elastica che porta alla frattura. In questo caso si verificano fenomeni di erosione legati all'insorgere di microfratture. Si registrano in letteratura valori generalmente elevati per le Process Zone. Questo significa che la rottura di granulati è caratterizzata principalmente da fenomeni di erosione.

4. FOSFOMICINA TROMETAMOLO

La fosfomicina è una sostanza utilizzata prevalentemente in sale di trometamolo come antibiotico per infezioni delle vie urinarie.

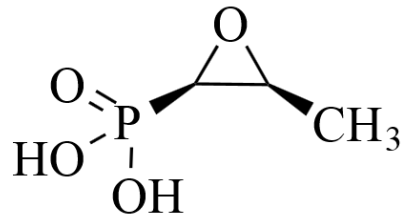


Figura 25 – Formula di struttura di una molecola di fosfomicina

Estratto da culture di un ceppo di *Streptomyces fradiae*, viene ottenuta tramite sintesi chimica.

Si tratta dell'acido L-cis-1-2 epossipropilfosfonico

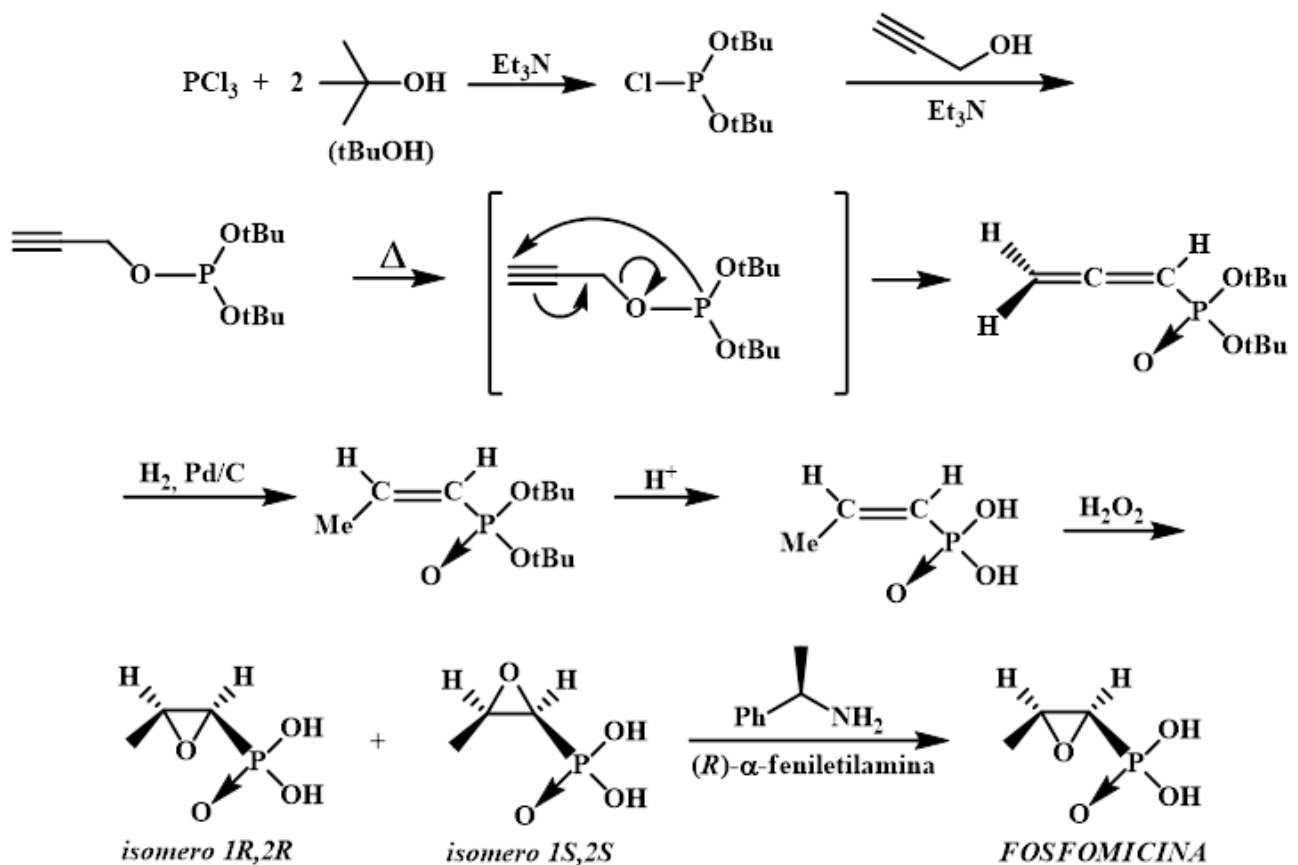


Figura 26 : Sintesi della fosfomicina

La struttura chimica della molecola è relativamente semplice e si caratterizza per la spiccata polarità. L'eossido è una componente fondamentale per l'attività antibatterica.

La Fosfomicina è un derivato dall'acido fosfonico, che agisce inibendo la sintesi di una delle strutture della parete cellulare dei procarioti. La molecola viene quindi usata per inibire la sintesi dei precursori del peptidoglicano, il quale forma la parete batterica.

Macroscopicamente, come sale sodico, si presenta come una polvere sottile, biancastra ed insapore, estremamente idrosolubile, come sale di trometamolo viene somministrata per via orale.

La formula di struttura della fosfomicinatrometamolo è:

[NH3+]C(O)C(O)CO.COP(=O)(O)C1OC1

Figura 27 – Formula di Struttura della fosfomicina trometamolo

4.1 Scheda di sicurezza

Nella tabella 2 sono raccolte le principali caratteristiche della sostanza evidenziate dalla scheda di sicurezza.

Nome del prodotto	Fosfomicina Trometamolo
Nome commerciale o sinonimi	Fosfomicina composto con trometamolo; fosfomicina sale di trometamolo; Monuril; Trometamina-fosfomicina; Z 128
Nome chimico	Acido (2R-cis)-(3-metilossiranyl) fosfonico composto con 2-

34

	ammino-2-(idrossimetil)propan-1,3-diolo (1:1)
Dimensione media delle particelle	dm: 106-150 µm
Usi pertinenti identificati della sostanza o miscela e usi sconsigliati	Principio attivo per uso farmaceutico. E' un antibiotico battericida di sintesi ad ampio spettro, con somministrazione orale, per il trattamento delle infezioni urinarie (per es. cistiti acute o infezioni del basso tratto urinario).
Proprietà esplosive	<ul style="list-style-type: none"> - MIE (minima energia di ignizione): >500mJ - MIT (minima temp. di ignizione - polv. Aerodispersa): non disponibile - LIT (minima temp. di ignizione - strato da 5mm): non disponibile - Concentrazione minima di ossigeno (LOC % vol): 11%
Pericoli	<p>Evitare la dispersione di polveri in aria. E' improbabile che la sostanza aerodispersa sia capace di accumulare una carica sufficiente da causare un fenomeno esplosivo in quanto è insensibile all'ignizione da cariche elettrostatiche.</p> <p>Tuttavia come precauzione durante la manipolazione di questo materiale, mettere a terra le apparecchiature dell'impianto.</p>
Pericoli dai prodotti da Combustione	Per combustione emette fumi tossici composti da COx, NOx, POx
Reazioni pericolose	<p>In presenza di fonti di innesco le particelle aerodisperse potrebbero dare luogo a fenomeni esplosivi.</p> <p>Come misura di prevenzione tenere lontano da sorgenti di calore o da cariche elettrostatiche.</p>
Manipolazione sicura	<p>Evitare la formazione di polveri aerodisperse dell'ambiente.</p> <p>Per le operazioni che possono generare polvere utilizzare un idoneo sistema di aspirazione locale.</p> <p>Non esporre a fonti di calore.</p> <p>Utilizzare misure tecniche atte ad evitare la formazione ed accumulo di cariche elettrostatiche.</p> <p>E' raccomandato mettere a terra le apparecchiature ed il personale.</p> <p>Lavorare per quanto possibile in ambienti inertizzati per evitare la formazione di atmosfere potenzialmente esplosive.</p>

Precauzioni ambientali	Evitare di contaminare corsi d'acqua, fogne, sistemi di drenaggio superficiali e luoghi poco ventilati. Manipolare secondo le buone pratiche lavorative evitando di disperdere
------------------------	---

Tabella 2 : Scheda di sicurezza della fosfomicina trometamolo (fonte: Chillworth Technology)

4.2 Thermal stability testing

Gli studi redatti dalla Chilworth Technology Laboratoires indagano, nello specifico:

- Minimum Ignition Energy (MIE)
- Limiting Oxygen Concentration (LOC)
- BAM Friction
- Bulk Powder Diffusion Cell Screening Test

Vengono riportati in seguito i test effettuati durante le prove sperimentali effettuate da Chillworth.

- Particle Size Characterisation: lo scopo di questo test è quello di determinare la dimensione delle particelle di un campione di 50g di sostanza, mediante setacciamento.

Cumulative distribution (% by weight)						
< 300µm	< 150 µm	<106 µm	< 90 µm	< 75 µm	< 63 µm	< 53 µm
90.0	61.8	25.0	9.8	5.4	3.0	1.2

Tabella 3 – Granulometria di un campione di fosfomicina (fonte: Chillworth Technology)

Come risultato abbiamo particelle di dimensione media $d_m = 106-150 \mu m$.

I dati ottenuti forniscono una chiara rappresentazione della distribuzione granulometrica delle particelle, inoltre possiamo osservare come non siano presenti agglomerati di particelle.

- Moisture Content Characterisation: lo scopo del test è di determinare il contenuto di umidità (definita come perdita di peso) del campione mediante asciugatura a pressione atmosferica (50°C per 2.8 minuti).

Il contenuto di umidità registrato è pari a 1,75% w/w.

4.2.1 Sample screening

Allo scopo di garantire la sicurezza delle condizioni di laboratorio, e per ottenere delle indicazioni preliminari di un qualsiasi eventuale pericolo associato al riscaldamento del campione isolato, viene fatta un'analisi preliminare delle proprietà della sostanza. Tramite:

- Ignition tube test
- Spatula test

- Spatula Test results: una piccola quantità di sostanza campione viene posizionata su di una spatola, o un piatto di alluminio, e riscaldata al disopra di un becco Bunsen.

Le osservazioni vengono fatte in base alla decomposizione del campione e all'infiammabilità dei vapori rilasciati.

Il campione sottoposto a riscaldamento inizia a sciogliersi formando un liquido chiaro e rilasciando una quantità modesta di fumi di color grigio, subisce poi un cambiamento di colorazione virando al marrone ed, infine, al nero; successivamente si infiamma mostrando però una fiamma di dimensioni medio-piccole. Al termine dell'esperimento il campione continua a rilasciare un bagliore rossastro.

- Ignition Tube Test results: in questo caso una piccola quantità di sostanza viene posizionata all'interno del tubo di ignizione in vetro, il quale viene riscaldato mediante posizionamento al di sopra del becco Bunsen. Anche in questo test le osservazioni vengono fatte in base alla decomposizione del campione e all'infiammabilità dei vapori rilasciati.

Si osserva come il campione si sciogla diventando un liquido chiaro che velocemente diventa nero e rilascia in aria una piccola quantità di fumo grigio. Successivamente si accende una fiamma di colore arancione/blu. Alla fine del test rimangono nel tubo una piccola quantità di residui nerastri.

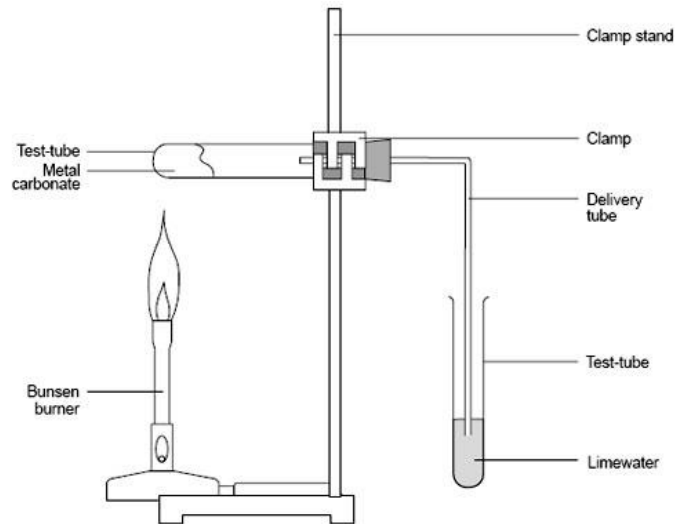


Figura 28 - *Rappresentazione Ignition Tube Test (fonte: Nuffield Foundation website)*

4.2.2 Informazioni di background

Qualsiasi processo od operazione richiede di definire le Basis of Safety (ovvero le basi di sicurezza) adeguate al potenziale di pericolo. L'obiettivo di ogni valutazione dei rischi è quello di fornire un adeguato livello di sicurezza mediante un opportuno utilizzo della strumentazione a disposizione e l'applicazione di tutte le regole di sicurezza ritenute disponibili.

Allo scopo di valutare i rischi associati ad operazioni particolari che possono sorgere in un impianto, è necessario avere informazioni relative all'infiammabilità ed alla stabilità termica di ogni gas, liquido o polvere utilizzati.

Le seguenti informazioni sono riguardanti solo le polveri.

4.2.2.1 Caratteristiche d'infiammabilità delle polveri

Quando si valutano le caratteristiche d'infiammabilità delle polveri, vapori o gas, è importante considerare tre specifici parametri fondamentali per definire il livello di rischio a cui si è esposti:

1. Flammability: ovvero se i materiali possono dar luogo a combustione e in quali condizioni.
2. Ignition sensitivity: temperatura o energia richiesta per la combustione.
3. Ignition consequences: valutare ogni tipo di combustione (aumento di fiamma o andamento della pressione durante un'esplosione).

I dati relativi alle caratteristiche d'infiammabilità dei più comuni liquidi e gas utilizzati sono già disponibili e ritrovabili in letteratura. Le informazioni sulle polveri sono invece, purtroppo, ancora rare. Questo, in parte, perché solo recentemente sono stati compiuti studi su sostanze sotto forma di polveri.

Inoltre, più importante della forma fisica (come la dimensione delle molecole e il contenuto di umidità) è la caratterizzazione delle polveri dal punto di vista dell'infiammabilità, per la quale è necessario utilizzare i dati della specifica polvere a cui si fa riferimento. Infatti l'utilizzo di dati generici su altre polveri potrebbero essere potenzialmente dannoso.

Flammability characterisation:

Quando sussiste un qualsiasi dubbio sull'infiammabilità della sostanza (per esempio quando si tratta di materiale inorganico) vengono eseguiti appositi test per determinare se la sostanza in esame sia in grado di formare una nube di polvere infiammabile.

Ignition sensitivity:

l'eliminazione di fonti di innesco è la scelta necessaria per ridurre il pericolo di esplosioni. Generalmente sono richieste le seguenti informazioni per raggiungere in modo affidabile i risultati richiesti.

Minimum Ignition Energy (MIE):

questo parametro definisce la più bassa quantità di energia che deve fornire una scintilla elettrostatica per innescare l'accensione di una nube di polvere. Per le polveri con MIE molto bassi (generalmente minori di 25 mJ), potrebbe essere necessario analizzare ulteriormente le proprietà elettrostatiche della sostanza (ad esempio se la sostanza sia in grado di accumulare da sola energia sufficiente a produrre una scarica). In tali circostanze è necessario sapere con quale facilità il materiale acquisisce la carica (Chargeability test) e quanto facilmente dissipa la carica (Powder Volume Resistivity and Charge Relaxation Time tests).

Minimum Ignition Temperature (MIT):

questo parametro definisce la massima temperatura che una superficie può raggiungere senza innescare la combustione di una nube di polveri. Questo è uno dei due test che vengono usati per la selezione dell'attrezzatura elettrica in caso di presenza di polveri (l'altro test è il LIT Layer Ignition Temperature test).

Consequences of ignition (e limiti di infiammabilità):

la gravità di un'esplosione da polveri (in termini di aumento massimo di pressione) può essere facilmente determinata attraverso un test che sfrutta come strumentazione una sfera da 20 l. Oltre a ottenere informazioni sull'entità dell'esplosione, lo strumento può anche essere utilizzato per determinare il Minimum Explosible Concentration (MEC) della polvere ed il Limiting Oxygen Concentration (LOC) necessario per la combustione.

4.2.2.2 *Flame/Thermal Stability Characterisation*

Molte sostanze solide, oltre ad avere la capacità di creare un elevato rischio di esplosione da polveri, sono in grado di generare delle decomposizioni esotermiche (o delle ossidazioni) che possono presentare il rischio di incendio. E' quindi essenziale studiare sia le caratteristiche di stabilità termica sia le caratteristiche relative alla stabilità di combustione di tutte le sostanze utilizzate.

Per condurre una completa analisi del rischio è necessario rispondere alle seguenti domande:

1. Velocità di combustione – la sostanza può propagare un incendio localizzato?
2. La sostanza ha proprietà ossidanti, e se sì, questo può aumentare la velocità di propagazione della combustione di una sostanza?
3. La sostanza è in grado di generare decomposizione esotermiche, od ossidazioni, durante il processo e la fase di stoccaggio?

Le ossidazioni esotermiche di sostanze solide avvengono più raramente (e ad una temperatura rilevabile più bassa) di polveri e granulati, poiché quest'ultimi hanno una superficie per unità di volume notevolmente superiore. Esistono molti test per studiare le reazioni esotermiche dei solidi: variano in base alle dimensioni e alla geometria delle polveri in esame.

- Bulk Powder (or Aerated Powder) Screening Tests: questi test sono specificamente finalizzati ad esaminare la stabilità termica delle polveri quando sono esposte all'aria. L'Aerated Powder test esamina la stabilità termica della sostanza quando essa è soggetta ad un flusso d'aria calda (questo test simula ad esempio le condizioni che possono verificarsi in un essiccatore a letto fluido). Il Bulk Powder, invece, è un test che permette solo la naturale diffusione d'aria attraverso la polvere.

- Air Over Layer (and Layer Ignition Temperature) Screening Tests: questi test sono finalizzati ad esaminare la stabilità termica di strati di polveri sottili (fino a 15 mm di spessore) esposti all'aria. Nel Air Over Layer test, un flusso d'aria preriscaldata passa sulla polvere simulando un vassoio asciugatore. Invece nel Layer Ignition test viene usato un sistema costituito da piano caldo.
- Carius Tube Screening test: questo test ha come finalità l'analisi di stabilità termica della sostanza in condizioni di non reazione o l'analisi di reazioni che sono dovute unicamente a decomposizioni e non ad ossidazioni. Inoltre questi test forniscono anche preziose informazioni sulle sostanze che fondono a basse temperature e sulle possibili reazioni dei gas che sono stati generati.
- Adiabatic Storage Tests: questi test servono per simulare le condizioni di perdita di calore analoghe a quelle che possono verificarsi durante un processo su larga scala. Viene impiegato un Adiabatic Dewarvessels per minimizzare le perdite di calore e fornire dati che sono direttamente scalabili.
- “Basket” Tests: questi sono una serie di test sulla stabilità termica condotti in una cella di forma cubica di varie dimensioni (solitamente 25 mm, 50 mm o 100 mm) progettata per fornire informazioni sulla stabilità termica, le quali possono essere direttamente estrapolate su condizioni di larga scala.

I test di screening sono generalmente raccomandati per sostanze sulle quali non si hanno informazioni sulla stabilità, al fine di determinare se esiste la possibilità di rischio durante le normali condizioni di processo. Nel caso in cui venga evidenziato un potenziale pericolo, vengono generalmente condotti ulteriori test per definire le esatte condizioni sotto le quali può verificarsi.

4.2.3 Minimum Ignition Energy (IEC method)

Al fine di determinare la minima energia di una scintilla elettrostatica che può causare la combustione di una nube di polvere sottoposta a specifiche condizioni, la polvere viene dispersa in un recipiente per l'esplosione (vertical “Hartmann” tube) e successivamente viene innescata una scintilla, con una predeterminata energia, all'interno della nube di polvere.

Attraverso la variazione della concentrazione di polvere e il livello di turbolenza della scintilla, viene determinato il più basso livello di energia necessario alla ignizione della nube di polvere. La

Minimum Ignition Energy (MIE) è definita come l'energia immagazzinata nel condensatore, inoltre viene riportato il range tra il più alto valore di non ignizione e il più basso valore di ignizione.

Esiste un grande numero di norme per la determinazione del MIE. Il metodo BS tiene in considerazione solo le scariche capacitive (di grande importanza per la valutazione di pericoli elettrostatici), mentre il VDI method usa un induttore da 1 mH per aumentare la durata della carica. Il metodo IEC permette di usare entrambe le opzioni nell'utilizzo dei dati.

4.2.3.1 Interpretazione dei risultati

Il MIE è una misura della sensibilità a scintille elettriche e soprattutto delle scariche elettrostatiche in polveri disperse. Per l'ultima applicazione sono più rilevanti i risultati ottenuti direttamente dalla scarica del condensatore. La sensibilità alle scintille, come dimostrato dal MIE, non implica con certezza una gravità dell'esplosione, o la sensibilità ad ignizione dovuta a fonti quali superfici calde; anzi per determinare questi fattori sono necessari ulteriori test.

Le caratteristiche di tutte le esplosioni cambiano in base alle proprietà delle particelle (composizione, dimensione, area della superficie, contenuto di umidità, presenza di vapori volatili o solventi), anche se la MIE è particolarmente sensibile a tutti questi fattori. Inoltre è essenziale scegliere e preparare accuratamente il campione.

Quando una polvere è sensibile alle scariche elettrostatiche ($MIE > 25 \text{ mJ}$), allora è spesso utile cercare di rilevare i dati del "powder volume resistivity" e del "charge relaxation time" del campione, così da essere in grado di valutare l'accumulo potenziale di carica sulla polvere.

Spark energy(mJ)	Mass dispersed (g)	No. of dispersion	Result	Flame	Pressure
C/A	0,5	1	Ignition	very small	low
C/A	1,0	1	Ignition	small	low
C/A	2,0	1	Ignition	small	low
500	0,5	20		No ignition	
500	1,0	20		No ignition	
500	2,0	20		No ignition	
500	3,0	20		No ignition	
500	5,0	20		No ignition	
500	7,0	20		No ignition	
500	10,0*	20		No ignition	

Tabella 4 - Risultati dei test sulla Fosfomicina Trometamolo (fonte: Chillworth Technology)

La quantità di sostanza presa in esame si aggira attorno ai 63 µg.

La minima energia di ignizione della Fosfomicina Trometamolo è stata determinata come superiore ai 500 mJ. La combustione produce una fiamma arancione e rilascia fumo grigio.

4.2.4 Concentrazione limite di ossigeno per prevenire l'ignizione

Per determinare la concentrazione di ossigeno al di sotto della quale l'ignizione di polveri disperse non è possibile vengono effettuate prove di esplosione usando il metodo, riconosciuto a livello internazionale, della sfera da 20 litri a diverse concentrazioni di ossigeno. E' importante notare come durante i test è stato usato un accenditore chimico (2·1000 Joule) come fonte di innesco per le polveri. I dati delle variazioni tempo/pressione di ogni esplosione avvenuta all'interno della sfera sono stati registrati utilizzando due trasduttori di pressione piezoelettrici, collegati ad un computer che elaborava e memorizzava i dati.

4.2.4.1 *Interpretazione dei risultati*

La concentrazione di ossigeno alla quale non possono verificarsi esplosioni da polveri viene definita dal LOC (Limiting Oxygen Concentration). Inoltre è pratica consueta della Chilworth Technology Ltd condurre ulteriori test a concentrazioni più alte e più basse della concentrazione di "non ignizione" come controprova e riconferma della correttezza del LOC. I criteri per differenziare i limiti di ignizione e non ignizione sono definite dalle procedure della sfera da 20 litri:

- 0,2 bar al di sotto del valore di pressione misurata come pressione di NON ignizione.
- valore equivalente o maggiorato di 0,2 bar del valore definito di pressione di ignizione.

Test No.	PowderConcentration (g.m-3)	Pressure (barg)	OxygenConcentration (vol %)
1	750*	6.8	21.0
2	430	0.2	12.0
3	395	0.1	11.0
4	395	0.1	11.0
5	395	0.1	11.0
6	655	0.0	11.0
7	130	0.1	11.0
8	525	0.0	11.0
9	260	0.1	11.0

Tabella 5 - Risultati dei test sulla Fosfomicina Trometamolo (fonte: Chillworth Technology)

Per il test 20 l Sphere System è stata presa in considerazione una frazione di sostanza inferiore ai 75µm; come gas inerte è stato usato dell'azoto (N2) a temperatura ambiente (circa 20°C). Il valore LOC per la Fosfomicina Trometamolo è stato definito attorno all'11% di O2.

4.3 Granulazione di fosfomicina

Il processo di produzione di questo antibiotico avviene tramite un granulatore a letto fluido.

Questo metodo di granulazione ad umido consente di riunire in un' unica apparecchiatura tre funzioni:

- miscelazione a secco delle polveri,
- granulazione
- essiccamento.

L'aria in ingresso viene aspirata, filtrata e preriscaldata prima di essere immessa nella zona delle polveri.

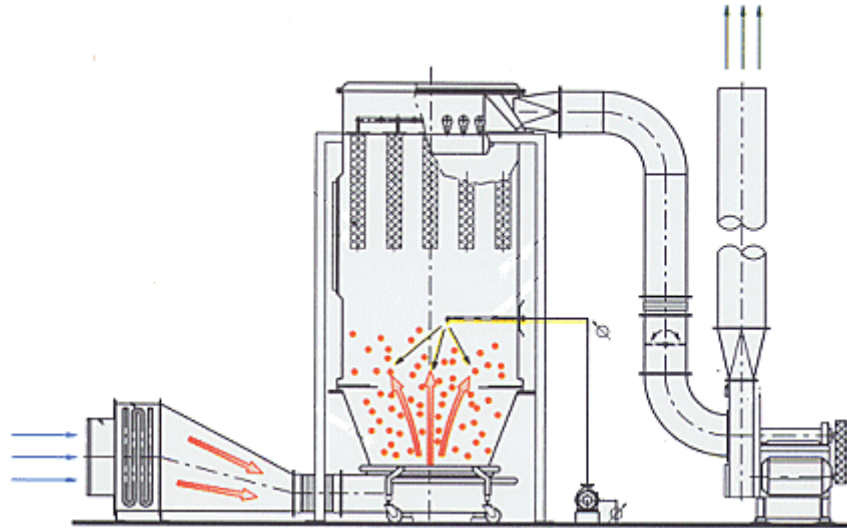


Figura 29 – Granulatore Star (fonte: <http://www.icf.it/granulatore2.htm>)

La granulazione a letto fluido, consiste nella fluidizzazione di un letto di polvere su cui viene nebulizzato dall'alto un liquido.

Le particelle bagnate formano i granuli, sulla base dei meccanismi già esposti. Il prodotto della granulazione viene quindi trattenuto mediante filtri a maniche, che intrappolano anche le polveri in eccesso, permettendo l'uscita del gas esausto.

La superficie libera di evaporazione è molto grande e l'essiccamento è veloce; per effetto della rapida evaporazione si ha un forte raffreddamento dei granuli, che consente di usare aria molto calda.

4.4 Processo industriale

Il processo inizia con la fosfomicina posta in un contenitore e posizionata nel corpo della macchina.

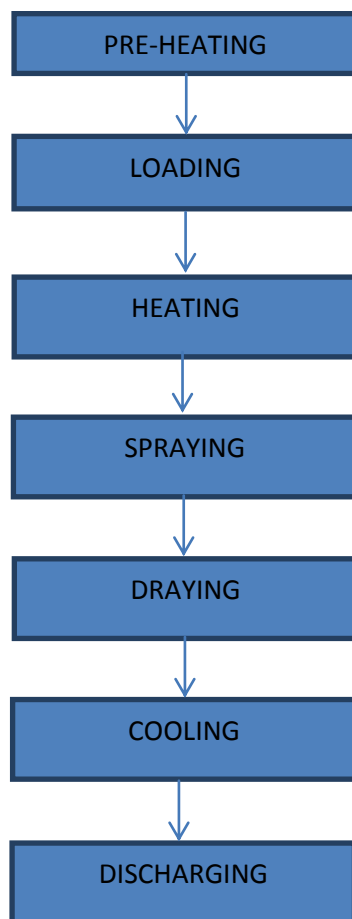


Figura 30 – Schema sintetico del processo di granulazione

Il preriscaldamento (pre-heating) del granulatore è la fase in cui il macchinario viene riscaldato, per circa 20 min, tramite un flusso d'aria, di 2500 m³/h, a 45-50°C.

Nella fase di carico (loading) si immette la fosfomicina in sale di trometamolo, attraverso un vibrovaglio con rete 1050 µm, all'interno del granulatore tramite una lancia.

Periodicamente avviene un'interruzione dell'aspirazione, e l'inizio di uno scuotimento dei filtri superiori (che si trovano nella parte alta del Glatt per 1-2 min). Terminata l'aspirazione della polvere di fosfomicina, viene chiusa la valvola, e il granulare residuo di fosfomicina presente nella rete viene mosso con la mano per essere polverizzato e poi passato nuovamente al setaccio; a questo punto viene aspirato da un'apposita macchina.

Si ha quindi il riscaldamento (heating) della fosfomicina fino al raggiungimento di una temperatura di prodotto di 48°C. Ciò avviene grazie all'immissione di aria ad una temperatura di 54°C e ad una portata di 1600 m³/h. Periodicamente (ogni 2 min) avviene un ciclo di scuotimento filtri della durata di 15 sec.

La fase di wetting è la più lunga e delicata dell'intero processo.

Un'ampolla da 5,5 litri di acqua demineralizzata viene collegata all'impianto Glatt (l'ugello deve essere inserito nella posizione di spruzzo più alta presente sulla parete del granulatore); l'acqua viene spruzzata al suo interno in modo da avere una portata di circa 110-120 g/min, contemporaneamente avviene l'immissione di un desiderato volume d'aria che permette un continuo rimescolamento della polvere. Continua lo scuotimento filtri ogni 2 min.

Si ha poi un essiccamento (drying). Esso viene condotto a fluidizzazione costante, aumentando la portata d'aria e la temperatura (70-72°C) in ingresso al granulatore. Il granulato viene quindi essiccato fino al raggiungimento di una temperatura di prodotto di 62°C.

A questo punto si riduce la temperatura dell'aria in ingresso alla temperatura ambiente (raffreddamento del granulato). Questa fase prosegue fino a quando la temperatura del granulato è inferiore ai 42°C.

Segue infine una fase di scarico (discharging) e vagliatura attraverso rete da 1050 µm.

5. ANALISI TERMICA

Lo studio di una reazione fuggitiva è fondamentale per una corretta definizione del rischio ad essa associato. E' di primaria importanza conoscere temperature e pressioni massime associate ad un particolare atto reattivo. Il runaway termico stesso è definito come "un aumento incontrollato della temperatura". Un aumento di temperatura comporta una serie di conseguenze:

- aumento incontrollato delle velocità di reazione (costanti cinetiche tipo Arrhenius);
- aumento della turbolenza, e aumento dei coefficienti di trasporto (che non è necessariamente un fatto negativo dal punto di vista della sicurezza, in quanto inibisce la capacità del sistema di accumulare energia in zone di volume ristretto);
- innesco di reazioni di decomposizione, con conseguente formazione di gas incoercibili, che provocano quindi un aumento di pressione nel sistema (il vero atto "pericoloso");
- variazione delle caratteristiche fisiche delle pareti del reattore (in genere trascurabile).

Storicamente l'analisi termica delle reazioni chimiche veniva svolta cercando un valore di temperatura di decomposizione, imposto come limite massimo non raggiungibile nell'ambiente di reazione.

Questa temperatura di decomposizione è da considerarsi un dato strumentale e non termodinamico, in quanto tipico di ciascuna apparecchiatura (è l'ambiente reattivo a determinare il runaway, non la semplice presenza del reagente).

Tuttavia, con il verificarsi di incidenti industriali di un certo peso (i.e. Seveso[1976]), si è sentita la necessità di effettuare analisi termiche più fedeli alla realtà. Il vero parametro principale da controllare è la velocità di reazione. Dato che il sistema è comunque in grado di smaltire il calore generato da una reazione fuggitiva (camicie di raffreddamento, scambio termico verso l'esterno, sistemi di sicurezza), il raggiungimento di un runaway è provocato da una velocità di produzione di calore che supera di molto la velocità del sistema di smaltire lo stesso.

Nei tempi recenti l'analisi termica comprende una serie di tecniche che studiano l'evoluzione (col tempo o la temperatura) di una grandezza (massa o entalpia) relativa a un campione sottoposto a ciclo termico controllato.

5.1 Termogravimetria (TG)

La termogravimetria registra la perdita di massa di un campione sottoposto ad una rampa di temperatura crescente ($dT/dt = \text{costante}$). E' quindi implementabile solo se il composto in analisi produce sostanze volatili nel suo percorso termico. La pressione è quasi sempre atmosferica nell'analisi. È possibile impostare atmosfera di azoto (reazioni di decomposizione, pirolisi) o aria (reazioni di ossidazione) per il test.

Alcuni dati di interesse che si rivelano da una TG sono T_i e T_f : T_i è la temperatura alla quale la perdita di massa coincide con la sensibilità dello strumento (e quindi inizia la decomposizione). T_f è la temperatura di fine effetto, al di sopra della quale non si rileva un'ulteriore perdita di massa.

Le temperature di indagine, in genere, variano dai 20 ai 1100 °C.

Struttura della TG

La termobilancia è costituita da: forno, bilancia, registratore, controllore di temperatura.

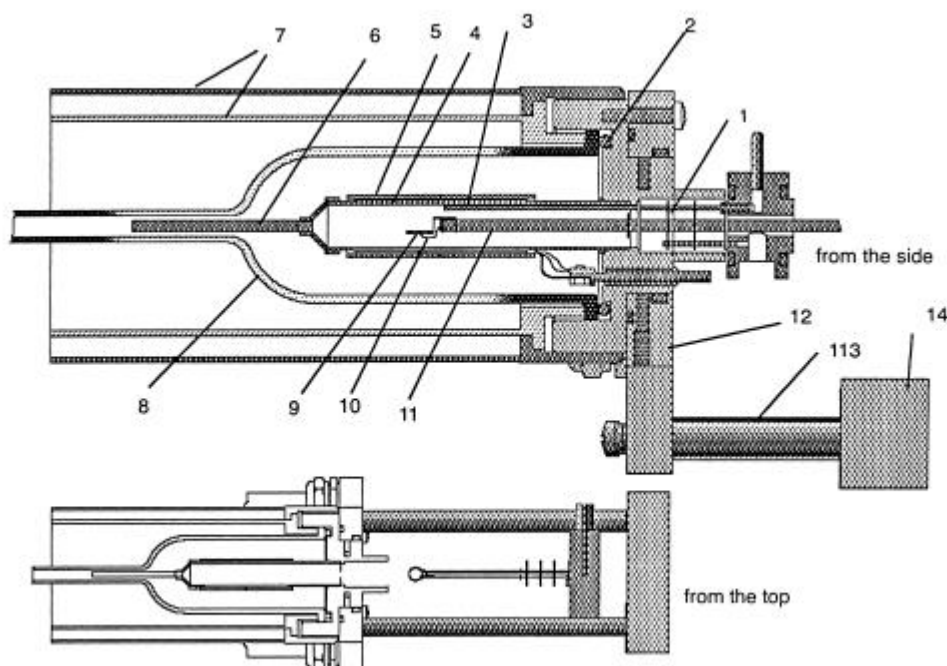


Figura 31. - Rappresentazione di una termobilancia

1. Diaframmi di protezione
2. Guarnizione
3. Capillare gas reattivo
4. Forno
5. Camicia isolante
6. Condotto di scarico dei gas
7. Schermi radiativi
8. Campana di metallo
9. Portacampione (Pt)
10. Termocoppia
11. Braccio della bilancia
12. Supporto del forno
13. Braccio mobile
14. Motore

Come si può vedere il campione è appoggiato su una lastra piana vincolata ad un'estremità: la misura della perdita di massa viene interpretata o con la forza necessaria a bilanciare la lastra, o come inclinazione della stessa (vedi figura successiva). La tolleranza dello strumento è dell'ordine dei microgrammi. L'output dell'analisi è una curva che accoppia le temperature con la quantità di massa residua.

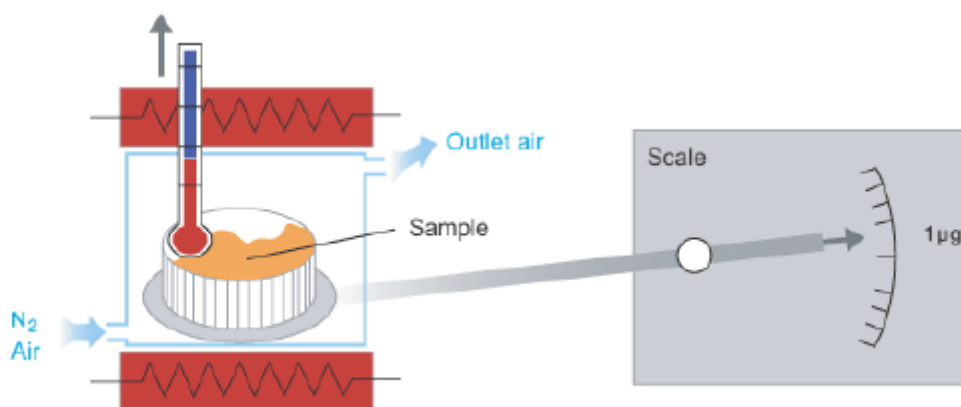


Figura 32. :Misurazione della massa residua in una termobilancia

Spesso al grafico TG si associa la sua derivata (DTG), con la quale è possibile rilevare effetti poco visibili con la semplice curva massa-tempo.

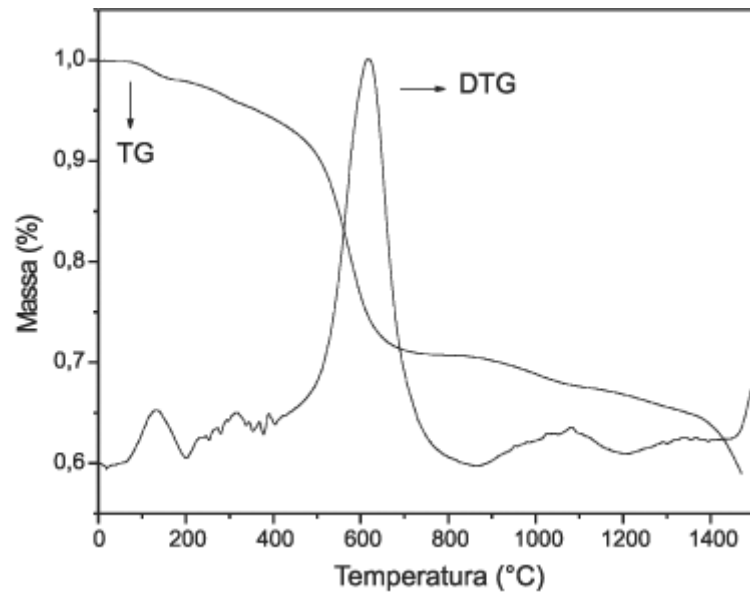


Figura 33 - Esempio di curva TG e DTG

5.2 Calorimetria differenziale a scansione (DSC)

La calorimetria differenziale a scansione è un'evoluzione dell'analisi termica differenziale (che DTA). Il concetto di base di DTA e la DSC è semplice: prendere due campioni (uno inerte e uno con la sostanza da analizzare), e sottoporli alla stessa rampa di temperatura.

La DTA registra la differenza di temperatura fra i due campioni, dalla quale si può evincere l'insorgere di eventi endotermici o esotermici nel materiale da analizzare. Se il composto in analisi subisse un effetto endotermico (ad esempio una fusione), la sua temperatura risulterebbe inferiore a quella del campione inerte, il quale continuerebbe a scaldarsi indisturbato. Viceversa in caso di reazioni esotermiche. Si nota quindi che la DTA è da considerarsi una semplice analisi qualitativa, in grado di fornire una traccia a quella che è la storia termica della sostanza di interesse.

La DSC non si limita alla registrazione di una variazione di temperatura, ma a seguito di un evento esotermico o endotermico, modula l'apporto di potenza termica al campione in analisi in modo da mantenere l'equilibrio termico con l'inerte. In questo modo l'analisi diventa quantitativa: l'output di una DSC è un grafico che rappresenta l'andamento della variazione di potenza termica imposta dalla macchina. Con questo grafico è possibile valutare e definire le cinetiche di reazione ricercate, con l'uso di opportuni modelli.

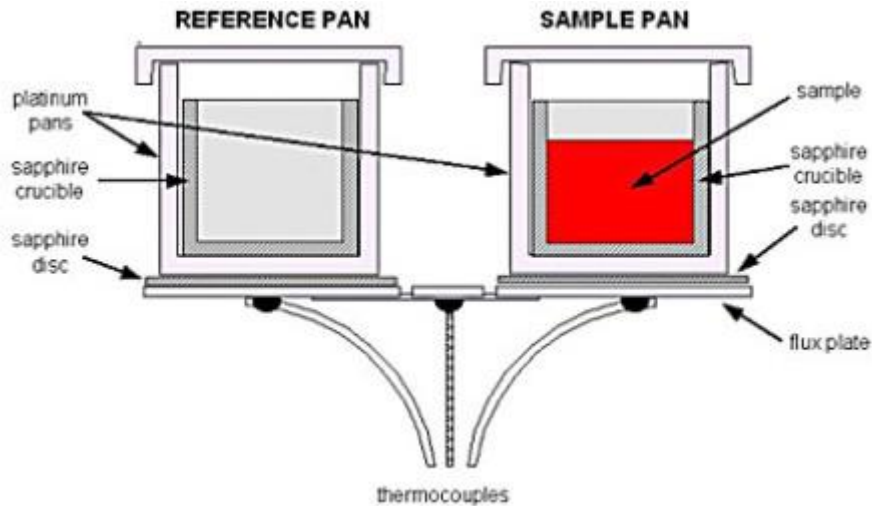


Figura 34 - Schematizzazione di una DSC (fonte: Biochembayern)

La DSC è molto utilizzata nell'analisi termica, in quanto presenta una serie di caratteristiche interessanti:

- massa del campione dell'ordine dei milligrammi (spese limitate in caso di reagenti costosi, favorevole per gli utilizzatori se si tratta di sostanze soggette a decomposizioni violente);
- tempistiche brevi (circa due ore);
- possibilità di operare in isoterma (possibili reazioni autocatalitiche);
- possibilità di operare in corrente d'aria o azoto (distinguere fra atti reattivi di decomposizione e di ossidazione).



Figura 35. :Un calorimetro differenziale a scansione (fonte: DirectIndustry)

Risulta tuttavia necessario mostrare anche le limitazioni sull'utilizzo di una DSC. L'obiettivo teorico della DSC è ottenere dei parametri cinetici, energetici, i quali poi saranno destinati ad essere i dati di input per simulazioni e progettazioni in casi reali.

Fra DSC e casi reali esistono differenze significative. In primis, la rampa di temperatura imposta forza le reazioni a verificarsi a temperature superiori a quelle dell'ambiente operativo (in genere costante a regime). Questo problema è arginabile con un'analisi isoterma, che fornisce temperature di inizio effetto più attendibili come dati di progetto.

Un reattore, operando con volumi maggiori, e quindi diversi rapporti superficie/volume, ha un regime fluidodinamico e coefficienti di scambio diversi rispetto a quelli in DSC.

Non permette di considerare gli effetti di alcune variabili generiche di processo: pressione, agitazione, inserimento di materiali.

Il crogiolo stesso può interagire chimicamente con alcuni materiali o modificare le proprie caratteristiche fisiche durante la prova. Alcuni materiali possono fondere prima dell'innesco delle reazioni di decomposizione, provocando un aumento locale di pressione in grado di compromettere la stabilità del crogiolo. Per ovviare in parte a questo problema esistono diversi modelli di porta campione ad alta resistenza: celle sigillate di acciaio inossidabile, capillari in vetro sigillati, celle metalliche sigillate con teflon, crogioli in alluminio sigillati con adesivi, ampole di vetro con base piatta, microreattori sigillati in vetro.

Un altro aspetto degno di nota è l'effetto dell'aria statica presente nel portacampione: durante una normale attività, caratterizzata da numerosi test in tempi brevi, possono rimanere dei residui in aria che reagiscono con il nuovo campione, modificando l'ambiente reattivo. E' stato riportato che in crogioli da 270 μl , l'aria statica residua (con un contenuto stimato di 60 μg di ossigeno) è in grado di ossidare fino a 30 μg di materiale. Con piccole quantità di campione (2-5mg), questo 1-3% di prodotto ossidato può generare picchi esotermici aggiuntivi, che possono portare a conclusioni particolarmente conservative e non necessarie. La stazione sperimentale combustibili di San Donato offre una soluzione molto semplice ed economica per ovviare a questa complicazione. In pratica, con l'aggiunta di un contenitore stagno esterno in plexiglas, munito di due valvole a tenuta per uscita e ingresso di azoto, si inertizza l'aria rimasta nell'apparecchiatura.

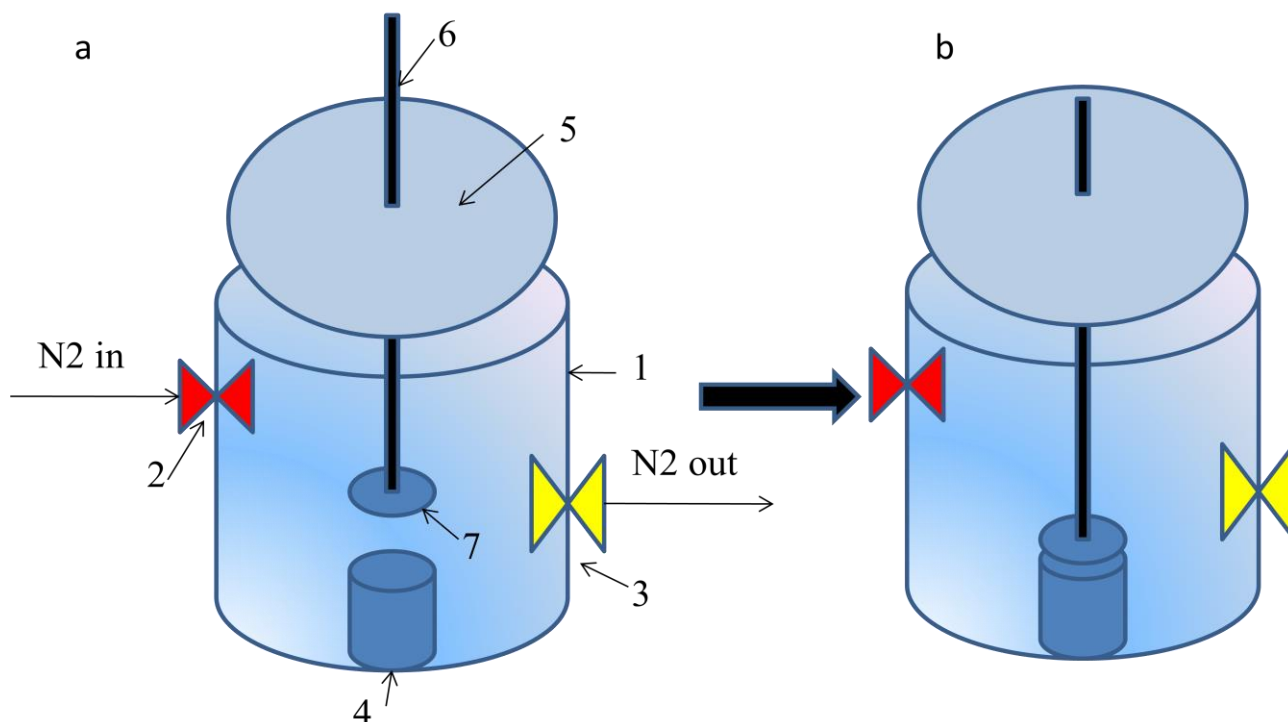


Figura 36. :Soluzione applicata dalla SSC per inertizzare l'aria del crogiolo DSC

- 1.Contenitore stagno in plexiglas (Altezza 10 cm, diametro 8.5 cm, volume circa 600 cm³)
- 2.Valvola autobloccante ingresso azoto
- 3.Valvola autobloccante per uscita azoto
- 4.Crogiolo
- 5.Coperchio del contenitore (ad avvvitamento per assicurare la tenuta)
- 6.Pinza mobile per muovere il coperchio del crogiolo
- 7.Coperchio del crogiolo

Come si vede dall'immagine, viene messo intorno al crogiolo un contenitore in plexiglas, progettato in maniera tale da non avere infiltrazioni d'aria. Alla chiusura del contenitore, una pinza mantiene sollevato il coperchio del crogiolo. Si fa quindi circolare una corrente di azoto di 5mL al minuto per 5 minuti (0.04 ricambi d'azoto). Ora che l'ambiente del crogiolo è inertizzato, si può procedere alla chiusura, sfruttando la pinza mobile. In questa maniera si possono minimizzare gli errori dovuti alla presenza di aria statica.

5.3 Calorimetria di reazione

La calorimetria di reazione è il passaggio successivo alla DSC: cercare di effettuare un'analisi termica nelle condizioni più vicine possibile a quelle di impiego. La calorimetria di reazione è un test in un ambiente con un volume molto superiore rispetto ad una DSC, e quindi più realistico, completamente computerizzato. In questo modo è possibile approcciare in maniera più attendibile il runaway termico di un sistema reale. I risultati di una calorimetria di reazione vanno poi scalati per il caso industriale desiderato. L'immagine seguente mostra un tipo di calorimetro RC1, nel quale il volume dell'apparecchiatura del test è di 2.5L.



Figura 37 :un calorimetro RC1

5.4 Caso di studio

Per l'analisi della fosfomicina ci si è affidati a test DSC e TG, in aria e azoto. È doveroso segnalare che le prove sono state divise in due categorie: “old” e “new”. Per le prime prove la fosfomicina poteva considerarsi “fresca”, e quindi molto simile alle condizioni nelle quali viene granulata. I test successivi, a distanza di sei mesi, sono stati effettuati con lo stesso prodotto. Durante questo periodo, è molto probabile che la fosfomicina abbia inglobato nella propria struttura una certa

quantità di umidità. Ciò ha sicuramente inficiato la qualità di alcuni test, e se ne terrà conto durante le analisi successive.

Nome della prova	Ambiente	Massa del campione	Heat rate	Range di temperature	Portata di gas
DSC_N2_new	Azoto	135.5817 mg	5°C/min	30-800°C	60 mL/min
DSC_Air_old	Azoto	167.9923 mg	5°C/min	30-800°C	60 mL/min
DSC_Air_new	Aria	176.8322 mg	5°C/min	30-800°C	60 mL/min

Tabella 6. :prove DSC effettuate

Nome della prova	Ambiente	Massa del campione	Heat rate	Range di temperature	Portata di gas
TGA_N2_new	Azoto	135.5817 mg	5°C/min	30-800°C	60 mL/min
TGA_Air_old	Azoto	167.9923 mg	5°C/min	30-800°C	60 mL/min
TGA_Air_new	Aria	176.8322 mg	5°C/min	30-800°C	60 mL/min

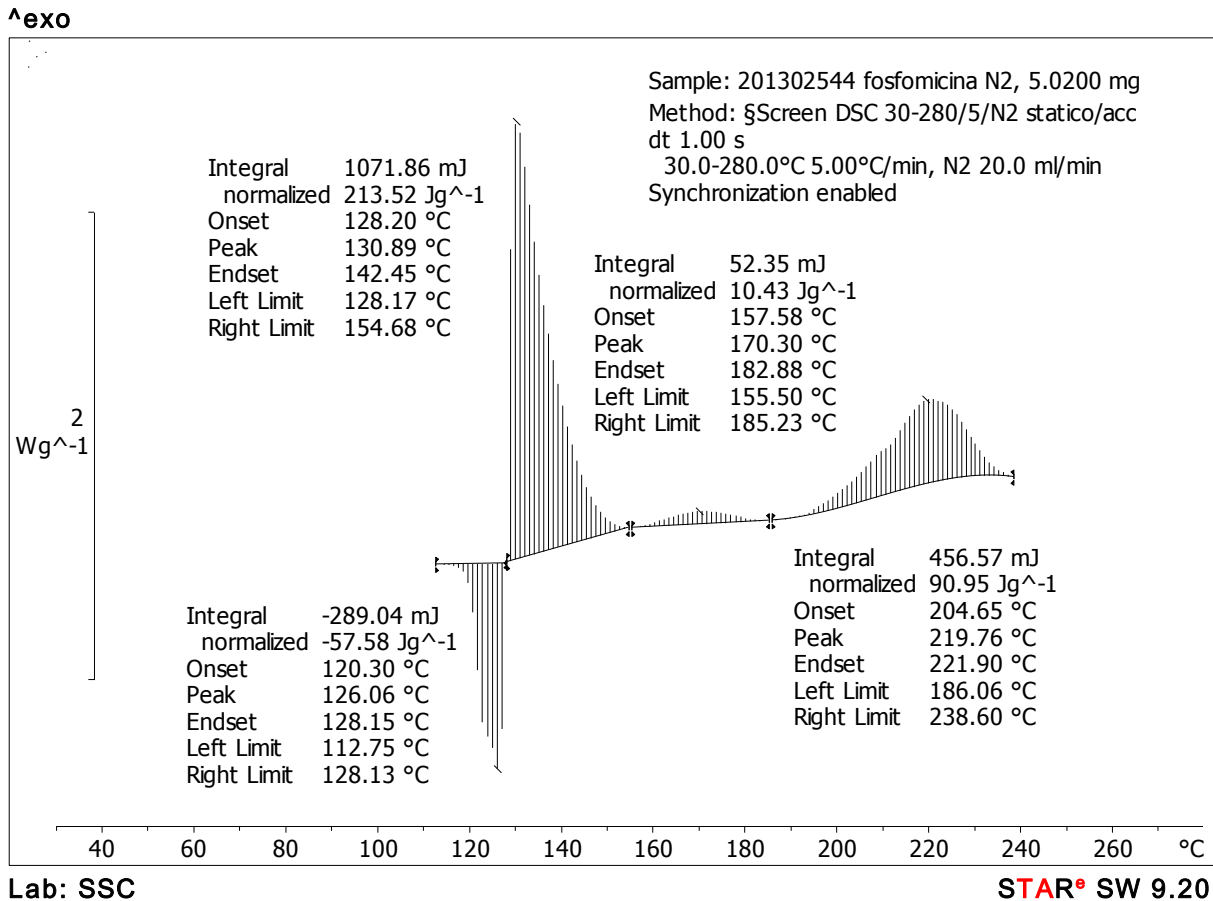
Tabella 7. :prove TGA effettuate

6. ANALISI DEI RISULTATI

Si riportano in seguito i report delle analisi DSC e TGA effettuate sulla Fosfomicina Trometamolo dalla Stazione Sperimentale per i Combustibili.

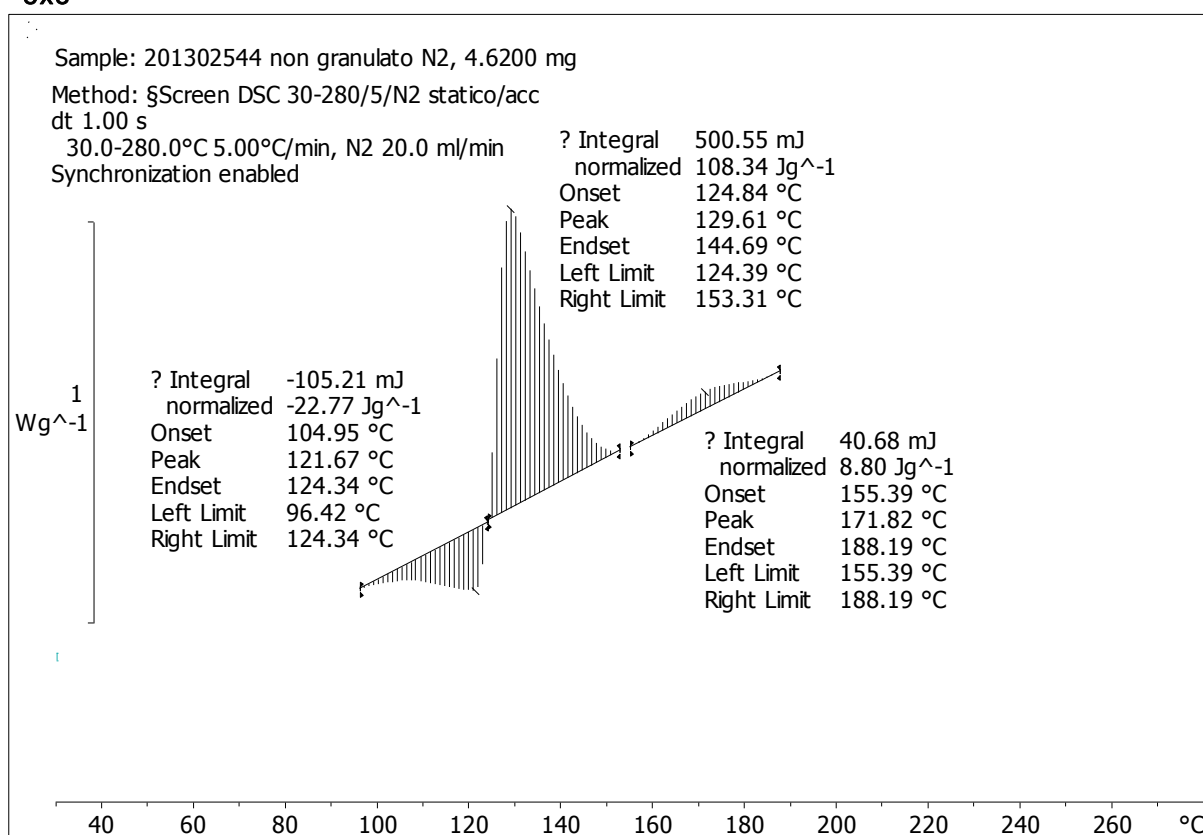
6.1 Prove DSC

DSC Fosfomicina non granulata / N2 / old



DSC Fosfomicina non granulata / N2 / new

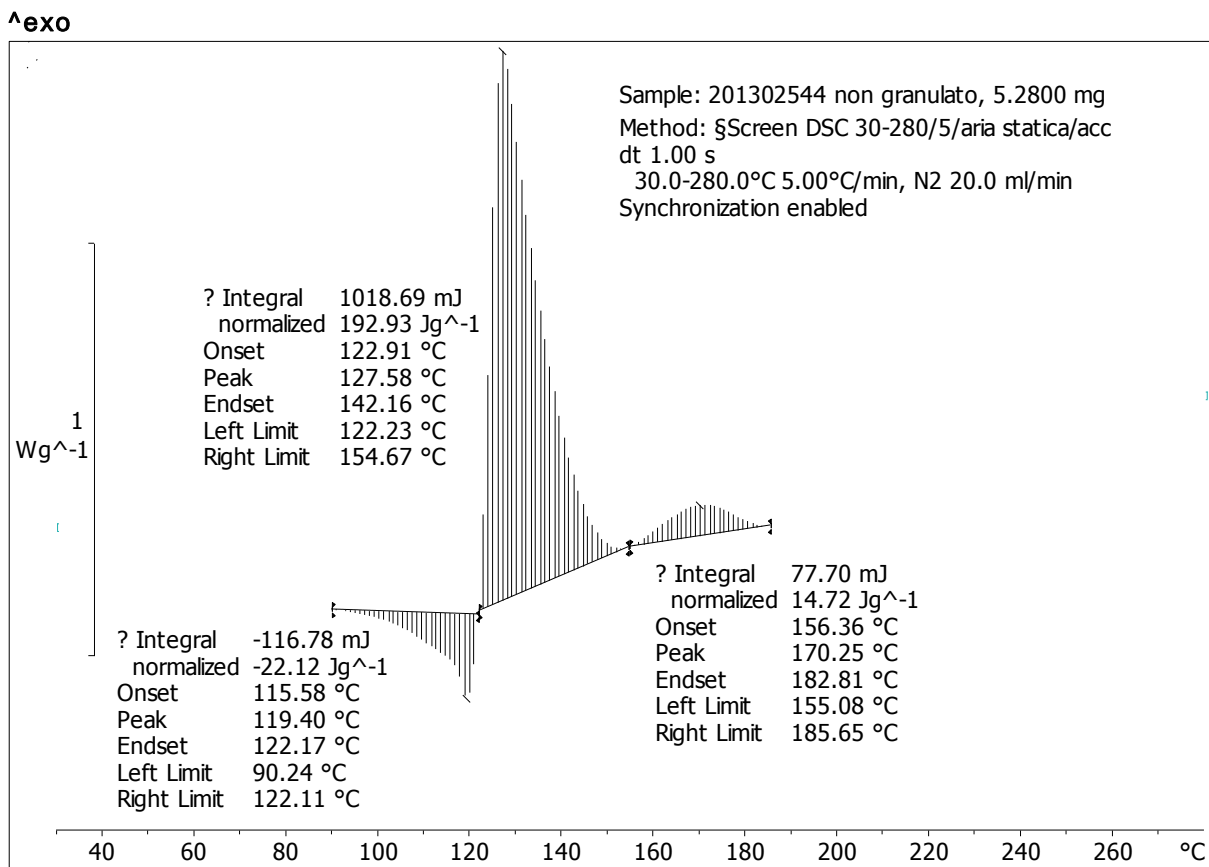
^{exo}



Lab: SSC

STAR[®] SW 9.20

DSC Fosfomicina non granulata / aria / new



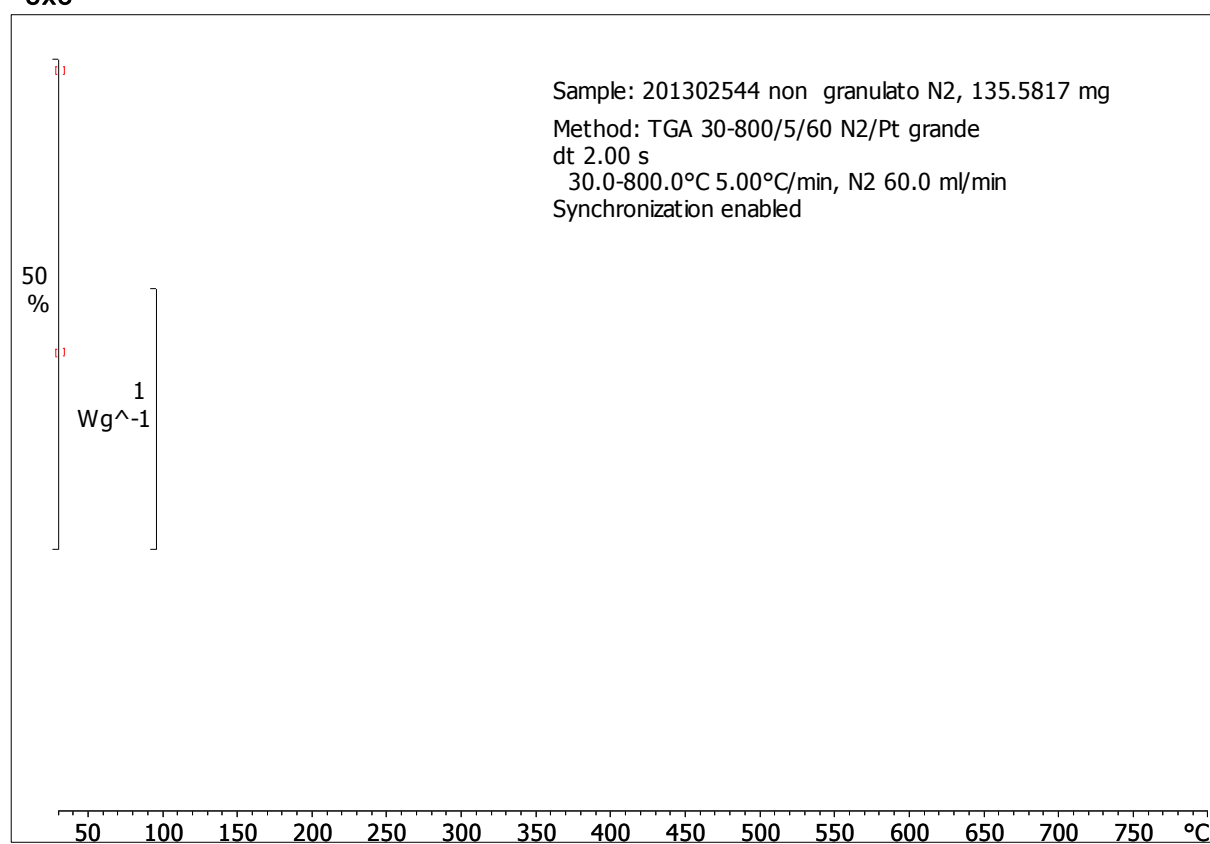
Lab: SSC

STAR[®] SW 9.20

6.2 Prove TGA

TGA Fosfomicina non granulata / N2 / new

^exo

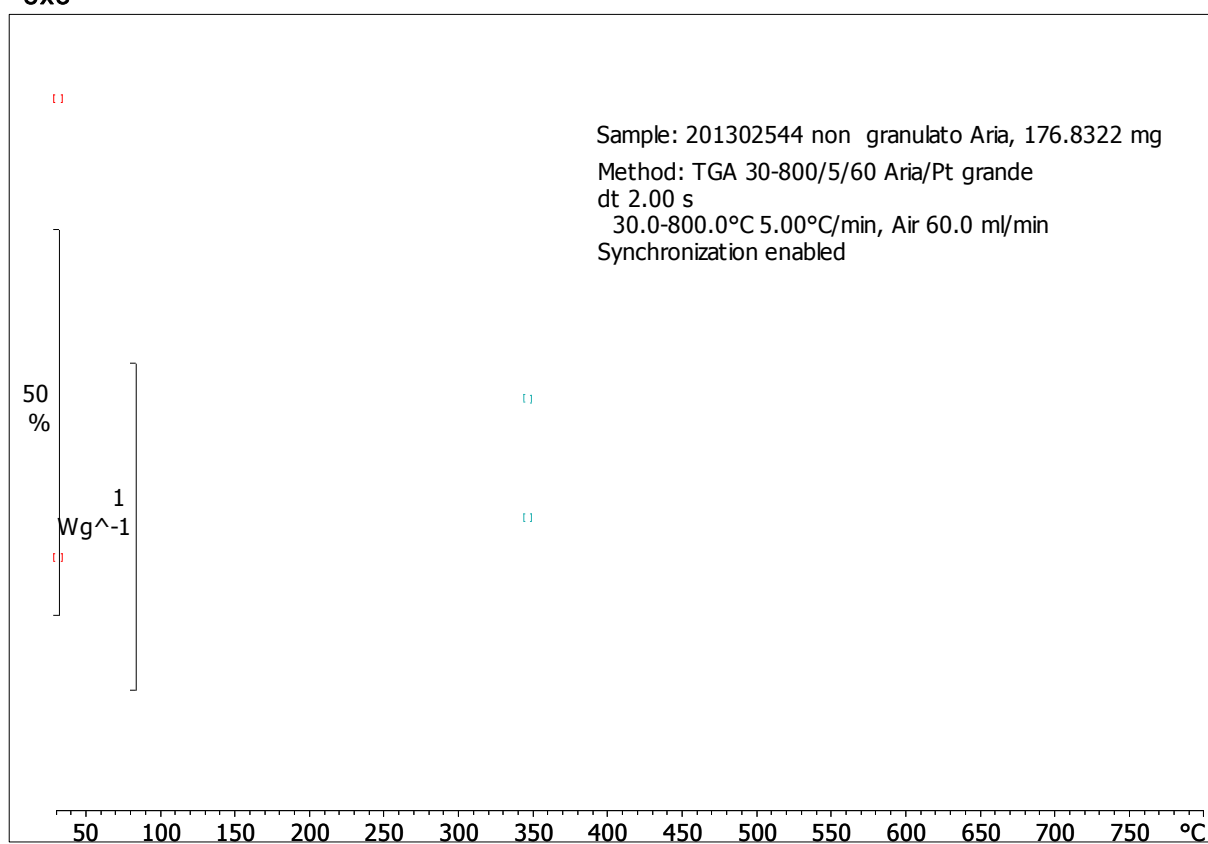


Lab: SSC

STAR[®] SW 9.20

TGA Fosfomicina non granulata / aria / new

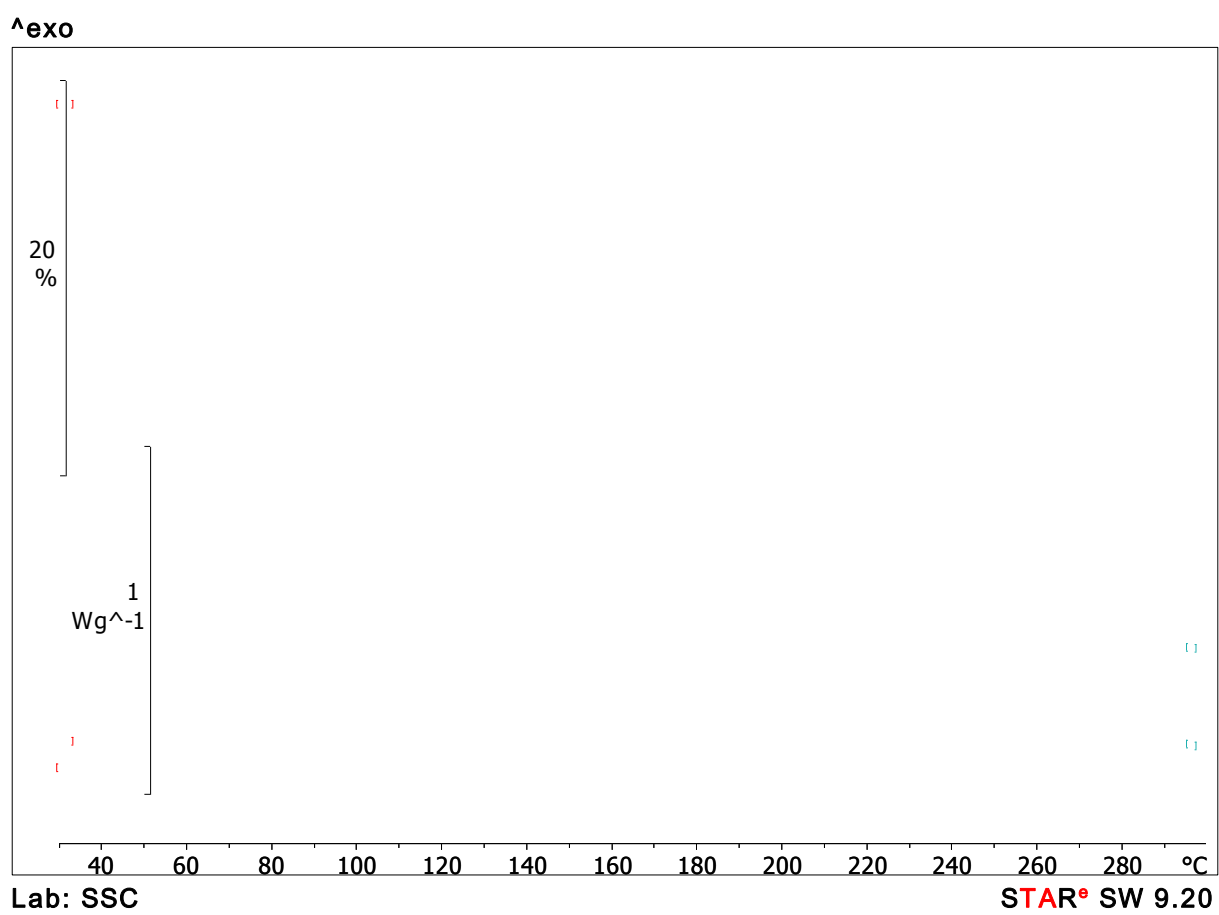
^exo



Lab: SSC

STAR[®] SW 9.20

TGA Fosfomicina non granulata / aria / old



6.3 Interpretazione delle prove

La curva DSC mostra la potenza fornita dall'apparecchiatura per mantenere la rampa termica imposta. Come si vede dalla figura, fra circa i 90°C e i 130°C (cambia a seconda del tipo di prova), si osserva un fenomeno endotermico, fra i 120°C e i 150°C si nota un effetto esotermico, fra i 150°C e i 180°C un altro effetto esotermico, per terminare con una serie di fenomeni esotermici alle temperature più elevate (associate a fenomeni ossidativi/decompositivi).

Dalla termogravimetria si nota invece che queste reazioni non comportano perdita di massa fino a 130-150°C. Si nota tuttavia che la curva "old" è praticamente continua fino ad un certo punto, mentre invece le TGA "new" presentano un andamento fra i 100 e i 150°C più discontinuo. Questa differenza può essere spiegata come acqua evaporante: come già segnalato, la fosfomicina utilizzata nei test più recenti ha accumulato una certa quantità di umidità atmosferica, comportando un'evaporazione di acqua più marcata. Il grafico in Figura 38, presenta tutte le curve TGA e mostra che questa differenza ha comunque un valore trascurabile.

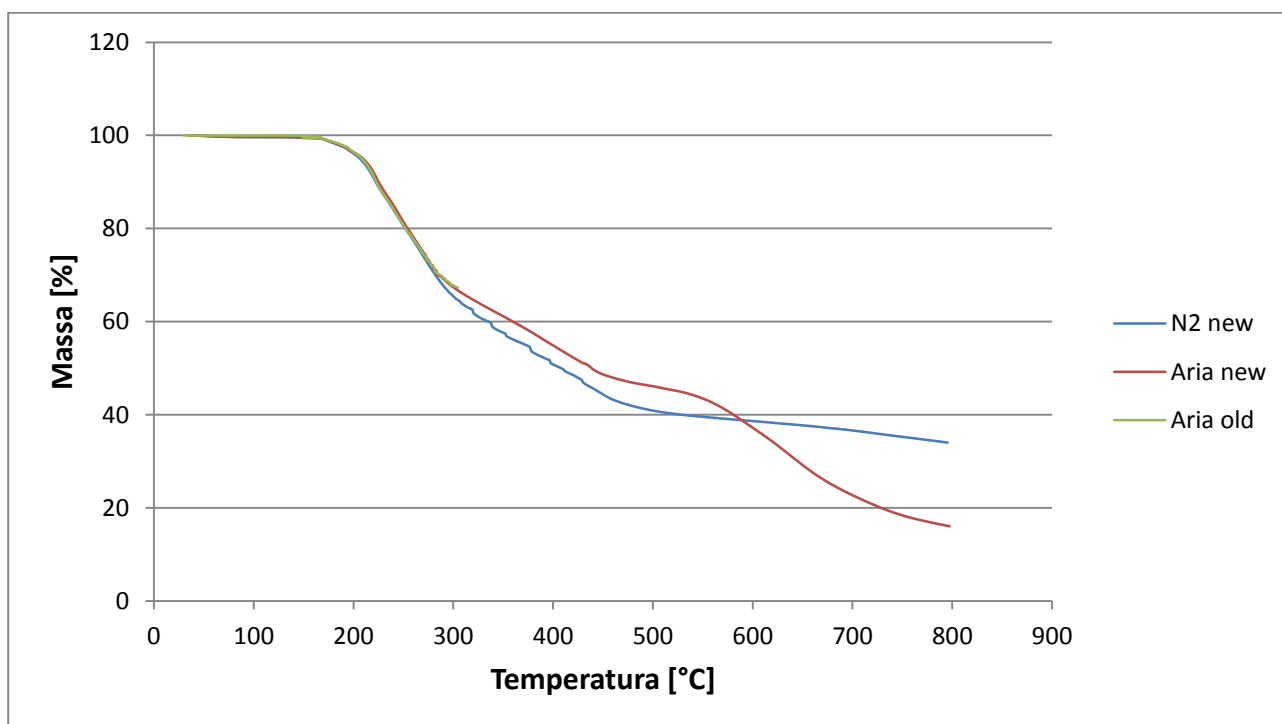


Figura 38 :Confronto fra i report delle diverse TGA

Sulla base di queste informazioni si sceglie di dividere l'evoluzione termica in quattro fenomeni diversi(in ordine di temperatura):

- *Fusione*
- *Polimerizzazione*
- *Reticolazione*
- *Decomposizione/Ossidazione*

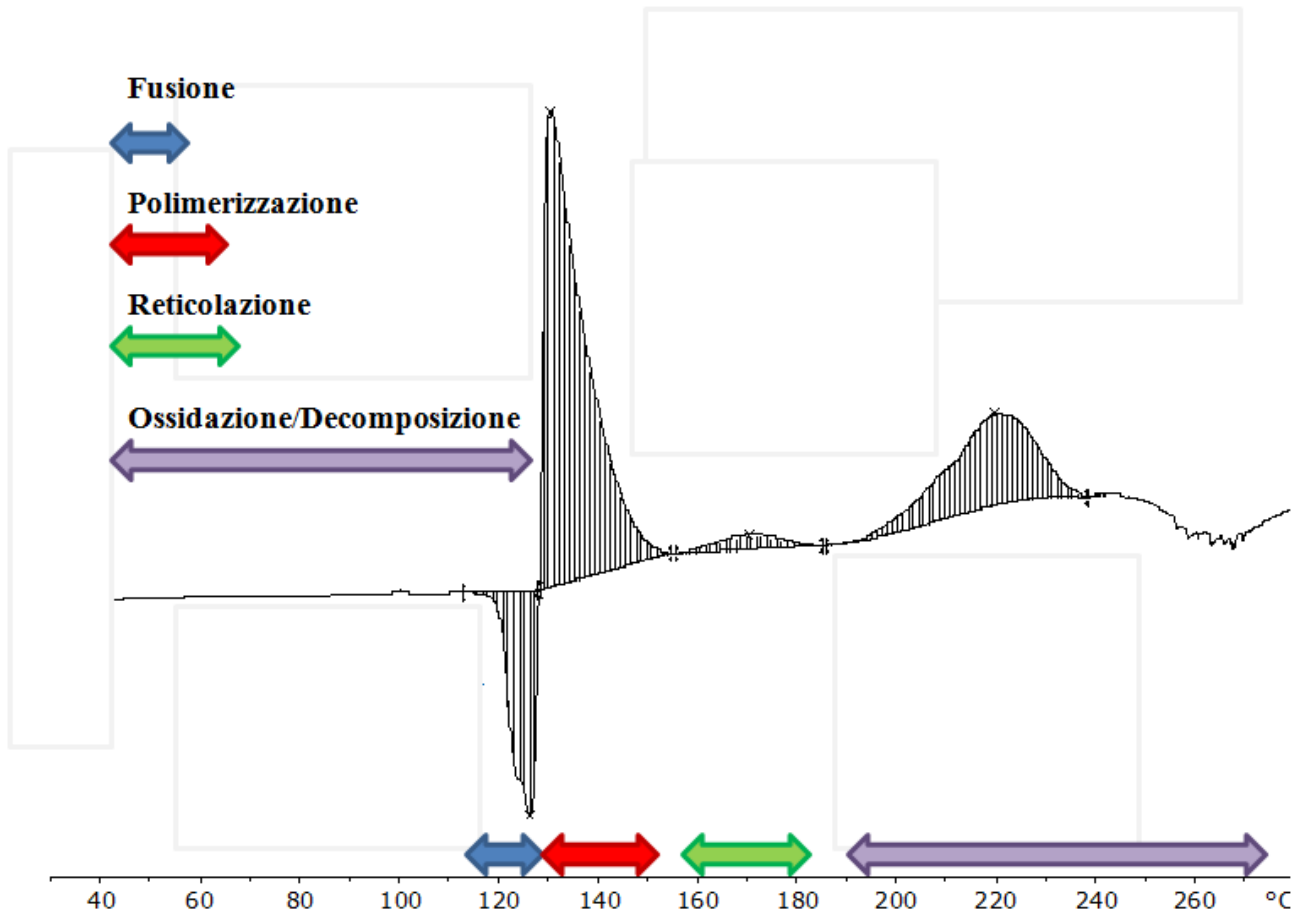


Figura 39. :Schematizzazione degli effetti termici sulla fosfomicina

6.3.1 Fusione

Il primo effetto comprende senza dubbio la fusione della fosfomicina, confermato anche dai test di Chillworth. Tuttavia la forma della curva lascia intuire l'insorgere di altri effetti: dalla DSC della prima fosfomicina, che può essere considerata la più attendibile, si nota che la curva, oltre a non essere simmetrica, presenta due picchi. Purtroppo con questo livello di analisi non è possibile separare i due o più fenomeni che avvengono, ma sicuramente il processo di fusione è dominante.

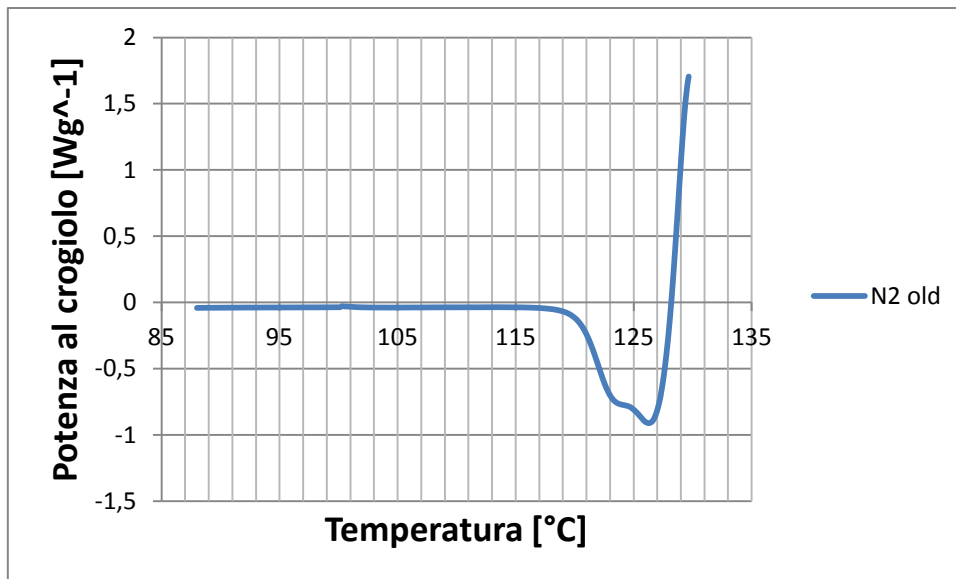


Figura 40. :Dettaglio del processo di fusione, si notano i due effetti sulla curva

6.3.2 Polimerizzazione

Il secondo effetto, esotermico, è ipotizzato rappresentare una reazione di polimerizzazione. Secondo quanto riportato da Zambon, in molti casi in cui la granulazione non va a buon fine, si ritrova nella colonna un prodotto semisolido, paragonabile ad una sorta di "caramello". Un meccanismo plausibile potrebbe essere una policondensazione: la presenza dei gruppi glicolici è in grado di iniziare una reazione a catena.

Un'altra reazione ragionevole è l'apertura dell'anello epossidico, un altro effetto di tipo esotermico. La presenza di acqua nella matrice della polvere (si ricorda che inoltre l'acqua è il legante utilizzato nel reattore), può attaccare il debole legame dell'ossigeno e portare ad un aumento dei gruppi ossidrilici. La figura seguente mostra un meccanismo di apertura acido-catalizzata dell'anello.

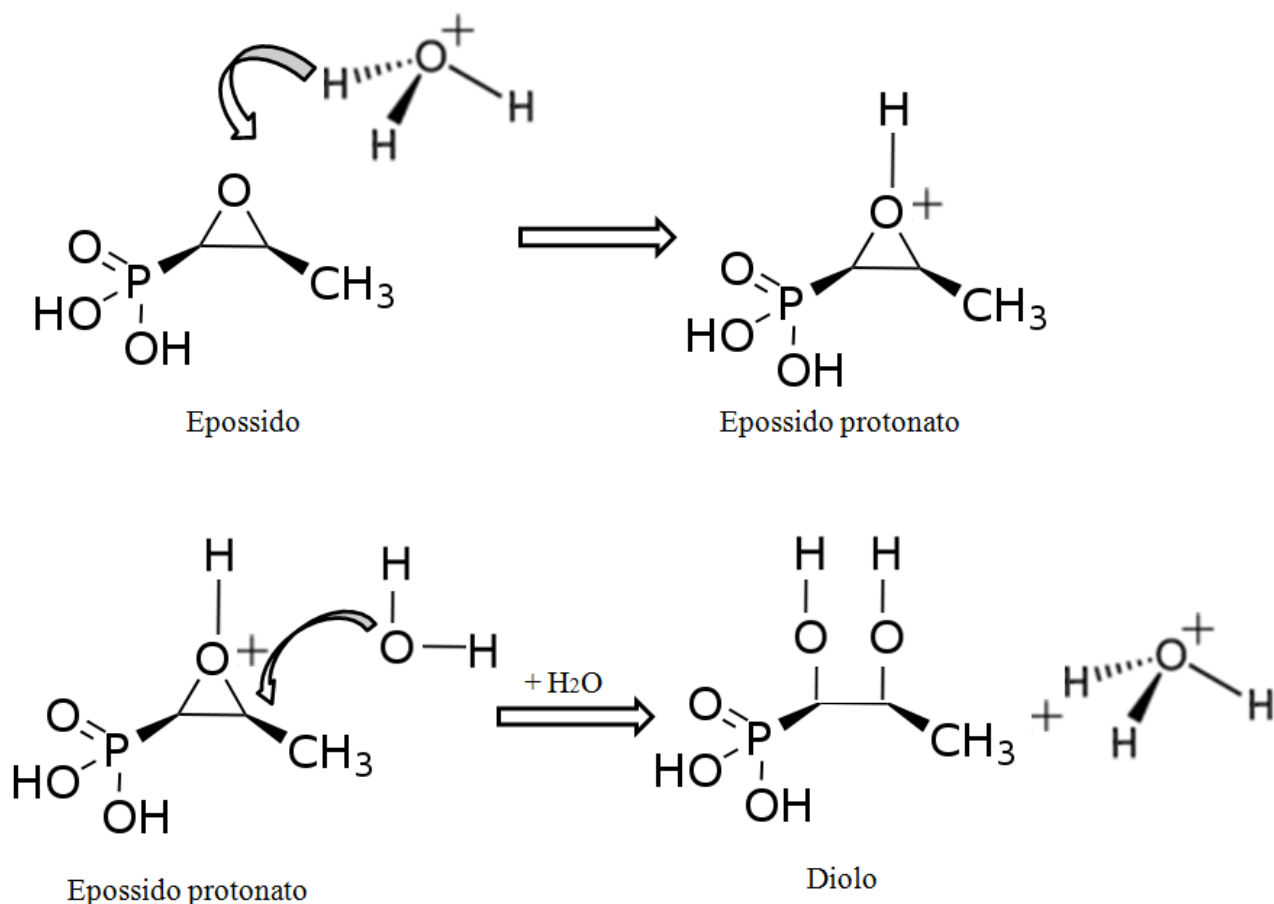


Figura 41. :*Meccanismo di apertura dell'anello epossidico acido-catalizzata*

Si noti che questa reazione può avvenire anche nella fase di fusione. Con i dati a disposizione non è possibile verificare le ipotesi poste. Le cinetiche che verranno in seguito valutate per questi effetti vanno considerate globali, nel senso che concentrano in alcuni parametri tutti i fenomeni che caratterizzano la fosfomicina.

6.3.3 Reticolazione

Il terzo effetto, lievemente esotermico, è associabile ad una reticolazione delle catene polimeriche formate. Durante la reticolazione le catene formano più legami fra diverse catene (o eventualmente tra due punti diversi della stessa catena), a livello di diversi gruppi funzionali (principalmente ossidrilici).

6.3.4 Ossidazione/Decomposizione

A seguito degli esperimenti in TGA si osserva la presenza di uno scheletro di fosfomicina "carbonizzata". La decomposizione termica si completa senza perdita di peso totale. In TGA con

azoto si ha un residuo finale pari a circa il 34% del campione, con l'aria scende al 16%, dovuto probabilmente a ossidazioni.

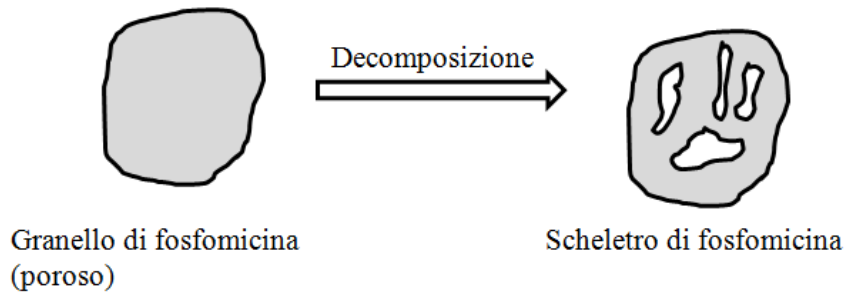


Figura 42. : Schematizzazione del residuo di fosfomicina dopo la decomposizione

Un buon modello per descrivere questi fenomeni è considerare la fosfomicina come unico reagente nel sistema. La temperatura determina l'innescò della composizione. La presenza di questo scheletro consente di non dover caratterizzare il flusso dei prodotti gassosi verso l'esterno del grano poroso di fosfomicina. Con queste ipotesi si va a scrivere il bilancio materiale sul solido.

$$\text{BM fm} \quad \frac{\partial c_{fm}}{\partial t} = -r_{dec} = -A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{fm}^m$$

- ✓ c_{fm} = concentrazione di fosfomicina
- ✓ A = fattore pre-esponenziale
- ✓ E_{att} = energia di attivazione
- ✓ m = ordine di reazione per la fosfomicina
- ✓ R = costante dei gas

La velocità di reazione è scritta con una legge tipo Arrhenius e segue la seguente cinetica:

- ✓ $C_7H_{17}PNO_6 \rightarrow$ prodotti gassosi + scheletro carbonizzato

Si scrive quindi il bilancio energetico:

$$\text{✓ BE} \quad \hat{\rho}_{fm} \cdot \hat{c}_{p,fm} \cdot \frac{DT}{Dt} = -\nabla \cdot \vec{q} - \Delta \tilde{H}_{rxn} \cdot r$$

- ✓ $\hat{\rho}_{fm}$ = densità della fosfomicina
- ✓ $c_{p,fm}$ = calore specifico della fosfomicina

✓ $\nabla \cdot \vec{q} =$ flusso di calore

✓ $\Delta \tilde{H}_{rxn} =$ entalpia di reazione

Il flusso di calore può essere calcolato come

✓ $\vec{q} = -\lambda \cdot \nabla T$

✓ $\lambda =$ conducibilità termica

✓ q è il contributo di diffusione termica nel grano di fosfomicina.

Le proprietà fisiche finora elencate saranno considerate come costanti.

Nel bilancio si è trascurato l'effetto di diffusione di calore entro tutta la massa di fosfomicina, semplificazione accettabile considerando che la massa nel crogiolo nel TGA è poca.

Sostituendo il flusso di calore nel bilancio energetico si ottiene quindi

✓ BE $\hat{\rho}_{fm} \cdot \hat{c}_{p, fm} \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \lambda \cdot \nabla^2 T - \Delta \tilde{H}_{rxn} \cdot r_{dec}$

Per geometria sferica

✓ BE $\hat{\rho}_{fm} \cdot \hat{c}_{p, fm} \cdot \frac{\partial T}{\partial t} = \lambda \cdot r^2 \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} \right) - \Delta \tilde{H}_{rxn} \cdot r_{dec}$

Sostituendo con la definizione del termine di reazione si ottiene infine il seguente sistema di bilanci materiale ed energetico per il grano di fosfomicina

✓ BM fm $\frac{\partial c_{fm}}{\partial t} = -r_{dec} = -A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{fm}^m$

✓ BE $\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\lambda}{\hat{\rho}_{fm} \cdot \hat{c}_{p, fm}} \cdot r^2 \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} \right) - \frac{\Delta \tilde{H}_{rxn}}{\hat{\rho}_{fm} \cdot \hat{c}_{p, fm}} A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{fm}^m$

Le condizioni al contorno sono flusso materiale nullo nel cuore della particella e la rampa di temperatura che è imposta dalla TGA.

✓ BC $r=0 \quad \frac{\partial c_{fm}}{\partial r} [r=0, t] = 0 \quad \frac{\partial T}{\partial r} [r=0, t] = 0$

L'ossidazione della fosfomicina può essere trattata con un modello analogo. In questo caso si aggiunge il contributo di diffusione di ossigeno nella particella.

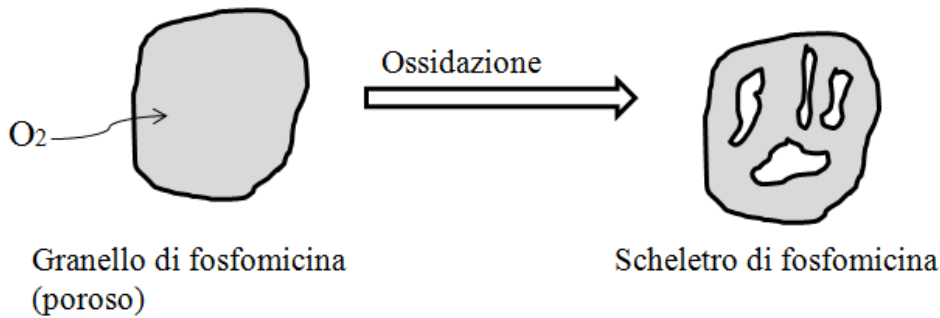
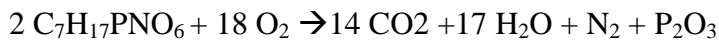


Figura 43 : Schematizzazione del residuo di fosfomicina dopo l'ossidazione

La reazione di ossidazione totale è la seguente



Il bilanci materiali diventano quindi

$$\checkmark \text{ BM O}_2 \quad \frac{\partial c_{\text{O}_2}}{\partial t} = -\nabla \cdot \vec{J}_{\text{O}_2} - 9r_{\text{ox}}$$

$$\checkmark \text{ BM fm} \quad \frac{\partial c_{\text{fm}}}{\partial t} = r_{\text{ox}}$$

L'espressione della diffusione di ossigeno può essere chiusa con una legge di Fick, per diventare quindi

$$\checkmark \quad \vec{J}_{\text{O}_2} = -D\nabla C_{\text{O}_2}$$

✓ D è il coefficiente di diffusione dell'ossigeno nella particella

Il bilancio materiale sull'ossigeno diventa

$$\checkmark \text{ BM O}_2 \quad \frac{\partial c_{\text{O}_2}}{\partial t} = D\nabla^2 C_{\text{O}_2} - 9r_{\text{ox}}$$

Per geometria sferica

$$\checkmark \text{ BM O}_2 \quad \frac{\partial c_{\text{O}_2}}{\partial t} = D * r^2 \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 C_{\text{O}_2}}{\partial r^2} \right) - 9r_{\text{ox}}$$

La velocità di reazione si può sempre scrivere con una legge tipo Arrhenius

$$\checkmark \quad r_{ox} = A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{O_2}^n \cdot c_{fm}^m$$

Il bilancio energetico è analogo al caso della decomposizione. Con le dovute sostituzioni il sistema di equazioni diventa

$$\checkmark \quad \text{BM } O_2 \quad \frac{\partial c_{O_2}}{\partial t} = D^* r^2 \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 c_{O_2}}{\partial r^2} \right) - 9A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{O_2}^n \cdot c_{fm}^m$$

$$\checkmark \quad \text{BM } fm \quad \frac{\partial c_{fm}}{\partial t} = A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{O_2}^n \cdot c_{fm}^m$$

$$\checkmark \quad \text{BE} \quad \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\lambda}{\hat{\rho}_{fm} \cdot \hat{c}_{p,fm}} \cdot r^2 \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} \right) - \frac{\Delta \tilde{H}_{rxn}}{\hat{\rho}_{fm} \cdot \hat{c}_{p,fm}} A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{O_2}^n \cdot c_{fm}^m$$

$$\checkmark \quad \text{BC } r=0 \quad \frac{\partial c_{fm}}{\partial r} [r=0, t] = 0 \quad \frac{\partial c_{O_2}}{\partial r} [r=0, t] = 0 \quad \frac{\partial T}{\partial r} [r=0, t] = 0$$

Le equazioni presentate ora saranno poi utilizzate per fittare i parametri cinetici (energia di attivazione, ordini e fattori pre-esponenziali) sulle curve DSC e TGA.

7 .FITTING DELLE CINETICHE DI REAZIONE

Per il fitting di tutte le prove è stato utilizzato il software Matlab. Tutti i programmi sono fruibili nella sezione *Appendice*.

7.1 Fitting dati DSC

Si riporta in seguito la soluzione dei sistemi di bilancio per decomposizione ed ossidazione, i cui risultati possono essere estesi per fittare le cinetiche degli effetti di fusione, polimerizzazione e reticolazione.

7.1.1 Fitting decomposizione

Si riporta il sistema di equazioni per la decomposizione di una particella di fosfomicina.

$$\checkmark \text{ BM fm} \quad \frac{\partial c_{fm}}{\partial t} = -r_{dec} = -A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{fm}^m$$

$$\checkmark \text{ BE} \quad \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\lambda}{\hat{\rho}_{fm} \cdot \hat{c}_{p,fm}} \cdot r^2 \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 T}{\partial r^2} \right) - \frac{\Delta \tilde{H}_{rxn}}{\hat{\rho}_{fm} \cdot \hat{c}_{p,fm}} A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{fm}^m$$

$$\checkmark \text{ BC} \quad r=0 \quad \frac{\partial c_{fm}}{\partial r}[r=0, t] = 0 \quad \frac{\partial T}{\partial r}[r=0, t] = 0$$

Il bilancio materiale è disaccoppiabile da quello energetico.

Si introduce la conversione α , definita come

$$\alpha = \frac{c_{fm}^0 - c_{fm}}{c_{fm}^0}$$

Sostituendo si ottiene

$$\checkmark \quad -c_{fm}^0 * \frac{\partial \alpha}{\partial t} = -r_{dec} = A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot [c_{fm}^0 (1-\alpha)]^m$$

$$\checkmark \quad \frac{\partial \alpha}{\partial t} = -r_{dec} = A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{fin}^{0(m-1)} (1-\alpha)^m$$

$$\checkmark \quad \frac{\partial \alpha}{\partial t} = -r_{dec} = A_{mod} \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot (1-\alpha)^m$$

$$\checkmark \quad A_{mod} = A * c_{fin}^{0(m-1)}$$

L'equazione viene utilizzata per fittare la cinetica di decomposizione. I parametri di fitting risultano essere quindi l'ordine di reazione, Amod e l'energia di attivazione.

I report DSC contengono soltanto informazioni energetiche, le potenze termiche dQ/dT fornite al crogiolo. E' necessario quindi trovare una correlazione per legare la variabile α ai dati DSC. Il termine temporale è strettamente legato alla rampa termica, imposta a priori dalla DSC.

$$Ti = T0 + t * Hr$$

$$t = \frac{Ti - T0}{Hr}$$

Hr è la rampa termica imposta alla DSC (°C/min).

Ti è una temperatura generica.

Si sceglie di definire la conversione come conversione calorimetrica

$$\alpha = \frac{\int_{T0}^{Ti} \left(\frac{dQ(T)}{dT}\right) dT}{\int_{T0}^{TF} \left(\frac{dQ(T)}{dT}\right) dT}$$

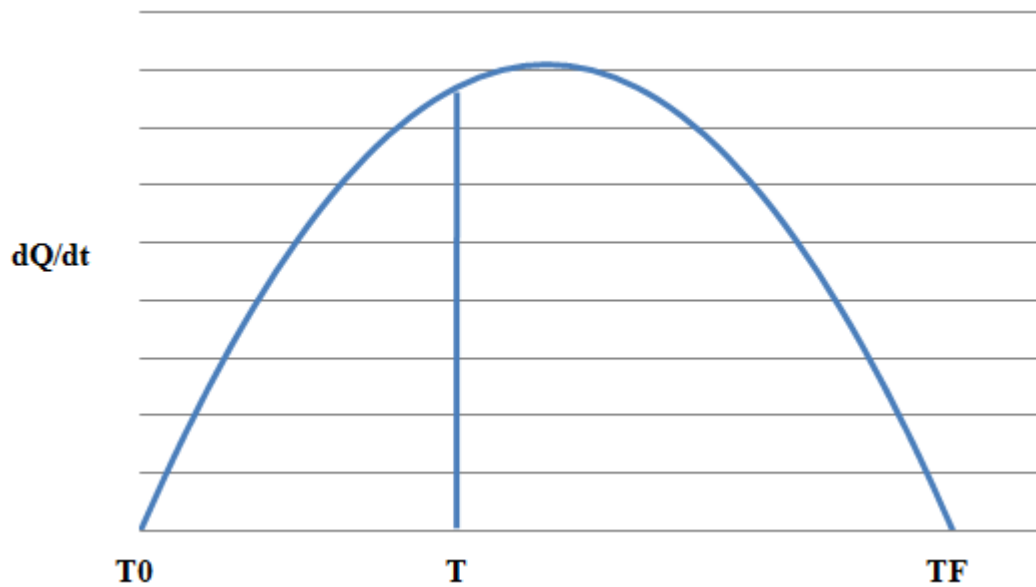


Figura 44 – Andamento del dQ/dt in funzione della temperatura T

Si stima la conversione alla temperatura T_i come il rapporto fra l'energia spesa fino alla temperatura T_i con l'energia totale impiegata nella fase. L'entalpia caratteristica dell'effetto è quindi

$$H = \int_{T_0}^{T_F} \left(\frac{dQ(T)}{dT} \right) dT$$

Come si nota dai grafici DSC la linea di base non è sempre dritta, dovuto al mantenimento della rampa di temperatura. E' necessario quindi espuriare la curva di potenza dalla linea di base, in questo modo gli integrali saranno coerenti. Per definire la linea di base si effettua una semplice interpolazione lineare fra la curva in corrispondenza della temperatura iniziale e finale (vedi Figura 45).

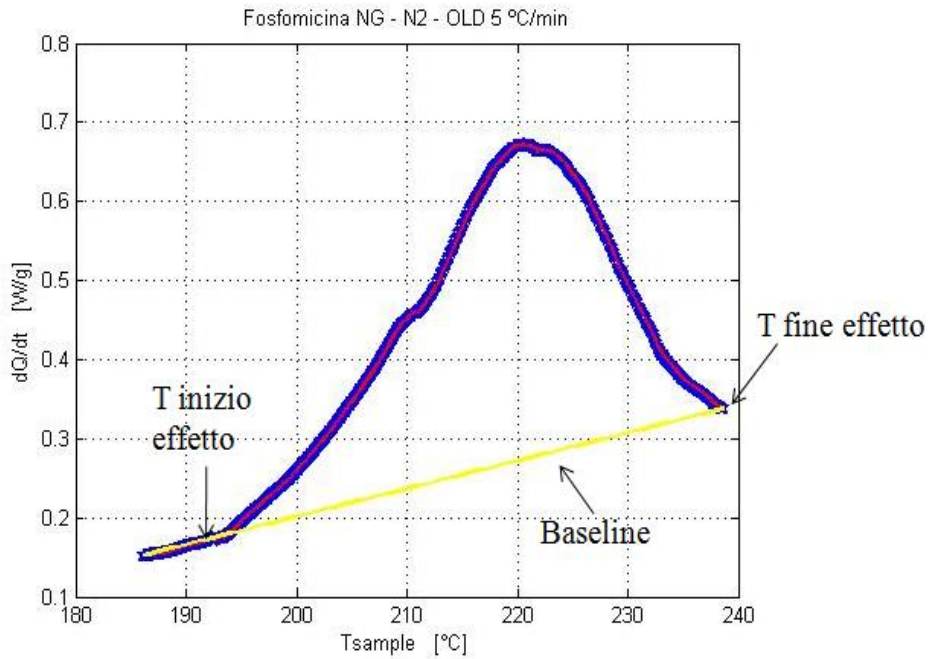


Figura 45 : Costruzione della baseline

Si corregge quindi il valore corretto di potenze per svolgere l'integrale.

$$\frac{dQ}{dT}(\text{corretto}) = \frac{dQ}{dT}(t) - \text{baseline}(t)$$

Con l'espressione corretta è quindi possibile fittare l'equazione di bilancio. Data la struttura semplice, è possibile fittare tramite regressione lineare del logaritmo del bilancio.

L'espressione linearizzata diventa quindi

$$\ln\left(\frac{d\alpha}{dt}\right) = \frac{E_{att}}{R} * \left(-\frac{1}{T}\right) + n * \ln(1 - \alpha) + \ln(A_{mod})$$

L'ascissa della retta è $(-1/T)$ e l'ordinata $\ln(d\alpha/dT)$. In maniera analoga alla relazione per α si trova la sua derivata

$$\frac{d\alpha}{dt} = \left(\frac{dQ}{dt}\right)/H$$

E' ora possibile effettuare la regressione lineare, ottenendo come risultati E_{att} , A_{mod} e n .

Note aggiuntive

Le curve dQ/dt vengono trasformate in spline per ottenere una maggiore uniformità del grafico (in alcuni punti è molto irregolare).

Viste le forme "dolci", è possibile integrare con un semplice metodo dei trapezi.

Nel programma sono stati implementati dei limiti agli estremi di fitting, per evitare eventuali errori dovuti a effetti di bordo sulle curve (non è facile determinare un limite netto per la fine e l'inizio delle reazioni).

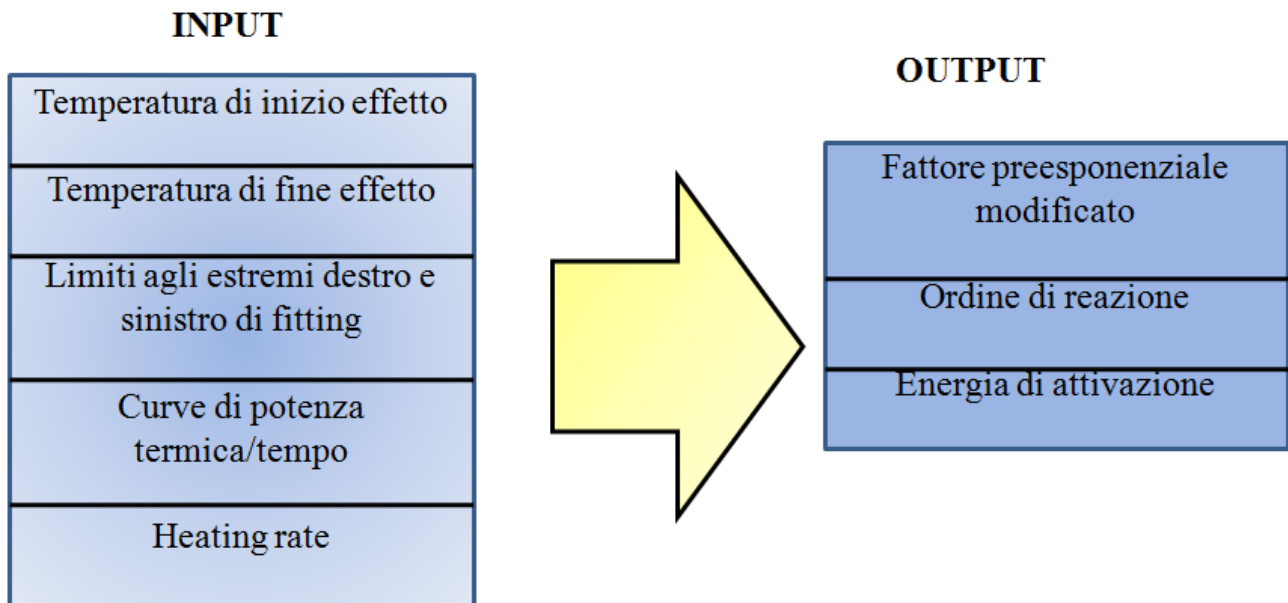


Figura 46 :Schema di funzionamento del programma Matlab

7.1.2 Fitting cinetica di ossidazione

L'approccio utilizzato è analogo alla decomposizione, a meno di trattare e semplificare il bilancio di massa per via dell'ossigeno.

Si riporta il bilancio materiale per la fosfomicina.

$$\checkmark \text{ BM fm} \quad \frac{\partial c_{fm}}{\partial t} = A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot c_{O_2}^n \cdot c_{fm}^m$$

E' possibile fare due ipotesi sulla concentrazione di ossigeno:

- Costante (come nella prova TGA)
- Non costante (come in prova DSC)

Volendo trattare il fitting dei dati DSC, la concentrazione non è costante. Si cerca quindi di trovare una relazione di C_{O_2} con la conversione α .

Le concentrazioni possono essere espresse con la loro definizione

$$C_{O_2} = \frac{n_{O_2}}{V_{O_2}}$$

$$C_{fm} = \frac{n_{fm}}{V_{fm}}$$

Si cercheranno ora delle espressioni per le moli di ossigeno e il volume di ossigeno.

Noto

$$\alpha = \frac{c_{fm}^0 - c_{fm}}{c_{f\Box}^0} = \frac{n_{fm}^0 - n_{fm}}{n_{fm}^0}$$

Dalla stechiometria, una mole di fosfomicina richiede 9 moli di ossigeno per reagire completamente. Si può quindi scrivere

$$\frac{\Delta n_{O_2}}{v_{O_2}} = \frac{\Delta n_{fm}}{v_{fm}}$$

Dove v è il coefficiente stechiometrico. Sviluppando il termine di differenza

$$\frac{n_{O_2}^0 - n_{O_2}}{v_{O_2}} = \frac{n_{fm}^0 - n_{fm}}{v_{fm}}$$

$$\frac{9x * n_{fm}^0 - n_{O_2}}{-9} = \frac{n_{fm}^0 - n_{fm}}{-1} = -\alpha * n_{fm}^0$$

$$9x * n_{fm}^0 - n_{O_2} = 9\alpha * n_{fm}^0$$

$$n_{O_2} = 9n_{fm}^0 * (x - \alpha)$$

Dove x è una frazione dell'ossigeno che reagisce rispetto allo stechiometrico (va da 0 a 1)

Per ottenere una relazione che stimi i volumi, si usa il grado di vuoto della particella: la parte solida del grano sferico si riferisce alla fosfomicina, la parte vuota all'ossigeno.

$$\varepsilon_{int} = \frac{V_{vuoti,int}}{V_{part}}$$

Per particelle sferiche

$$V_{part} = \frac{\pi D_{part}^3}{6}$$

Si ricava

$$V_{fm} = V_{part}(1 - \varepsilon_{int}) \quad V_{O_2} = V_{part} * \varepsilon_{int}$$

E quindi

$$C_{fm} = \frac{n_{fm}^0 * (1 - \alpha)}{V_{part}(1 - \varepsilon_{int})}$$

$$C_{O_2} = \frac{9n_{fm}^0 * (x - \alpha)}{V_{part}\varepsilon_{int}}$$

Sostituendo queste relazioni nel bilancio materiale si ottiene

$$\mathbf{BM\ fm} \quad -\frac{n_{fm}^0}{V_{part}(1 - \varepsilon_{int})} \frac{\partial \alpha}{\partial t} = A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot \left(\frac{9n_{fm}^0(x - \alpha)}{V_{part}\varepsilon_{int}}\right)^n \left(\frac{n_{fm}^0(1 - \alpha)}{V_{part}(1 - \varepsilon_{int})}\right)^m$$

$$\frac{\partial \alpha}{\partial t} = A \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot \left(\frac{9n_{fm}^0}{V_{part}\varepsilon_{int}}\right)^n \left(\frac{n_{fm}^0}{V_{part}(1 - \varepsilon_{int})}\right)^{m-1} (x - \alpha)^n (1 - \alpha)^m$$

Assumendo che la reazione avvenga in maniera stechiometrica (ipotesi ragionevole considerando che l'ossigeno non è un agente limitante), x è uguale a 1, ottenendo

$$\frac{\partial \alpha}{\partial t} = A_{mod} \cdot \exp\left(-\frac{E_{att}}{RT}\right) \cdot (1 - \alpha)^{m+n}$$

$$A_{mod} = A \cdot \left(\frac{9n_{fm}^0}{V_{part}\varepsilon_{int}}\right)^n \left(\frac{n_{fm}^0}{V_{part}(1 - \varepsilon_{int})}\right)^{m-1}$$

Poste queste condizioni, il programma di fitting ha la stessa struttura del caso di decomposizione, con una diversa relazione per Amod e un solo ordine di reazione, corrispondente alla somma dei due ordini.

Per quel che riguarda le cinetiche di fusione polimerizzazione e reticolazione si userà lo stesso approccio di fitting, ipotizzando una reazione con una formulazione simile alla decomposizione (dato che la fosfomicina è comunque l'unico reagente).

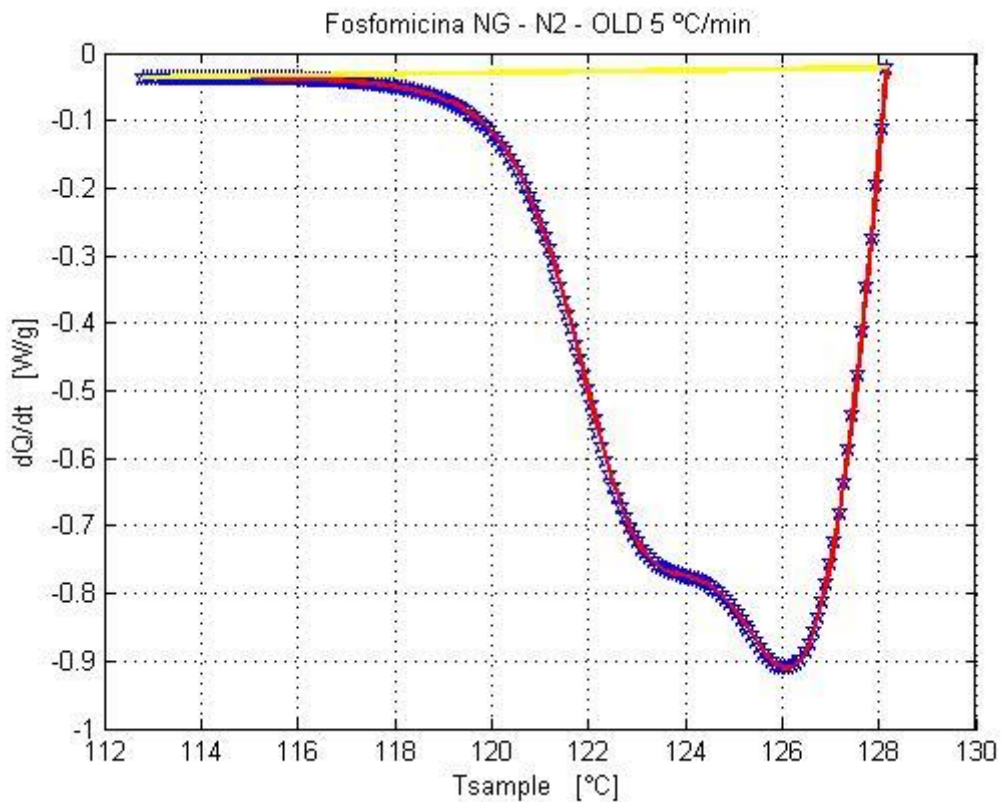
7.1.3 Risultati

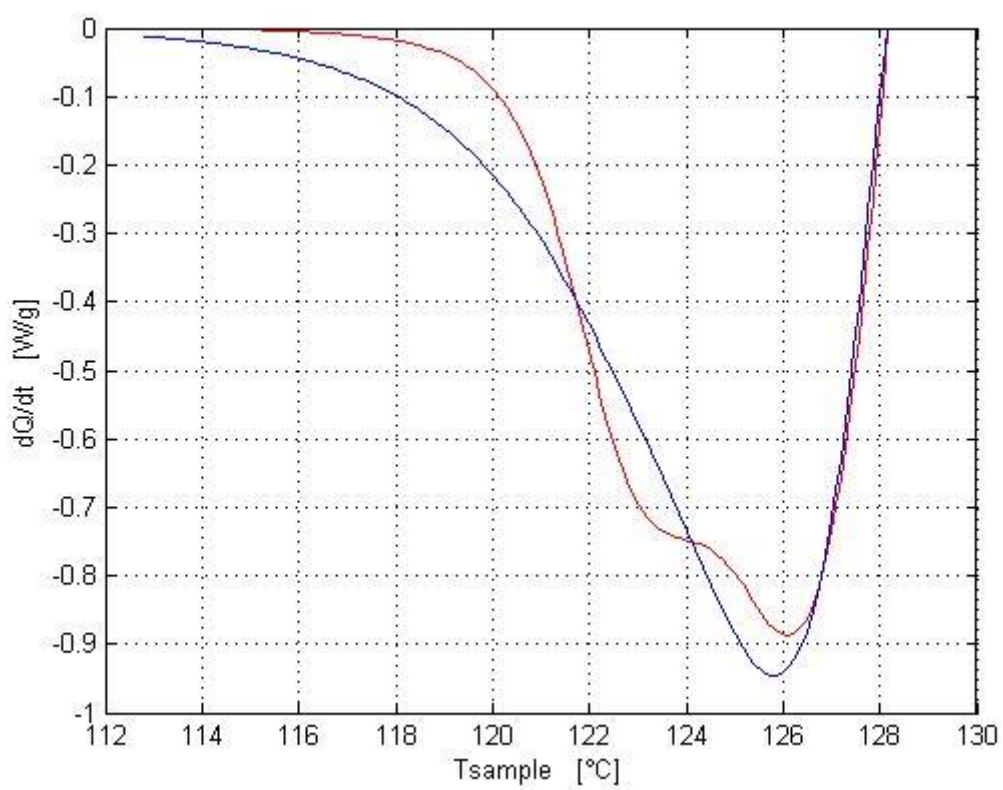
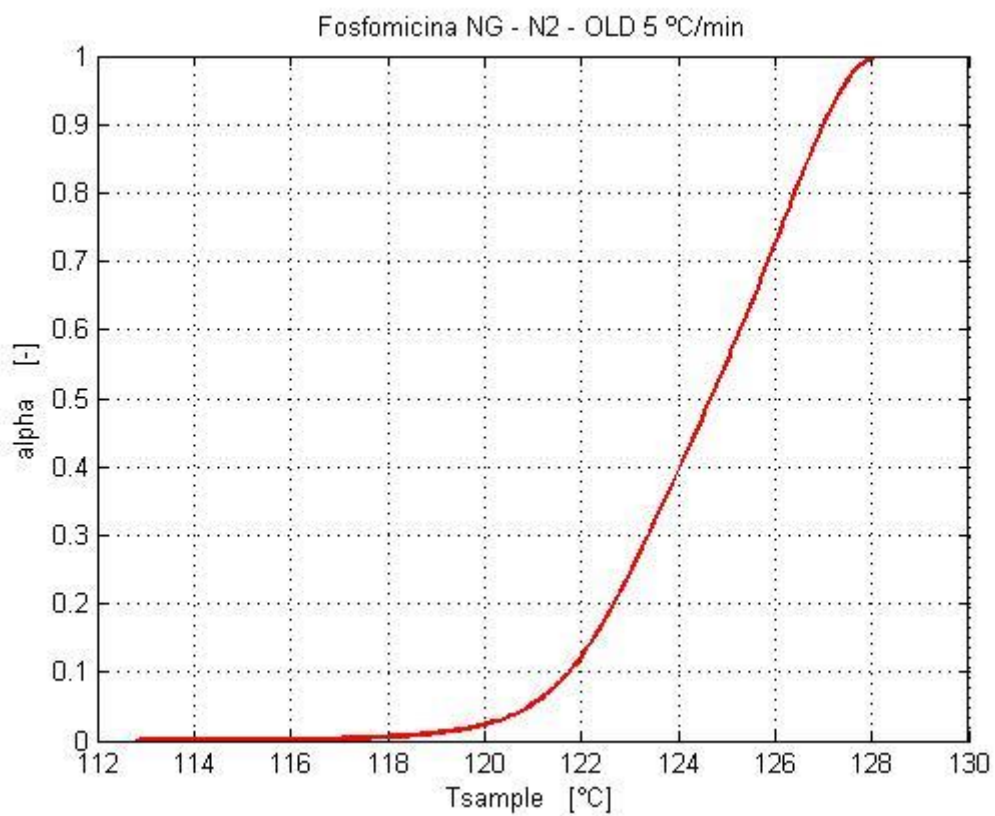
Si riportano in seguito i risultati forniti dal programma di fitting per le diverse cinetiche. Il primo grafico rappresenta la curva DSC con la sua spline, il secondo l'evoluzione della coordinata α , il terzo mostra il confronto fra i risultati della DSC in spline e una ricostruzione della curva con i parametri fittati, espuriati dalla baseline.

Per definire una temperatura caratteristica si è scelto il picco di energia che si presenta sulla curva.

Fusione-N2old

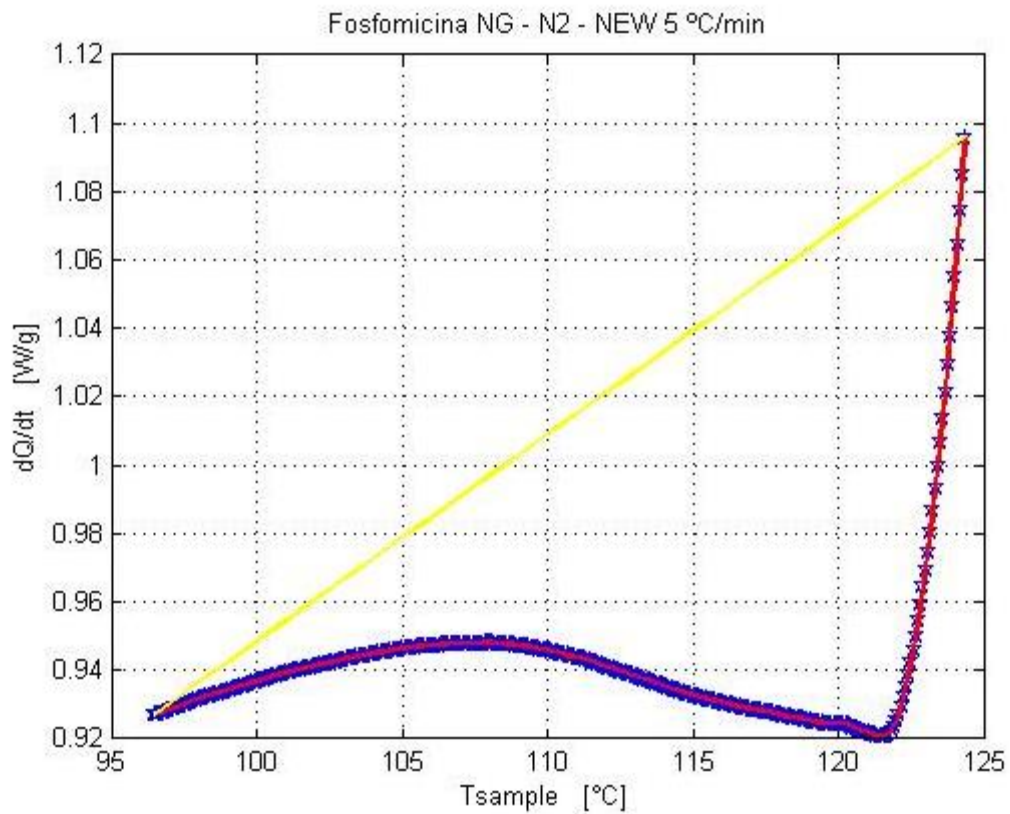
Velocità di riscaldamento	
5	[°C/min]
Temperatura iniziale	
112.9	[°C]
Calore di fusione	
-59.18	[J/g]
Ea	
5.00E+08	[J / kmol]
n	
0.6419	
Amod	
1.03E+64	
T inizio	[°C]
112.75	
T fine	[°C]
128.13	

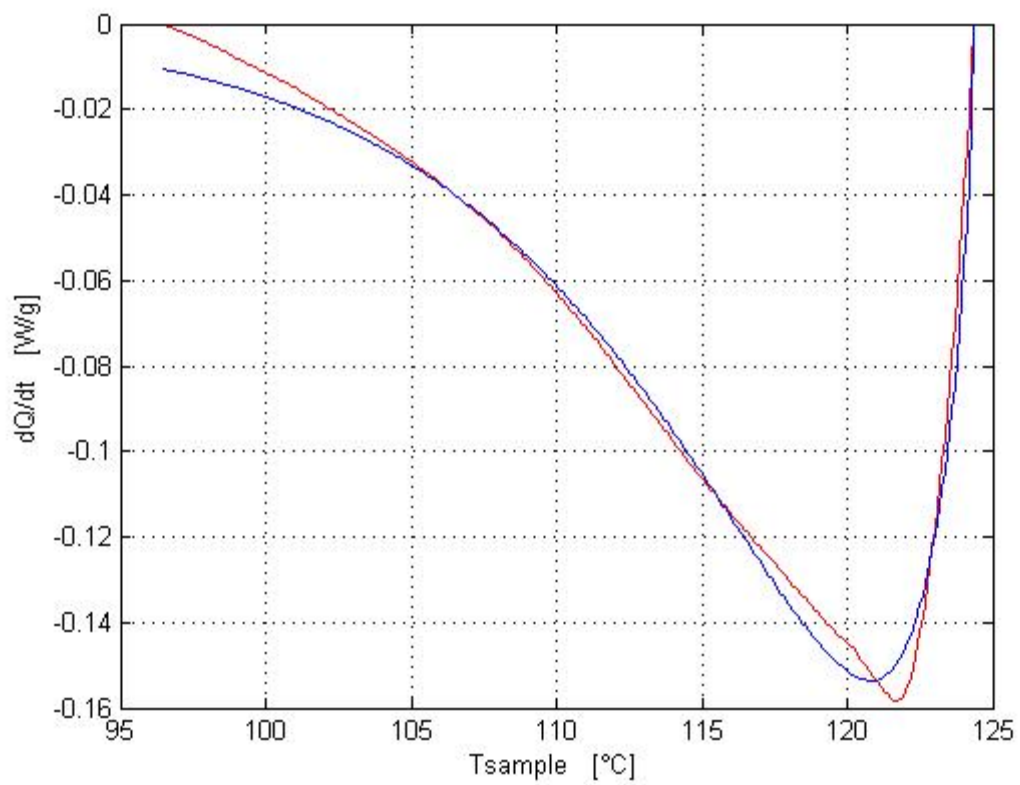
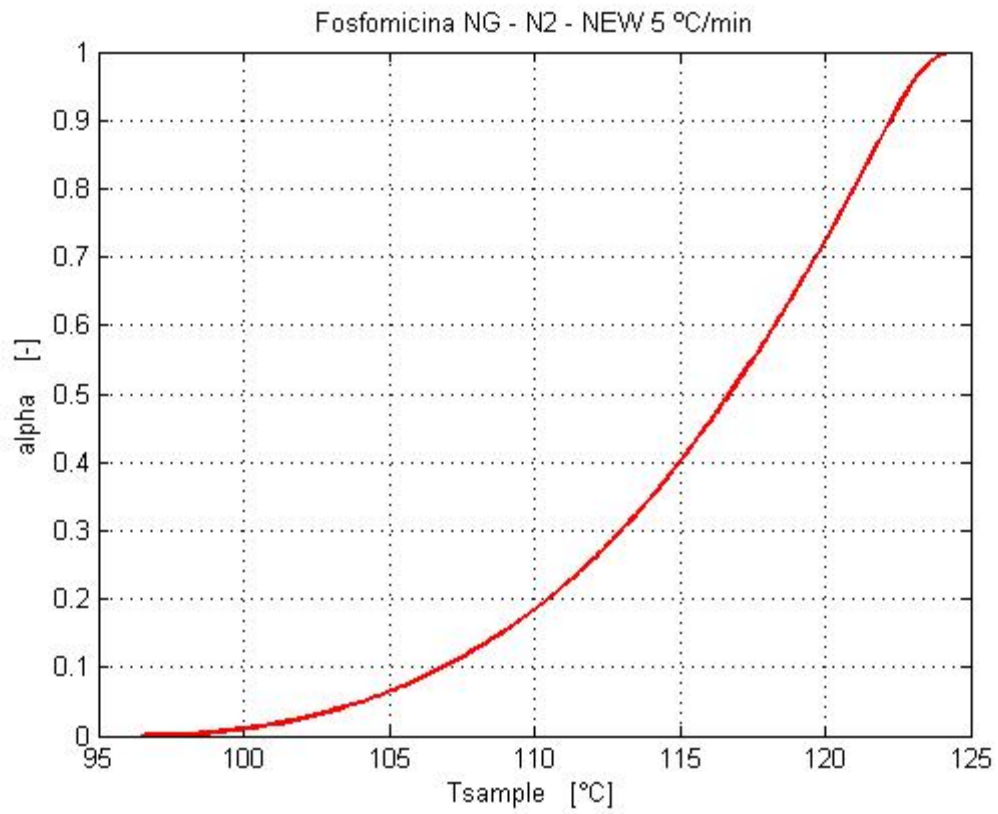




Fusione N2 new

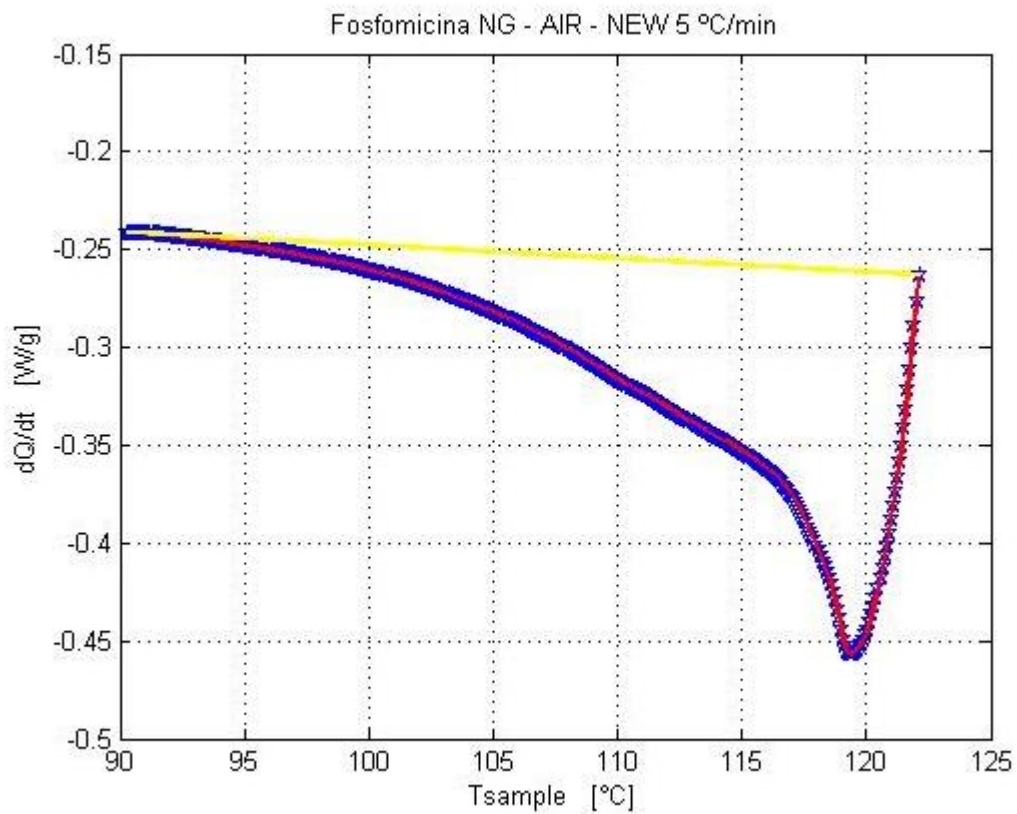
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
96.5	
Calore di fusione	[J/g]
-23.33	
Ea	[J / kmol]
1.59E+08	
n	
0.3388	
Amod	
1.50E+19	
Tleft	[°C]
96.42	
Tright	[°C]
124.34	

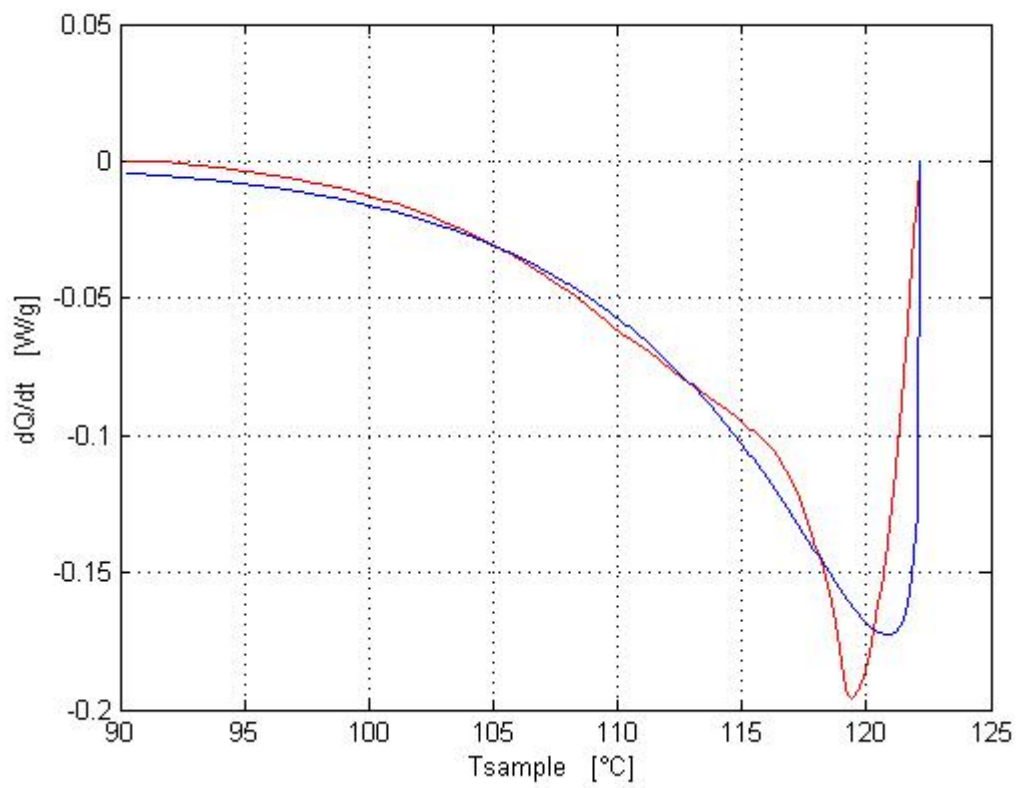
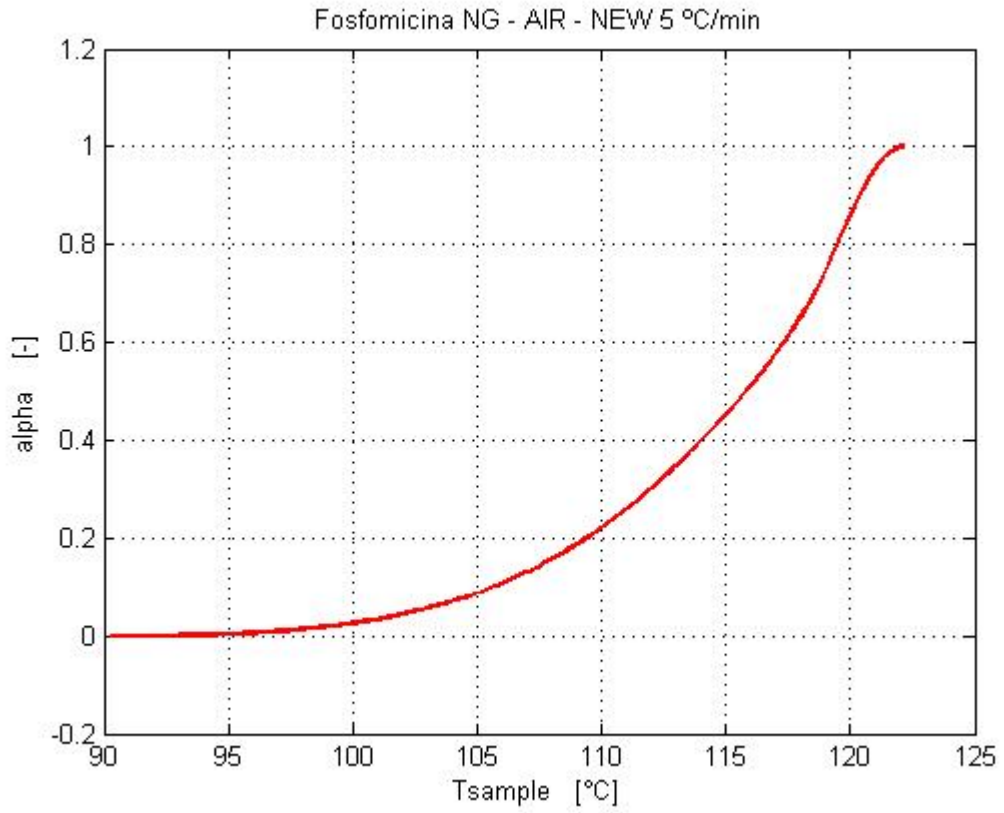




Fusione aria new

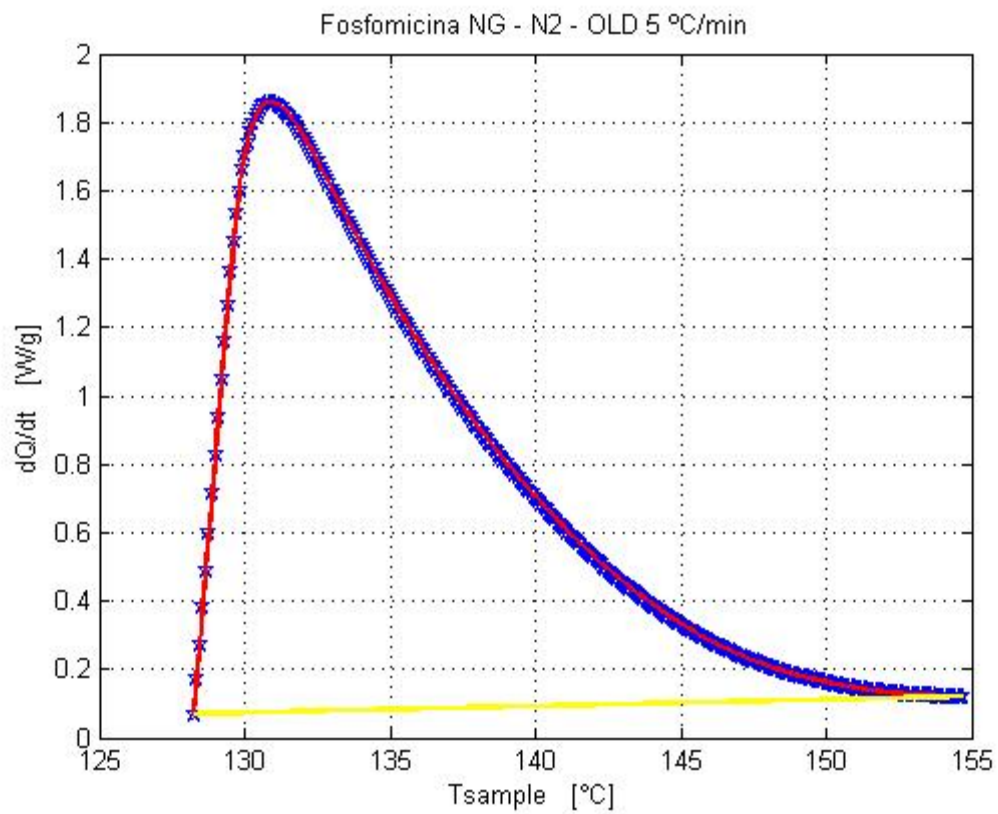
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
90.3	
Calore di fusione	[J/g]
-20.23	
Ea	[J / kmol]
1.53E+08	
n	
0.0834	
Amod	
1.99E+18	
Tleft	[°C]
90.24	
Tright	[°C]
121.1	

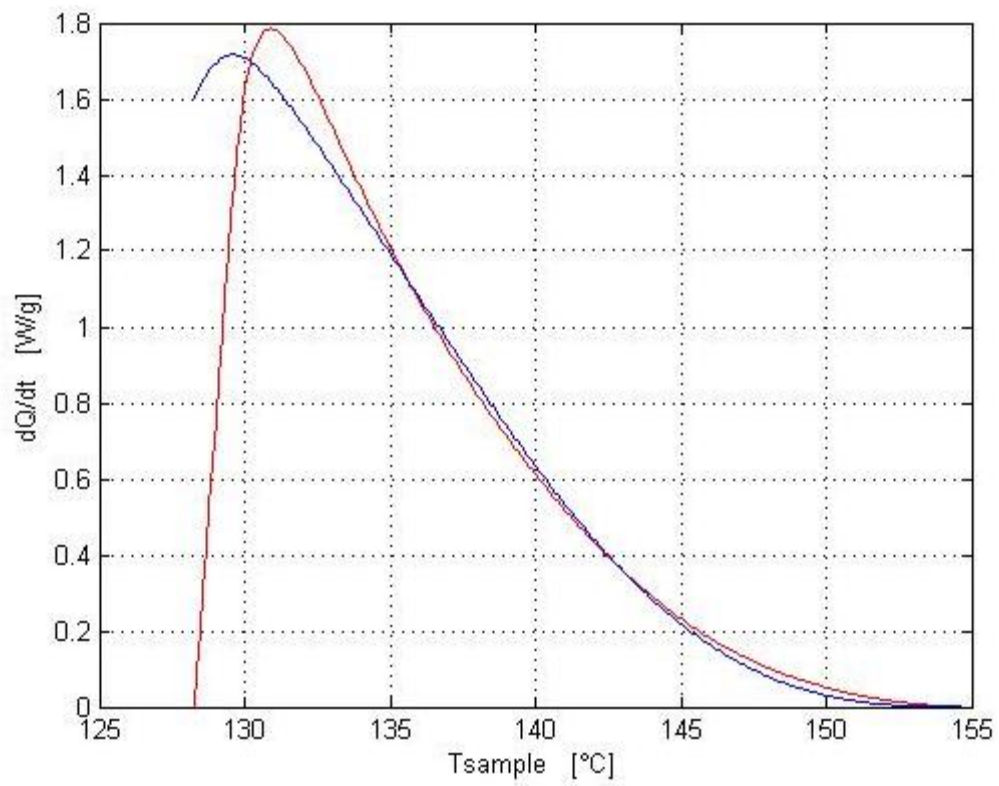
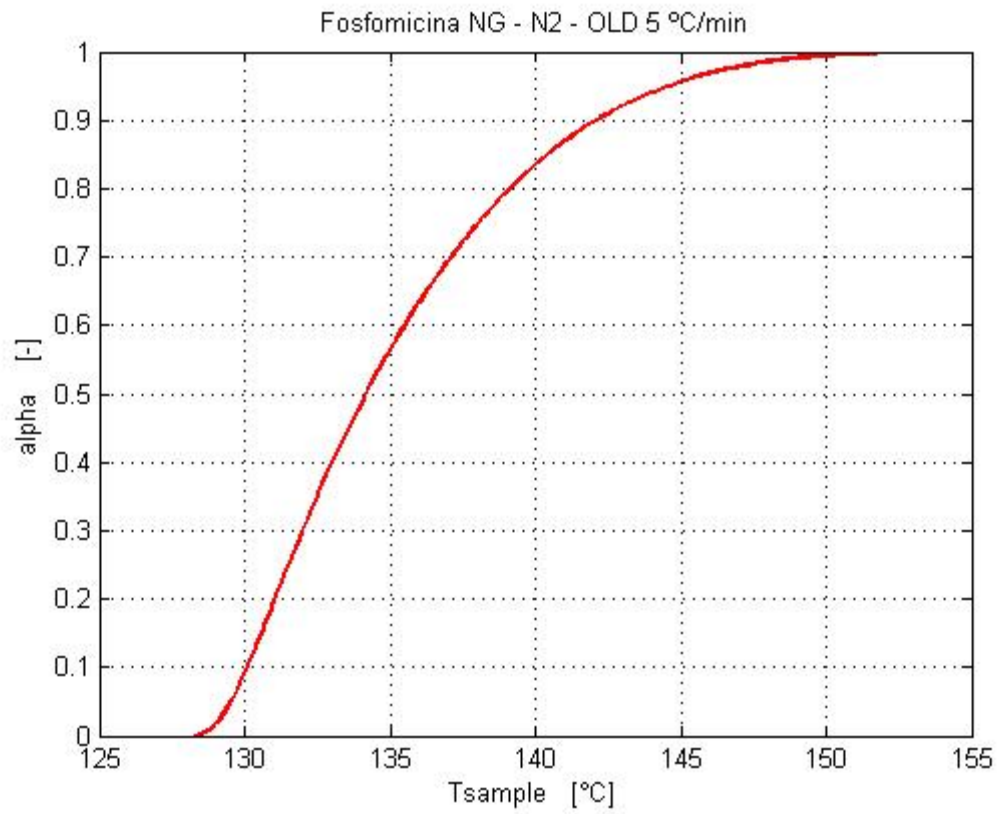




Polimerizzazione N2 old

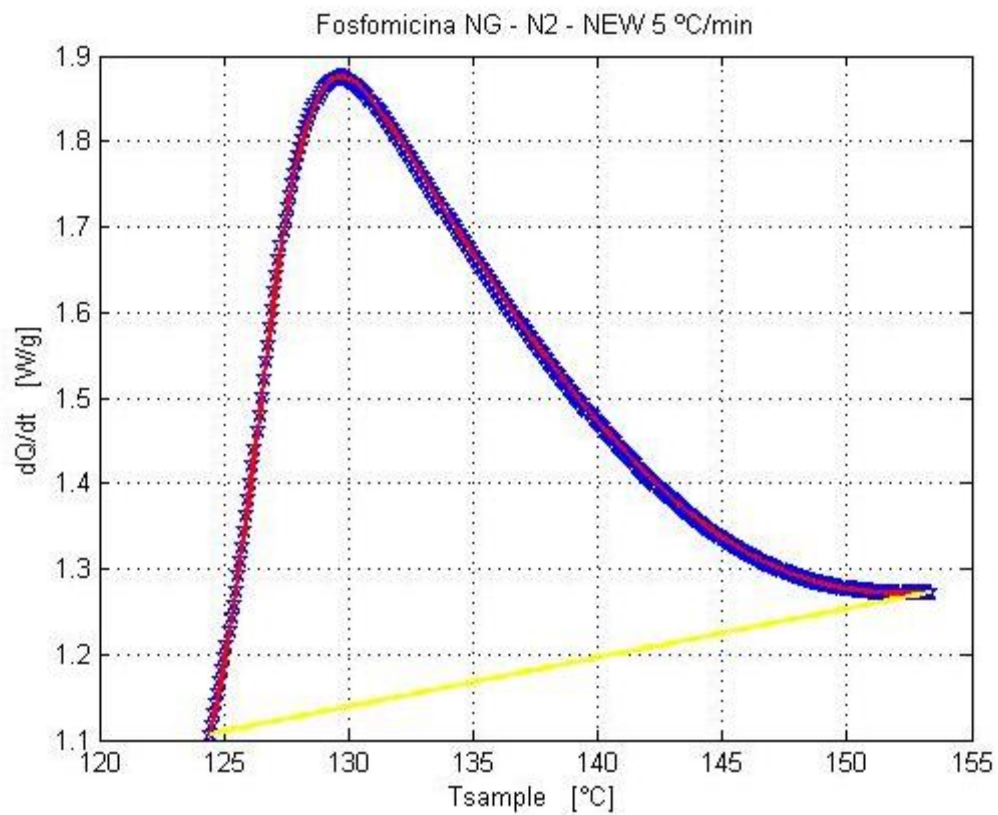
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
128.6	
Calore di reazione	[J/g]
201.11	
Ea	[J / kmol]
1.33E+08	
n	
1.1464	
Amod	
1.64E+15	
Tleft	[°C]
128.17	
Tright	[°C]
154.68	

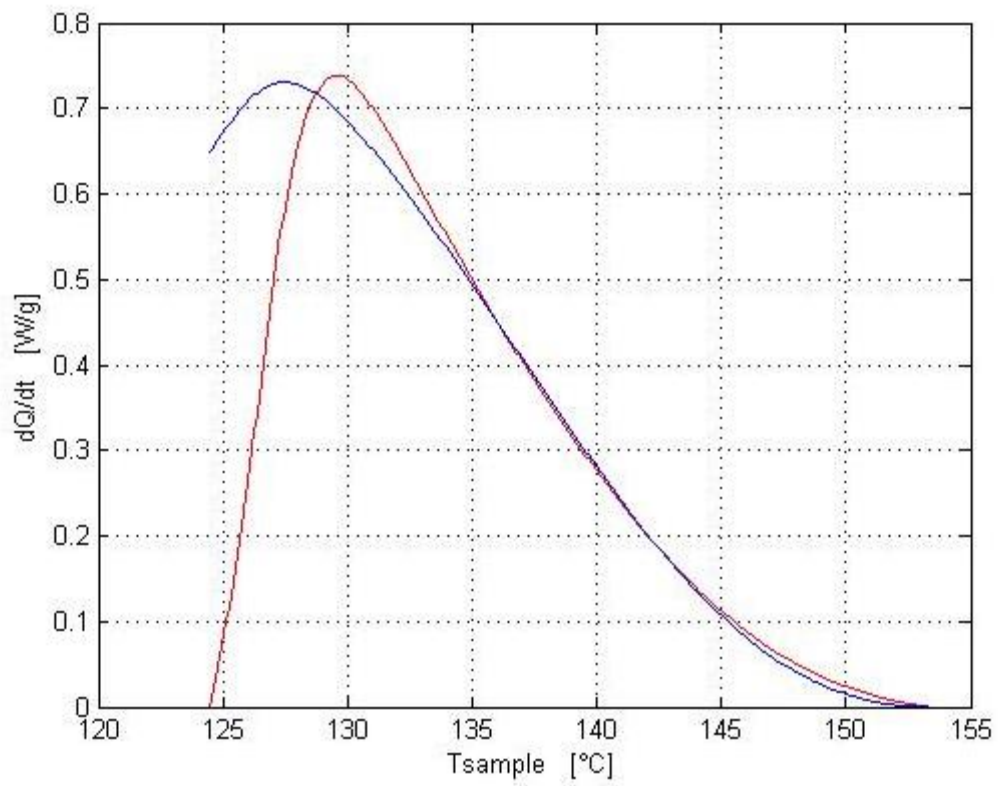
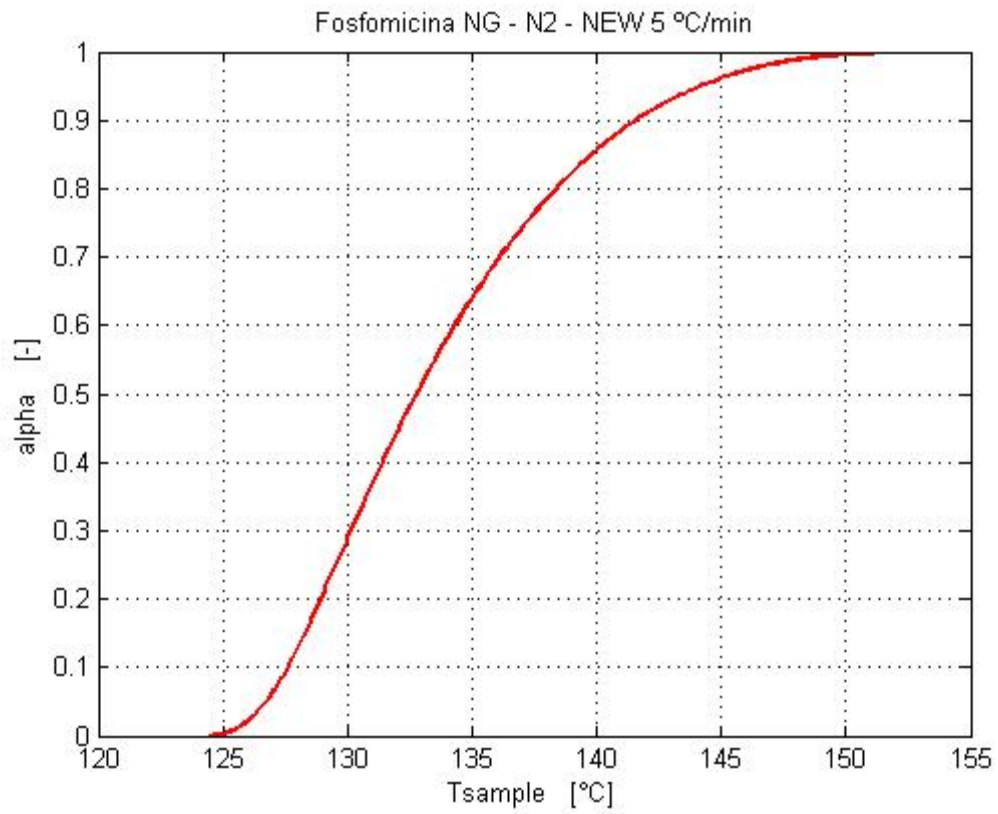




Polimerizzazione N2 new

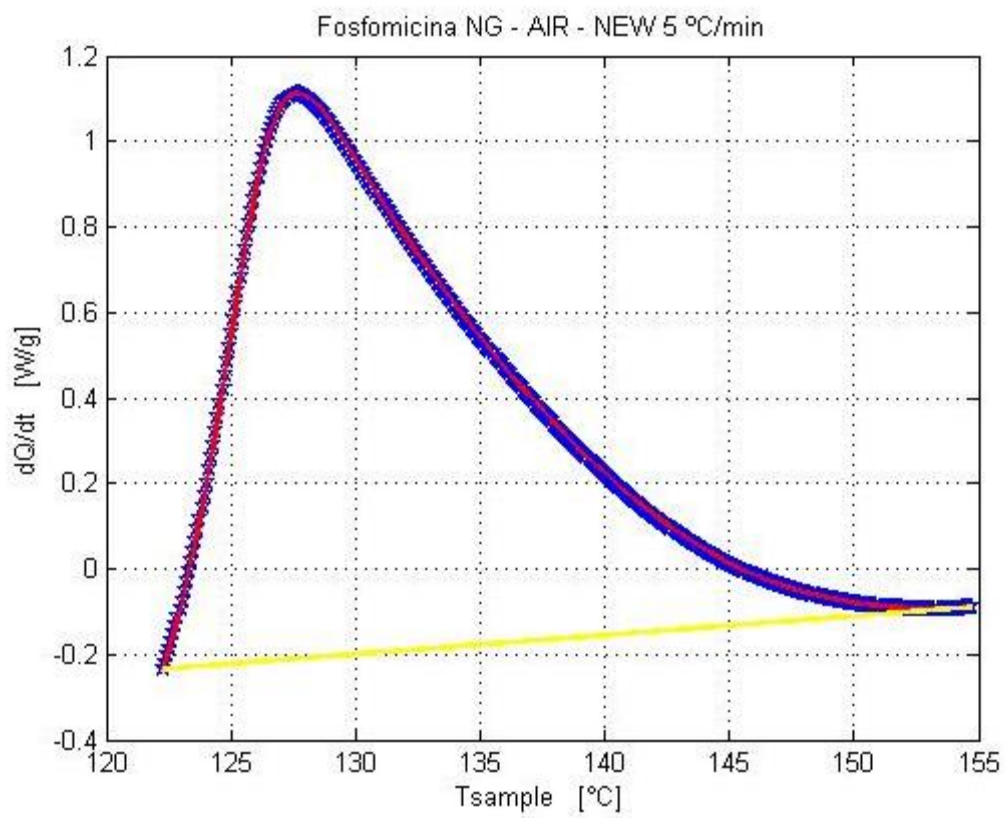
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
124.6	
Calore di reazione	[J/g]
107.2	
Ea	[J / kmol]
9.38E+07	
n	
0.9823	
Amod	
1.30E+10	
Tleft	[°C]
124.39	
Tright	[°C]
153.31	

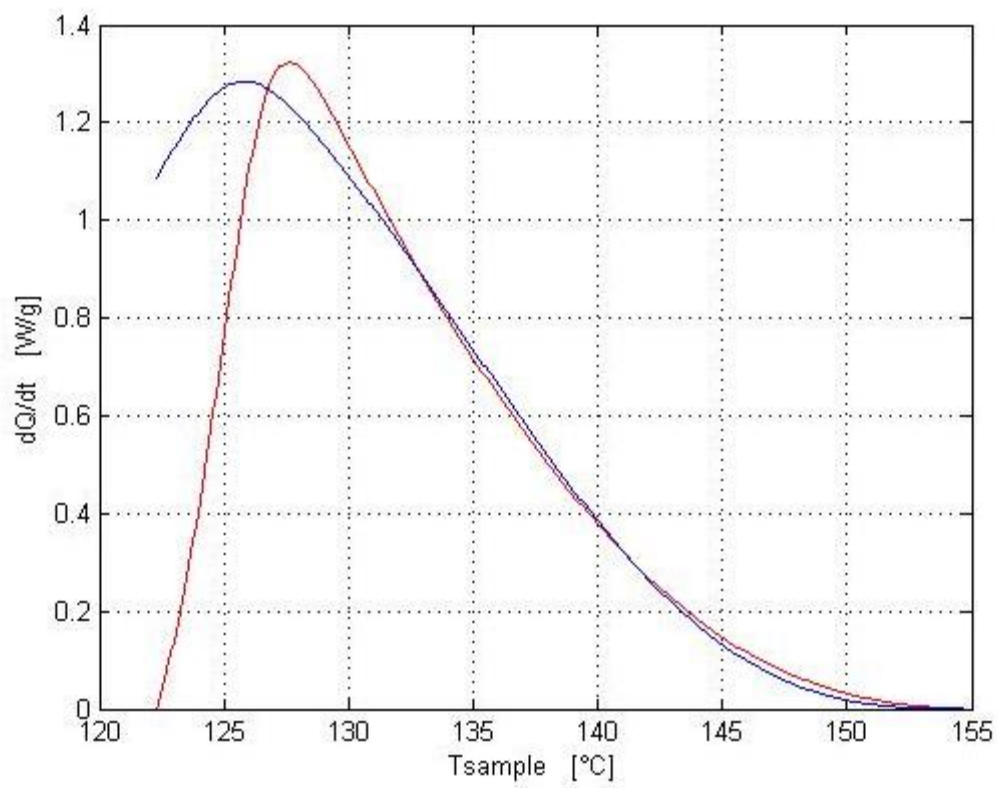
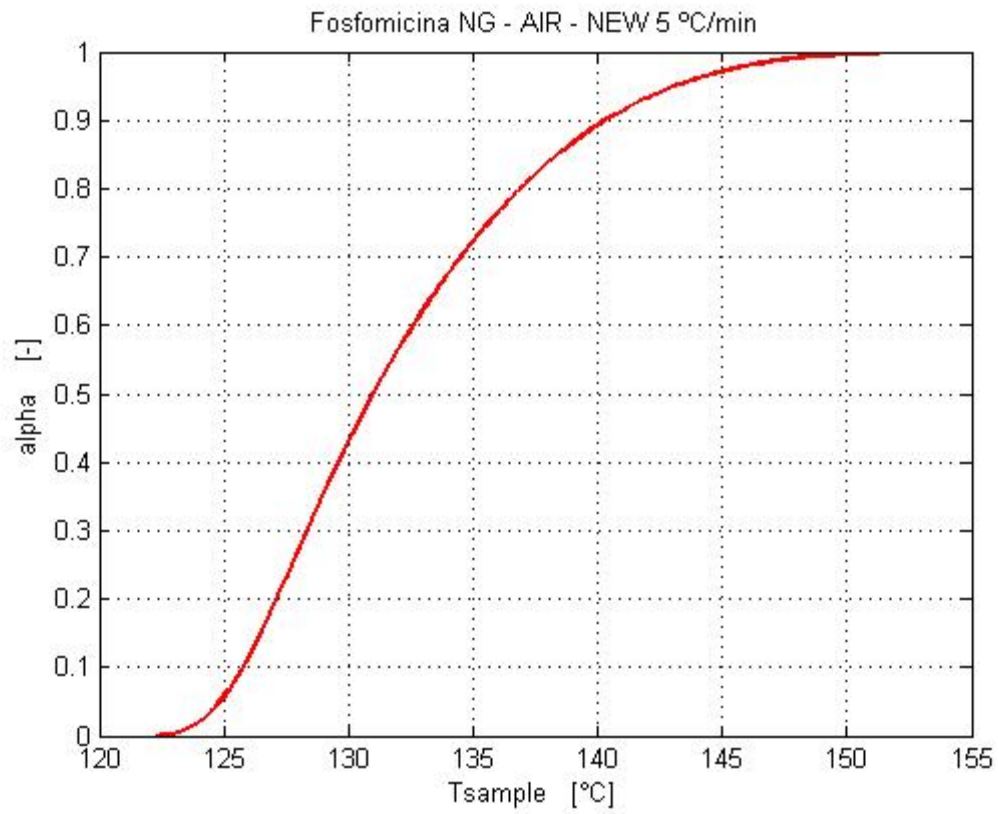




Polimerizzazione aria new

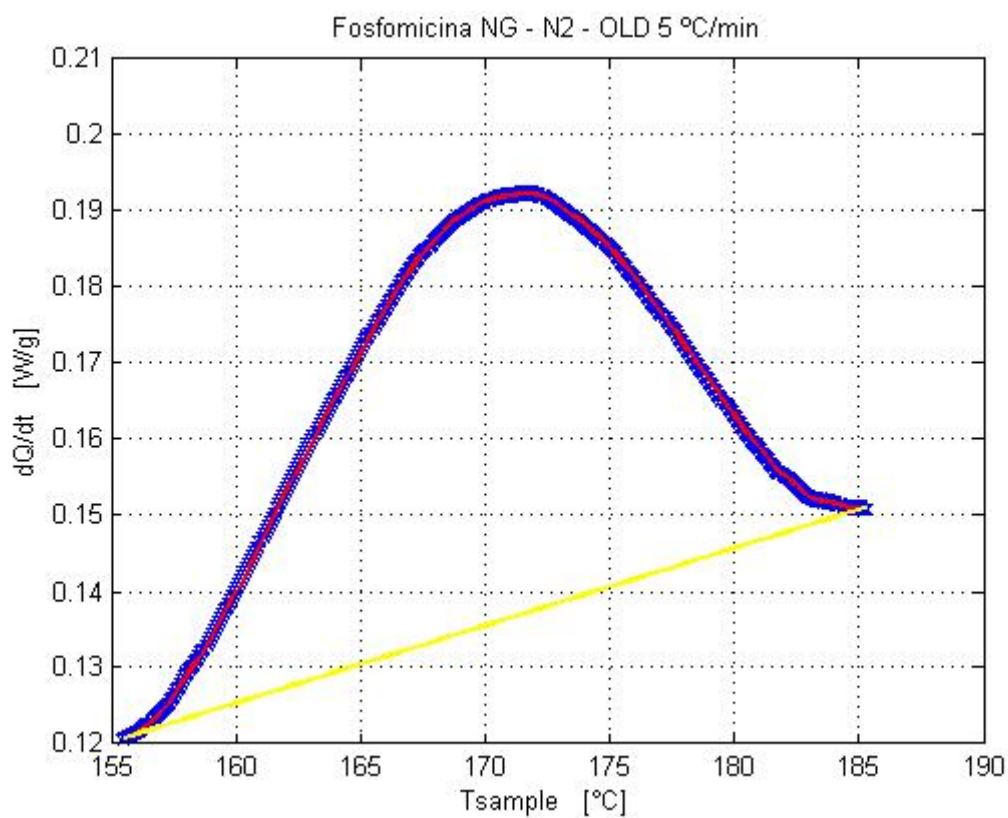
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
122.5	
Calore di reazione	[J/g]
192.59	
Ea	[J / kmol]
1.06E+08	
n	
1.0853	
Amod	
5.22E+11	
Tleft	[°C]
122.23	
Tright	[°C]
154.67	

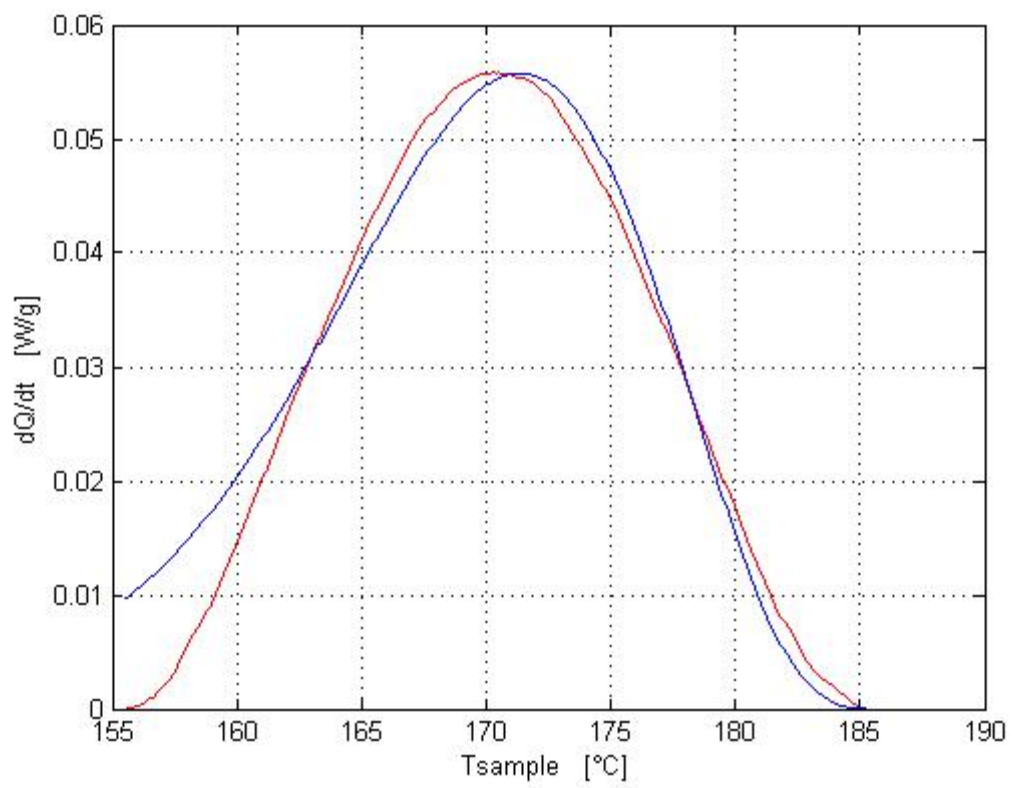
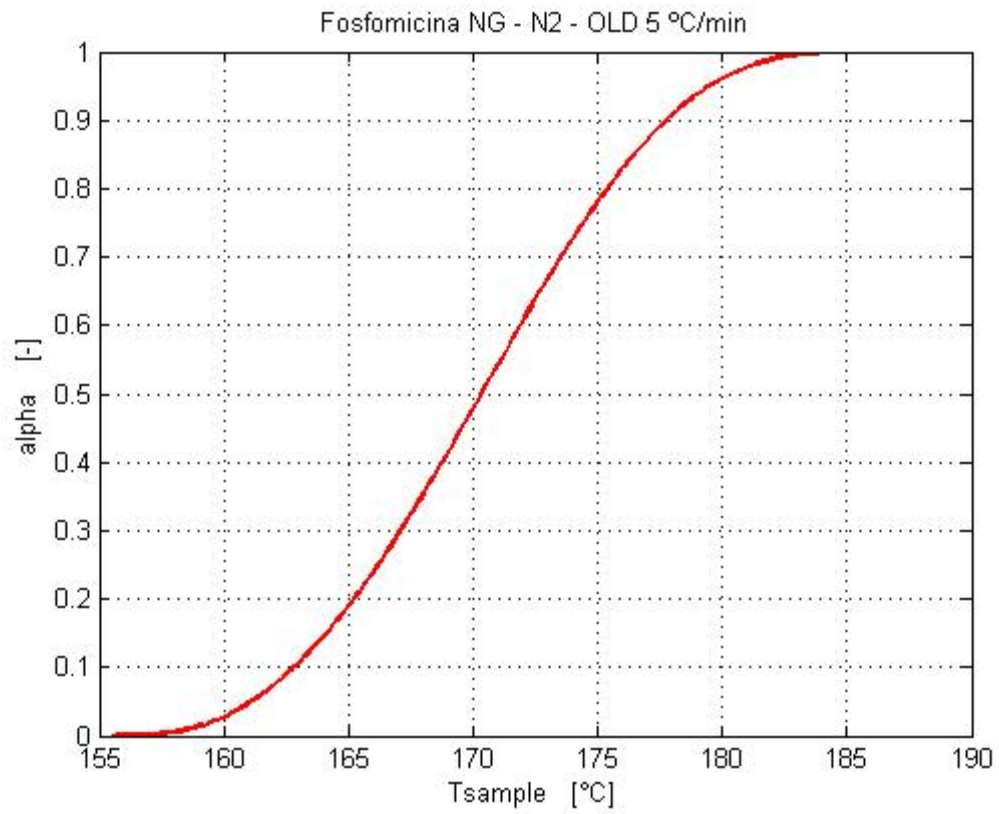




Reticolazione N2 old

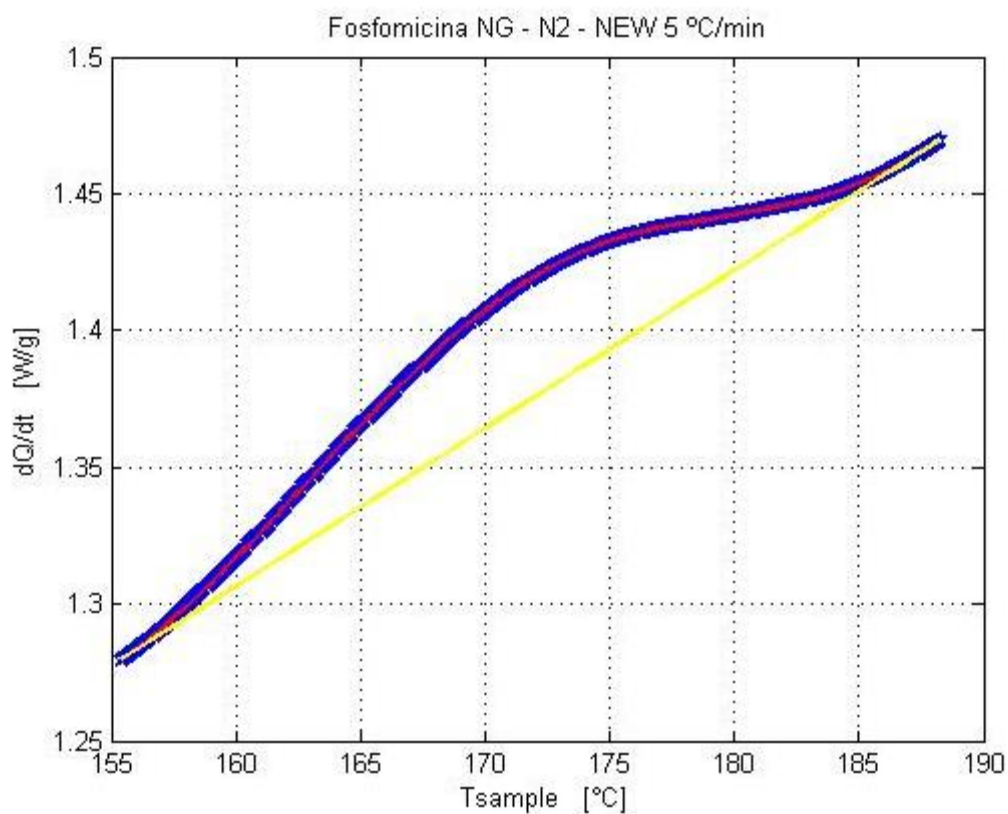
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
155.5	
Calore di reazione	[J/g]
10.43	
Ea	[J / kmol]
2.68E+08	
n	
1.1113	
Amod	
4.57E+29	
Tleft	[°C]
155.5	
Tright	[°C]
185.23	

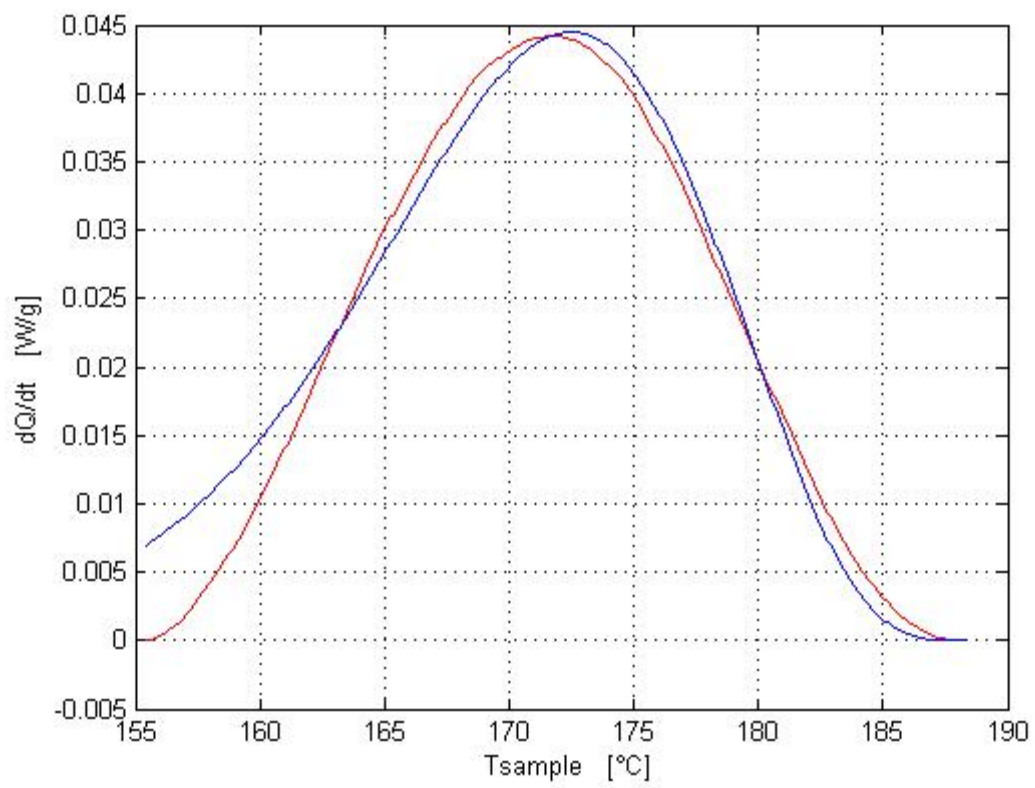
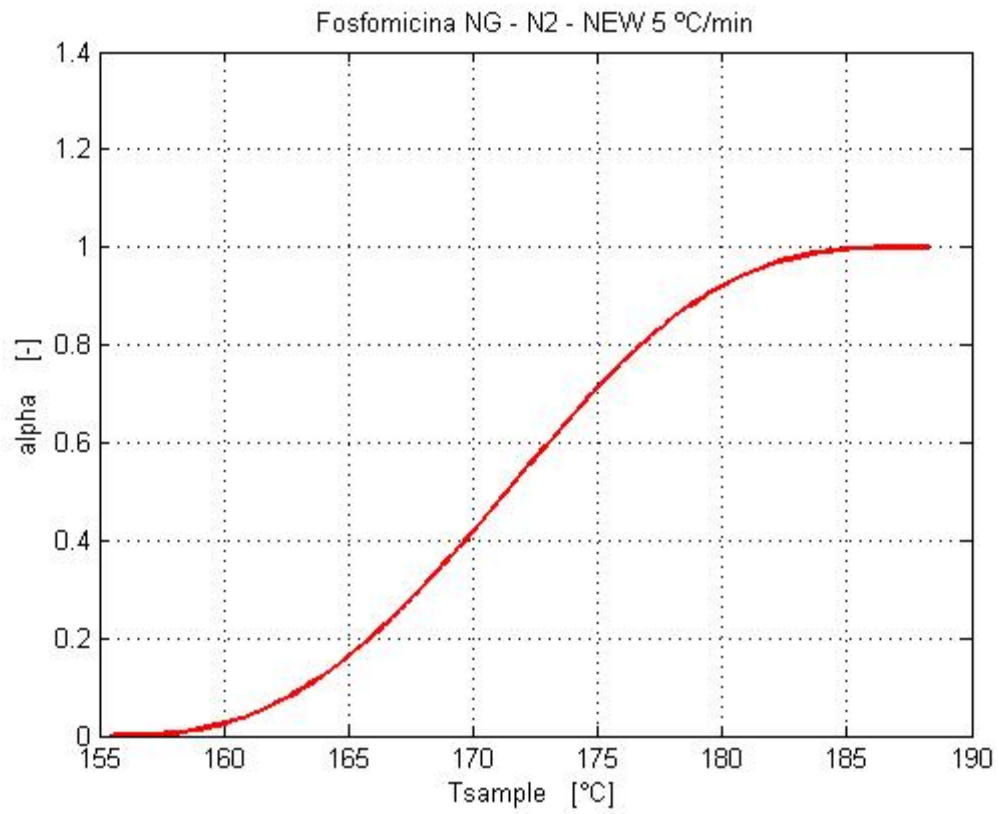




Reticolazione N2 new

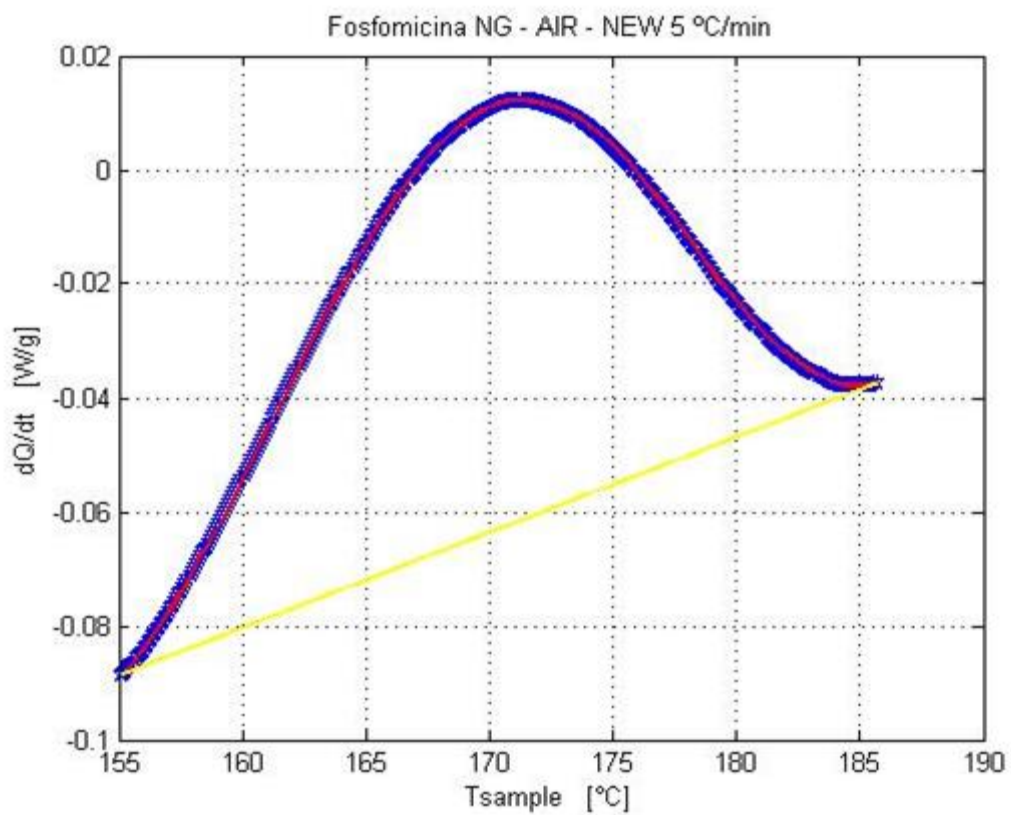
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
155.4	
Calore di reazione	[J/g]
8.79	
Ea	[J / kmol]
2.62E+08	
n	
1.1469	
A	
6.54E+28	
Tleft	[°C]
155.39	
Tright	[°C]
188.19	

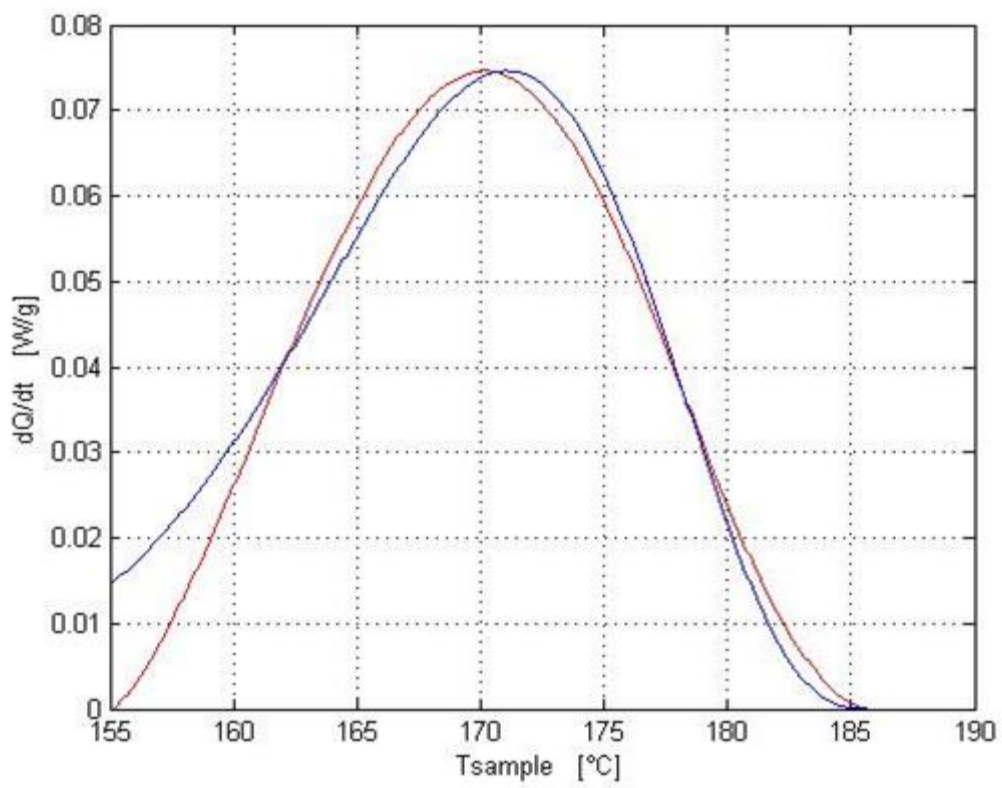
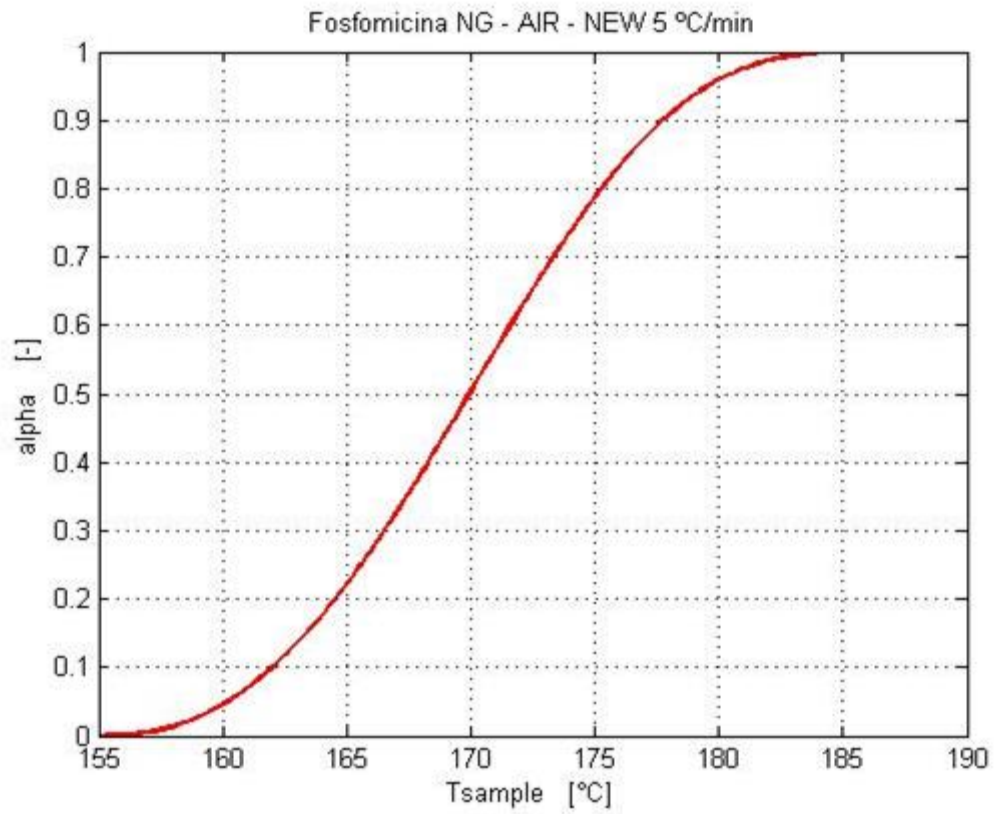




Reticolazione aria new

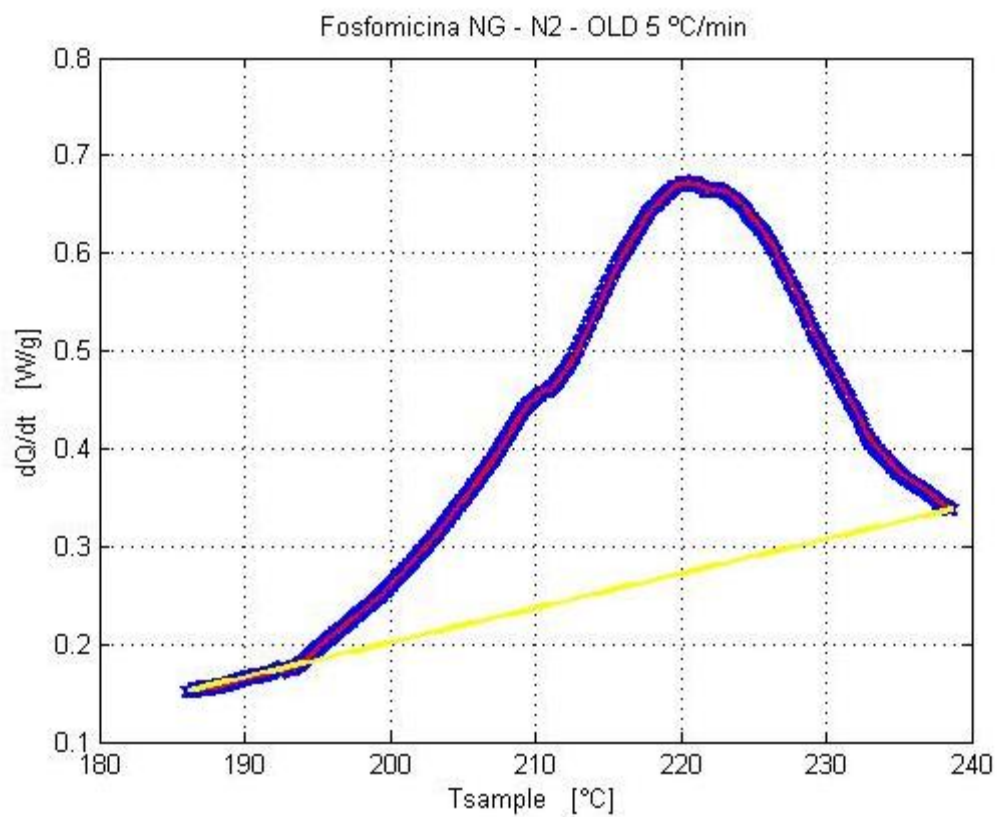
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
155.2	
Calore di reazione	[J/g]
14.69	
Ea	[J / kmol]
2.52E+08	
n	
1.0961	
Amod	
5.08E+27	
Tleft	[°C]
155.08	
Tright	[°C]
185.65	

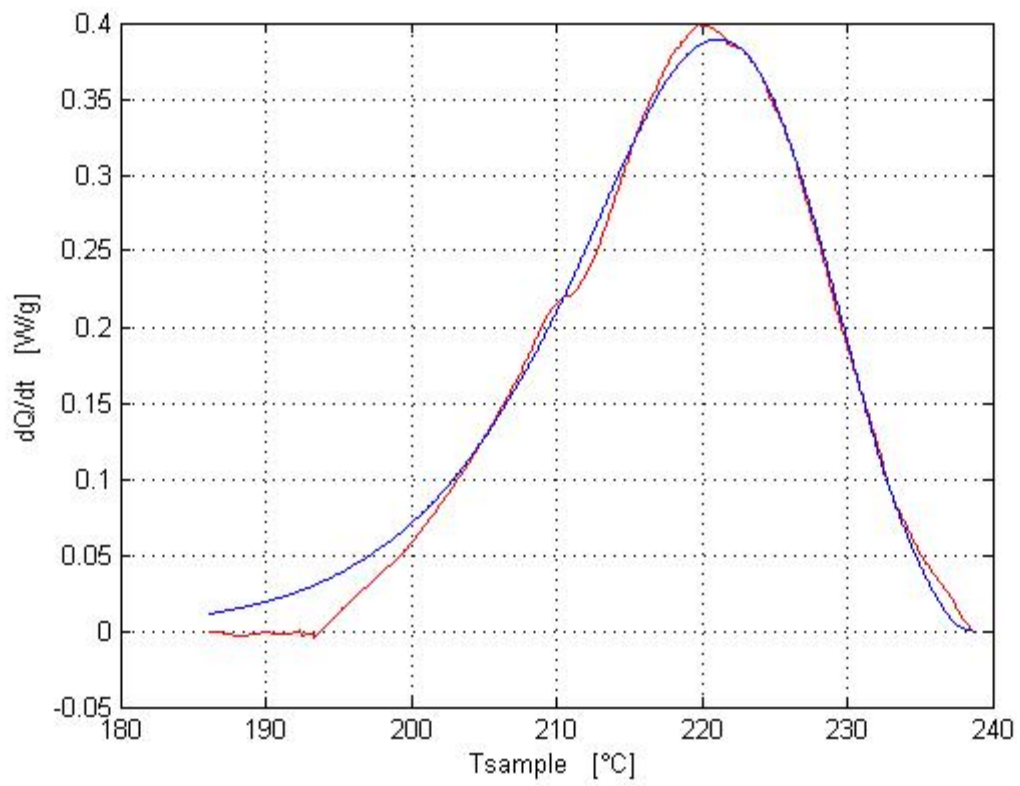
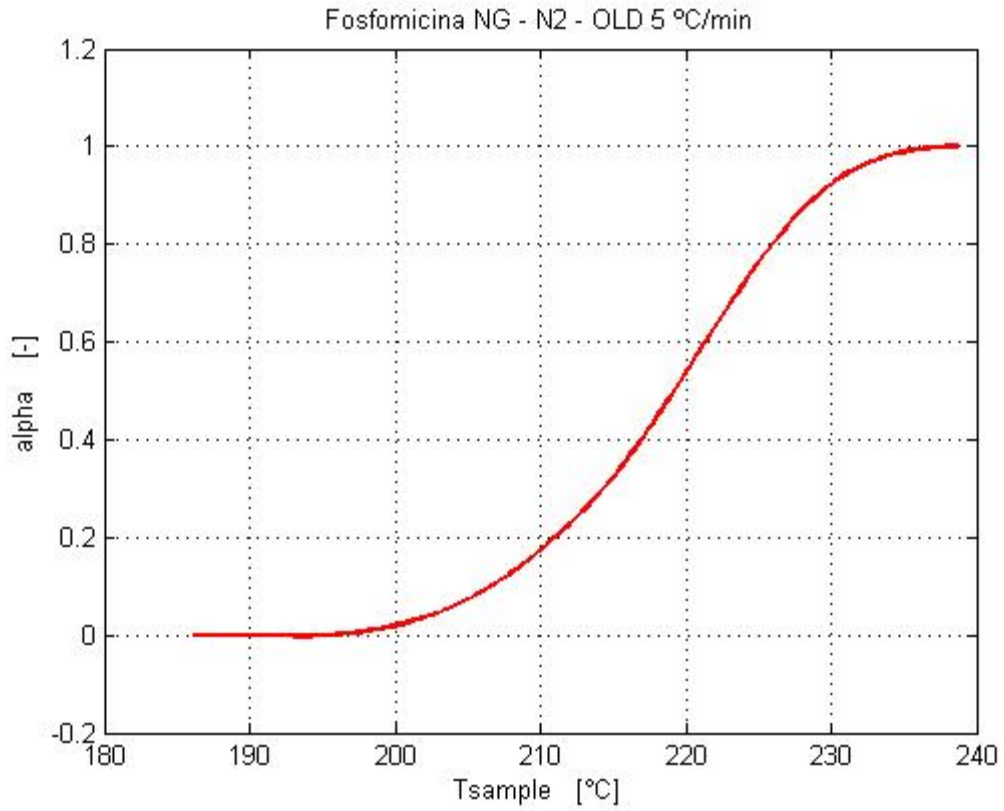




Decomposizione N2 old

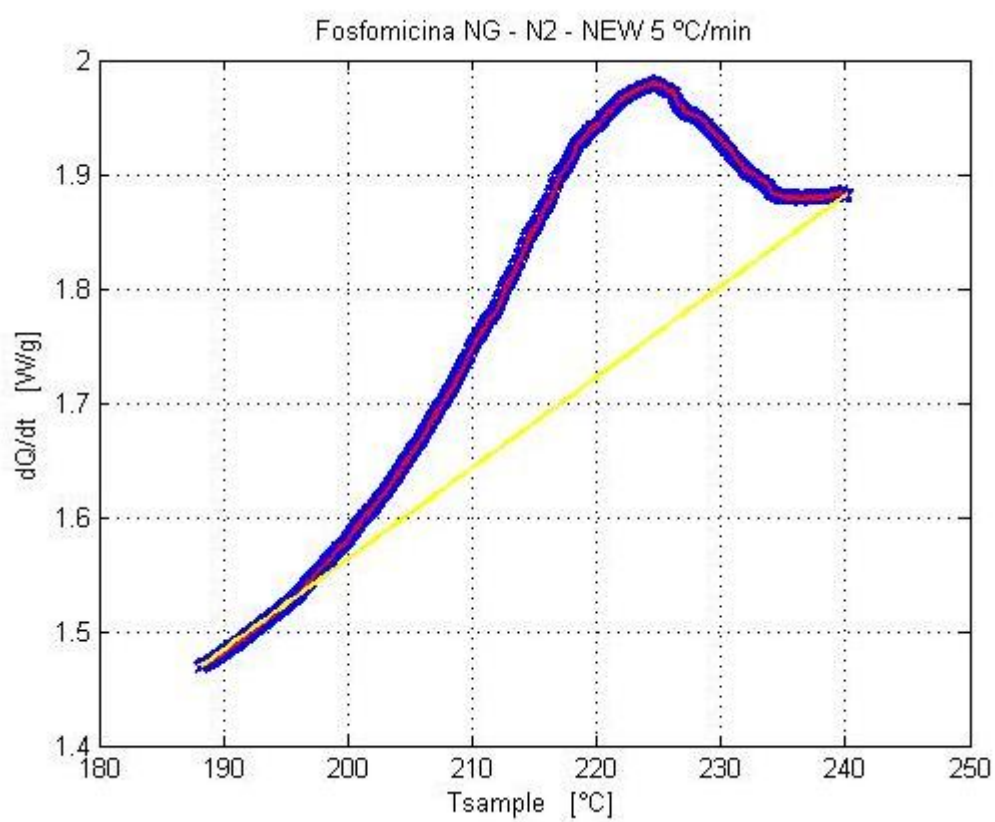
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
186.1	
Calore di reazione	[J/g]
101.5	
Ea	[J / kmol]
2.41E+08	
n	
1.0479	
Amod	
3.05E+23	
Tleft	[°C]
186.06	
Tright	[°C]
238.6	

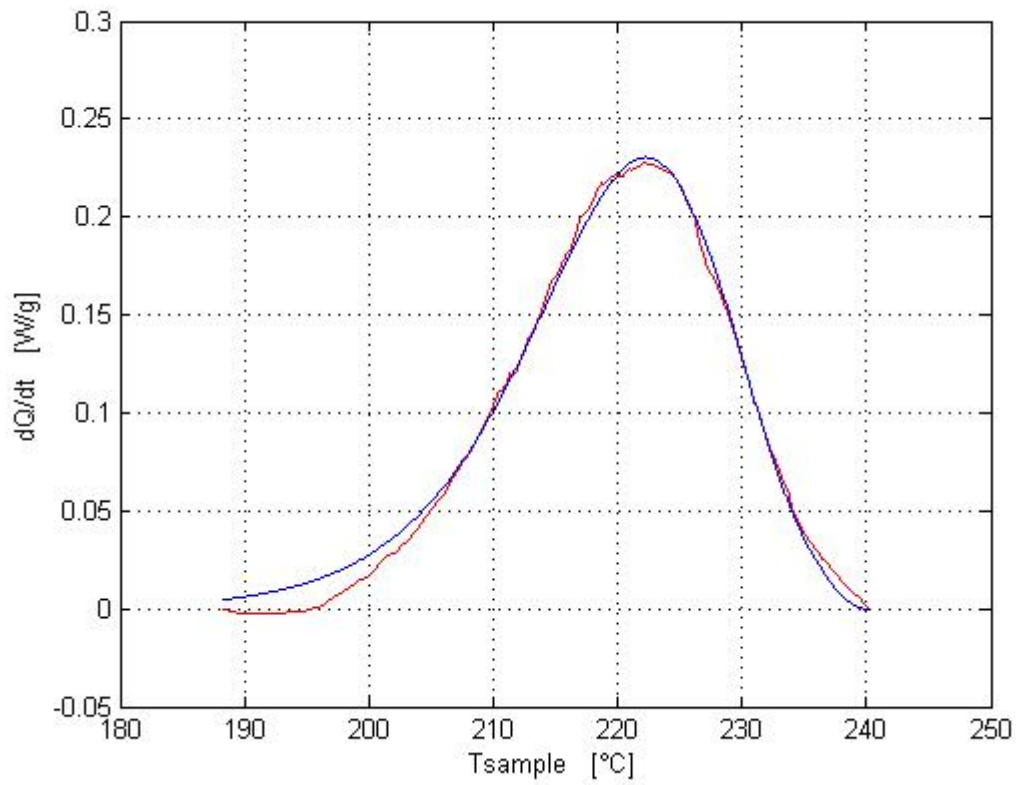
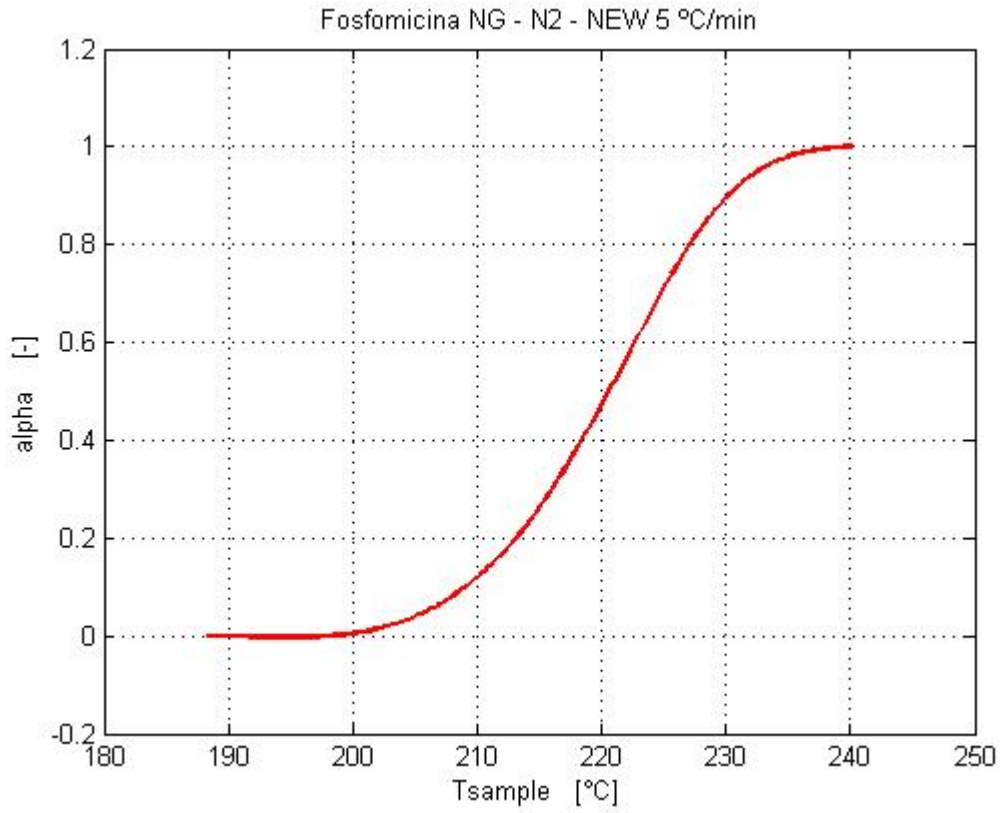




Decomposizione N2 new

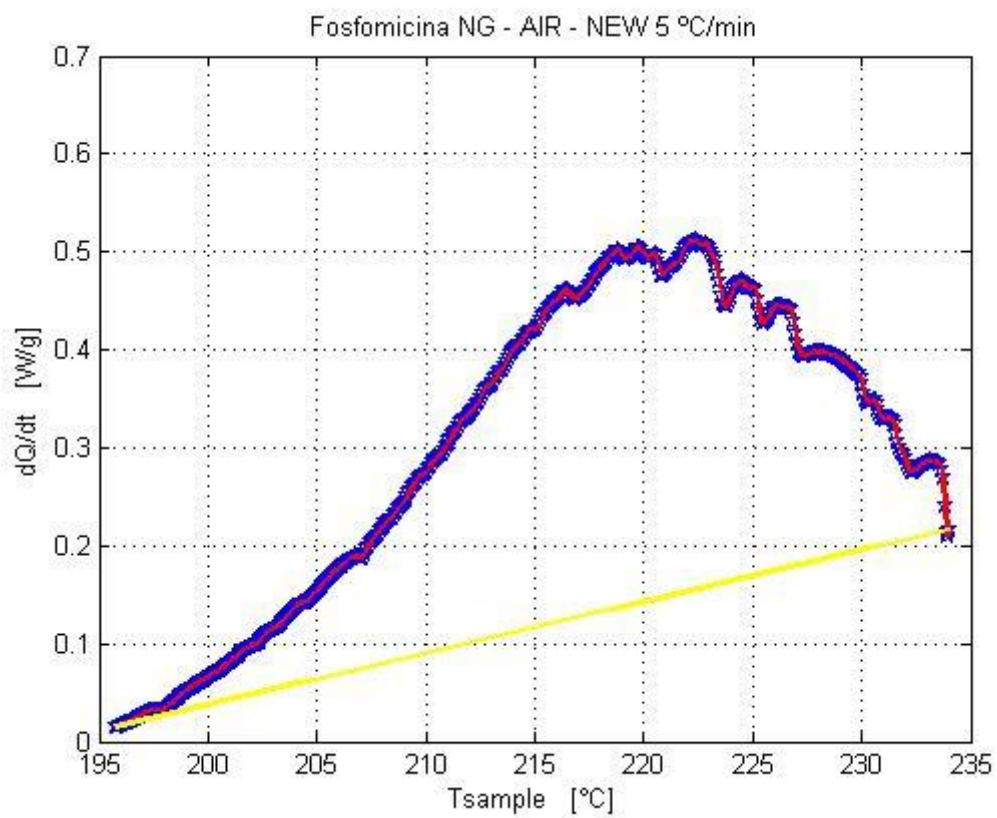
Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
188.3	
Calore di reazione	[J/g]
56.37	
Ea	[J / kmol]
2.74E+08	
n	
1.1616	
Amod	
9.38E+26	
Tleft	[°C]
188.19	
Tright	[°C]
240.16	

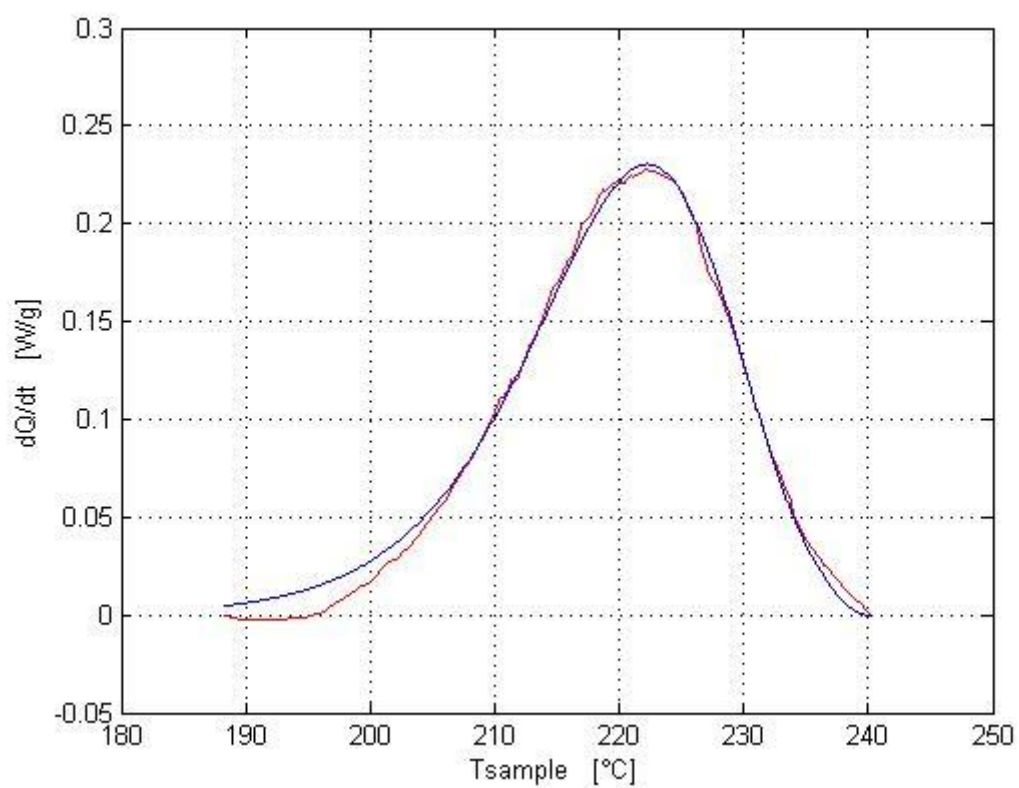
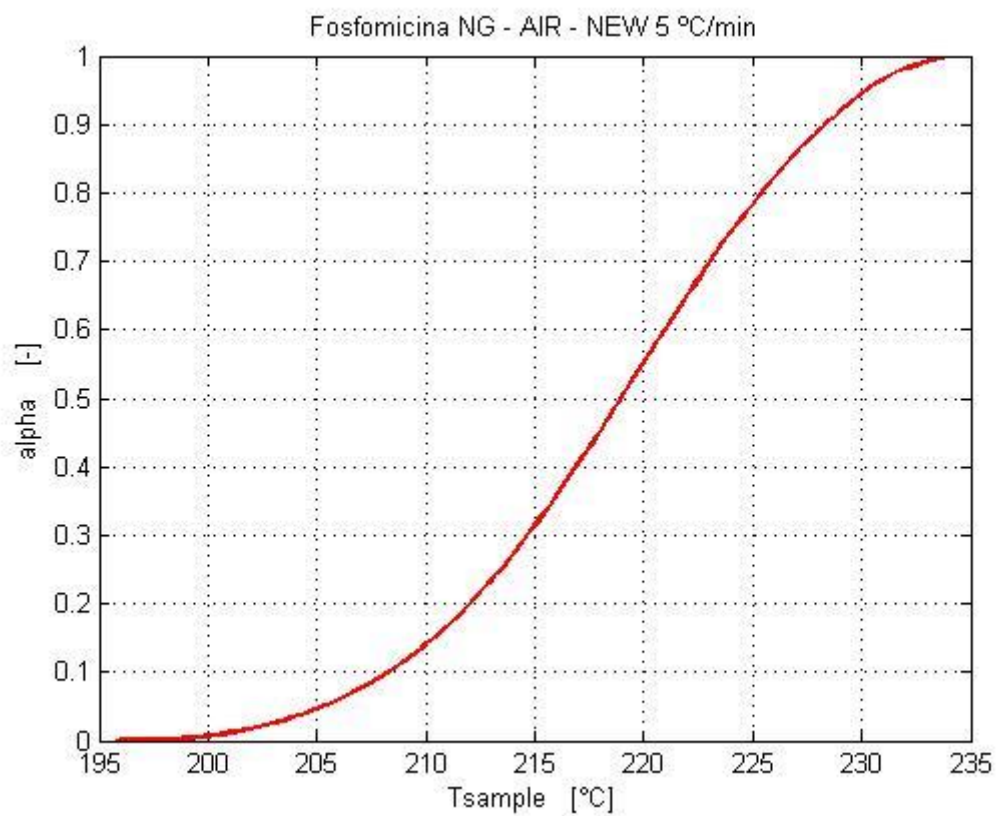




Ossidazione aria new

Velocità di riscaldamento	[°C/min]
5	
Temperatura iniziale	[°C]
195.8	
Calore di reazione	[J/g]
85.16	
Ea	[J / kmol]
2.57E+08	
n	
0.9886	
Amod	
1.63E+25	
Tleft	[°C]
195.75	
Tright	[°C]
234	





7.2 Fitting prove TGA

Le prove TGA contengono informazioni sulla perdita in massa del campione. Per questo motivo i risultati possono essere stimati solo per stimare cinetiche che comportano perdita di massa: la decomposizione e l'ossidazione di fosfomicina.

Al fine di individuare i parametri cinetici di Energia di attivazione (E_a) e fattore pre-esponenziale (A) sono stati implementati codici Matlab, attraverso i quali è stato possibile effettuare un lavoro di fitting della curva ricavata dai dati delle prove sperimentali. Per semplificare la risoluzione delle equazioni, sono stati considerati arbitrariamente ordini di reazione unitari.

Come valori di primo tentativo sono stati utilizzati i valori ricavati dalle prove DSC.

La logica applicata consiste nella risoluzione delle equazioni di bilancio caratteristiche già presentate. Con una random search di parametri E_a e A si cercano le curve che meglio ricostruiscono il grafico della TGA.

Tramite il comando *pdepe* sono stati risolti i bilanci termici e di materia.

All'interno del codice sono stati importati i dati dalle prove sperimentali. Le condizioni iniziali (i.c.) e le condizioni al contorno (b.c.) sono state successivamente costruite all'interno di function.

La forma delle equazioni differenziali è del tipo :

$$c\left(x, t, u, \frac{Du}{Dx}\right) * \frac{Du}{Dt} = x^{-m} * \frac{D}{Dx}\left(x^m * f\left(x, t, u, \frac{Du}{Dx}\right)\right) + s\left(x, t, u, \frac{Du}{Dx}\right)$$

Dove:

- ✓ $f\left(x, t, u, \frac{Du}{Dx}\right)$ è il termine di flusso
- ✓ $s\left(x, t, u, \frac{Du}{Dx}\right)$ è il termine sorgente
- ✓ $m = 2$ per simmetrie sferiche (come nel nostro caso)

Le condizioni al contorno sono state imposte definendo un'intervallo $[a,b]$ in cui

$$p(x, t, u) + q(x, t) * f\left(x, t, u, \frac{Du}{Dx}\right) = 0$$

$$\checkmark x = a \text{ (sx)}$$

$$\checkmark x = b \text{ (dx)}$$

Sono stati assunti i valori seguenti come proprietà del sistema, con le relazione per calcolare variabili associate.

Peso molecolare della fosfomicina

$$\checkmark \text{PM} = 138.06 \text{ [kg/kmol]}$$

Conducibilità termica della fosfomicina

$$\checkmark \lambda = 0.27 \text{ [W/(m K)]}$$

Densità della fosfomicina (scheletro)

$$\checkmark \rho = 500 \text{ [kg/m}^3\text{]}$$

Calore specifico della fosfomicina

$$\checkmark c_p = 1.3389 \times 10^{-3} \text{ [J/(kg K)]}$$

Entalpia di reazione / decomposizione

$$\checkmark \Delta H_{\text{rxn}} = -7.80 \times 10^8 \text{ [J/kmol]}$$

Dimensione della particella di fosfomicina (diametro medio)

$$\checkmark D = 1.20 \times 10^{-4} \text{ [m]}$$

$$\alpha = \lambda / (\rho * c_p) \text{ [-]}$$

Volume della particella

$$\checkmark V_p = \pi * D^3 / 6 \text{ [m}^3\text{]}$$

Volume del campione (massa di tutte le particelle / densità di scheletro)

$$\checkmark V_{\text{camp}} = m_{\text{camp}} / \rho \text{ [m}^3\text{]}$$

Numero di particelle di fosfomicina presenti nel crogiolo TGA

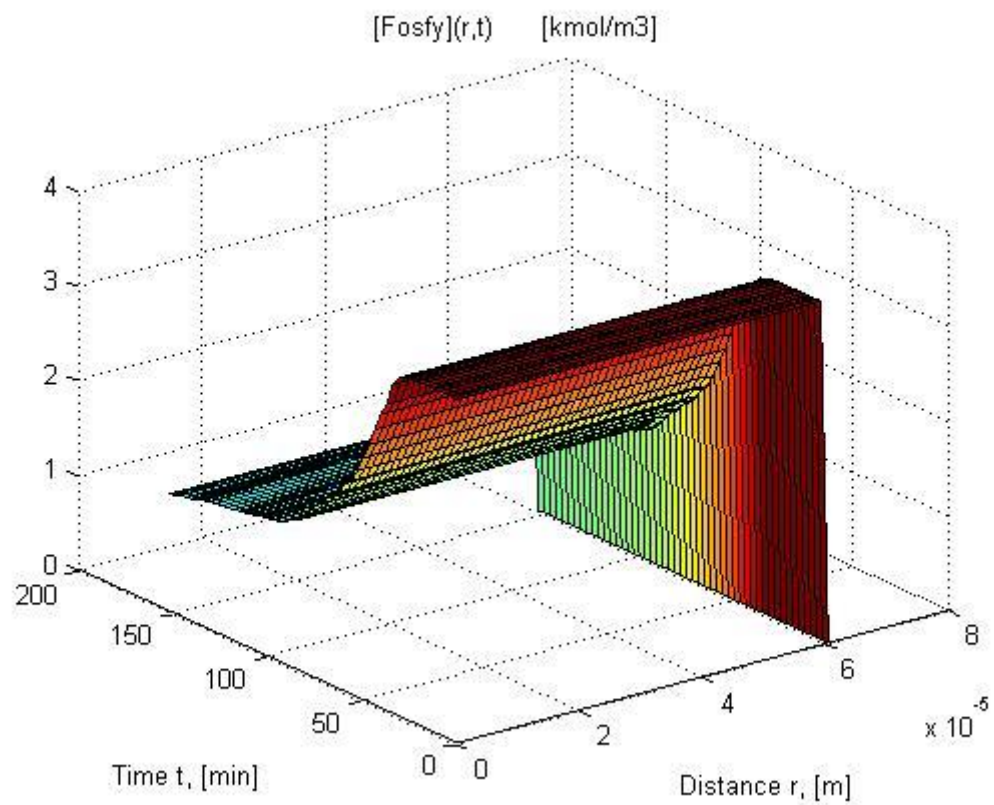
$$\checkmark n_{\text{part}} = V_{\text{camp}} / V_{\text{p}} [-]$$

Concentrazione iniziale di fosfomicina in una particella di fosfomicina,

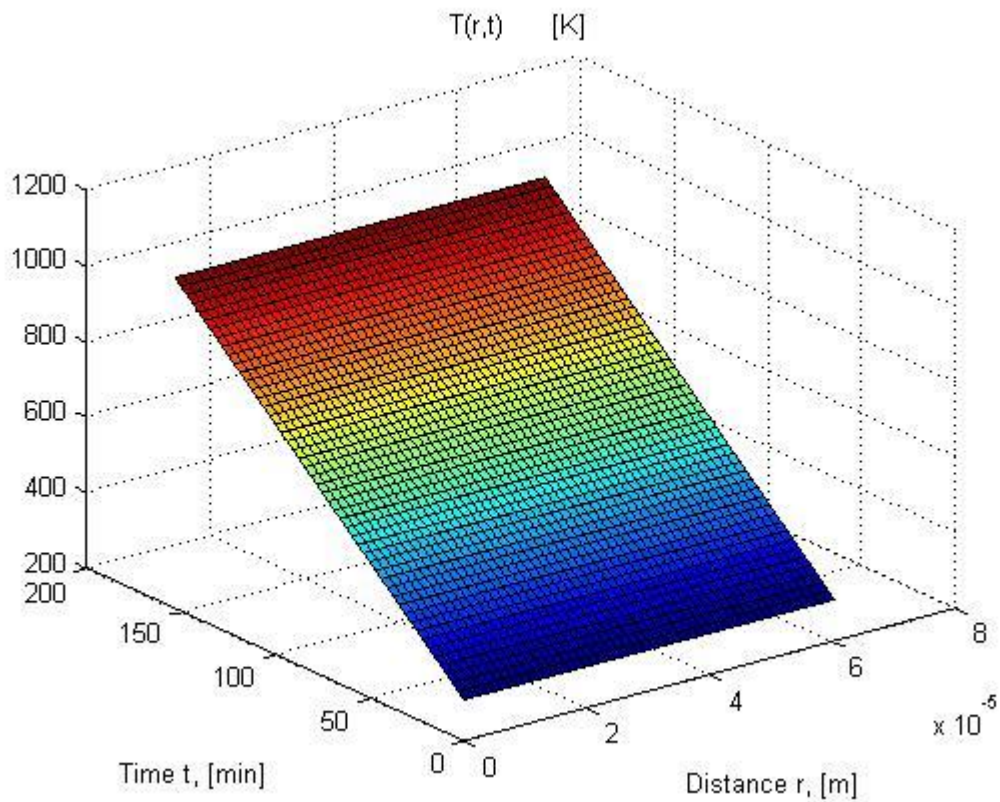
$$\checkmark c_{\text{fm0}} = ((m_{\text{camp}} / \text{PM}) / n_{\text{part}}) / V_{\text{p}} [\text{kmol/m}^3]$$

7.2.1 Decomposizione in N2

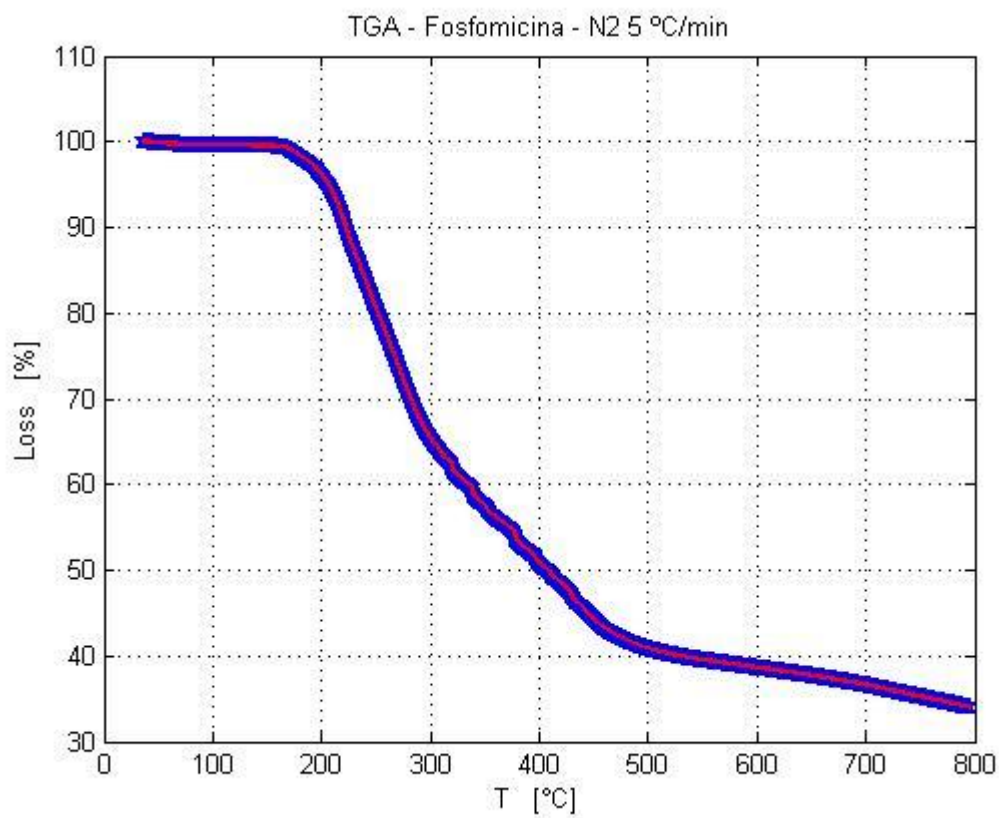
Si riportano i risultati forniti dalla soluzione delle equazioni.



Si nota come la concentrazione decresce nel tempo ma resti costante lungo il raggio

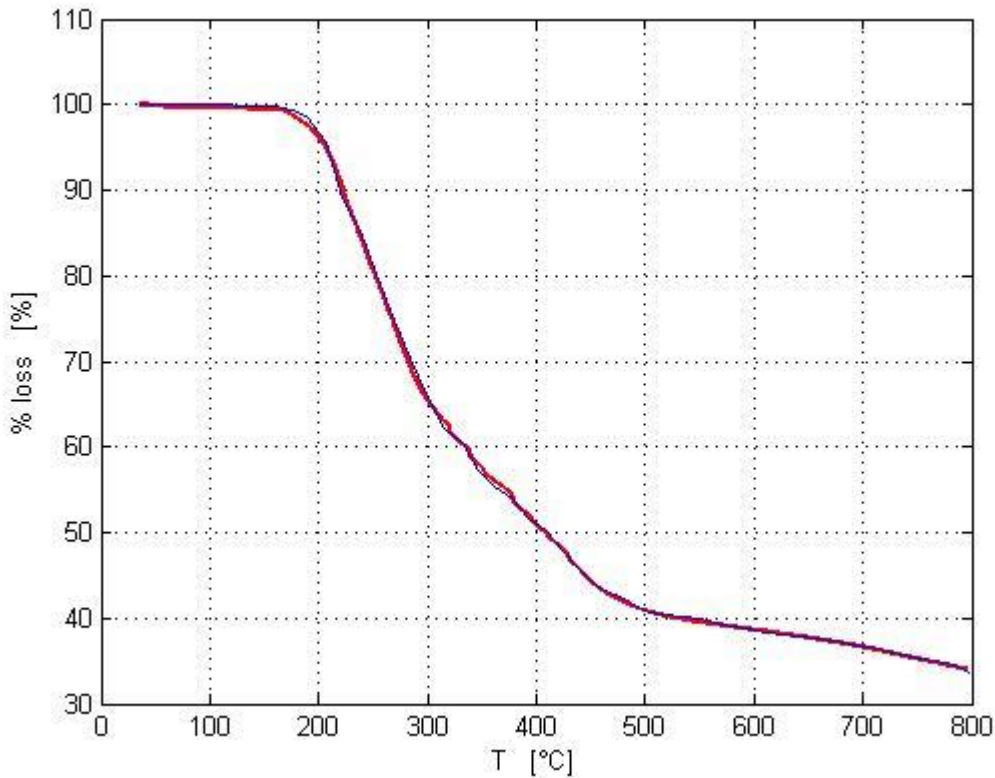


In questo grafico è rappresentata la rampa di temperatura a cui è stato sottoposto il campione



In questo grafico è stato riportata la perdita di peso rilevata dai dati forniti dalla prova TGA.

E' possibile notare un tratto iniziale di riscaldamento della particella in cui non si ha perdita di peso; nell'intorno dei 200 °C inizia il consumo della sostanza fino a circa i 500-600°C dove si evidenzia la massa di fosfomicina che non si decompone e resta residua sul campione.



Questo grafico rappresenta il fitting del modello implementato tramite codice Matlab con i dati sperimentali.

La curva e stata scomposta in 16 intervalli di T con ampiezza media uguale a 40°C.

Come ordine di reazione "n" è stato utilizzato 1.

I valori di Ea e A utilizzati per questi intervalli sono:

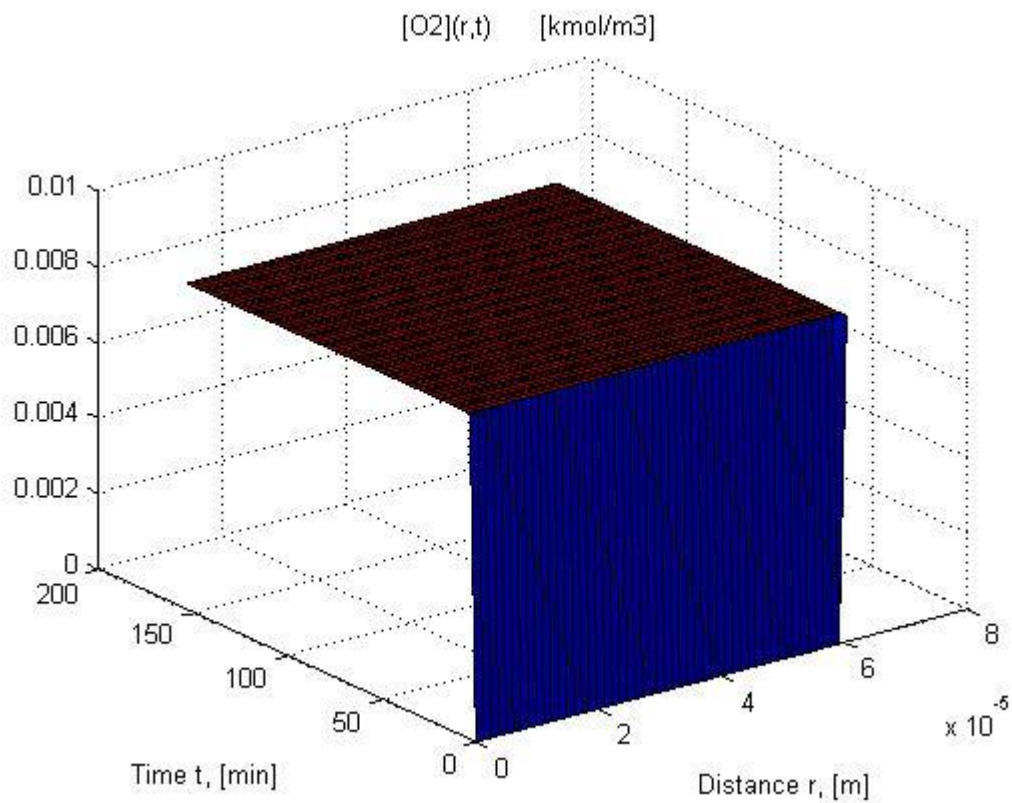
ΔT	<22 5	225<T<2 60	260<T<2 90	290<T<3 10	310<T<3 50	350<T<3 90	390<T<4 30	430<T<4 60
A _{mod}	2.5e 9	2.4e9	2.3e9	2.2e9	2.1e9	2.0e9	1.9e9	1.8e9
Ea	1.2e 5	1.28e5	1.355e5	1.41e5	1.51e5	1.62e5	1.7e5	1.78e5

Tabella 8a : Parametri cinetici di fitting

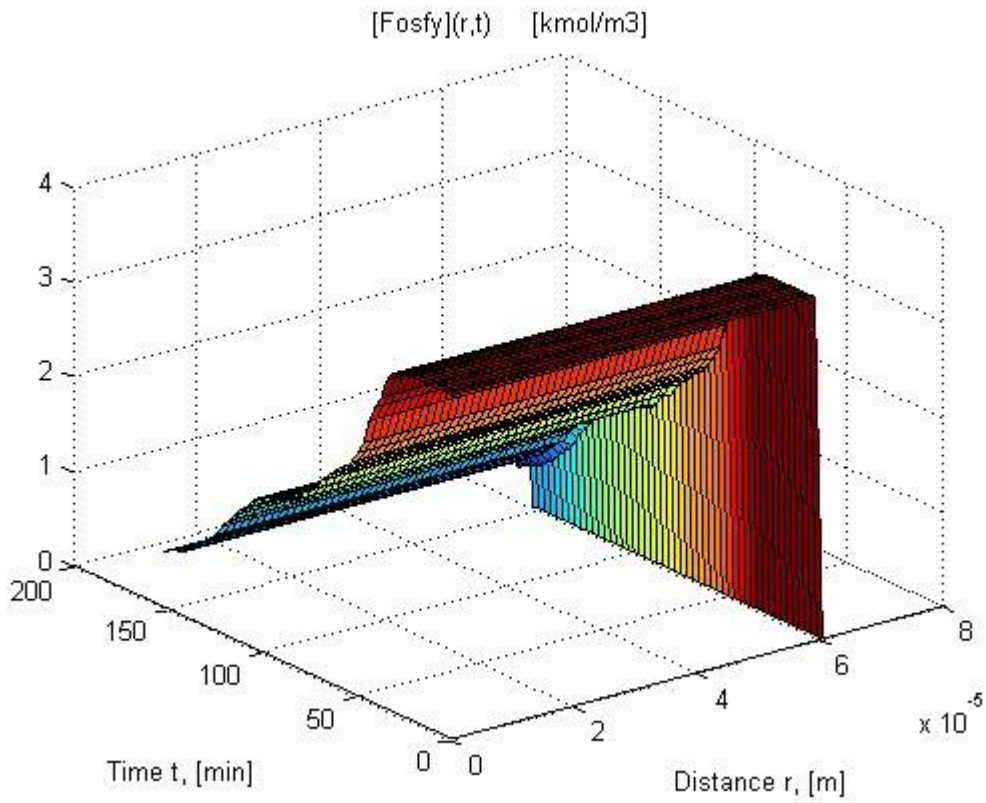
ΔT	460<T<500	500<T<540	540<T<580	580<T<620	620<T<660	660<T<700	700<T<740	740<T
A_mod	1.7e9	1.6e9	1.5e9	1.4e9	1.3e9	1.2e9	1.1e9	1.0e9
Ea	1.905e5	2.09e5	2.15e5	2.27e5	2.38e5	2.47e5	2.51e5	2.64e5

Tabella 8b : Parametri cinetici di fitting

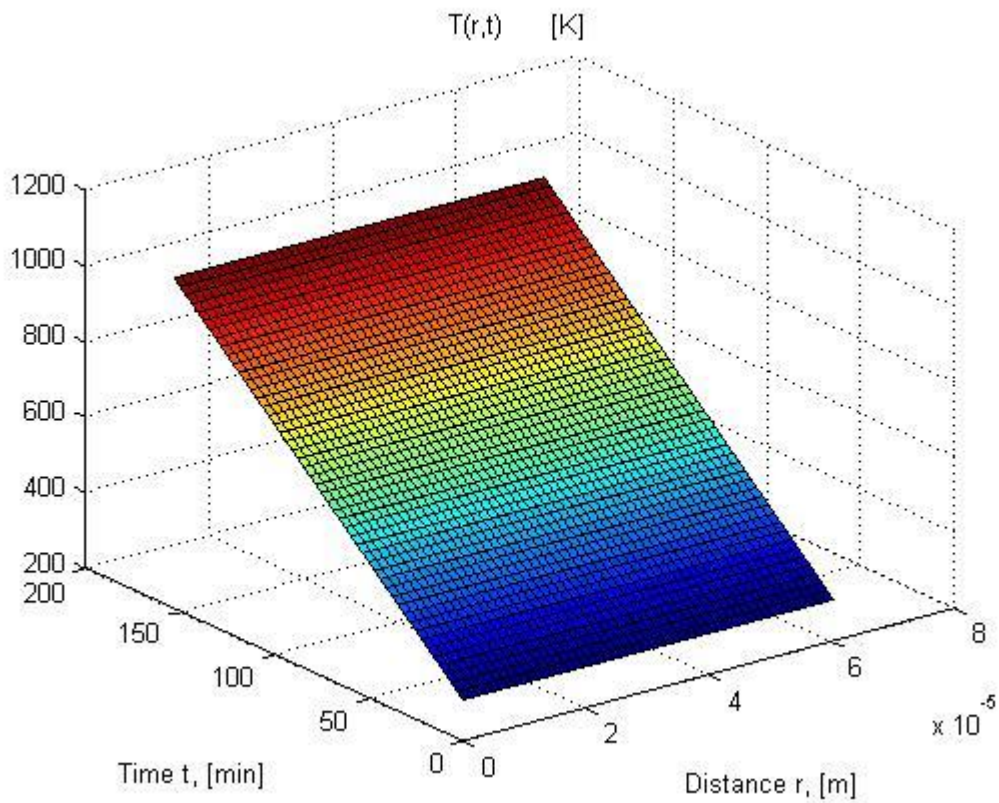
7.2.2 Ossidazione



In questo grafico viene rappresentata la concentrazione di O_2 : di noti che l'andamento nel tempo è costante in quanto si lavora sul letto fluido di aria.

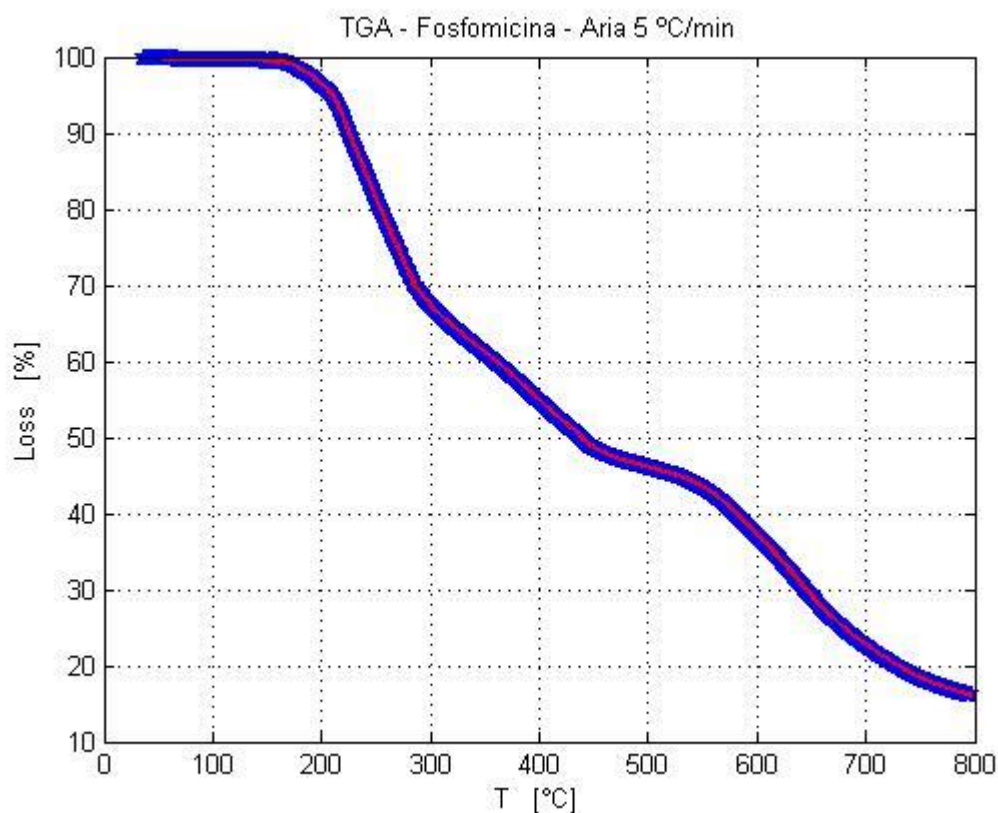


Il grafico che riporta la concentrazione di Fosfomicina nel tempo mostra il consumo del campione nell'arco temporale di 200 secondi



L'Andamento della Temperatura nel tempo è dettato dalla rampa imposta durante le prove TGA.

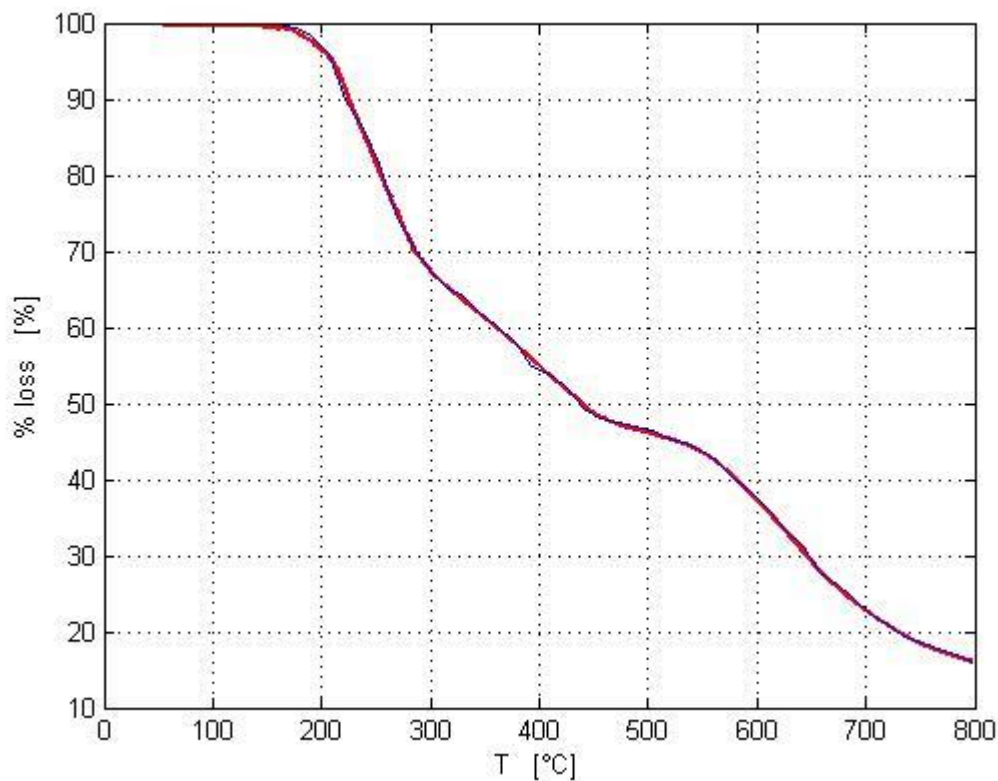
8.5 Osservazioni



In questo grafico, rappresentante la concentrazione di fosfomicina in rapporto all'aumento di temperatura, si possono osservare diverse fasi.

Inizialmente la fosfomicina subisce un riscaldamento fino a circa 200°C dovuto alla presenza di umidità nella particella che ne rallenta il consumo.

Successivamente si ha l'ossidazione fino a circa 400°C dove si nota un possibile effetto dovuto al cracking termico, fino agli 800 °C dove la particella non si ossida più e resta uno scheletro carbonizzato di fosfomicina.



Questo grafico rappresenta il fitting del modello implementato tramite codice Matlab con i dati sperimentali.

La curva è stata scomposta in 15 intervalli di T con ampiezza media uguale a 40°C.

Come ordini di reazione per la fosfomicina "n" e ossigeno "m" è stato utilizzato 1.

I valori di E_a e A utilizzati per questi intervalli sono:

ΔT	<225	225<T<265	265<T<290	290<T<310	310<T<350	350<T<390	390<T<440	440<T<460
A	2.7e11	2.5e11	2.41e11	2.3e11	2.25e11	2.1e11	2.0e11	1.9e11
E_a	1.2e5	1.28e5	1.36e5	1.43e5	1.53e5	1.6e5	1.72e5	1.81e5

Tabella 9a : Parametri cinetici di fitting

ΔT	460<T<520	520<T<580	580<T<620	620<T<660	660<T<700	700<T<740	740<T<800
A	1.8e11	1.75e11	1.6e11	1.5e11	1.4e11	1.3e11	1.2e11
E_a	1.97e5	2.05e5	2.12e5	2.18e5	2.28e5	2.38e5	2.53e5

Tabella 9b : Parametri cinetici di fitting

8. SIMULAZIONE DI ESPLOSIONE IN UNA BOMBA DA 20L

In letteratura si trovano esempi di simulazione di esposizione in una sfera da 20 Litri in cui viene utilizzata un'equazione, ricavata da Dehoey, per una miscela gassosa; dove viene descritto l'andamento della pressione nel tempo tramite il legame con la velocità di bruciamento laminare, per un modello a fiamma sottile.

Le ipotesi che vengono prese in considerazione sono;

- ✓ La nube di polveri come una nube di gas densi.
- ✓ Lo spessore di fiamma è un'area dove si ha la transizione immediata tra la miscela di incombusti e la miscela di combustibili
- ✓ Il tasso di miscela incombusta eguaglia il prodotto tra la densità della miscela incombusta l'area di fiamma e la velocità di bruciamento

si utilizza quindi la relazione:

$$\frac{dP}{dt} = \frac{3 * (P_{max} - P_0)}{R_{vessel}} \left[1 - \left(\frac{P_0}{P} \right)^{\frac{1}{\gamma}} \frac{P_{max} - P}{P_{max} - P_0} \right]^{\frac{2}{3}} \left(\frac{P}{P_0} \right)^{\frac{1}{\gamma}} S_{ul}$$

8.1 Velocità Laminare di Fiamma

Una serie di correlazioni possono essere ricavate per l'effetto della pressione e della temperatura sulla velocità e sullo spessore di fiamma laminare considerando il bilancio di energia proposta da Shvab-Zeldovich.

Questa forma di bilancio di energia è ottenuta mettendo a sistema il principio di conservazione dell'energia con quello delle specie per un sistema multicomponente

$$\frac{\partial(\rho Y_i)}{\partial t} + \nabla(\rho \mathbf{v} Y_i) = -\nabla j_{si} + \dot{w}_i$$

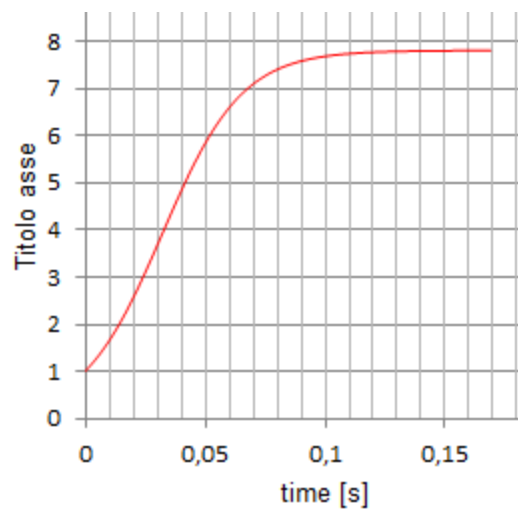
$$\frac{\partial(\rho h)}{\partial t} + \nabla(\rho \mathbf{v} h) = \frac{\partial p}{\partial t} + \mathbf{v} \nabla p + \boldsymbol{\tau} \nabla \mathbf{v} - \nabla j_h + \sum_{i=1}^N \rho Y_i \mathbf{f}_i \mathbf{v}_i$$

Dove a seguito di opportune ipotesi applicate alla chiusura dei termini diffusivi ed agli effetti termici si ricava l'equazione:

$$S_{uL} = \left[-\frac{2\lambda\Delta_c H \bar{w}_F}{\rho_u \hat{C}_p \hat{C}_p (T_f - T_u) \rho_u} \right]^{\frac{1}{2}}$$

8.2 Risultati

Dopo aver valutato la velocità laminare di fiamma si risolve l'equazione per trovare l'andamento della pressione nel tempo



11. APPENDICE

Vengono riportati i programmi MATLAB utilizzati per il Fitting.

Fitting DSC

```
%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
%
% INPUT:
% Dati *.txt, DATI, TITOLO, estremi di integrazione dell'effetto, alpha min e max
%
% OUTPUT:
% Fattore di frequenza A, energia di attivazione Ea ed esponente
% dell'effetto di "prima decomposizione"
% Grafici
%
% Data creazione: 22 marzo 2013
%
clc
clear all
close all
%
% Dichiarazione variabili globali
%
global A Ea n beta T0 R
%
% Dichiarazione delle costanti
%
R      =      8314;                % Costante dei gas perfetti, [J/(kmol K)]
%
load 'C:\.....\Fosfy_NG_N2_new.txt'    % Caricamento della matrice dei dati
%
DATI = Fosfy_NG_N2_new;                % Assegnazione dei
vettori del file di testo alla matrice DATI
%
% TITOLO
%
Titolo = 'Fosfomicina NG - N2 - NEW 5 °C/min';
%
% ASSEGNAZIONE ESTREMI DI INTEGRAZIONE dell'EFFETTO (Reticolazione)
%
T_left  = 18.39;                    % Temperatura di inizio effetto (da Dati DSC - v.
foglio excel)
T_right = 250.169;                  % Temperatura di fine effetto (da Dati DSC -
```

```

v. foglio excel)
%
% Ricerca indici
%
i_left  = find(DATI(:,2)>T_left,1);
i_right = find(DATI(:,2)>T_right,1);
%
% ASSEGNAZIONE VARIABILI
%
tABS    = DATI(i_left:i_right,1);           % Tempo [s]
T       = DATI(i_left:i_right,2);         % Temperatura del campione [°C]
Tr      = DATI(i_left:i_right,3);         % Temperatura di riferimento [°C]
dQdt    = DATI(i_left:i_right,4);         % Potenza termica [W/g]
%
% Ricerca Temperatura di fusione (o meglio, di picco dell'effetto)
%
Q_peak  = min(dQdt);
i_peak  = find(dQdt==Q_peak);
T_peak  = T(i_peak);
%
% CALCOLO VARIABILI AUSILIARIE
%
LUNG    = length(tABS);                   % Calcolo della lunghezza del vettore del
tempo
%
tREL    = tABS - DATI(i_left,1);
%
ls(:,1) = tREL;
ls(:,2) = ones(LUNG,1);
param   = regress(T,ls);                 % Regressione lineare del tempo in funzione
di T
beta    = param(1);                       % Heating rate [°C/s] riferito al campione
T0     = param(2);                       % Temperatura al tempo iniziale [°C]
%
fprintf ( '%s%8.0f\t%s\n\n','Velocità di riscaldamento = ',beta*60,'°C/min' )
%
fprintf ( '%s%8.1f\t%s\n\n','Temperatura iniziale = ',T0,'°C' )
%
% Fitting della curva DSC con spline di cubiche
%
s_dqdt  = spline(T,dQdt);
%
% Struttura e fitting della baseline (retta) per il calcolo dell'area effettiva
%
x=[T(1);T(LUNG)] ;
y=[dQdt(1);dQdt(LUNG)];
%

```

```

s_curva      = spline(x,y);
%
% Grafico dei dati DSC e degli spline corrispondenti
%
figure
%
plot(T,dQdt,'bp');
xlabel('Tsample [°C]');
ylabel('dQ/dt [W/g]');
title(Titolo);
grid on
hold on
%
fnplt(s_dqdt,'r-');
fnplt(s_curva,'y-');
grid on
hold on
%
% Calcolo del calore di reazione per unità di massa
%
T_1      = linspace(T(1),T(LUNG),100);
%
for i=1:length(T_1)
    if i>1
        j = i-1;
        %
        q_sup(1) = 0;
        q_sup(i) = q_sup(j) + (spline(T,dQdt,T_1(i)) + spline(T,dQdt,T_1(j))) / 2 * (T_1(i)-
T_1(j)) / beta;      % calore superiore non corretto [J/g]
        %
        q_inf(1) = 0;
        q_inf(i) = q_inf(j) + (spline(x,y,T_1(i)) + spline(x,y,T_1(j))) / 2 * (T_1(i)-T_1(j)) /
beta;      % baseline [J/g]
        %
        q(i)      = q_sup(i) - q_inf(i);
        %
    end
end
%
s_q      = spline(T_1,q);      % spline del calore
%
deltaH   = q(length(T_1));      % deltaH dell'effetto [J/g]
%
fprintf ( '%s% 8.2f\t%s\n\n','Calore di reazione = ',deltaH,'J/g' )
%
% Calcolo della conversione calorimetrica alpha [0;1]
%

```

```

for i=1:length(T_1)
    %
    alpha(i) = q(i) / deltaH;
    %
end
%
s_alpha = spline(T_1,alpha); % spline della conversione calorimetrica
%
% Grafico di alpha
%
figure
%
fnplt(s_alpha,'r-');
xlabel('Tsample [°C]');
ylabel('alpha [-]');
title(Titolo);
grid on
hold on
%
for i=1:length(T)
    %
    dQdt_corr(i)=spline(T,dQdt,T(i))-spline(x,y,T(i));
    %
end
%
%  $\ln ( d\alpha/dt ) = E_a / R * (-1/T) + n * \ln ( 1 - \alpha ) + \ln ( A )$ 
%
all = 0.05; % Limite inferiore di alpha
%
aul = 0.95; % Limite superiore di alpha
%
ill = find(alpha>all,1,'first'); % indice del primo alpha >= all
%
Tll = T_1(ill); % Temperatura inferiore [°C]
%
iul = find(alpha>=aul,1,'first'); % indice del primo alpha >= aul
%
Tul = T_1(iul); % Temperatura superiore [°C]
%
T_12 = linspace(Tll,Tul,20); % Definisco i punti da graficare
nel tratto di integrazione
%
for i=1:length(T_12)
    yap(i,1) = log (spline(T,dQdt_corr,T_12(i))/deltaH); % y = ln ( dalpha/dt )
    xap(i,1) = - 1 / (T_12(i)+273); % x1 = - 1 / T
    xap(i,2) = log ( 1 - spline(T_1,alpha,T_12(i))); % x2 = ln ( 1 - alpha )
    xap(i,3) = 1; % x3 = 1
end

```

```

end
%
par = regress(yap,xap); % Regressione dei dati
%
Ea = par(1) * R % Energia di attivazione [ J / kmol ]
n = par(2) % Ordine di reazione
A = exp(par(3)) % Fattore preesponenziale
%
% Grafico di Controllo
%
figure
%
%fnplt(s_q,'r-');
%hold on
%
for i=1:length(T)
%
yy(i) = deltaH * A * exp(-Ea/(R*(T(i)+273))) * (1 - spline(T_1,alpha,T(i))) ^ n;
%
end
%
plot(T,dQdt_corr,'r-');
hold on
%
plot(T,yy,'b-');
xlabel('Tsample [°C]');
ylabel('dQ/dt [W/g]');
grid on
%

```

Fitting TGA (es. Aria)

```

%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
% INPUT:
% Dati *.txt (DATI TGA), TITOLO
%
% OUTPUT:
% Cinetica (A, Ea, n)
% Grafici
%

```



```

% Data creazione: 29 marzo 2013
%
clc
clear all
close all
%
% Dichiarazione variabili globali
%
global A Ea R n m ro cp alpha DHrxn Diff
global c_fm0 cO2_0 Ts scan
%
load 'C:\...\TGA_Fosfy_Aria_new.txt'    % Caricamento della matrice dei dati
%
DATI = TGA_Fosfy_Aria_new;                % Assegnazione
dei vettori del file di testo alla matrice DATI
%
% TITOLO
%
Titolo = 'TGA - Fosfomicina - Aria 5 °C/min';
%
% DATI
%
% Costanti
%
R                =    8.314;                % Costante dei gas perfetti, J/(mol K)
%
% Condizioni iniziali
%
Ts                =    DATI(1,1)+273.15;    % Temperatura di start-up
della prova, °C
m_camp           =    1.679923e-4;        % Massa iniziale di campione
(fase solida), kg
%
% Parametri cinetici (Ricavati da dati DSC)
A                =
[2.7e11,2.5e11,2.41e11,2.3e11,2.25e11,2.1e11,2.0e11,1.9e11,1.8e11,1.75e11,1.75e11,1.5e1
1,1.4e11,1.3e11,1.2e11];                % Fattore pre-esponenziale, [m3/(kmol s)]
Ea                =
[1.2e5,1.28e5,1.36e5,1.43e5,1.53e5,1.6e5,1.72e5,1.81e5,1.97e5,2.05e5,2.14e5,2.3e5,2.4e5,
2.5e5,2.6e5];                % Energia di attivazione, J/mol
n                =    1.00;                % Ordine di reazione rispetto
all'ossigen3
m                =    1.00;                % Ordine di reazione rispetto alla
fosfomicina
%
% Velocità di scansione (prova dinamica)
%

```



```

%
% Diffusità termica
%
alpha    =    lambda / (ro * cp);                % [-]
%
% Volume della particella
%
V_p      =    pi() * D^3 / 6;                    % [m3]
%
% Volume del campione (massa di tutte le particelle / densità di scheletro)
% N.B. Il volume non è quello apparente!
%
V_camp   =    m_camp / ro;                       % [m3]
%
% Numero di particelle di fosfomicina presenti nel crogiolo TGA
%
n_part   =    V_camp / V_p;                      % [-]
%
% Concentrazione iniziale di fosfomicina in una particella di fosfomicina,
% [kmol/m3]
%
c_fm0    =    ((m_camp / PM) / n_part) / V_p;    % [kmol/m3]
%
% Concentrazione di ossigeno in aria, kmol/m3
%
cO2_0    =    101325 * 0.21 / (R * 1000 * 298);
%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%-----
%-----%
%
%                RISOLUZIONE DEL SISTEMA DI PDE
%-----%
%
%Definizione del tipo di simmetria del problema
%
simm     =    2;
%
%Definizione della mesh della variabile r
%
x        =    linspace(0,D/2,50);                % [m]
%
%Definizione dell'intervallo di integrazione temporale (t)

```

```

%
t      =   linspace(0,9400,50);           %[s]
%
%Risoluzione del sistema di PDE
%
sol = pdepe(simm,@pde_FosfyAir,@ic_FosfyAir,@bd_FosfyAir,x,t);
u1 = sol(:,:,1);           %Profilo della concentrazione di
ossigeno
u2 = sol(:,:,2);           %Profilo della concentrazione di
fosfomicina
u3 = sol(:,:,3);           %Profilo di temperatura
%
%%%%%%%%%%
%
%-----
%
%                SEZIONE GRAFICI
%-----
%
figure
%
surf(x,t/60,u1)
title('[O2](r,t)   [kmol/m3]')
xlabel('Distance r, [m]')
ylabel('Time t, [min]')
%
figure
%
surf(x,t/60,u2)
title('[Fosfy](r,t)   [kmol/m3]')
xlabel('Distance r, [m]')
ylabel('Time t, [min]')
%
figure
%
surf(x,t/60,u3)
title('T(r,t)   [K]')
xlabel('Distance r, [m]')
ylabel('Time t, [min]')
%
%-----
% Grafico di Controllo (Perdita di peso)
%-----
%
% Fitting della curva TGA con spline di cubiche
%
s_loss      =   spline(T,loss);

```

```

%
% Grafico dei dati TGA e della spline corrispondente
%
figure
%
plot(T,loss,'bp');
xlabel('T [°C]');
ylabel('Loss [%]');
title(Titolo);
grid on
hold on
%
fnplt(s_loss,'r-');
grid on
hold on
%
% Calcolo della concentrazione di fosfomicina nel core nel tempo (è
% rappresentativa della concentrazione della particella)
%
c_fm_core      =      u2(:,1);
%
% Calcolo della temperatura esterna della particella nel tempo
%
T_part         =      u3(:,1);
%
LUNG           =      length(T_part);
lossy          =      ones(LUNG,1);
%
for i=1:LUNG
    %
    lossy(i)    =      100 - (c_fm0 - c_fm_core(i)) * 100 / c_fm0;
    %
end
%
figure
%
fnplt(s_loss,'r-');
grid on
hold on
%
plot(T_part - 273.15,lossy,'b-');
xlabel('T [°C]');
ylabel('% loss [%]');
grid on
%

```

Function pdpe

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
%   Function di specifica del sistema matriciale che esprime
%       le equazioni del modello
%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
function [c,f,s] = pde_FosfyAir(x,t,u,DuDx)
%
global Diff A Ea R n m ro cp alpha DHrxn
%
c = [1; 1; 1];           %Definizione della funzione moltiplicativa del membro sinistro
(du/dt)
f = [Diff; 0; alpha] .* DuDx;   %Definizione della funzione moltiplicativa del membro
diffusivo (d2u/dx2)
T = u(3);
%
if T<=(225+273.15)
    %
    F = A(1) * exp(-Ea(1)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
    s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
    %
elseif (T>(225+273.15)) && (T<=(265+273.15))
    %
    F = A(2) * exp(-Ea(2)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
    s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
    %
elseif (T>(265+273.15)) && (T<=(290+273.15))
    %
    F = A(3) * exp(-Ea(3)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
    s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
    %
elseif (T>(290+273.15)) && (T<=(310+273.15))
    %
    F = A(4) * exp(-Ea(4)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
    s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
    %
elseif (T>(310+273.15)) && (T<=(350+273.15))
    %
    F = A(5) * exp(-Ea(5)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
    s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
    %
elseif (T>(350+273.15)) && (T<=(390+273.15))
```

```

%
F = A(6) * exp(-Ea(6)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
%
elseif (T>(390+273.15)) && (T<=(440+273.15))
%
F = A(7) * exp(-Ea(7)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
%
elseif (T>(440+273.15)) && (T<=(460+273.15))
%
F = A(8) * exp(-Ea(8)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
%
elseif (T>(460+273.15)) && (T<=(520+273.15))
%
F = A(9) * exp(-Ea(9)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
%
elseif (T>(520+273.15)) && (T<=(580+273.15))
%
F = A(10) * exp(-Ea(10)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
%
elseif (T>(580+273.15)) && (T<=(620+273.15))
%
F = A(11) * exp(-Ea(11)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
%
elseif (T>(620+273.15)) && (T<=(660+273.15))
%
F = A(12) * exp(-Ea(12)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
%
elseif (T>(660+273.15)) && (T<=(700+273.15))
%
F = A(13) * exp(-Ea(13)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
% %
elseif (T>(700+273.15)) && (T<=(740+273.15))
%
F = A(14) * exp(-Ea(14)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;
s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
%
elseif T>(740+273.15)
%
F = A(15) * exp(-Ea(15)/(R * u(3))) * u(1)^n * u(2)^m;

```

```

s = [-9*F; -F; -(DHrxn / (ro*cp))*F];
%
end
%
```

Boundary Condition

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
%      Function di definizione delle condizioni al contorno
%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
function [pl,ql,pr,qr] = bd_FosfyAir(xl,ul,xr,ur,t)
%
global Diff alpha Ts scan cO2_0
%
pl = [0; 0; 0];
ql = [1/Diff; 0; 1/alpha];
pr = [ur(1) - cO2_0; ur(2) - 0; ur(3) - (Ts + scan*t/60)];    %Per la prova in dinamico -
rampa di T
qr = [0; 0; 0];
```

Initial Condition

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
%      Function di definizione delle condizioni iniziali
%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%
function u0 = ic_FosfyAir(x);
%
global c_fm0 Ts
%
u0(1)      =      0;          %Concentrazione di ossigeno iniziale in tutta la particella,
[kmol/m3]
u0(2)      =      c_fm0;      %Concentrazione di Fosfomicina iniziale, [kmol/m3]
u0(3)      =      Ts;         %Temperatura iniziale della particella, [K]
```



```
%  
u0 = [u0(1); u0(2); u0(3)];      % Vettore delle condizioni iniziali  
%
```

12. BIBLIOGRAFIA

Tesi “Studio Della Sicurezza Di Un Processo Per La Granulazione Di Polveri Potenzialmente Esplosive”- Danila D’Orazio

“Chillworth”

<http://www.icf.it/granulatore2.htm>