

Produzione e caratterizzazione di fitofortificanti granulari a base di idrogeli per il rilascio prolungato



Produzione e caratterizzazione di fitofortificanti granulari a base di idrogeli per il rilascio prolungato

M.C. Amoroso

Maria Chiara Amoroso



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria Industriale
Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Produzione e caratterizzazione di
fitofortificanti granulari a base di idrogeli per
il rilascio prolungato**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Prof. Ing. Anna Angela Barba

Correlatore:

Ing. Diego Caccavo

Candidata:

Maria Chiara Amoroso

matricola 0610200045

Anno Accademico 2013/2014

Parte del lavoro di tesi è stata svolta in collaborazione con
Fertenia Srl



Ai miei nonni

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 23/10/2014

Fisciano, 08/10/2014

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	V
Indice delle tabelle	VII
Abstract	IX
Introduzione.....	1
1.1 Gli idrogeli _____	2
1.1.1 Definizione	2
1.1.2 Utilizzo nei sistemi a rilascio controllato	2
1.1.3 Aspetti termodinamici e cinetici	4
1.2 Rilascio controllato dei fertilizzanti in agricoltura _____	5
1.2.1 Vantaggi e svantaggi	8
1.2.2 Gli idrogeli in agricoltura	9
1.3 Il processo di granulazione _____	9
1.3.1 Tecniche di granulazione	10
1.4 Obiettivi della tesi _____	14
Materiali e metodi	15
2.1 Materiali _____	16
2.1.1 Tequil Multi	16
2.1.2 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)	17
2.1.3 Terreno	18

2.2	Analisi del terreno _____	19
2.3	Granulazione ad umido _____	20
2.4	Caratterizzazione del granulato ottenuto _____	22
2.4.1	Umidità dei granuli essiccati	22
2.4.2	Granulometria	22
2.4.3	Analisi delle proprietà meccaniche	30
2.4.4	Morfologia dei granuli	32
2.4.5	Determinazione della densità	33
2.4.6	Analisi delle proprietà di scorrevolezza	35
2.5	Caratterizzazione del Tequil Multi tal quale e incapsulato _____	37
2.5.1	pH, conducibilità e residuo solido	37
2.5.2	Analisi spettrofotometrica	37
2.5.3	Analisi dei carichi del granulato	41
2.6	Analisi comparativa del dilavamento del Tequil Multi nel terreno _____	41
Risultati e discussione		45
3.1	Risultati dell'analisi del terreno _____	46
3.2	Risultati della caratterizzazione del granulato _____	46
3.2.1	Risultati dell'analisi granulometrica	47
3.2.2	Risultati dell'analisi al Texture Analyzer	51
3.2.3	Risultati dell'analisi al SEM	52
3.2.4	Risultati dell'analisi delle proprietà di flusso	55
3.2.5	Risultati dell'analisi dell'angolo di riposo	56
3.3	Risultati della caratterizzazione del Tequil Multi _____	56
3.4	Risultati dell'analisi comparativa del dilavamento _____	57
Conclusioni		61
4.1	Conclusioni e prospettive future _____	62
Appendice		63

Bibliografia.....67

Indice delle figure

Figura 1. Schema della struttura di un idrogelo [2]	2
Figura 2. Applicazioni degli idrogeli [4]	3
Figura 3. Rilascio di un farmaco da un gel. Le linee rosse indicano le catene polimeriche; le frecce in giallo indicano l'aumento di volume; le frecce verdi indicano il rilascio del farmaco; le frecce blu indicano la zona di gel non rigonfiata [5].....	4
Figura 4. Esempio di fertilizzante granulare.....	7
Figura 5. Esempi di compattatori a rulli	11
Figura 6. Schema del meccanismo di granulazione.....	13
Figura 7. Confezioni di Tequil Multi [21]	16
Figura 8. Nematodi.....	16
Figura 9. Struttura chimica dell'HPMC [22]	17
Figura 10. Confronto tra la nomenclatura USP e EP in relazione alla classificazione dell'HPMC [22].....	18
Figura 11. pH-metro (a sinistra) e conduttimetro CRISON (a destra).....	19
Figura 12. Analizzatore di umidità OHAUS mod. MB45	20
Figura 13. Mini-mixer Caleva	20
Figura 14. Camera di miscelazione del mini-mixer Caleva.....	21
Figura 15. Funzione di distribuzione cumulativa "undersize" [24]	23
Figura 16. Funzione densità di probabilità [24].....	24
Figura 17. Rappresentazione continua della funzione di distribuzione cumulativa e densità di probabilità [24].....	25

Figura 18. Distribuzione cumulativa numerica e massica	27
Figura 19. Densità di probabilità numerica e massica	27
Figura 20. Esempio di setacciatura	28
Figura 21. Scuotitore meccanico (vibrovaglio).....	29
Figura 22. Immagine di GC (sinistra) e GD (destra) analizzata	30
Figura 23. Texture Analyzer	31
Figura 24. Test della durezza di GC	32
Figura 25. Schema del SEM	32
Figura 26. Relazione tra CI e HR	35
Figura 27. Esempio di calcolo dell'angolo di riposo per GC	36
Figura 28. Cuvetta sottoposta a radiazione [27]	38
Figura 29. Spettro d'assorbimento del Tequil Multi	39
Figura 30. Estrazione del picco d'interesse	40
Figura 31. Retta di taratura	40
Figura 32. Esempio di vasetto con terreno e principio attivo (a sinistra), soluzione dilavata (al centro), campione filtrato (a destra).....	42
Figura 33. Campione di GC (destra) e GD (sinistra)	46
Figura 34. Funzioni di distribuzione massiche di GC, q_3 (grafico a barre) in ordinata a sinistra, Q_3 (punto-linea) in ordinata a destra.....	47
Figura 35. Funzioni di distribuzione massiche di GD, q_3 (grafico a barre) in ordinata a sinistra, Q_3 (punto-linea) in ordinata a destra.....	48
Figura 36. Funzioni di distribuzione numeriche di GC, q_0 (grafico a barre) in ordinata a sinistra, Q_0 (punto-linea) in ordinata a destra.....	49
Figura 37. Funzioni di distribuzione numeriche di GD, q_0 (grafico a barre) in ordinata a sinistra, Q_0 (punto-linea) in ordinata a destra.....	49
Figura 38. Confronto dei risultati per GC	50
Figura 39. Confronto dei risultati per GD.....	51
Figura 40. Profili delle prove di compressione su GC e GD	52
Figura 41. Immagine SEM HPMC polvere (300x).....	53
Figura 42. Immagine SEM HPMC granulato (300x).....	53
Figura 43. Immagine SEM GC (300x)	54
Figura 44. Immagine SEM GD (300x)	54
Figura 45. Dilavamento del Tequil con principio attivo posto sul terreno	57
Figura 46. Dilavamento del Tequil con principio attivo mescolato con il terreno....	58

Indice delle tabelle

Tabella 1. Caratteristiche del terreno dichiarate dal produttore.....	18
Tabella 2. Rapporto di Hausner per le polveri [26]	34
Tabella 3. Indice di Carr per le polveri [26]	34
Tabella 4. Angolo di riposo delle polveri [26]	36
Tabella 5. Contenuto di umidità del campione terreno tal quale e a saturazione.....	46
Tabella 6. Contenuto di umidità dei granulati prodotti.....	47
Tabella 7. Risultati dei test di durezza dei granuli.....	52
Tabella 8. Risultati delle proprietà di flusso.....	55
Tabella 9. Risultati sulla scorrevolezza delle particelle.....	56
Tabella 10. Carico di Tequil Multi in GC e GD	57

Abstract

The soil fertility is a fundamental requirement for good agro-food production. Therefore there is a need to provide the soil with fertilizers, phytostrenghtener and agrochemicals to restore the optimal conditions for the plant growth. However these operations have significant costs, both on the budget of the producer and in terms of environmental impact bringing, for example, problems such as the eutrophication. Therefore, it's everyone's interest to limit the agrochemicals dosage numbers and amount, increasing at the same time their availability in the soil. All these issues can be summarized in the need for controlled-extended release products. The use of hydrogels based matrices, cross-linked polymers capable of absorbing water and releasing substances in them encapsulated in a controlled way, could be the solution to the problem.

With this aim, in this thesis the process of encapsulation of a phytostrenghtener (Tequil Multi) in a polymer matrix (HPMC K4M), through the process of wet granulation, has been analyzed. Two types of granules were produced: concentrate (GC) and diluted (GD), which differ in the Tequil amount used in the wetting phase. The granulate produced has undergone to granulometric characterization, through sieving and image analysis. Both techniques showed that most of granules (in terms of mass) have a size between 0.71 and 2 mm. Moreover, the granules have undergone compression analyses to test the hardness, using Texture Analyzer. The recorded different mechanical response of the two products (GC and GD) was searched in their different morphology analyzed by scanning electron microscope (SEM). In particular, the diluted granulate showed a more compact structure generated by the different wetting phase composition used for the granulation, that makes it harder and, thus,

less friable compared to GC. The granules flow properties have also been evaluated, through the determination of the Hausner ratio (HR), the Carr index (CI), and the angle of repose, demonstrating that both granules have a good flowability: essential characteristic for easy movimentation of particle systems.

The granulate was also characterized in terms of encapsulated phytostrenghtener amount. In this regard, a method of quantification of the phytostrenghtener by spectrophotometric has been used, developed during this thesis work.

Finally, washout tests of Tequil Multi, both simple and encapsulated, were carried in the soil. With this aim, a known amount of phytostrenghtener was added to the model soil in vases, both on the surface and mixed to it, to reproduce the commercial product mode of use. Then, a certain quantity of water was poured several times, and the washed part was taken, quantified and analyzed.

It is shown that whatever the phytostrenghtener application, superficial or mixed, the kinetics of washout of Tequil Multi liquid is strongly higher than that of the granulate product in this thesis. Therefore, the possibility to modulate the agrochemicals release through hydrogels based devices was confirmed.

Appendice

Parte dei risultati conseguiti durante questo lavoro di tesi sarà presentata a:



Hydrogel-based granular phytostrengtheners for prolonged release: production and characterization

D. Caccavo¹, S. Cascone¹, M.C. Amoroso¹, P. Apicella¹, G. Lamberti¹, A.A. Barba²

¹Department of Industrial Engineering, ²Department of Pharmacy,
University of Salerno, Italy, via Giovanni Paolo II, 132, 84084 Fisciano (SA);
e-mail: dcaccavo@unisa.it; tel. +39 089964077

Soil wellness is an indispensable requirement to obtain fruits and vegetables with finest quality. To restore and maintain the soil fertility periodical administrations of nutrients, as well as phytostrengtheners could be required. When nutrients or phytostrengtheners have to be added, the decrease of the dosages number together with the increase of the active substance availability within the soil are crucial goals to maximize the sustainability of the whole cultivation.

This work has been focused on the development, production and characterization of a hydrogel-based granular phytostrengthener to obtain a prolonged release behavior.

A commercial liquid product has been chosen as phytostrengthener, whereas HPMC, a cellulose derivative, has been selected as polymeric matrix, due to its ability to absorb great amount of water, independently from pH, swell and create a gel layer that tunes the release of the phytostrengthener.

The production of the final solid product has been performed by a wet granulation process followed by a drying step. The particle size distribution analysis together with the bulk and tap densities gave information on the flowability of the products. Meanwhile, the release behavior has been analyzed in comparison with the liquid phytostrengthener. A known quantity of active substance, the same in liquid and granular form, has been added to different pots containing soil. Water has been poured several times and the leached quantity has been analyzed to quantify the active substance washed out.

The results have shown that the granular products have a good flowability and satisfying mechanical properties. The release behavior, as expected, has shown that the hydrogel-based granular products are able to hold and keep the phytostrengthener in the desired soil regions for longer time than the liquid product, therefore preventing washing out and limiting the need of product re-dosing, reducing costs and improving the sustainability.

Bibliografia

1. Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H., *Hydrogels in Pharmaceutical Formulations*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (1):2746 (2000).
2. Li, H., *Smart Hydrogel Modelling*. Springer (2009).
3. Claro M., *Applicazione di tecniche crioporosimediche ad idrogeli biocompatibili*, Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno (2011).
4. Peppas N.A., Ottenbrite N.M., Park K., Okano T., *Biomedical Applications of Hydrogels Handbook*, Springer (2010).
5. Grassi G., Grassi M., Lapasin R., Colombo I., *Understanding Drug Release and Adsorption Mechanisms*, CRC Press (2007).
6. Prasad R., Rajale G., Lacakhdive B., *Nitrification retardes and slow-release nitrogen fertilizers*. Adv. Agron. 23,377 (1971).
7. Davidson H., Peterson C., Mecklenburg R., *Nursery Management: Administration and Culture*, III ed., Prentice Hall Inc (1994).
8. Shaviv A., *Advances in Controlled-release fertilizers*. Advances in Agronomy 71, 1-49 (2001).
9. Shaviv A., *Preparation methods and release mechanisms of controlled release fertilizers: agronomic efficiency and environmental significance*. Proc. n. 431, 1-35. International Fertilizer Society, York (UK) (1999).
10. Trenkel, M.E., *Controlled-release and stabilized fertilizers in agriculture*. 1997: International Fertilizer Industry Association.
11. Martinetti L., *La nutrizione vegetale a lento rilascio*, Intersezioni (2014).
12. Hauck R.D., *Slow release and bio-inhibitor amended nitrogen fertilizers*. In Fertilizers Technology and Use (O.P. ENGELSTAD ed.), III ed., Sssa, Madison, WI (1985).
13. Moore W.P., *Attrition-resistant controlled release fertilizers*. U.S. Patent 4.804.403 (1989).

14. Abd El-Rehim H.A., Hegazy E.S.A., Abd El-Mohdy H.L., *Radiation synthesis of hydrogels to enhance sandy soils water retention and increase plant performance*. J Appl Polymer Sci 93(3):1360-1371 (2004).
15. Ibrahim S.M., El Salmawi K.M., Zahran A.H., *Synthesis of crosslinked superabsorbent carboxymethyl cellulose/acrylamide hydrogels through electron-beam irradiation*. J Appl Polym Sci 104(3):2003-2008 (2007).
16. Liang R., Liu M.Z., *Preparation of poly (acrylic acid-co-acrylamide)/kaolin and release kinetics of urea from it*. J Appl Polym Sci 106:3007-3015 (2007).
17. Liu M.Z. et al, *Preparation of superabsorbent slow release nitrogen fertilizer by inverse suspension polymerization*. Polym Int. 56(6):729-737 (2007).
18. Ennis B.J., Witt W., Weinekötter R., Sphar D., Gommeran E., Snow R.H., Allen T., Raymus G.J., Litster J.D., *Solid-Solid Operation and Processing*, Chap. 21 in James O. Maloney, Perry's chemical engineers' handbook 8th edition, McGraw-Hill (2008).
19. Backhurst J.R., Harker J.H. and Richardson J.F., Coulson and Richardson's: Chemical Engineering Volume 2 Fifth Edition, Butterworth-Heinemann (2002).
20. Caccavo D., *Analisi del processo di granulazione per la produzione di forme farmaceutiche solide*, Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno (2010).
21. Scheda tecnica Tequil Multi, Fertenia S.r.l.
22. Dalmoro A., *Analisi dei fenomeni di trasporto dell'acqua in compresse di idrogeli rigonfianti*, Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno (2006).
23. D.M. 13/09/1999, n. 248, *Approvazione dei "Metodi ufficiali di analisi chimica del suolo"*.
24. Allen T., *Powder sampling and particle size determination*, Elsevier (2003).
25. Compressibility of tablet granules using a cylinder probe, Tablet Granules, Application Study for TA.HD.plus (2006).
26. McGlinchey D., *Bulk Solids Handling: Equipment Selection and Operation*, Blackwell Pub (2008).
27. <http://www.chimica-online.it/download/spettrofotometria.htm>, consultato il 01/10/2014.

“Today is only one day in all the days that will ever be. But what will happen in all the other days that ever come can depend on what you do today” E. Hemingway

Desidero ringraziare innanzitutto il Prof. Gaetano Lamberti per avermi fatto conoscere e cominciare ad amare il mondo della ricerca. Ringrazio la Prof.ssa Anna Angela Barba per la dolcezza e l'interesse mostratomi, dandomi consigli importanti. Desidero ringraziare entrambi per avermi dato la possibilità di lavorare nel loro gruppo e per la professionalità e la passione che mettono nel loro lavoro, le stesse che sono in grado di trasmettere a noi studenti.

Un grande ringraziamento va al mio correlatore, l'Ing. Diego Caccavo, per avermi insegnato e aiutato tanto durante questo periodo di tesi; grazie per la calma e la pazienza avuta nei miei confronti, per i tanti preziosi consigli e per avermi dato sicurezza nelle mie capacità.

Ringrazio le ragazze e i ragazzi del Lab. T5a di ingegneria e del Lab. 13 di farmacia per avermi accolta nei loro gruppi. Un particolare ringraziamento va alle ragazze del Lab. di farmacia: Annalisa, Sabrina, Gabriella, Maria Luisa, Margherita, Luisa, Giusy, Paola, per aver reso speciali, con la loro simpatia e i loro sorrisi, tutti i giorni trascorsi in laboratorio. Desidero ringraziare, in modo particolare, Annalisa e Sabrina per l'aiuto, i consigli e l'enorme sostegno che mi hanno dato fin dall'inizio.

Ringrazio i miei genitori che sono sempre stati al mio fianco, supportato e sopportato in questi anni, e non solo economicamente. Spero che, nonostante tutto, oggi siano orgogliosi di me.

Ringrazio mio fratello, Francesco, per avermi sempre incoraggiata, confortata e sorretta anche nei momenti difficili.

Ringrazio il secondo Francesco che fa parte della mia vita, per la pazienza con la quale ha sopportato i miei momenti di sclero e i miei sbalzi di umore e per aver condiviso insieme gioie e dolori.

Ringrazio l'amica di una vita, Ida, compagna di passioni, di avventure e disavventure, consigliera preziosa e mia grande sostenitrice. Grazie per aver creduto in me e per avermi sempre dato la carica e la grinta che mi servivano per andare avanti.

Ringrazio Maddy per i momenti di spensieratezza trascorsi insieme e per la forza che non ha mai smesso di darmi.

Ringrazio il mio fantastico trio dell'unisa, Antonietta, Silvana e Nicola. Amici eccezionali con i quali ho trascorso i momenti più belli della vita universitaria e non solo. Senza di loro forse non ce l'avrei fatta ad arrivare fin qui.

Ringrazio il gruppo dei (Dis)Organizzati perché con la (dis)organizzazione che li contraddistingue mi hanno sempre sostenuta e fatto trascorrere momenti piacevoli e divertenti.

Ringrazio, inoltre, Michela e Sara che, anche a km di distanza hanno sempre creduto in me e non mi hanno mai abbandonata.

Infine, ringrazio me stessa, per non aver mai perso, nonostante tutto, il coraggio, la forza e la determinazione per portare fino alla fine quest'“avventura”.

