ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

DIPARTIMENTO di

INGEGNERIA CIVILE, CHIMICA, AMBIENTALE E DEI MATERIALI

CORSO di LAUREA MAGISTRALE in INGEGNERIA CHIMICA E DI PROCESSO

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

in

Composite Materials And Technology M

STUDIO E PROGETTAZIONE DI UN IMPIANTO DI TRATTAMENTO DI FOGLI IN POLIURETANO DESTINATI ALLA FILTRAZIONE DEL SANGUE

CANDIDATO

Michele Bonfatti

RELATORE

Chiar.ma Prof.ssa Paola Fabbri

CORRELATORE

R&D Dir. Paolo Verri

Anno Accademico *2021/2022*

Sessione III

SOMMARIO

Abstract **7**

Capitolo 1: Studio di processo **9**

1.1 Il prodotto: fogli in poliuretano **10**

1.1.1 La storia, il mercato e l'innovazione del poliuretano **10**

1.1.2 Poliuretano: reazione di polimerizzazione, struttura molecolare e proprietà **11**

1.1.3 Le schiume poliuretaniche: definizione, microstrutture e proprietà **14**

1.1.4 Utilizzo dei poliuretani in ambito biomedicale **17**

1.1.4.1 Applicazione: trasporto e filtrazione del sangue 18

1.1.4.2 Normativa ISO 10993 19

1.2 Il processo: lavaggio, trattamento e asciugatura **20**

1.2.1 Fase di lavaggio **20**

1.2.1.1 Introduzione: obiettivo e metodo 20

1.2.1.2 La scelta del solvente 21

1.2.1.3 Acque per uso farmaceutico: tipologie e utilizzo 21

1.2.1.4 La selezione della qualità di acqua ad uso farmaceutico 27

1.2.1.5 Tecniche di lavaggio 31

1.2.2 Fase di trattamento **37**

1.2.2.1 Introduzione: Obiettivi e Metodo 37

1.2.2.2 Il fluido di trattamento: gli agenti antischiuma 38

1.2.2.3 Criteri generali per la selezione dell'agente antischiuma 42

1.2.2.4 Esempio applicativo: utilizzo di oli siliconici come agenti antischiuma 46

1.2.2.5 Tecnica di trattamento: metodo di addizione di un agente antischiumogeno ad un substrato solido 53

1.2.3 Fase di asciugatura **56**

1.2.3.1 Introduzione: obiettivo e metodo 56

1.2.3.2 Sistemi di asciugatura 56

1.3 Sintesi dei risultati **59**

Capitolo 2: Impianto pilota **61**

2.1 Process Flow Diagram (PFD) **62**

2.2 Flusso di lavoro **64**

2.3 Descrizione di dettaglio **66**

2.4 La ricerca dei parametri operativi **72**

2.4.1 Lavaggio **72**

2.4.2 Trattamento 74
2.4.3 Asciugatura 75
2.4.3.1 Procedura di calcolo del tempo minimo di asciugatura 76
2.5 Conclusioni generali 86

Capitolo 3: Analisi di rischio preliminare 87
3.1 Procedura 88
3.2 Risultato 90
3.2.1 Lavaggio 90
3.2.2 Trattamento 94
3.2.3 Asciugatura 98

Capitolo 4: User Requirements Specification 99

Capitolo 5: L'impianto industriale 127
5.1 Impianto per il lavaggio e trattamento di fogli poliuretanici 128
5.1.1 PFD 128
5.1.2 I fluidi di processo 131
5.1.3 Il sistema idraulico 132
5.1.4 Schema d'impianto 134
5.1.5 Sistema di lavaggio di fogli poliuretanici 136
5.1.5.1 Apparecchiature principali 136
5.1.5.2 Sistema di controllo 139
5.1.6 Sistema di trattamento di fogli poliuretanici 141
5.1.6.1 Apparecchiature principali 141
5.1.6.2 Sistema di controllo 143
5.2 Impianto di asciugatura 145
5.2.1 Forno di asciugatura 145
5.2.2 Robot cartesiano 147
5.3 Stima preliminare del costo capitale 149
5.3.1 Metodo di valutazione economica 149
5.3.1.1 Costi diretti 149
5.3.1.2 Costi indiretti 151
5.3.2 Riepilogo dei risultati 152
5.3.2.1 Impianto di lavaggio e trattamento 152
5.3.2.2 Impianto di asciugatura 154
5.3.2.3 Costo capitale complessivo 155

BIBLIOGRAFIA 157

Abstract

Lo studio e la progettazione di un impianto produttivo su scala industriale coinvolgono due figure principali: il cliente, o ente commissionante, che definisce gli obiettivi di processo, i requisiti di natura tecnica e i vincoli di progetto; l'ente progettista, privato o azienda, che, con la propria esperienza e competenze, traduce le direttive del cliente in una serie di scelte impiantistiche, realizzando un impianto industriale che soddisfi le richieste dell'ente commissionante.

L'elaborato è volto allo studio e alla progettazione di un impianto di lavorazione di un prodotto biomedicale, percorrendo alcune delle principali fasi inerenti all'industrializzazione di un processo produttivo. Il metodo di progettazione utilizzato verte sull'illustrare le attività di carattere analitico, decisionale e progettuale che vengono condotte dall'ente commissionante e dall'ente progettista.

Il prodotto biomedicale di interesse è una schiuma poliuretanica, in forma di fogli di dimensioni definite, utilizzata in applicazioni di trasporto e filtraggio del sangue. Il trattamento da eseguire ha lo scopo di rimuovere un residuo di lavorazione generatosi durante la reazione di polimerizzazione del poliuretano, ed evitare la formazione di schiuma durante il passaggio del flusso ematico attraverso il prodotto.

Il metodo di progettazione seguito si sviluppa in diverse fasi: lo svolgimento di uno studio di processo dedito al riconoscere le scelte progettuali da intraprendere; l'utilizzo di un impianto pilota per validare le tecniche di lavorazione selezionate e individuare i parametri di processo influenti sul risultato finale; la scrittura di un'analisi di rischio preliminare sull'impianto pilota, per individuare le azioni preventive da implementare per rendere l'impianto futuro intrinsecamente sicuro; la stesura del documento di User Requirements Specification; la descrizione di un'ipotesi di impianto industriale funzionante, con annessa una stima preliminare del costo capitale complessivo.

Capitolo 1: Studio di processo

Un processo produttivo è un procedimento tecnico con lo scopo di realizzare un determinato prodotto. Consiste in una serie sequenziale di operazioni che trasformano degli input di produzione al fine di ottenere un prodotto finale. La scelta di un processo produttivo piuttosto che un altro è legata a vincoli tecnologici, ossia alle conoscenze tecniche e scientifiche dell'impresa, ed economici, ossia alla convenienza economica rispetto al costo d'investimento. Il processo produttivo più adatto per la realizzazione di un certo prodotto viene scelto anche in correlazione al voler garantire la conformità dello stesso ad una serie di requisiti funzionali, normativi, e tecnici che l'impresa vuole rispettare.

L'azienda che si pone come obiettivo lo sviluppo, la progettazione, e la messa in opera di un nuovo processo produttivo per un prodotto già esistente o di nuova concezione, deve innanzitutto chiarire quali sono gli obiettivi di processo, ossia le finalità delle diverse lavorazioni che saranno eseguite sul prodotto in forma di semilavorato. Successivamente, vengono identificate le diverse fasi di processo che permettono di raggiungere gli obiettivi prefissati. Per fare questo, si procede con l'effettuare uno studio del processo, così da chiarire tutte le scelte progettuali che dovranno essere intraprese per ottenere un processo produttivo economicamente conveniente, produttivamente efficiente, sicuro e garantente i requisiti di progetto del prodotto finito.

Lo studio di processo può essere condotto seguendo diverse metodologie; infatti, non vi è una procedura universale, bensì la sua realizzazione è dettata da norme aziendali interne oppure dall'esperienza del team di progetto. In termini generali, gli aspetti principali trattati in un'analisi di processo sono i seguenti:

- Le proprietà chimico fisiche del semilavorato;
- La forma in cui si presenta il semilavorato prima della sua lavorazione;
- I requisiti funzionali del prodotto;
- Il contesto applicativo e i limiti di utilizzo del prodotto;
- Il rispetto di normative tecniche vigenti per l'idoneità del prodotto;
- Gli obiettivi di ciascuna fase di processo;
- Le proprietà chimico-fisiche dei fluidi di processo;
- I criteri di scelta raccomandati per i fluidi di processo;
- La ricerca delle tecniche di lavorazione idonee;
- i criteri di scelta utilizzati per definire le tecniche di lavorazione più efficienti;
- I limiti di processo;
- La convenienza economica;
- Il risparmio energetico.

In questo capitolo, tutti gli aspetti sopra elencati saranno illustrati e approfonditi; per semplicità di lettura, sono stati raggruppati in due macrocategorie: quelli inerenti al prodotto e quelli inerenti al processo.

1.1 Il prodotto: fogli in poliuretano

Lo sviluppo di un processo produttivo dedito alla trasformazione di un semilavorato in un prodotto adatto a processi di emo-filtrazione in ambito biomedicale richiede innanzitutto una conoscenza sufficientemente approfondita delle caratteristiche principali del prodotto stesso. Il semilavorato individuato è una schiuma poliuretanica, preparata in fogli di spessore e dimensioni definite, da utilizzare come membrana filtrante per il sangue in diversi contesti applicativi, come per esempio in sala operatoria durante una trasfusione.

1.1.1 La storia, il mercato e l'innovazione del poliuretano

Dal 1913, la Germania è stata per più di vent'anni al primo posto nella produzione di fibre polimeriche sintetiche, grazie all'introduzione delle prime fibre in polivinilcloruro (PVC). Questo primato rimase fino al 1935, quando Carothers degli Stati Uniti d'America scoprì come produrre fibre in poliammidi; da quel momento, l'azienda americana DuPont introdusse e commercializzò fibre plastiche in Nylons®, proteggendo la scoperta con numerosi brevetti impossibili da scavalcare. In risposta alle sfide competitive di natura commerciale sorte dalla versatilità e praticità di utilizzo delle fibre in Nylons® sviluppate da Dupont, nel 1937 Otto Bayer e alcuni suoi collaboratori di I.G. Farbenindustri (Germania) furono i primi a studiare e descrivere i poliuretani, proponendone una versione commerciale denominata Perlon U®. Lo sviluppo con successo di poliammidi ad alto peso molecolare da parte di DuPont spinse Bayer ad investigare materiali simili che fossero esclusi dai brevetti americani, sperimentando inizialmente con reazioni tra isocianati alifatici e diammine, formando poliurea. Successive ricerche hanno dimostrato che la reazione tra un isocianato alifatico con un glicole generava nuovi materiali, con proprietà interessanti, quali i poliuretani.
La produzione su larga scala del poliuretano, incentivsta dalla Seconda Guerra Mondiale, iniziò nel 1940, incoraggiando la ricerca sulla produzione di nuove tipologie del polimero: nel 1952, furono osservate proprietà elastomeriche di interesse nei poliuretani, grazie alla disponibilità commerciale del poli-isocianato; nel 1954, Bayer presentò nuovi sistemi in poliestere e poli-isocianati; nel 1958, Schollenberger introdusse un nuovo elastomero termoplastico reticolato in poliuretano, e Dupont una fibra Spandex denominata Lycra® basata su PTMG, MDI e etilene di diammina. Negli anni successivi, negli Stati Uniti d'America e in Europa furono numerosissime le fibre poliuretaniche commerciali immessi sul mercato: Goodrich con Estane®, Mobay con Texin®, Upjohn con Pellethane®, Bayer con Desmopan®, e Elastogran con Elastollan®[1].

I poliuretani sono stati utilizzati negli ultimi trent'anni in un'ampia varietà di applicazioni, grazie al loro confort di utilizzo, il costo ridotto di produzione, e la loro ecosostenibilità; sono materiali unici, che offrono proprietà meccaniche sia di elasticità che rigidità. Al giorno d'oggi, i poliuretani commerciali presenti sul mercato sono prodotti utilizzando diversi reagenti, processi di sintesi o tecniche di lavorazione, ottenendo un materiale le cui proprietà tecniche variano a seconda dell'uso e contesto applicativo. Tra le diverse applicazioni del poliuretano, si citano le seguenti:

- Schiume poliuretaniche flessibili: sono utilizzate nel settore automobilistico, d'arredamento, dei materassi, per la produzione di elementi filtranti l'aria o nel settore biomedicale come membrane per l'emodialisi;

[1] Melo, J.A., and J.J. Cavaco. *Polyurethane: Properties, Structure and Applications.* 2012.

- Schiume poliuretaniche rigide: sono utilizzate come materiali isolanti nell'edilizia, come copertura spray per le pareti e i tetti, oppure come pannelli isolanti acustici;
- Poliuretano termoplastico: viene utilizzato per la produzione di dispositivi medici, come cateteri, biofilm e bioadesivi.

L'enorme versatilità del poliuretano come materiale polimerico è dimostrata anche dalla sua richiesta sul mercato mondiale, corrispondente nel 2010 a quasi 17 miliardi di libbre, o circa il 5% del consumo totale mondiale delle plastiche; nonostante venga definito come materiale "di nicchia", il poliuretano è rappresentato quindi da un mercato ampio e proficuo. In generale, la maggior parte dei poliuretani viene impiegata nella produzione di schiume flessibili (1790 milioni di libbre, con un consumo totale per il mercato US di 3,6 miliardi di libre nel 1993), seguite da schiume rigide ed elastomeri[2]. Un interessante sviluppo recente nel mercato mondiale dei poliuretani è dato dalla tendenza nella ricerca di soluzioni più ecosostenibili e bio-based, la quale ha portato alla realizzazione di nuove architetture macromolecolari a base biologica con proprietà tecnologiche competitive; tuttavia, il poliuretano sintetizzato con metodi ecosostenibili rappresenta soltanto una nicchia di mercato, pari circa allo 0.1% dei 20 milioni di tonnellate prodotte all'anno[3].

1.1.2 Poliuretano: reazione di polimerizzazione, struttura molecolare e proprietà

I poliuretani sono una classe di polimeri termoplastici e termoindurenti contenenti una serie di legami uretanici lungo la catena polimerica; la composizione della restante parte può essere notevolmente variabile, riconoscendo la presenza di diversi gruppi funzionali o monomeri, come per esempio: idrocarburi alifatici ed aromatici, esteri, eteri, amidi, urea e gruppi isocianurati.

Reazione di polimerizzazione

I poliuretani sono ottenuti tramite la reazione di polimerizzazione tra di- o poli-isocianati e polioli, in presenza di composti chimici additivi e catalizzatori. (fig. 1.1) Solitamente, il poliolo è un polimero a basso peso molecolare con gruppi idrossili terminali, mentre il di-isocianato è spesso un isomero del di-isocianato di toluene (TDI) oppure un di-fenil metilene di-isocianato (MDI). In generale, i di-isocianati aromatici sono più reattivi di quelli alifatici, perciò i di-isocianati alifatici vengono usati solo se la loro reattività combacia con la reazione specifica del polimero e le proprietà desiderate nel prodotto finale[4].

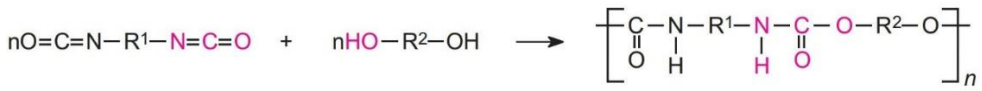


Figura 1.1: Reazione di polimerizzazione del poliuretano

La reazione di base tra un poli-isocianato e un poliolo produce quindi un polimero poliuretanico, con generazione di calore, il cui peso molecolare aumenta per alte conversioni del sistema reagente; il meccanismo di reazione è tipico di una poli-condensazione, ossia una polimerizzazione di tipo step-growth[5] che avviene in una singola fase, in cui i diversi gruppi

[2] Szycher, Michael. *Szycher's Handbook of Polyurethanes.* 2012: Taylor & Francis Group, 2012.
[3] S. Wendels, L. Avérous. "Biobased polyurethanes for biomedical applications." *Bioactive Materials* 6 (2021): 1083-1106.
[4] Melo, J.A., and J.J. Cavaco. *Polyurethane: Properties, Structure and Applications.* 2012.
[5] Meccanismo di polimerizzazione in cui, tramite la singola fase di propagazione, i singoli monomeri reagiscono tra di loro costituendo dimeri, i quali tendono a reagire con altri monomeri o dimeri, costituendo

funzionali presenti nell'ambiente di reazione reagiscono tra di loro, andando a costituire i legami uretanici di catena. Le reazioni di poli-condensazione portano ad una conversione veloce dei monomeri, con una presenza considerevole di sottoprodotti e un'ampia distribuzione dei pesi molecolari dei polimeri ottenuti per l'elevato tempo di reazione richiesto[6].

Struttura molecolare

L'enorme variabilità nella selezione dei composti chimici costituenti il sistema reagente comportano all'ottenimento di una vasta gamma di poliuretani con una struttura molecolare variabile, aventi tuttavia delle caratteristiche strutturali simili. In generale, i legami intramolecolari presenti lungo la catena polimerica sono per la maggior parte covalenti, di tipologia sigma o pi-greco. L'energia di questi legami determina conseguentemente le proprietà meccaniche, termiche e fisiche del poliuretano. Si consideri per esempio il legame "C – C", con energia di legame pari a 83 kcal/mol; questo è uno dei primi legami covalenti a dissociarsi in caso di surriscaldamento del polimero, a differenza del legame "C – H" che presenta una energia di legame maggiore, ossia di 99 kcal/mol. Tra tutti i legami covalenti che si possono presentare all'interno della catena polimerica, quelli a maggiore energia di legame – e quindi meno propensi alla rottura – sono "C = C" (146 kcal/mol), "C = O" (174 kcal/mol) e "C ≡ N" (213 kcal/mol); mentre un esempio di legame intermolecolare debole è "O – O" (35 kcal/mol).

Oltre ai legami intramolecolari, si instaurano anche delle forze secondarie tra le diverse molecole polimeriche. Nonostante i legami intermolecolari siano più deboli di quelli covalenti, hanno la capacità di influenzare notevolmente diverse proprietà fisiche, come la viscosità, tensione superficiale, solubilità, volatilità e miscibilità. Sperimentalmente, si nota che al variare del tipo e peso molecolare dei monomeri, variano indipendentemente e ampiamente la flessibilità di catena e le forze intermolecolari che si instaurano. Si possono riconoscere quattro tipologie di forze secondarie, elencate in ordine crescente di energia:

- *Forze di Van der Waals:* sono responsabili dell'attrazione di molecole di simile natura. Quando il polimero viene sufficientemente riscaldato, questi legami si rompono e si verificano i fenomeni di ammorbidimento e successivamente di fusione.
- *Interazioni dipolo – dipolo:* sono date dall'attrazione elettrostatica tra dipoli, i quali si sono formati per la presenza di lievi cariche positive e negative dovute alla ineguale condivisione di elettroni nella costituzione di legami covalenti. Nel caso dei poliuretani, si costituiscono dei gruppi polari a livello della catena polimerica principale, per esempio – C – O – C –, oppure delle ramificazioni, per esempio – C – N o – C – C – C – NH_2.
- *Legami a idrogeno:* viene spesso considerato come un'interazione dipolo più forte; è associato al gruppo chimico principale della catena polimerica principale e ai gruppi funzionali -OH e -NH_2 delle ramificazioni. Come nell'interazione dipolo-dipolo, gli atomi di ossigeno e azoto attraggono atomi di idrogeno carichi positivamente di altre molecole.
- *Legami ionici:* sono forze attrattive tra ioni carichi positivamente e negativamente. A causa del loro ingombro sterico, certi atomi tendono ad accettare o rilasciare elettroni per raggiungere una configurazione elettronica più stabile, diventando quindi carichi positivamente o negativamente. Considerati i polimeri, i legami ionici in realtà si

trimeri o tetrameri, andando via via a costituire la catena polimerica finale; questo meccanismo comporta al consumo veloce dei monomeri presenti inizialmente, ma la formazione del polimero a lunga catena avviene soltanto dopo diverso tempo. (Szycher, Michael. *Szycher's Handbook of Polyurethanes.* 2012: Taylor & Francis Group, 2012.)

[6] Szycher, Michael. *Szycher's Handbook of Polyurethanes.* 2012: Taylor & Francis Group, 2012.

presentano come legami ioni-dipoli; per esempio, uno ione positivo si posiziona tra due gruppi polari negativi di due molecole, legandole insieme.

Perciò, a seconda dei legami intramolecolari e intermolecolari che si sviluppano, e quindi del tipo e peso molecolare dei monomeri presenti nell'ambiente di reazione, la struttura molecolare dei poliuretani può variare da polimeri rigidi reticolati, detti poliuretani termoindurenti, ad elastomeri con catene polimeriche lineari e flessibili, detti poliuretani termoelastici. È difficile classificare i poliuretani tra termoindurenti e termoplastici, perché spesso presentano una struttura intermedia. La ramificazione della catena dipende dal numero di gruppi funzionali presenti: se le funzionalità ossidrile e isocianato presenti nella molecola sono tre o più, si è in grado di formare dei polimeri ramificati oppure reticolati.

Relazione struttura – proprietà [7]

La reazione di policondensazione tra diversi tipi di polioli, isocianati ed estensori di catena porta alla formazione di un'ampia varietà di poliuretani con differenti proprietà e applicazioni; tramite lo studio della reazione tra i poli-isocianati e i gruppi idrossili, e diverse modifiche strutturali, è possibile quindi progettare le proprietà meccaniche, termiche e chimiche dei composti poliuretanici.

I poliuretani presentano una struttura segmentata composti di blocchi di lunghezza variabile dove si trovano sia segmenti morbidi che duri; in termini molecolari, i segmenti morbidi corrispondono ai polioli (per esempio polieteri o poliesteri), mentre i duri corrispondono agli isocianati ed estensori di catena (per esempio diamine a basso peso molecolare). I segmenti morbidi presentano una temperatura di transizione vetrosa bassa; per questo, forniscono proprietà elastomeriche al materiale. Al contrario, i segmenti duri presentano una T_g elevata e una cristallinità pronunciata, fornendo al materiale resistenza meccanica.
L'esistenza di questi segmenti distinti comporta ad una loro immiscibilità; di conseguenza, si avrà una separazione di fase dei segmenti, ottenendo una struttura descrivibile come segmenti duri dispersi in una matrice di segmenti morbidi. In questa configurazione, si ottengono materiali elastomeri con performance eccellenti dal punto di vista delle proprietà meccaniche. Perciò, ber basse temperature, la T_g dei segmenti morbidi è il fattore principale che influenza le proprietà meccaniche, mentre per alte temperature, sia la T_g che la temperatura di fusione (T_m) determinano quando avverrà la dissociazione delle interazioni fisiche.

Un'importante modifica strutturale che permette l'ottenimento di ionomeri poliuretanici consiste nell'introduzione di ioni nei segmenti duri o morbidi, garantendo diverse proprietà tecniche di interesse. I segmenti morbidi usati per gli elastomeri poliuretanici sono macroglicoli a lunga catena di-idrossi terminati con basso peso molecolare, quali p.e. polieteri, poliesteri, polidieni e poliolefine. Gli uretani a base di poliestere sono molto sensibili alla scissione idrolitica del legame uretanico rispetto a quelli a base di polietere; la probabilità di scissione del legame uretanico comporta a diverse proprietà termiche e meccaniche.

L'assenza di separazione di microfase tra i segmenti duri e morbidi del poliuretano comporta a proprietà fisiche scarse; questo risultato è ottenibile tramite la diretta reazione tra di-isocianati e polioli senza la presenza di un estensore di catena. Perciò, se si vogliono garantire delle proprietà meccaniche eccellenti ad un poliuretano, è fondamentale selezionare un estensore di catena idoneo allo scopo, così che aumenti la lunghezza del segmento duro, permettendo la separazione

[7] Melo, J.A., and J.J. Cavaco. *Polyurethane: Properties, Structure and Applications.* 2012.

di microfase e un incremento del modulo e della temperatura di transizione vetrosa del prodotto. Generalmente, gli estensori di catena utilizzati sono dioli aromatici o alifatici e diamine; applicando gli ultimi due, si ottiene solitamente un polimero più morbido.

1.1.3 Le schiume poliuretaniche: definizione, microstrutture e proprietà

Le schiume poliuretaniche si sono inserite sul mercato globale intorno agli anni Cinquanta, e negli ultimi decenni rimangono la forma di poliuretano più prodotta e commercializzata al mondo. Il loro vasto utilizzo è legato alle eccellenti proprietà di resistenza termica e chimica che possono offrire; la loro estrema versatilità di utilizzo si ritrova in numerosi contesti applicativi, tra i quali:

a) Prodotti per la pulizia domestici e commerciali
b) Dispositivi medici
c) Materiali per l'imballaggio
d) Materiali acusticamente isolanti
e) Isolanti termici

Definizione

Le schiume poliuretaniche possono essere definite come strutture microcellulari ottenute mediante bolle di gas formatesi all'interno della miscela di composti per la polimerizzazione del poliuretano. Il processo di formazione di bolle viene definita *blowing*, e l'agente chimico gassoso responsabile viene denominato *blowing agent*. Durante il processo di *blowing*, viene inserito nel sistema reagente un quantitativo ridotto di *blowing agent* e di acqua; l'acqua reagisce con i gruppi isocianati, producendo acidi carbamici, i quali a loro volta spontaneamente perdono CO_2, gas responsabile della formazione di bolle. La composizione del catalizzatore insufflato nel polimero durante la policondensazione fornisce alla schiuma poliuretanica proprietà migliori di traspirazione.

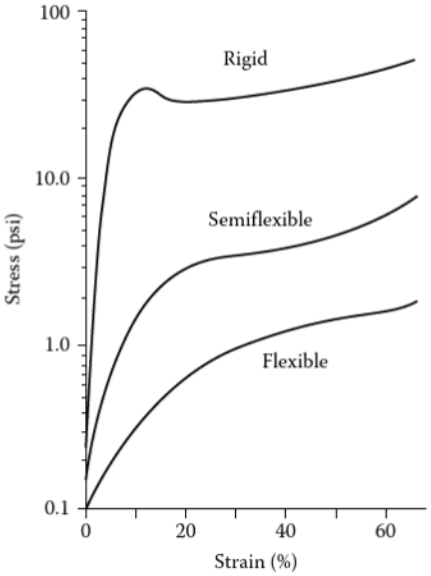


Figura 1.2: Diagramma di tensione-deformazione di schiume poliuretaniche

Per fornire una definizione più chiara, la ASTM (American Society for Testing and Materials) definisce le schiume poliuretaniche solo riferite al fatto che siano flessibili o rigide; ASTM D-883 afferma che "una plastica cellulare è considerabile flessibile se un pezzo di dimensioni da otto pollici per un pollice per un pollice può essere avvolto intorno ad un mandrino da un pollice a temperatura ambiente". Se la schiuma non può essere avvolta intorno al mandrino, è da considerarsi rigida. Il problema di questa definizione è la sua generalità; vi sono ulteriori definizioni che coinvolgono la temperatura di transizione vetrosa, ma non permettono di distinguere in modo univoco le diverse tipologie di spugne. Per questo, è conveniente definire i diversi tipi di spugne poliuretaniche rispetto al loro diagramma di tensione-deformazione[8] (Fig. 1.1).

Si considerino, per esempio, una schiuma poliuretanica flessibile utilizzata per l'imbottitura di mobili e una schiuma rigida utilizzata per l'isolazione termica; entrambe hanno una densità di 32 kg/m^3. La schiuma flessibile mostra una bassa resistenza allo sforzo ma una alta capacità di

[8] Il diagramma di tensione-deformazione mette in relazione lo stato deformativo e tensionale del materiale in un punto prestabilito; è ottenuto mediante una prova di trazione.

riassestamento dopo lo sforzo; infatti, si può notare come la curva rappresenta l'andamento di un materiale elastico lineare. La schiuma rigida presenta proprietà opposte, con alta resistenza allo sforzo – ma un punto di snervamento ben definito – e conseguente collasso cellulare con assenza di riassestamento; ulteriormente, la sua curva rappresentativa mostra l'andamento tipico di un materiale plastico. Esistono inoltre le schiume semi-flessibili, che presentano proprietà mediane tra rigide e flessibili; infatti, presentano una ottimale resistenza allo sforzo e una buona capacità di recupero, non avendo tuttavia un punto di snervamento definito.

Microstruttura

Le schiume poliuretaniche possono presentare un'ampia gamma di strutture interne, a seconda del tipo di processo che viene utilizzato per produrle. Infatti, è noto che, scegliendo diversi tipi di polioli, poli-isocianati, *blowing agents*, e catalizzatori, in diverse concentrazioni, si ottengono un elevato numero di schiume polimeriche con proprietà meccaniche, termiche e chimiche differenti.

La microstruttura di una schiuma polimerica viene solitamente descritta rispetto alla tipologia di cella che la caratterizza; infatti, si distinguono in generale microstrutture a celle aperte da microstrutture a celle chiuse. Le schiume flessibili presentano una microstruttura a celle aperte, ossia che permette il passaggio di aria attraverso il materiale quando viene flesso; invece, le schiume poliuretaniche rigide presentano una microstruttura a celle chiuse, ossia con una serie di facce tra loro connesse che impediscono il passaggio di aria. Nel caso di microstrutture a celle chiuse, si possono avere sia celle parziali, ossia con spigoli e facce tagliate, che complete, presenti solitamente nella parte più interna del campione.

Un ulteriore parametro utile per definire la tipologia di microstruttura che caratterizza una schiuma poliuretaniche è la densità relativa R:

$$R = \frac{\rho_f}{\rho_P}$$

dove ρ_f è la densità della schiuma e ρ_P del poliuretano, solitamente tra 900 e 1200 kg/m^3. Quando non sono presenti altre fasi all'interno della matrice polimerica, come fibre vetrose o altri additivi solidi, R è la frazione volumetrica di polimero nella schiuma[9]. La densità relativa non è da confondersi con la porosità, la quale è definita come 1 – R, ed è definita come il quantitativo di bolle d'aria presenti in una unità di volume del materiale. Si hanno schiume a bassa densità per R < 0.1, mentre schiume strutturali per R tra 0.4 e 0.8. Nella maggior-parte delle applicazioni industriali, è più comune che si utilizzino schiume con R elevato, perché con proprietà meccaniche migliori.

La formazione di una schiuma polimerica è caratterizzata da diverse fasi in cui la microstruttura si modifica per ottenere quella desiderata[10]:

a) L'iniezione del blowing agent nel polimero liquido genera delle bolle sferiche isolate; le sfere hanno area superficiale minima a volume fissato; quindi, l'energia interfacciale tra il gas e il liquido è minimizzata.
b) Aumentando il numero di bolle presenti, aumenta la probabilità che queste si tocchino tra loro; quando questo accade, si distorce la loro forma. Le bolle formatesi nel polimero liquido presentano una distribuzione di dimensioni, e prima di toccarsi, tendono a riunirsi in bolle ad alta densità. Di conseguenza, si formano delle facce planari che costituiscono

[9] Mills, NJ. *Polymer Foams Handbook: Engineering and Biomechanics Applications and Design Guide.* Elsevier Science & Technology, 2007.
[10] Idem.

una configurazione a celle chiuse *bagnate*, facendo riferimento all'elevato contenuto di acqua[11].

c) Quando le facce della configurazione a celle chiuse bagnate collassano, si costituisocno delle celle aperte; la polimerizzazione e i legami incrociati del poliuretano stabilizzano i vertici e spigoli.

Proprietà

Ogni tipologia di schiuma poliuretanica presenta proprietà differenti; la performance al carico meccanico è principalmente controllata dalla densità, ma dimensioni, forma, consistenza, metodo di produzione, contenuto di riempimento, e variazioni nelle quantità delle sostanze chimiche ausiliari incidono tutti sulle proprietà del polimero[12].

Un'importante proprietà che accomuna tutte le schiume poliuretaniche è la loro idrofobicità; infatti, la presenza dei legami uretanici rendono questi polimeri idrofobi. Nel caso di schiume a cella aperta, come le schiume flessibili e semi-flessibili, l'acqua può essere assorbita soltanto meccanicamente, mentre l'umidità nell'aria non viene trattenuta[13]. Un'ulteriore caratteristica delle schiume poliuretaniche è che sono in grado di trattenere diverse classi di sostanze chimiche grazie alla presenza di gruppi polari e apolari nella loro struttura[14]. Di seguito si citano alcune applicazioni: raccolta di frazioni semivolatili di composti organici dall'aria[15]; estrazione solido-liquido di diverse sostanze[16]; separazione e determinazione di ioni metallici presenti in diversi fluidi con metodi convenzionali[17].

La flessibilità o rigidità delle schiume poliuretaniche comportano ad avere proprietà meccaniche differenti, oltre che chimiche e termiche. Le schiume poliuretaniche flessibili presentano una struttura a cella aperta, e possono essere prodotti con polioli poliesteri o polieteri; i poliesteri sono meno resilienti e stabili all'idrolisi, ma esibiscono una maggiore tensione di snervamento e allungamento a rottura. Entrambe le schiume a base di polietere e poliestere hanno eccellenti proprietà di isolamento acustico, bassa conducibilità termica, e una buona resistenza alla maggior parte dei solventi e detergenti usati industrialmente, anche se l'acetone o il tricloroetilene possono causare il rigonfiamento della schiuma, che può essere risolto con l'asciugatura della stessa. La temperatura di lavoro varia trai 50°C e 100°C, a seconda del contesto applicativo; generalmente, le schiume poliuretaniche flessibili rimangono tali fino ai -40°C. Le schiume poliuretaniche rigide e semirigide hanno un modulo elevato e presentano proprietà eccellenti nell'assorbire gli urti. Le schiume rigide a bassa densità sono più resistenti a temperatura ambiente rispetto che ad alte temperature; a 70°C, la schiuma semirigida non può sopportare alcun carico, mentre la rigida non ne risente particolarmente. Le schiume semi-flessibili sono circa termoplastiche e non fondono, ma possono diventare più morbide con un aumento modesto della temperatura. Generalmente, queste schiume non si distorcono al di sotto di 90°C e possono essere quindi usate a temperature più alte se non sono sotto stress. Visto che le schiume poliuretaniche flessibili sono costituite

[11] Il termine di celle chiuse bagnate è stato coniato per la schiuma di sapone (Weaire and Hutzler, 1999)
[12] Melo, J.A., and J.J. Cavaco. *Polyurethane: Properties, Structure and Applications.* 2012.
[13] Idem, pag. 188
[14] Idem.
[15] Pankow, James F. "Overview of the gas phase retention volume behavior of organic compounds on polyurethane foam." *Atmospheric Environment* 23, no. 5 (1989): 1107-1111
[16] Bowen, HJM. "Absorption by polyurethane foams - new method of separation." *Chemical Society A.* ,1970: 1082-1085
[17] Melo, J.A., and J.J. Cavaco. *Polyurethane: Properties, Structure and Applications.* 2012.

principalmente da celle aperte, sono in grado di fornire isolamento acustico; inoltre, esibiscono proprietà da ritardanti di fiamma.[18]

1.1.4 Utilizzo dei poliuretani in ambito biomedicale

Al giorno d'oggi, sono numerosi i materiali polimerici che vengono utilizzati in applicazioni biomedicali, per la produzione di tessuti di rivestimento o veri e propri dispositivi medici: per citarne alcuni, polivinilidene fluoruro (PVDF), polietilene (PE), polipropilene (PP), poli-metil-metacrilato (PMMA) e silicone. Negli ultimi decenni, anche il poliuretano ha trovato applicazioni in campo biomedicale, grazie alla sua elevata biocompatibilità e variabilità nelle proprietà chimico-fisiche che può esibire.
Sul mercato globale si trovano tantissimi poliuretani di grado medico, come il Carbothane™, il Pellethane®, il Tecoflex™ o il Carbosil®[19]. Tutti questi tipi di poliuretani presentano delle proprietà che hanno permesso loro di generare un mercato assai proficuo, e sono globalmente approvati nel loro utilizzo da numerosi medici e chirurgi; tuttavia, i poliuretani di grado medico rappresentano ancora un settore ristretto di mercato, pari al 3% dei 20 milioni di tonnellate prodotti totalmente all'anno[20].

Si elencano di seguito alcune delle numerose applicazioni biomediche del poliuretano riportate in letteratura[21]:

1) Applicazioni cardiovascolari:
    - Cateteri
    - Protesi vascolari
    - Valvole cardiache
2) Organi artificiali:
    - Cuore artificiale (TAH)
    - Reni artificiali: emodialisi
    - Polmoni artificiali: ossigenatori del sangue, emo-perfusione, filtri per il sangue, tubi ematici
    - Pancreas artificiali
3) Espansione e ricambio tissutale:
    - Protesi mammarie
    - Medicazione e cerotti
    - Ricostruzione facciale

L'applicazione biomedicale di interesse in questo studio è la filtrazione del sangue, ottenuta tramite l'utilizzo di membrane filtranti, visivamente identificabili come fogli, realizzate in schiuma poliuretanica trattata. La biocompatibilità ed emocompatibilità del poliuretano lo rendono uno dei materiali polimerici più utilizzato per applicazioni a diretto contatto con il flusso ematico; tra queste, vi sono per esempio la realizzazione di ventricoli artificiali, valvole cardiache, protesi vascolari, cateteri, e membrane.

---

[18] Szycher, Michael. *Szycher's Handbook of Polyurethanes.* 2012: Taylor & Francis Group, 2012.
[19] S. Wendels, L. Avérous. "Biobased polyurethanes for biomedical applications." *Bioactive Materials* 6 (2021): 1083-1106
[20] Idem.
[21] R.J. Zdrahala, I.J. Zdrahala. "Biomedical applications of polyurethanes: a review of past promises, present realities, and a vibrant future." *Biomaterials Applications* 14, no. 1 (1999): 67-90.

1.1.4.1 Applicazione: trasporto e filtrazione del sangue

Un filtro per il sangue è un dispositivo collegato ad un'unità di sangue o componenti – tra la sacca e il paziente – progettato per trattenere coaguli di sangue, globuli bianchi e detriti[22]. A seconda del trattamento medico da eseguire, cambia di conseguenza la tipologia di filtro da utilizzare; infatti, i processi di trasporto e filtrazione del sangue utilizzati in ambito medico sono numerosi, e vengono identificati rispetto a ciò che il filtro deve essere in grado di trattenere. Per citare qualche esempio, si può avere: l'emodialisi, un trattamento di purificazione del sangue da sali, fluidi e composti nocivi, effettuato quando i reni del paziente non sono in grado di lavorare correttamente; rimozione di leucociti, trattamento eseguito per ridurre complicazioni associate a globuli bianchi trasfusi contenuti in unità di globuli rossi e piastrine[23]; emofiltrazione, trattamento che comporta la rimozione simultanea dell'acqua plasmatica mediante ultrafiltrazione e la sostituzione di questa con una soluzione elettrolitica tamponata, ottenendo la riduzione della concentrazione ematica di tossine[24].

I processi di filtrazione si suddividono solitamente in tre categorie: filtrazione superficiale, filtrazione a torta, e filtrazione di profondità. La filtrazione superficiale è il processo in cui le particelle più grandi di una determinata dimensione non sono in grado di attraversare la superficie del filtro, causando una separazione completa di queste particelle dal mezzo di sospensione. Poiché le particelle trattenute ostruiranno rapidamente il filtro, la filtrazione superficiale è possibile solo quando la concentrazione di particelle è bassa. Durante la filtrazione a torta, invece, le particelle filtrate formano uno strato poroso sulla superficie del filtro; fintanto che il flusso attraverso questa torta filtrante è possibile, lo strato stesso contribuirà al trattenere un maggior numero di particelle. Infine, durante la filtrazione di profondità, la ritenzione delle particelle non è limitata alla superficie del filtro: in generale, i filtri di profondità hanno una struttura porosa aperta, con un'ampia distribuzione della dimensione dei pori; questa struttura specifica consente la ritenzione di particelle in qualsiasi punto del filtro[25].
Alla luce delle proprietà delle schiume poliuretaniche, della loro tipica densità relativa, e della loro macrostruttura, è corretto concludere che nel caso di filtri per il sangue realizzati con schiume poliuretaniche, la filtrazione avvenga per profondità.

Si possono distinguere due tipologie di filtri principali[26]:

- Prima generazione: presentano una dimensione dei pori di 170-260 μm, in grado di intrappolare la maggior parte delle particelle di interesse clinico, come detriti; poiché viene utilizzato con tutti i componenti, è noto anche come filtro "standard" e viene utilizzato per i concentrati piastrinici e i crioprecipitati.
- Seconda generazione: sono filtri microporosi con una dimensione dei pori di 20-40 μm; sono in grado di rimuovere il 75-90% dei globuli bianchi, e sono utilizzati per la trasfusione di globuli rossi, in quanto intrappolano piastrine degenerate, leucociti e fibrina.

Il filtro di interesse, per il suo campo applicativo, si suppone sia della prima generazione.

---

[22] *blood filter*. (n.d.) Segen's Medical Dictionary. (2011)
[23] Higgins, V. L. "Leukocyte-reduced blood components: patient benefits and practical applications." *Oncology Nursing Forum (ONS)* 23, no. 4 (1996): 659-667.
[24] Zhongping Huang, Jeffrey J. Letteri, Claudio Ronco, Dayong Gao, William R. Clark, *CHAPTER 249 - Predilution and Postdilution Reinfusion Techniques*, Critical Care Nephrology (Second Edition), W.B.
[25] Anton Bruil, Tom Beugeling, Jan Feijen, Willem G. van Aken, *The Mechanisms of Leukocyte Removal by Filtration*, Transfusion Medicine Reviews, Vol IX, No 2 (April), 1995: pp 145-166
[26] Descrizione da: *blood filter*. (n.d.) Segen's Medical Dictionary. (2011)

1.1.4.2 Normativa ISO 10993

Qualsiasi filtro in poliuretano per il sangue, essendo un dispositivo medico, deve essere accettato e validato per essere utilizzato in applicazioni biomedicali. A questo scopo, si fa riferimento alla normativa ISO 10993, standard internazionale per la valutazione di biocompatibilità di dispositivi medici, approvata da FDA[27] e dall'Unione Europea.

La biocompatibilità è la capacità di un materiale di integrarsi nell'organismo umano senza generare effetti avversi, tra cui il rilascio di sostanze tossiche; un materiale polimerico biocompatibile, quindi, non deve in alcun modo danneggiare l'organismo umano. Quando si effettua la verifica sulla biocompatibilità, vi sono diversi fattori incidenti: le sostanze costituenti il prodotto, il processo produttivo, e la procedura di sterilizzazione utilizzata. La normativa ISO 10993 definisce quali sono le diverse azioni che devono essere intraprese per verificare la biocompatibilità del dispositivo medico, e i requisiti da soddisfare in termini di citotossicità, tossicità acuta e subcronica, emocompatibilità e cancerogenecità.

La ISO 10993-1 definisce le linee guida e categorie di test da eseguire per la verifica della biocompatibilità a seconda di alcune proprietà identificative del prodotto; negli anni, la normativa ha subito importanti cambiamenti, ed è diventata al giorno d'oggi un'analisi di rischio con oggetto il dispositivo medico. In sintesi, vengono forniti dei criteri per individuare ed analizzare tutti i rischi per la salute che può comportare l'utilizzo del dispositivo, e dopo un'opportuna valutazione, si decidono quali test eseguire sul prodotto. Per procedere con la valutazione del rischio, si esegue inizialmente un'analisi chimica di estrazione in condizioni di utilizzo: questo test permette di identificare le sostanze rilasciate dal prodotto durante la sua operatività. Questa procedura ha la particolarità di essere meno influenza dal processo produttivo e dalle sue condizioni contaminanti.

L'analisi di rischio sul dispositivo medico si basa sull'identificare due caratteristiche primarie del prodotto:

a) Tipo di contatto: si suddividono tre macrocategorie per dispositivi superficiali, esternamente comunicanti e impianti; tra questi, i filtri per il sangue si identificano nella seconda categoria.
b) Durata del contatto: si definiscono contatti limitati (meno di 24 ore), prolungati (da 24 ore a 30 giorni), e permanenti (più di 30 giorni); tra questi, il filtro in esame può rientrare nella prima categoria.

Individuati il tipo e la durata del contatto, la Tabella 1 della normativa ISO 10993-Parte 1 indica quali sono gli effetti biologici da testare e validare; questi variano a seconda dei rischi che ragionevolmente caratterizzano l'utilizzo di quello specifico dispositivo medico.

Un importante problema da considerare nell'effettuare la verifica della biocompatibilità di un dispositivo medico è che il campione da testare deve essere identico a quello che sarà messo sul mercato, di conseguenza, non è utile utilizzare dei campioni prodotti mediante l'impianto pilota; inoltre, durante lo sviluppo di un qualsiasi prodotto, è possibile che i design input vengano rivisti e modificati. Perciò, la verifica sulla biocompatibilità viene di norma eseguita solo sui prodotti ottenuti dall'impianto industriale ultimato, a processo produttivo finalizzato. Tuttavia, in fase preliminare, è possibile comunque eseguire un'analisi sui materiali costituenti e un'analisi chimica di estrazione.

[27] Food and Drug Administration, U.S.

1.2 Il processo: lavaggio, trattamento e asciugatura

Il processo produttivo che si vuole sviluppare consiste in tre fasi:

- Lavaggio: il substrato poliuretanico viene lavato con un solvente adeguato a rimuovere un residuo di lavorazione presente all'interno del materiale per la reazione di polimerizzazione del poliuretano;
- Trattamento: la superficie dei fogli poliuretanici viene trattata in modo da presentare proprietà antischiumogene, evitando la formazione di schiuma durante il passaggio del flusso ematico;
- Asciugatura: i fogli poliuretanici, dopo essere stati lavati e trattati, vengono asciugati per effettuare un processo di sterilizzazione preliminare e per rimuovere possibili residui liquidi indesiderati.

1.2.1 Fase di lavaggio

1.2.1.1 Introduzione: obiettivo e metodo

La reazione di policondensazione del poliuretano porta alla formazione di numerosi composti secondari, tra cui diversi polioli; infatti, per avere un'elevata resa produttiva, è necessario alimentare un quantitativo elevato di polioli nell'ambiente di reazione. I diversi composti secondari indesiderati vanno a costituire un residuo solido, il quale deve essere eliminato dal foglio poliuretanico, così da garantirne la sua biocompatibilità.

È possibile identificare due possibili metodi di rimozione del residuo di lavorazione dal foglio poliuretanico:

a) Metodo meccanico: il residuo viene rimosso tramite l'applicazione di una forza meccanica sui fogli poliuretanici – per esempio mediante il loro scuotimento. Il problema principale che si evidenzia in questo approccio è il possibile deterioramento del prodotto causato da una forza meccanica eccessiva; inoltre, questo metodo si presenta poco efficiente e più adatto nel caso in cui si avesse un residuo granulare di opportune dimensioni.
b) Metodo chimico: se si prendono in esempio le molecole di poliolo, queste tendono a legarsi mediante i propri gruppi idrossili ai centri idrogenati attivi della catena poliuretanica; per rompere questi legami intermolecolari, è possibile impiegare un solvente di lavaggio capace di interagire chimicamente con i polioli. Tuttavia, è fondamentale prestare attenzione sulla tipologia di solvente impiegato, così da non intaccare la struttura molecolare del poliuretano e garantirne la biocompatibilità.

Evidenziati i vantaggi e svantaggi dei due metodi applicativi, l'approccio più opportuno per la rimozione del residuo di lavorazione consiste nell'attuare un trattamento di lavaggio dei fogli poliuretanici mediante l'impiego di un solvente capace di interagire a livello del legame ossidrile – idrogeno senza modificare la catena polimerica del poliuretano e la macrostruttura dei fogli poliuretanici.

1.2.1.2 La scelta del solvente

La tipologia di solvente da utilizzare per il trattamento di lavaggio deve essere scelta considerando una serie di fattori correlati alle condizioni di operatività e utilizzo:

1) Qualità chimica e microbiologica: un qualsiasi solvente impiegato per la produzione di un dispositivo medico deve essere conforme ad una serie di requisiti di qualità definiti dalla Farmacopea Europea e da FDA; l'obiettivo primario è garantire l'ottenimento di un prodotto finale che non presenti alcuna contaminazione durante la sua lavorazione e sia accettabilmente sicuro per il suo utilizzo in ambito medico. I requisiti di qualità chimica e microbiologica tengono conto della carica microbica presente nel solvente, la sua durezza e conducibilità, ed altri parametri che devono essere regolarmente controllati e misurati mediante analisi in laboratorio, sia in fase di utilizzo del solvente che stoccaggio.
2) Inerzia chimica: Il solvente deve costituire un'interazione chimica soltanto con i composti chimici costituenti il residuo di lavorazione, presentandosi quindi chimicamente inerte nei confronti del poliuretano e del materiale acciaioso impiegato per la fabbricazione del sistema di lavaggio.
3) Efficienza: qualsiasi solvente scelto per il lavaggio non sarà mai in grado di eliminare totalmente il contenuto di residuo presente nel semilavorato; tuttavia, il solvente scelto deve garantire che si raggiunga una certa efficienza nella rimozione dello stesso. È possibile definire il requisito di efficienza come il quantitativo in grammi di residuo rimosso durante il trattamento di lavaggio; una volta individuato il valore target, si evidenziano i solventi conformi al requisito di efficienza delineato.
4) Capacità produttiva: Ogni impianto produttivo necessita di ottenere come risultato finale un numero minimo di semilavorati trattati e in ottime condizioni; il solvente deve essere in grado, con il giusto volume, di rimuovere il residuo di lavorazione da tutti i fogli poliuretanici in modo ripetitivo e prevedibile.
5) Consumi: il ciclo di vita, il continuo utilizzo e il costo economico del solvente rappresentano i fattori decisionali più incisivi nella scelta del composto chimico più idoneo. Infatti, è importante che con un quantitativo discreto di solvente si sia in grado di raggiungere l'efficacia richiesta, avendo un costo di acquisto e utilizzo relativamente basso anche per volumi elevati.
6) Smaltimento: una volta che il solvente è stato utilizzo, il medium di fine lavaggio conterrà tracce del residuo di lavorazione estratto durante il trattamento; è importante quindi che il fluido esausto di processo sia facilmente smaltibile ad un prezzo ragionevolmente basso.

Considerati i diversi fattori decisionali incidenti, e il campo di applicabilità del trattamento di lavaggio, il solvente che più si addice ai requisiti di processo e di utilizzo è l'acqua ad uso farmaceutico.

1.2.1.3 Acque per uso farmaceutico: tipologie e utilizzo

L'acqua è una sostanza ampiamente utilizzata nell'industria farmaceutica e in altri settori industriali coinvolti nella produzione di prodotti farmaceutici. Viene infatti utilizzata in modo estensivo come materia prima o sostanza di partenza per la produzione, lavorazione e formulazione di ingredienti farmaceutici attivi (APIs), prodotti farmaceutici finiti (FPP) o intermedi, e nella preparazione di solventi e reagenti, e per il lavaggio di recipienti, apparecchiature, imballaggi e altro ancora. Il suo esteso utilizzo richiede da parte delle industrie farmaceutiche l'implementazione di un sistema di controllo capace di verificare la qualità chimico-fisica e microbiologica dell'acqua utilizzata, a seconda del campo di applicazione.

L'acqua viene utilizzata in ambito farmaceutico e biomedicale per le sue notevoli proprietà chimiche; il suo comportamento polare, dato dalla costituzione di una parziale carica elettrica negativa sull'atomo di ossigeno e di una parziale carica elettrica positiva su entrambi gli atomi di idrogeno, e la capacità di costituire legami a idrogeno le permettono di disciogliere, assorbire, adsorbire o dissociare diversi composti. Allo stesso modo, l'acqua è in grado di attaccare chimicamente alcuni contaminanti oppure portare alla formazione di composti che, se reagenti con il prodotto, costituiscono un importante rischio per la salute. Per questo motivo, è di fondamentale importanza garantire che l'acqua per uso farmaceutico sia sottoposta a controlli rigorosi di carattere chimico e microbiologico durante la sua produzione, stoccaggio e distribuzione.

Vi sono diverse tipologie di acque ad uso farmaceutico; è possibile suddividerle in due macro-gruppi:

- *Bulk water*: acque prodotte in sito e trasportate mediante una linea di distribuzione
- *Packaged* water: acque prodotte, confezionate e sterilizzate per preservare la qualità microbica durante la vita utile dell'imballaggio.

Si riconoscono diverse tipologie specializzate di *packaged waters*, per le quali varia il contesto di applicazione, limitazioni di imballaggio e altri attributi qualitativi. Le altre tipologie di acque per le quali non sono forniti monografie sono definite *bulk waters*; il nome a loro associato non specifica in modo chiaro gli attributi qualitativi richiesti o le modalità di preparazione.

Tutte le acque ad uso farmaceutico prodotte in sito vengono ottenute partendo da una linea di alimentazione di acqua potabile; da questa è possibile produrre tre varietà di *bulk waters*: acqua purificata, acqua per preparazioni iniettabili e acqua altamente depurata. Per la produzione di queste tipologie di acque, non esiste un solo tipo di trattamento, ma possono essere modificati oppure venire associati in cascata così da garantire l'ottenimento di acqua con il grado di purezza richiesto, insieme alle sue caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche definite dalla Farmacopea Europea.

Acqua potabile

L'acqua potabile è impiegata in ambito farmaceutico per le fasi iniziali di pulizia di sistemi di produzione di prodotti farmaceutici, e corrisponde alla qualità minima di acqua che deve essere usata per la preparazione di sostante ed ingredienti farmaceutici ufficiali. Viene ottenuta partendo da una sorgente di acqua proveniente da un fiume, un pozzo, un lago o un reservoir; le condizioni dell'acqua sorgente definiscono il trattamento richiesto per rendere l'acqua idonea al consumo umano. È comune per l'acqua potabile di essere fornita da una infrastruttura pubblica la cui sorgente di ingresso è spesso una combinazione di quelle sopracitate; tuttavia, è anche possibile che l'acqua potabile venga fornita da una municipalità, oppure che i requisiti di qualità vengano rispettati in sito mediante un appropriato sistema di trattamento.

Da un punto di vista normativo, l'acqua potabile deve essere conforme alle richieste di qualità definite da NDPWR[28] in 40 CFR 141[29], o le normative emanate dall'Unione Europea e Giappone, oppure le *WHO guidelines for drinking-water quality*; a queste si aggiungono le normative

[28] National Primary Drinking Water Regulations.
[29] Code of Federal Regulations (CFR) titolo 40 parte 141 definisce le norme preliminari per la qualità dell'acqua potabile per la sezione 1412 del Public Health Service Act, come riportato dal Safe Drinking Water Act 8 (Pub. L. 93-523), e relative norme applicabili ai sistemi di distribuzione pubblica di acqua potabile.

emanate dall'autorità competente locale. Di seguito si elencano le principali indicazioni evidenziate in normativa[30]:

- L'acqua potabile dovrebbe essere fornita a pressione positiva continuativa tramite un sistema idraulico privo di difetti che possano causare la contaminazione del prodotto;
- Quando l'acqua potabile è comprata in condizioni *bulk* e trasportata all'utente tramite cisterna, si dovrebbero inserire dei controlli per mitigare i rischi associati al metodo di trasporto. Inoltre, è consigliabile attuare una valutazione del fornitore e controllare le attività di certificazione autorizzate, tra cui la conferma e accettazione del veicolo di consegna;
- Il produttore farmaceutico ha la responsabilità di assicurarsi che l'acqua sorgente utilizzata per il sistema di trattamento dell'acqua depurata sia conforme ai requisiti di potabilità riportati in normativa. In questi casi, è opportuno identificare il punto al quale la qualità di potabilità dell'acqua sorgente è da raggiungere e la periodicità con la quale vengono effettuati i campionamenti idrici per i test di laboratorio;
- Se l'acqua potabile è utilizzata direttamente in certi stadi della produzione farmaceutica, per esempio nella produzione di APIs o come acqua di alimentazione per la produzione di acque ad uso farmaceutico di migliore qualità, l'analisi della qualità dell'acqua deve essere effettuata periodicamente dal sito dell'utente (per esempio al punto di prelievo, per confermare che la qualità sia conforme agli standard normativi). La tipologia di test da effettuare e la loro frequenza è da definire mediante l'analisi di rischio;
- Quando l'acqua potabile è prodotta mediante il trattamento di acqua da sorgente con un processo in sito, la configurazione del sistema e gli step di trattamento dell'acqua devono essere accuratamente descritti;
- La qualità dell'acqua potabile deve essere monitorata periodicamente, tenendo conto dei cambiamenti climatici, stagionali e ambientali che possono incedere sulla qualità della sorgente idrica;
- Analisi aggiuntive sono consigliate se vi sono cambiamenti nella sorgente idrica, tecniche di trattamento o configurazione del sistema.

I principali processi di trattamento della sorgente idrica utilizzati in un impianto industriale oppure per la distribuzione pubblica di acqua potabile includono:

- Filtrazione
- Desalinizzazione
- Addolcimento
- Disinfezione o Sanificazione
- Rimozione di residuo ferroso
- Precipitazione
- Riduzione della concentrazione di specifici materiali organici e/o inorganici

Sono riportati in normativa[31] alcune azioni consigliabili relative all'utilizzo e al mantenimento delle apparecchiature impiegate per il trattamento della sorgente idrica, allo scopo di garantire che la qualità dell'acqua potabile prodotta sia conforme alla specifica, tra le quali:

- Le apparecchiature utilizzate per produrre acqua potabile dovrebbero essere periodicamente drenate e sanificate;

[30] Le indicazioni riportate sono prese da "World Health Organization, Geneva, *Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use*, WHO Technical series, Vol. 970, Annex 2, 2020".
[31] Idem.

- I serbatoi di stoccaggio devono essere chiusi con prese d'aria protette, devono permettere l'ispezione visiva della camera interna, il drenaggio e la loro sanificazione;
- La linea idraulica di distribuzione deve essere drenabile e sanitizzabile;
- Particolare attenzione deve essere riservata per controllare la contaminazione microbiologica dei filtri, letti a carbone attivo e resine per addolcitori;
- Considerato il rischio della costituzione del biofilm e della sua rapida espansione, è importante considerare delle tecniche per il controllo della contaminazione, tra le quali sanificazione chimica e/o termica, lavaggio con contro-flusso e rigenerazione frequente del sistema;
- Gli obiettivi e l'estensività per la qualificazione e messa in servizio del sistema di trattamento devono essere identificati e giustificati;
- Qualsiasi cambiamento al sistema o alla sua operatività devono essere concordi alla modifica delle procedure di controllo.

Acqua purificata

L'acqua purificata (Purified Water[32], in sigla PW) è una tipologia di acqua ad uso farmaceutico impiegata per la preparazione di soluzioni non parenterali ed altre applicazioni, tra cui la pulizia di alcune apparecchiature e componenti a contatto con prodotti di uso non parenterale. Se l'acqua purificata soddisfa i requisiti per le endotossine (ossia un valore non superiore di 0.25 UI di endotossine per ml), può essere utilizzata anche per soluzioni per dialisi. L'acqua purificata deve rispettare i requisiti relativi alla purezza chimica relativa a ioni e composti organici; inoltre, deve essere protetta da contaminazione microbica e proliferazione. Da un punto di vista normativo, la verifica della qualità dell'acqua purificata deve essere attuata in conformità ai parametri e valori soglia indicati da Farmacopea Europea e dall'autorità locale competente.

La sorgente idrica per l'acqua depurata è acqua potabile, proveniente da una sorgente naturale opportunatamente trattata oppure da un fornitore pubblico certificato. Il trattamento dell'acqua potabile in purificata può essere eseguito con l'impiego della combinazione dei più tecniche di purificazione dell'acqua, tra cui:

- Osmosi Inversa
- Ultrafiltrazione
- Resine a scambio ionico
- Processi di elettro-deionizzazione
- Distillazione

Tra questi metodi, i sistemi funzionanti a temperatura ambiente, quali osmosi inversa, ultrafiltrazione e resine a scambio ionico, sono i più soggetti alla contaminazione microbiologica. Infatti, il problema principale dei metodi di trattamento per l'acqua purificata è che garantiscono una buona qualità chimica ma non microbiologica.

Per il sistema di produzione di acqua purificata, si evidenziano alcuni dei controlli consigliati in normativa[33]:

- Presenza e validazione di metodi per la sanificazione di ogni stadio di purificazione della sorgente idriche;

[32] Acronimo definito dalla Farmacopea Europea
[33] World Health Organization, Geneva, *Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use*, WHO Technical series, Vol. 970, Annex 2, 2020

- Mantenere il flusso idrico attivo in modo continuativo per evitare la stagnazione dell'acqua;
- Controllare la temperatura del sistema, mediante l'utilizzo di scambiatori di calore o altre soluzioni per ridurre il rischio di crescita microbica;
- Prevedere la disinfezione con luce ultravioletta in punti appropriati del sistema;
- Utilizzare componenti per il sistema di trattamento che possano essere periodicamente sanificati a temperature maggiori di 70°C per una durata specifica, oppure che permettano la sanificazione chimica utilizzando ozono, perossido di idrogeno e/o acido peracetico;
- Garantire una sanificazione termica combinata ad una chimica, se richiesto.

Acqua per preparazioni iniettabili

L'acqua per preparazioni iniettabili (Water For Injections, in sigla WFI) è una tipologia di acqua ad uso farmaceutico utilizza per la preparazione di soluzioni ad uso parenterale e per la pulizia di apparecchiature con componenti a contatto con prodotti farmaceutici ad uso parenterale; inoltre, viene impiegata come veicolo per medicinali oppure per disciogliere o diluire sostanze ad uso farmaceutico.

L'acqua per preparazioni iniettabili è la più critica tra le varie tipologie di acque per uso farmaceutico; questo implica da parte della Farmacopea la definizione di requisiti qualitativi estremamente rigorosi, soprattutto relativamente al contenuto di endotossine, la conducibilità e il Total Organic Carbon (TOC).

La produzione di acqua per preparazioni iniettabili utilizza come sorgente idrica acqua potabile – spesso con successivi trattamenti – oppure acqua purificata. È un processo con numerose criticità, relativamente alla purezza chimico-fisica e microbiologica richiesta per la certificazione farmacopea. Il punto più critico consiste nel garantire la rimozione affidabile e ripetuta dei batteri e delle endotossine prodotte, evitando la possibile contaminazione e proliferazione microbica del sistema; per questo motivo, la tecnica di purificazione ufficialmente indicata dalla Farmacopea è la distillazione, la quale negli anni si è presentata come altamente performante e affidabile.

Tuttavia, lo sviluppo recente di nuovi metodi di trattamento dell'acqua ha permesso l'avanzamento di una importante discussione, internamente alla commissione della Farmacopea Europea, relativamente all'utilizzo di metodi alternativi alla distillazione per la produzione di acqua per preparazioni iniettabili, come per esempio l'osmosi inversa. Nel 1999, in risposta alle richieste da parte di alcune delegazioni nazionali di permettere l'utilizzo dell'osmosi inversa, è stato organizzato un importante convegno internazionale per discutere del problema. L'incontro ha portato alla conclusione che fino a quel momento non vi erano prove sufficienti per supportare l'utilizzo di osmosi inversa per produrre acqua per soluzioni iniettabili, e per preoccupazioni in materia di salute e sicurezza, la Farmacopea Europea definisce la distillazione come unico metodo di preparazione dell'acqua ad uso iniettabile. Recentemente, la CPMP[34] e CVMP[35] hanno riconsiderato l'utilizzo dell'osmosi inversa; infatti, è possibile produrre acqua per soluzioni iniettabili mediante la combinazione di tecniche quali deionizzazione, elettro-deionizzazione, nano-filtrazione, ultrafiltrazione, addolcimento, decalcificazione, pre-filtrazione e degassificazione, trattamento a raggi ultravioletti, insieme ad una singola o doppia osmosi inversa. Tuttavia, è importante sottolineare che tutte queste tecnologie alternative mancano la robustezza e affidabilità della distillazione, insieme all'incapacità di garantire la costante qualità microbiologica dell'acqua prodotta.

[34] Committee for Proprietary Medicinal Products
[35] Committee for Veterinary Medicinal Products

Per il controllo del sistema di distillazione, i controlli consigliati da normativa sono gli stessi indicati per l'acqua purificata.

Acqua altamente purificata

L'acqua altamente depurata (Highly Purified Water[36], in sigla HPW) è stata introdotta nella Farmacopea Ufficiale Europea solo dal 1° gennaio 2002, e non è riconosciuta in altre normative o linee guida mondiali. Tra le varie conclusioni dell'incontro internazionale svoltosi nel 1999, fu riconosciuto che fornire ulteriori indicazioni in merito all'uso di diversi gradi di acqua ad uso farmaceutico sarebbe stato benefico per l'industria, considerando che le monografie della Farmacopea Europea non specificano alcuni casi in cui certi tipi di acqua sono consigliati. Per questo, una nuova monografia intitolata *"Highly Purified Water"* fu introdotta.

L'acqua altamente depurata è utilizza nella preparazione di prodotti dove è richiesta una qualità microbiologica elevata, esclusi i prodotti farmaceutici dove l'utilizzo di acqua per preparazioni iniettabili è imperativo. Si presenta quindi come una importante alternativa all'acqua per preparazioni iniettabili.

La produzione di questa tipologia di acqua è attuabile partendo da un'alimentazione di acqua potabile, oppure – più preferibile – acqua purificata. I metodi di produzione più recentemente utilizzati consistono in un doppio step di osmosi inversa associato a tecniche di deionizzazione o demineralizzazione e di ultrafiltrazione. L'acqua altamente depurata presenta gli stessi requisiti qualitativi indicati dalla Farmacopea Europea per l'acqua per preparazioni iniettabili; tuttavia, il metodo di produzione utilizzato non è considerato affidabile se confrontato con la distillazione ed è quindi considerata come una categoria differente dall'acqua per soluzioni iniettabili.

L'impianto di produzione dell'acqua altamente purificata richiede l'inserimento di sistemi di controllo altamente critici, per preservare la qualità microbiologica dell'acqua prodotta; i requisiti da normativa sono identici a quelli riportati per l'acqua per preparazioni iniettabili, prestando importante interesse alle metodologie di sanificazione.

Specifiche di qualità per acque ad uso farmaceutico

Per ciascuna delle tipologie di acqua ad uso farmaceutico, sono indicati all'interno delle normative di Farmacopea i diversi parametri CTQ[37] da monitorare e le rispettive soglie limite da rispettare. Se soltanto uno dei valori di questi parametri supera il limite indicato in normativa, l'acqua ad uso farmaceutico è fuori specifica e non rientra più nella monografia farmacopea corrispondente. Tuttavia, i CTQ indicati dalla Farmacopea Europea variano rispetto a quelli indicati dalla Farmacopea Statunitense; inoltre, la Farmacopea Statunitense non riconosce come valida la tipologia di acqua altamente purificata, per il suo metodo di produzione ritenuto poco affidabile.

In tabella 1.1 sono indicati i CTQ delle tre principali tipologie di acque utilizzate in ambito farmaceutico con i rispettivi valori limiti. Si nota che per l'acqua per preparazioni iniettabili le soglie limite relative al contenuto di batteri aerobici è molto più stringente; inoltre, essendo le WFI e HPW acque da utilizzare nel caso in cui sia richiesta una qualità microbiologica superiore alla PW, viene introdotto un nuovo parametro CTQ, quale il contenuto di endotossine batteriche.

[36] Acronimo indicato dalla Farmacopea Europea
[37] Critical To Quality

Parametri	Acqua Purificata (PW)		Acqua altamente purificata (HPW)		Acqua per preparazioni iniettabili (WFI)	
	USP	**Ph Eur (bulk)**	**USP**	**Ph Eur (bulk)**	**USP**	**Ph Eur (bulk)**
TOC (ppb C)	500	500	NA	500	500	500
Conducibilità (20°C)	NA	$\leq 1.3\ \mu S/cm$	NA	$\leq 1.1\ \mu S/cm$	NA	$\leq 1.1\ \mu S/cm$
Conducibilità (25°C)	$\leq 1.3\ \mu S/cm$	NA	NA	NA	$\leq 1.3\ \mu S/cm$	NA
Nitrati (NO_2)	NA	$\leq 0.2\ ppm$	NA	$\leq 0.2\ ppm$	NA	$\leq 0.2\ ppm$
Metalli pesanti (ppm in Pb)	NA	$\leq 0.1\ ppm$	NA	NA	NA	NA
Batteri aerobici	$\leq 100\ CFU/ml$	$\leq 100\ CFU/ml$	NA	$\leq 10\ CFU/ml$	$\leq 10\ CFU/ml$	$\leq 10\ CFU/ml$
Endotossine batteriche (EU/ml o IU/ml)	NA	NA	NA	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25

NA: Non Applicabile; USP: United States Pharmacopeia; Ph Eur: European Pharmacopeia; CFU: Colony Forming Units

Tabella 1.1: Specifica qualitativa delle acque ad uso farmaceutico, da normativa Farmacopea.

1.2.1.4 La selezione della qualità di acqua ad uso farmaceutico

Selezionare la qualità di acqua ad uso farmaceutico rappresenta un importante decisione di design che non deve essere in alcun modo sottovalutata. Infatti, all'interno del dossier farmaceutico, è obbligatorio che venga riportato il grado qualitativo di acqua utilizzato per ogni step del processo di produzione dei prodotti farmaceutici o di APIs.

Per scegliere il grado di acqua da utilizzare, bisogna considerare diversi aspetti:

- Natura, applicabilità e sterilità del prodotto finito
- Presenza di acqua nella formulazione finale del prodotto finito
- Utilizzo di acqua per il lavaggio e risciacquo di apparecchiature, contenitori e guarnizioni.

Rispetto a queste categorie di selezione, la EMA[38] fornisce diverse indicazioni per scegliere il grado qualitativo di acqua da impiegare.

1) **Natura, applicabilità e sterilità del prodotto finito**

Si attua una importante distinzione tra prodotti medicinali sterili e non sterili.

Prodotti medicinali sterili	Minima qualità di acqua accettabile
Parenterale	WFI
Oftalmico	PW
Soluzioni per emofiltrazione Soluzioni per emodiafiltrazione	WFI
Soluzioni per dialisi peritoneale	WFI
Soluzioni per irrigazione	WFI

[38] European Medicines Agency, prima del 2004 nota come European Medicines Evaluation Agency (EMEA)

Preparazione per naso/orecchie	PW
Preparazioni per uso cutaneo	PW

Tabella 1.2: Qualità di acqua accettabile per prodotti medicinali sterili

Per prodotti medicinali sterili (Tab. 1.2), in caso di uso oftalmico, parenterale, e per emofiltrazione e dialisi si richiede l'utilizzo di acqua per preparazioni iniettabili; tuttavia, a questa può essere usata alternativamente l'acqua altamente purificata, con l'associazione a test microbiologici periodici per monitorare il livello di endotossine batteriche.

Prodotti medicinali non sterili	**Minima qualità di acqua accettabile**
Preparazioni ad uso orale	PW
Soluzioni per nebulizzatore	PW*
Preparazioni ad uso cutaneo	PW**
Preparazioni per naso / orecchie	PW
Preparazioni ad uso vaginale / rettale	PW

Tabella 1.3: Qualità di acqua accettabile per prodotti medicinali non sterili

* Per certe patologie (p.e. fibrosi cistica) prodotti medicinali amministrati mediante nebulizzazione sono richiesti sterili e non pirogenici. In tali casi, è consigliato l'utilizzo di HPW oppure WFI.

** Per alcuni prodotti quali ad uso veterinario l'utilizzo di acqua potabile è accettabile quando giustificato ed autorizzato, considerando la variabilità della composizione chimica e della qualità microbiologica.

Per prodotti medicinali non sterili (Tab. 1.3), il grado di acqua purificata è sufficiente per la maggior parte delle applicazioni, tranne in alcuni casi di utilizzo di soluzioni nebulizzate.

Le indicazioni fornite da EMA suggeriscono che la qualità dell'acqua ad uso farmaceutico influenza direttamente il grado di sterilità del prodotto finito, considerandone inoltre il campo di applicabilità.

2) Presenza di acqua nella formulazione finale del prodotto finito

Il grado accettabile di acqua ad uso farmaceutico dipende fortemente dallo stadio operativo al quale viene usata durante la fase di produzione, dagli step di processo successivi e dalla natura del prodotto finito. Si distingue l'impiego di acqua - rispetto alle diverse fasi produttive – per ingredienti farmaceutici attivi (Tab 1.4) e per prodotti medicinali sterili e non sterili (Tab. 1.5).

Tipo di lavorazione	**Requisiti del prodotto**	**Minima qualità di acqua accettabile**
Sintesi di tutti i prodotti intermedi degli API prima dell'isolazione finale e degli step di purificazione	Nessun requisito per la sterilità e apirogenità nell'API o il prodotto farmaceutico nel quale viene utilizzata	Acqua potabile*
Mezzo di fermentazione	Nessun requisito per la sterilità e apirogenità	Acqua potabile*

	nell'API o il prodotto farmaceutico nel quale viene utilizzata	
Estrazione di erbari	Nessun requisito per la sterilità e apirogenità nell'API o il prodotto farmaceutico nel quale viene utilizzata	Acqua potabile*
Isolazione finale e purificazione	Nessun requisito per la sterilità e apirogenità nell'API o il prodotto farmaceutico nel quale viene utilizzata	Acqua potabile*
Isolazione finale e purificazione	API non è sterile, ma è ideato per l'utilizzo in un prodotto sterile e ad uso non parenterale	Acqua purificata
Isolazione finale e purificazione	API è sterile e non ideato per uso parenterale	Acqua purificata
Isolazione finale e purificazione	Api non è sterile, ma è ideato per l'uso in un prodotto sterile ad uso parenterale	Acqua purificata con un limite di endotossine di 0.25 EU/ml e controllo di specifici organismi
Isolazione finale e purificazione	API è sterile e apirogenico	Acqua per soluzioni iniettabili

Tabella 1.4: Grado di acqua utilizzato durante la prodizione di ingredienti farmaceutici attivi (APIs)

* Se vi sono requisiti tecnici che richiedono una purezza chimica maggiore, il grado di acqua purificata è maggiormente consigliato.

** L'utilizzatore dovrebbe dimostrare che le possbili variazioni nella qualità dell'acqua, particolarmente la composizione minerale, non incidono sulla composizione dell'estratto.

Lavorazione	**Qualità minima di acqua accettabile**
Granulazione[39]	Acqua purificata*
Rivestimento di compresse	Acqua purificata
Utilizzo in formulazione prima della liofilizzazione[40] non sterile	Acqua purificata
Utilizzo in formulazione prima della liofilizzazione sterile	Acqua per preparazioni iniettabili

Tabella 1.5: Grado di acqua utilizzata durante la produzione di prodotti medicinale nei quali non è presenta nella formulazione finale

* Per prodotti veterinari premiscelati (p.e. concentrati granulati) l'utilizzo di acqua potabile è accettabile se giustificato e autorizzato, considerando la variabilità della composizione chimica e della qualità microbiologica.

[39] Preparazione atta a confezionare farmaci in forma i granulati (Dizionario di Medicina, 2010)
[40] (Def. di Liofilizzazione)

3) **Utilizzo di acqua per il lavaggio e risciacquo di apparecchiature, contenitori e guarnizioni**

In generale, EMA suggerisce di utilizzare la stessa qualità di acqua impiegata nello stadio finale di produzione degli API oppure come eccipiente in un prodotto medicinale per il lavaggio e bonifica finale delle apparecchiature (Tab. 1.6).

Pulizia / Lavaggio di apparecchiature etc.	**Tipo di prodotto**	**Qualità minima accettabile di acqua**
Risciacquo iniziale	Intermedi e APIs	Acqua potabile
Risciacquo finale	API	Utilizzare la stessa qualità di acqua usata nella produzione di APIs
Risciacquo iniziale, includendo CIP* delle apparecchiature, contenitori e guarnizioni se applicabile	Prodotti farmaceutici non sterili	Acqua potabile
Risciacquo finale, includendo CIP* delle apparecchiature, contenitori e guarnizioni se applicabile	Prodotti farmaceutici non sterili	Acqua purificata o utilizzo della stessa qualità di acqua usata nella prodizione di prodotti medicinali, se di qualità superiore dell'acqua purificata
Risciacquo iniziale**, includendo CIP* delle apparecchiature, contenitori e guarnizioni se applicabile	Prodotti sterili	Acqua purificata
Risciacquo finale***, includendo CIP* delle apparecchiature, contenitori e guarnizioni se applicabile	Prodotti sterili non parenterali	Acqua purificata o utilizzo della stessa qualità di acqua usata nella prodizione di prodotti medicinali, se di qualità superiore dell'acqua purificata
Risciacquo finale***, includendo CIP* delle apparecchiature, contenitori e guarnizioni se applicabile	Prodotti parenterali sterili	Acqua per preparazioni iniettabili****

Tabella 1.6: Acqua ad uso farmaceutico da utilizzare per pulizia / risciacquo

* CIP: Clean in Place[41], pulizia in loco

** Alcuni contenitori, quali per esempio contenitori plastici per collirio, potrebbero non richiedere una fase di risciacquo iniziale; questo può essere controproducente, visto che, come conseguenza al non risciacquo, il numero di particolato prodotto potrebbe crescere. In certi casi, quali per esempio processi BFS[42], il risciacquo non può essere attuato.

[41] Metodo automatizzato di lavaggio delle superfici interne di tubature, serbatoi, apparecchiature, filtri e raccordi associati, evitando il totale disassemblaggio.

[42] Blow-Fill-Seal è il più elevato standard di produzione asettica avanzata utilizzato nell'industria farmaceutica.

*** Se le apparecchiature sono asciugate dopo un lavaggio con una soluzione acquosa al 70% alcool, l'alcool dovrebbe essere diluito con acqua della stessa qualità di quella utilizzata per il risciacquo finale.

**** Quando si attua uno step successivo di de-pirogenazione, è accettabile utilizzare acqua altamente purificata con associati validazione e giustifica.

Considerando le categorizzazioni finora descritte per l'individuazione della qualità di acqua ad uso farmaceutico più idonea per il processo di lavaggio, si riassumono brevemente le principali caratteristiche dei fogli poliuretanici e gli step di utilizzo di acqua:

- Il prodotto finito viene utilizzo per la filtrazione di sangue;
- Si richiede il controllo chimico e microbiologico del prodotto prima e dopo la lavorazione, per garantirne la biocompatibilità;
- L'acqua non è usata come eccipiente nella formulazione finale del prodotto finito, ma viene ampiamente utilizzata durante la lavorazione del semilavorato;
- L'acqua viene utilizzata per il lavaggio e la sanificazione delle apparecchiature prima e dopo il loro utilizzo (la fase di bonifica richiesta per l'abbattimento delle endotossine batteriche e carica microbica sarà affrontata successivamente al paragrafo 1.3.2);

Secondo le indicazioni fornite da EMA, la qualità di acqua ad uso farmaceutico suggerita per un prodotto destinato alla filtrazione del sangue è acqua per preparazioni iniettabili; tuttavia, le linee guida suggeriscono anche l'utilizzo di acqua altamente purificata come sostituto, visto che richiede le stesse caratteristiche chimiche e microbiologiche. La scelta tra le due tipologie di acqua verte principalmente sull'impianto di trattamento, il quale differisce notevolmente tra le due opzioni. Infatti, il processo di distillazione usato per produrre acqua per preparazioni iniettabili presenta costi capitali più bassi rispetto ad un impianto di doppia osmosi, usato per l'acqua altamente purificata; allo stesso tempo, il primo impianto presenta costi operativi più alti del secondo. In fase di progettazione, è di fondamentale importanza confrontare i costi e la disponibilità nell'installazione di un impianto piuttosto che l'altro, e la facilità con cui sarà possibile monitorare costantemente la qualità chimica e microbiologica dell'acqua ad uso farmaceutico prodotta in sito, così da vergere sull'opzione più conveniente.

1.2.1.5 Tecniche di lavaggio

Successivamente la definizione del fluido di processo da utilizzare, è necessario selezionare la tecnica di lavaggio più idonea rispetto alle condizioni operative del processo.

Considerati alcuni dei settori industriali nei quali l'operazione di lavaggio è altamente diffusa, come nell'industria tessile o alimentare, il trattamento si può suddividere in due principali step:

1) Contatto con il fluido di lavaggio: il prodotto viene messo in contatto con l'ambiente liquido, in modo che il solvente interagisca chimicamente con i composti desiderati; si possono suddividere le tecniche utilizzare per instaurare il contatto fluido-prodotto in due categorie:
    - Immersione: il prodotto viene immerso all'interno di un certo volume di liquido, raccolto in una opportuna vasca di contenimento, per una durata di tempo prestabilita, massimizzando il contatto superficiale specifico; il principale problema che si riscontra è la richiesta di considerevoli volumi di fluido di lavaggio. Per ridurre il consumo idrico, è necessario avere alcuni accorgimenti in merito alla progettazione della vasca di immersione.
    - Spray: il contatto viene ottenuto mediante l'utilizzo di opportuni ugelli, i quali spruzzano il medium di lavaggio sul prodotto. Il problema che può sorgere è l'inefficienza da parte del fluido di lavaggio nel penetrare la struttura

macromolecolare del prodotto, riducendo quindi il quantitativo di residuo che viene chimicamente attaccato dal solvente.

2) Rimozione del fluido di lavaggio: una volta che il solvente interagisce con il soluto da rimuovere, il prodotto sarà ricco della soluzione acquosa contenente anche il residuo di lavorazione rimosso dalla macrostruttura dei fogli poliuretanici; si deve quindi procedere con la rimozione del medium di lavaggio così ottenuto. Per fare questo, è opportuno applicare una forza meccanica sul prodotto stesso, forzando la rimozione del fluido senza danneggiare i fogli poliuretanici. Si distinguono due sistemi principalmente impiegati per questa fase di trattamento: centrifugazione e ultrasuoni.

Per garantire la rimozione ottimale del residuo presente nei fogli poliuretanici, il contatto con il fluido di lavaggio è preferibile nella maggior parte dei casi per immersione; l'affidabilità nella rimozione è un requisito più rilevante rispetto al consumo del fluido di lavaggio; per questo, il sistema a spray viene utilizzato soltanto in applicazioni di nicchia e per un numero di prodotti da trattare considerevolmente ridotto. Tuttavia, in fase di progettazione, è necessario valutare il volume minimo richiesto di acqua ad uso farmaceutico da contenere nella vasca ad immersione, così da ridurre sprechi e consumi.

La rimozione del fluido di lavaggio può essere eseguita come anticipato sia per centrifugazione che per ultrasuoni. È giusto specificare che nel primo caso, la centrifugazione permette sia di rimuovere il fluido di lavaggio che il residuo di lavorazione; nel secondo caso, la tecnica degli ultrasuoni diventa anche parte integrante della fase di contatto del semilavorato con l'acqua ad uso farmaceutico.

Centrifugazione

La centrifugazione è una tecnica utilizzata in numerosi settori industriali, tra cui l'ambito farmaceutico e biomedicale. Il suo campo di applicabilità si estende da prove sperimentali per la sedimentazione di residui solidi contenuti all'interno di una matrice liquida a processi produttivi per la rimozione di contenuti indesiderati all'interno di un prodotto ad uso medico. La sua capacità di essere implementata in applicazioni così differenti la rende una delle tecniche più apprezzate a livello industriale, con conseguente interesse nello sviluppo di nuove apparecchiature per la centrifugazione.

La centrifugazione consiste nell'applicazione di una forza centrifuga di modulo pressocché costante ad un elemento di interesse, posto in rotazione tramite un organo meccanico rotante; l'inerzia generata dalla rotazione comporta allo spostamento del corpo soggetto alla forza centrifuga verso l'esterno, in direzione radiale rispetto all'asse di rotazione. La forza centrifuga può essere espressa mediante la seguente relazione:

$$F_c = m\omega^2 r$$

dove m è la massa del corpo in rotazione, ω è la velocità angolare e r il raggio, misurato come distanza tra l'asse di rotazione dell'organo meccanico e il corpo soggetto alla forza centrifuga.

La forza centrifuga è direttamente proporzionale alla massa. Considerati i fogli poliuretanici, m è data dalla somma della massa del semilavorato asciutto e del quantitativo di acqua ad uso farmaceutico assorbito; tuttavia, la massa di acqua assorbita dal foglio non è costante, perché dipende dall'efficienza di bagnabilità del semilavorato, ossia da come questo sia stato immerso all'interno del medium di lavaggio, per quanto tempo e con quale angolazione. Questi parametri evidenziano la dipendenza del secondo step della fase di lavaggio dal primo, comportando alla

necessità di progettare entrambi gli step contemporaneamente, e dalle caratteristiche di porosità e forma del semilavorato.

La forza centrifuga è inoltre direttamente proporzionale alla velocità angolare. Solitamente, è preferibile esprimere la velocità con la quale viene messo in rotazione l'elemento rotante in giri al minuto. La velocità angolare rappresenta un parametro fondamentale, da scegliere sufficientemente elevata per garantire la rimozione efficiente del residuo acquoso e di lavorazione contenuto nei fogli poliuretanici, ma non troppo alto da danneggiare potenzialmente il semilavorato.

Infine, la forza centrifuga è inversamente proporzionale al raggio. Nonostante il raggio sia un fattore al numeratore, è importante ricordare che la velocità angolare è esprimibile come il rapporto tra la velocità tangenziale alla traiettoria circonferenziale e il raggio. Perciò, a mano a mano che il corpo si allontana dall'asse di rotazione, la forza centrifuga agente su esso diminuisce.

I parametri che direttamente influenzano il modulo della forza centrifuga esprimono la necessità, in fase di progettazione, di dare particolare importanza alla geometria dell'elemento rotante, alla velocità con la quale questo viene messo in moto, e alla massa dei fogli poliuretanici. Tuttavia, essendo il sistema centrifugo con una forte inerzia, è molto importante progettare un sistema meccanico in grado di bilanciare correttamente l'organo meccanico in movimento; per fare questo, è consigliabile agire anche sulla disposizione dei fogli poliuretanici nell'elemento rotante.

Un esempio applicativo di centrifuga per la fase di lavaggio è la lavatrice domestica, utilizzata per vestiti e tessili di vario genere. In questo caso, l'organo meccanico in movimento è un cestello in acciaio inox forato, il quale è parzialmente immerso in corrispondenza della parte bassa all'interno della vasca di immersione. Il lavaggio di un prodotto tessile con lavatrice si svolge nei seguenti step:

1) Si carica il prodotto tessile all'interno del cestello forato tramite l'apertura dell'oblò di carico, posto in alto oppure orizzontalmente;
2) L'oblò viene chiuso ermeticamente tramite guarnizione, con blocco di sicurezza;
3) Il cestello forato si riempie fino ad un certo livello del fluido di lavaggio, costituito da acqua e una percentuale di additivi, quali detersivi o altri prodotti chimici idonei all'uso;
4) Il prodotto tessile si bagna del fluido, estraendo i residui di sporcizia da rimuovere. Solitamente, in questa fase, per permettere al prodotto tessile di bagnarsi correttamente e per un tempo sufficiente, si procede anche con la rotazione saltuaria del cestello;
5) Una volta terminata la fase di bagnatura, si procede con la centrifugazione. In questa fase, il cestello viene messo in rotazione tramite una rampa crescente di velocità fino a stabilizzarsi ad un valore target di giri per minuto. I prodotti tessili si spostano radialmente verso la zona esterna del cestello, comprimendosi sulla parete cilindrica. Essendo il cestello forato, il fluido di lavaggio ora ricco del residuo da rimuovere viene strizzato a livello dei fori e fuoriesce dal cestello, drenando verso il basso;
6) Conclusa la centrifuga, il cestello arresta la sua rotazione, si sblocca l'oblò di accesso e si procede con lo scarico del prodotto ora lavato.

La progettazione di una lavatrice domestica deve essere conforme ad una serie di standard internazionali, tra cui la ISO 6330:2000[43], la quale specifica le procedure adatte per il lavaggio

[43] ISO 6330:2000/Amd.1:2008(E), *Textiles – Domestic washing and drying for textile testing*.

domestico e asciugatura di tessili. In questa normativa, vengono riportate le principali procedure di lavaggio rispetto alla direzione di carico e scarico; per ciascuna di queste, vengono identificati i principali parametri progettuali e di processo consigliati, tra cui:

- Tipologia di fluido di lavaggio da utilizzare (caratteristiche di durezza dell'acqua, solventi fosfati o non fosfati etc.);
- Tipologia di prodotto tessile da lavare (cotone, lana, misto etc.)
- Dimensioni geometriche dell'apparecchio (diametro, profondità e volume del cestello)
- Sistema di riscaldamento dell'acqua (principalmente elettrico)
- Durata della fase di lavaggio e centrifuga
- Frequenza di rotazione del cestello

In conclusione, il metodo di lavaggio tramite immersione e centrifuga si presenta come uno dei più utilizzati, soprattutto in ambito domestico. La progettazione di un'apparecchiatura capace di attuare efficacemente tale tecnica di lavaggio per un prodotto ad uso medico – ossia nel caso in esame fogli in poliuretano per la filtrazione di sangue – richiede la scelta dei parametri precedentemente citati da normativa, presentando particolare attenzione sul volume di acqua ad uso farmaceutico da utilizzare, la capacità produttiva considerato un singolo ciclo di lavaggio e la necessità di non danneggiare in alcun modo il prodotto ad uso medico[44].

Ultrasuoni

Come alternativa all'agitazione meccanica tramite centrifugazione del bagno di lavaggio, negli ultimi decenni si è mostrato particolare interesse nella tecnologia ad ultrasuoni per la rimozione di residui solidi da substrati tessili. Se è ormai risaputo che una delle principali applicazioni dell'uso di ultrasuoni è la pulizia di materiali solidi rigidi[45], l'utilizzo di energia ultrasonica per il lavaggio tessile è ancora in fase di esplorazione da numerosi anni, senza aver raggiunto alcun sviluppo commerciale.

L'azione di lavaggio esercitata dall'energia ultrasonica è dovuta al fenomeno di cavitazione transitoria. Mediante l'utilizzo di trasduttori di frequenza ad ultrasuoni, il bagno di lavaggio viene colpito da onde ultrasoniche, andando a costituire delle bolle o cavità di aria all'interno del fluido. Di conseguenza, l'implosione di piccole bolle di vapore o gas dentro il liquido di lavaggio e vicino alla superficie da pulire impone una forza meccanica tale sulla superfice da erodere lo strato contaminate e rimuovere le impurità[46].

Negli anni, sono stati diversi i brevetti di apparecchiature utilizzanti energia ultrasonica per il lavaggio di tessili; per esempio, è stata proposta una macchina per il lavaggio a ultrasuoni come dispositivo di aerazione per bolle d'aria e generatore ultrasonico[47]; oppure un apparato per la pulizia mediante ultrasuoni di tessili immersi in acqua con agitazione meccanica del volume di

[44] "Il lavaggio eseguito con uno scarso contenuto di acqua può causare danneggiamento, quale fibrillazione e degradazione del tessuto a causa della frizione tra le superfici tessili" (Keiko Gotoh, Kokoro Harayama, *Application of ultrasound to textiles washing in acqueous solutions*, Ultrasonics Sonochemistry 20 (2013) pag 747 – 753).
[45] T.J. Mason, *Industrial sonochemistry: potential and practicality*, Ultrasonic 30 (1992), pag. 192 – 196.
[46] J.A. Gallego-Juarez, E. Riera, V. Acosta, G. Rodriguez, A. Blanco, *Ultrasonic system for continuous washing of texting in liquid layers*, Ultrasonic Sonochemistry 17 (2010), pag 234-238.
[47] Masso Kanazawa, Yuko Ooka, United States Patent No. 4727734, 1988

liquido di lavaggio[48]. Le strategie impiegate per il lavaggio tramite ultrasuoni sono generalmente dirette alla produzione di cavitazione transitoria nell'intero volume del liquido di lavaggio all'interno del quale i prodotti tessili sono immersi.

Nonostante i numerosi brevetti proposti, l'utilizzo di energia ultrasonica per il lavaggio di prodotti tessili è stato sperimentato in diverse occasioni, senza raggiungere uno sviluppo concreto. Infatti, questi sistemi offrono inconvenienti significativi, e la tecnologia è caratterizzata da numerose limitazioni:

- L'energia ultrasonica deve essere dispersa omogeneamente all'interno del medium di lavaggio. Questo è possibile tramite l'utilizzo di un numero elevato di trasduttori e un volume elevato di liquido di lavaggio;
- Se vi sono aree con bassa energia acustica, la soglia di cavitazione non è raggiunta e per evitare un lavaggio irregolare, è necessario muovere costantemente il tessuto in modo che attraversi le aree di intensità acustica elevata nella cavità di lavaggio[49];
- La morbidezza del tessuto comporta la cavitazione a produrre un effetto erosivo minore, mentre la struttura reticolare del tessile favorisce la formazione di strati di bolle di grande volume che ostruiscono la penetrazione delle onde ultrasoniche[50];
- Se vi sono gas disciolti all'interno della soluzione di lavaggio, l'attività di cavitazione decresce rapidamente; per questo vi deve essere il degassaggio del liquido di lavaggio in una certa proporzione;
- L'efficienza del lavaggio è correlata alla distanza del materiale tessile dal trasduttore; più si è vicini alla sorgente, minore è la possibilità che le onde acustiche rimbalzino o vengano riflesse.

Tutti questi requisiti hanno impedito lo sviluppo commerciale delle lavatrici ad ultrasuoni per uso domestico. Tuttavia, per applicazioni industriali specifiche, buona parte di queste limitazioni possono essere sorpassate. A tal proposito, è stato sviluppato un nuovo processo in fase sperimentale, in cui il tessuto è disposto in formato piatto. Tale processo è stato implementato in laboratorio e ad uno stadio semi-industriale mediante l'utilizzo di specifici trasduttori ultrasonici con radiatori a piastra rettangolare. La pulizia è effettuata tramite un campo di cavitazione intensa generato dai radiatori a piastra all'interno di un sottile strato di liquido dove il tessuto viene introdotto. L'omogeneità di tale effetto è garantita dalla successiva esposizione di tutte le superfici tessili ad un campo acustico di elevata intensità[51]. Il sistema così sviluppato ha mostrato una performance di lavaggio ottimale, con un volume di liquido considerevolmente piccolo; tuttavia, altri importanti fattori da investigare sono legati all'impatto ambientale, tra cui il rumore di cavitazione e l'effetto sonico su diversi detergenti commerciali diversi dall'acqua.

Per confrontare la performance di un sistema di lavaggio con centrifuga rispetto che con ultrasuoni, si citano i risultati di una prova sperimentale descritta come segue[52]. In questo studio,

---

[48] L.D.G., Wit, *Method for Ultrasonic Cleaning of Textiles*, European Patent Application No. 0392586A1, 1990

[49, 25] J.A. Gallego-Juarez, E. Riera, V. Acosta, G. Rodriguez, A. Blanco, *Ultrasonic system for continuous washing of texting in liquid layers*, Ultrasonic Sonochemistry 17 (2010), pag 234-238

[51] J.A. Gallego-Juarez, E. Riera, V. Acosta, G. Rodriguez, A. Blanco, *Ultrasonic system for continuous washing of texting in liquid layers*, Ultrasonic Sonochemistry 17 (2010), Abstract (Tradotto).

[52] Keiko Gotoh, Kokoro Harayama, *Application of ultrasound to textiles washing in acqueous solutions*, Ultrasonics Sonochemistry 20 (2013) pag 747 – 753.

un campione di tessuto in poliestere, scelto per essere una delle fibre più diffuse al mondo, viene sporcato con carbone nero oppure acido oleico scelti come contaminanti modello, e lavato con il tessuto originale in una soluzione acquosa senza e con alcali o surfactanti applicando ultrasuoni, scuotimento o agitazione meccanica per centrifuga. Il lavaggio a ultrasuoni è realizzato tramite una sorgente ultrasonica con modulatore di frequenza, creando un campo acustico uniforme in tutto il volume di liquido. Se confrontato con lo scuotimento o centrifugazione, il metodo con ultrasuoni si è dimostrato efficiente nel rimuovere il particolato e residuo oleoso in breve tempo e con basso rapporto di bagno[53]. Aumentando la potenza ai trasduttori la detergenza di entrambe le tipologie di contaminanti aumenta ed eccede quella ottenuta con l'utilizzo di una lavatrice con cestello ad asse orizzontale. Tuttavia, si riporta un danneggiamento meccanico lieve ai tessuti e si osserva la frequente ri-deposizione dei residui solidi e oleosi sul tessuto lavato, specialmente con un rapporto di bagno minore.

Finora, tutti gli esperimenti citati presentano come prodotto destinato al lavaggio dei tessuti di uso comune, con fibre destinate all'uso domestico. Considerato il prodotto di interesse, questo si presenta con caratteristiche simili a prodotti tessili, ma con una macrostruttura porosa facilmente soggetta a deterioramento se non si utilizza accuratamente la tecnica degli ultrasuoni. Visto che diverse prove sperimentali hanno confermato il lieve danneggiamento della macrostruttura, seppur lieve, di vari tessuti, è opportuno concludere che, scegliendo gli ultrasuoni come metodo di lavaggio per i fogli poliuretanici, si rischia un danneggiamento ancor maggiore; contemporaneamente, questo metodo presenta tra i grandi vantaggi l'utilizzo di un minore quantitativo di acqua, quindi un risparmio economico non indifferente per alte capacità produttive, e generalmente una migliore performance. La grande difficoltà tecnologica consiste nel progettare un'apparecchiatura capace di soddisfare tutti i requisiti precedentemente citati ed evitare il deterioramento dei fogli poliuretanici, scegliendo accuratamente la giusta potenza emessa dai trasduttori, la loro distanza e la geometria interna della camera di lavaggio.

[53] Il rapporto di bagno è il rapporto di massa dei tessuti con il liquido di lavaggio.

1.2.2 Fase di trattamento

1.2.2.1 Introduzione: Obiettivi e Metodo

Una volta effettuato il lavaggio dei fogli poliuretanici, per rimuovere il residuo di lavorazione presente all'interno della sua macrostruttura, è necessario svolgere un ulteriore processo di trattamento. Lo scopo ultimo è di rendere idoneo il prodotto ad essere utilizzato come elemento filtrante per il sangue, tenendo conto del suo contesto applicativo e della necessità di essere conforme alle funzionalità operative richieste in fase di sviluppo.

Si consideri un esempio applicativo dei fogli poliuretanici. Durante un intervento chirurgico in sala operativa, si ha l'aspirazione del sangue dal paziente; il flusso ematico così stabilito raggiunge l'elemento filtrante, stabilendo un contatto sulla superficie del foglio poliuretanico. Con la giusta forza spingente, determinata dalla colonna di liquido sovrastante l'elemento filtrante, il flusso ematico attraversa il foglio poliuretanico, verificandosi la filtrazione. Tuttavia, il trasporto del sangue avviene tramite il soffiaggio di aria; di conseguenza, il flusso ematico porta con sé bolle d'aria le quali, a contatto con l'elemento filtrante, generano un vero e proprio strato di schiuma. Durante l'attraversamento del foglio poliuretanico, vi è un'alta probabilità che si verifichi il fenomeno di trascinamento, ossia che la schiuma gassosa sia trascinata dal flusso ematico. Infine, il sangue così filtrato viene ricircolato al paziente; la presenza di bolle può portare alla formazione di micro-emboli nell'apparato circolatorio, causando l'ostruzione delle vie sanguinee.

Visto il rischio legato alla formazione di micro-emboli, è necessario identificare un metodo con cui evitare la formazione di schiuma durante l'attraversamento del flusso ematico nell'elemento filtrante. Per fare questo, è necessario identificare un elemento che agisca da antischiuma. Vengono proposti di seguito due approcci differenti al problema:

- Meccanico: l'elemento che fornisce l'effetto antischiuma è dato da una rete esterna aderente al foglio poliuretanico; la sua macrostruttura presenta dei punti spigolosi i quali, mediante il contatto con le bolle di gas, ne causano la rottura applicando una forza meccanica maggiore rispetto alla tensione superficiale che mantiene coesa la singola bolla. La rete deve essere costituita di un materiale polimerico tale da essere conforme alle diverse richieste di biocompatibilità del prodotto e garantire il corretto attraversamento del flusso ematico.
- Chimico: come proposto per il lavaggio del semilavorato, è possibile utilizzare un composto chimico che permetta di raggiungere lo scopo designato. In questo caso, è opportuno ricercare un agente antischiuma, una famiglia di composti in grado di distruggere possibili bolle formatesi su uno specifico substrato. Tuttavia, considerato il requisito funzionale richiesto dall'elemento filtrante, l'agente antischiuma deve essere opportunatamente depositato all'interno della macrostruttura poliuretanica, senza apportare alcuna modifica al materiale. Inoltre, è necessario tenere conto di tutti i limiti microbiologici e chimici identificabili nel processo di lavorazione, garantendo infine un prodotto conforme ai requisiti di biocompatibilità riportati in normativa.

Entrambi gli approcci illustrati si presentano affidabili e, con l'opportuno sviluppo del processo produttivo adatto, capaci di raggiungere il risultato desiderato. Tuttavia, è opportuno considerare che lo sviluppo di una rete polimerica capace di agire da antischiuma comporta un investimento economico e di tempo elevato; la ricerca del giusto materiale polimerico, della forma e metodo di

produzione incidono direttamente sulla performance del prodotto. In questa trattazione si sceglie di approfondire il processo di lavorazione con l'utilizzo di un agente antischiuma.

1.2.2.2 Il fluido di trattamento: gli agenti antischiuma

Gli agenti antischiuma sono additivi chimici utilizzati per controllare la formazione di schiuma. È possibile suddividerli in tre categorie principali, sfruttando la nomenclatura inglese[54]:

1) *Antifoams*: Additivi chimici aggiunti per una piccola frazione di massa (solitamente tra 0.01 e 0.05 wt%) che permettono di prevenire o ridurre la formazione di schiuma indesiderata;
2) *Defoamers*: additivi con funzione di antischiuma che vengono spruzzati sulla schiuma già formata, agendo da mitigatori e fornendo un maggiore controllo sul fenomeno;
3) *Foam control agents*: additivi antischiuma aventi una vita utile limitata, solitamente tra 0.5 e diversi minuti. Vengono principalmente utilizzati nei detergenti per lavatrici e nei liquidi per la pulizia di pavimenti.

Diversi studi hanno confermato la possibilità di utilizzare diversi additivi con proprietà antischiumogene per le tre categorie sopracitate. Tuttavia, vi sono alcune differenze in termini di performance per alcuni agenti antischiuma – per esempio, vi sono alcune sostanze che sono ottimi *defoamers* ma pessimi *antifoams*. Le ragioni per queste lievi differenze sono state ricercate e chiarificate tramite l'analisi dei meccanismi d'azione antischiumogena di queste sostanze e i principali fattori controllanti. Per semplicità, in questa trattazione non si utilizzerà questa distinzione tra le diverse categorie; bensì, si manterrà il termine generico di "agenti antischiuma".

Vi sono diverse tipologie di agenti schiumogeni: surfactanti, proteine o polimeri solubili. A seconda del tipo scelto, il controllo della formazione di schiuma può essere eseguito con delle particelle solide idrofobiche, gocce d'olio oppure composti solidi oleosi. A seconda di come queste entità antischiumogene sono presenti nella soluzione, si distinguono gli antischiuma eterogenei e omogenei[55]:

- Antischiuma *eterogenei*: le particelle antischiumogene (gocce d'olio, particelle solide idrofobiche etc.) sono disperse in una fase separata nella soluzione antischiuma;
- Antischiuma *omogenei*: le particelle antischiumogene (surfactanti o molecole polimeriche) sono specie disciolte molecolarmente nella soluzione agendo come agenti soppressivi.

Solitamente, gli antischiuma eterogenei sono meno performanti di quelli eterogenei, ma possono portare numerosi vantaggi – minor costo, compatibilità con cibo, etc. Inoltre, gli antischiuma omogenei sono difficili da prevedere nel loro comportamento, perché dipendono dalle caratteristiche del sistema costituito. Per queste ragioni, la descrizione dei diversi meccanismi di azione con differenti entità antischiumogene farà riferimento ad agenti antischiuma eterogenei.

---

[54] La suddivisione qui riportata è presa da "Nikolai D. Denkov, Krastanka G. Marinova, Slavka S. Tcholakova, *Mechanistic understanding of the modes of action of foam control agents*, Advances in Colloid and Interface Science 206 (2014) pag. 57–67"

[55] Classificazione riportata in: "Nikolai D. Denkov, Krastanka G. Marinova, Slavka S. Tcholakova, *Mechanistic understanding of the modes of action of foam control agents*, Advances in Colloid and Interface Science 206 (2014) pag. 57–67"

Principali meccanismi di azione

Il modo in cui avviene la distruzione delle bolle costituenti la schiuma dipende dalla tipologia di agente antischiuma utilizzato. È opportuno, considerando la meccanica di rottura delle bolle costituenti la schiuma e i punti a livello dell'interfaccia aria – acqua dove si avvia la distruzione della schiuma, suddividere gli agenti antischiuma in due macrocategorie:

- Antischiuma *veloci*: sono in grado di distruggere il film schiumogeno in pochi secondi, partendo già dai primi stadi del processo di assottigliamento del film. Questa tipologia di antischiuma può ridurre la schiumosità delle soluzioni surfactanti e distruggere completamente le schiume quiescenti in meno di 1 minuto, interrompendo la generazione di nuova schiuma. Si consiglia l'utilizzo di questa categoria di antischiuma se si vuole rimuovere completamente qualsiasi traccia di schiuma nella soluzione.
- Antischiuma *lenti*: sono in grado di distruggere la schiuma formatasi solo attraverso numerosi stadi, alcuni della durata di più minuti o ore; l'ultimo stadio è caratterizzato dalla presenza di una schiuma residua che richiede molto tempo per essere completamente distrutta. Sono particolarmente appropriati se è richiesta una evoluzione schiumogena specifica (per esempio, durante la formazione di *flash foam*[56] con una vita utile ridotta).

Per determinare se un certo agente antischiuma ha un comportamento veloce oppure lento, il parametro di riferimento è la pressione d'ingresso dell'entità antischiumogena all'interfaccia aria-acqua; tale pressione caratterizza la difficoltà nelle particelle disperse di antischiuma nell'inserirsi nella superficie del film schiumoso. La quantifica della pressione d'ingresso – definita come pressione capillare critica al'ingresso della particella antischiumogena nel film schiumoso – è effettuabile tramite la Film Trapping Tecnique[57], ed è stato individuato un valore soglia di ≈ 15 Pa. Le particelle antischiumogene con pressione d'ingresso minore di 15 Pa sono di tipologia veloce, in caso contrario lenta.

Tutti gli antischiuma eterogenei possono agire da veloci o lenti. Per controllare il processo di deschiumaggio, quindi il meccanismo d'azione di rottura del film schiumogeno è necessario agire sulla pressione d'ingresso; questa dipende da numerosi fattori: la presenza di co-surfactanti, elettroliti e particelle solide; dimensione delle gocce di olio antischiumogeno; la natura chimico dell'olio.

Una volta individuata la tipologia di agente antifoam, classificata rispetto al valore della pressione d'ingresso, è importante analizzare il meccanismo d'azione antischiuma utilizzato da alcuni tipi di particelle antischiumogene. Verranno approfondite in dettaglio le modalità di distruzione della schiuma usate da particelle solide e gocce d'olio antischiumogene.

<u>Azione antischiuma delle particelle solide</u>

Le particelle solide distruggono il film schiumoso tramite il meccanismo di *bridging-dewetting*[58], caratterizzato da due fasi:

i) La particella solida entra in contatto con le due superfici opposte del film di schiuma, costituendo un ponte solido tra esse;

[56] Tipologia di materiale schiumoso con una microstruttura caratterizzata dalla presenza di ultra-micro bolle nel reticolo polimerico.
[57] Vedi "Denkov ND, *Mechanisms of foam destruction by oil-based antifoams*, 2004, Langmuir, 20:9463"
[58] Dippenar A., *The destabilization of froth by solids*, I., *The mechanism of film rupture*, Int J. Miner Process, 1982.

ii) Il liquido disidrata la superficie della particella e il film di schiuma viene perforato a livello della linea di contatto tra le tre fasi sulla superficie della particella.

L'efficienza delle particelle solide nell'azione antischiumogena dipende da diversi fattori:

a) Idrofobicità: se la particella è troppo idrofilica, può stabilizzare la schiuma tramite diversi meccanismi, tra cui *Pickering*[59] per la soluzione oppure *Oswald ripening*[60] per le bolle;
b) Forma: per particelle con superfici convesse liscie (ellissoidi o sfere), l'angolo di contatto aria-acqua-solido deve essere maggiore di 90°[61]. Per particelle che presentano invece superfici spigolose (cubi, prismi o irregolari) l'angolo di contatto sufficiente è di 30-40°[62], se sono correttamente orientate nel film schiumoso. Inoltre, la presenza di vertici spigolosi facilita l'ingresso della particella e la formazione del ponte solido tra le interfaccie aria e acqua[63];
c) Dimensioni: sono importanti nel caso in cui le particelle diventano molto piccole, con raggio al di sotto di 1 micron. Per una concentrazione in massa di particelle, esiste una dimensione ottimale delle entità antischiumogene; questo perché dimensioni minori corrispondono ad una maggiore concentrazione numerica di particelle, aumentando la probabiltà che le particelle si intrappolino nel film di schiuma, causandone la rottura.

<u>Azione antischiuma di gocce d'olio</u>

Le gocce d'olio sono in grado di distruggere i film schiumosi mediante due principali meccanismi: *bridging-stretching* e *bridging-dewetting*. La loro efficienza dipende anche dal meccanismo scelto di dispersione dell'olio all'interno della emulsione antischiuma.

Per entrambi i meccanismi, il primo step consiste nell'ingresso della goccia d'olio tra le interfacce dei due film (schiumoso e della soluzione), costituendo un ponte tra loro. L'ingresso dell'entità antischiumogena, e conseguentemente la formazione del ponte, dipendono da due fattori principali:

- Cinetica: il valore della pressione d'ingresso incide sull'aspetto cinetico del meccanismo di formazione del ponte tra le interfacce;
- Termodinamica: la condizione termodinamica di ingresso dell'entità antischiumogena è espressa tramite la definizione di un coefficiente di ingresso:

$$E = \sigma_{AW} + \sigma_{OW} - \sigma_{OA}$$

dove σ_{AW}, σ_{OW} e σ_{OA} sono rispettivamente le tensioni interfacciali delle interfacce aria-acqua, olio-acqua e olio-aria.

Il valore di E dipende dall'olio utilizzato e dal tipo e concentrazioni di surfactanti, elettroliti e co-surfactanti. Si distinguono due casi:

[59] Meccanismo per cui un'emulsione è stabilizzata da particelle solide, le quali si adsorbono sull'interfaccia tra la fase acquosa e oleosa.
[60] Meccanismo di crescita delle bolle a spesa di quelle di minor dimensioni a causa della differenza di potenziale chimico tra l'emulsione e le bolle.
[61] Dippenar A., *The destabilization of froth by solids*, I., *The mechanism of film rupture*, Int J. Miner Process, 1982.
[62] Frye GC, Berg JC, *Mechanisms for the synergistic antifoam action by hydrophobic solid particles in insoluble liquids*, J Colloide Interface Sci (1977), pag. 62-264.
[63] Denkov ND, *Mechanisms of foam destruction by oil-based antifoams*, 2004, Langmuir, 20:9463

a) E < 0: la fase acquosa bagna completamente la goccia d'olio. Di conseguenza, le gocce d'olio pre-emulsionate rimangono immerse nella fase acquosa e non possono formare ponti tra le superfici tra le superfici del film schiumoso. Anche se una fase oleosa appare sulla superficie della soluzione, questa rimarrebbe nella fase acquosa, perché è la sua configurazione termodinamica preferita. Oli con questa configurazione termodinamica sono antischiumogeni inefficaci.
b) E > 0: si ha una posizione di equilibrio ben definita delle gocce d'olio all'interfaccia aria-acqua. Di conseguenza, la pressione d'ingresso non è troppo alta, e si costituiscono dei ponti più o meno stabili. Tuttavia, questa configurazione termodinamica non garantisce la comparsa delle gocce d'olio sulla superficie della soluzione, perché la pressione d'ingresso è allo stesso modo importante.

È importante specificare che valori positivi di E sono necessari per la formazione di un ponte oleoso tra le due superfici del film di schiuma, perché tale processo è equivalente all'ingresso dell'entità antischiumogena nelle due superfici opposte del film. Di conseguenza, la condizione termodinamica per la formazione di un ponte ad olio è equivalente alla condizione per l'ingresso della goccia d'olio, ossia E > 0.

Una volta costituito il ponte, la destabilizzazione del film schiumogeno può avvenire tramite due meccanismi diversi, come accennato in precedenza:

a) *Bridging-stretching*: in questo meccanismo, il ponte ad olio si deforma. La deformazione è concorde ai requisiti delle leggi sulla capillarità, ossia la legge di Laplace[64] e il triangolo di Newmann[65]. Se le leggi sulla capillarità non vengono rispettate, il ponte ad olio si estende in direzione radiale e si rompe nel suo centro;
b) *Bridging-dewitting*: il ponte non ha tempo di deformarsi e le superfici del film schiumoso disidrata la superficie della goccia d'olio, portando alla rottura del film agli estremi del ponte d'olio.

La stabilità meccanica dei ponti d'olio dipende dal valore del coefficiente di ponte B, definito da Garrett[66]:

$$B \equiv \sigma_{AW}^2 + \sigma_{OW}^2 - \sigma_{OA}^2$$

a) B > 0: le leggi sulla capillarità non sono rispettate, e si costituisce un ponte instabile; questa condizione è valida per entrambi i meccanismi di rottura del film schiumoso sopracitati;
b) B < 0: si costituiscono ponti stabili, evitando la rottura del film; in questo caso, l'antischiuma non è efficace.

In conclusione, oli con B > 0 formano ponti instabili, mentre oli con B < 0 potrebbero formare ponti stabili, se E > 0, oppure potrebbero non essere capaci di costituire alcun ponte, se E < 0.

Un ulteriore fattore che influenza l'azione antischiumogena è il meccanismo di dispersione delle gocce d'olio all'interno dell'emulsione. È noto che oli "dispersivi" sono solitamente più attivi

[64] La curvatura delle varie interfacce deve garantire l'equilibrio tra le diverse pressioni capillari.
[65] Gli angoli di contatto tra le tre fasi aria-acqua-olio devono soddisfare il bilancio vettoriale delle tensioni interfacciali sulle line di contatto tra le tre fasi.
[66] Garrett PR., *Preliminary considerations concerning the stability of a liquid heterogeneity in a plane-parallel liquid film*, J Colloid Interface Science (1980), pag 76-587

come antischiuma rispetto a quelli "non-dispersivi"[67]. L'affinità alla dispersione degli oli agenti da antischiuma può essere espressa quantitativamente tramite la definizione di un coefficiente di dispersione:

$$S = \sigma_{AW} - \sigma_{OW} - \sigma_{OA}$$

È importante distinguere due diversi tipi coefficienti di dispersione:

a) S_{IN}: coefficiente di dispersione iniziale, definito utilizzando σ_{AW} in assenza di olio disperso sulla superficie della soluzione;
b) S_{EQ}: coefficiente di dispersione all'equilibrio, definito utilizzando σ_{AW} in presenza di olio disperso.

Mediante analisi termodinamiche, è stato dimostrato che $S_{EQ} \leq 0$, mentre S_{IN} può avere segno arbitrario. Vale sempre che $S_{EQ} \leq S_{IN}$, perché σ_{AW} decresce con la dispersione dell'olio.

L'affinità alla dispersione iniziale, ossia quando l'olio è depositato sulla superficie della soluzione, è caratterizzata dal valore di S_{IN}:

a) $S_{IN} < 0$: l'olio non si diffonde sulla superficie della soluzione;
b) $S_{IN} > 0$: l'olio si diffonde, andando a costituire uno strato sottile o spesso sulla superficie della soluzione.

Per quanto riguarda il coefficiente di dispersione all'equilibrio, S_{EQ} fornisce informazioni sullo spessore dello strato disperso all'equilibrio:

a) $S_{EQ} = 0$ ($\sigma_{AW} = \sigma_{OW} + \sigma_{OA}$): l'olio si disperde sulla superficie della soluzione, realizzando uno strato oleoso spesso;
b) $S_{EQ} < 0$ (con $S_{IN} > 0$): si ha la comparsa di uno strato sottile di olio all'equilibrio, possibilmente coesistendo con gocce d'olio.

Se si confrontano le espressioni per il coefficiente di ingresso E ed il coefficiente di dispersione S, si nota che con $S > 0$ corrisponde conseguentemente un $E > 0$, perché σ_{OW} è sempre positivo. Vale inoltre che un S_{IN} positivo e una velocità di dispersione elevata possono migliorare l'attività antischiumogena, senza essere dei prerequisiti per il verificarsi di tale azione.

In conclusione, un coefficiente di ponte positivo, e quindi un coefficiente di ingresso positivo, sono condizioni necessarie per la realizzazione del meccanismo di *bridging* per antischiuma oleosi; inoltre, un coefficiente di dispersione iniziale positivo può rendere più efficiente l'azione antischiumogena, rimanendo tuttavia una condizione non sufficiente per l'attività di antischiuma. Se si ha un coefficiente di ingresso negativo, l'azione antischiumogena non viene svolta.

1.2.2.3 Criteri generali per la selezione dell'agente antischiuma

Lo studio dei diversi meccanismi di azione degli agenti antischiumogeni, insieme ai risultati ottenuti sperimentalmente tramite prove in diversi contesti applicativi, ha permesso di comprendere gli andamenti generali di alcune famiglie di antischiuma, e fornisce una sorgente di linee guida indicanti come gli agenti antischiumogeni dovrebbero essere selezionati per

[67] Wasan D. T., Cristiano S. P., *Foams and antifoams: a thin film approach*, in: Birdi K.S., *Handbook of Surface and colloid chemistry*, CRC Press, 1997.

applicazioni specifiche. Di seguito sono riportati gli andamenti generali di diverse categorie di antischiuma riportati in letteratura[68]:

- Gli oli siliconici e fluorati presentano un'intensa attività antischiumogena in diverse soluzioni schiumose. Infatti, questi oli presentano una tensione superficiale dell'interfaccia olio-aria (σ_{OA}) molto bassa, ottenendo dei coefficienti E, S e B positivi in molte casistiche, favorendo notevolmente l'attività antischiumogena. Tuttavia, è sempre importante considerare che se la pressione d'ingresso è troppo alta, l'attività antischiumogena può essere assente. Questa barriera di pressione dipende dalle forze di superficie nel film asimmetrico del sistema olio-acqua-aria; perciò, i fattori che controllano i coefficienti E, B e S sono differenti da quelli che controllano la pressione d'ingresso. Vi possono essere dunque casi in cui una elevata pressione d'ingresso può sopprimere l'effetto antischiumogeno delle gocce d'olio siliconico in numerose applicazioni, nonostante valori positivi dei coefficienti E, B ed S (per esempio negli shampoo e balsami contenenti silicone).
- Per oli polari con limitata idrosolubilità, la loro struttura chimica è essenziale per definire il limite di solubilità dell'agente antischiuma. Se si vuole garantire un meccanismo di antischiuma eterogeneo – perché più efficiente di quello omogeneo – è conveniente scegliere strutture più idrofobiche. Invece, se si vuole avere un controllo più ridotto della schiuma, è possibile utilizzare oli polari con elevata solubilità, in modo che questi possano aumentare la schiumosità della soluzione, agendo da co-surfactanti. Per esempio, i surfactanti non ionici a bassa schiumosità hanno un ruolo duplice nelle formulazioni per lavastoviglie: per pulire (richiedendo una certa solubilità di questi surfactanti) e ridurre la schiuma (utilizzando dei migliori meccanismi eterogenei).
- In diversi studi, la ramificazione e la lunghezza delle molecole delle sostanze antischiumogene (ossia gocce oleose di molecole di basso peso molecolare con solubilità limitata) sono stati individuati come fattori che influenzano la stabilità della schiuma. In generale, utilizzando molecole ramificate a media catena si ottengono strati di surfactanti più deboli e si riduce la stabilità della schiuma a lungo termine, anche se la schiumosità della soluzione può essere migliorata (per esempio, mostrano questo comportamento alcoli grassi di media catena, 2 butil-ottanolo e iso-esilneopentanoato). Invece, l'utilizzo di molecole lineari a lunga catena (per esempio acido laurico o alcool laurilico) può dare la riduzione della schiumosità di soluzione, ma una maggiore durata della stabilità di schiuma a lungo termine. Inoltre, l'addizione di molecole lineari a lunga catena come co-surfactanti potrebbero ridurre l'effetto antischiumogeno di oli siliconati, vegetali o minerali, tramite la formazione di strati di surfactanti e co-surfactanti miscelati condensati che garantiscono pressioni d'ingresso elevate e, possibilmente, riducono o negativizzano i coefficienti E, B e S.

Gli andamenti generali sopra riportati forniscono informazioni in merito alla funzionalità di alcune famiglie di antischiumogeni, oltre che alcune peculiarità della loro struttura chimica che, se implementate, aumentano l'efficienza della loro attività antischiumogena. Tuttavia, con questi elementi non si è in grado di definire propriamente il campo di applicabilità; per fare questo, è necessario considerare la tipologia di soluzione schiumosa che si vuole controllare.

[68] Nikolai D. Denkov, Krastanka G. Marinova, Slavka S. Tcholakova, *Mechanistic understanding of the modes of action of foam control agents*, Advances in Colloid and Interface Science 206 (2014) pag. 57–67

Analisi della tipologia di soluzione schiumosa: flusso ematico

È possibile suddividere le soluzioni schiumose in due macrocategorie: a base di acqua o a base di oli. Questa distinzione è estremamente rilevante, perché tutti gli aspetti di stabilità della schiuma dipendono dalla natura della fase liquida continua. I liquidi a base di olio e di acqua si comportano in modo differente; questo perché il fenomeno di formazione di schiuma – ed emulsione – sono altamente influenzati dalla tensione superficiale della fase continua, e in parte dalla tensione interfacciale tra due liquidi insolubili. Si nota che la tensione superficiale dell'acqua (di circa 72 mN/m a 25°C) è molto maggiore rispetto a quella di liquidi apolari (p.e. la tensione superficiale di oli minerali è di 30 – 50 mN/m). Di conseguenza, materiali superficialmente attivi possono causare un maggiore cambiamento in una soluzione acquosa – riducendo la tensione superficiale di 30 ~ 50 mN/m – piuttosto che in oli apolari – dove la riduzione è di pochi mN/m. Questo fenomeno relativo alla tensione superficiale comporta ad importanti differenze tra gli agenti antischiuma utilizzati per liquidi acquosi e non acquosi[69].

Come riportato in Kalman, Leatherman e Wylde[70], si elencano di seguito le principali caratteristiche delle soluzioni schiumose a base di olio e di acqua, con i corrispondenti requisiti richiesti per ottenere un'azione antischiumogena soddisfacente.

<u>Soluzioni schiumose a base di olio</u>

Le soluzioni schiumose non acquose sono molto più complesse rispetto a quelle acquose. Infatti, è noto che le soluzioni schiumose a base di olio sono più rare, anche se rivestono un importante ruolo nei settori industriali di costruzione, cura personale, e Oil&Gas.

La più grande differenza tra soluzioni schiumose non acquose e acquose è che presentano una tensione interfacciale minore all'interfaccia tra gas e liquido. Nei sistemi acquosi, i composti surfactanti aggiunti in soluzione migrano all'interfaccia gas-liquido, portando alla riduzione della tensione superficiale in loco; invece, nei sistemi acquosi, questo fenomeno non accade, perciò l'adsorbimento di surfactanti non solubili in olio è drasticamente ridotto.

Vi sono tre principali fenomeni accettati in letteratura per la stabilizzazione di schiume non acquose:

a) La presenza di surfactanti: i surfactanti permettono la modifica della reologia superficiale all'interfaccia tra gas e idrocarburi. Vengono classificati in surfactanti idrocarburici, silossanici (detti anche siliconi) e fluorocarburi.
b) Medium condensato con più fasi: la stabilizzazione avviene tramite cristalli liquidi o componenti solidi condensati all'interfaccia.
c) Adsorbimento di particelle: l'adsorbimento è favorito dalla costituzione di uno strato di particolato.

I requisiti degli agenti antischiuma per soluzioni schiumose a base di olio sono i seguenti:

I) L'antischiuma dovrebbe avere una tensione superficiale all'interfaccia olio-gas minore rispetto al liquido della soluzione schiumosa (come descritto in precedenza, si richiede un coefficiente di ponte positivo);
II) L'antischiuma deve essere insolubile nella fase continua;

[69] Kalman Koczo, Mark D. Leatherman, JOnahan J. Wylde; *Surface Process, Transportation, and Storage – Chapter 4: Foam Control*; Oil and Gas Chemistry Management Series, Volume 4, 2023, pag. 153-226.
[70] *Idem.*

III) Il liquido antischiumogeno dovrebbe disperdersi nella soluzione sottoforma di piccole gocce in sospensione.

Per soluzioni schiumose a base di olio, gli antischiuma più utilizzati sono diverse tipologie di siliconi (PDMS, fluoro-siliconi, e siliconi organo-modificati) o additivi organici (non siliconici), in maggiore misura poliacrilati. Solitamente vengono impiegati composti siliconati perché garantiscono una migliore performance.

Soluzioni schiumose a base di acqua

Le soluzioni schiumose acquose presentano dei meccanismi di interazione chimica differenti dalle soluzioni schiumose a base d'olio; questo deriva dalla differente tensione superficiale presente all'interfaccia olio-gas. I requisiti richiesti dagli agenti antischiuma per questa tipologia di soluzioni schiumose sono i seguenti:

I) Tensione superficiale minore rispetto alla fase schiumosa
II) Insolubili nella fase schiumosa
III) Chimicamente inerte con altri componenti della soluzione
IV) Disperdibile in forma di piccole gocce

L'unico requisito ulteriore richiesto nelle formulazioni acquose rispetto a quelle oleose è la condizione di inerzia chimica (III). Nonostante la visibile similitudine nei requisiti richiesti dagli antischiuma per le due diverse tipologie di soluzioni schiumose, i composti utilizzati per i due casi sono di natura diversa, o identici ma combinati differentemente.

Schiume acquose vengono controllate principalmente da miscele di oli apolari, includendo il silicone o oli organici, e particelle solide idrofobiche. Anche se vi sono altri tipi di composti chimici in grado di rispettare i requisiti sopra elencati, non vengono scelti perché presentano una minore efficienza.

Flusso ematico

Le diversità tra le soluzioni schiumose a base di acqua e a base di olio finora evidenziate indicano la necessità di analizzare al meglio il fluido soggetto al fenomeno di formazione di schiuma. Considerati i fogli poliuretanici quali elementi filtranti, questi vengono attraversati da un flusso ematico realizzato tramite l'aspirazione di sangue dal paziente;

Il sangue è una sospensione costituita da una parte globulare, ossia un insieme di cellule ciascuna con una diversa funzione, e una liquida, denominata plasma. In figura 1.3 si riportano le percentuali dei principali elementi che costituiscono il sangue umano.

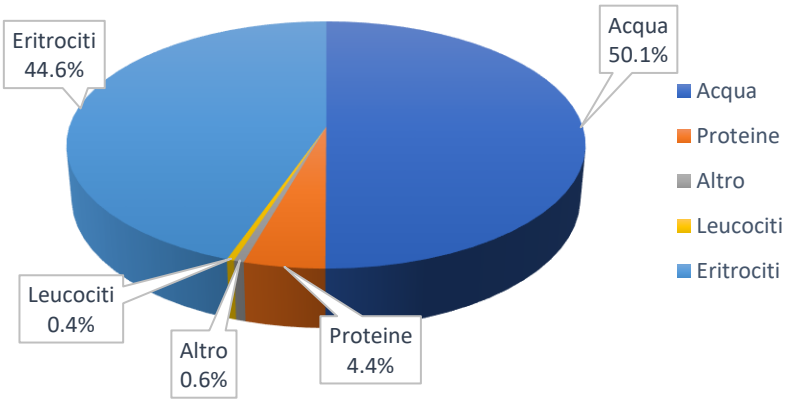


Figura 1.3: Composizione volumetrica del sangue

Come si può notare, circa il 50% del sangue è costituito da acqua; il 45% è invece costituito dalla sua componente globulare. Questo indica che, ai fini della classificazione proposta in questo paragrafo, considerare il sangue come una soluzione schiumosa a base di acqua.

Di seguito, si esplora un esempio applicativo di utilizzo di composti siliconici come agenti antischiuma, definendone le loro caratteristiche principali, i limiti funzionali, e l'applicabilità nel settore biomedicale.

1.2.2.4 Esempio applicativo: utilizzo di oli siliconici come agenti antischiuma

Gli oli siliconici sono gli agenti antischiuma più utilizzati nell'industria produttiva; in particolare, vengono impiegati nel settore della cura personale e farmaceutico come *defoamers*, *antifoams* oppure surfactanti. Il loro comune utilizzo deriva dalla loro elevata efficienza nel controllo del fenomeno di formazione di schiuma, sia come agenti prevenienti che mitiganti.

I siliconi sono polimeri appartenenti al gruppo dei silossani, dove gli atomi di silicone solo legati tra di loro attraverso atomi di ossigeno, costituendo un ponte – Si – O – Si – O –; le restanti vacanze dell'atomo di silicio si possono legare a diversi gruppi, tra cui il metile.

La nomenclatura dei composti siliconici si presenta abbastanza complessa; la diversità dei siliconi è correlata alla valenza dell'atomo di silicone, per la quale il gruppo metile può essere sostituito da altri gruppi organici. Per descrivere al meglio tutte le strutture ramificate dei composti silossanici, si utilizza generalmente una notazione che specifica prima i gruppi laterali e poi la catena (per esempio, il polimero con monomero – $Si(CH_3)_2O$ – è chiamato poli-dimetilsilossano). Certe strutture o segmenti strutturali compaiono ripetutamente nell'area silossanica; per questo motivo, diverse abbreviazioni vengono utilizzate in letteratura[71]: con (M) si indicano i gruppi monofunzionali, (D) di-funzionali, (T) tri-funzionali e (Q) tetra-funzionali. In questo modo, tutte le possibili strutture silossaniche – con soli gruppi metili lungo la catena silossanica – possono essere scritte come $M_aD_bT_cQ_d$. In Tabletta 1.7 si riportano la formula e struttura chimica dei gruppi funzionali con la nomenclatura associata, mentre in tabella 1.8 si riportano alcuni esempi di composti silossanici con la loro abbreviazione.

[71] Hardman, B.; Torkelson, A., Silicones. In *Encyclopeida of Polymer Science and Engineering*, 2nd ed. Koschwitz, J.I., Wiley-Interscience, New York, 1989; pag. 204 – 308.

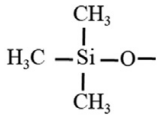
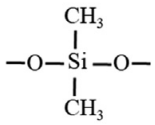
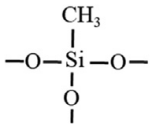
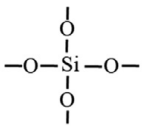
Nomenclatura gruppo	Formula chimica	Struttura molecolare
M	$(CH_3)_3SiO_{1/2}$	
D	$(CH_3)_2SiO_{2/2}$	
T	$(CH_3)SiO_{3/2}$	
Q	$SiO_{4/2}$	

Tabella 1.7: Unita monomeriche dei polimeri silossanici e notazioni ridotte[72]

Esempi	Notazione
Dimero $(CH_3)_3SiOSi(CH_3)_3$	MM
Oligomero $(CH_3)_3Si[OSi(CH_3)_2]_6OSi(CH_3)_3$	MD_6M
Trimero ciclico $[Si(CH_3)_2O]_3$	D_3
Due legami incrociati tri-funzionali $RSi(O_2)OSi(O_2)R$	TT
Silice SiO_2	Q

Tabella 1.8: Esempi di composti silossanici[73]

Il legame Si – O, costituente la catena polimerica silossanica, fornisce importanti proprietà meccaniche e chimiche ai polisilossani. I siliconi presentano una considerevole stabilità termica, giustificata dall'elevata energia di legame Si – O (452 kJ/mol), maggiore di quella del legame C – H (411 kJ/mol). Per questo motivo, i silossani vengono utilizzati anche in applicazioni ad alta temperatura (p.e. come agenti per il trasporto di calore o elastomeri di alta performance). Inoltre, le caratteristiche chimiche dei gruppi laterali e la natura del loro legame con la catena polimerica forniscono proprietà superficiali di alto interesse; per questo, i siliconi sono usati come agenti distaccanti per stampi, spray idrofobi e materiali biomedicali.

[72] Tabella tratta da: Kalman Koczo, Mark D. Leatherman, JOnahan J. Wylde; *Surface Process, Transportation, and Storage – Chapter 4: Foam Control*; Oil and Gas Chemistry Management Series, Volume 4, 2023, pag. 177, Figure 4.9

[73] Tabella tratta da: James E. Mark, Dale W. Schaefer, Gui Lin, *The Polysiloxanes*, Oxford University Press Incorporated, 2015; pag. 4, Table 1.2

Le caratteristiche strutturali della catena definiscono alcune proprietà fisiche di particolare interesse scientifico. Per esempio, l'atomo sostituito di Si e non sostituito di O differiscono notevolmente in dimensioni, ottenendo un legame incrociato non uniforme. Questa caratteristica influenza direttamente la disposizione spaziale della catena polimerica nello stato amorfo e di bulk. Inoltre, le catene polimeriche presentano diverse configurazioni spaziali a causa della bassa energia di rotazione del legame Si – O.

1.2.2.4.1 Tipologie e proprietà

PDMS (Poli-dimetil-silossano)

PDMS è il silicone più comunemente usato, contenente una catena polimerica lineare Si – O – Si e gruppi metili – CH_3 in tutte le vacanze degli atomi di silicio. Utilizzando la notazione breve, il PDMS è MD_nM e la catena silossanica può essere ramificata con gruppi T o Q.

Il processo produttivo di PDMS permette di ottenere una miscela di polisilossani a diversa massa molecolare. PDMS ad alto peso molecolare, ossia con un peso superiore al limite di solubilità della soluzione schiumosa, sono preferiti come agenti antischiuma. Vista l'enorme variazione nella massa molecolare, la viscosità cinematica dei PDMS può variare da 0.65 cSt fino a milioni di cSt.

Proprietà fisiche

PDMS è un liquido chiaro con un basso punto di scorrimento (circa – 70°C) e temperatura di transizione vetrosa (-120 °C). La sua viscosità dipende direttamente dalla massa molecolare; infatti, si nota che per MW > 10000 Da, la catena poli-silossanica inizia ad attorcigliarsi e la viscosità cresce notevolmente con la massa molecolare. La densità del PDMS a temperatura ambiente è di circa 0.97 Kg/m^3, maggiore di molti oli idrocarburici.

Le proprietà che rendono il PDMS un antischiuma impiegato in moltissime applicazioni industriali sono la sua solubilità in composti oleosi e tensione superficiale. La tensione superficiale a temperatura ambiente è di 21 mN/m – minore per polimeri a basso peso molecolare e leggermente crescente per molecole ad alto peso molecolare – la quale è più bassa di diversi oli, surfactanti, e altri liquidi. La tensione interfacciale tra acqua e PDMS è elevata (42.7 mN/m); anche se i PDMS non sono surfactanti per definizione, visto che non contengono gruppi idrofili, sono superficialmente attivi e si espandono sulla superficie d'acqua.

Inoltre, i PDMS sono liquidi apolari con una bassa costante dielettrica, dovuta alla presenza di un elevato numero di gruppi metili che schermano i silossani, perciò non solubili in acqua.

Altre proprietà fisiche di interesse[74] dei PDMS sono le seguenti:

- Sono trasparenti alla luce visibile e UV;
- Sono altamente permeabili a numerosi gas (soprattutto ossigeno);
- Sono fisiologicamente inerti;
- Sono altamente compatibili con il sangue, per la loro ridotta interazione con le proteine del plasma.

[74] Prese da: Carmen Racles, Thierry Hamaide, Etienne Fleury; *Siloxane-Containing compounds as polymer stabilizers*; in *Enciclopedia of Polymer Research*, Chapter 6, Nova Science Publiscers Inc., 2011.

Organo-poli-silossani (OMS)

Gli OMS sono una famiglia di agenti antischiuma meno nota dei PDMS. Negli organo-poli-silossani, uno o più gruppi metili legati alla catena silossanica sono sostituiti da gruppi organici. Tali gruppi organici possono essere inseriti in diversi punti della catena polimerica: lateralmente, in coda o entrambe le posizioni. Solitamente, i gruppi organici sostituiti nella catena silossanica dei OMS sono:

- Polieteri: glicole polietilenico (PEG), glicole polipropilenico (PPG) oppure una loro combinazione;
- Alcoli, dioli o polioli;
- Alchili o gruppi arili;
- Gruppi alchilo-fluorati;
- Combinazione di quelli sopra indicati.

Si possono anche addizionare gruppi reattivi, come ammine, vinili o epossidi; tuttavia, solitamente non vengono scelti per applicazioni antischiumogene.

Se uno dei gruppi sostituito è alchilo-fluorato, si hanno i fluoro-silossani, che vengono solitamente raggruppati come una classe separata di antischiuma OMS per le loro proprietà speciali antischiumogene.

Nei PDMS, la variabile principale nella struttura della catena polimerica è il numero di gruppi difunzionali D. Nei OMS, si introduce un'elevata variabilità strutturale alla catena polimerica, identificata dal numero di gruppi sostituiti, la loro proporzione con le unità di dimetil-silossano (D), etc. Questa variabilità comporta ad ottenere un numero ampio di polimeri differenti. Inoltre, la sostituzione organica non solo aumenta la variabilità dei siliconi OMS, ma cambia fondamentalmente le proprietà della molecola, particolarmente la sua solubilità, compatibilità, attività superficiale e reattività.

<u>Copolimero silicone – polietere</u>

Un esempio di importanti antischiuma OMS sono i copolimeri silicone polietere (SPE). Il polietere è solitamente un ossido di polietilene (EO, glicole poli-etilenico), ossido di polipropilene (PO, glicole poli-propilenico), oppure raramente un ossido di polibutilene (BO, glicole poli-butilenico), legato alla catena silossanica lateralmente o nei punti terminali.

La sostituzione di polieteri modifica la polarità e solubilità del polimero silossanico. Introducendo nella struttura chimica del silossano un ossido di polietilene, il PDMS può diventare disperdibile o solubile in acqua, a seconda della proporzione tra ossido di polietilene e dimetilsilossano.

A differenza dei PDMS, i copolimeri silicone-polietere sono considerati come surfactanti, visto che contengono terminazioni sia idrofobe che idrofile, e forniscono proprietà fisiche che sono tipiche di surfactanti non ionici, tra cui:

- Riduzione della tensione superficiale di acqua o altri liquidi;
- Formazione di miceli e cristalli liquidi;
- Punto di intorbidimento in soluzioni acquose;
- Adsorbimento su superfici;
- Azione da schiumogeno o emulsificante;
- Azione da antischiuma o demulsificante;

Per azioni antischiumogene, solo alcuni OMS e copolimeri SPE possono essere utilizzati; infatti, è necessario che l'antischiuma abbia una solubilità limitata all'interno della soluzione schiumosa per garantire l'effetto antischiumogeno voluto. Perciò, per sistemi acquosi, i copolimeri SPE devono essere poco idrofili, ossia avere un contenuto di EO ridotto.

Fluoro-siliconi

Tra gli OMS, i silossani contenenti gruppi fluoro-alchilati sono denominati fluoro-siliconi (FS). I gruppi fluoro-carburi, quali $-CF_3$ oppure $-CF_2$, sono inseriti lungo la catena polimerica silossanica in posizione laterale. Il gruppo fluorurato più semplice sarebbe $-CF_3$; tuttavia, polimeri contenenti questo gruppo si presentano come instabili. Perciò, i fluoro-siliconi maggiormente utilizzati presentano il gruppo $-CF_3$ nella posizione più lontana dall'atomo di silicio lungo la catena polimerica, ossia si legano tramite un fluoruro-propile $-CH_2-CH_2-CF_3$ o simili.

<u>Proprietà</u>

I gruppi fluorurati aumentano notevolmente la viscosità dei silossani, anche se per applicazioni antischiumogene sono disponibili fluoro-siliconi con viscosità non superiore ai 50000 cSt. Inoltre, i gruppi fluorurati modificano la solubilità, compatibilità ed energia superficiale dei silossani.

FS sono generalmente non solubili in alcun idrocarburo, soltanto in solventi più polari, come chetoni o esteri; sono insolubili anche in PDMS oppure SPE. Per evitare solventi, è possibile emulsionare i FS all'interno di una soluzione acquosa, ma non è una tecnica comunemente praticata.

I gruppi $-CF_3$ possono potenzialmente ridurre l'energia superficiale dei FS; tuttavia, la tensione superficiale del poli[metil(3,3,3-trifluoro-propil)silossano] è maggiore (23-24 mN/m) di quella di un PDMS (21-22 mN/m). Inoltre, come i PDMS, i FS non possono essere definiti surfactanti nella loro definizione tradizione, visto che non contengono gruppi idrofili.

Generalmente non sono utilizzati come antischiuma in soluzione schiumose a base di acqua; piuttosto, sono utilizzati in fluidi lubrificanti e condensati leggeri.

1.2.2.4.2 Formulazioni antischiumogene con PDMS

Tra tutte le tipologie di oli siliconici utilizzabili come agenti antischiuma, i PDMS sono sicuramente i più diffusi. Tuttavia, i poli-dimetilsilossani sono solitamente impiegati in sistemi schiumosi oleosi; questo perché i PDMS (come i fluoro-siliconi) sono inefficienti nel distruggere schiume formatesi in sistemi acquosi, specialmente se la schiuma è stabilizzata da surfactanti organici. Perciò, per il controllo di schiuma originatasi da sistemi acquosi, i PDMS sono mescolati con particelle solide idrofobe; queste particelle destabilizzano il film di pseudo-emulsione, che tende ad essere stabile in soluzioni acquose con surfactanti.

Negli agenti antischiuma di tipo miscelato, il componente oleoso apolare è tipicamente uno dei seguenti:

- Olio siliconico, principalmente PDMS;
- Olio organico, tra cui oli minerali, vegetali o esteri acidi;
- Polieteri apolari.

Le particelle solide idrofobe miscelate con il componente oleoso possono essere diverse:

- Silice idrofobica, ottenuta tramite il suo riscaldamento con PDMS o silani a circa 250°C (procedura di *dry roasting*);
- Cere amorfe, di alta purezza e con dimensioni minori di un micrometro per particelle;
- Altri solidi idrofobi, come EBS[75] etc.

Gli agenti antischiuma così realizzati sono insolubili in acqua; perciò, è difficile, se non impossibile, miscelarli direttamente all'interno di un liquido acquoso. Per questo motivo, gli agenti antischiuma di tipo miscelato sono formulati in altre forme, in modo che siano facilmente disperdibili in acqua. Le formulazioni di agenti antischiuma più comuni includono:

- Emulsioni: sono sistemi eterogenei costituiti da un liquido immiscibile disperso in un altro, nella forma di gocce sospese le quali possono essere termodinamicamente instabili[76]. Vengono utilizzate in una moltitudine di applicazioni industriali, tra cui l'ambito farmaceutico, cosmetico e tessile. La dimensione ridotta delle gocce comporta ad una elevata area interfaccia, la quale è tuttavia responsabile dell'instabilità termodinamica di questi mezzi fluidi. Per rendere stabile una emulsione, è importante inserire all'interno della soluzione acquosa dell'olio disperso degli additivi, tra cui emulsionanti, di cui si tratterà più in dettaglio successivamente;
- Concentrati: sono sistemi simili alle emulsioni dal punto di vista della composizione (i.e. presentano gli stessi additivi), ma contengono piccole o inesistenti quantità di acqua. I concentrati vengono realizzati per essere facilmente dispersi in soluzioni acquose;
- Polveri: in commercio sono presenti numerose polveri siliconiche, le quali presentano proprietà meccaniche di notevole interesse per numerose applicazioni. Possono essere utilizzate per il coating di diversi substrati solidi polimerici, oppure per diverse gomme e resine; tuttavia, esentano dall'applicazione a cui questa trattazione si riferisce.

Emulsioni siliconiche

Le emulsioni siliconiche sono in commercio da diversi decenni; storicamente, venivano utilizzate in sistemi non acquosi, per esempio nella formulazione di distaccanti per stampi o in spugne poliuretaniche. Più recentemente, si è sviluppato l'interesse nel loro utilizzo come agenti antischiuma per applicazioni in sistemi acquosi, come per esempio la dispersione di una soluzione a base di acqua su superfici idrofobiche.

La formulazione più utilizzata è un'emulsione di olio siliconico in acqua con una percentuale variabile dal 5% al 50%. Per stabilizzare l'emulsione e garantirne il corretto uso, si inseriscono diversi additivi, tra cui:

- Emulsionanti, ossia surfactanti di diverse tipologie;
- Stabilizzanti, ossia polimeri quali derivati di cellulosa, poliacrilati etc., che riducono il fenomeno di separazione dell'emulsione;
- Agenti antimicrobici;
- Co-emulsionanti, disperdenti e altri additivi.

I surfactanti sono scelti in base ai gruppi idrofili e lipofili che costituiscono la molecola; la loro proporzione è espressa tramite il bilancio idrofilo-lipofilo (HLB). Il metodo tradizionale di calcolo dell'HLB proposto da Griffin[77] per la scelta dell'emulsionante spesso comporta a risultati

[75] Ethylen-Bis-Stearamide
[76] Becher P. *Emulsion theory and practice*. 2nd edition. New York: Reinhold; 1965.
[77] Griffin WC. *Classification of Surface-Active Agents by "HLB"*. Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1 (1949), pag. 311

incorretti; infatti, i siliconi sono ibridi organici/inorganici, e quindi non rientrano nelle categorie convenzionali di composti idrofili o idrofobi. Inoltre, recentemente sono stati sviluppati siliconi che presentano lungo la catena silossanica gruppi funzionali sia idrofili che idrocarburici (ossia idrofobi). Queste complicazioni richiedono la definizione di un metodo di calcolo dell'HLB alternativo a quello convenzionale, detto anche HLB 2D. Il primo approccio alternativo fu proposto da Anthony e O'Lenick[78], proponendo un "HLB tridimensionale"; in questo caso, si utilizza un sistema di coordinate ternario, includendo i contributi dei tre componenti relativi alle porzioni della molecola che sono solubili in silicone, acqua o olio. Il concetto dell'HLB 3D si basa dunque sul peso relativo dei gruppi idrofili, silofili e oleofili. Con l'opportuno valore dell'HLB così calcolato, si garantisce l'opportuno bilanciamento tra le molecole idrofile ed idrofobe, incidendo notevolmente sulle caratteristiche del surfactante selezionato e quindi dell'emulsione siliconica che lo contiene.

I surfactanti utilizzati per stabilizzare termodinamicamente le emulsioni siliconiche possono essere suddivisi in due principali famiglie:

- Siliconici: una delle proprietà peculiari del silicone è la sua dualità di utilizzo sia come olio antischiumogeno che come surfactante stabilizzante. Gli emulsionanti siliconici possono essere polimerici o oligomerici e possono includere uno o più gruppi funzionali idrofili; appartengono alla famiglia degli OMS. Rispetto ai surfactanti a basso peso molecolare, i polimeri multifunzionali possono legarsi all'interfaccia olio – acqua mediante diversi segmenti. È possibile considerare l'energia di adsorbimento come la somma delle interazioni di ogni segmento; perciò, questi emulsionanti polimerici multifunzionali presentano un'energia di adsorbimento molto elevata all'interfaccia. Inoltre, un loro grande vantaggio è che possono essere usati in piccole dosi e generare emulsioni altamente stabili. I gruppi funzionali annessi alla catena silossanica dei surfactanti possono essere carichi o non carichi elettricamente; si definiscono perciò due tipologie di surfactanti siliconici:
    - Non Ionici: non presentano gruppi funzionali carichi elettricamente. Nella maggioranza dei casi, il gruppo funzionale idrofilo legato alla catena polimerica idrofobica consiste in un ossido di etilene polimerico (EO), per la sua elevata solubilità in acqua. Per controllare l'idrofilia/idrofobia di questi surfactanti è necessario agire sulla lunghezza di catena dei gruppi EO, sostituirlo con un gruppo PO, oppure altre modifiche molecolari. Questa tipologia di surfactanti riduce notevolmente la tensione superficiale dei sistemi acquosi; tuttavia, non tollera variazioni del pH di soluzione e tende ad idrolizzare costituendo alcoli a lunga catena.
    - Ionici: contengono gruppi funzionali elettricamente carichi, i quali agiscono da polielettroliti. Vengono utilizzati più raramente dei surfactanti non ionici, ma sono più adatti nel caso in cui la soluzione acquosa subisca una variazione di pH. Inoltre, modificano le proprietà reologiche delle formulazioni nelle quali vengono utilizzati.
- Idrocarburici: sono utilizzati industrialmente nel caso in cui si utilizzi il PDMS come olio siliconico per il controllo della formazione di schiuma nella soluzione acquosa. Tra i più utilizzati vi sono diversi tipi di polieteri (EO / PO). Nonostante il loro largo utilizzo, si nota che la ricerca scientifica in merito a questa tipologia di surfactanti è ridotta. Tuttavia, uno studio sulle interazioni di siliconi funzionalizzati con diversi substrati

[78] Anthony J, O'Lenick JJKP. *Three-dimensional HLB*. Cosmet. Toiletries. 1996, 111, (10), 37–38, 41–44.

solidi[79] ha confermato che un'emulsione siliconica stabilizzata da emulsionanti idrocarburici mostra cambiamenti drastici nelle sue proprietà ottiche ed elettrocinetiche in caso di perturbazioni estreme, come una variazione del pH di soluzione.

Gli emulsionanti tipicamente utilizzati in emulsioni antischiumogene sono surfactanti non-ionici, come polimeri EO/PO; i surfactanti anionici sono utilizzati più raramente, principalmente quando la soluzione acquosa presenta variabilità nelle sue proprietà reologiche, tra cui il pH. I polieteri possono essere idrocarburici o a base di silicone; tuttavia, i polieteri a base di silicone hanno solitamente polarità diversa da quelli utilizzati per emulsioni antischiumogene. Per garantire la massima performance dell'agente antischiuma, si preferisce utilizzare una combinazione di emulsionanti ad alte e basse polarità, ottenendo dunque un valore di HLB 3D equilibrato.

La necessità di aggiungere additivi alla soluzione acquosa di olio siliconico per garantirne la stabilità termodinamica genera tuttavia alcune problematiche. Infatti, alcuni dei composti emulsionanti presenti all'interno di queste emulsioni possono presentare proprietà allarmanti dal punto di vista tossicologico e dell'ecosostenibilità, e quindi non possono essere utilizzati per applicazioni biomedicale; inoltre, alcuni agenti emulsionanti possono provocare il danneggiamento delle cellule del sangue tramite emolisi. Per queste ragioni, è necessario garantire che l'olio siliconico sia di grado medico, ossia che sia stato testato per reazioni allergiche e assenze di impurità e prodotti secondari. Questi oli siliconici possono presentare piccoli contenuti di silice finemente suddivisa, in quantità così piccola da essere innocua al sangue o alle cellule sanguinee.

In conclusione, le emulsioni siliconiche sono impiegate in numerosi settori industriali per la loro efficienza come agenti antischiumogeni e la loro versatilità di utilizzo. Individuato l'agente antischiuma a base di silicone più adatto, bisogna sviluppare il metodo industriale con cui far sedimentare l'olio siliconico sul foglio poliuretanico, in modo che il substrato poroso permetta il passaggio del sangue e la rottura di qualsiasi forma di schiuma generatosi nell'apparato artificiale. Tuttavia, se il substrato solido sul quale si vuole depositare l'olio siliconico è ad uso medico e viene impiegato per apparati di trasporto e filtrazione di sangue, è necessario che il silicone impiegato, gli additivi ed emulsionanti stabilizzanti l'emulsione siano medicalmente accettabili.

1.2.2.5 Tecnica di trattamento: metodo di addizione di un agente antischiumogeno ad un substrato solido

Il processo di trattamento che si vuole sviluppare consiste nel realizzare un metodo efficace e ripetibile con cui depositare un agente antischiumogeno – per esempio un olio siliconico – su un substrato poliuretanico, quale elemento filtrante il flusso ematico. A tale scopo, si riportano di seguito le principali conclusioni tratte dal brevetto USA 5458905[80]. L'invenzione qui proposta si riferisce all'uso di una dispersione acquosa di olio siliconico, e i metodi con i quali applicare tale dispersione a substrati solidi. La scelta di un composto siliconico come agente antischiumogeno di riferimento non reclude la possibilità di prediligere una sostanza di diversa natura, a patto che rispettino le condizioni di utilizzo richieste dal sistema applicativo.

Una delle applicazioni più note dell'olio siliconico è nei processi di trattamento di diversi apparati medicali utilizzati per il trasporto e la filtrazione del sangue, proprio per la tendenza da parte del flusso ematico di generare schiuma. In passato, l'approccio generale seguito per l'applicazione di oli siliconici su un substrato solido consisteva nella preparazione di una dispersione in un mezzo

[79] Purohit Parag, Somasundaran P, Kulkarni R. *Study of properties of modified silicones at solid–liquid interface: Fabric-silicone interactions*. J Colloid Interface Sci 2006;298(2):987–90 (15 June).
[80] David G. Heagle, Acqueous Dispersion of Silicone Oil and method of adding silicone oil to a solid substrate, Brevetto US005458905A, 1995.

dispersivo fuggitivo, come il tricloro-trifluoro etano (TTE); il substrato polimerico veniva immerso in questa dispersione, e dopo la sua rimozione il TTE tendeva ad evaporare velocemente, lasciando soltanto l'olio siliconico disperso. Un metodo simile permetteva di evitare il deposito di composti indesiderati nel tessuto polimerico, come alcuni additivi nocivi necessari per costituire emulsioni acquose di silicone; tuttavia, per diversi regolamenti entrati in vigore nel 1995 negli Stati Uniti d'America, l'utilizzo dei clorofluorocarburi è stato completamente vietato. Con questa limitazione, le dispersioni di olio siliconico iniziarono ad essere preparate utilizzando acqua come mezzo dispersivo e alcuni additivi necessari per garantire la stabilità termodinamica.

Il comportamento delle emulsioni acquose di oli siliconici, e i meccanismi di deposito del silicone su substrati solidi, sono stati studiati e compresi conducendo diverse prove sperimentali; per ciascuna di queste, sono stati modificati gli oli siliconici utilizzati, la concentrazione di silicone e di additivi, il sistema di miscelamento, e il substrato solido. I risultati ottenuti hanno portato alle seguenti conclusioni:

- L'efficienza antischiumogena delle dispersioni, o emulsioni, acquose di olio siliconico dipende soltanto dalle loro proprietà fisiche, quali la viscosità assoluta e relativa, rendendo non critica la composizione chimica del medium.
- L'olio siliconico deve essere in fase liquida a temperatura ambiente (20°C) e la sua viscosità deve essere almeno maggiore di 100 cp; per valori di viscosità inferiori, le proprietà antischiumogene sono insoddisfacenti. In applicazioni industriali, gli oli siliconici hanno viscosità comprese tra i 200/300 cp e i 3000 cp a 20°C.
- La differenza tra la viscosità del medium acquoso e dell'olio siliconico in condizioni ambiente deve essere circa entro il 20%. Se necessario, è possibile aggiustare la viscosità del medium disciogliendo nell'emulsione una gomma idrosolubile; questa può essere naturale o sintetica. Le gomme sintetiche maggiormente utilizzate sono la carbossimetil cellulosa e i poliacrilati, visto che non hanno proprietà che possono irritare i fluidi corporei, e sono in grado di fornire un ampio intervallo di viscosità. Il quantitativo aggiunto di gomma solubile dipende dal suo peso molecolare e dalla viscosità richiesta; generalmente, la concentrazione massica varia dal 1% al 5%. Se si aggiunge una soluzione acquosa di gomme idrosolubili all'emulsione, è importante che la sua viscosità non vari oltre il 20% rispetto quella dell'olio siliconico; si preferisce solitamente una variazione tra il 5% e il 15%. Infatti, considerati tempi di miscelamento di almeno 5 minuti, se le due viscosità non sono sufficientemente vicine, l'emulsione formatasi risulterà instabile.
- La concentrazione di olio siliconico può variare tra lo 0.1% e il 10%; nonostante lo 0.1% di concentrazione massica sembri un quantitativo di olio siliconico troppo basso, in realtà è in grado di fornire proprietà antischiumogene soddisfacenti. Per garantire che la soluzione rimanga stabile per diverso tempo (15 – 30 min), è necessario che venga mantenuta in continuo mescolamento; se questo non fosse possibile, si potrebbe optare per l'utilizzo di una concentrazione di olio siliconico maggiore del 10%. Tuttavia, per concentrazioni molto elevate di silicone, l'emulsione diventa altamente instabile, e quindi non più adatta per l'utilizzo desiderato. Preferibilmente, il quantitativo di olio siliconico nella dispersione acquosa è scelto tra l'1% e il 5% in massa.
- Per diverse tipologie di dispersioni di olio siliconico in soluzioni acquose con gomme idrosolubili, per il miscelamento dell'emulsione è sufficiente un agitatore da laboratorio, di tipo convenzionale, magnetico, o ad alta velocità. L'unica principale richiesta è che l'agitazione dell'emulsione avvenga per un tempo sufficientemente lungo; a seconda del tipo di emulsione, può variare da 3 secondi a 5 minuti.
- Una volta che la dispersione acquosa di olio siliconico è miscelata e in condizioni di stabilità termodinamica, il substrato viene bagnato con questa emulsione. Il contatto tra i due elementi può essere realizzato tramite l'immersione del substrato nella dispersione,

l'imbottitura del substrato con la dispersione, oppure spruzzando la dispersione sul substrato.

- Dopo che il substrato è entrato in contatto con la dispersione, almeno una parte della soluzione acquosa residua deve essere rimossa in modo che soltanto l'olio siliconico rimanga sopra il substrato solido. I metodi di rimozione del residuo acquoso sono vari, per esempio tramite la centrifuga del substrato, oppure premendo l'elemento solido con un sistema di rullatura.
- Quando il substrato solido presenta delle superfici idrofobiche, come per il caso del poliuretano, l'olio siliconico tende a bagnare preferenzialmente queste superfici, e, in larga misura, previene la bagnatura del substrato da parte della soluzione acquosa di gomme idrosolubili; questo permette di rimuovere efficacemente il residuo acquoso tramite le tecniche sopra indicate.
- Dopo la rimozione del residuo acquoso, il substrato viene solitamente asciugato, in forni convenzionali, stufe o essiccatori, a temperature di circa 102°C o minori, per evitare che bolla la soluzione acquosa.
- Il metodo finora descritto è particolarmente efficace nel caso di substrati espansi schiumosi poliuretanici.

1.2.3 Fase di asciugatura

1.2.3.1 Introduzione: obiettivo e metodo

I fluidi di processo consigliati per effettuare il lavaggio e il trattamento dei fogli poliuretanici sono a base acquosa; nel primo caso, si utilizza acqua ad uso farmaceutico; nel secondo caso, un'emulsione acquosa di agente antischiumogeno di carattere idrofobico. Questo implica che, una volta che il prodotto viene lavato e trattato, contiene al proprio interno un residuo acquoso, il quale deve essere eliminato.

Il processo di asciugatura è una fase di lavorazione finale molto comune nel settore biomedicale, perché permette di rimuovere efficacemente qualsiasi residuo liquido contenuto all'interno di un prodotto ad uso medico precedentemente trattato; considerato il caso di studio attuale, l'asciugatura ha l'obiettivo primario di rimuove il residuo acquoso contenuto nei fogli poliuretanici. Questa fase finale del processo è molto importante, perché l'acqua in condizioni stagnanti può essere una fonte di contaminazione microbiologica per il prodotto, rendendolo inutilizzabile.

L'asciugatura può essere impiegata, oltre che per la rimozione di un residuo liquido, come fase preliminare di sterilizzazione. Infatti, mantenendo il prodotto in un ambiente controllato ad alte temperature per un tempo più o meno prolungato, si eliminerebbero parzialmente le colonie batteriche sviluppatesi sul prodotto, e si preverrebbero fenomeni di contaminazione successivi.

Perciò, la fase di asciugatura del prodotto, inserita come fase finale del processo produttivo, è necessaria e comporta molti vantaggi; tra questi, permette di garantire la conformità del prodotto ai requisiti microbiologici stringenti dettati dal suo contesto applicativo e da limiti normativi.

1.2.3.2 Sistemi di asciugatura

L'asciugatura può essere definita come un'operazione unitaria in cui una separazione liquido-solido è realizzata grazie all'apporto di calore, e la separazione avviene per evaporazione del liquido[81]. L'energia termica richiesta per l'asciugatura può essere trasmessa grazie a tre diversi meccanismi di scambio di calore:

- Convezione: un gas vettore, solitamente aria, fornisce l'energia termica per l'evaporazione del liquido grazie alla conversione del calore sensibile in calore latente. Successivamente, il gas vettore trascina con sé la materia volatile;
- Conduzione: L'energia termica è fornita indirettamente, e il gas vettore serve solo per la rimozione del liquido evaporato. Tipicamente, il flusso d'aria è circa il 10% di quello utilizzato in un processo convettivo. La conduzione di calore si ottiene tramite un meccanismo di contatto tra il prodotto da asciugare e un materiale riscaldato dalla sorgente dell'energia termica;
- Irraggiamento: Il calore si sviluppa all'interno del prodotto tramite una sorgente irradiante sviluppante onde di natura elettromagnetica; il gas vettore è presente per la rimozione del liquido evaporato.

I sistemi di asciugatura utilizzati in campo industriali per applicazioni biomedicali possono utilizzare uno o più di questi meccanismi di scambio termico, a seconda del risultato che si vuole ottenere.

[81] C. M. van't Land, *Drying in the Process Industry*, John Wiley & Sons Incorporated, 2011

Forni a resistenza elettrica

I forni di questa tipologia trasmettono l'energia termica necessaria attraverso una resistenza elettrica posta all'interno della camera di asciugatura. A seconda della presenza o meno di un sistema di ventilazione interno, si possono distinguere due principali categorie:

- Forni statici: sono caratterizzati dalla totale assenza di un gas vettore; attraverso il passaggio di una corrente elettrica attraverso una resistenza, questa si scalda e raggiunge un'elevata temperatura; conseguentemente, emette onde infrarossi, responsabili dello scambio termico con il prodotto per irraggiamento, facendo evaporare il residuo acquoso in esso contenuto. Le onde infrarossi sono dette non penetranti, perché solitamente penetrano il prodotto soltanto per 2-3 mm in profondità. Sono una tipologia di forni poco utilizzata perché di scarsa efficienza; infatti, richiedono tempi di utilizzo prolungati per rimuovere elevati contenuti di acqua. Inoltre, non essendovi un flusso interno continuo d'aria, i vapori generati dall'evaporazione del residuo acquoso rimangono per un certo periodo di tempo intrappolati nella camera di asciugatura, con la possibilità di sedimentarsi nuovamente nel prodotto.
- Forni a convezione forzata: l'asciugatura è realizzata tramite il contatto del prodotto con un gas vettore caldo, il quale in ingresso al forno si riscalda grazie ad un sistema di resistenze elettriche funzionante come nei forni statici. Perciò, il prodotto riceve energia termica sia per irraggiamento grazie alle resistenze termiche, sia per convezione grazie al flusso gassoso, il quale è utilizzato anche per il trasporto e la rimozione del vapore acqueo formatosi nella camera di asciugatura. Il gas vettore principalmente utilizzato è aria, la quale viene presa dall'atmosfera, filtrata, riscaldata, e una volta utilizzata rimandata in atmosfera tramite un camino. Il gas vettore viene solitamente movimentato tramite ventilatori centrifughi o altri sistemi di areazione, costituendo sistemi di flusso in controcorrente, in parallelo, misti, o incrociato; tra questi, il controcorrente espone il prodotto alla temperatura massima possibile.

Il consumo energetico di questa tipologia di forni è dettato da diversi fattori:

- Temperatura del gas vettore: maggiore è la temperatura del flusso d'aria circolante, maggiore è l'apporto di potenza elettrica da fornire al sistema di resistenze. Se si lavora ad alte temperature d'ingresso del flusso d'aria, il costo operativo del sistema diminuisce[82]; inoltre, visto che l'operazione di asciugatura necessita di meno aria per temperatura di ingresso elevate, il sistema diventa più piccolo, comportando ad un minore costo capitale dell'apparecchiatura. Tuttavia, la temperatura di ingresso non deve essere troppo elevata, per motivi di sicurezza e per evitare il danneggiamento del prodotto.
- Potenza del ventilatore: per generare la potenza termica necessaria, è necessario garantire che il flusso gassoso si muova ad una velocità sufficientemente elevata all'interno del forno. Tuttavia, il profilo di velocità non è uniforme in tutto il volume della camera di asciugatura; infatti, il fluido gassoso subisce diverse perdere di carico mentre attraversa il sistema, soprattutto quando entra in contatto con il sistema di resistenze elettriche e la moltitudine di prodotti introdotti nella camera, causando un aumento nella potenza elettrica da fornire al ventilatore per colmare le perdite di pressione dell'aria.
- Perdite di calore: la corretta isolazione termica del forno, la costruzione di una camera di asciugatura ermeticamente chiusa, e le dimensioni dell'apparecchiatura incidono notevolmente sul presentarsi o meno di perdite di calore. Per ridurre il consumo energetico, è necessario assicurarsi che il forno scelto presenti caratteristiche costruttive che prevengano il verificarsi di perdite di calore.

[82] C. M. van't Land, *Drying in the Process Industry*, John Wiley & Sons Incorporated, 2011

In applicazioni biomedicali o farmaceutiche, sono ampliamente utilizzati forni a convezione forzata; la loro diffusione è giustificata dall'elevata efficienza termica e basso consumo energetico che possono garantire, oltre che alla capacità di mantenere in sospensione possibili particelle volatili indesiderate cause di contaminazione del prodotto. Questo tipo di forni viene utilizzato sia in laboratori chimici e microbiologici, sia per applicazioni industriali in discontinuo dove si devono trattare un elevato numero di pezzi.

Forni funzionanti per perdite dielettriche

Il principio di funzionamento di questa tipologia di forni si basa sulla generazione di un campo elettromagnetico con la capacità di trasmettere energia termica al prodotto per irraggiamento; questo meccanismo di trasmissione dell'energia termica viene definito penetrante, perché le onde tendono a penetrare all'interno del materiale per diversi millimetri, generando calore all'interno dello stesso. La fonte di energia delle onde elettromagnetiche costituenti il campo è una rete elettrica. Le onde elettromagnetiche possono presentare frequenze differenti; nel caso di forni funzionanti per perdite dielettriche, si utilizzano onde radio (da $1.3 \cdot 10^7$ a $2{,}7 \cdot 10^7$ Hz) oppure microonde (da $9.15 \cdot 10^8$ a $2.45 \cdot 10^9$ Hz).

Perché il riscaldamento per via dielettrica possa essere utilizzato, è necessario che il materiale abbia una conducibilità elettrica intermedia tra i conduttori e gli isolanti, ossia abbia le stesse proprietà dei semiconduttori, che infatti vengono chiamati anche materiali dielettrici. L'accoppiamento del campo elettromagnetico al materiale può procedere secondo due meccanismi: orientamento dipolo o ionico. Molecole aventi un dipolo sono orientate dal campo elettromagnetico, e questo movimento, tramite la frizione con le molecole adiacenti, genera calore; l'orientamento ionico, invece, comprende l'influenza dell'alternarsi del campo elettrico su ioni liberi in movimento. Nel caso di forni a microonde, l'orientamento dipolo è generalmente più importante di quello ionico; invece, per forni a onde radio, l'orientamento ionico è più importante di quello dipolo.

I forni a microonde o a onde radio sono vantaggiosi nel caso in cui si debbano asciugare materiali tessili, ossia prodotti per cui il rapporto superficie/volume è relativamente basso. Perciò, è una soluzione interessante al forno a convezione forzata classicamente utilizzato in numerose applicazioni industriali per l'asciugatura di substrati solidi. Tuttavia, l'utilizzo di onde elettromagnetico deve essere accuratamente esplorato, tramite diverse prove sperimentali che dimostrino l'incapacità del sistema nel danneggiare il prodotto; inoltre, un forno di questa tipologia comporterebbe a minori costi operativi di energia elettrica, ma maggiori costi capitali.

1.3 Sintesi dei risultati

Lo studio di processo condotto in questo capitolo ha portato al raggiungimento dei seguenti risultati:

a) Il prodotto è una schiuma poliuretanica porosa flessibile, supposto essere un filtro "standard" di prima generazione per processi di trasporto e filtrazione del sangue; le sue proprietà idrofobiche suggeriscono l'utilizzo di fluidi di processo a base acquosa, così poi da essere facilmente rimossi a fine lavorazione;
b) La verifica di biocompatibilità ed emocompatibilità del prodotto è da eseguirsi su campioni prodotti tramite l'impianto industriale finito;
c) Il lavaggio può essere attuato stabilizzando un contatto sufficientemente prolungato con un solvente capace di rimuovere il residuo di lavorazione indesiderato, senza modificare la struttura molecolare poliuretanica. Il solvente più diffuso in ambito biomedicale è acqua ad uso farmaceutico;
d) Le diverse tipologie di acqua ad uso farmaceutico sono regolamentate dalla Farmacopea Europea, e si distinguono per le loro specifiche qualitative, riguardanti alcune loro proprietà chimico-fisiche e il loro contenuto microbico;
e) Le tipologie di acqua ad uso farmaceutico consigliate dalla Farmacopea Europea per il trattamento di prodotti medicali per il trasporto e la filtrazione di sangue sono acqua per uso iniettabile e acqua altamente purificata. Questi due gradi di acqua purificata richiedono le specifiche qualitative più stringenti per essere convalidate come conformi ai requisiti normativi; nonostante tali specifiche coincidano per entrambi i casi, il loro processo di purificazione è notevolmente dissimile;
f) La scelta della qualità di acqua ad uso farmaceutico più idonea non dipende solo da requisiti normativi, ma anche dall'investimento economico che l'azienda deve intraprendere per l'installazione dell'impianto di purificazione necessario; infatti, il mantenimento di certe specifiche qualitative delle acque di tipo ad uso iniettabile e altamente purificata comporta a costi operativi di manutenzione e di controllo notevolmente elevati;
g) Le tecniche di lavaggio più efficienti consistono nell'immersione del substrato poliuretanico in un volume definito di acqua ad uso farmaceutico e successiva centrifugazione per rimuovere parte del residuo acquoso rimasto;
h) La tecnica ad ultrasuoni può essere studiata come integrante l'immersione e centrifugazione, ma non come opzione sostitutiva; infatti, il rischio di danneggiamento del prodotto rimane elevato;
i) La formazione di schiuma durante il passaggio del flusso di sangue attraverso i fogli poliuretanici può essere evitata tramite la deposizione di un contenuto limitato di agente antischiumogeno sul substrato poliuretanico; questa famiglia di composti ha la capacità di romper meccanicamente le bolle d'aria costituenti la schiuma;
j) L'agente antischiumogeno deve essere scelto in base alla tipologia di soluzione che tende a generare lo strato schiumoso; nel caso del sangue, è opportuno considerarlo come una soluzione a base acquosa;
k) L'agente antischiumogeno più utilizzato in ambito biomedicale è un'emulsione acquosa di oli siliconici (PDMS, organo-siliconi, etc.), gomme idrosolubili e altri additivi precedentemente testati e autorizzati ad uso medico; se l'olio siliconico non venisse scelto, potrebbe essere sostituito con un agente antischiumogeno avente caratteristiche idrofobiche e adatto all'uso medico;
l) L'adesione dell'agente antischiumogeno al substrato poliuretanico è ottenuta tramite immersione dello stesso in un volume prestabilito di emulsione, precedentemente agitata per garantirne la stabilità termodinamica;

m) Le superfici idrofobiche del poliuretano facilitano la rimozione del residuo di soluzione acquosa presente nell'emulsione tramite un'operazione di centrifugazione;
n) L'asciugatura dei fogli poliuretanici dopo i processi di lavaggio e di trattamento permette di rimuovere il residuo acquoso contenuto all'interno del prodotto tramite la sua evaporazione, evitando la stagnazione di umido e il possibile proliferarsi di agenti pirogeni o colture batteriche;
o) Il sistema di asciugatura più utilizzato in questi contesti applicativi è un forno a convezione forzata, dove il ricircolo di aria assicura che non vi sia la deposizione di particelle indesiderate sul prodotto o la ricondensazione del vapore formatosi dall'evaporazione del residuo acquoso. Tuttavia, l'alternativa rappresentata dal forno a microonde o a onde radio necessita di maggiore studio e approfondimento, soprattutto dal punto di vista dei costi operativi e capitali.

Esaminando i risultati ottenuti dallo svolgimento dell'analisi di processo, è possibile fare due ulteriori considerazioni, utili per la progettazione dell'impianto produttivo futuro:

- Il processo di trattamento dei fogli poliuretanici utilizza la stessa tecnica di lavorazione consigliata per effettuare il lavaggio; questa conclusione è estremamente importante, perché semplifica notevolmente la progettazione delle apparecchiature dedite al lavaggio e trattamento del semilavorato. Infatti, basterà progettare due apparecchiature identiche dal punto di vista costruttivo e funzionale, dedite all'immersione e la centrifuga dei fogli poliuretanici, avendo come unica importante differenza il fluido di processo utilizzato.
- Visto che entrambi i fluidi di processo sono a base acquosa, è sufficiente realizzare un unico sistema di asciugatura che sia in grado di processare sia i fogli poliuretanici lavati che quelli trattati; nel caso di prodotti trattati con l'agente antischiumogeno, si presterà maggiore attenzione a possibili fenomeni di migrazione o degradazione del composto.

Capitolo 2: Impianto pilota

L'analisi del processo di lavaggio, trattamento e asciugatura dei fogli poliuretanici ha permesso di identificare gli obiettivi di processo primari, di determinare le tipologie di fluidi di processo più opportune e di selezionare le tecniche di lavorazione più efficienti. In ambito biomedicale, è di buona prassi sviluppare i risultati ottenuti da tale analisi adoperando un impianto pilota, ossia un sistema capace di replicare le condizioni operative future.

L'impianto pilota è definito in diversi modi; in termini generali, corrisponde ad un sistema prototipo produttivo non commerciale di bassa capacità, utilizzato dagli ingegneri di processo per studiare una nuova tecnologia produttiva o configurazione di processo. Lo studio è finalizzato alla collezione di dati sperimentali capaci di fornire delle condizioni al contorno per il processo di scale-up[83]. Gli impianti piloti permettono inoltre di esporre dei potenziali problemi del sistema, e sviluppare soluzioni alternative più efficienti di quelle iniziali. Per raggiungere il suo scopo, un impianto pilota deve essere flessibile e adattabile, in modo che gli operatori possano modificarlo per testare nuove configurazioni e raggiungere condizioni di operatività ottimali[84].

Mediante l'utilizzo di un impianto pilota, si è in grado quindi di ridurre l'incertezza caratteristica del processo operativo nelle sue fasi iniziali di sviluppo, utilizzando i risultati di prove sperimentali che possano replicare la procedura di trattamento inizialmente ideata. In questo modo, il processo di scale-up presenta un passaggio intermedio critico ma prezioso, che permette di convalidare i metodi di lavorazione scelti e individuare i parametri di processo maggiormente incidenti.

Visti i grandi vantaggi portati dall'utilizzo di un impianto pilota, la sua progettazione è spesso consigliata, soprattutto in ambito farmaceutico e biomedicale. Tuttavia, non essendo sistemi di natura commerciale – ossia non producono alcun guadagno – la loro progettazione e messa in opera hanno costi d'investimento non indifferenti, i quali aumentano notevolmente se si vogliono studiare tecnologie di nuova concezione. Allo stesso tempo, considerato il processo oggetto di studio, si può intuire facilmente che le tecniche di trattamento sono di per sé altamente conosciute e utilizzate attivamente in numerosi contesti; la difficoltà progettistica di questo sistema sta piuttosto nella configurazione di processo, e nell'innovazione di apparecchiature già esistenti ma di capacità produttiva ridotta e di operatività inefficiente. Perciò, in questo caso, la progettazione del sistema prototipo verte sull'ottenimento delle stazioni di lavaggio, di trattamento e di asciugatura, con lo scopo di evidenziare le limitazioni di processo da superare per lo sviluppo dell'impianto produttivo finale.

In questo capitolo, viene proposta un'ipotesi di impianto pilota per il lavaggio, trattamento e asciugatura dei fogli poliuretanici; la descrizione del sistema verte sull'illustrazione del diagramma di processo corrispondente, del flusso di attività operative da svolgersi per il corretto funzionamento dell'impianto, delle apparecchiature presenti nelle tre stazioni di lavoro, e dei parametri operativi che influenzano i risultati ottenibili dal processo.

---

[83] Lo scale-up è un metodo di progettazione di un impianto di produzione che si basa sul passaggio dalla scala di laboratorio alla scala dell'impianto pilota e successivamente alla scala industriale. È un metodo di progettazione ampliamente utilizzato in ambito chimico, ma applicabile spesso anche in ambito biomedicale.

[84] Adam Whalley, *Understand Pilot-Plant Design Specifications*, Chemical Engineering Progress (CEP) magazine, May 2016

2.1 Process Flow Diagram (PFD)

Di seguito si riporta il Process Flow Diagram (PFD) dell'impianto pilota utilizzato per lo studio del processo di lavorazione dei fogli poliuretanici. Mediante questa rappresentazione schematica, si vogliono evidenziare le principali correnti di processo, di ricircolo, e le interconnessioni tra le diverse apparecchiature che costituiscono la stazione di lavaggio, di trattamento e di asciugatura. Oltre che indicare il percorso effettuato dai due principali fluidi di processo (acqua ad uso farmaceutico ed emulsione di agente antischiuma), si vuole anche mostrare come il semilavorato interagisce con le tre stazioni.

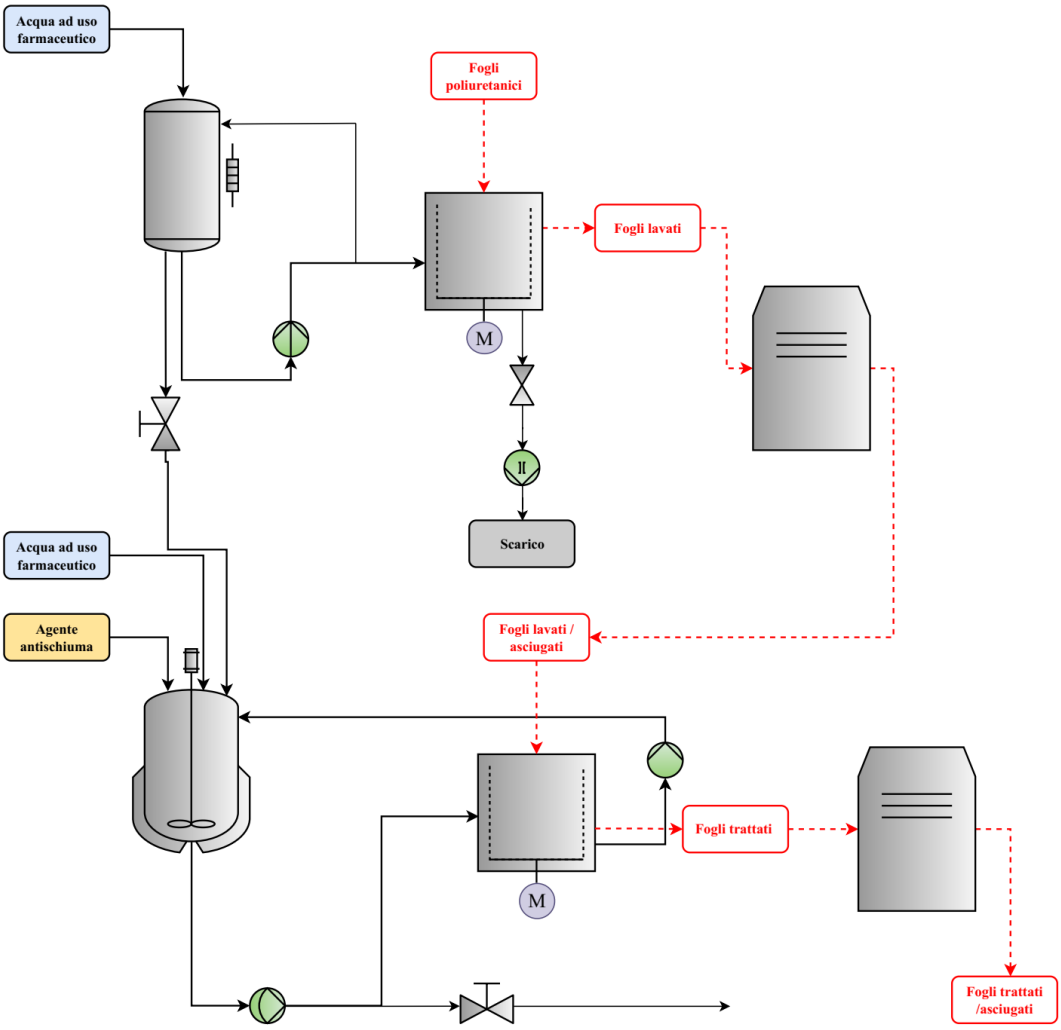


Figura 2.1: Process Flow Diagram dell'impianto pilota

Come rappresentato in figura 2.1, le correnti di processo sono identificate mediante una lineatura nera spessa, a differenza di quelle di scarico e di ricircolo; inoltre, l'interazione dei fogli poliuretanici con le tre stazioni di lavoro sono indicate con una linea tratteggiata rossa. Per comodità, nonostante siano interconnesse tra loro, le tre stazioni operative sono descritte distintamente.

Stazione di Lavaggio

Il sistema di lavaggio riceve in ingresso acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura preriscaldata tramite un boiler elettrico; il trasporto del fluido viene eseguito tramite una pompa centrifuga. I fogli poliuretanici vengono inseriti nel sistema e lavati; una volta terminato il lavaggio, il fluido uscente dal sistema è una soluzione di acqua ad uso farmaceutico ricca del residuo di lavorazione estratto dal semilavorato. I fogli vengono prelevati e inseriti all'interno di un sistema di asciugatura, il quale ha lo scopo primario di rimuovere il residuo acquoso presente nel semilavorato e attuare una parziale sterilizzazione. Per garantire la continua movimentazione di acqua all'interno del boiler, così da ridurre il fenomeno di stagnamento dell'acqua e conseguente crescita microbica, la pompa centrifuga a valle del boiler ricircola acqua all'interno dello stesso. Inoltre, è possibile una volta concluso il lavaggio scaricare l'acqua rimasta all'interno del boiler tramite l'apertura di una valvola a sfera, attuando lo svuotamento per gravità.

Stazione di Trattamento

Il trattamento consiste in una prima fase iniziale di preparazione di una emulsione acquosa dell'agente antischiuma, inserito all'interno di un dedito serbatoio con agitatore a motore elettrico; per comodità impiantistica, la tipologia di acqua utilizzata è la stessa del processo di lavaggio. L'agitatore è un elemento essenziale di questa fase preliminare, perché permette la continua agitazione dell'emulsione, e conseguentemente ne garantisce la sua stabilità. Una volta che l'emulsione è pronta, questa viene inviata al sistema di trattamento, il quale presenta un funzionamento simile a quello di lavaggio, modificando opportunatamente i parametri operativi. I fogli vengono quindi caricati all'interno del sistema, e viene avviato il trattamento. Conclusa questa fase operativa, si procede con lo scarico automatico dell'emulsione, ora impoverita dell'agente antischiuma depositatosi sul semilavorato, la quale mediante pompa centrifuga viene ricircolata all'interno del serbatoio con agitatore; questa scelta impiantistica deriva dal voler fornire in caso di necessità la possibilità di riusare l'emulsione per successivi trattamenti, per ridurre i consumi. Quando lo si ritiene necessario, il serbatoio può essere svuotato dell'emulsione usata tramite pompa centrifuga verso il sistema di scarico esterno. I fogli poliuretanici, una volta trattati, vengono inseriti all'interno di un sistema di asciugatura analogo a quello utilizzato dopo il processo di lavaggio. Infine, per permettere la sanificazione del sistema di trattamento e di tutte le apparecchiature intermedie di utilizzo, il serbatoio con agitatore è collegato all'occorrenza al serbatoio di preriscaldamento dell'acqua ad uso farmaceutico, così da permettere il passaggio di acqua calda in tutto il sistema.

Stazione di asciugatura

La stazione di asciugatura è responsabile dell'eliminazione del residuo acquoso presente all'interno dei fogli lavati e trattati. Una importante supposizione fatta è che la fase di asciugatura è richiesta anche dopo il lavaggio, anche se il semilavorato viene successivamente trattato con l'agente antischiuma; questa decisione relativa al processo di lavorazione si basa sul volere garantire un maggiore controllo sul prodotto, e conseguentemente verificare che la fase di lavaggio sia avvenuta correttamente, ossia in termini quantitativi che è stato rimosso il contenuto di residuo di lavorazione desiderato. In questo impianto pilota, l'asciugatura del prodotto è realizzata con forni ventilati ad alta capacità, in cui il calore viene scambiato per conduzione e per irraggiamento. La disposizione dei fogli poliuretanici nei forni è di estrema importanza; infatti, per evitare il fenomeno di migrazione dell'agente antischiuma tra un foglio e l'altro, è necessario disporli ordinatamente evitando che entrino in contatto tra di loro; inoltre, devono essere sufficientemente lontani dalle fonti di calore, per evitare il danneggiamento del prodotto.

2.2 Flusso di lavoro

Il corretto funzionamento delle stazioni di lavaggio, trattamento e asciugatura è determinato da una serie di attività principali, svolte dal sistema oppure dall'operatore, costituenti un flusso di lavoro sistematico, che si ripete ogni qualvolta si avvia l'impianto pilota. Di seguito vengono riportati i diagrammi di flusso per il processo di lavaggio (Fig. 2.2 e Tab. 2.1) e trattamento (Fig. 2.3 e Tab. 2.2), all'interno dei quali è integrata per comodità la fase di asciugatura del semilavorato.

Lavaggio

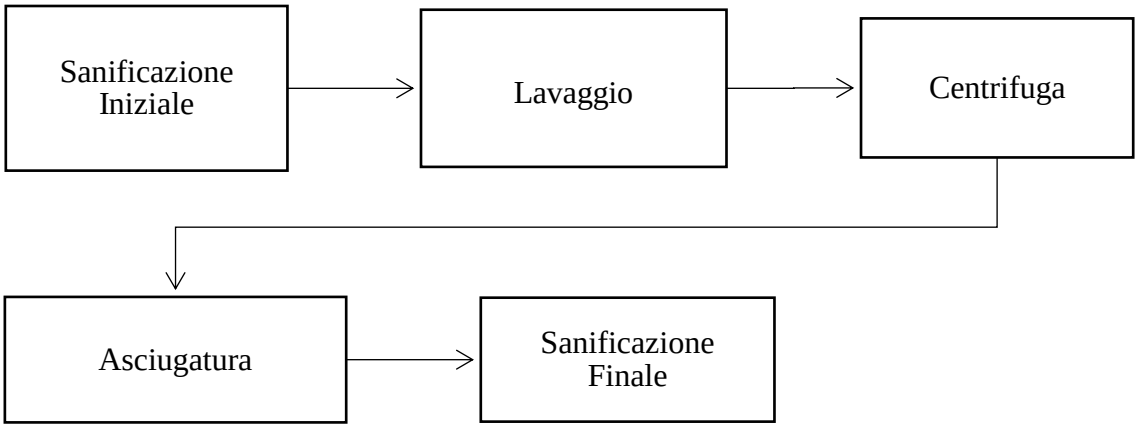


Figura 2.2: Workflow - sezione dell'impianto pilota dedita al lavaggio

Nodo	Attività	Descrizione
1	Sanificazione iniziale	Prima fase di sanificazione dell'impianto di lavaggio, attuabile mediante l'utilizzo di acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura irrorante tutte le tubazioni, vani interni delle apparecchiature e raccordi. L'acqua viene poi scaricata mediante un sistema di scarico esterno.
2	Lavaggio	Fase di utilizzo di acqua ad uso farmaceutico come solvente per la rimozione del residuo di lavorazione presente sui fogli poliuretanici.
3	Centrifuga	Fase di applicazione di una forza meccanica centrifuga sui fogli poliuretanici mediante la rotazione del sistema di contenimento del semilavorato.
4	Asciugatura	Fase di rimozione del residuo acquoso rimasto dopo la centrifuga dei fogli e pastorizzazione del semilavorato.
5	Sanificazione finale	Fase finale di sanificazione dell'impianto di lavaggio.

Tabella 2.1: Fasi operative della stazione di lavaggio

Trattamento

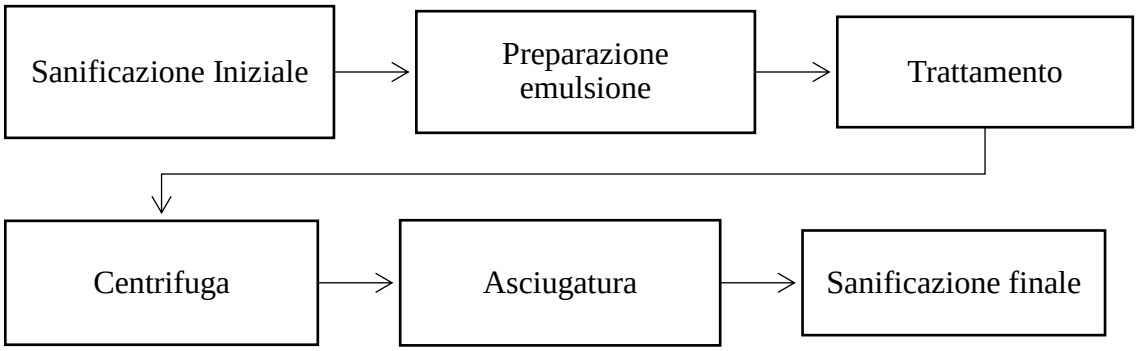


Figura 2.3: Workflow – sezione dell'impianto pilota dedita al trattamento

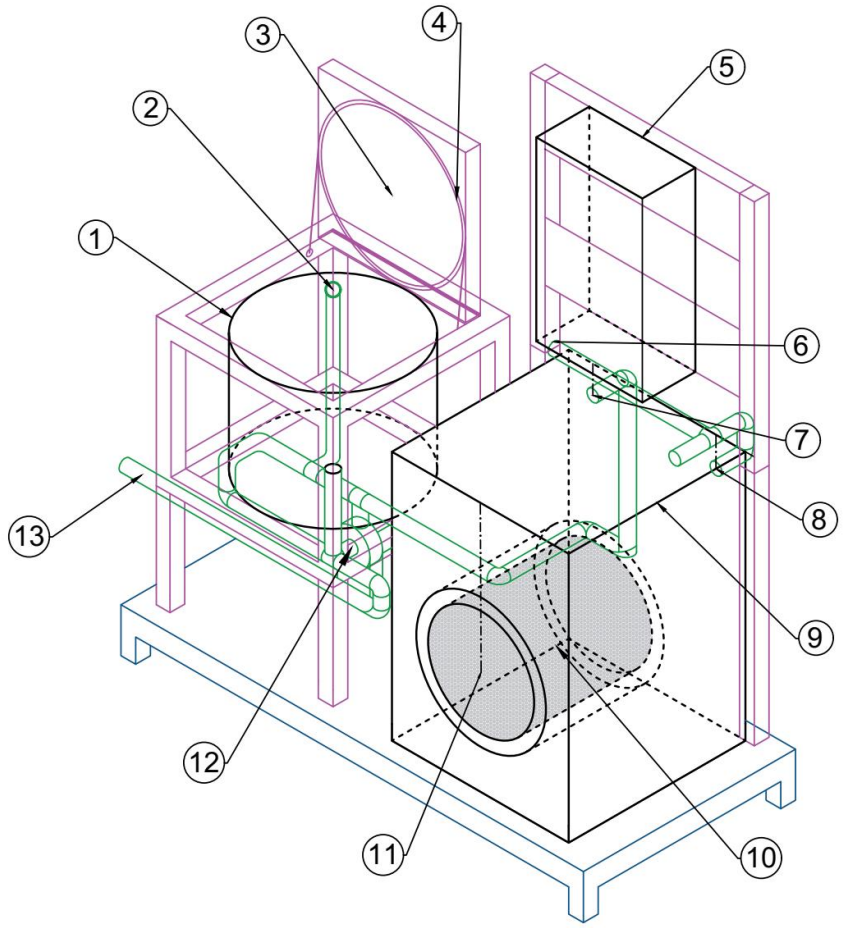
Nodo	Attività	Descrizione
1	Sanificazione iniziale	Prima fase di sanificazione dell'impianto di lavaggio, attuabile mediante l'utilizzo di acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura irrorante tutte le tubazioni, vani interni delle apparecchiature e raccordi. L'acqua viene poi scaricata mediante un sistema di scarico esterno.
2	Preparazione emulsione	Fase di miscelazione di acqua ad uso farmaceutico con l'agente antischiuma.
3	Trattamento	Fase di deposizione dell'agente antischiuma sui fogli poliuretanici tramite l'emulsione acquosa precedentemente preparata.
4	Centrifuga	Fase di applicazione di una forza meccanica centrifuga sui fogli poliuretanici mediante sistema rotante
5	Asciugatura	Fase di rimozione del residuo acquoso rimasto dopo la centrifuga dei fogli e pastorizzazione del semilavorato;
6	Sanificazione finale	Fase finale di sanificazione dell'impianto di lavaggio, attuabile mediante l'utilizzo di acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura irrorante tutte le tubazioni, apparecchiature, raccordi della sezione d'impianto considerata.

Tabella 2.2: Fasi operative della stazione di trattamento

2.3 Descrizione di dettaglio

Con l'utilizzo di alcuni disegni esemplificativi, si fornisce di seguito una descrizione di dettaglio delle stazioni di lavaggio (Fig. 2.4 e Tab. 2.3), trattamento (Fig. 2.5 e Tab. 2.4), e asciugatura (Fig. 2.6 e Tab. 2.5), ponendo particolare attenzione alle apparecchiature presenti.

STAZIONE DI LAVAGGIO DEI FOGLI POLIURETANICI



LEGENDA	
	Apparechiature Principali
	Sistema di trasporto WPU
	Struttura di contenimento
	Struttura di appoggio

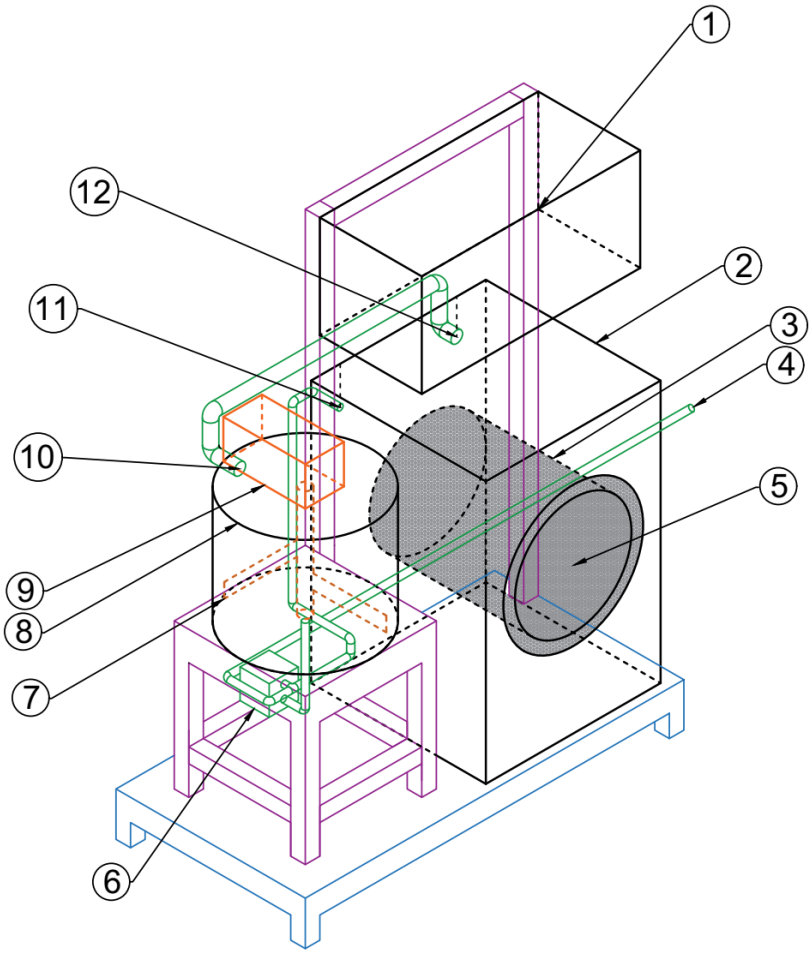
1) Serbatoio per stoccaggio / preriscaldamento WPU
2) Rubinetto per ricircolo interno WPU
3) Coperchio di accesso
4) Guarnizione di chiusura
5) Pannello di controllo
6) Scarico medium WPU e poliolo
7) Carico WPU dal sebatoio
8) Raccordo per scarico lavatrice
9) Lavatrice
10) Cestello per lavaggio
11) Oblò di accesso al cestello
12) Pompa centrifuga per movimentazione fluido
13) Scarico serbatoio WPU

Figura 2.4: Stazione di lavaggio – Impianto Pilota

Apparecchiatura	Descrizione
Serbatoio di preriscaldamento dell'acqua ad uso farmaceutico	Il serbatoio presenta un corpo cilindrico con fondo piatto; è accessibile dall'alto tramite l'apertura del coperchio di accesso, il quale garantisce anche la chiusura del serbatoio con guarnizione. L'acqua ad uso farmaceutico viene caricata manualmente all'interno dell'apparecchiatura tramite l'apertura in alto. L'apparecchiatura presenta al proprio interno una resistenza elettrica, utilizzata per il riscaldamento dell'acqua fino alla temperatura di set-point desiderata. All'esterno del serbatoio è montato un indicatore di livello con sensore, posizionato al di sopra della resistenza, in modo che il livello non scenda mai al di sotto di essa. Infatti, se la resistenza è in funzione ma rimane scoperta, ossia a diretto contatto con l'aria, si ha il suo guasto. Al di sotto del serbatoio è presente un rubinetto che ne permette lo svuotamento tramite una tubazione collegata ad un contenitore dedito allo scarico.
Lavatrice	Il sistema di lavaggio più semplice e facile da gestire è una lavatrice ad uso domestico. Al suo interno è presente un cestello forato in acciaio inox contenente i fogli poliuretanici da lavare; il semilavorato viene immerso nel fluido di processo tramite la vasca di immersione sottostante, la quale presenta un livello di liquido sufficientemente alto da occupare parte del cestello. Dopo l'immersione, si ha la centrifugazione del semilavorato per la rimozione del residuo di lavorazione tramite la rotazione del cestello. Un importante limite del sistema è il numero di fogli poliuretanici che è possibile caricare al suo interno. Infatti, per ogni lavatrice vi è un limite massimo di carico, e ogni pezzo di semilavorato può aumentare il proprio peso fino a 15 volte quello iniziale, per la loro capacità di assorbire elevati volumi di acqua. Il carico del fluido nella vasca di immersione è attuato tramite la pompa centrifuga, mentre lo scarico con una pompa magnetica presente all'interno della lavatrice.
Pompa centrifuga per la movimentazione del fluido di processo	La pompa centrifuga è posizionata al di sotto del serbatoio di preriscaldamento dell'acqua ad uso farmaceutico; è collegata tramite un sistema di tubazioni alla lavatrice, al serbatoio e ad un sistema di scarico esterno la stazione. La pompa centrifuga ha il compito di inviare l'acqua alla lavatrice durante la fase di carico, e ricircolare quella presente all'interno del serbatoio per evitare il fenomeno di stagnazione e velocizzare il riscaldamento. La scelta della pompa verte sul garantirne la minima prevalenza ed evitarne la cavitazione.
Pannello di controllo	Permette l'interazione tra l'operatore e la macchina; tramite un'interfaccia utente, si è in grado di verificare e modificare i parametri di processo principali. Inoltre, è in grado di segnalare alcuni allarmi mediante spie visive, tra cui serbatoio vuoto o malfunzionamento del sistema di lavaggio.

Tabella 2.3: Stazione di lavaggio – descrizione di dettaglio

STAZIONE DI TRATTAMENTO DEI FOGLI POLIURETANICI



LEGENDA	
	Apparecchiature principali
	Sistema di trasporto emulsione
	Struttura di contenimento
	Struttura di appoggio
	Agitatore

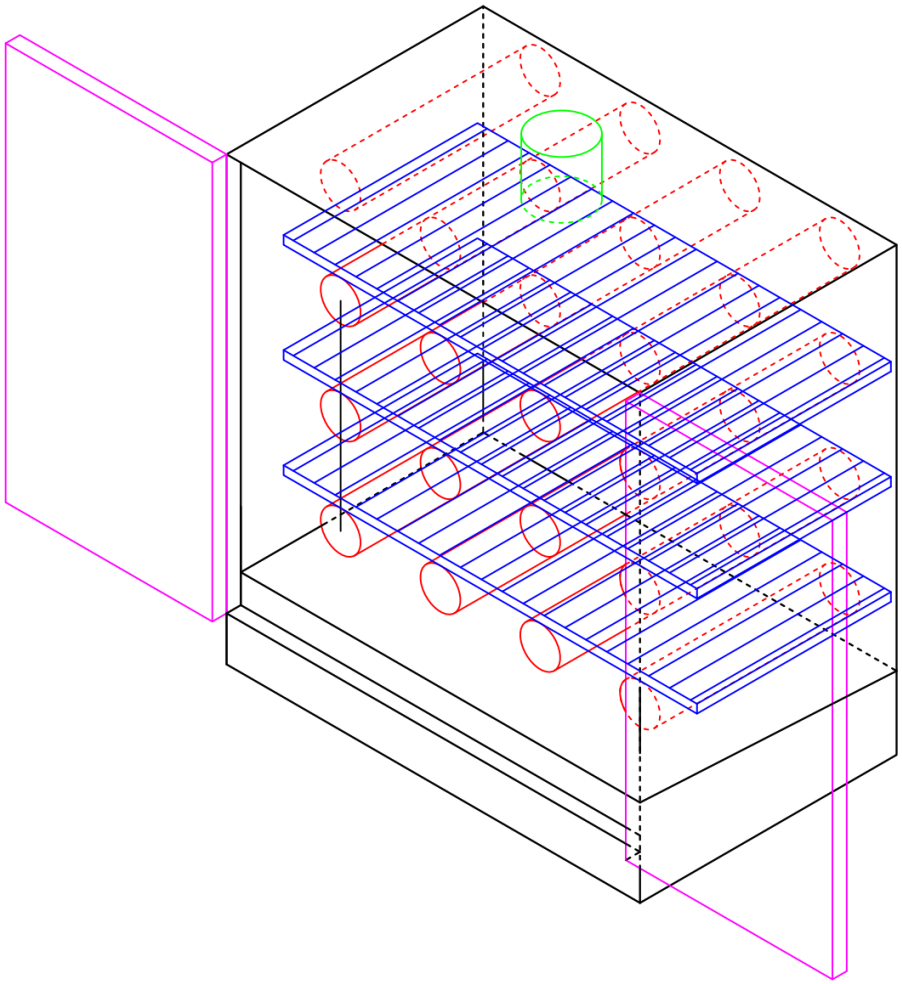
1) Pannello di controllo
2) Lavatrice per trattamento
3) Cestello per trattamento
4) Scarico emulsione acquosa di agente antifoam
5) Oblò di accesso al cestello
6) Pompa centrifuga per movimentazione fluido
7) Organo agitatore
8) Serbatoio con agitatore
9) Motore agitatore
10) Tubo per ricircolo emulsione al serbatoio
11) Carico emulsione
12) Scarico emulsione

Figura 2.5: Stazione di trattamento – impianto pilota

Apparecchiatura	Descrizione
Serbatoio con agitatore	Il serbatoio presenta un corpo cilindrico con fondo piatto; nella parte superiore è presente uno sportello, il quale permette di accedere parzialmente alla camera interna per la presenza di una griglia di protezione. Una volta aperto lo sportello, l'operatore è in grado di sversare manualmente le quantità accuratamente pesate di acqua ad uso farmaceutico e agente antischiuma, così da costituire l'emulsione. Tramite l'agitatore a pale, avente il motore elettrico montato esternamente all'apparecchiatura, si mantiene miscelata l'emulsione per un tempo minimo che ne garantisce la stabilità termodinamica. La strumentazione di controllo consiste in un indicatore di livello con tubo a vista esterno, un allarme di serbatoio vuoto, e un sensore di temperatura per verificare che siano rispettate le condizioni ambiente. Al di sotto del serbatoio è presente la pompa a membrana e un rubinetto che, se aperto, permette lo vuotamento dello stesso con accensione dell'organo di movimentazione fluidi.
Lavatrice	Il sistema di trattamento utilizza una lavatrice di modello identico a quella impiegata per la fase di lavaggio; le caratteristiche costruttive e di funzionamento principali rimangono invariate. L'unica importante variazione è legata all'utilizzo di un fluido di processo differente, quale l'emulsione acquosa di agente antischiuma, più viscosa e sporcante. Lo scarico della vasca di immersione viene sempre effettuato tramite una adibita pompa elettromagnetica, ma il fluido viene riportato al serbatoio con agitatore.
Pompa a membrana	La pompa a membrana è posizionata sotto il serbatoio per il miscelamento dell'emulsione acquosa di agente antischiuma; è il principale organo di movimentazione del fluido di processo. Tramite il sistema di tubazioni installato, permette di caricare la vasca di immersione della lavatrice con l'agente antischiuma diluito in acqua e scaricare il serbatoio una volta conclusa la fase di trattamento. La tipologia di pompa a membrana è scelta per un fluido con una viscosità leggermente superiore all'acqua e per le sue dimensioni ridotte; inoltre, viene utilizzato ampliamente nel settore biomedicale per portate minori, come nel caso di questo impianto pilota. Lungo la tubazione tra la pompa e il fondo del serbatoio è presente un contalitri, che permette di calcolare con un certo margine di errore quanti litri vengono mandati alla lavatrice.
Pannello di controllo	Permette di interfacciare l'operatore alla macchina; tramite un display, si è in grado di modificare i principali parametri operativi del processo (vedi par. 2.4). Inoltre, il pannello è in grado di segnalare eventuali allarmi, come serbatoio vuoto o malfunzionamento dell'agitatore, visivamente e sonoramente.

Tabella 2.4: Stazione di trattamento – descrizione di dettaglio

STAZIONE DI ASCIUGATURA DEI FOGLI POLIURETANICI



LEGENDA	
	Camera di lavoro
	Ante di apertura della camera interna
	Resistenze elettriche corazzate alettate
	Ripiani forati per inserimento del prodotto
	Camino per scarico fumi

Figura 2.6: Stazione di asciugatura – impianto pilota

Sezione	Descrizione
Camera interna di asciugatura	La camera interna di lavoro è adibita alla disposizione di un numero definito di semilavorati lavati e/o trattati. È realizzata internamente in acciaio inox, ed è ampiamente isolata con coibenti a densità variabile per contenere il più possibile le dispersioni di calore. La camera è accessibile tramite l'apertura della porta a due ante posta frontalmente all'apparecchiatura, avente una controporta interna in acciaio inox. Inoltre, è presente un sistema di ventilazione ottenuto con alcuni motori asincroni accoppiati ad una ventola centrifuga.
Batteria di resistenze elettriche	Il riscaldamento della camera di lavoro è ottenuto con una serie di resistenze corazzate alettate, elettricamente alimentate, che trasmettono calore per irraggiamento. Sono rivestite esternamente in acciaio inox, e raggiungono temperature elevate (sopra i 200°C).
Ripiani forati	Sopra ogni fila di resistenze è presente un ripiano forato in acciaio inox, grazie al quale è possibile disporre i fogli in poliuretano all'interno della camera di lavoro; tramite appositi agganci, i fogli rimangono sospesi, senza entrare in contatto con le resistenze o i ripiani, evitando il loro danneggiamento a causa delle elevate temperature che gli elementi in acciaio inox possono raggiungere.
Ventilazione e filtro per aria	Per facilitare il riscaldamento ed evitare la deposizione di particelle all'interno della camera, l'apparecchiatura è dotata di un sistema di ventilazione, ottenuto con alcuni motori asincroni trifase accoppiati ad una ventola centrifuga. L'aria viene aspirata dall'esterno tramite un filtro posizionato lateralmente la camera, facilmente accessibile dall'esterno per opere di pulizia e manutenzione. Il filtro ha lo scopo di rimuovere dall'aria particelle nocive oltre che microrganismi indesiderati, e per questo è importante che venga regolarmente sostituito, soprattutto in fasi di utilizzo frequente della stazione di asciugatura.
Camino per scarico fumi	Durante l'asciugatura dei fogli poliuretanici, si genera un volume discreto di vapore, ottenuto dall'evaporazione del residuo acquoso presente nei semilavorati. Per migliorare la performance del sistema ed evitare problemi di contaminazione del prodotto asciutto, il sistema di ventilazione permette di ricircolare i vapori generati nella camera e mandarli al camino per scarico fumi, posizionato sul tetto dell'apparecchiatura e collegato all'esterno.

Tabella 2.5: Stazione di asciugatura – descrizione di dettaglio

2.4 La ricerca dei parametri operativi

L'impianto pilota si presenta come uno strumento altamente efficace nella ricerca dei parametri operativi che influenzano direttamente o indirettamente il risultato finale ottenibile dal sistema. Infatti, mediante numerose prove sperimentali di lavaggio e di trattamento attuate su un numero controllato di fogli poliuretanici, è stato possibile ricercare i fattori che condizionano la rimozione del residuo di lavorazione dal semilavorato e la deposizione su esso dell'agente antischiuma di riferimento. Di seguito, vengono elencati i parametri operativi principali che finora sono stati identificati per ciascuna fase di lavorazione; per rispettare il segreto industriale, per ciascun parametro si riportano soltanto alcune considerazioni di carattere qualitativo, fornendo inoltre osservazioni propedeutiche alla scelta dei valori di ogni parametro.

2.4.1 Lavaggio

a) Temperatura di preriscaldamento

La temperatura alla quale viene preriscaldata l'acqua ad uso farmaceutico influenza la qualità delle fasi di bonifica attuate sulle stazioni di lavaggio e di trattamento e la riuscita della rimozione del residuo di lavorazione dai fogli poliuretanici. Infatti, è ragionevole pensare che maggiore è la temperatura alla quale viene attuata la sanificazione dell'impianto, migliore sarà il controllo microbiologico, ossia minore sarà il quantitativo di cariche microbiche residue ad inizio e fine giornata. Inoltre, a seconda della tipologia di residuo di lavorazione che si è in grado di identificare, le sue proprietà chimico-fisiche dipenderanno certamente dalla temperatura dell'ambiente circostante. Tuttavia, la scelta della temperatura di preriscaldamento dell'acqua ad uso farmaceutico presenta diversi limiti da considerare:

- L'acqua deve rimanere in fase liquida; perciò, bisogna rimanere al di sotto della temperatura di saturazione alla pressione atmosferica, ossia 100°C;
- La temperatura dell'acqua deve essere tale da non provocare il danneggiamento dei fogli poliuretanici o una loro modifica dal punto di vista molecolare;
- Non vi deve deterioramento del residuo di lavorazione, il quale potrebbe evaporare o subire una modifica alla struttura molecolare rendendolo potenzialmente più nocivo e difficile da rimuovere;
- Il materiale interno delle apparecchiature deve resistere alla temperatura scelta per diverse ore lavorative, principalmente la stazione di lavaggio;
- Si devono preservare i requisiti che definiscono la qualità chimica e microbiologica dell'acqua ad uso farmaceutico selezionata per lo scopo.

b) Volume di acqua ad uso farmaceutico

Il volume di acqua utilizzato per lavare i fogli poliuretanici deve essere scelto tenuto conto di due importanti aspetti. Se si vuole rimuovere efficacemente il residuo di lavorazione, è necessario garantire un volume sufficientemente elevato per massimizzare la bagnabilità del semilavorato. È consigliato mantenere un rapporto volume di liquido / superficie specifica del poliuretano elevato, così che il solvente agisca da estrattore del semilavorato contenuto nei diversi alveoli molecolari. Allo stesso tempo, il volume di acqua non può essere troppo elevato, perché comporterebbe ad un maggiore dispendio economico, sia per produrre l'acqua necessaria che garantirne la qualità richiesta dalla Farmacopea europea.

Si consideri la lavatrice. In previsione della progettazione dell'impianto industriale, piuttosto che scegliere il volume totale di liquido contenuto all'interno della vasca di immersione, è più utile valutare il minimo livello di acqua che deve essere presente all'interno del cestello di trattamento. In questo modo, si può ottenere all'interno del cestello un livello sufficientemente alto, così da garantire la massima bagnabilità del semilavorato; allo stesso tempo, per ridurre lo spreco di liquido, è possibile progettare la zona sottostante il cestello in modo che si riduca al minimo il volume contenuta in essa, per esempio inserendo un forno tronco-conico o trapezoide.

c) Numero di fogli poliuretanici

Il numero di fogli poliuretanici lavati ad ogni ciclo è correlato al volume di acqua presente all'interno del cestello di lavaggio. Infatti, aumentare il numero di fogli significa aumentare la superficie specifica, richiedendo conseguentemente anche un aumento del volume di liquido per mantenere una bagnabilità ottimale. La scelta del numero di fogli poliuretanici deve essere conseguita in accordo con una serie di prove sperimentali nelle quali si modifica gradualmente il volume di liquido e il numero di semilavorati, ottenendo un trend con il quale si è in grado di individuare il numero di fogli poliuretanici che permettono la massima resa nella rimozione del residuo di lavorazione e il minimo spreco di acqua ad uso farmaceutico.

d) Durata del lavaggio

La bagnabilità dei fogli poliuretanici dipende qualitativamente dalla durata della fase di lavaggio. Si può notare visivamente che maggiore è il tempo di permanenza del semilavorato all'interno del cestello, maggiore è l'omogeneità con la quale il liquido si distribuisce all'interno dei fogli. Tuttavia, la durata del lavaggio deve essere ottimizzata rispetto al numero di cicli obiettivo che si vogliono svolgere durante la giornata lavorativa.

e) Velocità di rotazione del cestello durante la fase di lavaggio

Durante la fase di lavaggio, il cestello viene messo in rotazione per assicurarsi di bagnare omogeneamente tutti i fogli poliuretanici presenti all'interno. Tuttavia, questa velocità è raccomandata che sia sufficientemente bassa, e che il sistema venga messo in moto saltuariamente.

f) Durata della centrifuga

La durata della fase di centrifuga è strettamente correlata alla capacità da parte del sistema di rimuovere il residuo acquoso presente nei fogli. Più la centrifuga è duratura, maggiore è il quantitativo di acqua rimosso dal semilavorato. Tuttavia, nello scegliere la durata della fase di centrifuga è rilevante tenere conto di due aspetti: il limite meccanico dell'organo motore di rotazione, ossia considerare quanti cicli di lavaggio al giorno vengono eseguiti e la resistenza dell'organo meccanico a mantenere la rotazione per una certa durata di tempo ripetutamente; la delicatezza del semilavorato, ossia evitarne il deterioramento.

g) Velocità di centrifuga

Come per la durata della fase di centrifuga, anche la velocità di rotazione del cestello è un parametro che influenza positivamente la rimozione del residuo acquoso. In questo caso, la scelta della velocità di centrifuga è detta primariamente sulla massima velocità in gpm che

può garantire stabilmente l'organo meccanico di rotazione. Per preservare la meccanica del sistema, è utile utilizzare una rampa di crescita graduale dei gpm della centrifuga fino a raggiungere il valore target desiderato. Allo stesso modo, è importante considerare anche il consumo energetico della centrifuga, che deve essere possibilmente ridotto.

2.4.2 Trattamento

a) Volume di emulsione

L'obiettivo della fase di trattamento è di depositare un certo quantitativo in grammi di agente antischiuma all'interno dei fogli poliuretanici; per permettere che tale deposito sia efficace, e che la grammatura di antischiuma sia omogeneamente distribuita in tutti i fogli trattati, è fondamentale garantire un volume di emulsione sufficientemente elevato. Come nella fase di lavaggio, lo scopo è garantire una ottimale bagnabilità del semilavorato. Si è notato sperimentalmente che aumentando il volume di emulsione selezionato, in concordanza con il numero di fogli trattati, si ha la riduzione della deviazione standard della massa di antischiuma depositata. Tuttavia, è sempre importante considerare il dispendio economico nell'usare un volume elevato di emulsione; infatti, in questo caso il costo è legato sia all'acqua ad uso farmaceutico da utilizzare che l'agente antischiuma da dosare per creare l'emulsione.

b) Concentrazione dell'emulsione

I grammi di antischiuma depositati all'interno dei fogli poliuretanici dipendono da tantissimi fattori, tra cui la concentrazione di agente presente nell'emulsione. In questo caso, vi è un importante limite da considerare. L'agente antischiuma a base di acqua viene solitamente venduto già diluito con una certa concentrazione di acqua[85], e per mantenere l'emulsione stabile durante il suo miscelamento, è importante non scendere con la concentrazione al di sotto del limite minimo consigliato dal venditore.

c) Durata di trattamento

La durata del trattamento corrisponde al tempo durante il quale il semilavorato è in contatto con l'emulsione caricata nella vasca di immersione. Maggiore è la durata del trattamento, migliore è la bagnabilità dei fogli, più omogenea è la distribuzione di peso di agente antischiuma depositato. La durata del trattamento deve essere scelta rispetto al numero dei cicli di trattamento giornalieri.

d) Velocità di rotazione del cestello durante la fase di trattamento

Valgono le stesse considerazioni esposte per il processo di lavaggio

e) Durata della centrifuga

La centrifuga successivamente al trattamento è importante tanto quanto la deposizione dell'agente antischiuma nei fogli poliuretanici. Se si utilizza un agente antischiuma con silicone come fase oleosa, la centrifuga è raccomandata per sedimentare correttamente il residuo siliconico e rimuovere la fase acquosa dal substrato polimerico[86]. La durata della

[85] Vedi pag. 49
[86] Vedi Brevetto US005458905A, par. 1.2.2.5

centrifuga influenza direttamente il risultato del semilavorato concluso il trattamento. Una maggiore durata permette una performance migliore del processo; tuttavia, si deve ridurre il più possibile il consumo energetico legato all'utilizzo dell'organo meccanico di rotazione, e garantire che il sistema di rotazione possa essere messo in moto più volte durante la giornata lavorativa senza causarne un malfunzionamento con successiva manutenzione.

f) Velocità di centrifuga

Valgono le stesse considerazioni esposte per il processo di lavaggio.

2.4.3 Asciugatura

a) Durata di asciugatura

La fase di asciugatura ha due principali obiettivi: garantire la rimozione del residuo acquoso presente nei fogli poliuretanici dopo il lavaggio e il trattamento; sterilizzare preventivamente il semilavorato. All'aumentare della durata dell'asciugatura, migliora l'efficienza di sterilizzazione, perché l'azione battericida del calore agisce per un tempo più prolungato. Tuttavia, per ridurre il consumo energetico, è opportuno valutare il tempo minimo per il quale si ha l'evaporazione completa del residuo acquoso, calcolato grazie ai dati raccolti durante l'esperienza di utilizzo dell'impianto pilota. La scelta della durata della fase di asciugatura verte dunque sul trovare il giusto compromesso tra due fattori determinanti: rimuovere completamente l'acqua residua rimasta nei fogli e garantirne una sterilizzazione appropriata.

Al paragrafo 2.4.3.1, verrà illustrata la procedura di calcolo utilizzata per effettuare una stima preliminare del tempo minimo di asciugatura richiesto; le diverse osservazioni e semplificazioni introdotte fanno riferimento alle caratteristiche costruttive della stufa presente nell'impianto pilota di riferimento.

b) Temperatura di asciugatura

Un altro parametro che incide notevolmente sulla sterilizzazione dei fogli poliuretani è la temperatura della camera di asciugatura. Infatti, all'aumentare della temperatura, aumenta notevolmente l'effetto battericida del calore. Inoltre, per garantire la totale evaporazione del residuo acquoso in un sistema funzionante a pressione atmosferica, è necessario garantire una temperatura di almeno 100°C. Tuttavia, la temperatura di asciugatura va scelta rispetto alle caratteristiche del materiale polimerico; infatti, è importante che i fogli poliuretanici non subiscano alcuna modifica strutturale, dal punto di vista microscopico e macroscopico. Allo stesso modo, è sempre importante tenere a mente il consumo energetico dato dallo scambio di calore in questa fase di trattamento dele semilavorato.

2.4.3.1 Procedura di calcolo del tempo minimo di asciugatura

La temperatura di asciugatura può essere considerata come un parametro fisso, scelto e convalidato rispetto alle caratteristiche del materiale poliuretanico e al suo limite di degradazione; la durata di asciugatura invece, presenta un maggiore margine di scelta.

In visione dello scale-up dell'impianto pilota, è quindi opportuno calcolare il tempo minimo di asciugatura necessario affinché tutto il residuo di acqua contenuto all'interno dei fogli venga eliminato, così da definire un limite operativo in fase di progettazione.

Il forno impiegato per l'asciugatura del prodotto si presenta come un sistema altamente complesso, sia dal punto di vista strutturale che operativo. Per procedere con il calcolo in esame, è fondamentale costruire un modello tale che rappresenti in modo verosimile il processo operativo, inserendo tuttavia alcune importanti approssimazioni:

- La camera interna del forno presenta una geometria notevolmente complessa (vedi fig. 2.6). L'interno è dato da una serie di ripiani forati, i quali sono poggiati sopra alcune resistenze a forma cilindrica generanti la potenza termica richiesta. I fogli poliuretanici vengono disposti in file ordinate tramite appositi agganci inseriti nei fori dei diversi ripiani, in modo da non toccarsi tra di loro ed essere sufficientemente distanti dalle resistenze (vedi fig. 2.7 e 2.8, in verde i fogli poliuretanici); tuttavia, la distanza dei fogli dalle resistenze varia a seconda del ripiano al quale sono appesi, e dalla disposizione delle file. Dunque, per semplicità, si considerano tutti i prodotti equidistanti dalle resistenze elettriche e disposti ordinatamente nella zona centrale tra ogni coppia di resistenze.

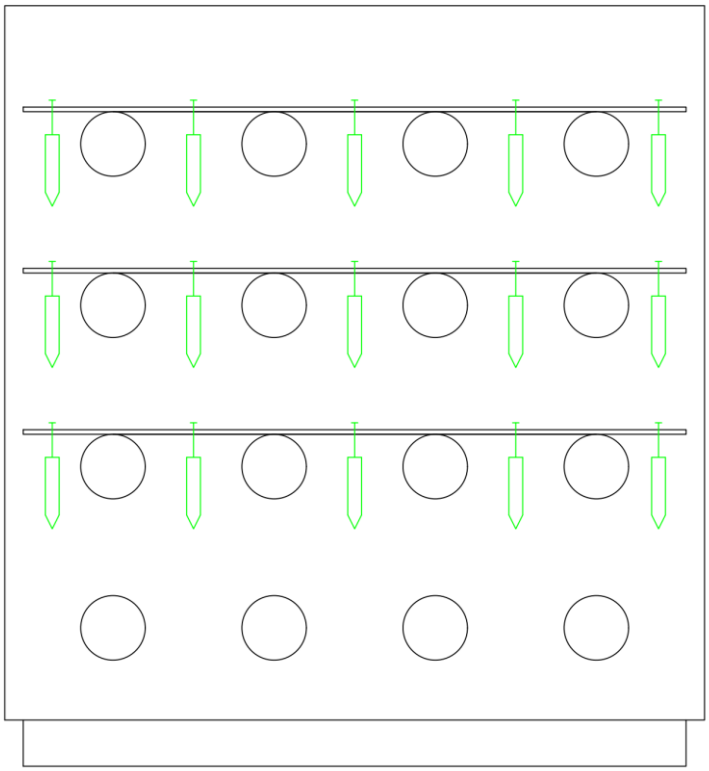


Figura 2.7: Disposizione dei fogli poliuretanici nella camera di asciugatura – vista da davanti

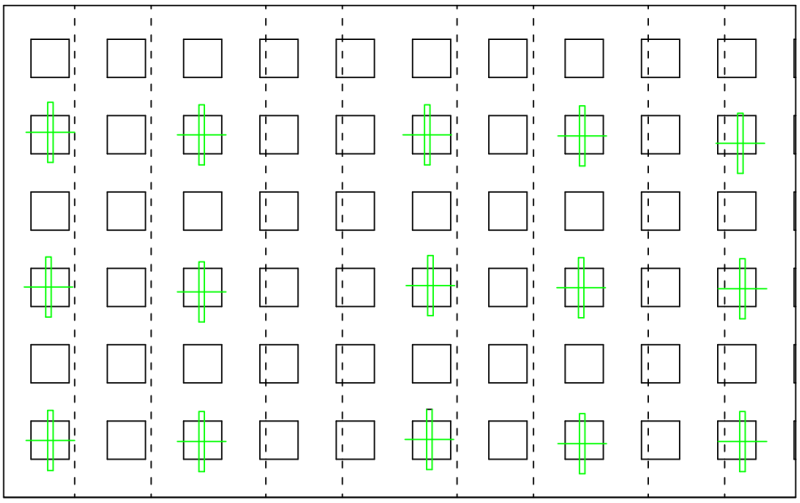


Figura 2.8: Disposizione dei fogli poliuretanici nella camera di asciugatura – vista dall'alto

- Il calore generato all'interno del forno viene emesso mediante convezione e irraggiamento. La modalità di trasmissione del calore per conduzione è trascurabile, perché i prodotti non sono a contatto con i ripiani orizzontali se non tramite gli agganci, i quali sono di piccole dimensioni e molto leggeri. L'irraggiamento è dato dalle le resistenze cilindriche presenti internamente la camera di asciugatura; la convezione forzata è data dalla ventilazione del forno. Per il caso dell'irraggiamento, si considera per semplicità un fattore di vista identico per tutti i fogli poliuretanici, qualsiasi la loro posizione.
- Tutte le proprietà dell'ambiente interno al forno (trasmissività atmosferica, velocità del vento, umidità dell'aria, etc.) sono considerate constanti, invariabili nel tempo. Quest'approssimazione è coerente rispetto alle condizioni di temperatura e pressioni mantenute costanti nella camera di asciugatura e al normale funzionamento del forno.
- Il forno si trova inizialmente a temperatura ambiente (22°C); questo implica che vi è un tempo minimo richiesto affinché la camera si riscaldi, fino a raggiungere la temperatura target. In questo arco di tempo, è ragionevole concludere che un discreto quantitativo di acqua verrà fatto evaporare, soprattutto quando si raggiunge la temperatura di ebollizione a pressione atmosferica (100 °C). Tuttavia, per procedere con un calcolo conservativo, e per semplificare il processo di asciugatura, si utilizza come punto di riferimento il seguente schema temporale:

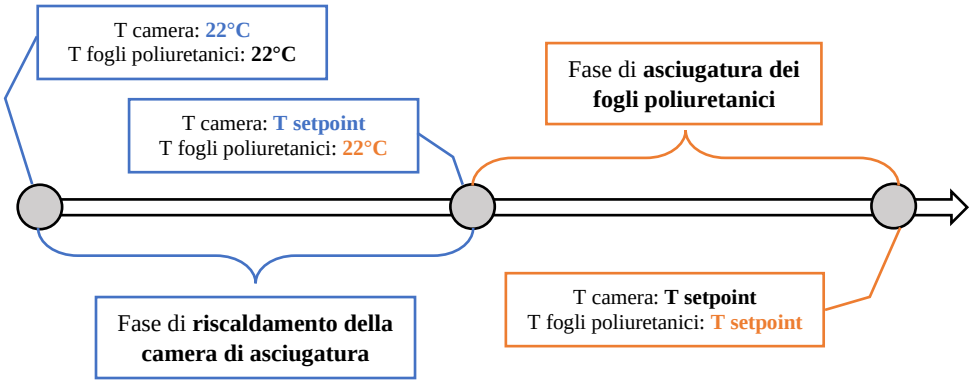


Figura 2.9: Schema temporale della fase di asciugatura

a) Calcolo del tempo di riscaldamento della camera di asciugatura

Mediante l'utilizzo di un datalogger o di uno strumento equivalente, è possibile ricavare la rampa di riscaldamento della camera di asciugatura. L'andamento della temperatura si ipotizza corrispondere ad una curva di forma pseudo esponenziale; tuttavia, è consigliabile ricavare un coefficiente di crescita costante in n °C/min, tracciando la tangente alla curva di riscaldamento. Si definisce tale coefficiente come $dT\ [\frac{°C}{min}]$, e la differenza tra la temperatura di setpoint e ambiente come $\Delta T\ [°C]$. Per il calcolo del tempo di riscaldamento della camera di asciugatura, vale la seguente relazione:

$$\boxed{t_{riscaldamento} = \frac{\Delta T}{dT}\ [min]}$$

b) Calcolo del calore necessario per far evaporare il contenuto di acqua nei fogli poliuretanici

All'interno del forno, durante una normale giornata lavorativa vengono caricati un numero di prodotti pari a N, dei quali è possibile sperimentalmente misurarne il peso prima e dopo la fase di asciugatura. In questo modo, è stato possibile ricavare i grammi totali di acqua da far evaporare:

$$g\ acqua\ persi = \sum_{i=1}^{N} [Peso\ post\ lavaggio_{\ i} - Peso\ post\ asciugatura_i)]$$

Una delle principali differenze tra la fase di asciugatura post lavaggio e post trattamento deriva dalla diversa temperatura alla quale viene utilizzato il fluido di processo. Infatti, durante il trattamento di lavaggio, l'acqua ad uso farmaceutico si trova ad una temperatura superiore a quella ambiente; perciò, i prodotti presentano inizialmente un residuo acquoso *caldo*. Tuttavia, i primi prodotti trattati in turno lavorativo vengono inseriti nella camera di asciugatura a forno spento, permettendo all'acqua contenuta al loro interno di raffreddarsi durante la giornata fino a raggiungere l'equilibrio con l'ambiente. Invece, durante il trattamento, l'emulsione acquosa viene alimentata a temperatura ambiente, ottenendo fin da subito dei fogli contenenti un residuo acquoso *freddo*. Perciò, scegliendo la temperatura iniziale dell'acqua pari alla temperatura ambiente, si è in grado di attuare un calcolo conservativo. Nelle condizioni operative richieste in questo processo, attuare dei calcoli più conservativi comporta ad ottenere tempi di asciugatura più lunghi; allo stesso tempo, l'eccesso di tempo risultante da queste approssimazioni è positivo per la sterilizzazione del prodotto.

La potenza termica richiesta per l'asciugatura si può calcolare come segue:

$$\dot{Q}_{asciugatura} = \int_{T_i}^{T_f} C_p dT + \Lambda_{vap}(T_m) \quad \left[\frac{kJ}{kg}\right]$$

Dove:

- C_p è il calore specifico a pressione costante dell'acqua, variabile con la temperatura, espresso in ; $\left[\frac{kJ}{kg\ K}\right]$
- T_i e T_f sono, rispettivamente, la temperatura ambiente e di setpoint (iniziale e finale);
- T_m è la temperatura media, calcolata come media aritmetica tra T_i e T_f;
- $\Lambda_{vap}(T_m)$ è il calore latente di vaporizzazione calcolato alla temperatura media, espresso in $\left[\frac{kJ}{kg}\right]$

c) Calcolo del calore emesso dalla stufa e del tempo minimo di asciugatura

a. Caso 1: Irraggiamento

In prima analisi, si considera soltanto la porzione di potenza termica emessa per irraggiamento, trascurando il calore trasmesso per convezione grazie alla movimentazione di aria filtrata all'interno della stufa.

Il calore trasmesso per irraggiamento dalle resistenze elettriche è stato calcolato mediante l'applicazione di un *surface emitter model*[87], per il quale la potenza termica è calcolabile come segue:

$$\boxed{Q = E \cdot F \cdot \tau_a \cdot A_{irr} \cdot t_{min,asciugatura}}$$

Dove:

- E: emittanza termica delle resistenze elettriche
- F: fattore di vista
- τ_a: trasmissività atmosferica
- A_{irr}: superficie irraggiata
- t: tempo di esposizione all'irraggiamento = tempo di asciugatura minimo

i. Calcolo dell'emittanza termica

L'emittanza termica[88] è stata calcolata mediante la relazione di Stefan-Boltzmann[89]:

$$E = \sigma \cdot (T_r^4 - T_{amb}^4) \cdot \varepsilon$$

Dove:

- $\sigma = 5.67 \cdot 10^{-8} \ \frac{W}{m^2 K^4}$, Costante di Boltzmann;
- T_r: Temperatura della sorgente radiante. Inizialmente, le resistenze elettriche si trovano a temperatura ambiente; successivamente l'accensione del forno, queste iniziano a scaldarsi, fino a raggiungere la temperatura di setpoint. Il tempo richiesto per raggiungere tale temperatura, misurata all'interno della camera di asciugatura tramite termostato, corrisponde circa ad una quarantina di minuti. Per semplicità, si esclude la rampa di crescita della temperatura nel forno e si considera $T_r = T_{setpoint}$;
- T_{amb}: Temperatura ambiente;

[87] Per surface emitter model si intende un modello di rappresentazione della sorgente irradiante per il quale questa viene assimilata ad un corpo solido di dimensioni finite, e la potenza termica irraggiata dal corpo si assume provenire dalla sua superficie. Nello studio qui proposto, la resistenza termica corrisponde ad un corpo cilindrico di dimensioni finite, congruentemente alla sua geometria.

[88] L'emittanza termica indica la potenza termica emessa per unità di superficie. Si misura in $\frac{W}{m^2}$

[89] La legge di Stefan - Boltzmann per l'irraggiamento è valida solo per corpi neri ideali. Inserendo il coefficiente d'emissività, la relazione può essere utilizzata anche per corpi grigi.

- ε: emissività del materiale. L'emissività di acciaio AISI 304 con una rugosità superficiale di 2.0 μm è riportata essere tra 0.32 e 0.38 per un range di temperatura di 50 ÷ 540°C[90]. Si può ricavare il valore di ε alla temperatura di setpoint tramite interpolazione lineare.

ii. Calcolo del fattore di vista

Il fattore di vista è un parametro il cui calcolo dipende dalla geometria del sistema costituito dalla sorgente irradiante e l'oggetto assorbente. Considerando la disposizione dei fogli poliuretanici all'interno della camera del forno – quali oggetti assorbenti – e delle resistenze elettriche – quali sorgenti irradianti – è opportuno utilizzare la seguente configurazione geometrica[91]:

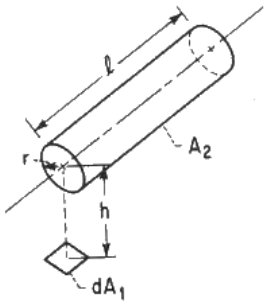


Figura 2.10: Configurazione geometrica del sistema resistenza elettrica – foglio poliuretanico

Come osservabile in figura 2.1, il singolo foglio poliuretanico è rappresentato dall'elemento planare infinitesimo di area dA_1, mentre la resistenza elettrica in acciaio inox è rappresentata dal cilindro di raggio *r* e lunghezza *l*, con area di irraggiamento A_2; h corrisponde alla distanza perpendicolare tra l'asse del cilindro e l'elemento planare.

Mediante l'utilizzo di questa configurazione, viene applicata una importante approssimazione relativa alla disposizione dei fogli all'interno del forno. Infatti, non tutti i fogli saranno posizionati come l'elemento infinitesimo dA_1, bensì presenteranno sulla perpendicolare diversi angoli di inclinazione. Tuttavia, sarebbe impossibile considerare l'inclinazione di tutti i fogli, perché comporterebbe ad avere un fattore di vista differente in tutte le diverse posizioni. Perciò, da un punto di vista pratico, la semplificazione qui adottata è idonea.

Per comodità, si considera il fattore di vista relativo ad una fila ordinata di fogli irraggiati da due resistenze poste lateralmente, la cui area di irraggiamento corrisponde alla somma di due semi-aree cilindriche, ossia l'area laterale totale della singola resistenza elettrica. Tuttavia, come si può osservare in figura () una singola fila ordinata di fogli poliuretanici è soggetta a irraggiamento da più resistenze; se si dovessero considerare le numerose sorgenti di calore agenti sul

[90] Nam, H. Y.; Lee, K. Y.; Kim, J.M.; Chio, S.K.; Park, J.H.; Choi, I.K.; *Proceedings of the Korean Nuclear Society spring meeting (abstract),* KAREI, 2001

[91] Hamilton, D.C. and Morgan, W.R., *Radiant-interchange configuration factors (B-31: Plane element to right circular cylinder of finite length and radius, normal to element passes through one end of a cylinder and is perpendicular to cylinder axis),* NASA TN 2836, 1952.

singolo prodotto, si otterrebbe un sistema troppo complesso da risolvere analiticamente, richiedendo l'utilizzo di una modellazione computazionale. Vista l'inabilità di effettuare tale analisi, la configurazione scelta rappresenta lo strumento più efficace per ottenere un fattore di vista sufficientemente coerente.

Si forniscono le seguenti definizioni:

- $L = \frac{l}{r}$
- $H = \frac{h}{r}$
- $X = (1 + H)^2 + L^2$
- $Y = (1 - H)^2 + L^2$

Le quote geometriche di interesse e i rispettivi parametri adimensionali sono indicati in tabella 2.3

Il fattore di vista viene calcolato mediante la seguente equazione:

$$F_{d1-2} = \frac{1}{\pi H} tan^{-1} \frac{L}{\sqrt{H^2-1}} + \frac{L}{\pi} \left[\frac{X-2H}{H\sqrt{XY}} tan^{-1} \sqrt{\frac{X(H-1)}{Y(H+1)}} - \frac{1}{H} tan^{-1} \sqrt{\frac{H-1}{H+1}} \right]$$

iii. Calcolo della trasmissività atmosferica

L'atmosfera che si costituisce all'interno della camera del forno durante la fase di asciugatura presenta come mezzo materiale la capacità di assorbire parte della radiazione emessa dalle resistenze elettriche; la frazione di potenza termica irradiata non assorbita dall'atmosfera viene definita come trasmissività atmosferica.

La trasmissività atmosferica τ_a è calcolabile mediante la seguente formula:

$$\tau_a = 1 - \alpha_W - \alpha_C$$

Dove:

- α_W: assorbanza dell'acqua
- α_C: assorbanza del diossido di carbonio

Sia l'assorbanza dell'acqua che del diossido di carbonio dipendono dalla loro pressione parziale, dalla distanza percorsa dall'onda elettromagnetica responsabile dell'irraggiamento e dalla temperatura della resistenza elettrica. Tuttavia, essendo la pressione parziale di anidride carbonica trascurabile, l'unico composto presente in elevato quantitativo è l'acqua, data dal vapore generatosi durante l'asciugatura del prodotto. Conseguentemente, si trascura α_C e si calcola τ_a mediante l'equazione interpolante la curva di dipendenza dai fattori prima indicati:

$$\tau_a = 2.02(p_W \cdot L)^{-0.09}$$

Dove:

- p_W: pressione parziale dell'acqua
- L: lunghezza percorsa dall'onda elettromagnetica

Durante il normale funzionamento del forno, se per il sistema geometrico finora considerato L rimane costante, p_W può variare nel tempo. Perciò, per attuare un calcolo sufficientemente conservativo, si sceglie di considerare $\tau_a = 1$, ossia che l'atmosfera ricca di vapore acqueo non assorba in alcun modo la radiazione emessa dalle resistenze elettriche.

iv. Calcolo della superficie irraggiante

La superficie irraggiante totale è data dalla somma delle aree superficiali cilindriche delle resistenze elettriche presenti nella camera di asciugatura. Si ottiene la seguente relazione per la superficie irraggiante:

$$A_{irr} = N_{res} * 2\pi r l$$

v. Equazione risolutiva

L'equazione risolutiva per il tempo minimo di asciugatura è come segue:

$$t_{min,IRR} = \frac{Q_{TOT}}{E\ F\ \tau_a\ A_{irr}}$$

b. <u>Caso 2: Irraggiamento e Convezione</u>

Per procedere con un calcolo più realistico, perciò meno conservativo, è opportuno considerare la ventilazione interna del forno. Infatti, la movimentazione di aria filtrata comporta ad un aumento dell'efficienza di scambio termico, e quindi un tempo di asciugatura minore.

Il calore globalmente emesso dal sistema è definito come segue:

$$\boxed{Q_{TOT} = \begin{cases} Q_{irr} = E \cdot F \cdot \tau_a \cdot A_{irr} \cdot t_{min,asciugatura} \\ + \\ Q_{conv} = h_e \cdot A_{conv} \cdot (\overline{T_{fogli}} - \overline{T_{aria}}) \cdot t_{min,asciugatura} \end{cases}}$$

Dove:

- E, F, τ_a, A_{irr} definiti e calcolati come illustrato al caso 1;
- h_e: coefficiente di convezione forzata dell'aria;
- A_{conv}: area di scambio termico convettivo;
- $\overline{T_{fogli}} = \frac{T_{fogli,iniziale} + T_{fogli,finale}}{2}$, temperatura media dei fogli poliuretanici;
- $\overline{T_{aria}} = \frac{\frac{T_{aria,iniziale} + T_{aria,finale}}{2} + \overline{T_{fogli}}}{2}$, temperatura media dell'aria filtrata.

i. Calcolo del coefficiente convettivo di scambio termico

Il coefficiente di convezione forzata per lo scambio termico è definito come funzione del numero di Nusselt[92] Nu, mediante la seguente relazione:

$$h_e = \frac{Nu \cdot k}{d}$$

[92] Il numero di Nusselt è un gruppo adimensionale che esprime il rapporto tra il calore scambiato per convezione e il flusso di calore scambiato per convezione.

Dove:

- k: conducibilità termica
- d: dimensione caratteristica

Perciò, per stimare il coefficiente convettivo è necessario prima calcolare Nu. Il numero di Nusselt è calcolato partendo dalla definizione di un opportuno modello geometrico, il quale deve rappresentare verosimilmente l'ambiente all'interno del quale si ha la movimentazione forzata del fluido responsabile del trasporto convettivo di calore.

Considerata la struttura interna del forno, la configurazione geometrica più idonea è quella per cui l'aria attraversa in cross-flow una serie di tubi cilindrici – corrispondenti alle resistenze elettriche – grazie ai quali il fluido si riscalda e cede il calore convettivo così ottenuto ai fogli poliuretanici. La configurazione è rappresentata in vista frontale alla figura 2.12

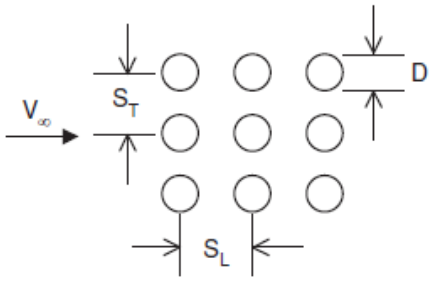


Figura 2.11: Vista Frontale

Le dimensioni e parametri caratteristici di questa configurazione sono i seguenti:

- S_T: distanza verticale tra gli assi di due tubi cilindrici paralleli rispetto al piano orizzontale;
- S_L: distanza orizzontale tra gli assi di due tubi cilindrici paralleli rispetto al piano verticale;
- V_∞: velocità di bulk del fluido (aria);
- D: diametro dei tubi cilindrici, corrispondente alla dimensione caratteristica d.

Per questa configurazione geometrica, è necessario calcolare un numero di Nusselt medio, dipendente dalle distanze caratteristiche tra i tubi e dal numero di Nusselt calcolato per il singolo tubo cilindrico.

Nel caso di un singolo cilindro in cross-flow, il numero di Nusselt è calcolato mediante la correlazione Churchill-Bernstein[93]:

$$\overline{Nu_D}^{\,1} = 0.3 + \frac{0.62\, Re_D^{1/2}\, Pr^{1/3}}{[1 + (0.4/Pr)^{2/3}]^{1/4}} \left[1 + \left(\frac{Re_D}{282{,}000}\right)^{5/8}\right]^{4/5}$$

[93] AA.VV., *ASME Journal of Heat and Mass Transfer*, 99th volume, 1977

Dove:

- $Re_D = \frac{\rho \overline{V} D}{\mu}$, numero di Reynolds[94], dove:
  - ρ: densità dell'aria $\left[\frac{kg}{m^3}\right]$
  - μ: viscosità dinamica dell'aria $[Pa\ s]$
  - D: diametro tubi cilindrici $[m]$
  - $\overline{V}$: velocità media dell'aria nello spazio tra tubi adiacenti
$$\overline{V} = \frac{S_T}{S_T - \left(\frac{\pi}{4}\right) D}$$
- $Pr = \frac{c_p \mu}{k}$, numero di Prandtl[95], dove:
  - c_p: calore specifico dell'aria a pressione costante $\left[\frac{J}{kgK}\right]$
  - k: conducibilità termica $\left[\frac{W}{mK}\right]$

Tutte le proprietà del fluido sono state calcolate alla temperatura media dell'aria $\overline{T_{aria}}$ (tabella 2.3)

Il numero di Nusselt per un elevato numero di tubi paralleli[96] (nel caso in esame, 16) è calcolato come segue:

$$\overline{Nu_D}^{16} = \Phi \overline{Nu_D}^{1}$$

Dove:

- $\Phi = 1 + \frac{0.7}{\Psi^{1.5}} \frac{S_L/S_T - 0.3}{(S_L/S_T + 0.7)^2}$, con
  - $\Psi = \begin{cases} 1 - \frac{\pi}{4P_T} & se\ \ P_L \geq 1 \\ 1 - \frac{\pi}{4P_T P_L} & se\ \ P_L < 1 \end{cases}$ $\quad P_T = S_T/D$ e $P_L = S_L/D$
- $\overline{Nu_D}^{1}$ calcolato come indicato precedentemente

Una volta calcolato il numero di Nusselt, il coefficiente di convezione è ottenibile tramite l'equazione 2.

ii. Calcolo dell'area di scambio termico convettivo

Considerato il flusso di aria all'interno del forno, questo scambia calore convettivo con i fogli poliuretanici; ciò implica che l'area di scambio termico convettivo coincide con la superficie esterna dei fogli poliuretanici.

L'area di scambio termico convettivo è calcolata come segue:

$$A_{conv} = 2\,(LW + SL + SW) \cdot N_{fogli}$$

[94] Il numero di Reynolds è un gruppo adimensionale che rappresenta il rapporto tra le forze d'inerzia e le forze viscose.
[95] Il numero di Prandtl è un gruppo adimensionale che esprime il rapporto tra la diffusività cinematica e la diffusività termica.
[96] Anthony F. Mills, *Heat Transfer*, 2nd ed., Prentice Hall, 1999, p.348

Dove:

- S: spessore del foglio poliuretanico
- L: lunghezza del foglio poliuretanico
- W: larghezza del foglio poliuretanico

iii. Equazione risolutiva

L'equazione risolutiva per il tempo minimo di asciugatura è come segue:

$$t_{min,IRR+CONV} = \frac{Q_{tot}}{h_e A_{conv}\left(\overline{T_{fogli}} - \overline{T_{aria}}\right) + EF\tau_a A_{irr}}$$

d) Sintesi dei risultati

I risultati numerici ottenuti tramite tale procedura di stima non verranno mostrati, per rispetto del segreto aziendale.

Di seguito si riassumono alcune considerazioni qualitative in merito ai risultati ottenuti applicando la procedura finora esposta al sistema di asciugatura presente nell'impianto pilota. Innanzitutto, si nota una importante differenza tra il tempo minimo di asciugatura calcolato per il caso 1 e per il caso 2. Questo divario è riconducibile all'ipotesi primaria che distingue le due casistiche, ossia al considerare l'attributo di potenza termica scambiata per convezione forzata. Come si era ipotizzato, tenendo conto del contributo convettivo, nel caso 2 il tempo minimo di asciugatura si riduce di più del 75%; una tale riduzione è congrua con la differenza di potenza termica emessa per irraggiamento e per convezione, la prima circa il 33% della seconda.

Tenuto conto di questo divario, è importante sottolineare che il coefficiente di scambio termico convettivo presenta un valore interno all'intervallo tipico per un fluido quale l'aria, ossia 10 – 100 W/m^{2}K. Per quanto riguarda l'emittanza generata dalle resistenze elettriche, questa risulta essere più bassa rispetto ad altre applicazioni industriali (1000 – 2000 W/m^2); tuttavia, la differenza di temperatura tra la sorgente irraggiata e l'oggetto assorbente è minore rispetto a numerose applicazioni industriali. Perciò, si può affermare che i risultati ottenuti mediante la procedura di calcolo illustrata, nonostante le diverse approssimazioni implementate, presentano dei valori in linea con le indicazioni di massima riportati in letteratura.

In conclusione, il caso 2 è la casistica che rappresenta in miglior modo il comportamento termodinamico del sistema di riscaldamento; la convezione forzata tramite il flusso di aria è una modalità di scambio del calore molto efficiente, che permette di rimuovere velocemente il residuo acquoso presente nel semilavorato. Si ricorda tuttavia che il tempo minimo di asciugatura dipende dallo scambio di calore interno la camera e il tempo richiesto affinchè il sistema raggiunga la temperatura target alla quale si vuole lo scambio termico; quest'ultimo dipende dalle caratteristiche tecniche della macchina, principalmente la potenza termica che è in grado di generare. Di conseguenza, è importante selezionare un'apparecchiatura in grado di ridurre al minimo il tempo di attesa per il raggiungimento della temperatura di target, confrontato anche con la spesa energetica richiesta dal sistema di riscaldamento.

2.5 Conclusioni generali

Il lavaggio e il trattamento dei fogli poliuretanici sono processi altamente interconnessi tra loro, come lo sono i parametri operativi che ne influenzano il risultato finale. La complessità fluidodinamica, chimica e fisica di questi processi produttivi comporta ad avere un sistema di dipendenza multifattoriale; infatti, ogni parametro influenza gli altri, comportando ad un enorme sforzo nella ricerca di relazioni e modelli predittivi che permettano di controllare quantitativamente i fenomeni fisico-chimici caratteristici del processo. Tutte le considerazioni finora riportate rappresentano quindi delle opportunità di ricerca del comportamento di questi sistemi e delle variabili in gioco, costituendo una delle sfide più importanti che si incontrano durante la progettazione di un processo produttivo di carattere industriale, soprattutto quando si utilizza un impianto pilota.

L'impianto pilota è quindi uno strumento che cerca di replicare le condizioni operative future, ma lascia spazio all'innovazione dello stesso, permettendo al team di progetto di individuare le caratteristiche tecniche che meglio soddisfano i requisiti di processo individuati durante l'analisi di processo. Allo stesso tempo, per definizione l'impianto pilota si presenta non privo di problematiche, soprattutto legate all'operatività del sistema e all'utilizzo di apparecchiature non particolarmente sofisticate, impedendone quindi un controllo efficiente. Infatti, gli interventi di manutenzione e di sanificazione sono frequenti, e necessari per garantire la conformità del sistema alle condizioni microbiologiche richieste per la validazione dell'impianto stesso. Tuttavia, la complessità di un impianto pilota dipende anche dall'investimento economico che l'azienda commissionante è disposta ad approvare; inoltre, è importante considerare anche i costi riguardanti lo sviluppo del prodotto trattato, il quale può subire numerose variazioni prima che venga inserito sul mercato. Il carattere di incertezza dell'impianto pilota giustifica quindi la necessità di introdurre delle semplificazioni riguardanti l'operatività del sistema, come illustrato nella procedura di stima del tempo minimo di asciugatura.

Le problematiche mostratesi durante l'utilizzo dell'impianto pilota, qualsiasi sia il suo livello di complessità, non ne riducono l'utilità come strumento di progettazione; infatti, lo studio del sistema prototipo di riferimento permette di comprendere se le tecniche di lavorazione, scelte alla base dei risultati acquisiti dall'analisi di processo, sono adatte allo scopo. Inoltre, i dati raccolti dalle numerose prove sperimentali effettuate sull'impianto pilota consentono di tracciare i possibili andamenti dei diversi parametri rispetto a certe condizioni di processo, in modo poi da prevedere con un certo grado di precisione il comportamento del processo.

In conclusione, l'impianto pilota è uno strumento altamente consigliato per lo sviluppo di un processo di lavorazione di un prodotto, qualsiasi sia il suo campo applicativo. Considerato il settore biomedicale, lo studio di un sistema prototipo è di ancor maggiore importanza, essendo una delle principali richieste il totale controllo chimico e microbiologico del processo produttivo. È importante da parte del team di progetto sfruttare al meglio le prove eseguite sull'impianto pilota, così da individuarne le principali criticità e raccogliere informazioni utili per la progettazione dell'impianto produttivo futuro.

Capitolo 3: Analisi di rischio preliminare

Considerato l'impianto pilota, per una o più apparecchiature – a seconda della complessità del sistema e della procedura operativa – è presente un operatore che interagisce con la macchina. L'operatore, approcciandosi alle apparecchiature, è quindi soggetto ad un certo rischio, il quale deve essere accuratamente valutato. Inoltre, tenuto conto del processo operativo dell'impianto pilota, è importante evidenziare le sue criticità principali, che rappresentano le sorgenti primarie di guasto e conseguente arresto del sistema. Visto che la progettazione dell'impianto produttivo finale si basa sull'esperienza avuta con l'impianto pilota, come pratica dello scale-up, effettuare un'analisi di rischio preliminare sul sistema prototipo permette al progettista di apprendere gli accorgimenti progettuali che possano rendere più sicuro il progetto.

Negli ultimi decenni, a causa del verificarsi di alcuni importanti incidenti rilevanti nel settore chimico industriale[97], le procedure di gestione del rischio hanno subito numerose rivalutazioni. Infatti, se un tempo la gestione del rischio si basava soltanto sull'inserimento di "barriere" tra l'operatore e la macchina, ossia l'obbligo di indossare dei DPI[98] e avere numerosi sistemi di sicurezza, al giorno d'oggi si preferisce attuare, in fase di progettazione, delle modifiche preventive al sistema. Perciò, piuttosto che ridurre e – se possibile – eliminare le conseguenze generatesi dal verificarsi di un rischio, tramite la *mitigazione*, il progettista preferisce modificare il sistema in modo da *prevenire* i rischi che possono svilupparsi, tramite buone regole di progettazione. Nonostante si riesca a rendere il sistema più sicuro, è comunque necessario che siano presenti opportuni ed efficienti sistemi di controllo e di sicurezza, in modo che si possa proteggere sia l'operatore che le apparecchiature nel momento in cui si verifica un incidente, causato da un errore umano o da una deviazione del sistema dal suo funzionamento ideale.

La progettazione di un impianto user-friendly che può tollerare scostamenti dalla performance ideale di operatori o manutentori e guasti delle apparecchiature in funzione, senza conseguenze gravi sulla sicurezza, capacità produttiva o efficienza, si basa sui principi fondamentali del concetto di sicurezza intrinseca di Trevor Kletz[99]:

1) Intensificazione o minimizzazione: è importante ridurre il più possibile la quantità di sostanze tossiche utilizzate per le operazioni unitarie o per lo stoccaggio. Nell'impianto pilota in esame, non vi sono sostanze propriamente pericolose, anche se l'emulsione acquosa di agente antischiuma può presentare proprietà nocive a seconda della tipologia di composti presenti al suo interno, le quali variano rispetto al fornitore della materia prima.
2) Sostituzione: se l'intensificazione non può essere attuata, è opportuno utilizzare una sostanza sicura piuttosto che una pericolosa. In questo caso, la scelta dell'agente antischiuma si presenta come un'importante opportunità nel selezionare l'emulsione meno pericolosa, considerando inoltre le limitazioni imposte dall'utilizzo biomedicale del prodotto.
3) Attenuazione o moderazione: un'altra alternativa all'intensificazione è l'utilizzo di una sostanza potenzialmente tossica in condizioni meno pericolose. È importante quindi la scelta di una temperatura e pressione di progetto che non discostino troppo dalle condizioni ambiente, come per lo stoccaggio della sostanza pericolosa. Attualmente,

[97] Tra i più importanti, si ricorda il disastro di Seveso, avvenuto il 10 luglio 1976 nell'azienda ICMESA di Meda, che causò la fuoriuscita di una nube tossica di diossina TCDD, la quale colpì la popolazione, gli animali e l'ambiente circostante.
[98] Dispositivi di Protezione Individuali
[99] Trevor A. Kletz, Paul Amyotte; *Process Plants: A Handbook for Inherently Safer Design*, Second Edition, Taylor & Francis Group, 2010

l'emulsione siliconica viene stoccata e mantenuta a temperatura ambiente, e tutto il sistema funziona a pressione atmosferica; queste caratteristiche verranno mantenute anche per l'impianto industriale di produzione.

4) Limitazione degli effetti: una forma di moderazione per cui si modificano le apparecchiature o le reazioni vigenti invece di aggiungere sistemi di sicurezza protettivi che possono fallire o essere obsoleti.
5) Semplicità: impianti più semplici comportano a meno opportunità d'errore e un numero più contenuto di apparecchiature possono guastarsi; inoltre, sono solitamente meno costosi.

Con l'adozione dei principi fondamentali della sicurezza intrinseca come illustrati da Kletz, si è in grado di redigere un'analisi di rischio preliminare il cui risultato corrisponde ad un elenco di azioni progettuali specifiche in grado di ridurre o eliminare il presentarsi dei rischi evidenziati durante lo studio e l'utilizzo dell'impianto pilota di riferimento. L'analisi proposta di seguito si basa principalmente sulla limitazione degli effetti, l'attenuazione e la semplicità (Paragrafo 3.2).

I consigli progettuali ottenuti dallo svolgimento dell'analisi di rischio preliminare saranno poi convertiti in requisiti di processo e/o di progetto per l'impianto produttivo futuro. In tal modo, si può garantire lo sviluppo di un sistema intrinsecamente sicuro, dove i rischi residui che non possono essere eliminati o ridotti tramite l'approccio di Kletz sono controllati tramite opportuni sistemi di sicurezza. I requisiti verranno riportati all'interno del documento di progetto denominato *User Requirements Specification* (Capitolo 4).

3.1 Procedura

L'analisi di rischio preliminare è una tecnica di ricerca e analisi degli incidenti o deviazioni di sistema che si possono presentare durante lo svolgimento di una qualsiasi attività. Mediante lo studio approfondito di ogni incidente, si è in grado di valutarne il rischio, e come sia possibile prevenirne il verificarsi. Considerato l'impianto pilota, il suo normale funzionamento, e l'interazione operatore – macchina che si sviluppa ad ogni ciclo lavorativo, i risultati che si vogliono raccogliere dall'analisi di rischio preliminare sono i seguenti:

- Descrizione qualitativa di potenziali problemi o incidenti
- Principali cause scatenanti delle deviazioni di sistema
- Lista di raccomandazioni per ridurre / eliminare il rischio generato dal problema

L'analisi di rischio preliminare richiede inizialmente la costituzione di un gruppo di lavoro con conoscenze pregresse di diversa tipologia, tra cui praticità con standard di progettazione, norme regolative, errori operativi potenziali, e problemi di manutenzione. Una volta formato il team, bisogna raccogliere le informazioni necessarie per condurre l'analisi. A questo proposto, è buona prassi che ogni elemento del team visiti il sistema produttivo attualmente installato, ossia in questo caso l'impianto pilota. Oltre a raccogliere informazioni visivamente, è importante consultare documenti di progetto, procedure operative e di manutenzione, le quali saranno poi sottoposte a revisione dal team di lavoro. Tutte queste procedure preliminari permettono al team di comprendere chiaramente come si sviluppa il processo produttivo, in modo da avere le basi necessarie per identificare le deviazioni del sistema.

La procedura per effettuare l'analisi di rischio preliminare è direttamente correlata alla tipologia di risultati che si vogliono ottenere. In questa trattazione, l'analisi di rischio preliminare è eseguita da una singola persona, l'autore, ed è indirizzata all'ottenimento di risultati di carattere qualitativo. Infatti, non vi è la possibilità di fornire al lettore alcun valore numerico che identifichi

quantitativamente la frequenza e magnitudo dei rischi che verranno identificati; tuttavia, questa limitazione non impedisce lo svolgimento dell'analisi, la quale rimane sufficientemente precisa per lo sviluppo dei requisiti di progetto da implementare.

L'analisi di rischio preliminare qui proposta si ispira alla procedura delineata da J. Rooney[100] , e si sviluppa in tre fasi:

1) Identificare le attività principali: la gestione ed utilizzo dell'impianto pilota in esame è costituita da diverse attività, alcune di tipo automatico ed altre manuali. Un'attività può essere un singolo compito che l'operatore deve svolgere oppure una serie di incarichi che supportano il processo.
2) Individuare i possibili incidenti / deviazioni: per ogni attività, bisogna ricercare tutte le deviazioni di sistema che si possono presentare in fase di operatività o di stand-by dell'impianto pilota. In questa fase, è importante valutare sia i possibili guasti ed errori del sistema, che l'interazione operatore-macchina, e di conseguenza tutte le situazioni che possono trasformarsi in pericoli sia per l'operatore che per una persona in prossimità dell'impianto.
3) Analizzare incidenti / deviazioni: per ciascun incidente e/o deviazione, si devono identificare le cause scatenanti e le azioni progettuali necessarie per prevenire il rischio, oltre che l'implementazione di misure di sicurezza se necessarie.

L'impianto pilota in esame è costituito da tre stazioni: lavaggio, trattamento e asciugatura. Per semplicità, l'analisi verrà illustrata distinguendo queste tre casistiche. Inoltre, le attività svolte durante un normale ciclo lavorativo sono complesse e numerose; per questo, sono state raggruppate in cinque principali categorie:

a) Utilizzo generale: si comprendono tutte le interazioni tra operatore e macchina che riguardano l'uso generale delle diverse apparecchiature, e fenomeni incidentali che possono verificarsi in qualsiasi periodo di attività dell'impianto.
b) Preriscaldamento di acqua ad uso farmaceutico: corrisponde alla fase operativa antecedente il lavaggio dei fogli poliuretanici. L'interesse è particolarmente rivolto al fluido di processo e alle apparecchiature che lo contengono, oltre che alle condizioni di processo che ne definiscono il contesto di utilizzo.
c) Preparazione dell'emulsione: corrisponde alla fase operativa antecedente il trattamento dei fogli poliuretanici. Si considerano i componenti meccanici responsabili della preparazione dell'emulsione, le proprietà chimico-fisiche del fluido e le condizioni di processo inerenti alla sua stabilità termodinamica.
d) Fase di lavaggio / trattamento: si includono tutte le operazioni automatiche riguardanti la lavorazione dei fogli poliuretanici; il semilavorato e la performance del sistema sono gli elementi principali di studio.
e) Fase di centrifuga: è un'attività che si svolge sia dopo il lavaggio che dopo il trattamento, ma presenta criticità leggermente differenti. Di interesse sono il semilavorato, la performance di sistema e l'organo meccanico responsabile della centrifugazione.

Alcune attività possono presentare deviazioni, e quindi rischi, in comune; tuttavia, le raccomandazioni riportate possono variare a seconda della stazione di lavorazione sulla quale si sta eseguendo l'analisi.

[100] Jim Rooney, *Preliminary Risk Analysis*, The Journal for Quality and Participation, January 2020, pag. 24 - 26

3.2 Risultato

3.2.1 Lavaggio

1.1 Attività: Utilizzo generale – Stazione di lavaggio			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
1.1.1	Contaminazione microbiologica del semilavorato	Fughe d'aria nelle tubazioni	Garantire massima tenuta di valvole e raccordi
		Sanificazione iniziale / finale non eseguita correttamente	Accertarsi che l'acqua utilizzata per la sanificazione raggiunga tutti gli scomparti interni a contatto con il semilavorato
		Difficile accesso ai componenti interni per pulizia del sistema	Accesso semplificato ai componenti interni per gli operatori
		Rilascio di particelle da parte dei componenti meccanici	Scegliere componenti meccanici adatti a trattamenti alimentari / farmaceutici
		Stagnazione di acqua	Progettare gli scomparti interni senza spigoli
		Ambiente di lavoro non idoneo	Utilizzo di camera bianca ISO 8
1.1.2	Contaminazione microbiologica del fluido di processo	Fughe d'aria nelle tubazioni / raccordi	Garantire massima tenuta di valvole e raccordi
		Rilascio di particelle da parte dei componenti meccanici	Scegliere componenti meccanici adatti a trattamenti alimentari / farmaceutici
		Ambiente di lavoro non idoneo	Utilizzo di camera bianca ISO 8
		Sanificazione iniziale / finale non eseguita correttamente	Accertarsi che l'acqua utilizzata per la sanificazione raggiunga tutti gli scomparti interni a contatto con il semilavorato
1.1.3	Erosione di tubazioni / raccordi / valvole	Temperatura di processo elevata	Scelta di materiali resistenti ad alta temperatura
		Utilizzo saltuario di una soluzione acquosa di ipoclorito di sodio al 2%	Utilizzo di acciaio inox (es. 316L) resistente ad agenti clorurati

		per sanificazione aggressiva	
		Proprietà corrosive dell'acqua ad uso farmaceutico utilizzata	Utilizzo di acciaio inox resistente a fenomeni corrosivi
1.1.4	Rischio di elettrocuzione dell'operatore	Cavi elettrici esposti al contatto con acqua ad uso farmaceutico	Assenza di cavi elettrici sul pavimento
			Cavi elettrici isolati, impermeabili e posizionati lontano dall'operatore
1.1.5	Deposizione del residuo di lavorazione nelle tubazioni di trasporto d'acqua e altri vani interni	Incorretta sanificazione dei componenti interni	Vedi 1.1.1
		Inadeguata progettazione del sistema di trasporto fluidi	Il sistema di trasporto dei fluidi deve essere progettato in modo da ridurre al minimo il fenomeno di deposizione del residuo di lavorazione rimosso dai fogli
		Utilizzo di pompe trattenenti il residuo	Scegliere pompe centrifughe o di altra tipologia che non trattengano i residui
		Manutenzione poco frequente	Programmare un piano di manutenzione con interventi frequenti

1.2 Attività: Preriscaldamento acqua ad uso farmaceutico – Stazione di lavaggio			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
1.2.1	Tempo di preriscaldamento acqua troppo lungo	Scambio di calore inefficiente	Coibentazione del serbatoio di preriscaldamento
			Utilizzo di un sistema a doppio serbatoio (preriscaldamento e distribuzione)[101]
		Guasto resistenza elettrica	Frequenti controlli e manutenzioni al sistema elettrico di riscaldamento
1.2.2	Perdita di acqua ad uso farmaceutico	Danneggiamento raccordi / valvole	Garantire massima tenuta delle valvole e dei raccordi
			Frequente manutenzione del sistema di distribuzione di acqua ad uso farmaceutico preriscaldata

[101] Questa soluzione verrà esplorata nel capitolo 5

		Foratura serbatoio di preriscaldamento	Inserire un allarme e sensore di livello per individuare la perdita
			Redigere una procedura di emergenza per salvaguardare gli operatori
1.2.3	Temperatura variabile nel serbatoio di preriscaldamento	Assenza di coibentazione termica	Coibentazione del serbatoio di preriscaldamento
		Inserimento di acqua fredda nel serbatoio	Utilizzo di un sistema a doppio serbatoio (preriscaldamento e distribuzione)
1.2.4	Deterioramento di guarnizioni e raccordi con rilascio di particelle	Attività corrosiva dei vapori emessi dal riscaldamento	Selezionare guarnizioni e raccordi idonei con le caratteristiche di processo
1.2.5	Stagnazione di acqua	Assenza di un sistema di movimentazione dell'acqua contenuta nel serbatoio	Inserire un agitatore nel serbatoio
1.2.6	Contaminazione delle pareti interne del serbatoio	Acqua ad uso farmaceutico fuori specifica	Massima frequenza di controllo chimico e microbiologico delle acque
			Inserimento di conducimetro in linea ed altra strumentazione per verificare la specifica dell'acqua
		Incorretta chiusura del serbatoio	Sistema di chiusura elettronico con auto-check
		Presenza di residui generati dall'erosione di guarnizioni e raccordi	Scegliere guarnizioni e raccordi approvati per utilizzo alimentare / farmaceutico

1.3 Attività: Carico / Scarico del cestello di lavaggio – Stazione di lavaggio			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
1.3.1	Contaminazione microbiologica del cestello	Inaccurata sanificazione dei componenti interni	Accertarsi che l'acqua utilizzata per la sanificazione irrori tutto il cestello
		Difficile accesso per effettuare la pulizia interna del cestello	Garantire la rimozione sicura del cestello per ispezione e pulizia
		Scarsa tenuta della tubazione di collegamento tra il serbatoio di acqua e la vasca di immersione	Utilizzo di valvole a doppia tenuta e raccordi garantenti massima tenuta

1.3.2	Incorretta chiusura dell'oblò di accesso al cestello	Errore manuale dell'operatore	Chiusura ermetica dell'oblò con guarnizione idonea ad uso alimentare e farmaceutico
			Meccanismo di blocco di chiusura dell'oblò con allarme sonoro in caso di non chiusura del cestello
1.3.3	Disomogeneità dei fogli lavati	Inserimento casuale dei fogli all'interno del cestello	Caricare ordinatamente ciascun foglio in un compartimento interno al cestello per massimizzare l'omogeneità del risultato finale

1.4 Attività: Fase di lavaggio dei fogli poliuretanici – Stazione di lavaggio			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
1.4.1	Deterioramento dei fogli poliuretanici	Presenza di spigoli nel cestello	Utilizzare forme geometriche morbide e non spigolose
			La foratura del cestello non deve essere spigolosa
1.4.2	Bagnabilità disomogenea dei fogli	Livello di acqua nel cestello basso	Garantire un livello di liquido sufficientemente alto per massimizzare la bagnabilità dei fogli
		Fogli disposti casualmente nel cestello	Vedi 1.3.3

1.5 Attività: Fase di centrifuga dei fogli poliuretanici – Stazione di lavaggio			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
1.5.1	Velocità di centrifuga al di sotto del valore di setpoint	Guasto nella strumentazione di controllo	Inserire un sistema auto-diagnostico che sappia identificare quando un componente elettronico si guasta e segnalarlo all'operatore
		Guasto meccanico dell'organo di rotazione	Proteggere gli organi meccanici da schizzi d'acqua
			Tutti gli organi in movimento devono essere posizionati esternamente al cestello
		Incapacità del sistema meccanico di resistere a	Garantire una sufficiente potenza all'albero rotante

		regimi di utilizzo frequente	
1.5.2	Costituzione di un sistema eccentrico	Velocità di rotazione elevata e sistema di supporto mal progettato	Garantire il bilanciamento meccanico tramite cuscinetti o altri sistemi meccanici idonei

3.2.2 Trattamento

2.1 Attività: Utilizzo generale – Stazione di trattamento			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
2.1.1	Contaminazione microbiologica del semilavorato	Fughe d'aria nelle tubazioni	Garantire massima tenuta di valvole e raccordi
		Sanificazione iniziale / finale non eseguita correttamente	Accertarsi che l'acqua utilizzata per la sanificazione raggiunga tutti gli scomparti interni a contatto con il semilavorato
		Difficile accesso ai componenti interni per pulizia del sistema	Accesso semplificato ai componenti interni per gli operatori
		Rilascio di particelle da parte dei componenti meccanici	Scegliere componenti meccanici adatti a trattamenti alimentari / farmaceutici
		Stagnazione dell'emulsione	Progettare gli scomparti interni senza spigoli
		Ambiente di lavoro non idoneo	Utilizzo di camera bianca ISO 8
2.1.2	Contaminazione microbiologica del fluido di processo	Fughe d'aria nelle tubazioni / raccordi	Vedi 2.1.1
		Rilascio di particelle da parte dei componenti meccanici	Scegliere componenti meccanici adatti a trattamenti alimentari / farmaceutici
		Ambiente di lavoro non idoneo	Vedi 2.1.1
		Sanificazione iniziale / finale non eseguita correttamente	Vedi 2.1.1
2.1.3	Erosione di tubazioni / raccordi / valvole	Temperatura di sanificazione elevata	Scelta di materiali resistenti ad alta temperatura

		Utilizzo saltuario di una soluzione acquosa di ipoclorito di sodio al 2% per sanificazione aggressiva	Utilizzo di acciaio inox (es. 316L) resistente ad agenti clorurati
		Proprietà chimico-fisiche dell'emulsione di antischiuma	Utilizzo di acciaio inox resistente a fenomeni corrosivi
2.1.4	Rischio di elettrocuzione dell'operatore	Cavi elettrici esposti al contatto con acqua ad uso farmaceutico	Assenza di cavi elettrici sul pavimento
			Cavi elettrici isolati, impermeabili e posizionati lontano dall'operatore

2.2 Attività: Preparazione dell'emulsione – Stazione di trattamento			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
2.2.1	Emulsione instabile[102]	Arresto del miscelatore	Sistema di allarme visivo e sonoro in caso di arresto improvviso del miscelatore
		Tempo di miscelamento insufficiente	Garantire la miscelazione dell'emulsione per un tempo minimo precedentemente impostato e non modificabile durante l'operatività della stazione di trattamento
		Diluizione eccessiva dell'emulsione	Attuare un controllo preventivo sul titolo dell'emulsione acquistata dal venditore di riferimento
			Sistema di controllo in grado di verificare che il volume di acqua dosato nel serbatoio rispetti il limite di solubilità raccomandato per la stabilità dell'emulsione
2.2.2	Temperatura dell'emulsione superiore a quella ambiente	Riscaldamento residuo delle pareti interne del serbatoio dovuto alla sanificazione effettuata ad inizio giornata lavorativa	Garantire un tempo minimo di raffreddamento del serbatoio dopo la sanificazione
			Inserire un sistema di raffreddamento esterno al

[102] L'instabilità può essere determinata visivamente, tramite l'accesso diretto dell'operatore alla sezione superiore del serbatoio con agitatore; se l'emulsione è instabile, è possibile notare dei grumi o particelle solide in sospensione nel fluido.

			serbatoio per il controllo della temperatura[103]
		Alimentazione di acqua ad uso farmaceutico preriscaldata	Inserire un indicatore di temperatura nel serbatoio e lungo la linea di distribuzione di acqua ad uso farmaceutico a temperatura ambiente
2.2.3	Contaminazione chimica e microbiologica dell'emulsione	Rilascio di particelle da parte dell'agitatore	Acquistare un agitatore adatto all'uso alimentare e farmaceutico
		Ingresso di aria non filtrata	Inserire filtri antimicrobici sulle linee d'aria utilizzate per il funzionamento delle pompe di circolazione fluidi
		Acqua ad uso farmaceutico fuori specifica	Vedi 1.2.6
		Emulsione di partenza fuori specifica	Controllo microbiologico sull'emulsione acquistata dal venditore di riferimento
			Garantire la massima tenuta di tutte le valvole e i raccordi lungo la linea di trasporto dell'emulsione
2.2.4	Presenza di depositi di olio siliconico sulle pareti e sui componenti meccanici interni	Miscelazione dell'emulsione non riuscita	Vedi 2.2.1
		Organi meccanici esposti al vano interno contenente l'emulsione	Isolare tutti i componenti meccanici ed elettronici del motore di rotazione dell'agitatore
		Rivestimento interno del materiale di costruzione non adatto	Ricerca di un acciaio inox ad uso alimentare e/o farmaceutico che riduca il fenomeno di deposizione di particelle solide su esso

[103] Questa soluzione ingegneristica può rappresentare un costo sia capitale che operativo non indifferente; è necessario prima effettuarne una valutazione economica e poi verificarne la fattibilità per l'impianto produttivo futuro.

2.3 Attività: Carico / Scarico di fogli poliuretanici – Stazione di trattamento			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
2.3.1	Contaminazione microbiologica del cestello	Vedi 1.3.1	Vedi 1.3.1
2.3.2	Incorretta chiusura dell'oblò di accesso al cestello	Vedi 1.3.2	Vedi 1.3.2
2.3.3	Presenza di olio siliconico stagnante nella guarnizione di chiusura oblò	Guarnizione non adatta per il trattamento	Scelta di una guarnizione per uso alimentare e/o farmaceutico
		Sanificazione di inizio / fine giornata eseguita incorrettamente	Vedi 1.1.1

2.4 Attività: Fase di trattamento di fogli poliuretanici – Stazione di trattamento			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
2.4.1	Deterioramento dei fogli poliuretanici	Vedi 1.4.1	Vedi 1.4.1
2.4.2	Bagnabilità disomogenea dei fogli	Vedi 1.4.2	Vedi 1.4.2
2.4.3	Deposizione di olio siliconico nella linea di ricircolo dell'emulsione al serbatoio	Presenza di valvole e/o raccordi trattenenti l'emulsione	Scegliere un materiale di costruzione che riduca il deposito di silicone sugli elementi di linea

2.5 Attività: Fase di centrifuga di fogli poliuretanici – Stazione di trattamento			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
2.5.1	Velocità di centrifuga al di sotto del valore di setpoint	Vedi 1.5.1	Vedi 1.5.1
2.5.2	Costituzione di un sistema eccentrico	Vedi 1.5.1	Vedi 1.5.1
2.5.3	Rottura dell'organo meccanico di rotazione	Deposito indesiderato di olio siliconico	Inserire gli organi meccanici in movimento in uno scomparto esterno al cestello, evitando il contatto con l'emulsione e il prodotto

3.2.3 Asciugatura

3.1 Attività: Utilizzo generale – Stazione di asciugatura			
No.	**Incidente / Deviazione**	**Cause**	**Raccomandazioni**
3.1.1	Erosione del materiale acciaioso interno alla camera di asciugatura	Materiale non adatto a resistere ad alte temperature	Scegliere un acciaio inox ad uso alimentare e/o farmaceutico con resistenza ad alte temperature
		Proprietà corrosive del vapore generato dall'evaporazione del residuo acquoso contenuto nei fogli lavati e/o trattati	Vedi 2.1.3
		Sanificazione della camera di asciugatura con una soluzione acquosa di ipoclorito di sodio al 2%	Vedi 2.1.3
3.1.2	Esposizione prolungata a temperature elevate da parte dell'operatore	L'operatore deve caricare / scaricare manualmente i fogli poliuretanici nel / dalla camera di asciugatura	Utilizzare un sistema automatico di carico / scarico dei semilavorati lavati e trattati
			Utilizzo di DPI quali occhiali, camice e guanti anticaldo
3.1.3	Contaminazione microbiologica dei fogli inseriti nella camera di asciugatura	Assenza di un processo di sanificazione della camera di asciugatura	Garantire una sterilizzazione a vuoto della camera di asciugatura a 180° per rimuovere possibili residui microbici
		Condensazione del vapore acqueo prodotto all'interno della camera	Garantire il ricircolo ed estrazione del vapore prodotto
		Formazione e distribuzione di particelle nella camera	Utilizzare un materiale di costruzione ad uso alimentare e/o farmaceutico
			Non utilizzare oli lubrificanti o altri liquidi che si degradino ad alte temperature
			Utilizzare la ventilazione per disperdere particelle residue

Capitolo 4: User Requirements Specification

L'analisi di rischio preliminare applicata sull'impianto pilota di riferimento ha permesso di individuare le principali criticità del sistema, dal punto di vista del processo e del prodotto da trattare. Il carattere di rischio di ciascuna criticità è stato valutato, proponendo alcune soluzioni di natura operativa o progettistica che, se implementate, permetterebbero di ridurre o eliminare le problematiche sorte dall'utilizzo del sistema prototipo. Perciò, le considerazioni preventive e/o mitiganti conclusive dell'analisi di rischio preliminare possono essere trasformate in requisiti di processo da inserire all'interno di uno dei più importanti documenti di progetto, ossia l'User Requirements Specification.

L'User Requirements Specification (in sigla URS) è un documento di natura tecnica e formale che definisce i requisiti d'utilizzo di un sistema nel suo ambiente di lavoro designato. Se ha come oggetto un impianto produttivo, il documento riporta le specifiche tecniche a cui devono essere conformi le apparecchiature e i componenti inclusi, i sistemi di supporto, e l'area produttiva; inoltre, vengono definiti con precisione gli obiettivi di processo del sistema. Come implicito nel nominativo del documento, l'URS è redatto dal cliente, ossia dall'utente che utilizza l'impianto produttivo. Una volta convalidato, il documento viene inviato all'ente progettista, il quale ha il compito di realizzare un sistema che adempia agli obiettivi riportati nell'URS, rispecchi le necessità del cliente, e sia conforme ai requisiti richiesti.

In ambito farmaceutico e biomedicale, l'URS viene utilizzato per scopi normativi e commerciali; infatti, quando un'azienda acquista sistemi, processi o apparecchiature da un fornitore, è possibile che, senza un documento formale di riferimento, si perda la visione di dettaglio; la redazione dell'URS assicura quindi che ogni aspetto specifico dell'oggetto di acquisto venga considerato, e che il fornitore garantisca i componenti, le caratteristiche e le scelte progettuali che soddisfino le necessità del cliente. In questo modo, l'impianto commissionato dall'azienda cliente può essere allineato ed integrato con gli interessi commerciali della stessa, garantendo inoltre il rispetto delle richieste stringenti delle normative di riferimento.

In questo capitolo, viene riportato l'User Requirements Specification per l'impianto di lavaggio, trattamento e asciugatura di fogli poliuretanici per processi di emo-filtrazione; il documento è stato redatto grazie alle competenze tecniche pregresse, all'esperienza diretta vissuta con l'impianto pilota, e alle conclusioni raggiunte con l'analisi di rischio preliminare effettuata sul sistema prototipo. L'URS è stato scritto in lingua inglese, ed è suddiviso in diversi capitoli; per ciascuno di questi, viene riportata in prefazione una sua sintetica descrizione in lingua italiana, che ne illustra il contenuto e approfondisce gli argomenti trattati.

***Nota bene**: l'URS qui riportato è in forma "incompleta", ossia non specifica alcune informazioni di carattere riservato che, per rispetto del segreto industriale, non possono essere divulgate in questo elaborato.*

User **R**equirements **S**pecification:

Washing, Antifoaming Processing and Drying Equipment

TABLE OF CONTENTS

SCOPE AND APPLICATION **101**
APPLICATION OF DOCUMENT **101**
ABBREVIATIONS **101**
TIMELINE **101**
CONFORMITY **102**
BASIC DATA EQUIPMENT **103**
EQUIPMENT OPTIONS **104**
EQUIPMENTS INTERCONNECTION **105**
OPERATING MODES **105**
MINIMUM REQUESTED PRODUCTION **105**
KPIs **106**
OEE DEFINITION **107**
EQUIPMENT THROUGHPUT **108**
PROCESS DESCRIPTION **108**
TECHNICAL SPECIFICATION **113**
MECHANICAL **117**
PNEUMATIC **117**
CONTROLS AND ELECTRICAL **118**
SAFETY **119**
ERGONOMICS **120**
REQUIREMENT FOR STORED EQUIPMENT DATA **120**
SOFTWARE **121**
CLEAN ROOM **124**
DOCUMENTS **125**

1. SCOPE AND APPLICATION

La prima sezione definisce lo scopo e l'applicazione del documento, delineando il progetto di riferimento, alcuni requisiti principali da garantire e la gestione di eventuali modifiche che scostano da quanto indicato all'interno dell'URS.

The scope and application of this document is to define the specifications for design, fabrication, and performance of the Washing, Antifoaming processing and Drying equipment for the polyurethane foam sheets. This document should be regarded as a point of reference to specify the minimum design requirements expected from the Supplier. Moreover, the User Requirements Specification document is provided to define the important requested features, functionalities, identified risks and constraints of this system. The design requirements focus on the achievement of a secure, controllable, highly reliable, durable and easily manageable system. Deviations from this document will be considered by the *client* only if they are of sound design. All deviations must be confirmed in writing and signed by a vendor and a *client* representative.

2. APPLICATION OF DOCUMENT

La natura legale del documento, il quale accompagna qualsiasi contratto di acquisto inerente all'offerta proposta dal venditore, è delineata precisando i ruoli ed impegni dell'azienda commissionante e del fornitore, e come questi devono interagire tra loro in caso di eventuali modifiche necessarie al contratto.

The request for quotation references this document and its revision. Additional requirements which might occur during design must be detailed and finalized prior to the purchase contract. Final revision of this document will be part of the purchase contract and signed by both parties. Each equipment's compliance to the design requirements explicated in this document and any deviations previously discussed by both parties will be verified before shipping and installation.

3. ABBREVIATIONS

Per facilitare la lettura del documento, si consiglia l'utilizzo di alcune abbreviazioni

3.1. EP: European Pharmacopeia
3.2. WPU: Water for Pharmaceutical Use
3.3. HEI: Human Equipment Interface
3.4. PU: Polyurethane
3.5. NA: Not Applicable (Confidential)

4. TIMELINE

Ogni progetto è caratterizzato da una timeline che esplica la pianificazione delle diverse fasi di progettazione, validazione ed implementazione dell'impianto. In ordine cronologico, le principali attività sono:

- *Stima preliminare di budget: viene fornita dal venditore, e permette all'azienda commissionante di valutare la convenienza dell'investimento;*
- *Revisione finale del progetto: si revisiona il processo che si vuole sviluppare dal punto di vista tecnico, procedurale e capacitivo, considerando anche nuovi design input emersi in previa analisi;*
- *Offerta definitiva: il venditore consegna l'offerta di vendita all'azienda commissionante, la quale riporta: l'oggetto del fornitore; le condizioni di reso, trasporto e imballo; le modalità di pagamento; il tempo previsto di consegna; la procedura di collaudo e installazione; la durata di garanzia; etc.*
- *Negoziazione: l'azienda commissionante e il venditore negoziano il costo di realizzazione dell'impianto;*
- *Ordine per apparecchiature: l'azienda commissionante procede con l'ordine delle apparecchiature richieste, firmando il contratto d'acquisto, e il venditore procede con la progettazione attenendosi alle URS e altri documenti di progetto allegati;*
- *FAT (Factory Acceptance Test): collaudo delle apparecchiature prima dell'invio del sistema all'azienda commissionante;*
- *Trasporto e Installazione: fase in cui il venditore consegna l'impianto e lo installa dove richiesto dall'azienda commissionante;*
- *SAT (Site Acceptance Test): collaudo delle apparecchiature dopo l'installazione del sistema presso l'azienda commissionante.*

	2022			2023												2024					
Activity	**Oct.**	**Nov.**	**Dec.**	**Jan.**	**Feb.**	**Mar.**	**Apr.**	**May**	**Jun.**	**Jul.**	**Aug.**	**Sept.**	**Oct.**	**Nov.**	**Dec.**	**Jan.**	**Feb.**	**Mar.**	**Apr.**	**May**	**Jun.**
Preliminary budget estimate																					
Final Project Revision																					
Final Offer																					
Negotiation																					
Equipment order																					
FAT																					
Delivery and Installation																					
SAT																					

5. CONFORMITY

In un documento di progetto di natura tecnica, quale le URS, è importante che l'azienda commissionante definisca le condizioni di conformità delle apparecchiature richieste, ossia l'insieme di direttive, normative o standard a cui il venditore è obbligato ad attenersi. In fase di progettazione, il venditore ha la possibilità di consultare altri standard di riferimento, in aggiunta a quelli già elencati nelle URS, in base alla propria esperienza e competenze pregresse.

Equipment must be in conformity of:

<u>Directives</u>

- 2006/42/CE (Machinery Directive)
- 2014/35/UE (Low Tension)
- 2014/30/UE (EMC)

<u>European Norms</u>

- UNI EN ISO 13485:2016

- CEI EN 60204-1:2018
- EN ISO 13849-1:2015
- EN 13309:2010
- ISO 16528
- IEC 61439
- CEI EN IEC 60034-5
- CEI EN IEC 62832-1
- ……

Se l'impianto deve essere installato all'interno dell'Unione Europea, l'azienda commissionante aggiunge tra le condizioni di conformità l'apposizione del marchio CE, attestando che il prodotto è stato valutato dal produttore e che si ritiene rispetti i requisiti previsti dall'UE in materia di sicurezza, salute e tutela dell'ambiente. Inoltre, è di buona prassi richiede un'analisi di rischio e la documentazione tecnica di progetto.

NB:

- **The Supplier of the Washing, Antifoaming processing and Drying Equipment will be responsible for the CE mark of the whole equipment.**
- **The Supplier must provide, at least in vision, the technical documentation of the project and risk analysis**.

6. BASIC DATA EQUIPMENT

La prima tipologia di requisiti indicati nelle URS consiste in una serie di richieste inerenti alle caratteristiche base delle apparecchiature oggetto di progettazione. Tra queste, vengono solitamente indicati: le connessioni elettriche e pneumatiche; la disposizione dei cavi elettrici e idraulici; la tipologia di PLCs costituenti il sistema di controllo e di sicurezza; l'utilizzo generale delle apparecchiature; la scelta dei materiali per garantire la resistenza meccanica e termica alle condizioni operative; l'interfaccia uomo-macchina.

6.1.	Electrical connection	3 x 400v AC, N + PE 50 Hz
6.2.	Air Supply	6 bar max
6.3.	Varnished parts	TBD, client approval needed.
6.4.	PLCs	for reliability control and fault diagnosis
6.5.	Electric motors with encoder	All the equipment with rotatory components

6.6. The equipment must be conducted continuously.

6.7. The equipment must be designed for easy handling. (No overall dimensions can be given at this moment in time; further evaluation of workspace is due).

6.8. Equipment must be installed in a clean room, as classified in ISO 8 cleanroom standard.

6.9. Filter socks must not be exposed to possible deterioration during processing.

6.10. The internal compartments must be easily accessible and inspectable for cleaning and maintenance purposes.

6.11. All internal compartments, piping, fittings and seals must be able to withstand temperatures of (NA)°C and higher, considering that the operative temperature is (NA)°C.

6.12. For internal compartments, piping and fittings which are in contact with the product and the process fluids it is necessary to utilize a type of stainless steel capable of

withstanding chemical etching by an aqueous solution of 2% sodium hypochlorite, occasionally utilized for sanitization.

6.13. For internal compartments, piping, and fittings it is necessary to utilize stainless steel capable of withstanding corrosion by WPU.
6.14. Do not use Stainless Steel AISI 304 for any internal component which are in contact with the processing fluids and the product.
6.15. All connections between piping and equipment must guarantee maximum seal, to prevent any possible contamination.
6.16. WPU used for sanitization must travel through all the internal compartments which are in contact with the product and the process fluids.
6.17. Enough space between equipment and floor to facilitate cleaning (20 cm).
6.18. All electrical cables must be clearly labelled (indicating to which machinery they are connected).
6.19. No electrical cables on the floor.
6.20. Electrical cables must be protected to avoid possible contact with water or other fluids.
6.21. Piping for transportation of process and exhaust fluids must be on the ground.
6.22. Control panels on all equipment.
6.23. Easy data collection and process parameters visualization for all equipment.
6.24. All filter socks batches must be easily identifiable.

N.B.

- **The choice of the material of construction is essential, so that for some sanitization operations an aqueous solution of 2% sodium hypochlorite can be used. Possible degradation of the chosen material must be avoided at all costs.**
- **The reduction of all energy / water consumptions is of extreme importance.**

7. EQUIPMENT OPTIONS

Oltre ai requisiti base, l'azienda commissionante può indicare sul documento gli opzionali, ossia una lista di preferenze a cui il venditore non è vincolato, ma che solitamente facilitano il cliente nella gestione del sistema oggetto delle URS. Tra i requisiti opzionali, vengono solitamente indicati: la marca e le tipologie di strumenti preferiti dall'azienda per il controllo del sistema; i fluidi di cui è meglio evitarne l'utilizzo; i fornitori consigliati per guarnizione raccordi; l'etichettatura dei condotti elettrici e idraulici.

7.1. Sampling points in the connections between the equipment and the WPU distribution line should be present for laboratory analyses to control its compliance to the quality specifications as indicated by EP.
7.2. Process and exhaust fluid piping should be distinguished by different labelling.
7.3. Every measurement device should have an indicator for the operator to locally check its measured values.
7.4. No use of oil or other lubricants.
7.5. Interface parts between different equipment should be easily adjustable to facilitate equipment alignment.
7.6. All gaskets should be of the same material and vendor approved by the *client.*
7.7. If used, all pumps / compressors should be of a vendor approved by the *client.*

8. EQUIPMENTS INTERCONNECTION

Nel caso di sistemi complessi, è necessario indicare come le apparecchiature sono interconnesse tra loro, considerando il flusso di lavorazione del prodotto trattato, l'alimentazione dei fluidi di processo impiegati e i punti di utilizzo delle materie prime del processo.

8.1. Washing and Antifoaming Processing equipment must be connected to the HPW feed.
8.2. Exhaust fluid piping must be connected to an external discharge system.
8.3. Siliconization equipment is connected to the WPU preheating system utilized for the washing equipment for sanitization purposes.

NB:

- **Connection between WPU feed and the washing equipment must be designed to facilitate system control and minimize contamination of the WPU during its transportation.**

9. OPERATING MODES

L'impianto, oggetto di questo documento, predilige il funzionamento in continuo, come richiesto dall'azienda commissionante. Tuttavia, nelle URS è importante definire altre modalità operative, durante le quali è necessario che il venditore garantisca il funzionamento delle apparecchiature; queste modalità sono solitamente protette da password, e vengono avviate in caso di guasto del sistema, oppure quando si vogliono modificare alcuni parametri operativi.

9.1. Normal: mode that allows the normal, continuous, and automatic operation of the equipment
9.2. Discontinuous: mode that bypasses normal flow process to allow single stepping between processing phases
9.3. Discharge: mode that allows to clear out all machines of internal transported fluids if a particular fault has occurred. In this case, all loaded products must be taken out of the equipment and discarded
9.4. *Shut down:* mode that securely terminates all operative functions to arrest production in case of an emergency.

NB:

- **All modes must be protected by password.**

10. MINIMUM REQUESTED PRODUCTION CAPACITY

È importante definire la capacità produttiva minima richiesta dall'impianto, in modo che il venditore progetti l'impianto rispettando i requisiti di produzione dell'azienda commissionante. La capacità produttiva può essere espressa in modi diversi, indicando generalmente il numero di prodotti per anno e/o per ciclo; oppure, è possibile indicare quanti cicli produttivi si vogliono raggiungere in un singolo giorno, e i giorni lavorativi attesi. Quando si definisce la capacità produttiva minima, è sempre importante indicare se il target produttivo di pezzi richiesto considera nel conteggio la percentuale di efficienza produttiva, ossia se sono inclusi o meno i pezzi di scarto previsti dall'azienda commissionante. Inoltre, bisogna definire se il numero di prodotti richiesto comprende anche il numero di pezzi che saranno adibiti ai controlli di qualità, analisi chimiche e microbiologiche ed altri test di interesse.

No. Products / Yr.	**NA**
No. Products / Run	NA
No. Run / Day	NA
No. Products / Day	**NA**
No. Hrs. / Day	NA
No. Days / Yr.	NA

NB:

- **Efficiency at 90%**
- **Depending on the technical solution of the Supplier, No. Products / run and No. Run / day are subject to change. However, it is paramount that the minimum daily requested production capacity remains unchanged.**

11. KPIs

I KPSs sono indicatori di performance che permettono di valutare il successo e l'efficienza dell'impianto nel raggiungere gli obiettivi produttivi richiesti. Tramite un sistema di raccoglimento dati, l'azienda commissionante può studiare l'andamento storico dei KPIs ed attuare modifiche al regime produttivo, migliorando in generale la performance del sistema.

All KPIs (Key Performance Indicators) of interest are defined as follows:

11.1. Production Efficiency (PE)

It identifies if the products can be produced at the lowest possible unit cost.

11.1.1. $\mathbf{PE = \frac{Actual\ Products\ Rate}{Standard\ Products\ Rate} * 100}$

11.2. Total Process Efficiency (TPE)

It measures how well the process delivers products without generating waste.

11.2.1. $\mathbf{TPE = \frac{Utilization}{Reliability}}$

11.2.1.1. $\text{Utilization} = \frac{\text{Scheduled Hours}}{\text{Total Available Hours}}$

It measures processing workloads.

11.2.1.2. Reliability = Uptime * Dependability * Yield

It measures the extent to which the process is delivering its required production capacity without generation waste.

11.2.1.2.1. $\text{Uptime} = \frac{\text{Actual Run Time}}{\text{Scheduled Run Time}}$

11.2.1.2.2. $\text{Dependability} = \frac{\text{Actual Run Rate}}{\text{Design Run Rate}}$

11.2.1.2.3. $\mathbf{Yield = \frac{Good\ Outputs}{Total\ Input}}$

12. OEE DEFINITION

Il mercato attuale è estremamente competitivo, e le aziende sono costrette a ridurre i costi di processo e massimizzare l'efficienza delle risorse produttive, di natura umana o tecnica, valutando con parametri oggettivi la produttività del sistema, le fonti di inefficienza e calcolando indicatori che inducano l'ottimizzazione della produzione. A questo proposito, il modello universalmente applicato per compiere queste valutazioni è l'Overall Equipment Efficiency (OEE), un indicatore percentuale che rappresenta il rendimento di una o più risorse produttive durante il loro periodo di attività.

L'OEE è basato sulle seguenti componenti di performance:

- *Disponibilità: il rapporto percentuale tra l'effettivo tempo di attività e quello disponibile;*
- *Rendimento: la percentuale di prodotto rispetto alla potenzialità teorica;*
- *Qualità: la percentuale di parti conformi agli standard qualitativi rispetto al totale.*

Il modello del OEE è in grado di considerare tutte le tipologie di inefficienza, tra cui: la mancanza di materiali; i tempi di setup e attrezzaggio; i tempi morti; un errata pianificazione della produzione; guasti o malfunzionamenti; scarti e rilavorazioni.

OEE (Overall Equipment Efficiency) is defined and calculated as follows:

12.1. Availability: considers all events that stop planned production for an appreciable length of time. It is defined as the percentage of time the equipment is operational and running versus the planned production time.

$$\text{Availability} = \frac{\text{Operating time}}{\text{Planned production time}}$$

12.2. Performance: considers all factors that cause the equipment to operate at less than the maximum possible speed when running. It includes Small Stops and Slow Cycles. It is defined as the planned production speed versus the actual operating time.

$$\text{Performance} = \frac{\text{Ideal Cycle Time * Products produced}}{\text{Operating time}}$$

12.3. Quality: it factors out manufactured pieces that do not meet quality standards. It is defined as the no. of units meeting quality standards vs the total no. of produced units.

$$\text{Quality} = \frac{\text{Good Output}}{\text{Total Output}}$$

OEE = Availability * Performance * Quality * 100

13. EQUIPMENT THROUGHPUT

La resa produttiva delle apparecchiature è indicata con valori percentuali limite per ciascun componente primario del modello OEE, precisando il numero minimo di pezzi prodotti all'ora in modo continuativo e la percentuale di scarto accettabile. In termini generali, ottenere un OEE superiore all'80% significa avere un impianto con elevata efficienza produttiva.

13.1. Equipment shall be designed to run a minimum continuous throughput of approx. NA pcs. / hr.

13.2. Equipment shall have:

Product yield of	NA%
Availability of	NA %
Performance of	> 99.5 %
Quality of	> 95 %
OEE of	NA %
Waste of	0.2 %

NB:

- **OEE must be as high as possible.**

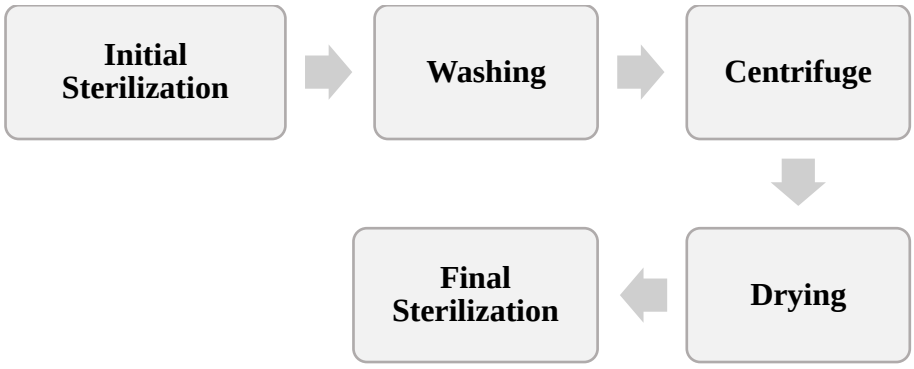
14. PROCESS DESCRIPTION

La descrizione del processo produttivo viene riportata prima in forma generale, evidenziando le attività principali del sistema, poi in modo dettagliato, indicando se i singoli step sono automatici – effettuati in autonomia dall'apparecchiatura – o manuali – effettuati da un operatore. La descrizione deve essere precisa e sintetica, e allo stesso tempo dare al venditore la possibilità di proporre alternative migliori ad alcuni step del processo produttivo. Per questo, il layout in pianta riportato in questa sezione è indicativo, e soggetto a variazioni a discrezione del progettista. Si nota dunque l'importanza del costituire un rapporto di comunicazione stretto tra l'azienda commissionante e il venditore, in modo da concordare gli obiettivi principali del progetto e discutere delle soluzioni ingegneristiche che aumentano l'efficienza dell'impianto, dal punto di vista produttivo e gestionale.

14.1. Process overview

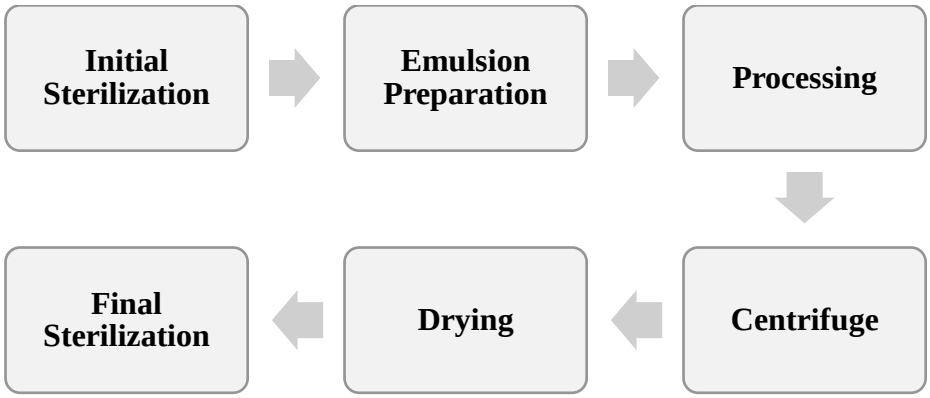
14.1.1. Washing & Drying

No.	Phase	Description
1	Initial Sterilization	Sterilization with WPU at high temperature of washing equipment (internal compartments, piping, so on) before starting daily production.
2	Washing	Wetting and immersion of PU sheets loaded in the wash drum in an immersion tank containing WPU at high temperature
3	Centrifuge	Mechanical stirring of wet PU sheets by rotation of the wash drum
4	Drying	Removal of water residue inside the centrifuged PU sheets
5	Final Sterilization	Sterilization with WPU at high temperature of washing equipment (internal compartments, piping, so on) after finishing daily production



14.1.2. Antifoaming processing & Drying

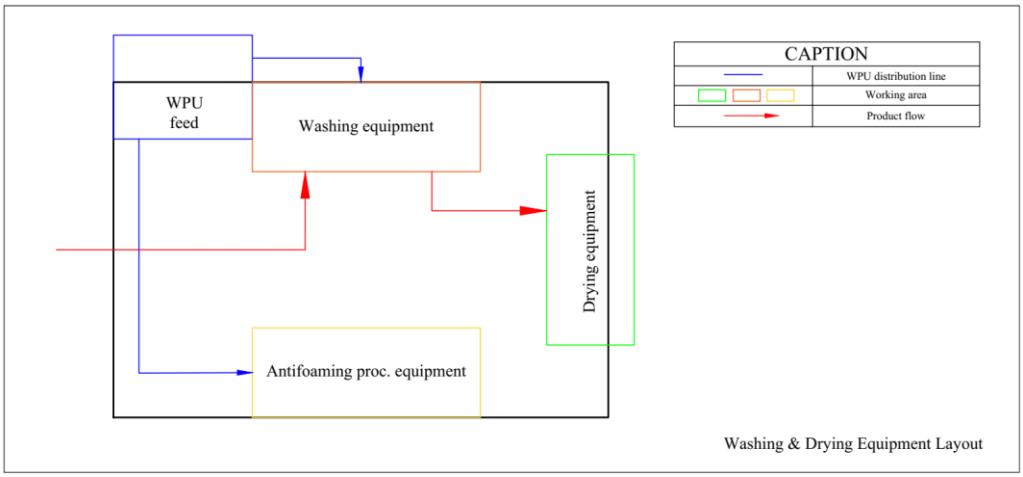
No.	Phase	Description
1	Initial Sterilization	Sterilization with WPU at (NA)°C of Antifoaming processing equipment (internal compartments, piping, so on) before starting daily production.
2	Emulsion Preparation	Mixing of antifoaming agent and WPU at room temperature, with a sufficient mixing time to guarantee emulsion stabilization
3	Processing	Wetting and immersion of PU sheets loaded in the processing drum in an immersion tank containing the emulsion at room temperature
4	Centrifuge	Mechanical stirring of PU sheets by rotation of the processing drum to facilitate antifoam adhesion
5	Drying	Removal of water residue inside the centrifuged Pu sheets
6	Final Sterilization	Sterilization with WPU at (NA)°C of Antifoaming processing equipment (internal compartments, piping, so on) after finishing daily production



Lo schema di processo è spesso accompagnato da un diagramma di Gantt, col quale si rappresentano le durate delle diverse macrofasi operative da eseguire durante il turno lavorativo, indicando inoltre il numero richiesto di cicli produttivi delle apparecchiature. Per rispetto del segreto aziendale, questo diagramma è stato omesso dal documento qui riportato.

14.2. Detailed Process Description

14.2.1. Washing & Drying equipment



The process layout is only **indicative**; the Supplier will provide a technical solution which should improve the layout proposed in this document.
Any modification or addition to the process sequence shall be discussed with a *client* representative and approved if it is of sound design and enhances process productivity.

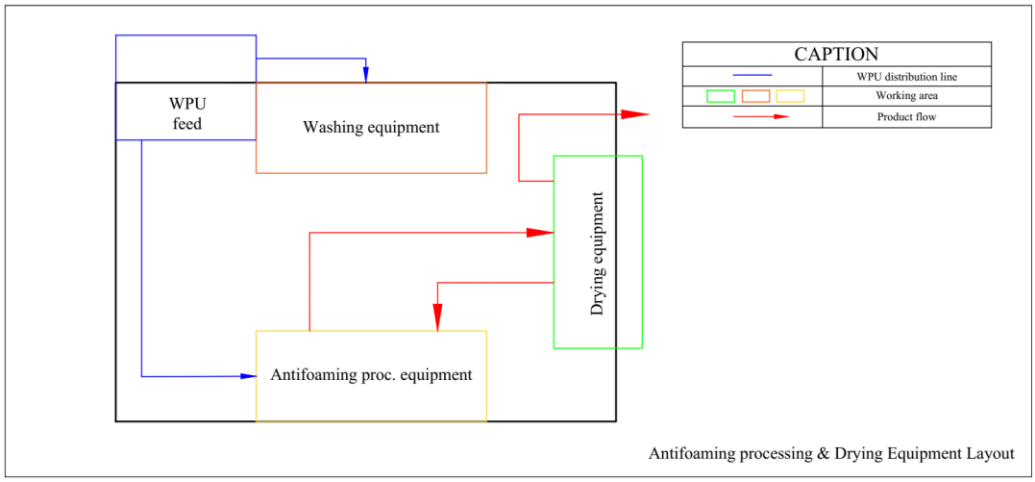
Pos. / Phase	Description	Type
Initial Sterilization	WPU pre-heating (in-line)	Automatic
	Preheated WPU storage tank loading	Automatic
	Loading of heated WPU inside washing equipment (internal compartments and piping) for sterilization	Automatic
	Discharge of WPU used for sterilization	Automatic
1	Restoration of preheated WPU level inside the storage tank	Automatic
2	Opening of the hatch to access the washing drum	Manual
	Loading of washing drum with PU sheets	Manual
	Hatch closing	Manual
	Hatch safety locking	Automatic
	Loading of heated WPU in the immersion tank	Automatic
	PU sheets wetting in the immersion tank	Automatic
	Washing drum centrifuge	Automatic
	Discharge of processed WPU and processing residue medium to an external discharge system	Automatic
	Restoration of preheated WPU level inside the storage tank	Automatic
	Unlocking access to the washing drum	Automatic
	Opening of the hatch to access the washing drum	Manual
	Unloading of washed PU sheets inside the washing drum	Manual
3	Loading of washed PU sheets in the drying equipment	Manual
	Drying of washed PU sheets	Automatic
	Unloading of dried PU sheets	Manual

Final Sterilization	Discharge of WPU inside the storage tank to the washing equipment (internal compartments and piping) for sterilization	Automatic
	Discharge of WPU inside the washing equipment	Automatic

NB:

- **Phases 1, 2, 3 are repeated through the working day to achieve the minimum requested production capacity.**

14.2.2. Antifoaming processing & Drying equipment



The process layout is only **indicative**; the Supplier will provide a technical solution which should improve the layout proposed in this document.
Any modification or addition to the process sequence shall be discussed with a FHCI representative and approved if it is of sound design and enhances process productivity.

Pos. / Phase	Description	Type
Initial Sterilization	Loading of preheated WPU inside Antifoaming processing equipment (internal compartments and piping) for sterilization	Automatic
	Discharge of WPU used for sterilization	Automatic
	Restoration of preheated WPU level inside the storage tank	Automatic
1	Loading of WPU at room temperature inside the tank with agitator	Automatic
	Loading of antifoaming agent inside the tank with agitator	Automatic / Manual
	Pre-mixing of the emulsion for stabilization	Automatic
2	Opening of the hatch to access the processing drum	Manual
	Loading of processing drum with pre-washed PU sheets	Manual
	Hatch closing	Manual
	Hatch safety locking	Automatic

	Loading of the pre-mixed emulsion in the immersion tank	Automatic
	PU sheets wetting in the immersion tank	Automatic
	Processing drum centrifuge	Automatic
	Discharge of processed WPU and antifoaming agent emulsion	Automatic
	Recirculation of processed WPU and antifoaming agent emulsion into the tank with agitator	Automatic
	Restoration of the antifoaming agent concentration of the emulsion in the mixer with a silicon oil refill	Automatic / Manual
	Unlocking access to the processing drum	Automatic
	Opening of the hatch to access the processing drum	Manual
	Unloading of processed PU sheets inside the siliconization drum	Manual
3	Loading of PU sheets in the drying equipment	Manual
	Drying of processed PU sheets	Automatic
	Unloading of dried Pu sheets	Manual
Final Sterilization	Discharge of WPU inside the storage tank to the Antifoaming processing equipment (internal compartments and piping) for sterilization	Automatic
	Discharge of WPU inside the Antifoaming processing equipment	Automatic

NB:

- **Phases 1, 2, 3 are repeated through the working day as illustrated in the process cycle diagram, to achieve the minimum requested capacity.**

15. TECHNICAL SPECIFICATION

La specifica tecnica delle apparecchiature è il fulcro delle User Requirements Specification; in questa sezione, si precisano i requisiti tecnici richiesti per ogni attività operativa. Il livello di dettaglio è elevato, e l'argomento dei requisiti riguarda il processo produttivo e gli elementi costruttivi delle apparecchiature.

A discrezione dell'azienda commissionante, è possibile anche riportare i valori dei principali parametri operativi che finora hanno portato al risultato desiderato durante l'utilizzo dell'impianto pilota. Questi valori saranno soggetti, tuttavia, a diverse modifiche durante la fase di industrializzazione del processo, a causa della variazione della capacità produttiva richiesta del sistema e, possibilmente, di alcuni design input del prodotto in fase di sviluppo.

Washing & Drying equipment

Washing & Drying Operative Parameters		
WPU temperature	NA	°C
WPU preheating time (R&D pilot plant)	NA	hr
Minimum sterilization cycle duration	NA	min
Washing duration (indicative, R&D pilot plant)	NA	min
Maximum WPU volume (To be defined)	NA	L
Drum rotation velocity during washing process (indicative, R&D pilot plant)	NA	rpm
Drum rotation velocity during centrifugal process	NA	rpm
Minimum drying duration	NA	Hrs.
Drying temperature	NA	°C

15.1. WPU heating and storage

15.1.1. Minimize WPU pre-heating time.
15.1.2. If in line heat exchanger or heating jacket are used, it is preferable to utilize high pressure steam as the heating fluid.
15.1.3. The heating system shall minimize energy costs and maximize performances.
15.1.4. Ensure no leakage of WPU to minimize contamination and guarantee water's conformity to the quality specifications of EP.
15.1.5. Ensure no contacts between WPU and heating fluid.
15.1.6. Thermally insulated WPU storage tank.
15.1.7. Thermally insulated piping between WPU storage tank and washing machinery.
15.1.8. All gaskets or other mechanical components must not release particles that could contaminate the process fluid.
15.1.9. Constant temperature in WPU storage tank must be guaranteed.
15.1.10. All gaskets and other internal mechanical components must withstand possible deterioration from produced aqueous vapor.
15.1.11. WPU storage tank must be closed during the processing cycle.
15.1.12. No WPU leaking or water splashes outside the storage tank.
15.1.13. Easy to access gaskets for maintenance and cleaning purposes.
15.1.14. Storage tank must be easy to open.
15.1.15. Mixing of WPU with agitator in storage tank.
15.1.16. Ensure maximum sealing of storage tank.

15.2. Un/Loading of Washing drum

15.2.1. Easily removable drum for inspection / cleaning.
15.2.2. Easy to open / close washing drum, to facilitate loading / unloading of the PU sheets, cleaning, and inspection.
15.2.3. Hermetic closure of the hatch.
15.2.4. Easy access to the hermetic closure gasket, for cleaning purposes.
15.2.5. Ensure no water stagnation in the gasket for the hermetic closure of the washing drum.
15.2.6. Hatch safety locking mechanism with the capacity to stop production cycle and emit an auditable alarm in case of failure to securely close the hatch.

15.3. Washing drum features

15.3.1. The washing drum must not have any edges or corners, to prevent possible deterioration of the product and water stagnation during stand-by mode.
15.3.2. Opportunity to modify washing cycle duration in discontinuous mode (protected by password).
15.3.3. The WPU level inside the washing drum must be sufficiently high to ensure an efficient wetting of the products.
15.3.4. The piping line for the dischargement of the WPU and processing residue medium must be designed to minimize the deposit of residue particles.
15.3.5. Each PU sheet must be loaded in a dedicated internal compartment inside the washing drum, to minimize the system eccentric nature and maximize wetting and controllability.

15.4. Centrifuge

15.4.1. Opportunity to modify the washing drum rotation velocity in discontinuous mode (protected by password).
15.4.2. No water splashes outside the internal compartment containing the product.
15.4.3. Centrifugal velocity of NA rpm must be guaranteed.

15.5. Drying

15.5.1. Easy access to drying equipment.
15.5.2. Ensure total removal of the aqueous residue contained in the product after the washing cycle.
15.5.3. No condensation of the generated aqueous vapor.
15.5.4. Drying equipment must withstand a temperature of (NA)°C and higher.
15.5.5. Minimum drying duration.
15.5.6. Minimum energy consumption.
15.5.7. Ensure the empty oven sterilization at (NA)°C, conducted in rare occasions.
15.5.8. Ventilation and supplied thermal power must not result in the formation and distribution of particles inside the drying chamber.

Antifoaming processing & Drying equipment

Antifoaming processing & Drying Operative Parameters		
Emulsion temperature	Room temperature	°C
Emulsion volume	NA	L
Pre-mixing minimal duration (indicative, R&D pilot plant)	NA	min
Processing cycle duration (indicative, R&D pilot plant)	NA	min
Rotation velocity during Processing cycle (indicative, R&D pilot plant)	NA	rpm
Centrifugal cycle duration (indicative, R&D pilot plant)	NA	min
Rotation velocity during Centrifugal process	NA	rpm
Minimum drying duration	NA	Hrs.
Drying temperature	NA	°C

15.6. Tank with agitator

15.6.1. No WPU pre-heating before the processing cycle.
15.6.2. Emulsion preparation is conducted in a tank with agitator.
15.6.3. Constant mixing of the emulsion is required.
15.6.4. Easy access to the tank to restore when needed the antifoaming agent normal concentration.
15.6.5. Opportunity to modify the mixing velocity during discontinuous mode (protected by password).
15.6.6. Ensure that WPU remains at room temperature.
15.6.7. Chosen construction material should avoid possible antifoaming agent deposition inside the tank.
15.6.8. Easy access to rotation shaft and agitator, to facilitate cleaning and inspection.
15.6.9. Ensure mechanical sealing of the agitator on the top and base of the tank, to avoid possible antifoaming agent infiltration inside the motor shaft or any internal mechanical components.
15.6.10. The agitator shall not release any particles during its functioning and in stand-by mode that could contaminate the emulsion.
15.6.11. Tank interior design must avoid possible areas for the stagnation of water / emulsion.

15.7. Un/Loading of Processing drum

15.7.1. Easily removable drum for inspection / cleaning.
15.7.2. Easy to open / close processing drum, to facilitate loading / unloading of PU sheets, cleaning, and inspection.
15.7.3. Hermetic closure of the hatch.
15.7.4. Easy access to the hermetic closure gasket, for cleaning purposes.

15.7.5. Ensure no emulsion stagnation in the gasket for the hermetic closure of the processing drum.
15.7.6. Hatch safety locking mechanism with the capacity to stop production cycle and emit an auditable alarm in case of failure to securely close the hatch.

15.8. Processing drum features

15.8.1. The processing drum must not have any edges or corners, to prevent possible deterioration of the product and water / emulsion stagnation during stand-by mode.
15.8.2. Opportunity to modify processing cycle duration in discontinuous mode (protected by password).
15.8.3. The emulsion level inside the processing drum must be sufficiently high to ensure an efficient wetting of the products.
15.8.4. The piping line for the recirculation of the emulsion to the tank must be designed to minimize the deposit of antifoaming agent particles.
15.8.5. Each PU sheets must be loaded in a dedicated internal compartment inside the processing drum, to minimize the system eccentric nature and maximize wetting and controllability.
15.8.6. Emulsion leaking must be avoided, in normal or discharge mode.
15.8.7. Geometry of immersion tank must minimize possible antifoaming agent deposits during emulsion discharge.

15.9. Centrifuge

15.9.1. Opportunity to modify drum rotation velocity during discontinuous mode (protected by password).
15.9.2. Constant drum rotation must be ensured, to guarantee an optimal antifoaming agent adhesion to the product.
15.9.3. Centrifugal velocity of (NA) rpm must be guaranteed.
15.9.4. Minimize possible emulsion splashes in any internal compartment.

15.10. Drying

15.10.1. Easy access to drying equipment.
15.10.2. Ensure total removal of the aqueous residue contained in the product after the processing cycle.
15.10.3. No condensation of the generated aqueous vapor.
15.10.4. Drying equipment must withstand a temperature of (NA)°C and higher.
15.10.5. Minimum drying duration.
15.10.6. Minimum energy consumption.
15.10.7. Ensure the empty oven sterilization at (NA)°C, conducted in rare occasions.
15.10.8. Ventilation and supplied thermal power must not result in the formation and distribution of particles inside the drying chamber.

16. IDENTIFIED RISKS AND COSTRAINTS

Nelle User Requirements Specification, è buona prassi inserire i rischi e limiti di progetto finora identificati dall'azienda commissionante. I rischi così evidenziati forniscono al venditore ulteriori requisiti da rispettare per la progettazione dell'impianto, oggetto del documento. Un'analisi di rischio approfondita è riportata al Capitolo 3: ***Analisi di rischio preliminare****.*

17. MECHANICAL

In questa sezione, vengono elencati i requisiti inerenti ai diversi componenti meccanici ed organi in movimento presenti all'interno delle apparecchiature, tra cui elementi rotanti, guarnizioni, pompe e compressori, alberi motore, etc.

17.1. Any mechanical component in contact with the product or the process fluid must not release any particles or residues; this must be assured to prevent contamination.
17.2. No edges or sharp profiles in the washing and processing drum, to ensure that no product pieces are damaged.
17.3. The washing machinery must be separated from the antifoaming processing machinery, to facilitate loading and unloading phases, maintenance, and isolate possible mechanical faults.
17.4. No mechanical moving parts concerning the drum rotation system, as for example the motor shaft, must be exposed to the product or the process fluids.
17.5. Mechanical balancing of the rotation system is required.
17.6. Connection between the motor shaft and drum must be mechanically sealed, to avoid possible contamination of the product.
17.7. Do not use nickel-plated brass for any fittings.
17.8. All gaskets must be of high quality and resistant to high temperatures.
17.9. If non-stainless-steel components are used, they must be certified for food use and not release any particles.
17.10. All mechanical components must prevent water stagnation.
17.11. Mechanical sealing of all centrifugal pumps and compressors, if used, to avoid contaminating the process fluids used for washing.
17.12. If pumps ad compressors are used, they must be easily removable, inspectable, and cleanable.
17.13. Mechanical sealing of all valves to avoid contaminating the process fluids used for washing.
17.14. All mechanical seals must not release any particles.
17.15. Fluid transport can be obtained via pumps, compressors.
17.16. Rumor emission must be reduced, in accordance with the cited European norms.
17.17. Commercial templates must not be removed, obstructed, or painted over.
17.18. Prior the construction, the Supplier will provide a list of all purchased components to the *client.*

18. PNEUMATIC

Se si prevede l'utilizzo di aria compressa all'interno dell'impianto, è necessario definire i requisiti inerenti al sistema pneumatico d'uso.

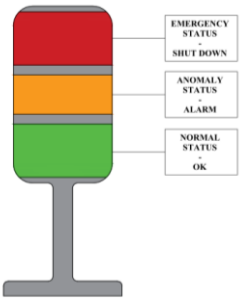
18.1. Maximum air supply pressure: 6 bar.
18.2. Insert antibacterial filters to reduce microbiological residues (maximum pores diameter: 1 micron).
18.3. All exhausted air lines must be directed into a single discharge line and roofed.

18.4. With the quote, the vendor will provide an estimate of cubic meter/minutes required.
18.5. All air filters must be easily accessible, for maintenance purposes.
18.6. All air supply lines must be flow controlled.
18.7. All air supply lines must be pressure indicated.
18.8. All air supply lines connections must be properly sealed.
18.9. Low air supply pressure will be detected, triggering a fault and auditable alarm.
18.10. If vacuum generation is needed, it is to be supplied by a dry vacuum pump (no water-sealed or oil-sealed) to exclude possible contamination of the product.
18.11. Do not use any liquid-ring pumps or compressors.

19. CONTROLS AND ELECTRICAL

Uno dei componenti più importanti di un impianto produttivo è il suo sistema di controllo e di sicurezza. In questa sezione, vengono indicati i parametri operativi che devono essere controllati dal sistema, la tipologia di strumentazione da utilizzare, e la modalità di gestione di guasti o malfunzionamenti.

19.1. The system will be wired following standard procedures required for CE marking.
19.2. The control system must have diagnostic capabilities, detect process anomalies, and initiate emergency shut down procedures in case of critical situations.
19.3. Any fault or anomalies that stop the equipment or prevent it from starting must be indicated with a sound alarm and displayed to the operator on the Human Interface Equipment.
19.4. Safety interlocks must be implemented.
19.5. Alarms must be of “Intelligent alarm” type, so that Logic is incorporated into the alarm system to determine the nature of the problem and then issue a single alarm to the process operator.
19.6. Any emergency shut down concerning the faulted system will immediately stop all functional units within the system.
19.7. The rotation velocity of all rotatory systems must be indicated and controlled.
19.8. If the rotation velocity during centrifuge is too high, it is necessary to initiate an emergency shut down procedure that arrests all equipment.
19.9. All wires leaving or entering the control panels must have quick disconnects or be sorted out in different intermediate blocks.
19.10. HEI must be positioned so that it is easily accessible and maneuverable.
19.11. HEI must display all operative parameters and give the option to modify the equipment settings in terms of process parameters; this mode shall be protected by password.
19.12. All equipment must have a light indicator installed; its structure is indicated in the image below:



The following controls and indicators will be installed:

- Conductivity meters for the WPU stream before and after the storage tank, to ensure water's requested quality as indicated in the quality specifications shown in paragraph 5.1.
- Temperature meter in WPU stream entering the washing system.
- Flowmeter for exhaust fluid stream leaving washing machinery.
- Flowmeter for WPU stream entering washing machinery.
- Level indicator in the WPU storage tank.
- Inverter-driven rotating machine for centrifugal systems.
- Temperature meter in the mixer.
- Flowmeter for exhaust fluid stream leaving antifoaming processing machinery.
- Flowmeter for WPU stream entering the mixer.
- Viscosity meter in the mixer to check the emulsion's stability.
- Flowmeter for the emulsion stream between the mixer and the processing machinery.
- Level indicator in the mixer.

The following alarms must be installed:

- High Level alarm in the WPU storage tank and in the mixer.
- Low Level alarm in the WPU storage tank and in the mixer.
- Low temperature alarm in the WPU storage tank and washing equipment.
- High temperature alarm in the mixer.
- No flow alarm in all recirculation and exhaust piping.
- High rotation velocity alarm for centrifugal systems.
- Low rotation velocity alarm for centrifugal systems.

20. SAFETY

In questa sezione, il documento riporta le diverse normative e direttive europee in materia di salute e sicurezza sul lavoro alle quali le apparecchiature utilizzate nell'impianto devono essere conformi. Oltre alle più diffuse normative europee di riferimento, le direttive qui selezionate sono incentrate sulla protezione degli operatori dagli effetti dannosi che possono essere causati dal contatto ravvicinato con i macchinari presenti in impianto, come vibrazioni o rumori forti; inoltre, si citano le direttive che elencano i requisiti tecnici con i quali ottenere macchinari "ragionevolmente sicuri".

The equipment shall be in compliance with EC regulation and will be provided with CE safety label. Machines will comply with:

- EC regulations on workers' safety.
- Directive 89/391/EEC, occupational safety and health (OSH) "Framework Directive".
- Directive 2009/104/EC concerning the minimum safety and health requirements for the use of work equipment by workers at work.
- Directive 89/656/EEC concerning the minimum safety and health requirements for the use by workers of personal protective equipment (PPE) at the workplace.
- Directive 2003/10/EC concerning the minimum safety and health requirements regarding the exposure of workers to the risks arising from physical agents (noise).
- Directive 2006/42/CE on machinery safety.
- Directive 2014/35/CE on low voltage.

21. ERGONOMICS

L'ergonomia è la disciplina scientifica che si occupa dei problemi relativi al lavoro umano e che, assommando, elaborando, e integrando le ricerche e le soluzioni offerte da varie discipline, tende a realizzare un adattamento ottimale del sistema uomo-macchina-ambiente di lavoro alle capacità e ai limiti psico-fisiologici dell'uomo[104]*. Garantire un sistema ergonomico significa mettere l'operatore in condizioni idonee e sicure per lavorare a contatto con l'impianto quando necessario, ed è quindi importante che il documento riporti alcuni requisiti o preferenze relative a questo aspetto.*

21.1. The opening hatch of the washing and antifoaming processing machinery must be accessible to the operator at a height of 90 cm.
21.2. Direction of loading / unloading of products should be vertical; other suitable directions proposed by the Supplier must be discussed with a *client* representative for approval.
21.3. All internal compartments must be easy to clean and easily accessible.
21.4. No sharp edges on the outside frame.
21.5. All manual indicators and reset buttons must be easily accessible and properly marked.

22. REQUIREMENT FOR STORED EQUIPMENT DATA

Qualsiasi impianto ad uso industriale richiede la predisposizione di un sistema informatico, con la capacità di raccogliere dei dati utili per lo studio dell'efficienza produttiva. In questa sezione, sono riportati i requisiti informatici sì di contenuto che caratterizzano il sistema di raccolta dati. I dati raccolti possono riferirsi al processo, al prodotto, o al sistema di sicurezza; con questi, il sistema software opportunamente progettato è in grado d calcolare gli indicatori di processo riportati in questo documento, tra cui il OEE.

Final data to be processed and stored will be defined with the Supplier during the design of the equipment. These following requests must be executed:

- Data must be collected in a SQL server 2019 file for each filter batch.
- Data from all equipment units must be collected (storage tanks, mixer, washing machinery, siliconization machinery, etc.)
- Data collected will be of the following types:
    - Process data: settings, operative parameters, alarms, anomalies.
    - Safety data: emergency shut-down procedures, historian of the emitted alarms and shut-downs.
    - Product data: no. of filters loaded of each batch, no. of processed filters, no. of excluded filters for chemical, microbiological and particle analysis.
    - No. of defective products, before and after processing.
    - Equipment efficiency and KPIs.

[104] *"ergonomia", Vocabolario on-line Treccani.*

23. SOFTWARE

Al giorno d'oggi, la maggior parte degli impianti produttivi sono automatizzati, ossia vengono gestiti da un sistema computerizzato opportunatamente progettato, definito come un computer che include una componente software, dei componenti hardware, e dispositivi periferici necessari per il corretto funzionamento del sistema. È buona prassi che tutti i sistemi software che includono applicazioni capaci di condizionare la qualità di un prodotto biofarmaceutico o un dispositivo medico, siano verificati e validati. Infatti, i sistemi computerizzati possono includere a volte errori, difetti, guasti o malfunzionamenti – definiti come "software bugs" – i quali devono essere riconosciuti durante il processo di valutazione del software.

"Software Verification & Validation (V&V)", ossia la verifica e la validazione del software, è una disciplina tecnica appartenente all'ingegneria dei sistemi. Il suo scopo è fornire direttive tecniche utili nel garantire il mantenimento di un certo livello qualitativo durante il ciclo di vita del software. La verifica e validazione del software sono due processi con obiettivi differenti:

- *La verifica permette di determinare se il software è conforme ai requisiti specifici elencati nella relativa documentazione di progetto (vedi 23.3);*
- *La validazione consiste nel controllare se il software, nella sua versione finale, rispecchia le aspettative e le necessità del cliente.*

Il controllo qualità del software, come eseguito in questa disciplina, include la verifica, l'analisi, la valutazione, la revisione, l'ispezione, e il collaudo dei processi e prodotti del software. La fase di V&V è eseguita in parallelo con lo sviluppo del software, non dopo averne concluso la progettazione.

23.1. Software Verification and Validation (V&V) shall be conducted following the general principles of Software V&V. Compliance to FDA CFR 21 part 11 and IEEE-1012 is required.

23.2. **Software V&V** must have at least the following parts:

- Validation Master Plan document.
- PLCs logic structure and processing steps (es. algorithms).
- PLCs source code (with comments in English).
- PLCs connection.
- Component list with their description and features.
- Spare parts list.
- Hardware and Software description list.
- List of used peripherals and relative user manuals.
- External and user interfaces list and description.
- Internal software-to-system interfaces list and description.
- Software Installation protocol and user manual.
- Supporting software list and description.
- HEI layout.
- Touch screen interface layout.
- Procedures for normal operating equipment.
- Start-up and emergency shut-down procedures.

- Procedures to follow in case of alarm or anomalies inside the equipment.
- Input for electronic processing.
- Output for reporting / control.
- Alarms, faults, errors, and warnings list documentation.
- Data collection system (with comments in English).
- Anti-Virus program verification and user manual.
- Software life cycle model used for V&V.
- System acceptance and quality tests.
- Security and private protection description, functionalities, and user levels documentation.
- Software risk analysis document.

23.3. **IT General Requirements**

- Each PU sheets batch must be uniquely identified.
- Every time the control / safety system detects a fault in a station, a shut-down procedure for that station must be initialized; therefore, the control system will report an alarm, block the faulted station, let the other functioning stations finish their processing cycle and only then stop the entire plant.
- Each batch entering the system shall be identified by datamatrix to trace it uniquely.
- Each batch that enters the washing, antifoaming processing and drying stations must be registered in SQL Server 2019. This record must contain all traceability information of the loaded material, including also errors, alarms and waste observed during the processing of that batch.
- For each equipment there shall be a self-diagnosing system which must verify before starting the processing cycle that the machinery is ready for use.
- For each equipment a manual mode must be provided, for inspection and maintenance purposes. Protections shall be provided for the operator to securely verify equipment's functionality and inspect mechanical problems in case of a fault in the washing system.
- An equipment supervisor software must be provided. It shall include:
    - Status information of the equipment
    - System errors and anomalies
    - Equipment performance
- Data collected by the control system must be exchanged with the processing line to constantly check equipment status and verify its current functioning.
- Data collected by all meters must be collected and reported via cloud software to provide an historical trend of all measured parameters and identify parameters anomalies.
- All faults and operation stops must be recorded through a formatted report, indicating possible reasons for the fault and a visual description of the incident
- Any technical or maintenance operations must be registered in a formatted report file with dates and activity description
- At the end of every production day, a waste report must be provided, indicating from which batch any waste was identified, and the no. of defective products

- In case of machinery shut-down for emergency or power loss, during its restarting the machine shall **reset to zero**, discard all pieces that where processed during shut-down and restart the activity.
- Manual reset button for all equipment shall be provided.
- All stations' HEI must show all alarms happening in all stations; however, the alarm reset button will work only for that specific station on which it is present.
- All HEIs must show the station's status as follows:
    - Operative
    - Fault / alarm
    - Discharge
    - Shut down
    - Maintenance
    - Cleaning
- Provide a client software to monitor and supervise remotely equipment efficiency and production status.
- An SQL table must be managed, containing the following data:
    - Production Efficiency of each batch
    - No. of waste products
    - Brief description of waste type
    - No. of produced pieces
- A procedure for setup of the equipment shall be provided.
- A procedure or a used recipe of reference for the collection of data shall be provided; it should also be easily accessible for optimizing data collection.
- Opportunity to change any controlled process parameters during production must be guaranteed; this modality must be accessible only to personnel with higher privileges than the normal operator (password protected).
- If any changes on the process parameters are performed, a reset procedure for reestablishing previously defined parameters values must be provided. This procedure must be accessible only to personnel with higher privileges than the normal operator (password protected).
- Special restricted operations, such as steps bypass, critical parameters changing, process steps sequence changing and access to confidential information must be possible only for personnel with higher privileges than the normal operator.
- All software securities, such as authorization level and password management, will be tested and verified during software V&V.
- The critical computerized system, assessed in the Risk Assessment document, should include physical barriers to prevent access from non-authorized operators.
- Routine maintenance management: regular maintenance must be organized via fully customable calendar, where it is possible to modify date and hours of the various maintenance activities. Moreover, this calendar must be integrated into the software system, so that when a maintenance activity is due, the equipment activates a specific alarm that informs the operator to perform certain maintenance operation.
- Client software to monitor and control the equipment will be delivered by the Supplier.

24. CLEAN ROOM

Tutti i processi industriali che producono dispositivi ad uso medico o farmaceutico sono condotti all'interno di camere bianche, ossia ambienti protetti in cui si adottano strategie per la riduzione di qualsiasi contaminazione microbiologica del prodotto o del sistema produttivo. Le camere bianche sono classificate rispetto alle indicazioni contenute nella normativa UNI EN ISO 14644-1.

La normativa UNI EN ISO 14644-1 è stata stilata per regolamentare la produzione delle camere bianche ed ambienti controllati associati, e riguarda nello specifico la classificazione della pulizia dell'aria, dove definendo le classi di pulizia e i relativi livelli massimi di contenuto particellare previsti sostituisce la precedente normativa Federal Standard 209. La normativa non è da considerarsi come obbligo di legge; piuttosto, si pone da riferimento per ogni soggetto interessato ad acquistare una camera bianca.

La classificazione delle camere bianche varia dalla classe ISO 1, la più "pulita", alla ISO 9, la più "sporca"; le classi vengono assegnate rispetto alla concentrazione massima ammissibile di particelle per metro cubo di aria. Per esempio, le camere bianche ISO 8 hanno un limite di 100,000 particelle (diametro ≥ 0.5 um) per metro cubo d'aria interna, mentre le camere bianche ISO 5 hanno un limite di 100 particelle (diametro ≥ 0.5 um) per metro cubo d'aria interna. Oltre a questo limite, la normativa indica ulteriori requisiti da rispettare e considerazioni da valutare per la progettazione di una camera bianca, tra cui:

- *Requisiti per filtri HEPA;*
- *Pressione dell'aria;*
- *Requisiti di umidità e controllo della temperatura;*
- *Numero di lavoratori operativi in area;*
- *Requisiti di controllo statico;*
- *Livelli massimi di contaminanti;*
- *Requisiti di sanificazione;*
- *Numero e tipo di porte e finestre;*
- *Sistema elettrico e di illuminazione.*

La normativa definisce anche i requisiti strutturali di ciascuna classe di camere bianche; in generale, si individuano due categorie principali:

- *Fisse: comprendono tutte le camere bianche la cui costruzione avviene all'interno dell'ambiente di lavoro tramite elementi strutturali in muratura fissi;*
- *Modulari: si propongono come alternativa alle camere bianche fisse, e negli ultimi anni hanno riscontrato un notevole successo in ambito farmaceutico; sono realizzate con elementi strutturali mobili, che permettono una maggiore flessibilità e facilità di montaggio.*

24.1. The overall dimensions of the clean room, the doors and other obstacles are not known. These quotes shall be provided in the future.

24.2. Clean room classification to be defined.

25. DOCUMENTS

In questa sezione, il cliente specifica quali sono i documenti di progetto richiesti che devono essere consegnati insieme alle apparecchiature dell'impianto. La tracciabilità di ogni aspetto ingegneristico, strutturale, procedurale e gestionale di un impianto produttivo è un elemento chiave per l'azienda commissionante, la quale vuole avere una visione chiara, precisa e completa del sistema.

The following documents must be provided with the equipment:

- Declaration of CE conformity of the whole equipment (even mechanical parts bought from over vendors).
- All documents requested in this URS document.
- 1 digital copy of all user manuals of the equipment in PDF format.
- 1 paper copy + 1 digital copy of FMEA document.
- 1 digital copy of risk assessment and risk analysis document.
- All wiring diagrams, mechanical, pneumatic, and plumbic schematics.
- Calibration certificate of all installed instruments.
- All user manuals of all calibrated instruments.

Capitolo 5: L'impianto industriale

L'azienda commissionante la progettazione e realizzazione dell'impianto produttivo industriale condivide l'User Requirements Specification ad uno o più fornitori designati; sulla base dei requisiti indicati nel documento di progetto, questi sviluppano un'offerta di vendita, nella quale viene illustrata con un discreto livello di dettaglio la soluzione ingegneristica da loro proposta, indicando inoltre: il prezzo unitario dell'impianto, le condizioni di vendita, l'inserimento di modifiche a scopo migliorativo delle funzionalità d'impianto, il trasporto e imballaggio, i tempi di consegna, il collaudo FAT e installazione con SAT.

In questo capitolo, si illustra una soluzione ipotetica di un impianto produttivo di scala industriale per il lavaggio, trattamento e asciugatura di fogli poliuretanici, basandosi sui requisiti riportati nel User Requirements Specification, il sistema prototipo attualmente in uso e un'offerta di vendita proposta da un fornitore.

L'illustrazione dell'impianto industriale si sviluppa in diversi punti:

- La rappresentazione del flusso di processo tramite PFD;
- La scelta dei fluidi di processo e la loro caratterizzazione;
- Le soluzioni ingegneristiche adottate per la progettazione del sistema idraulico;
- Il dettaglio dello schema d'impianto;
- La descrizione delle apparecchiature utilizzate;
- La descrizione del sistema di controllo implementato;
- L'ottimizzazione energetica del sistema;
- La stima preliminare del costo capitale.

La descrizione dell'impianto industriale riportata in questo capitolo contiene informazioni di carattere qualitativo; il livello di dettaglio che si vuole raggiungere è tale da permettere al lettore di comprendere il funzionamento generale dell'impianto, senza entrare nel merito della progettazione dello stesso. Infatti, per procedere con la progettazione e messa in opera di un impianto produttivo ad uso industriale, è necessario prima convalidare lo studio di fattibilità, che comprende la soluzione impiantistica e la stima preliminare del costo d'investimento, entrambi ricavati dall'offerta di vendita utilizza come riferimento.

Le soluzioni ingegneristiche che verranno illustrate in questo capitolo non sono definitive, bensì possono essere soggette ad ulteriori modifiche, ai fini di migliorare la funzionalità e l'efficienza dell'impianto industriale; a questo proposito, è buona prassi che si mantenga una corrispondenza frequente ed efficace tra l'azienda che commissiona la progettazione dell'impianto e il fornitore, così da discutere insieme delle modifiche più idonee per il sistema e il loro impatto economico sul costo totale d'investimento.

5.1 Impianto per il lavaggio e trattamento di fogli poliuretanici

5.1.1 PFD

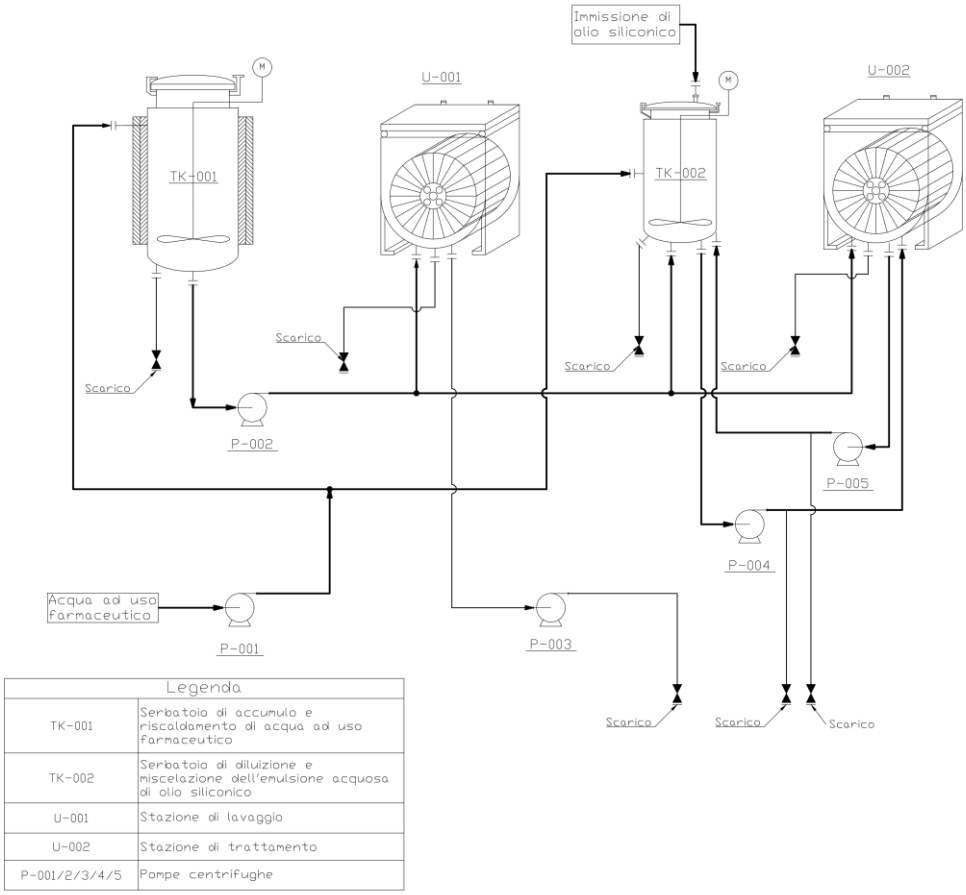


Figura 5.1: Process Flow Diagram (PFD) dell'impianto industriale

In figura 5.1, è rappresentato lo schema di processo dell'impianto industriale, costituito dai due sistemi distinti di lavaggio e trattamento; come è possibile notare, sono numerose le somiglianze che si possono riscontrate con l'impianto pilota attualmente in uso. Infatti, le nuove apparecchiature si presentano come delle versioni migliorate dal punto di vista produttivo e della specificità applicativa di quelle tuttora utilizzate, senza modificarne le funzionalità principali. Inoltre, anche il sistema idraulico presenta gli stessi collegamenti, con alcune linee aggiuntive per migliorare i processi di scarico e ricircolo di alcuni fluidi di processo, e l'introduzione di pompe di altra tipologia più specializzate per l'uso.

Le diverse fasi operative che descrivono il normale funzionamento dei due sistemi sono illustrate in figura 5.2 e figura 5.3; si denota che le macrofasi di lavaggio e centrifuga, e trattamento e centrifuga si ripetono durante la giornata lavorativa. L'operatività dell'impianto è stata studiata seguendo i requisiti tecnici e la descrizione di processo riportata nell'User Requirements Specification (Capitolo 4, par. 14.2).

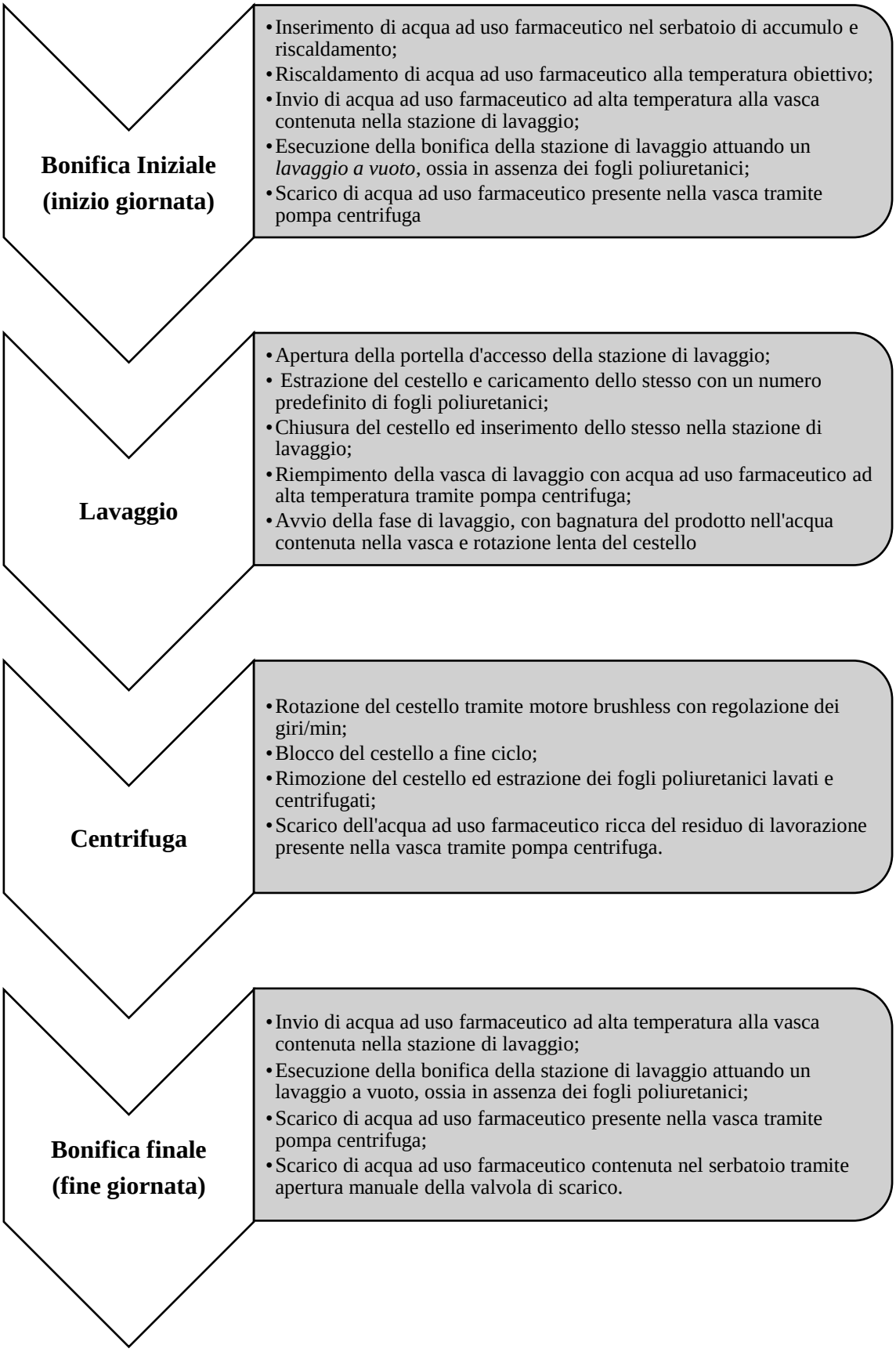


Figura 5.2: Fasi operative del sistema di lavaggio (Impianto industriale)

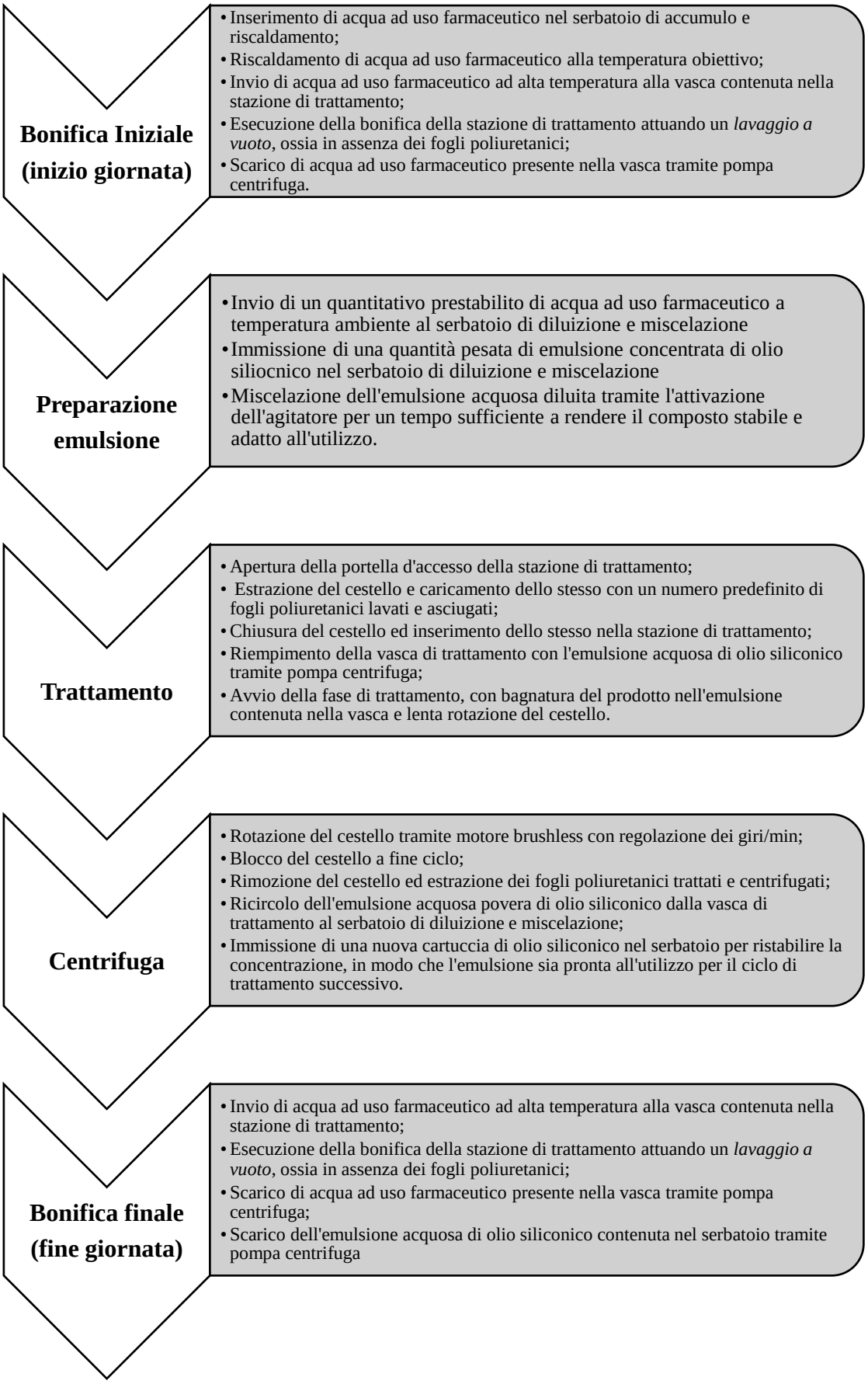


Figura 5.3: Fasi operative del sistema di trattamento (Impianto industriale)

5.1.2 I fluidi di processo

La scelta dei fluidi di processo per l'impianto industriale è condizionata dai risultati ottenuti dall'analisi di processo, dall'esperienza avuta con l'impianto pilota, e dai rischi che possono presentarsi nell'utilizzo di alcuni composti con proprietà allarmanti per la sicurezza.

Lavaggio: acqua ad uso farmaceutico

Il processo di lavaggio viene eseguito con acqua ad uso farmaceutico, un solvente ampliamente impiegato nell'industria biomedicale e facilmente accessibile. Le tipologie di acque ad uso farmaceutico riconosciute dalla Farmacopea Europea si distinguono per la loro forma di utilizzo, ossia confezionate in taniche o prodotte in sito, e per le loro specifiche qualitative. Per l'impianto in esame, la scelta più conveniente ed efficiente dal punto di vista produttivo consiste nel produrre in sito l'acqua ad uso farmaceutico da utilizzare, tramite l'installazione di un impianto di trattamento dell'acqua potabile prelevabile da rete pubblica. Considerato il contesto applicativo del prodotto da trattare, le indicazioni riportate in normativa suggeriscono due qualità di acqua ad uso farmaceutico: acqua per uso iniettabile e acqua altamente purificata. Nonostante queste due tipologie presentino le stesse specifiche qualitative, l'impianto da installare per la loro produzione è differente: nel primo caso, si tratta di un sistema con evaporatore e condensatore; nel secondo caso, un processo di doppia osmosi inversa con ultrafiltrazione. Le differenze tecnologiche tra questi due sistemi influenzano notevolmente la selezione della qualità di acqua ad uso farmaceutico; infatti, ciascun impianto di produzione dell'acqua presenta costi capitali e operativi differenti. In termini generali, si può affermare che l'impianto per la produzione di acqua ad uso farmaceutico comporti ad un minor investimento capitale, ma essendo notevolmente energivoro, i costi operativi sono elevati; invece, l'impianto per la produzione di acqua altamente purificata ha un costo capitale maggiore per l'utilizzo di tecnologia più all'avanguardia, ma minori costi operativi, tra cui alcune operazioni di manutenzione come la sostituzione di filtri per la purificazione dell'acqua. Un altro fattore da considerare è l'ingombro differente che questi due impianti occupano: per le sue caratteristiche costruttive, l'impianto per la produzione di acqua per uso iniettabile occupa spazi maggiori di quello per acqua altamente purificata. In conclusione, ai fini della trattazione qui proposta, si sceglie di utilizzare il termine generale di "acqua ad uso farmaceutico" per indicare il solvente per il processo di lavaggio, senza selezionarne una specifica tipologia; infatti, questa scelta dipende dalle necessità produttive e limitazioni economiche imposte dall'azienda che fa uso dell'impianto, e che quindi non possono essere considerate per rispetto del segreto aziendale.

Trattamento: emulsione acquosa di olio siliconico

Il processo di trattamento viene eseguito con un'emulsione acquosa di agente antischiumogeno con proprietà idrofobiche. In commercio, sono disponibili numerose formulazioni adatte al contesto applicativo in esame: generalmente, l'agente antischiumogeno è una miscela di composti siliconici, quali PDMS ramificati e ciclici, e polisilossani organo-modificati, i quali vengono miscelati con acqua e una serie di additivi, sottoforma di gomme idrosolubili disciolte, che bilanciano le proprietà idrofobe del silicone, costituendo una emulsione termodinamicamente stabile. Gli additivi ed oli siliconici presenti all'interno di queste emulsioni devono essere adatti all'uso medico, ossia devono essere precedentemente testati in modo da assicurarsi che non causino danni al paziente quando il suo flusso ematico entra in contatto con il prodotto trattato. L'insieme di emulsioni acquose di oli siliconici adatti per applicazioni biomedicali sono raggruppati dalla Farmacopea Statunitense nella famiglia dei *Simethicone*; con questo monogramma, si definisce una miscela di polisilossani lineari metilati stabilizzati con trimetilsilossani come unità monomeriche di terminazione della catena e diossido di silicone.

Questa miscela può contenere non meno del 90.5% e non più del 99% di PDMS, e non meno del 4.0% e non più del 7.0% di diossido di silicone. Oltre alla composizione chimica, in normativa vengono riportate le condizioni di conformità delle emulsioni siliconiche alla famiglia dei *Simethicone*, tra cui la viscosità degli oli siliconici, il contenuto di metalli pesanti, e il residuo per evaporazione; inoltre, vengono indicate le procedure da seguire per la preparazione e diluizione della sostanza. Infatti, una volta acquistata l'emulsione *Simethicone* adatta allo scopo, è necessario diluirla con un quantitativo pesato di acqua ad uso farmaceutico, diminuendo di conseguenza la concentrazione di oli siliconici; questa operazione permette di controllare i grammi di agente antischiumogeno, in questo caso silicone, che verranno successivamente depositati sulla superficie del prodotto da trattare. Vista la variabilità ammessa nella concentrazione di PDMS e di diossido di silicone, in commercio si possono acquistare numerose emulsioni *Simethicone* riconosciute dalla Farmacopea Statunitense come adatte all'utilizzo in ambito biomedicale; perciò, ai fini di questa trattazione, il fluido utilizzato per il trattamento di fogli poliuretanici è descritto come "emulsione acquosa di olio siliconico" opportunamente diluita.

5.1.3 Il sistema idraulico

Il sistema idraulico è responsabile del trasporto dei fluidi di processo e di scarico tra le diverse apparecchiature d'impianto; la sua progettazione richiede di prestare particolare attenzione a numerosi aspetti.

Tubazioni e raccordi

Tutte le tubazioni rigide sono realizzate in acciaio inox AISI 316L, per garantire la massima resistenza all'attacco corrosivo di composti clorurati, come una soluzione acquosa al 2% di ipoclorito di sodio, utilizzata saltuariamente per operazioni di sanificazione dell'impianto. Inoltre, l'utilizzo di questa tipologia di acciaio inox dovrebbe ridurre la possibilità che la miscela di oli siliconici si sedimenti sulle pareti interne delle tubazioni.

I raccordi di collegamento delle tubazioni sono di tipo Clamp; questa tipologia di raccordi è ampliamente utilizzata nei processi produttivi in ambito farmaceutico, perché sono facili da montare e smontare. Si tratta di raccordi asettici in AISI 316L, le cui tolleranze e dimensioni sono conformi alla normativa DIN 32676[105]; internamente presentano guarnizioni di varie tipologie, tra cui: PTFE[106], Silicone, EPDM[107], etc., certificate in conformità alle normative FDA e USP[108].

Valvole

Tutte le valvole di intercettazione e di regolazione del flusso sono valvole a farfalla. Queste valvole sono state scelte perché comportano un costo capitale iniziale basso, e occupano un volume ridotto. Le valvole a farfalla utilizzano un piatto a forma circolare, detto anche wafer, come elemento di regolazione del flusso, connesso tramite un asse ad un elemento esterno a chiave; mediante la rotazione della chiave, il wafer può essere posizionato perpendicolarmente al flusso, chiudendo completamente la valvola, oppure parallelamente ad esso, aprendola completamente. In questa tipologia di valvola, l'elemento regolante il flusso agisce come una diga, e a seconda del suo angolo di inclinazione, il flusso di liquido passante aumenta o

[105] *Stainless steel components for hygienic and aseptic applications in the food, the chemical and the pharmaceutical industries – Clamp connections with molded seals*

[106] Il PTFE (sigla per Politetrafluoroetilene) è un fluoropolimero sintetico del tetrafluoroetilene; è un materiale idrofobico, impermeabile, ad alta densità e resistente ad alte temperature. Viene utilizzato in diverse applicazioni, specialmente come guarnizione in ambito biomedicale e farmaceutico.

[107] Le gomme EPDM (sigla dall'inglese Ethylene-Propylene Diene Monomer) sono ampliamente utilizzate per le loro ottime caratteristiche meccaniche, di impermeabilità, di isolamento termico, e resistenza all'attacco chimico di acidi, oli non minerali e glicoli.

[108] United States Pharmacopeia

diminuisce. Un altro importante vantaggio delle valvole a farfalla è che comportano ad una turbolenza minima e ridotte perdite di carico; tuttavia, non sono adatte per applicazioni ad alta pressione. Visto che l'impianto funziona a pressione atmosferica, l'utilizzo di valvole a farfalla è ottimale, riduce gli spazi occupati e il costo capitale.

Tutte le valvole a farfalla sono elettro-attuate. Gli attuatori elettrici utilizzano motori ad azionamento elettrico che permettono la rotazione dell'elemento interno la valvola che regola il flusso di liquido. In applicazioni biomedicali e farmaceutiche, si preferiscono valvole automatiche elettro-attuate rispetto a quelle che utilizzano attuatori idraulici o pneumatici, perché non richiedono l'utilizzo di un particolare fluido di servizio o aria compressa; infatti, questi due elementi possono agire come sorgenti contaminanti i fluidi di processo.

Organi di movimentazione dei fluidi

La movimentazione dei fluidi di processo tra le varie apparecchiature dell'impianto è garantita grazie all'utilizzo di pompe centrifughe ad uso alimentare realizzate in AISI 316L. Questa tipologia di pompe è stata scelta perché sono progettate per le operazioni di CIP, ossia possono essere facilmente smontate, ispezionate e sanitizzate in tutte le loro parti; inoltre, presentano una tenuta meccanica efficiente, e sono adatte per trattare fluidi di processo corrosivi in ambienti asettici. Un ulteriore vantaggio rappresentato dall'utilizzo delle pompe centrifughe è la possibilità di essere azionate e spente anche quando vi è del liquido al loro interno; infatti, per evitare la contaminazione dei fluidi di processo all'interno delle tubazioni del sistema idraulico, è necessario garantire che tutti i tubi siano sempre "pieni", ovvero non vi siano tracce d'aria atmosferica.

La pompa centrifuga si presenta quindi come un'opzione migliore della pompa a membrana utilizzata per l'impianto pilota. Infatti, la pompa a membrana presenta numerosi svantaggi, tra cui: il deposito di residui siliconici nel diaframma interno, con possibile contaminazione del fluido di processo dopo diverse fasi di trattamento; l'impossibilità di essere spenta con del liquido all'interno; la difficile manutenzione, consistente nella sostituzione del diaframma; la capacità di trattare piccole portate.

5.1.4 Schema d'impianto

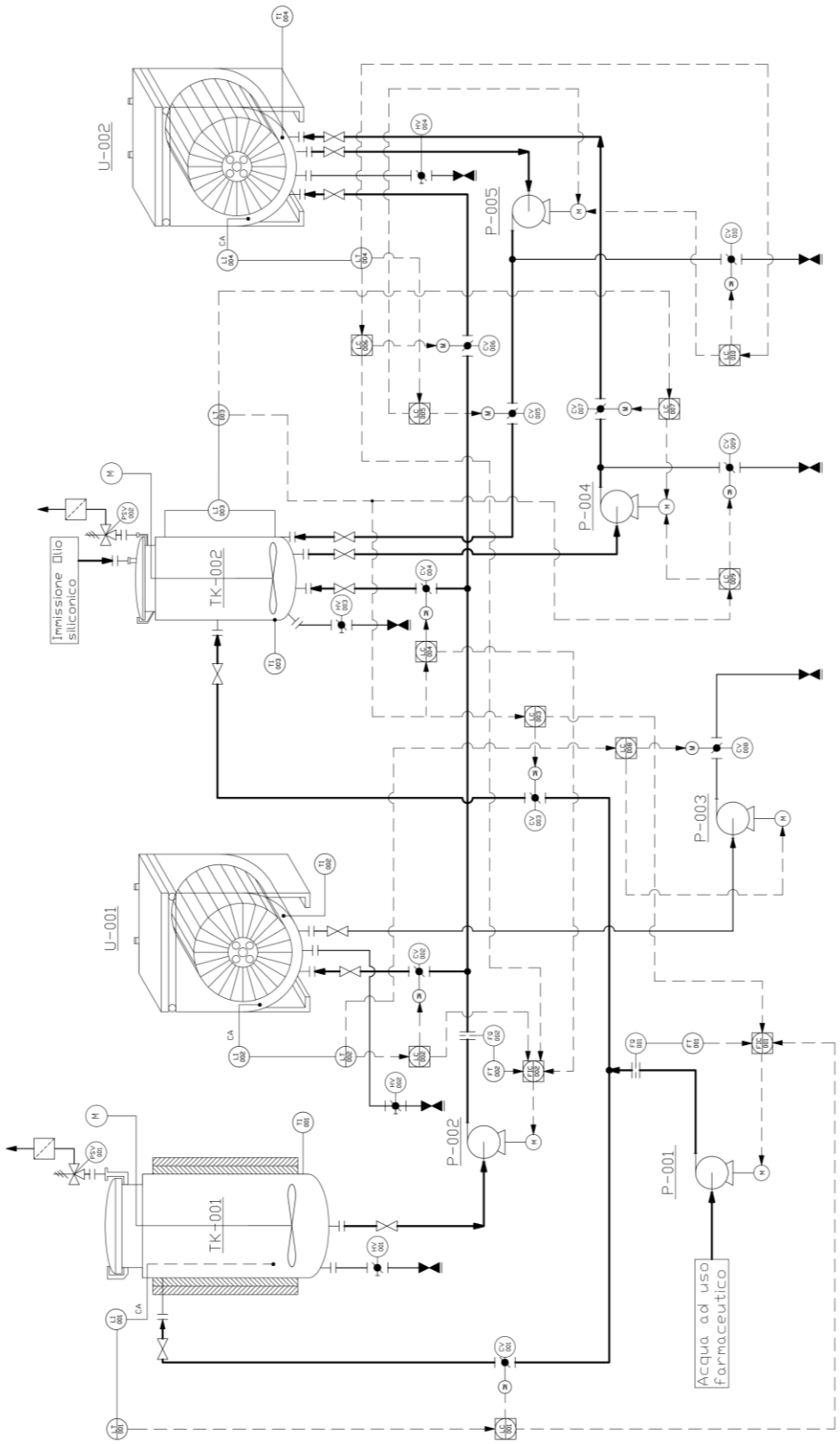


Figura 5.4: Schema d'impianto (normative di riferimento: PIP e ISO)

LEGENDA			
Apparecchiature			
	Serbatoio di accumulo e riscaldamento di acqua ad uso farmaceutico (cod. TK-001)		Stazione di Lavaggio / Stazione di Trattamento (cod. U-001/U_002)
	Serbatoio di diluizione e miscelazione di emulsione acquosa di olio siliconico (cod. TK-002)	M	Agitatore con motore elettrico
Linee			
	Linea di processo primaria		Linea di processo secondaria
	Segnale elettrico		
Pompe			
	Pompa centrifuga (normativa ISO)	M	Motore elettrico
Valvole e attuatori			
	Valvola a farfalla		Valvola a saracinesca (montaggio tubazioni)
	Attuatore manuale	M	Attuatore elettrico
Strumentazione			
LI 001	Indicatore di livello	TI 001	Indicatore di temperatura
LT 001	Trasmettitore di livello	LC 000	Controllore di livello
	Riduttore di pressione	FQ 000	Misuratore di portata
FT 001	Trasmettirore di portata	FIC 000	Indicatore e controllore di portata
Altro			Elemento di scarico

Figura 5.5: Legenda

5.1.5 Sistema di lavaggio di fogli poliuretanici

5.1.5.1 Apparecchiature principali

Serbatoio di accumulo e riscaldamento dell'acqua ad uso farmaceutico

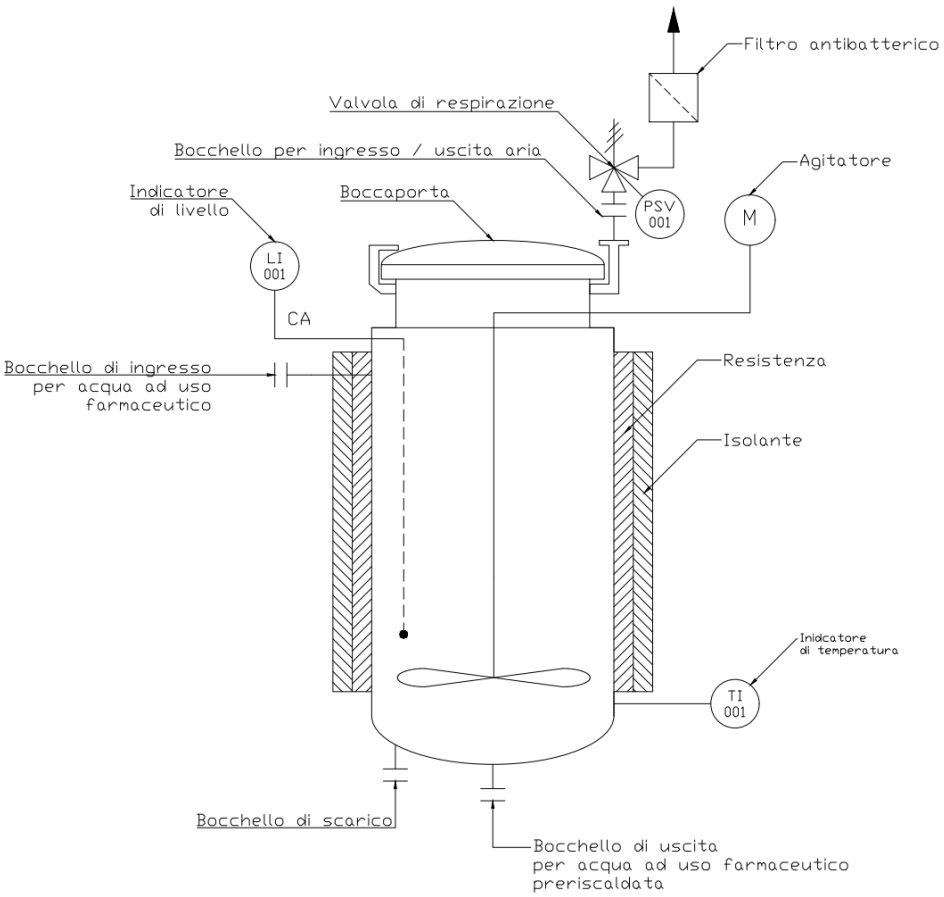


Figura 5.6: Dettaglio del serbatoio di accumulo e riscaldamento di acqua ad uso farmaceutico

Il serbatoio atmosferico per l'accumulo e il riscaldamento di acqua ad uso farmaceutico è di forma cilindrica, realizzato interamente in AISI 316L, e con fondo bombato, per consentirne il completo svuotamento. Nella parte superiore del serbatoio è presente un boccaporto, il quale permette di accedere facilmente all'interno, per svolgere le operazioni di ispezione e pulizia. All'interno del serbatoio è presente un agitatore azionato da un motore elettrico; con questo accorgimento, si evita il fenomeno di stagnazione dell'acqua nei momenti durante i quali non vi è il prelievo o l'inserimento di liquido. Il serbatoio presenta lateralmente nella parte superiore un bocchello per l'introduzione di acqua ad uso farmaceutico a temperatura ambiente, e sul fondo un bocchello per l'invio di acqua ad alta temperatura e uno per lo scarico.

Il riscaldamento dell'acqua ad uso farmaceutico avviene tramite resistenze flessibili in silicone avvolte intorno la parete cilindrica esterna; attorno al sistema di resistenze, è disposto uno strato di materiale coibentante, con lo scopo di ridurre la dispersione termica; infine, il tutto è ricoperto da un rivestimento protettivo. Il sistema di riscaldamento così progettato è una soluzione ingegneristica migliore di quella implementata nell'impianto pilota (si ricorda che il riscaldamento era effettuato grazie ad una resistenza termica immersa nel volume di acqua):

innanzitutto, permette di distribuire l'energia termica generata su buona parte della superficie del serbatoio in modo omogeneo, garantendo un riscaldamento più veloce ed efficiente; inoltre, evita qualsiasi contatto con il fluido, impedendo la possibile contaminazione dell'acqua ad uso farmaceutico.

Per ragioni di sicurezza, nella parte superiore del serbatoio è installata una valvola di respirazione, che ne permette il riempimento e svuotamento ciclico senza che l'apparecchiatura vada in pressione o sottovuoto; per evitare la contaminazione dell'acqua ad uso farmaceutico contenuta all'interno, sulla linea di mandata ed aspirazione della valvola è inserito un filtro antibatterico, così che l'aria in ingresso all'apparecchiatura sia filtrata e non contenga agenti pirogeni indesiderati.

Il serbatoio è controllato grazie a due elementi di strumentazione principali: un sensore di temperatura, il quale serve per verificare che l'acqua ad uso farmaceutico contenuta all'interno sia alla temperatura operativa richiesta; una sonda di livello capacitiva[109], la quale verifica se il livello di liquido è sufficientemente alto, e, tramite un trasmettitore di livello, segnala al sistema di controllo quando è necessario introdurre un certo quantitativo di acqua ad uso farmaceutico per ristabilire il livello.

Stazione di lavaggio di fogli poliuretanici

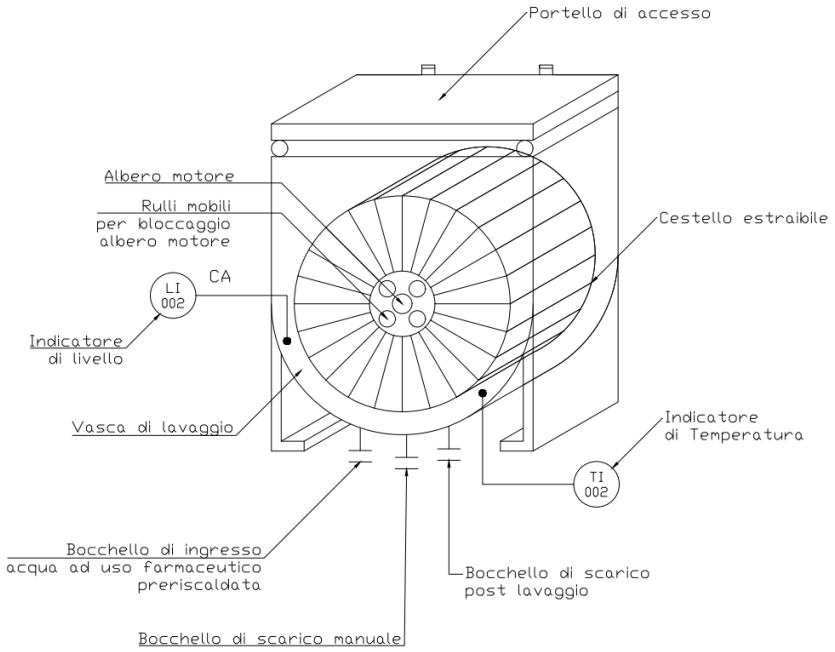


Figura 5.7: Dettaglio della stazione di lavaggio di fogli poliuretanici

[109] Misuratori di livello di tipo capacitivo si basano sul fatto che la capacitanza elettrica tra due elettrodi varia con la constante dielettrica del materiale presente tra loro. Un sistema di misurazione di livello capacitivo è costituito da un elettrodo cilindrico posizionato verticalmente nel serbatoio (la sonda di livello), ed un altro elettrodo corrispondente alla parete interna dell'apparecchiatura; la capacitanza elettrica tra i due elettrodi è una misura dell'altezza dell'interfaccia di liquido sulla sonda di livello. (Tradotto da: Don W. Green, Marylee Z. Southard, *Perry's Chemical Engineers' Handbook 9th Edition, Section 8: Process Control*, McGraw Hill Education, 2019, pag. 8-60)

La stazione dedita al lavaggio dei fogli poliuretanici è progettata riproducendo il funzionamento di una lavatrice ad uso domestico, rendendola più specifica per l'utilizzo desiderato e aumentandone la capacità produttiva. Le fasi produttive condotte da questa apparecchiatura sono il lavaggio dei fogli con acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura e la loro centrifugazione, per rimuovere il maggior quantitativo di residuo acquoso prima della fase di asciugatura.

L'apparecchiatura è composta di tre parti principali: una struttura portante in carpenteria, la quale è fissata sul basamento dell'impianto e supporta tutti i componenti strutturali e meccanici della macchina; una vasca di lavaggio, contenente il volume desiderato di acqua ad uso farmaceutico da utilizzare per il lavaggio; un cestello estraibile, contenente i fogli poliuretanici ordinatamente disposti, che ne permette l'immersione nella vasca e la loro centrifugazione, grazie ad un sistema di rotazione costituito da un motore elettrico brushless e un albero di azionamento con cuscinetti di supporto.

La vasca di lavaggio è una struttura in AISI 316L a forma di parallelepipedo con fondo semicilindrico; è chiusa superiormente da un portello dotato di guarnizione di tenuta, che permette l'accesso ai componenti interni per operazioni di ispezione e pulizia. All'interno della vasca, un operatore introduce manualmente il cestello, il quale viene posizionato grazie a due coppie di rulli montati sulla parete anteriore e posteriore, posizionati perpendicolarmente rispetto all'asse del fondo semicilindrico. Dopo aver introdotto il cestello, l'albero motore viene bloccato in posizione grazie a due ulteriori coppie di rulli mobili; infine, nella parte posteriore della vasca, si inserisce il codolo dell'albero motore tramite una sede dotata di guarnizioni. La vasca di lavaggio è fissata al telaio portante della macchina tramite dei supporti dedicati; questi possono essere smontati, sfilando il codolo dell'albero motore, in modo da poter estrarre la vasca. Infine, la vasca presenta sul fondo semicilindrico i bocchelli per l'immissione di acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura, lo scarico post fase di lavaggio e quello manuale.

Il sistema di montaggio e smontaggio del cestello e dei componenti meccanici all'interno della vasca di lavaggio comporta a numerosi vantaggi: innanzitutto, agevola notevolmente tutte le operazioni di ispezione, pulizia e sanitizzazione, spesso frequenti in ambito biomedicale; inoltre, si evita il contatto del prodotto e del fluido di processo con le diverse parti meccaniche e strutturali della macchina, evitando fenomeni di contaminazione e riducendo il presentarsi di guasti o malfunzionamenti dell'apparecchiatura. Il cestello è una struttura cilindrica realizzata in rete a maglie larghe, per contenere al massimo il peso, con un albero centrale di supporto e trascinamento, di peso supposto a 5/6 kg; i fogli poliuretanici sono alloggiati all'interno di una serie di tasche radiali, le quali mantengono in posizione i pezzi del prodotto durante le operazioni di lavaggio e centrifuga. Il cestello viene riempito a banco da un operatore con i fogli poliuretanici, e, come illustrato in precedenza, introdotto nella vasca di lavaggio attraverso il portello di accesso superiore appoggiando le estremità dell'albero sui rulli di supporto anteriori e posteriori.

La suddivisione dei fogli poliuretanici in scomparti adibiti permette di avere un maggiore controllo sulla performance di sistema, migliorando l'inserimento "casuale" eseguito per le lavatrici dell'impianto pilota; infatti, in questo modo, tutti i pezzi verranno bagnati nella stessa misura, riducendo la variabilità della quantità di residuo di lavorazione rimosso durante il processo.

Il controllo dell'apparecchiatura è ottenuto grazie ad un sensore di temperatura e una sonda di livello capacitiva inseriti nella vasca di lavaggio, e un encoder montato sul motore di rotazione del cestello per regolarne i giri per minuto realizzati dall'albero motore durante la fase di lavaggio e di centrifuga.

5.1.5.2 Sistema di controllo

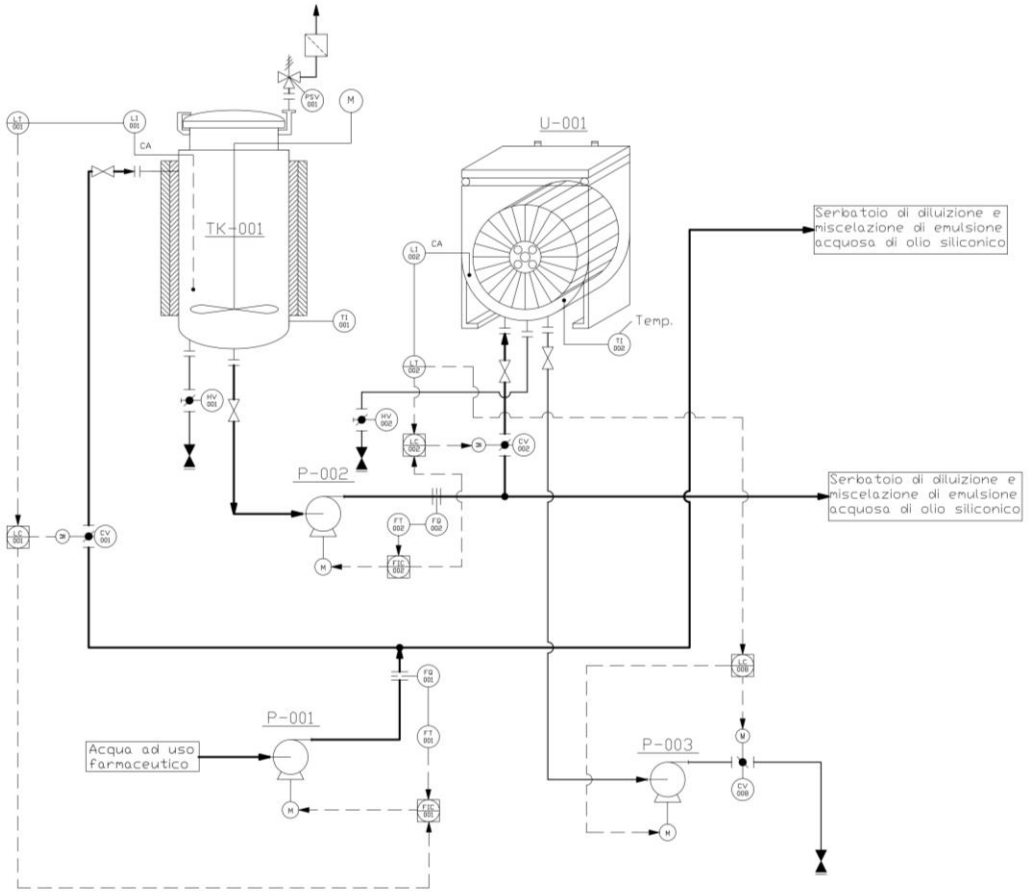


Figura 5.8: Dettaglio impiantistico del sistema di lavaggio

La pompa centrifuga P-001 è direttamente collegata alla sorgente di acqua ad uso farmaceutico, e ha il compito di inviare un certo quantitativo di fluido sia al serbatoio di accumulo e riscaldamento che al serbatoio di diluizione e miscelazione dell'emulsione acquosa di olio siliconico. La portata emessa dalla pompa corrisponde alla somma delle due portate, le quali ad inizio giornata potranno essere inviate contemporaneamente, e successivamente si alterneranno, a seconda dei cicli di lavoro giornalieri. La portata di acqua prelevata dalla sorgente da P-001 viene regolata tramite un contalitri FQ001, il quale trasmette un segnale di portata, grazie al trasmettitore FT001, al controllore e indicatore di portata FIC001; quest'ultimo agisce tramite un segnale elettrico sul motore della pompa, regolandone l'azionamento e i giri per minuto.

L'acqua inviata a TK-001 deve essere sufficiente affinché si raggiunga il valore di set-point di livello; per questo, è inserito un controllo di livello in feed-forward. L'indicatore di livello LI001 invia il valore misurato al LT001, il quale lo trasmette tramite un segnale elettrico al controllore LC001; quest'ultimo regola il grado di apertura di CV001 grazie ad un attuatore elettrico. Tuttavia, sapendo che la pompa P-001 è responsabile dell'invio di acqua ad uso farmaceutico anche al sistema di trattamento, e che questo può avvenire alternativamente al riempimento di TK-002, LC001 invia un segnale elettrico anche a FIC001, costituendo un controllo a cascata; in questo modo, si coordinano entrambi i sistemi di regolazione del flusso e si riducono possibili errori di misurazione da parte del contalitri.

Una volta che il volume di acqua ad uso farmaceutico contenuto nel serbatoio ha raggiunto la temperatura desiderata, una parte viene inviata tramite la pompa P-002 a tre diverse apparecchiature: la stazione di lavaggio, il serbatoio di diluizione e miscelazione dell'emulsione acquosa di olio siliconico, e la stazione di trattamento. Il sistema di controllo implementato per la regolazione del flusso di acqua pompato da P-002 è lo stesso utilizzato per la pompa P-001; perciò, il quantitativo di acqua da inviare alla stazione di lavaggio è regolata grazie ad un contalitri posto sulla mandata di P-002 e un controllore di livello che si assicura che si raggiunga il valore di livello di set-point nella vasca di lavaggio. In dettaglio, il sensore di livello capacitivo LI002 invia il valore misurato al trasmettitore LT002 il quale, tramite un segnale elettrico, lo trasmette al controllore LC002; questo regola il grado di apertura della valvola di controllo CV002. Allo stesso tempo, LC002 agisce sul controllore e indicatore di portata FIC002, il quale riceve in ingresso il valore di portata misurato dal contalitri FQ002 e trasmesso da FT002, e invia in uscita un segnale al motore di P-002 per regolarne l'attivazione e i giri al minuto della rotante.

Raggiunto il livello target di acqua ad uso farmaceutico all'interno della vasca contenuta nella stazione, si procede con la fase di lavaggio, avendo precedentemente caricato il cestello estraibile con un numero definito di fogli poliuretanici. Conclusa questa fase di lavorazione, si avvia la centrifuga; per regolare la velocità di rotazione del cestello, sull'albero motore è presente un inverter. Per dare all'operatore la possibilità di controllare se la centrifuga venga svolta ai giri per minuto prestabiliti, è consigliabile che la velocità di rotazione del cestello sia visibile in tempo reale sul display di interfaccia uomo-macchina, e salvata come parametro operativo dal sistema informatico di raccolta dati.

Lo scarico della vasca di lavaggio concluso il ciclo di lavorazione viene eseguito grazie a LI002/LT002, il quale trasmette tramite un segnale elettrico il valore murato dalla sonda capacitiva ad un secondo controllore di livello LC008; quest'ultimo, tramite un segnale elettrico, aziona la pompa P-003 e apre la valvola di controllo CV008. Con questo sistema, lo svuotamento della vasca di lavaggio procede fino a quando il livello di liquido non è completamente azzerato; concluso lo scarico, la pompa P-003 viene spenta e la valvola CV008 chiusa.

Per il serbatoio di accumulo e riscaldamento di acqua ad uso farmaceutico e la vasca della stazione di lavaggio, in caso di guasto o shut-down del sistema, sono presenti delle valvole a farfalla sul fondo delle due apparecchiature (rispettivamente HV001 e HV002); mediante la loro apertura, è possibile effettuare lo scarico per gravità.

5.1.6 Sistema di trattamento di fogli poliuretanici

5.1.6.1 Apparecchiature principali

Serbatoio di diluizione e miscelazione di emulsione acquosa di olio siliconico

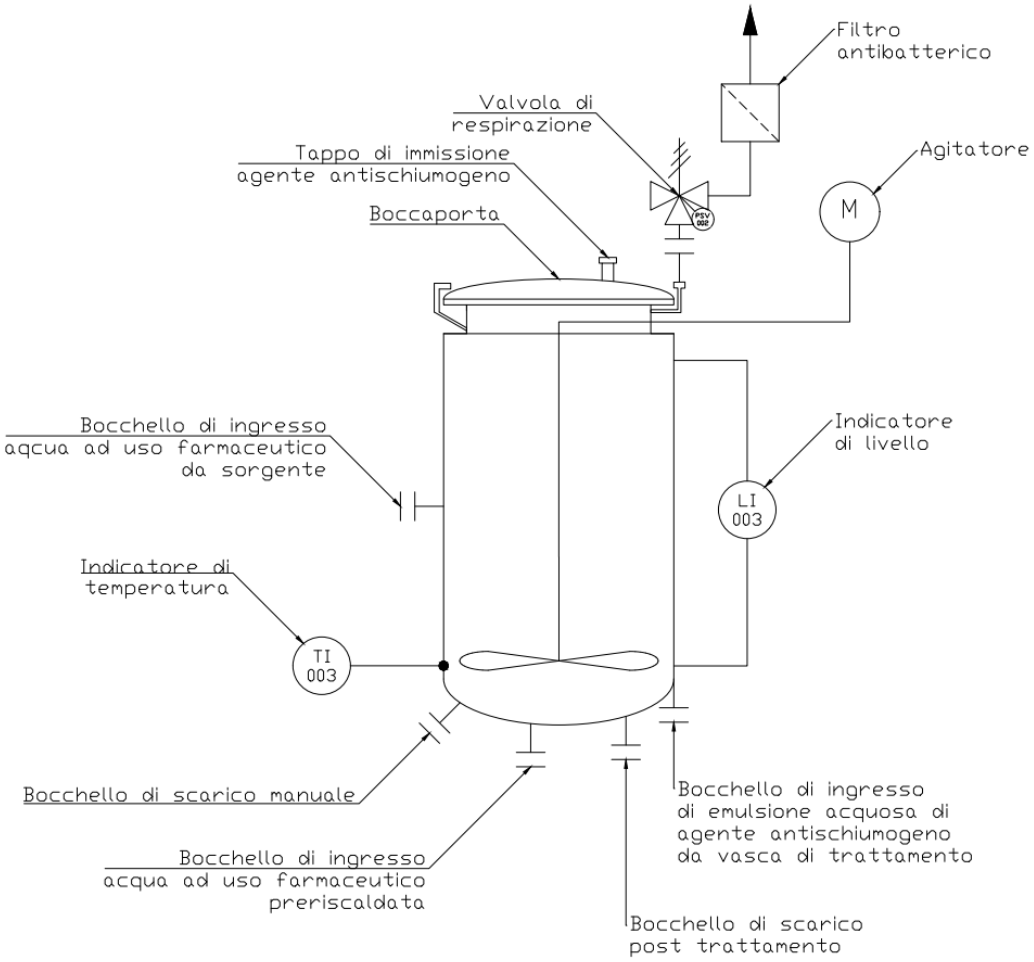


Figura 5.9: Dettaglio del serbatoio di diluizione e miscelazione dell'emulsione acquosa di olio siliconico

Il serbatoio per la diluizione e miscelazione dell'emulsione acquosa di olio siliconico è di forma cilindrica con fondo bombato, realizzato in AISI 316L e con una capacità volumetrica inferiore rispetto al serbatoio per l'accumulo e il riscaldamento dell'acqua ad uso farmaceutico; questo è dovuto al fatto che il serbatoio presente nel sistema di lavaggio deve inviare acqua ad alta temperatura a tre sistemi diversi, a differenza di quello presente nel sistema di trattamento, il quale deve mandare l'emulsione acquosa di olio siliconico soltanto alla stazione a cui è collegato. Il serbatoio è dotato, tramite diversi bocchelli, delle connessioni necessarie per l'immissione e svuotamento di acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura per la bonifica iniziale e finale giornaliera, per l'immissione di acqua a temperatura ambiente per la preparazione dell'emulsione e per l'invio e ritorno dell'emulsione verso e dalla stazione di trattamento.

Nella parte superiore, il serbatoio è dotato di un boccaporto, consentendo un facile accesso all'interno per le operazioni di ispezione e pulizia; inoltre, sul boccaporto è inserito un tappo per

l'immissione della dose pesata di emulsione acquosa di olio siliconico concentrata, precedentemente acquistata come materia prima. Infine, il serbatoio è dotato di un miscelatore elettrico per mantenere mescolata l'emulsione, in modo da stabilizzarla termodinamicamente e renderla idonea all'utilizzo.

Il controllo del serbatoio è garantito grazie alla presenza di un sensore di temperatura, grazie al quale è possibile verificare che l'emulsione sia a temperatura ambiente e quindi non vi siano tracce di acqua ad alta temperatura, e un sensore di livello capacitivo, con il quale si misura il quantitativo in volume di emulsione impiegata per ogni ciclo operativo. Inoltre, è presente una valvola di respirazione, con filtro antibatterico sulla corrente d'aria in uscita, per garantire il corretto riempimento e svuotamento del serbatoio senza che questo vada, rispettivamente, in pressione o sottovuoto.

Stazione di trattamento di fogli poliuretanici

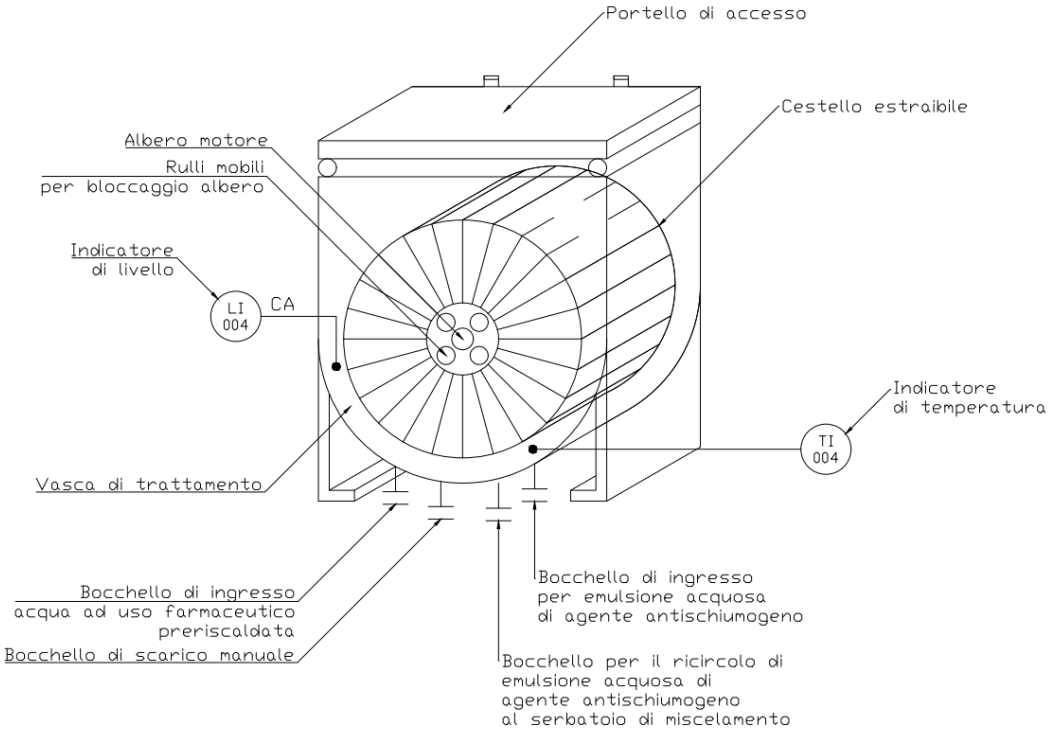


Figura 5.10: Dettaglio della stazione di trattamento

La stazione di trattamento presenta gli stessi elementi costruttivi e strutturali caratterizzanti la stazione di lavaggio: il sistema meccanico di inserimento del cestello estraibile nella vasca di trattamento, il controllo dell'apparecchiatura, l'accesso ai componenti interni, sono analoghi a quelli indicati in precedenza.

L'unica differenza consiste nell'utilizzo di un fluido di processo differente, e un diverso sistema di collegamento alle altre apparecchiature d'impianto. In dettaglio, il fondo semicilindrico della vasca contenente l'emulsione acquosa di olio siliconico presenta diversi bocchelli di connessione per l'inserimento di acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura per: la fase di bonifica iniziale e finale ad ogni giornata lavorativa; l'ingresso dell'emulsione acquosa proveniente dal serbatoio di diluizione e miscelamento; il ricircolo dell'emulsione dalla vasca di trattamento al serbatoio; lo scarico manuale.

5.1.6.2 Sistema di controllo

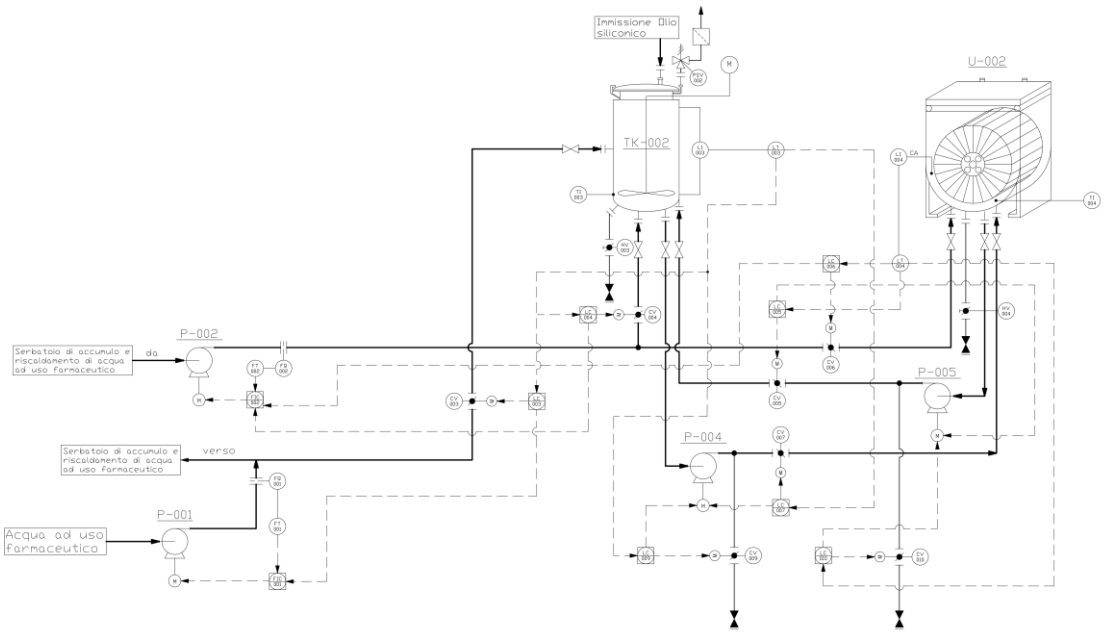


Figura 5.11: Dettaglio impiantistico del sistema di trattamento

La bonifica ad inizio e fine giornata del sistema di trattamento viene eseguita tramite acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura; questa viene prelevata dal serbatoio di accumulo e riscaldamento di acqua e inviata dalla pompa P-002 a TK-002; il quantitativo di acqua da inserire è regolato tramite il contalitri FQ002 e un controllore di livello montato su TK-002. In dettaglio, l'indicatore di livello LI003 misura un valore di livello, il quale viene trasmesso da LT003, con segnale elettrico, al controllore LC003; questo agisce sull'attuatore elettrico della valvola di controllo CV003, mantenendola in posizione completamente aperta finché non si è raggiunto il livello di liquido in TK-002 necessario. Allo stesso tempo, LC003 manda un segnale elettrico a FIC002, in modo che il controllo sia effettuato anche sulla pompa P-002 e alla portata che questa è in grado di movimentare.

Oltre alla bonifica di TK-002, si procede con l'invio di acqua ad uso farmaceutico ad alta temperatura anche a U-002, riempendo la vasca di trattamento fino ad un certo livello target. Il sistema di controllo è identico a quello illustrato per la regolazione del livello di liquido introdotto in TK-002; in questo caso, il sensore di livello capacitivo LI004 misura un valore di livello che viene trasmesso da LT004, con un segnale elettrico, a LC006, il quale agisce sulla valvola CV006 e su FIC002. Il sistema di controllo, agendo anche sul motore di P-002, permette di evitare errori di calcolo del quantitativo di acqua da inviare sia a TK-002, che U-002 e anche U-001; infatti, ad inizio giornata, è possibile che l'acqua ad alta temperatura venga inviata contemporaneamente alle tre apparecchiature.

Per la preparazione dell'emulsione acquosa, il quantitativo di olio siliconico viene precedentemente pesato da un operatore, ed inserito all'interno di TK-002 tramite il tappo dedicato; tuttavia, il quantitativo di acqua ad uso farmaceutico necessario per diluire l'emulsione è introdotto nel serbatoio grazie ad un sistema di controllo basato su LC003 e FIC001. In dettaglio, LC003 manda un segnale elettrico alla valvola CV004, regolandone l'apertura; inoltre, sempre

per migliorare il controllo, LC003 manda un segnale elettrico a FIC001, agendo sulla pompa di alimentazione dell'acqua P-001.

L'emulsione acquosa miscelata per un tempo sufficientemente lungo viene mandata alla stazione di trattamento grazie alla pompa P-004, così da avviare la fase di trattamento; il livello di emulsione presente nella vasca di U-002 viene regolata tramite un controllore di livello LC007, ricevente il segnale di livello di LI004 grazie a LT004, il quale apre completamente la valvola di controllo CV007 e agisce sul motore della pompa, regolandone la portata movimentata. Una volta conclusa la fase di trattamento, l'emulsione acquosa impoverita dell'olio siliconico depositato sui fogli poliuretanici viene ricircolata a TK-002; il ricircolo è effettuato tramite la pompa centrifuga P-005, la quale viene attivata dal controllore LC005, il quale inoltre apre la valvola di controllo CV005.

Le pompe P-004 e P-005 sono utilizzate anche per lo scarico automatico di, rispettivamente TK-002 e U-002. In particolare, lo scarico di TK-002 è regolato da LC009, il quale riceve in ingresso il segnale di livello proveniente dal serbatoio e trasmesso tramite LT003, e apre la valvola di controllo CV009 e aziona P-004; una volta che si svuota completamente il serbatoio, ossia il livello misurato è azzerato, si spegne P-004 e si chiude la CV009. Allo stesso modo, lo scarico di U-002 è regolato da LC010, il quale riceve in ingresso il segnale di livello proveniente dal serbatoio e trasmesso tramite LT003, e apre la valvola di controllo CV010 e aziona P-005; una volta che si svuota completamente il serbatoio, ossia il livello misurato è azzerato, si spegne P-005 e si chiude la CV010.

Infine, in caso di emergenza o per operazioni di manutenzione, TK-002 e U-002 possono essere scaricati dei fluidi contenuti al loro interno tramite l'apertura delle valvole manuali HV003 e HV004.

5.2 Impianto di asciugatura

L'impianto di asciugatura ha l'obiettivo primario di rimuovere il residuo acquoso contenuto nei fogli poliuretanici lavati o trattati; per fare questo, l'impianto trasmette un certo quantitativo di energia termica, scambiata per conduzione e irraggiamento, in modo da far evaporare il contenuto di acqua presente nel prodotto. La progettazione del nuovo impianto di asciugatura si basa sul voler ottenere una soluzione ingegneristica che presenta le stesse funzionalità del forno utilizzato per l'impianto pilota, ma migliore dal punto di vista del consumo energetico, dell'isolamento del prodotto da fonti di contaminazione esterne, e dell'efficienza produttiva; inoltre, si vuole tenere una maggiore tracciabilità di ciascun lotto di fogli poliuretanici lavati o trattati.

L'impianto di asciugatura è costituito da due gruppi principali di apparecchiature:

- Forno di asciugatura
- Robot cartesiano

Tutte le apparecchiature sono collocate all'interno di un'isola di lavoro automatizzata, delimitata da protezioni di sicurezza fisiche e ottiche.

5.2.1 Forno di asciugatura

Il forno di asciugatura è un forno elettrico industriale avente la struttura esterna in acciaio al carbonio verniciato e una camera interna realizzata in AISI 304, con tutte le saldature eseguite a perfetta tenuta; il sistema è quindi di alta qualità e facilita le operazioni di pulizia. La potenza termica necessaria per l'evaporazione del residuo acquoso è fornita tramite un sistema di resistenze elettriche a basso carico, di elevata durata e alta efficienza, e un sistema di circolazione aria orizzontale stratificato con flussaggio dalla parete laterale destra alla parete laterale sinistra; la regolazione del flusso d'aria è garantita da flap multidirezionali, grazie ai quali si ottiene un elevata omogeneità di temperatura in tutti i punti della camera. Per ridurre al minimo i consumi energetici, l'isolamento del forno è realizzato in lana di roccia ad alta densità o un materiale coibentate di migliore performance.

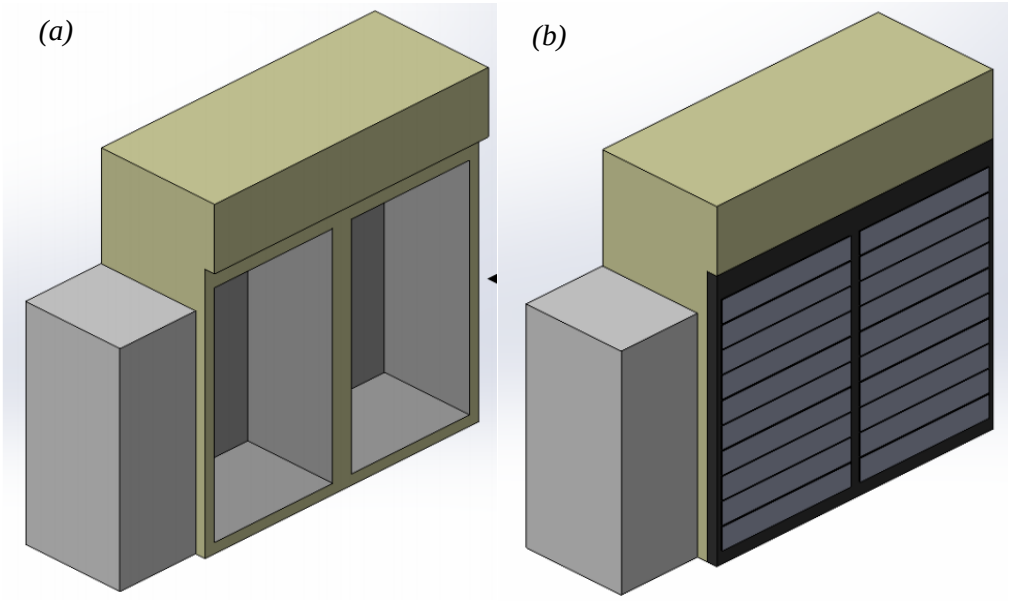


Figura 5.12: Esemplificazione del forno di asciugatura: (a) dettaglio delle camere distinte per i fogli poliuretanici lavati o trattati; (b) Dettaglio del sistema di chiusura a cassetti.

Per facilitare la gestione del sistema, e per migliorarne l'operatività e l'efficienza produttiva, si sceglie di suddividere il forno in due camere distinte: una dedita all'asciugatura dei fogli lavati, e l'altra per i fogli trattati (Fig. 5.12 a). Ciascuna camera è caratterizzata da un sistema di chiusura a cassetti, che sostituisce l'utilizzo delle ante visto per il forno di asciugatura dell'impianto prototipo. Sono quindi predisposti un certo numero di cassetti per ogni camera, garantendo che ognuno di questi possa contenere un quantitativo di fogli poliuretanici corrispondente ad un singolo ciclo di lavaggio o di trattamento (Fig, 5.12 b). I cassetti sono realizzati in AISI 304, e sono forati da entrambi i lati per permettere una migliore circolazione di aria e facilitare lo scambio termico; inoltre, una volta estratti, i cassetti richiudono parzialmente il forno, in modo da evitare eccessive perdite di calore. Per ogni cassetto, sono presenti due pallet realizzati in AISI 316 per la disposizione dei fogli poliuretanici; anche questi sono retati dove possibile per migliorare l'efficienza di scambio termico, e permettono di mantenere i fogli in verticale e separati tra loro, riducendo al minimo il contatto[110] (Fig. 5.13).

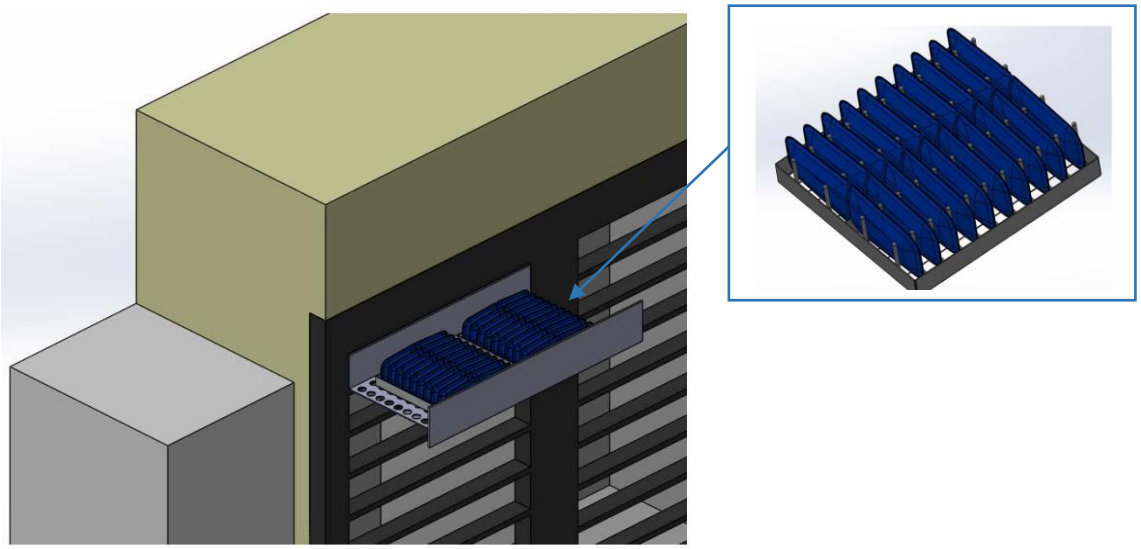


Figura 5.13: Dettaglio dei pallet posizionati nei cassetti

La pulizia ed ispezionabilità del forno è garantita dall'utilizzo di materiali di alta qualità e dalla possibilità di smontare e rimuovere la pannellatura esterna del forno. Il ricircolo dei vapori all'interno delle camere viene evitato grazie alla presenza di due camini, uno per ogni camera, posti sulla parete posteriore del forno; presentano inoltre una valvola a comando manuale. Vista la posizione dei camini, si potrebbe posizionare tutta la parte posteriore del forno esternamente alla camera bianca, così da ridurre al minimo la contaminazione, ridurre il costo in superficie dell'area di lavoro e facilitare le operazioni di manutenzione.

Il controllo del forno viene effettuato tramite la presenza di termocoppie di servizio e sicurezza, posizionate sui nove punti fondamentali della camera; inoltre, è presente un termoregolatore elettronico che permette di selezionare la temperatura operativa del forno. Infine, il sistema elettronico è indipendente e sicuro contro le sovratemperature, permettendo il funzionamento non presidiato del forno.

[110] Si ricorda che, nel caso di fogli poliuretanici trattati, se questi entrano in contatto tra di loro, l'olio siliconico depositato può spostarsi ed emigrare in altre regioni del prodotto, o persino spostarsi da un pezzo all'altro; per questo, è importante che si mantenga una distanza sufficiente tra i fogli.

5.2.2 Robot cartesiano

Il sistema di carico e scarico del forno di asciugatura è scelto automatizzato per diversi motivi: si vuole ridurre il contatto tra l'operatore e il prodotto per scongiurare fenomeni di contaminazione microbiologica; si vuole tracciare meglio il processo di asciugatura; si vuole evitare che l'operatore debba caricare manualmente i fogli poliuretanici all'interno del forno mentre il sistema è attivo, esponendosi ad un ambiente ad alta temperatura, e comportando ad un importante rischio per la sua sicurezza. Perciò, l'obiettivo è quello di progettare un sistema automatizzato di stoccaggio e recupero (in inglese Automated Storage and Retrieval System, in sigla ASRS) che sia in grado di inserire autonomamente i pallet di fogli poliuretanici, caricati dall'operatore in un punto di accesso predisposto, all'interno delle camere di asciugatura corrispondenti, e, una volta raggiunto il necessario tempo di permanenza all'interno del forno, estrarre i pallet e posizionarli in un secondo punto di accesso dove l'operatore può procedere con il loro scarico.

Figura 5.14: Esempio di un robot cartesiano a tre assi

L'apparecchiatura responsabile della movimentazione dei diversi pallet è un robot cartesiano a tre assi, detto anche robot a portale, ossia un robot industriale avente tre giunti di movimento lineari che utilizzano il sistema di coordinate cartesiane x,y e z[111] (Fig.). La sua particolarità è che ha solo giunti prismatici per i movimenti principali: può quindi muoversi solo in linea retta sui tre assi. Tutti i robot cartesiani hanno quattro componenti principali: unità meccanica, alimentazione, sistema di controllo e attrezzo manipolatore[112].

a) Unità meccanica: il bracco del robot è l'unità meccanica, la quale è costituita da una struttura portante progettata per il supporto dei collegamenti meccanici, giunti di articolazione, guide, attuatori, valvole di controllo e sensori.
b) Alimentazione: l'energia è fornita a diversi attuatori robotici e ai loro controllori tramite alimentazione pneumatica, idraulica o elettrica. L'alimentazione pneumatica è quella che utilizza aria a bassa pressione, ed è utilizzata per robot che trasportano bassi carichi in peso, come in questo contesto applicativo.

[111] K.L.S. Sharma, *Overview of Industrial Process Automation* (Second Edition), 2017
[112] Dan Zhang, Bin Wei; Mechatronics and Robotics Engineering for Advanced and Intelligent Manufacturing; Springer; 2017

c) Sistemi di controllo: vi sono diversi computer ausiliari o microprocessori che vengono utilizzati al giorno d'oggi per controllo quasi tutti i robot industriali; questi sono in grado di eseguire ogni funzione computazionale richiesta, oltre che interfacciarsi e controllare diversi sensori, attrezzi manipolatori, dispositivi di presa, e altri componenti periferici.
d) Attrezzo manipolatore: è il componente meccanico che interagisce con le parti movimentate, in questo caso i pallet, ed è posizionato al termine del braccio robotico.

Le fasi di carico e scarico del forno tramite l'utilizzo di un robot cartesiano si sviluppano come segue:

1) L'operatore carica due pallet con i fogli poliuretanici appena lavati o trattati e li posiziona all'interno di uno slot di caricamento predisposto;
2) L'attrezzo manipolatore, in questo caso una mano di presa, prende in consegna il primo pallet dallo slot dedicato e lo posiziona in un cassetto libero, ripetendo l'operazione anche per il secondo (fig, 5.15);
3) Una volta raggiunto il tempo di asciugatura impostato, il braccio recupera i due pallet e li posiziona in un differente slot dedicato per l'accesso da parte di un operatore;
4) L'operatore attende il raffreddamento del pallet, e scarica i fogli poliuretanici asciutti contenuti nei pallet e procede con le fasi operative successive.

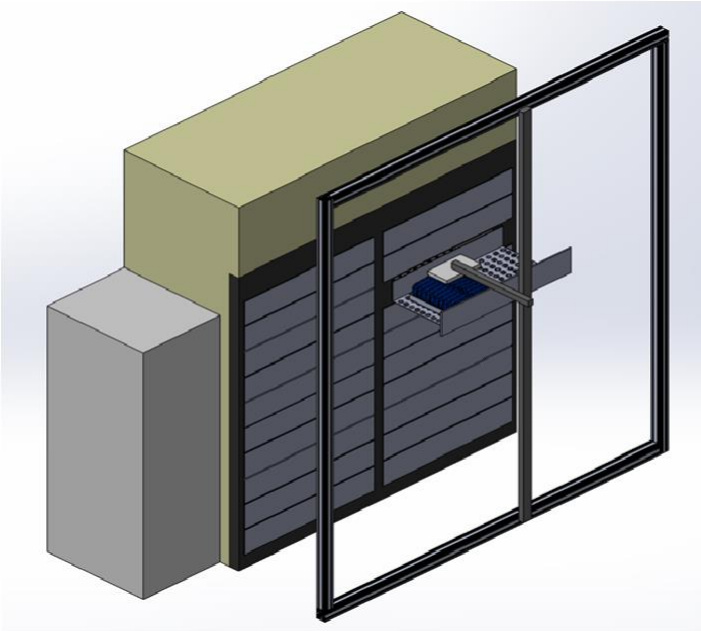


Figura 5.15: Dettaglio della fase di carico/scarico dei pallet utilizzando il robot cartesiano

La tracciatura dei fogli poliuretanici dipende dalla programmazione del robot cartesiano; infatti, è di fondamentale importanza che i pallet ospitanti i fogli lavati siano differenziati da quelli trattati, in modo che il robot a tre assi li inserisca automaticamente nella camera corretta; inoltre, si deve monitorare attentamente il tempo di permanenza di ogni pallet all'interno del forno, così da assicurarsi che l'asciugatura proceda rispetto ai requisiti operativi richiesti.

Una considerazione da fare riguarda lo scarico dei pallet dopo esserne stata effettuata l'asciugatura dei fogli poliuretanici contenuti all'interno; infatti, lo scarico manuale del prodotto potrebbe essere evitato implementando un sistema automatizzato, ossia si potrebbero scaricare automaticamente i fogli asciugati in due vasche, una per il lavaggio e l'altra per il trattamento.

5.3 Stima preliminare del costo capitale

Ogni qualvolta si procede con la progettazione e realizzazione di un impianto produttivo ad uso industriale, è importante studiarne la fattibilità economica; infatti, le valutazioni di natura impiantistica e gestionale riportate finora non possono essere non accompagnate da un'analisi quantitativa dei costi e dei benefici economici.

Per concludere la trattazione, e fornire una visione completa dell'ipotesi di impianto industriale da realizzarsi in futuro, in questo paragrafo si propone una valutazione economica del costo capitale dell'impianto nel suo complesso, basandosi su alcune relazioni e procedure riportate in letteratura, e offerte di vendita condivise da un fornitore di riferimento.

5.3.1 Metodo di valutazione economica

In letteratura, sono riportati numerose relazioni o procedure di calcolo che permettono di stimare, con un livello di accuratezza sufficiente per il contesto applicativo richiesto, il costo capitale da dover investire per realizzare un impianto industriale. Tuttavia, ottenere una stima economica in questa fase del progetto, ossia dove è nota solo l*'idea* dell'impianto, e non tutti i suoi dettagli tecnici (per esempio la dimensione delle tubature, la portate di fluido da movimentare, la potenza termica e/o elettrica richiesta, etc.), presenta un grado di complessità non indifferente. Allo stesso tempo, proprio perché si è ancora in una fase preliminare, si accetta l'ottenimento di un risultato che non sia particolarmente preciso, ma con un margine del 10-15%; inoltre, per garantire che la stima effettuata sia realistica, i risultati ottenuti sono stati confrontati con le offerte di vendita di riferimento, volendo ottenere un costo complessivo molto simile a quello proposto dal fornitore selezionato.

Tra tutte le metodologie proposte per effettuare la stima economica, si è scelto di seguire quella per cui il costo capitale complessivo di un impianto industriale è dato dalla somma di due contributi di costo:

a) Costi diretti: comprendono l'insieme di tutte le spese per l'acquisto o la costruzione delle diverse apparecchiature, il sistema di tubazioni per il trasporto dei fluidi, i lavori di carpenteria, e il trasporto, installazione e collaudo dell'impianto;
b) Costi indiretti: includono le spese di progettazione, assicurazione ed eventuali contingencies.

La stima dei costi diretti e indiretti dell'impianto industriale è stata realizzata seguendo il metodo applicativo riportato di seguito.

5.3.1.1 Costi diretti

I costi diretti sono dati dalla somma di più contributi:

1) Costo base (o FOB): corrisponde alla somma dei costi per la fabbricazione delle apparecchiature d'impianto, comprendendo il costo dei materiali, dei componenti interni, dei bocchelli, e della manodopera; sono inclusi inoltre la strumentazione per il sistema di controllo, le valvole e le pompe. Dai costi base sono invece escluse le spese di piping, carpenteria, imballaggio, trasporto, collaudo e installazione. I costi base di ogni singola apparecchiatura sono stati valutati utilizzando la seguente correlazione:

$$Costo_{base} = Costo_{base,riferimento} \cdot \left(\frac{Capacità_{attuale}}{Capacità_{riferimento}} \right)^n$$

Dove:

- $Costo_{base,riferimento}$ è il costo base di un'apparecchiatura di riferimento della stessa tipologia di quella dell'impianto industriale;
- $Capacità_{riferimento}$ è il valore del parametro operativo noto che caratterizza l'apparecchiatura di riferimento (per esempio, per una pompa un parametro caratteristico può essere la portata o la velocità di rotazione della girante, per un serbatoio può essere il suo volume, per una valvola il diametro di passaggio, etc.);
- $Capacità_{attuale}$ è il valore del parametro operativo, corrispondente a quello di riferimento, che caratterizza l'apparecchiatura dell'impianto industriale; in questa fase preliminare, questo parametro non è noto con precisione, ma può essere soltanto stimato, considerando alcuni valori tipici ricorrenti in simili applicazioni industriali;
- n è un esponente dipendente dalla tipologia di apparecchiatura.

Con questa correlazione, si confronta quindi l'apparecchiatura dell'impianto industriale con una di riferimento della quale è già noto il costo base, scalando il prezzo unitario rispetto al valore dei loro parametri operativi caratteristici.

Per la valutazione dei costi base del serbatoio di accumulo e riscaldamento dell'acqua ad uso farmaceutico, del serbatoio di diluzione e miscelazione dell'emulsione acquosa di olio siliconico, e delle pompe centrifughe, è stata applicata la correlazione sopra descritta utilizzando i dati riportati in *Rules of Thumb in Engineering Practice*[113]; inoltre, tutti i costi base delle apparecchiature realizzate in AISI 316L sono state moltiplicate per un fattore correttivo che tenesse conto dell'uso di acciaio inox. Infine, i costi base dei due serbatoi sono stati moltiplicati per alcuni fattori per considerare la presenza di altri componenti interni aggiuntivi, quali l'agitatore elettrico, la coibentazione, e il sistema di riscaldamento.

La valutazione del costo base della stazione di lavaggio e di trattamento, del forno di asciugatura e del robot cartesiano, vista la loro specificità applicativa e l'assenza di dati di riferimento in letteratura, è stata condotta utilizzando la stessa correlazione, ponendo $n = 1$ come valore tipico, ma applicata in modi diversi:

- Per la stazione di lavaggio e di trattamento, il confronto è stato fatto con il costo base del serbatoio di accumulo e riscaldamento di acqua ad uso farmaceutico rispetto al volume stimato delle due apparecchiature; il serbatoio è stato scelto come apparecchiatura di riferimento per le due stazioni per la sua elevata complessità costruttiva, anche se avente funzionalità estremamente differenti. Per tenere conto dei diversi componenti meccanici presenti nelle stazioni, e la struttura del cestello estraibile, il prezzo è stato moltiplicato per un fattore di 1.2, pari ad un aumento del 20%.
- Per il forno di asciugatura, il costo base è stato calcolato tramite il confronto con un forno avente le stesse caratteristiche funzionali, utilizzando come parametro

[113] Donald R. Woods, *Rules of Thumb in Engineering Practice, Appendix D: Capital Cost Guidelines*, WILEY-VCH Verlag GmbH & CO. KGaA, Weinheim, 2007.

di correlazione il volume della camera interna; per i fini di questa valutazione, il volume del forno è stato stimato grazie all'offerta di vendita di cui si è avvalso. Il costo base così calcolato è stato moltiplicato per un fattore, rispettivamente, di 1.3 e 1.1 che includesse il sistema di chiusura a cassetti, e il sistema di controllo per la regolazione della temperatura, ottenendo un aumento del prezzo del 40%.

- Per il robot cartesiano, è stato valutato un costo base all'interno di un range di prezzo abitudinario rispetto alle sue ipotetiche dimensioni.

Infine, per valutare il costo base del sistema di controllo, e delle valvole di regolazione e di respirazione non è necessario utilizzare la correlazione applicata finora; infatti, è sufficiente considerare per elemento un prezzo unitario indicativo[114].

2) Costi di piping: comprendono le spese relative al sistema di tubazioni collegante le varie apparecchiature per la movimentazione dei fluidi di processo; sono stati stimati pari al 5% del costo base totale.
3) Costi di carpenteria: comprendono le spese relative alle strutture portanti, basamenti e supporti per le varie apparecchiature; visto che per l'impianto si prevedono spese ridotte per queste attività, i costi di carpenteria sono stati stimati pari al 5% del costo base totale.
4) Costi di trasporto, installazione e collaudo: comprendono le spese relative all'imballaggio e trasporto delle apparecchiature, la loro installazione nell'area operativa dedicata, e il loro collaudo FAT e SAT; sono stimati pari al 20% del costo base totale.

5.3.1.2 Costi indiretti

I costi indiretti sono solitamente calcolati come percentuali dei costi diretti e sono dati dalla somma dei seguenti contributi:

- Costi di ingegneria: comprendono le spese per la progettazione e il dimensionamento delle diverse apparecchiature ed altri elementi d'impianto da parte del fornitore; sono valutati pari al 20% dei costi diretti.
- Costi assicurativi e di tasse: comprendono le spese assicurative per la garanzia sull'impianto ed eventuali tasse locali rispetto alla regione geografica in cui viene installato l'impianto; sono valutati pari al 5% dei costi diretti.
- Costi di contingencies: comprendono eventuali spese a carico dell'azienda commissionante per modifiche di obiettivo o revisione di alcuni requisiti tecnici durante la progettazione dell'impianto; sono valutati pari al 5% dei costi diretti.

[114] I prezzi unitari dei componenti del sistema di sicurezza sono stati presi da Automation24: https://www.automation24.it/; invece, i costi delle valvole sono prese dal fornitore Nieruf: https://www.nieruf.it/ .

5.3.2 Riepilogo dei risultati

Di seguito sono riportati i risultati ottenuti per l'impianto industriale di lavaggio, trattamento e asciugatura dei fogli poliuretanici, evidenziando l'incidenza percentuale di ogni voce di costo sul totale di riferimento. Il costo capitale ottenuto verrà poi confrontato con il prezzo unitario indicato nelle offerte di vendita utilizzate come riferimento, così da verificare il grado di accuratezza della stima economica condotta.

5.3.2.1 Impianto di lavaggio e trattamento

Apparecchiature	Costo	Incidenza % sul base
Pompe centrifughe	**77,000 €**	**33%**
Sistema di controllo	**16,000 €**	**7%**
a) Livello	10,000 €	4%
b) Temperatura	1,000 €	0%
c) Portata	5,000 €	2%
Valvole	**12,000 €**	**5%**
a) Valvole a farfalla di regolazione	10,000 €	4%
b) Valvole di respirazione	2,000 €	1%
Serbatoi	**30,000 €**	**13%**
a) Accumulo e riscaldamento acqua	20,000 €	9%
b) Diluizione e miscelazione emulsione	11,000 €	5%
Stazione di Lavaggio e Trattamento	**96,000 €**	**42%**
Costo base totale	**231,000 €**	**100%**

Tabella 5.1: Costo base totale per l'impianto di lavaggio e di trattamento

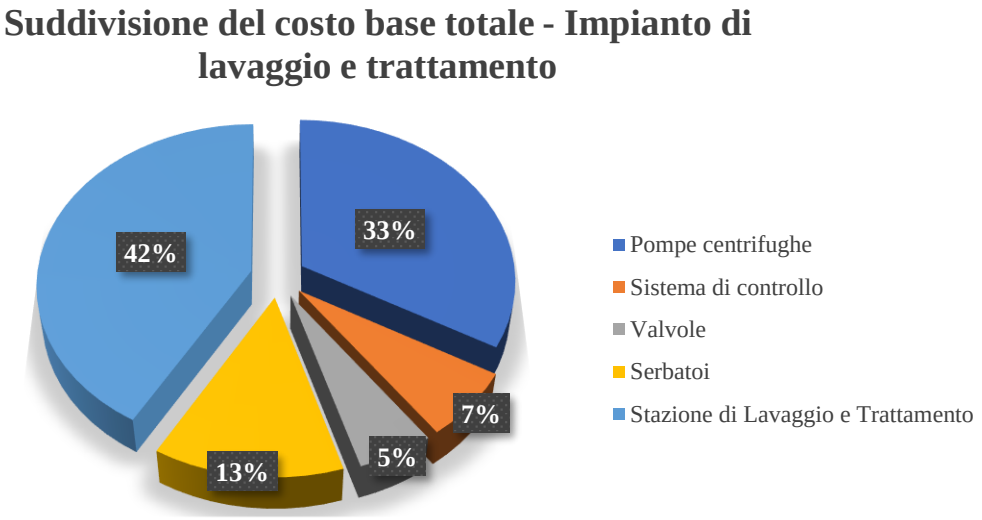


Figura 5.16: Grafico a torta rappresentante la suddivisione in percentuale delle varie voci di costo incidenti sul base totale per l'impianto di lavaggio e trattamento

Le voci di costo che maggiormente incidono sul costo base totale sono le stazioni di lavaggio e trattamento (42%) e le pompe centrifughe (33%); questo risultato è concorde con l'elevata complessità costruttiva e meccanica che caratterizza le due stazioni e l'utilizzo di quattro pompe

centrifughe per la movimentazione dei fluidi di processo e di scarico. I serbatoi incidono il 13% sul costo base totale, un valore stimato probabilmente più basso rispetto a quello che ci si può aspettare realmente.

Tipologia di costi		Incidenza % sul totale
Costo base totale	**231,000 €**	**62%**
Costi di piping	11,550 €	3%
Costi di carpenteria	11,550 €	3%
Costi di trasporto, installazione e collaudo	46,200 €	12%
Costi diretti	**300,300 €**	**80%**
Costi di ingegneria	45,045 €	12%
Costi assicurativi e tasse	15,015 €	4%
Costi di contingencies	15,015 €	4%
Costi indiretti	**75,075 €**	**20%**
Costo Totale	**375,375 €**	**100%**

Tabella 5.2: Costo Totale per l'impianto di lavaggio e di trattamento

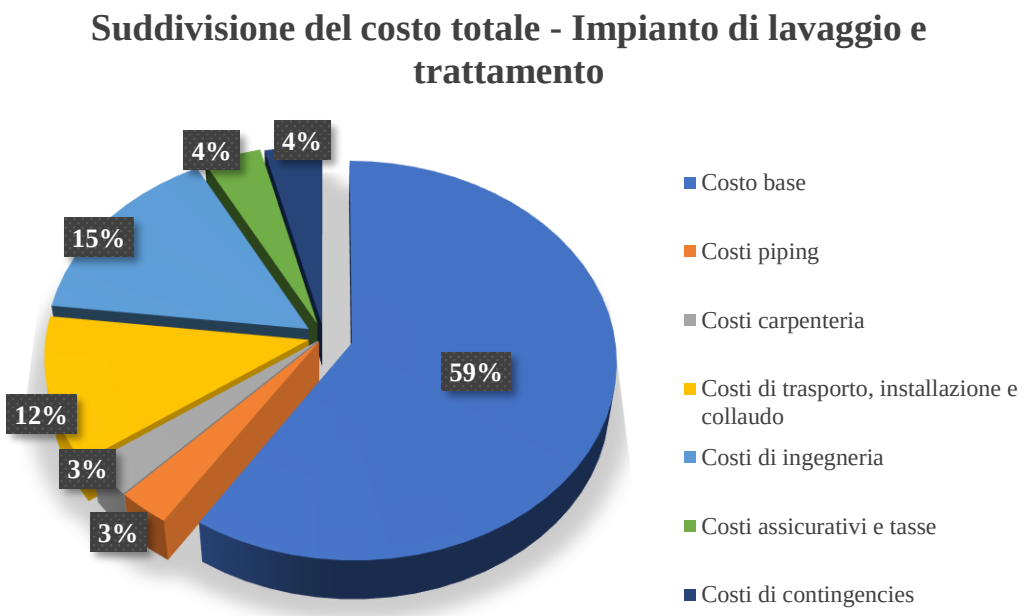


Figura 5.17: Grafico a torta rappresentante la suddivisione in percentuale delle voci di costo incidenti sul totale per l'impianto di lavaggio e di trattamento

Tra tutti i costi aggiunti al costo base, quelli di ingegneria sono i più incidenti (15%), susseguiti dai costi di trasporto, installazione e collaudo (12%); questo risultato è concorde alle aspettative realistiche per una qualunque realizzazione e messa in opera di un impianto industriale.

5.3.2.2 Impianto di asciugatura

Apparecchiature	Costo	Incidenza % sul base
Forno di asciugatura	**71,500.00 €**	**52%**
Robot Cartesiano	**65,000.00 €**	**48%**
Costo base totale	**136,500.00 €**	**100%**

Tabella 5.3: Costo base totale per l'impianto di asciugatura

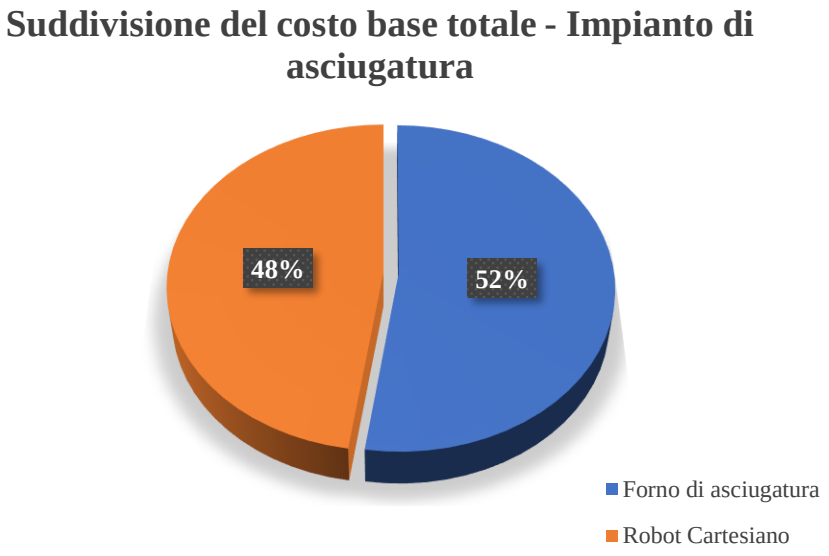


Figura 5.18: Grafico a torta rappresentante la suddivisione in percentuale delle voci di costo incidenti sul base totale per l'impianto di asciugatura

L'incidenza di costo del forno di asciugatura e del robot cartesiano sono quasi equivalenti; questo risultato è coerente con la supposizione per cui questi due sistemi avranno dimensioni d'ingombro simili, ed entrambi sono caratterizzati da un elevato livello di complessità.

Tipologie di costo		Incidenza % sul totale
Costo base totale	**136,500.00 €**	**61%**
Costi di trasporto, installazione e collaudo	27,300.00 €	12%
Costi di carpenteria	6,825.00 €	3%
Costi di piping	6,825.00 €	3%
Costi diretti	**177,450.00 €**	**80%**
Costi di ingegneria	35,490.00 €	16%
Costi assicurativi e tasse	8,872.50 €	4%
Costi di contingencies	8,872.50 €	4%
Costi indiretti	**44,362.50 €**	**20%**
Costo totale	**222,000.00 €**	**100%**

Tabella 5.4: Costo totale per l'impianto di asciugatura

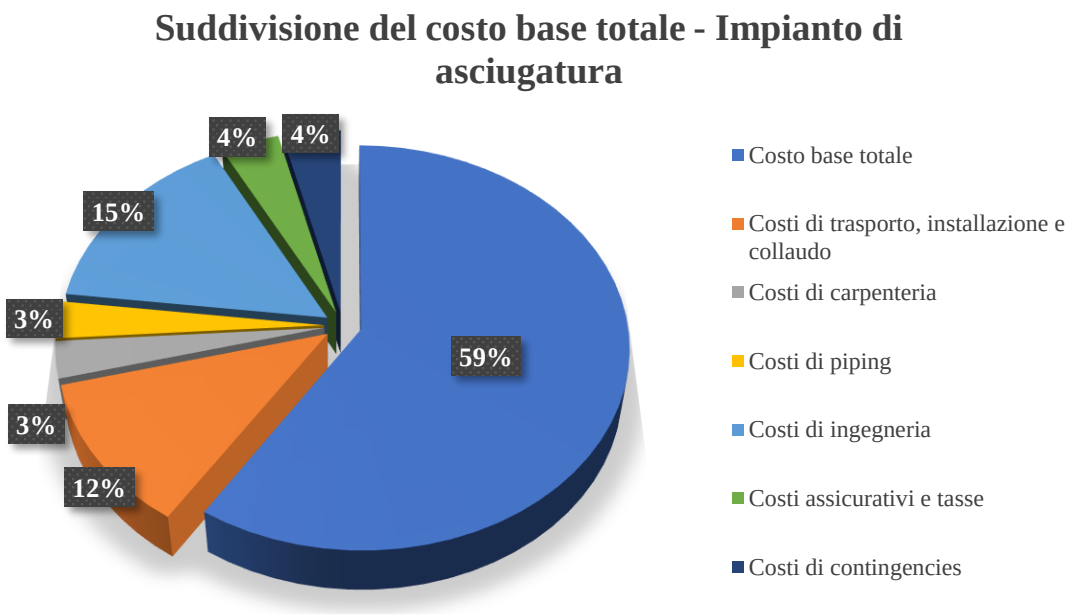


Figura 5.19: Grafico a torta rappresentante la suddivisione in percentuale delle voci di costo incidenti sul totale per l'impianto di asciugatura

Come per l'impianto di lavaggio e di trattamento, le voci di costo più incidenti sul totale sono quelli relativi all'ingegneria (15%) e al trasporto, installazione e collaudo (12%).

5.3.2.3 Costo capitale complessivo

In conclusione, la stima economica eseguita porta all'ottenimento dei seguenti costi capitali:

a) Impianto di Lavaggio e Trattamento: 375,375€
b) Impianto di Asciugatura: 222,000€
c) <u>Costo capitale complessivo: 597,375€</u>

Per verificare il grado di accuratezza del risultato ottenuto, in tabella 5.5 sono riportati i costi capitali indicati nelle offerte di vendita di riferimento confrontati con i costi corrispondenti ottenuti dalla valutazione economica svolta in questo paragrafo.

Impianto	Stima economica	Offerta di vendita	Differenza percentuale
Lavaggio e Trattamento	375,375 €	400,000 €	6%
Asciugatura	222,000 €	225,000 €	1%
Complessivo	**597,375 €**	**625.000 €**	**4%**

Tabella 5.5: Confronto tra il costo capitale riportato nell'offerta di vendita di riferimento e la stima economica

La differenza percentuale è al di sotto del 10%; questo scostamento è concorde con l'aver eseguito una stima economica preliminare in assenza di alcuni dati tecnici di progetto, oltre che l'esperienza nel fornire una valutazione più precisa. Si può concludere che il metodo utilizzato e illustrato al par. 5.3.2 ha permesso di ottenere una stima del costo capitale complessivo sufficientemente coerente con aspettative più realistiche.

BIBLIOGRAFIA

A., Dippenar. "The destabilization of froth by solids, I., The mechanism of film rupture ." *Miner Process*, 1982.

AA.VV. "ASME Journal of Heat and Mass Transfer." 99 (1977).

B., Hardman, and Torkelson A. "Silicones." In *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, by Koschwitz J.I., 204-308. New York: Wiley-Interscience, 1989.

Bowen, HJM. "Absorption by polyurethane foams - new method of separation." *Chemical Society A.* , 1970: 1082-1085.

Bruil, Anton, Tom Beugeling, Jan Feijen, and Willem G van Aken. "The Mechanisms of Leukocyte Removal by Filtration." *Transfusion Medicine Reviews*, Aprile 1995: 145-166.

Committe for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Committe for Veterinary Medicinal Product (CVMP). *Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use.* European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), 2001.

D.T., Wasan, and Cristiano S.P. "Foams and antifoams:a thin film approach." In *Hanbook of Surface and colloid chemistry*, by Birdi K.S. CRC Press, 1997.

Denkov, Nikolai D., Krastanka G. Marinova, and Slavka S. Tcholakova. "Mechanistic understanding of the modes of action of foam control agents." *Advances in Colloid and Interface Science*, 2013: 57-67.

Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana XII Edizione. 2008.

Food and Drug Administration (FDA). *Water for Phamaceutical Use.* 1986.

Gallego-Juarez, J.A., E. Riera, V. Acosta, G. Rodriguez, and A. Blanco. "Ultrasonic system for continuous washing of texting in liquid layers." *Ultrasonic Chemistry 17*, 2010: 234-238.

GC, Frye, and Berg JC. "Mechanisms for the synergistic antifoam action by hydrophobic solid particles in insoluble liquids." *Colloide Interface Scienze*, 1977: 62-264.

Gotoh, Keiko, and Kokor Harayama. "Application of ultrasound to textiles washing in acqueous solutions." *Ultrasonics Chemistry*, 2013: 747-753.

Green, Don W., and Marylee Z. Southard. "Process Control." Chap. 8 in *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, 8-60. McGraw Hill Education, 2019.

Hamiltion, D.C., and W.R. Morgan. *Radiant-interchange configuration factors (B-31).* NASA TN 2836, 1952.

Heagle, David G., and N.C. Troutman. Acqueous Dispersion of Silicon Oil and Method of Adding Silicone Oil to a Solid Substrate. USA Patent 5.458.905. October 17, 1995.

Higgins, V. L. "Leukocyte-reduced blood components: patient benefits and practical applications." *Oncology Nursing Forum (ONS)* 23, no. 4 (1996): 659-667.

Huang, Zhongping, Jeffrey J., Ronco, Claudio Letteri, Dayong Gao, and William R. Clark. "Predilution and Postdilution Reinfusion Techniques." Chap. 249 in *Critical Care*

Nephrology (Second Edition), by Claudio Ronco, John A. Kellum and Rinaldo Bellomo, 1370-1374. 2008.

"ISO 10993:2018-1." *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.* n.d.

"ISO 6330:2000/Amd.1:2008(E)." *Textiles - Domestic washing and drying for textile testing.* n.d.

Istituto Superiore di Sanità. "Linea guida italiana sugli aspetti microbiologici delle acque utilizzate nell'industria di dispositivi medici." Gennaio 2015.

J, Anthony, and O'Lenick JJKP. "Three-Dimensional HLB." *Cosmetics & Toiletries* , 1996: 37-38, 41-44.

Kanazawa, Masso, and Yuko Ooka. USA Patent 4.727.734. 1988.

Kletz, Trevor A., and Paul Amyotte. *Process Plants: A Hanbook for Inheretly Safer Design.* II. Taylor & Francis Group , 2010.

Koczo, Kalman, Mark D. Leatherman, and Jonathan J. Wylde. "Surface Process, Transportation and Storage - Chapter 4: Foam Control." *Oil and Chemistry Management Series*, 2023: 153-226.

L.D.G., Wit. European Patent Application Patent 0392586A1. 1990.

Land, C.M. van't. *Drying in the Process Industry.* John Wiley & Sons Inc., 2011.

Mark, James E., Dale W. Schaefer, and Gui Lin. *The Polysiloxanes.* Oxford University Press Incorporated, 2015.

Mason, T.J. "Industrial sonochemistry: potential and practicality." *Ultrasonic* 30 (1992): 192-196.

Melo, J.A., and J.J. Cavaco. *Polyurethane: Properties, Structure and Applications.* 2012.

MIlls, Anthony F. *Heat Transfer.* II. Prentice Hall, 1999.

Mills, NJ. *Polymer Foams Handbook: Engineering and Biomechanics Applications and Design Guide.* Elsevier Science & Technology, 2007.

Nam, H.Y., K.Y: Lee, J.M. Kim, S.K. Chio, J.H. Park, and I.K. Choi. "Proceedings of the Korean Nuclear Society spring meeting (abstract)." KAREI, 2001.

P., Becher. *Emulsion theory and practice.* 2. New York: Reinhold, 1965.

Pankow, James F. "Overview of the gas phase retention volume behavior of organic compounds on polyurethane foam." *Atmospheric Environment* 23, no. 5 (1989): 1107-1111.

Parag, Purohit, Somasurdaran P., and Kulkarni R:. "Study of properties of modified silicones at solid-liquid interface: Fabric-silicone interactions." *Colloid Interface Science*, 2006: 987-990.

PR., Garrett. "Preliminary considerations concerning the stability of a liquid heterogeneity in a plane-parallel liquid film." *Colloid Interface Science*, 1980: 76-587.

R.J. Zdrahala, I.J. Zdrahala. "Biomedical applications of polyurethanes: a review of past promises, present realities, and a vibrant future." *Biomaterials Applications* 14, no. 1 (1999): 67-90.

Racles, Carmen, Thierry Hamaide, and Etienne Fleury. "Siloxane-containing compounds as polymer stabilizers." Chap. 6 in *Encyclopedia of Polymer Research*. Nova Science Publishers Inc., 2011.

Rooney, Jim. "Preliminary Risk Analysis." *The Journal for Quality and Participation*, January 2020: 24-26.

S. Wendels, L. Avérous. "Biobased polyurethanes for biomedical applications." *Bioactive Materials* 6 (2021): 1083-1106.

"Segen's Medical Dictionary." 2011.

Sharma, K.L.S. *Overview of Industrial Processes Automation.* II. 2017.

Szycher, Michael. *Szycher's Handbook of Polyurethanes.* 2012: Taylor & Francis Group, 2012.

WC., Griffin. "Classification of Surface - Active Agents by "HLB"." *Society of Cosmetic Chemists* 1 (1949): 311.

Whalley, Adam. "Understand Pilot-Plant Design Specifications." *Chemical Engineering Progress (CEP) Magazine*, May 2016.

Woods, Donald R. "Appendix D: Capital Cost Guidelines." In *Rules of Thumb in Engineering Practice*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & CO. KGaA, 2007.

World Health Organization. *Good manifacturing practices: water for pharmaceutical use.* Geneva: WHO Technical series, Vol. 970, Annex 2, 2020.

Zhag, Dan, and Bin Wei. *Mechatronics and Robotics Engineering for Advanced and Intelligent Manufacturing* . Springer, 2017.

RINGRAZIAMENTI

Al termine di questo elaborato, è mio desiderio ringraziare tutte le persone che mi hanno aiutato nel mio percorso di crescita universitaria, professionale e personale.

In primis desidero ringraziare il mio relatore Paola Fabbri che mi ha guidato, con disponibilità e gentilezza, nella realizzazione di questa tesi; il suo contributo è stato essenziale nei momenti di indecisione, e ha sempre supportato le mie idee.

Ringrazio il mio tutor aziendale e correlatore Paolo Verri, che mi ha dato la possibilità di partecipare a questo progetto presso l'azienda Fresenius HemoCare Italia, in cui ho svolto un tirocinio formativo della durata di quattro mesi e complementare alla redazione della tesi; questa esperienza formativa mi ha permesso di accrescere le mie conoscenze e le mie competenze. Grazie per aver creduto nelle mie capacità sin dall'inizio, e per avermi insegnato l'importanza dell'avere una chiara visione dei propri obiettivi e della strada da seguire per compierli; senza i tuoi importanti consigli, questo elaborato non sarebbe stato lo stesso.

Ringrazio i colleghi dell'azienda Fresenius HemoCare Italia, Gianmaria, Asia, Carla, Erica, Paolo, per avermi accolto fin dal primo giorno, e per avermi insegnato così tanto; abbiamo condiviso molte vittorie, e anche qualche sconfitta, ma qualsiasi imprevisto che si è presentato davanti a noi lo abbiamo risolto insieme, come una squadra. Grazie per avermi messo nelle condizioni di mettermi in gioco, per avermi coinvolto in svariate attività, alcune a volte inaspettate: questa esperienza non l'avrei vissuta così piacevolmente senza di voi, ed è per questo che la reputo preziosa per il mio futuro.

Ringrazio di cuore i miei genitori, per avermi permesso di intraprendere questo percorso di studi, per i loro insegnamenti e per avermi sempre sostenuto, soprattutto nei momenti di sconforto; il vostro sostegno ha un valore inestimabile.

Ringrazio tutti i miei amici cari, con cui ho condiviso così tanti piacevoli ricordi. Grazie Gio e Pier, per essere i fratelli che non ho mai avuto, e per avermi sempre sostenuto, qualsiasi fossero le circostanze; la vostra presenza nella mia vita mi rende una persona migliore. Grazie Danial per le tue meravigliose grigliate e la tua smisurata felicità. Grazie Leo e Maret, per mostrarmi il piacere della spensieratezza. Grazie Chiara, Miky, Sara, Tom, Anna, per essere stati al mio fianco fin dal liceo. Grazie Laura, che nonostante la distanza, rimani un'amica speciale.

Ringrazio i miei colleghi universitari, Linda, Fra, Lori, Teo e Anna, che considero una seconda famiglia e con cui ho condiviso questo percorso di studi, tra le sue gioie e i suoi dolori; dal primo giorno di università abbiamo formato una squadra indissolubile, e senza il vostro sostegno non sarei arrivato fino a qui.

Infine, vorrei dedicare questo primo importante traguardo a me stesso; che possa essere l'inizio di una carriera professionale ricca di soddisfazioni.