

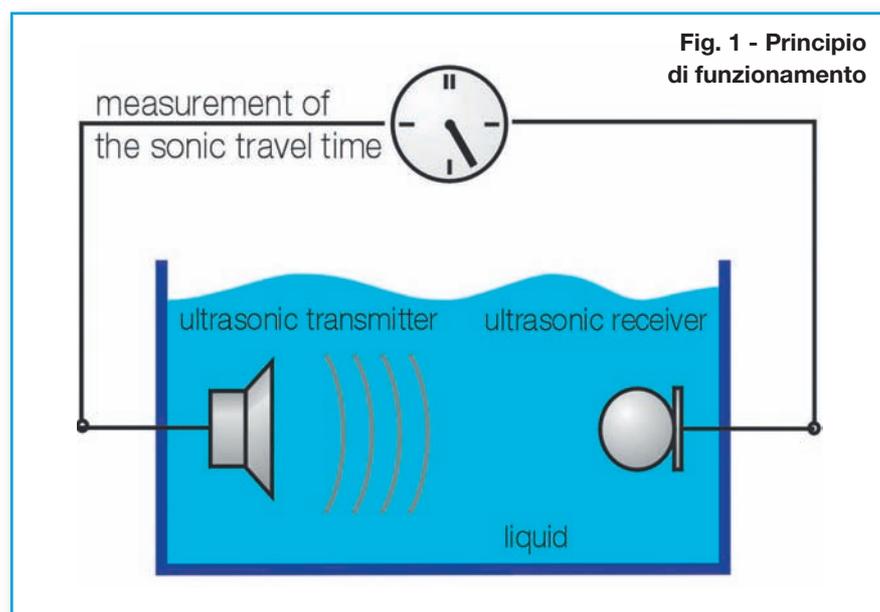
Ottimizzazione di operazioni unitarie con **analisi ultrasoniche**

La misura in situ mediante il principio ultrasonico sviluppato da Sensotech, un punto di svolta fondamentale delle analisi in linea, rappresenta uno strumento efficace per la gestione completa dei processi di cristallizzazione, polimerizzazione e neutralizzazione.

di **Andrea Giovane***

I processi di cristallizzazione, polimerizzazione e neutralizzazione sono tre grandi classici nell'industria farmaceutica e biotech e quindi non stupisce la necessità da parte dei produttori di avere a disposizione strumenti efficaci per il calcolo dei parametri necessari per una gestione completa di queste operazioni unitarie e, stante la contingente flessione della domanda, in particolare per l'ottimizzazione della loro rese, nonché per il mantenimento delle specifiche più stringenti dei prodotti. L'automazione di processo ha cercato di adattare la strumentazione in linea già presente sul mercato per questo scopo, con alterne fortune, fino alla misura in situ

* Marketing Manager, Tecnova HT



La sede futuristica di Sensotech GmbH a Magdeburgo



Fig 2 - Cristallizzazione: determinazione della zona metastabile

tramite principio ultrasonico sviluppato dalla società Sensotech GmbH (D) a partire dal 1989, che ha rappresentato un punto di svolta nelle analisi in linea.

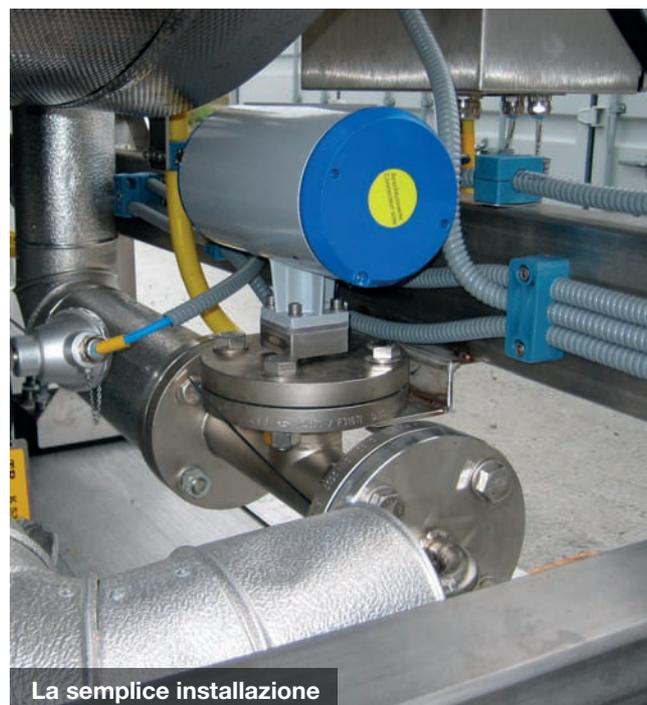
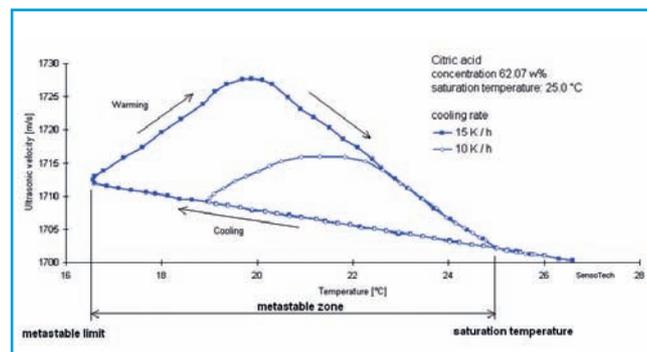
All'interno del processo viene inserita una sonda bifida la quale funziona alternativamente da emettitore e ricevitore di onde sonore con frequenza > 1 MHz che si propagano nel liquido secondo una caratteristica velocità sonora (700 ÷ 2500 m/s) propria di ogni composto chimico. Siccome la distanza geometrica tra i rebbi della sonda è stata scelta in base alle applicazioni e costruita meccanicamente con tolleranze minime, l'elettronica dell'analizzatore è in grado, misurando il tempo di passaggio, di calcolare accuratamente ($\pm 0,05$ m/s) la velocità sonora secondo la formula $V_s = \text{distanza} / \text{tempo}$ e di relazionarla secondo dati in memoria con la concentrazione in fase liquida. La temperatura di processo gioca un ruolo non trascurabile e pertanto il microprocessore effettua una compensazione istantanea grazie alle Pt1000 annegate nel sensore stesso, che permette una accuratezza globale del sistema, nella maggior parte delle applicazioni, dello $\pm 0,05\%$ in peso.

Cristallizzazione

Le applicazioni nel processo di cristallizzazione variano in funzione della determinazione della temperatura di saturazione e quindi della zona metastabile ai parametri cinetici come l'accrescimento dei cristalli: la possi-

bilità tecnica di misurare il grado di sovrasaturazione permette quindi di influenzare positivamente l'andamento della precipitazione. La velocità sonora e la temperatura sono misurate durante il raffreddamento e il riscaldamento della soluzione per stabilire le caratteristiche del processo: la velocità è funzione della temperatura e, come da grafico, la temperatura di saturazione, la temperatura di nucleazione e la zona metastabile sono determinati direttamente. Se la soluzione viene lentamente raffreddata la velocità sonora cambia con un coefficiente specifico di temperatura: a partire da un punto preciso la curva della velocità cambia la pendenza e, proiettato sull'asse delle ascisse, questo valore origina la temperatura di nucleazione. Riscaldando nuovamente la soluzione la nuova curva non coincide con quella del precedente raffreddamento e le due si incrociano nella temperatura di saturazione definendo quindi una zona metastabile dipendente dalla composizione chimica della soluzione e dal gradiente di raffreddamento.

La velocità sonora è anche utile per determinare il grado di sovrasaturazione: più è vicino alla curva di nucleazione, più presenta un valore elevato. La sovrasaturazione della soluzione varia durante la cristallizzazione a seguito dell'accrescimento dei cristalli a spese del soluto sovrassaturo. Si tratta di un processo di diffusione del soluto attraverso il film liquido ("strato limite") che copre ogni cristallo e la sua deposizione sulla superficie esterna



La semplice installazione

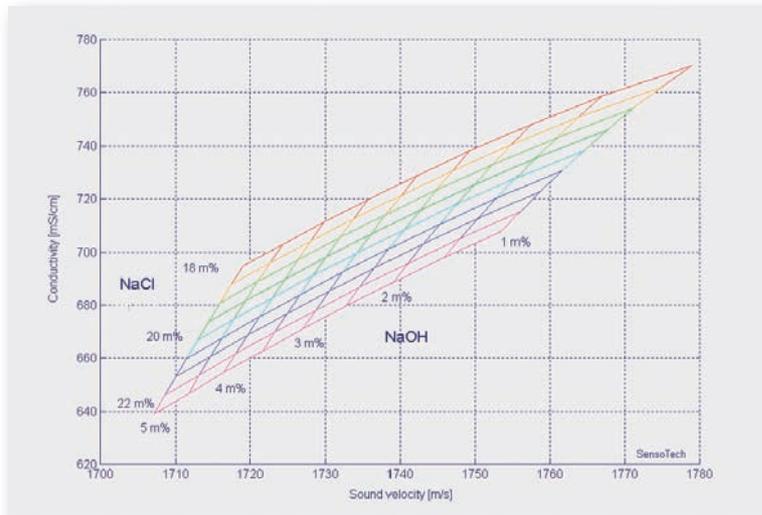
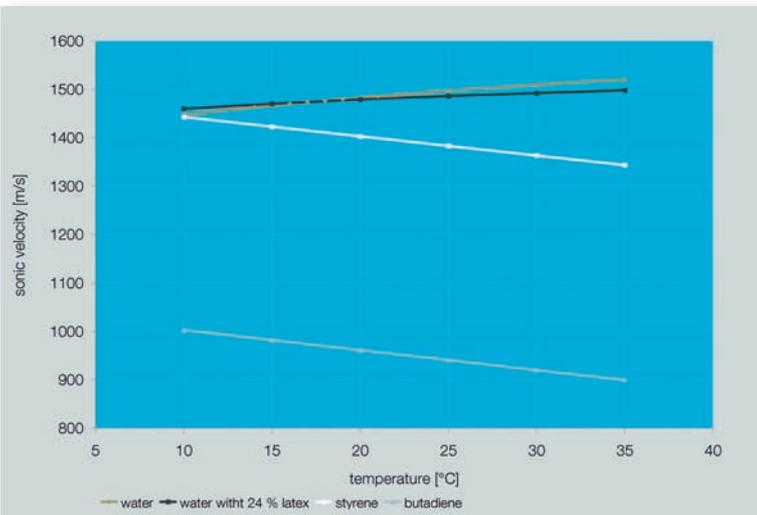


Fig. 3 (a sinistra) - Polimerizzazione in emulsione per la produzione di lattici stirene-butadiene

Fig. 4 (a destra) - Diagramma conduttività/velocità sonica per entrambi i componenti durante la neutralizzazione

del corpo cristallino ne fa aumentare il volume. La sovrasaturazione aumenta di nuovo quando la temperatura del liquido madre è aumentata o il solvente evapora. Se la cristallizzazione avviene troppo vicino al limite superiore della zona metastabile o, al contrario, è troppo vicina alla curva di saturazione, il processo non è ottimale in quanto o non si completa l'operazione unitaria non arrivando ai cristalli o, viceversa, i cristalli sono perfetti a spese del tempo di residenza, quindi con un costo produttivo aumentato. Grazie alla misura ultrasonica è possibile monitorare la riduzione della sovrasaturazione fino al centro della zona metastabile come punto di ottimo.

Polimerizzazione

Nel contesto di un sistema che presenta monomeri e polimeri, la differenza tra le velocità soniche è determinata dalla lunghezza della catena e dalle sue ramificazioni. Come da tabella n. 1 si evidenzia la differenza significativa fra i composti e anche fra l'inizio e la fine della reazione di polimerizzazione.

A seconda del meccanismo di reazione con diverse tipologie di polimerizzazioni
 -in massa,
 -in sospensione,
 -in soluzione,
 -in emulsione,
 e a seconda dei copolimeri e degli additivi

presenti, la variazione della velocità sonica ha un comportamento caratteristico da cui è possibile capire la conversione del monomero. Ad esempio viene riportato il grafico relativo polimerizzazione in emulsione per la produzione di lattici stirene-butadiene dove si può notare come la vs differisca quantitativamente fra il monomero ed il polimero, come sia legata alla concentrazione e come quest'ultima sia correlata al grado di polimerizzazione. Per questa applicazione l'accuratezza del sistema di analisi è dello 0,1% in peso, ideale per un vero monitoraggio del processo in corso.

Neutralizzazione

Questa operazione unitaria solitamente viene apprezzata con un semplice pH-metro, che presenta però dei notevoli limiti quando il processo ad esempio presenta temperature > 120°C o pressioni > 6 barg, quando lavora con curve di analisi fortemente non lineari, nonché quando si scoprono i costi occulti dovuti alle ricalibrizioni necessarie. Sensotech ha ridefinito questa analisi completamente grazie alla presenza di un conduttivimetro combinato ad una misura ultrasonica gestiti ed integrati nella stessa elettronica Liquisonic 40®: questo perché da un lato la conduttività dell'acqua è molto bassa e viene incrementata dall'aggiunta di acidi, basi o sali, (quest'ultimi prodotti du-

rante la stessa neutralizzazione), dall'altro la velocità sonica è anch'essa influenzata dalla presenza di sali. Entrambe non sono selettive se prese singolarmente ma combinate permettono di calcolare le concentrazioni in gioco, fondamentali per un reale controllo produttivo. In una recente applicazione una sostanza organica viene additivata con acido cloridrico, per cui la fase acquosa fortemente aggressiva viene neutralizzata per proteggere le apparecchiature e le tubazioni downstream. Questa operazione viene condotta con soda caustica a T>110°C e p≈ 10 bar rendendo la misura via pH improbabile. Il sistema Liquisonic 40® di Sensotech, di converso, ha permesso di risparmiare sulla soluzione alcalina: durante lo start-up del sistema sono stati presi dei campioni e calcolata la loro concentrazione in laboratorio, da cui è emerso come le variazioni in soda caustica e cloruro di sodio avevano diversi impatti sulla velocità sonica e sulla conducibilità. Come da diagramma, ogni punto corrisponde ad una singola concentrazione, mentre una curva caratteristica è calcolata con circa 40 analisi e caricata via RS232 nel controllore. A partire dalle coppie di valori fisici misurati viene ricalcolata la concentrazione reale con accuratezza dello ±0,1% in peso, eliminando il problema della corrosione senza un inutile sovradosaggio di soda caustica. ●●●

Tab. 1 - Differenza delle velocità soniche tra monomero e polimero			
Monomero	v [m/s]	Polimero	v[m/s]
Stirene	1354	Polistirene	2330
Cloruro di vinile	897	Polivinilcloruro	2260
Butadiene	961	Polibutadiene, soluzione 20% in peso	1373

Sensotech GmbH, Germania ha come partner esclusivo per gli studi di fattibilità, commercializzazione, e messa in servizio su tutto il territorio italiano la società Tecnova HT, www.tecnovaht.it, global player nelle analisi di processo in continuo.