



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Dipartimento di Ingegneria Industriale

*Corso di dottorato in Scienza e tecnologie per
l'industria chimica, farmaceutica e alimentare -
curriculum Ingegneria Chimica
(XI ciclo)*

**Tesi di dottorato in “Novel technologies and
process intensification in the production of
micro-systems with
pharmacological/nutraceutical activity”**

Tutors

Prof. Matteo d'Amore

Studentessa

Annalisa Dalmoro

Prof. Anna Angela Barba

Comitato scientifico

Prof. Roland Bodmeier (Freie Universität Berlin)

Prof. Nadia Passerini (Università di Bologna)

Cordinatore del corso di dottorato

Prof. Paolo Ciambelli

Anno Accademico 2012/2013



Lo scopo della tesi di dottorato è stato quello di sviluppare un processo di microincapsulazione, innovativo, progettare e costruire un impianto semi-continuo *single-pot* su scala di laboratorio. Il processo innovativo si basa sull'accoppiamento di due tecniche emergenti, che coinvolgono ultrasuoni e microonde, utilizzate nelle operazioni di atomizzazione ed essiccamento, rispettivamente. Il processo è stato progettato per rispondere alle esigenze di intensificazione di processo, ossia di miglioramento dell'efficienza dei processi e riduzione dei consumi di energia. A questo scopo, è stata eseguita una revisione dei principali processi utilizzati per la microincapsulazione: i processi convenzionali hanno mostrato numerosi svantaggi, come ad esempio un elevato consumo di energia, una configurazione *batch*, l'uso eccessivo di solventi e tempi lunghi di produzione. Sulla base della revisione dello stato dell'arte, è stata formulata l'idea di un impianto intensificato per la produzione di particelle, sfruttando risorse alternative, come ultrasuoni e microonde. L'impianto è composto da tre sezioni principali: alimentazione, atomizzazione, separazione / stabilizzazione. Le sezioni di alimentazione e di atomizzazione sono state costruite collegando un atomizzatore ultrasonico a doppio canale con un sistema di alimentazione di soluzioni in una sezione di separazione / stabilizzazione appositamente progettata, realizzando in tal modo un impianto semi-continuo. La sezione di separazione consiste in un *wet-collector*, ossia una sorta di idrociclone, che consente una distribuzione uniforme della soluzione di reticolazione e il conseguente contatto con le gocce atomizzate, un dispositivo di filtrazione, ed un forno a microonde. Il *wet-collector* è stato posto nel forno a microonde per ottenere un essiccamento "on-line". Il ricircolo della soluzione reticolante per rinnovare la superficie di contatto tra goccioline di alimentazione e soluzione reticolante, è garantito da un sistema di pompe centrifughe. In questa configurazione, durante l'atomizzazione le gocce sono raccolte nel *wet-collector*. Dopo l'atomizzazione, la sospensione ottenuta è raccolta nel serbatoio del reticolante, e in seguito si inserisce il dispositivo di filtrazione nella parte inferiore del *wet-collector*, in modo che la soluzione di reticolazione venga recuperata e che le particelle siano raccolte sul filtro. Un eventuale successiva fase di lavaggio può essere effettuata in maniera simile alla precedente fase di reticolazione. Infine, le particelle sono sottoposte a stabilizzazione tramite essiccamento a microonde, e infine recuperate.

Innanzitutto sono stati indicati con precisione i passi per la costruzione dell'impianto di microincapsulazione e in seguito, sono stati evidenziati i criteri per la selezione dei componenti, al fine di ottenere le migliori prestazioni dall'impianto. Dopo la realizzazione dell'impianto, sono stati definiti i parametri di processo. È stata effettuata dapprima la ricerca della migliore combinazione dei parametri di alimentazione, come ad esempio il tipo di materiale, la composizione, la concentrazione e la portata, che assicurassero l'incapsulamento del materiale nel nucleo (*core*) all'interno del guscio esterno (*shell*). Inoltre sono stati settati i parametri dell'atomizzatore ad ultrasuoni (nella sezione di atomizzazione), ed in particolare la potenza. Infine, per la sezione di stabilizzazione / separazione, essendo fondamentale la fase di stabilizzazione, è stata fissata la potenza del forno a microonde per evitare temperature troppo elevate che potrebbero essere causa di degradazione delle molecole.

In seguito è stata testata la capacità del nuovo impianto di ottenere sistemi micronizzati, che avessero un comportamento interessante per i mercati farmaceutico e/o nutraceutico. La caratterizzazione delle microparticelle ha messo in evidenza la possibilità di ottenere una configurazione *shell-core* incapsulante due molecole funzionali, vitamina B12 e α -tocoferolo.

Alcuni importanti risultati sono stati: 1) elevato carico e comportamento enterico (gastro-resistenza) delle microparticelle; 2) rilascio ritardato dei micro-sistemi shell-core rispetto a quelli a matrice (solo *core*); 3) la configurazione *shell-core* su macro-scala (perle o *beads*) è stata in grado di prevenire il degrado di α -tocoferolo, invece osservato nei *beads* a matrice. Inoltre, il trattamento a microonde (non rigido grazie ai brevi tempi di irradiazione) ha consentito, in particolare per la configurazione *shell-core*, un leggero ritardo nel rilascio delle molecole. Riassumendo, le migliori proprietà di rilascio sono state ottenute per i sistemi prodotti nell'impianto innovativo basato sull'accoppiamento tra l'atomizzazione ad ultrasuoni e l'essiccamento a microonde. Inoltre, sono stati valutati i fenomeni di trasporto di base che si verificano durante l'atomizzazione assistita da ultrasuoni, sottolineando il ruolo dei parametri operativi. Sono state anche applicate correlazioni di letteratura basate su equilibri di forze per la previsione delle dimensioni delle goccioline in uscita dall'atomizzatore. Tutti i risultati ottenuti mettono in evidenza l'utilità del nuovo impianto basato sulla combinazione di due potenti strumenti di intensificazione di processo, l'atomizzazione ad ultrasuoni e l'essiccamento a microonde, per ottenere microsistemi particolarmente interessanti per specifiche applicazioni di rilascio dei farmaci. Inoltre, una serie di caratteristiche, quali lavorare a condizioni di temperatura e pressione ambiente e in assenza di solventi, migliorare la velocità di trasferimento di energia (tempi di processo più veloci), ridurre il volume delle camere di processo (particelle a bassa inerzia in un atomizzatore ad ultrasuoni, realizzazione del processo *single-pot*), migliorare la qualità del prodotto (microparticelle con caratteristiche finalizzate all'applicazione), rendono l'impianto più attraente in termini di miglioramento della sicurezza intrinseca e riduzione notevole dei costi.