

POLITECNICO DI TORINO

Collegio di Ingegneria Chimica e dei Materiali

Corso di Laurea Magistrale
in Ingegneria Chimica e dei Processi Sostenibili



**Politecnico
di Torino**

Tesi di Laurea Magistrale

**Sviluppo di un modello di rilascio di
principi attivi da emulsioni di Pickering**

Relatori

Prof. Antonio BUFFO

Prof.ssa Elena SIMONE

Dott.ssa Fiora ARTUSIO

Candidato

Alice PAGLIASSOTTO

Novembre 2023

Abstract

Le emulsioni di Pickering sono una peculiare tipologia di emulsioni stabilizzate da particelle solide, adsorbite sulla superficie della fase dispersa, che ne ostacolano la coalescenza. Conosciute fin dall'inizio del XX secolo, hanno destato particolare interesse solamente negli ultimi anni, dimostrandosi un'ottima alternativa alle classiche emulsioni stabilizzate da tensioattivi grazie alla loro maggiore stabilità, biocompatibilità e biodegradabilità. Tutte queste qualità, unite alla capacità di incapsulare e rilasciare in modo controllato un soluto, rendono queste emulsioni adatte ad applicazioni farmaceutiche, in particolare nell'ambito della veicolazione di farmaci.

In questo lavoro di tesi è stato proposto un modello di rilascio di principi attivi appositamente sviluppato per una emulsione di Pickering. È stata presa in esame una singola goccia di olio circondata da particelle solide, trattata come una sfera multistrato immersa in un bulk acquoso. L'unico meccanismo di rilascio considerato è la diffusione, descritta dalla seconda legge di Fick. Ne risulta un problema differenziale bidimensionale, risolto numericamente tramite metodo delle linee. Vengono presentati i profili di concentrazione e le curve di rilascio associati a diversi andamenti della diffusività effettiva, parametro introdotto per tener conto della dissoluzione delle particelle solide nel tempo.

Nella seconda parte del lavoro sono presentate invece delle prove sperimentali, che rappresentano l'inizio del processo di validazione del modello. In fase preliminare sono stati prodotti cristalli di curcumina, di cui sono state valutate la distribuzione dimensionale e la bagnabilità. In seguito sono state testate diverse condizioni operative per la produzione di emulsioni di Pickering, al fine di ottenere una formulazione sufficientemente stabile da utilizzare, in futuro, in una prova sperimentale di rilascio.

Indice

Elenco delle tabelle	VI
Elenco delle figure	VII
1 Introduzione	1
1.1 Obiettivo del lavoro	2
2 Stato dell'arte	4
2.1 Le emulsioni	4
2.2 Le emulsioni di Pickering	5
2.2.1 Caratteristiche delle particelle solide	7
2.2.2 Emulsioni di Pickering stabilizzate da polifenoli	9
2.2.3 Emulsioni di Pickering nella veicolazione di farmaci	11
2.3 Modelli matematici di rilascio	16
2.3.1 Modello di ordine zero	16
2.3.2 Modello di primo ordine	17
2.3.3 Modello di Higuchi	18
2.3.4 Modello di Peppas	20
2.3.5 Modello di Hixon Crowell	21
2.4 Cristallizzazione per antisolvente	22
2.5 Analisi di particelle solide	24
2.5.1 Misura dell'angolo di contatto	24
2.5.2 <i>Static Light Scattering</i> (SLS)	24
2.5.3 Microscopio elettronico a scansione (SEM)	25
2.5.4 Microscopio ottico	26
3 Metodi numerici	27
3.1 Ipotesi del modello	27
3.2 Equazioni del trasporto diffusivo	28
3.2.1 Prima legge di Fick	28
3.2.2 Seconda legge di Fick	28

3.2.3	Coefficiente di ripartizione	29
3.3	Metodo delle linee	30
3.3.1	Condizioni iniziali e al contorno	30
3.3.2	Applicazione del metodo	31
3.4	Sviluppo del modello	34
3.4.1	Diffusione all'interno di una goccia	34
3.4.2	Diffusione all'interfaccia olio-acqua	39
3.4.3	Diffusione in una emulsione di Pickering	44
3.4.4	Quantificazione del rilascio	49
4	Materiali e metodi sperimentali	50
4.1	Materiali	50
4.2	Produzione dei cristalli di curcumina	51
4.3	Caratterizzazione dei cristalli	53
4.3.1	Misura dell'angolo di contatto	53
4.3.2	<i>Static Light Scattering</i> (SLS)	54
4.3.3	Microscopio elettronico a scansione (SEM)	54
4.4	Produzione delle emulsioni	56
4.4.1	Emulsioni W/O	56
4.4.2	Emulsioni O/W	56
4.4.3	Osservazione al microscopio ottico	58
5	Discussione dei risultati	59
5.1	Risultati numerici	59
5.1.1	Diffusione all'interno di una goccia	59
5.1.2	Diffusione all'interfaccia olio-acqua	63
5.1.3	Diffusione in una emulsione di Pickering	65
5.1.4	Confronto tra le curve di rilascio	72
5.2	Risultati sperimentali	73
5.2.1	Misura dell'angolo di contatto	73
5.2.2	Caratterizzazione dei cristalli mediante SLS	74
5.2.3	Caratterizzazione dei cristalli mediante SEM	75
5.2.4	Analisi delle emulsioni	80
6	Conclusioni e sviluppi futuri	88
A	Script MATLAB	90
	Bibliografia	103

Elenco delle tabelle

3.1	Esempi di valori del coefficiente di ripartizione in sistemi acqua-etanolo [41]	29
4.1	Elenco degli esperimenti di cristallizzazione con relative condizioni operative	51
4.2	Composizione dei vari campioni di emulsione O/W	57
4.3	Condizioni operative di dispersione dei cristalli ed emulsificazione per i vari campioni di emulsione O/W	57
5.1	Dati della simulazione nel caso di diffusione all'interno di una goccia	59
5.2	Andamento dell'errore al dimezzare del passo di discretizzazione spaziale	60
5.3	Dati della simulazione nel caso di diffusione all'interfaccia olio-acqua	63
5.4	Dati della simulazione nel caso di diffusione in una emulsione di Pickering	65
5.5	Valore medio misurato dell'angolo di contatto curcumina-acqua-aria θ_w a differente valore di pH	73
5.6	Valore medio di diametro di Feret e fattore di forma per il campione 11	79
5.7	Valore medio di diametro di Feret e fattore di forma per il campione 12	79

Elenco delle figure

1.1	Numero di pubblicazioni con parola chiave "Emulsioni di Pickering" per anno, dal 2000 al 2018 [2]	1
2.1	Differenza tra un'emulsione classica e un'emulsione di Pickering olio-in-acqua [7]	5
2.2	Configurazioni delle particelle solide all'interfaccia delle gocce: (a) doppio strato; (b) singolo strato; (c) reticolo sulla superficie; (d) domini sparsi; (e) reticolo tridimensionale [6]	6
2.3	Influenza dell'angolo di contatto trifase solido-acqua-olio sul tipo di emulsione stabilizzata: olio-in-acqua (A) e acqua-in-olio (B) [2] . . .	8
2.4	Molecola di curcumina [1]	9
2.5	Rappresentazione schematica della somministrazione topica da emulsioni di Pickering. A sinistra è mostrata l'azione veicolante negli strati più profondi dell'epidermide, mentre a destra è mostrata l'azione superficiale di protezione, ad esempio come filtro solare [17]	12
2.6	Rappresentazione schematica di emulsioni di Pickering rivestite da idrossido di magnesio, destabilizzate a pH acido [22]	13
2.7	Rappresentazione schematica di emulsioni di Pickering reattive agli stimoli, come cambiamento di pH, temperatura, campo magnetico, luce [16]	14
2.8	Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo per una cinetica di ordine zero [29]	17
2.9	Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo per una cinetica di primo ordine [29]	18
2.10	Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo secondo il modello di Higuchi, per diversi valori di solubilità [3]	19
2.11	Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo secondo il modello di Peppas, per diversi valori di esponente (a) e costante K (b) [3]	20
2.12	Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo secondo il modello di Peppas per diversi tempi di latenza [3]	21

2.13	Curva di solubilità [32]	22
2.14	Rappresentazione del sistema ottico all'interno di un <i>Particle Size Analyzer</i> [34]	24
2.15	Rappresentazione del principio di funzionamento del SEM	26
3.1	Rappresentazione schematica del metodo delle linee, in cui una equazione differenziale alle derivate parziali (PDE) con relative condizioni al contorno (BC) e condizione iniziale (IC) viene trasformata in un sistema di equazioni differenziali ordinarie (ODE) [42]	30
3.2	Discretizzazione del dominio spaziale in intervalli equispaziati	31
3.3	Rappresentazione schematica di una sfera multistrato [44]	34
3.4	Discretizzazione del dominio spaziale nel caso di diffusione all'interno della goccia	35
3.5	Discontinuità del profilo di concentrazione all'interfaccia tra una fase idrofobica e una fase idrofilica	39
3.6	Discretizzazione del dominio spaziale nel caso di diffusione all'interfaccia olio-acqua	41
3.7	Rappresentazione schematica di una goccia di emulsione di Pickering circondata dal bulk acquoso (tratta da [47] e modificata)	44
3.8	Discretizzazione del dominio spaziale nel caso di diffusione in una emulsione di Pickering	46
4.1	Omogeneizzatore Ultra-Turrax	52
4.2	Filtrazione con pompa da vuoto	53
4.3	Krüss ADVANCED <i>Drop Shape Analyzer</i> per la misura dell'angolo di contatto	54
4.4	Diametro di Feret	55
5.1	Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 50 intervalli spaziali	60
5.2	Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 100 intervalli spaziali	61
5.3	Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 200 intervalli spaziali	61
5.4	Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 400 intervalli spaziali	62
5.5	Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 800 intervalli spaziali	62
5.6	Profilo di concentrazione all'interfaccia olio-acqua	63
5.7	Frazione cumulativa rilasciata in caso di diffusione all'interfaccia olio-acqua	64
5.8	Andamento lineare della diffusività effettiva nel tempo	66

5.9	Frazione di principio attivo contenuta nell'emulsione con diffusività effettiva lineare	66
5.10	Frazione rilasciata nel tempo con diffusività effettiva lineare	66
5.11	Profilo di concentrazione in una emulsione di Pickering con andamento lineare della diffusività effettiva	67
5.12	Andamento esponenziale della diffusività effettiva nel tempo con $\beta = 10^{-1}$	67
5.13	Frazione di principio attivo contenuta nell'emulsione con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-1}$	68
5.14	Frazione rilasciata nel tempo con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-1}$	68
5.15	Profilo di concentrazione in una emulsione di Pickering con andamento esponenziale della diffusività effettiva e $\beta = 10^{-1}$	68
5.16	Andamento esponenziale della diffusività effettiva nel tempo con $\beta = 10^{-3}$	69
5.17	Frazione di principio attivo contenuta nell'emulsione con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-3}$	69
5.18	Frazione rilasciata nel tempo con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-3}$	69
5.19	Profilo di concentrazione in una emulsione di Pickering con andamento esponenziale della diffusività effettiva e $\beta = 10^{-3}$	70
5.20	Andamento esponenziale della diffusività effettiva nel tempo con $\beta = 10^{-4}$	70
5.21	Frazione di principio attivo contenuta nell'emulsione con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-4}$	71
5.22	Frazione rilasciata nel tempo con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-4}$	71
5.23	Profilo di concentrazione in una emulsione di Pickering con andamento esponenziale della diffusività effettiva e $\beta = 10^{-4}$	71
5.24	Confronto tra gli andamenti delle curve di rilascio nei vari casi analizzati	72
5.25	Misura dell'angolo di contatto curcumina-olio-aria θ_o	74
5.26	Misura dell'angolo di contatto curcumina-acqua-aria θ_w	74
5.27	Distribuzione dimensionale dei cristalli tramite SLS in assenza di tensioattivi	75
5.28	Distribuzione dimensionale dei cristalli tramite SLS in assenza di tensioattivi, misura ripetuta dopo 10 minuti	75
5.29	Distribuzione dimensionale dei cristalli tramite SLS con aggiunta di 0.5 mg di SDS e sonificazione per 10 minuti	75
5.30	Distribuzione dimensionale dei cristalli tramite SLS con aggiunta di 0.5 mg di Tween20 e sonificazione per 10 minuti	75

5.31	Immagini al SEM del campione 11 con ingrandimento rispettivamente di 10000x, 20000x e 20000x (da sx), barra di scala di $1\mu m$	76
5.32	Immagini al SEM del campione 12 con ingrandimento rispettivamente di 20000x e 10000x (da sx), barra di scala di $1\mu m$	76
5.33	Rielaborazione delle immagini al SEM del campione 11	77
5.34	Rielaborazione delle immagini al SEM del campione 12	77
5.35	Distribuzione dimensionale dei cristalli del campione 11	78
5.36	Distribuzione dimensionale cumulativa dei cristalli del campione 11	78
5.37	Distribuzione del fattore di forma dei cristalli del campione 11	78
5.38	Distribuzione dimensionale dei cristalli del campione 12	79
5.39	Distribuzione dimensionale cumulativa dei cristalli del campione 12	79
5.40	Distribuzione del fattore di forma dei cristalli del campione 12	79
5.41	Campione 3 al microscopio ottico, emulsione W/O ottenuta esclusivamente con UltraTurrax (barra di scala 0.5 mm)	80
5.42	Immagine del campione 3.1, in cui si osservano aggregati di acqua	81
5.43	Campione 3.1 al microscopio ottico, emulsione W/O ottenuta con bagno ad ultrasuoni (barra di scala 0.5 mm)	81
5.44	Immagine del campione 2 durante l'emulsificazione con UltraTurrax	82
5.45	Campione 2 al microscopio ottico, emulsione O/W ottenuta con UltraTurrax (barra di scala 0.5 mm)	82
5.46	Campione 4 al microscopio ottico, emulsione O/W ottenuta esclusivamente con agitatore magnetico (barra di scala 0.5 mm)	82
5.47	Campione 4.1 al microscopio ottico, emulsione O/W ottenuta esclusivamente con bagno a ultrasuoni (barra di scala 0.5 mm)	83
5.48	Campione 2.1 al microscopio ottico, emulsione O/W ottenuta con bagno a ultrasuoni e premiscelazione con agitatore magnetico (barra di scala 0.5 mm)	84
5.49	Immagine del campione 5, in cui è visibile uno strato di cristalli non disperso in superficie	84
5.50	Campione 5 al microscopio ottico, emulsione O/W con il più elevato contenuto di curcumina (barra di scala 0.5 mm)	84
5.51	(a) Campione 6 al microscopio ottico, emulsione O/W con il più elevato contenuto di olio (barra di scala 0.5 mm)	85
5.52	(b) Campione 6 al microscopio ottico, emulsione O/W con il più elevato contenuto di olio (barra di scala 0.5 mm)	85
5.53	Immagine del campione 6.2, in cui sono visibili gli aggregati sferici	86
5.54	Campione 6.2 al microscopio ottico, emulsione O/W con acqua acidificata (barra di scala 0.5 mm)	86
5.55	Immagine di alcuni campioni di emulsione O/W a distanza di alcuni giorni dalla preparazione (da sinistra: campione 2, campione 4, campione 5 e campione 6.1)	87

Capitolo 1

Introduzione

Negli ultimi anni sono cresciuti notevolmente gli studi riguardanti le emulsioni di Pickering, stabilizzate mediante l'utilizzo di particelle solide al posto dei classici tensioattivi, come dimostra il considerevole incremento delle pubblicazioni a riguardo (Figura 1.1). Questo forte interesse è dovuto alle ottime caratteristiche che le contraddistinguono, come elevata stabilità e bassa tossicità, che le rendono particolarmente adatte per applicazioni alimentari, cosmetiche e farmaceutiche.

In particolare, l'attenzione è rivolta verso particelle stabilizzanti di origine naturale, facilmente reperibili e non dannose per l'ambiente. Tra queste si trovano, ad esempio, i polifenoli, di cui fa parte la curcumina, che, secondo recenti studi, hanno la capacità di adsorbirsi sulla superficie delle gocce di emulsione [1], creando una barriera rigida contro la coalescenza.

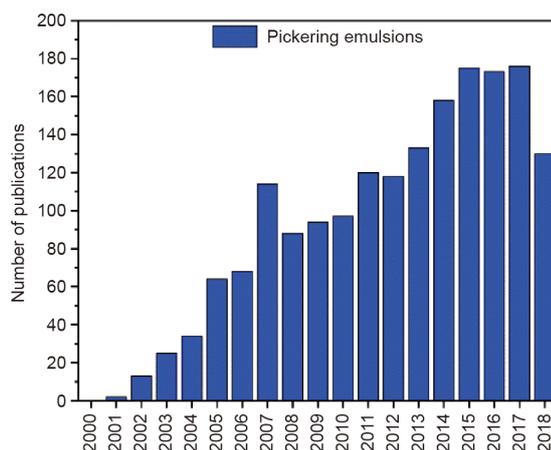


Figura 1.1: Numero di pubblicazioni con parola chiave "Emulsioni di Pickering" per anno, dal 2000 al 2018 [2]

Un ambito molto interessante in cui, potenzialmente, potrebbero essere utilizzate le emulsioni di Pickering è la veicolazione di farmaci. Uno strato di particelle densamente impaccato attorno alle goccioline può fungere da barriera per l'incapsulamento di un principio attivo. Inoltre la cinetica di dissoluzione di particelle di Pickering può essere modulata variando le proprietà chimico-fisiche del solido, realizzando così formulazioni a rilascio controllato. La maggior parte dei lavori in letteratura riporta lo studio di emulsioni di Pickering per somministrazione di principi attivi per via topica o orale, oppure formulazioni reattive agli stimoli. Quest'ultima tipologia è particolarmente interessante, perché potenzialmente potrebbe portare alla realizzazione di farmaci a rilascio indotto, ad esempio, da un cambiamento di temperatura, pH o dall'applicazione di un campo magnetico.

In generale, in fase di formulazione di un farmaco, è molto importante comprendere i meccanismi che controllano il rilascio del principio attivo, poiché la sua efficacia terapeutica non dipende solo dal principio attivo stesso, ma anche dalla modalità e velocità di veicolazione. Per questo, a partire dagli anni Sessanta, sono stati sviluppati numerosi modelli matematici in grado di predire la quantità di principio attivo rilasciato in funzione del tempo da una formulazione compressa. Tali modelli sono di derivazione sia teorica che empirica. I più popolari sono, ad esempio, i modelli di ordine zero, di primo ordine, di Higuchi e di Peppas, ma nessuno di questi è applicabile a tutti i sistemi di rilascio esistenti [3]. Questi modelli semplificati rappresentano una idealizzazione della realtà ed hanno bisogno di osservazioni sperimentali per l'identificazione parametrica e per la convalida finale del modello.

1.1 Obiettivo del lavoro

In questo lavoro di tesi vengono inizialmente illustrate le caratteristiche e le potenzialità delle emulsioni di Pickering, in particolare per applicazioni farmaceutiche. L'obiettivo centrale è la formulazione di un nuovo modello matematico che permetta di predire il rilascio di un principio attivo da tali emulsioni. Questa parte modellistica è stata affiancata ad un lavoro sperimentale in cui sono state ricercate le condizioni operative ottimali per la produzione di emulsioni di Pickering, in modo da creare le basi per la futura validazione del modello.

Questa tesi è composta da altri 5 capitoli così organizzati:

- *Capitolo 2*: viene riportato uno studio bibliografico sulle emulsioni di Pickering, sugli studi recenti in ambito farmaceutico, sui modelli di rilascio di principi attivi più comuni e sulle tecniche analitiche utilizzate per la caratterizzazione dei cristalli e l'osservazione delle emulsioni;
- *Capitolo 3*: sono illustrate le varie fasi di costruzione del modello, a partire dalle equazioni su cui è basato e il metodo numerico utilizzato;

- *Capitolo 4*: sono illustrati i materiali, gli strumenti e la procedura sperimentale seguita in laboratorio per produrre le emulsioni di Pickering;
- *Capitolo 5*: vengono presentati i risultati ottenuti, sia numerici che sperimentali;
- *Capitolo 6*: vengono riportate le conclusioni del lavoro e i possibili sviluppi futuri.

Infine, in *Appendice A* sono riportati gli script in MATLAB R2020b integrali, in cui è stato implementato il modello matematico.

Capitolo 2

Stato dell'arte

2.1 Le emulsioni

Le emulsioni sono una tipologia di sistema disperso costituito da due liquidi immiscibili, solitamente olio e acqua. Uno dei due liquidi, detto fase dispersa, si trova sottoforma di piccole gocce di diametro tipicamente compreso tra 100 nm e $100\text{ }\mu\text{m}$, immerse nel secondo liquido che costituisce invece la fase continua. A seconda della natura delle due fasi si possono distinguere le emulsioni olio-in-acqua (O/W), in cui l'olio costituisce la fase dispersa, e le emulsioni acqua-in-olio (W/O), in cui invece la fase dispersa è quella acquosa. Oltre a queste tipologie più comuni, esistono anche emulsioni multiple del tipo olio-in-acqua-in-olio (O/W/O) oppure acqua-in-olio-in-acqua (W/O/W) [4].

Il processo di produzione di un'emulsione a partire dalle due fasi immiscibili separate è detto emulsificazione. I metodi più comuni richiedono l'utilizzo di un dispositivo meccanico in grado di creare un intenso sforzo di taglio che agisce sulle gocce della fase dispersa, deformandole fino a causarne la rottura. Gli strumenti solitamente utilizzati a questo scopo sono omogeneizzatori ad alta pressione, sonificatori, miscelatori rotore-statore e mulini colloidali [5].

Le emulsioni solitamente sono termodinamicamente instabili, soprattutto se le gocce hanno grandi dimensioni, essendo la loro energia libera di formazione positiva. La variazione di energia libera legata alla formazione del sistema disperso può essere espressa, in accordo con la seconda legge della termodinamica, come [4]:

$$\Delta G_{form} = \gamma\Delta A - T\Delta S_{conf} \quad (2.1)$$

- $\gamma\Delta A$ è il termine di energia libera interfacciale, sempre positivo dato che il processo di emulsificazione porta ad un aumento dell'area superficiale;
- $T\Delta S_{conf}$ è il termine di entropia configurazionale, anch'esso positivo, considerando che la formazione di un gran numero di gocce da un sistema segregato è

accompagnata da un aumento dell'entropia, ma spesso è trascurabile rispetto al termine di energia libera interfacciale.

L'instabilità dell'emulsione porta alla separazione delle due fasi ed è dovuta solitamente ai fenomeni di coalescenza o maturazione di Ostwald. La coalescenza è un processo irreversibile in cui le gocce si agglomerano, diventando sempre più grandi. La maturazione di Ostwald invece è un fenomeno in cui le gocce più piccole, termodinamicamente instabili, si solubilizzano nella fase continua e vanno a depositarsi sulla superficie delle gocce più grandi, accrescendone la dimensione. Esistono anche altre forme di instabilità in cui la fase dispersa tende ad aggregarsi, rimanendo tuttavia suddivisa in forma di gocce. Si parla di scrematura e sedimentazione, quando la separazione avviene per effetto della gravità, e di flocculazione, quando gli aggregati sono tenuti insieme da deboli forze attrattive di Van der Waals. Questi ultimi fenomeni di instabilità sono reversibili poiché non vi è una vera e propria separazione di fase, per cui è possibile riottenere l'emulsione originaria tramite una blanda miscelazione [6].

Nonostante l'instabilità dal punto di vista termodinamico, è possibile tuttavia produrre emulsioni cinematicamente stabili, in cui le gocce rimangono uniformemente disperse per un ragionevole periodo di tempo, grazie all'aggiunta di emulsionanti. Queste sostanze, che includono ad esempio i tensioattivi, si dispongono sulla superficie delle gocce e riducono la tensione interfacciale tra le due fasi, prevenendone l'aggregazione.

2.2 Le emulsioni di Pickering

Le emulsioni di Pickering sono una particolare tipologia di emulsioni stabilizzate da particelle solide, anziché da tensioattivi, che formano un guscio rigido sulla superficie della goccia.

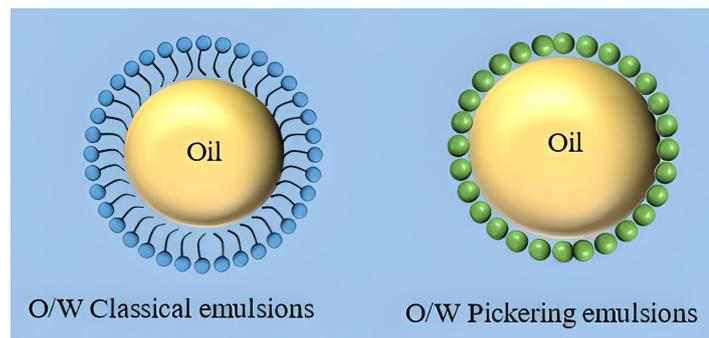


Figura 2.1: Differenza tra un'emulsione classica e un'emulsione di Pickering olio-in-acqua [7]

Il meccanismo di stabilizzazione delle particelle solide è differente da quello dei tensioattivi, infatti non causano una riduzione della tensione interfacciale, ma riescono a prevenire la coalescenza delle gocce creando un ingombro sterico e limitando i fenomeni di trasporto di massa, poiché vanno a ridurre l'area di contatto tra le due fasi immiscibili. Le particelle adsorbite all'interfaccia delle due fasi possono assumere diverse configurazioni, mostrate in Figura 2.2: (a) uno strato completo di particelle intorno ad ogni goccia; (b) un unico strato che divide due gocce; (c) formazione di un reticolo di particelle aggregate sulla superficie delle gocce; (d) ricoprimento non uniforme dato da domini sparsi; (e) formazione di un reticolo tridimensionale che tiene separate le gocce, nel caso in cui le particelle solide siano particolarmente numerose [6].

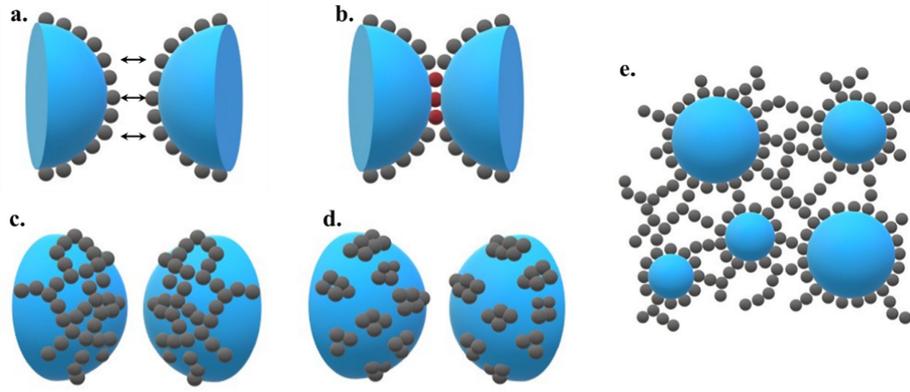


Figura 2.2: Configurazioni delle particelle solide all'interfaccia delle gocce: (a) doppio strato; (b) singolo strato; (c) reticolo sulla superficie; (d) domini sparsi; (e) reticolo tridimensionale [6]

Gli studiosi Ramsden e Pickering, da cui deriva il nome di tale meccanismo di stabilizzazione, furono i primi a identificare e descrivere questa tipologia di emulsioni all'inizio del XX secolo [8]. In particolare Pickering, in un articolo del 1907, riportò l'adsorbimento di vari tipi di particelle solide sulla superficie di gocce di olio di paraffina disperse in acqua, dimostrando la migliore stabilità di tali emulsioni rispetto a quelle a base di tensioattivi. Questa superiore stabilità è dovuta all'elevata energia di desorbimento delle particelle stabilizzanti, quantificabile tramite Equazione (2.2), che ne rende quasi irreversibile l'adsorbimento dall'interfaccia delle gocce [8].

$$\Delta E = \pi R^2 \gamma_{w-o} (1 - |\cos \theta_w|)^2 \quad (2.2)$$

in cui ΔE è l'energia richiesta per rimuovere una particella sferica dall'interfaccia olio-acqua, R è il raggio della particella, γ_{w-o} è la tensione interfacciale acqua-olio, θ_w è l'angolo di contatto trifasico, definito rispetto alla fase acquosa [9].

Sebbene già all'epoca fossero chiare le potenzialità delle emulsioni di Pickering, queste furono per lungo tempo ignorate, attirando un'attenzione crescente solamente negli ultimi anni [10].

Uno dei principali vantaggi di tali emulsioni è la migliore resistenza alla coalescenza rispetto alle emulsioni classiche, che permette di ottenere gocce stabili anche di grandi dimensioni, fino a qualche millimetro di diametro [11]. Un altro aspetto interessante è l'assenza di tensioattivi, che rende le emulsioni di Pickering particolarmente adatte ad applicazioni cosmetiche, farmaceutiche o alimentari, in cui i tensioattivi mostrano spesso effetti avversi quali irritazioni, reazioni allergiche, emolisi. Inoltre è doveroso specificare come i più comuni tensioattivi siano dannosi per l'ambiente, in particolare per gli organismi acquatici, e non totalmente biodegradabili [12].

2.2.1 Caratteristiche delle particelle solide

Le particelle utilizzate per produrre emulsioni di Pickering sono di natura sia organica che inorganica. I solidi più comunemente studiati, ad oggi, sono silice, argilla, carbonato di calcio e biossido di titanio. Particolare interesse è rivolto anche a particelle di origine naturale e biocompatibili, come amido, cellulosa e chitosano [12].

Le principali caratteristiche che influenzano il potere stabilizzante delle particelle solide sono dimensione, morfologia, concentrazione e bagnabilità.

Al fine di garantire un buon grado di stabilità dell'emulsione, le particelle devono avere una dimensione media almeno di un ordine di grandezza inferiore rispetto al diametro delle gocce; infatti dimensioni inferiori implicano un miglior impaccamento del solido e una miglior barriera contro la coalescenza [1].

Oltre alle dimensioni, anche la forma delle particelle svolge un ruolo fondamentale nella stabilità dell'emulsione. L'impiego di forme non sferiche quali cubi, ellissoidi, aghi, se ben progettate, può portare ad una maggiore copertura dell'interfaccia olio-acqua. [9].

Anche la carica superficiale delle particelle solide solitamente influisce sulla stabilità dell'emulsione, infatti è possibile innescare la destabilizzazione andando ad aumentare la repulsione elettrostatica tra le particelle, ad esempio variando la concentrazione di elettroliti o il valore di pH, causandone così il desorbimento dall'interfaccia delle gocce [9].

Inoltre è stato dimostrato come la capacità stabilizzante tende ad aumentare proporzionalmente alla concentrazione delle particelle, che vanno a formare un ricoprimento più fitto e, in alcuni casi, un reticolo tridimensionale che impedisce la mobilità delle gocce [13].

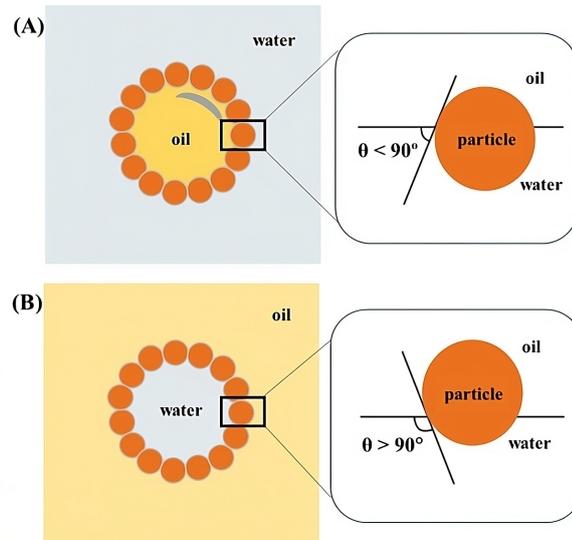


Figura 2.3: Influenza dell'angolo di contatto trifase solido-acqua-olio sul tipo di emulsione stabilizzata: olio-in-acqua (A) e acqua-in-olio (B) [2]

Infine, un parametro molto importante da valutare è la bagnabilità del solido rispetto alla fase acquosa. L'adsorbimento di particelle a interfacce olio-acqua è fortemente influenzato dal carattere idrofilo o idrofobo della superficie delle particelle solide, che è correlato all'angolo di contatto trifasico solido-acqua-olio. È importante che le particelle siano parzialmente bagnabili da entrambe le fasi, ma solitamente la fase continua è il liquido più affine al solido [13]. In condizioni di bagnabilità parziale, l'angolo di contatto θ_w , misurato all'interfaccia solido-acqua-olio e riferito alla fase acquosa, è correlato alle tensioni interfaciali tramite la legge di Young [10]:

$$\cos \theta_w = \frac{\gamma_{s-o} - \gamma_{s-w}}{\gamma_{w-o}}. \quad (2.3)$$

Come regola generale, si può dire che se tale angolo θ_w è inferiore a 90° le particelle tendono a formare emulsioni O/W, a causa del loro carattere idrofilo, mentre particelle con un angolo di contatto maggiore di 90° tendono a formare emulsioni W/O (Figura 2.3). Il massimo adsorbimento si ottiene quando θ_w è pari a 90° , a cui è associata la capacità di stabilizzare indifferentemente entrambi i tipi di emulsione [1]. In questo caso, infatti, le particelle possiedono la massima energia di desorbimento all'interfaccia olio-acqua, come si osserva in Equazione (2.2).

Inoltre, la bagnabilità delle particelle che ospitano gruppi superficiali carichi può essere modificata da variazioni del pH della soluzione che, pertanto, possono essere utilizzate per modulare l'adsorbimento delle particelle all'interfaccia e influenzare il tipo di emulsione [13].

2.2.2 Emulsioni di Pickering stabilizzate da polifenoli

Recenti studi riportano la capacità di alcuni polifenoli di origine naturale di agire come stabilizzanti di Pickering. Nel lavoro di Zembyla e al. [1], ad esempio, è stato dimostrato per la prima volta che un particolare polifenolo, la curcumina, è in grado di stabilizzare emulsioni acqua-in-olio.

La curcumina viene estratta dal rizoma della pianta *Curcuma Longa*, tipica dell'Asia sud-orientale. Si presenta come una polvere di colore giallo-arancione brillante, che vira al rosso a pH lievemente alcalino. La molecola (Figura 2.4), dal punto di vista strutturale, presenta due anelli aromatici simmetrici connessi da una catena di atomi di carbonio, contenente due gruppi carbonilici [1]. Il solido cristallino può assumere tre forme polimorfiche diverse, di cui la Forma 1 è quella stabile e più diffusa, solitamente ottenuta dalla cristallizzazione per evaporazione di solvente [14].

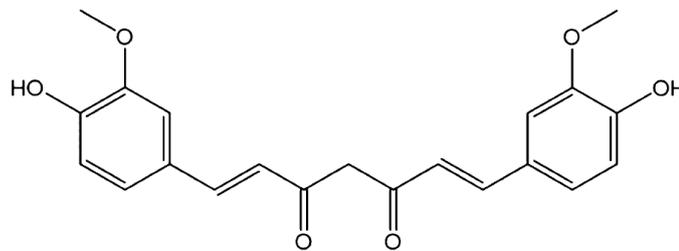


Figura 2.4: Molecola di curcumina [1]

La curcumina è poco solubile in soluzioni acquose (7.8 mg/L a 25°C) e lo è ancor meno a pH acido, mentre tende a degradarsi rapidamente in soluzioni basiche. Sebbene la curcumina venga molto studiata come fitoterapico, il suo assorbimento da parte dell'organismo è molto limitato dalla bassa solubilità, dell'instabilità a pH intestinale alcalino e dalla limitata biodisponibilità, tanto che, se assunto per via orale, viene rapidamente eliminato [14].

Nel lavoro sopra citato [1], dopo aver verificato il carattere idrofobo dei cristalli di curcumina tramite misura dell'angolo di contatto trifasico, sono state prodotte emulsioni W/O, contenenti il 5% in peso di acqua. Sono stati effettuati più tentativi a varie concentrazioni di curcumina, dimostrando che una concentrazione troppo bassa (0.06% in peso) non è in grado di coprire completamente la superficie delle gocce, mentre a concentrazioni troppo elevate (1.5 % in peso) gran parte delle particelle rimane in soluzione e non si adsorbe all'interfaccia. In questo studio è stata identificata una concentrazione ottimale di curcumina pari allo 0.14% in peso,

che ha permesso di ottenere una emulsione stabile dopo 7 giorni.

Altri articoli hanno anche dimostrato che, in certe condizioni, particelle insolubili in acqua possono mostrare la preferenza a stabilizzare emulsioni O/W, seppur questa non sia la condizione termodinamicamente favorita. È il caso, ad esempio, del lavoro di Luo e al. [15], in cui è stata indagata la capacità di alcuni flavonoidi, prodotti dalle piante come metaboliti secondari, di stabilizzare emulsioni di olio in acqua, nonostante il loro carattere idrofobo.

2.2.3 Emulsioni di Pickering nella veicolazione di farmaci

Le emulsioni sono una tipologia di formulazione molto utilizzata da anni nel campo farmaceutico grazie alla loro semplicità di produzione, specialmente per la veicolazione di farmaci poco solubili in acqua. In questo tipo di applicazione la scelta dell'emulsionante è spesso una fase critica: esso, infatti, deve essere biocompatibile, non tossico e deve poter essere escreto dal corpo [16]. Inoltre la stabilità a lungo termine della formulazione è un punto cruciale, in quanto deve essere compatibile con il tempo di stoccaggio del prodotto. Per questi motivi, ad oggi, sono oggetto di studio numerose applicazioni biomediche legate alle emulsioni di Pickering. La maggior parte dei lavori si concentra sull'incapsulamento per la somministrazione di farmaci per via topica e orale e in risposta a stimoli.

Il denso rivestimento della fase dispersa di una emulsione da parte di particelle solide può creare una barriera alla diffusione delle molecole di farmaco, per cui le emulsioni di Pickering possono comportarsi come un vero e proprio sistema di incapsulamento e rilascio controllato [10]. Inoltre, andando ad agire sulle proprietà delle particelle stabilizzanti o andando ad aumentare lo spessore dello strato di particelle che circonda le gocce è possibile sviluppare formulazioni a lento rilascio, che hanno lo scopo di mantenere la concentrazione del farmaco nel sangue o nei tessuti al valore desiderato il più a lungo possibile [3].

Ad oggi, tuttavia, l'applicazione delle emulsioni di Pickering in ambito biomedico è ancora molto limitata ed è necessario condurre ancora studi più approfonditi, sia *in vitro* che *in vivo* [2].

Somministrazione topica

La somministrazione topica prevede l'applicazione locale del farmaco direttamente nella sede da trattare, su una superficie esterna quale la pelle o la mucosa. Le formulazioni più comuni sono gel, creme, unguenti, schiume, o lozioni. Affinché tali agenti terapeutici abbiano effetto, devono penetrare nell'epidermide, che spesso può fungere da barriera alla somministrazione di sostanze idrofobe, e realizzare un rilascio prolungato del farmaco. In questo contesto, è necessario anche garantire che la formulazione non causi effetti collaterali, come irritazioni cutanee o dermatiti.

Il lavoro di Frelichowska e al. [18] è stato uno dei primi a mostrare le potenzialità delle emulsioni di Pickering per la somministrazione topica di principi attivi. In questo studio, il rilascio cutaneo di un farmaco idrofilo come la caffeina da emulsioni W/O, stabilizzate da particelle di silice, ha mostrato un tasso di permeazione transdermica tre volte superiore rispetto al rilascio da emulsioni a base di tensioattivi, a parità di dimensione delle gocce e viscosità. Ciò era probabilmente dovuto ad una migliore adesione dell'emulsione di Pickering alla superficie della pelle e ad una

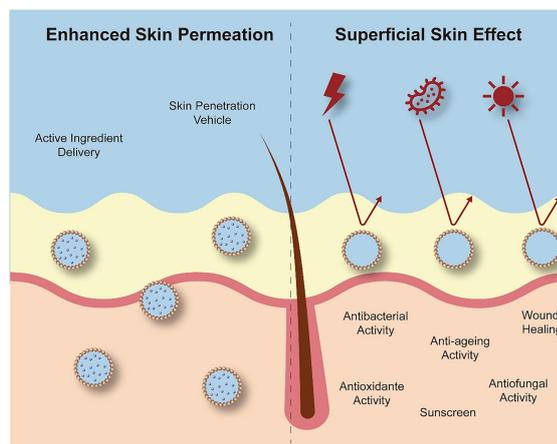


Figura 2.5: Rappresentazione schematica della somministrazione topica da emulsioni di Pickering. A sinistra è mostrata l'azione veicolante negli strati più profondi dell'epidermide, mentre a destra è mostrata l'azione superficiale di protezione, ad esempio come filtro solare [17]

maggior penetrazione cutanea delle nanoparticelle di silice stabilizzanti rispetto alle molecole di tensioattivo, portando a un maggiore rilascio del farmaco.

Gli stessi autori hanno indagato anche l'assorbimento cutaneo di un farmaco idrofobico, il retinolo, da emulsioni di Pickering O/W stabilizzate da silice, confrontandolo con il rilascio da un'emulsione classica [11]. In entrambi i casi si è osservato un accumulo del retinolo idrofobico nella componente lipidica dello strato corneo dell'epidermide. Tuttavia l'emulsione di Pickering ha mostrato una maggior tendenza a trattenere il retinolo nello strato superficiale, probabilmente a causa della maggiore rigidità conferita dallo strato di particelle, che ne rende difficoltosa la penetrazione negli strati più profondi. Questo tipo di formulazione può essere potenzialmente utilizzata per farmaci che devono espletare la loro azione terapeutica nello strato superficiale della pelle o che richiedono un lento rilascio.

Altri recenti studi hanno utilizzato emulsioni di Pickering stabilizzate da chitosano per la cura delle ferite, in cui l'effetto sinergico del principio attivo e degli altri componenti dell'emulsione ha mostrato una migliore efficacia rispetto al farmaco singolo [19].

Un altro prodotto che viene formulato per applicazione topica sono i filtri solari. Nel lavoro di Marto e al. [20] è stata progettata una nuova formulazione di protezione solare basata su emulsioni di Pickering, con elevata protezione sull'intero spettro UVA e B, adeguate proprietà reologiche e meccaniche e ad elevata tollerabilità. La formulazione ottimale è stata ottenuta usando particelle di amido, che non

possiede proprietà di fotoprotezione intrinseca, ma che ha dimostrato di essere un promotore del fattore di protezione solare (SPF), e particelle di biossido di titanio e ossido di zinco, che svolgono la duplice funzione di filtro UV fisico e stabilizzante per l'emulsione.

Somministrazione orale

La somministrazione orale prevede che il farmaco sia assunto per bocca e raggiunga i tessuti su cui esplicare l'attività farmacologica attraverso il flusso sanguigno, dopo essere stato assorbito nel tratto gastrointestinale. I farmaci ad uso orale richiedono spesso un rivestimento o una barriera strutturale che eviti la degradazione indesiderata del principio attivo da parte degli enzimi orali o dall'ambiente acido dello stomaco [16]. Lo studio dell'interazione delle particelle solide con i differenti ambienti corporei può portare alla progettazione di emulsioni di Pickering in grado di rilasciare il principio attivo nel tratto digestivo desiderato.

A riguardo, Cossu e al. [21] hanno sviluppato una emulsione di Pickering stabilizzata da amido, contenente un composto fenolico antifungino per il trattamento della *Candida albicans* del cavo orale. La digestione enzimatica dell'amido da parte delle α -amilasi, secrete dalle ghiandole salivari, ha portato alla rottura dell'emulsione e al rilascio controllato del farmaco nella zona da trattare.

Sy e al. [22], invece, hanno cercato di sfruttare l'acidità del tratto gastrico per la destabilizzazione controllata di un'emulsione di Pickering O/W, innescata dalla dissoluzione delle particelle di idrossido di magnesio in ambiente acido, come schematizzato in Figura 2.6.

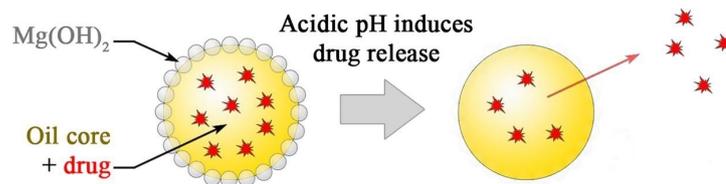


Figura 2.6: Rappresentazione schematica di emulsioni di Pickering rivestite da idrossido di magnesio, destabilizzate a pH acido [22]

Un'altra alternativa è utilizzare l'agente terapeutico stesso come particella stabilizzante [23]. È il caso, ad esempio, della silibinina, un farmaco usato per il trattamento delle patologie del fegato. I nanocristalli di silibinina hanno dimostrato la capacità di adsorbirsi all'interfaccia olio-acqua, fungendo sia da stabilizzante per l'emulsione che da agente terapeutico. L'emulsione di Pickering stabilizzata

da cristalli di silibinina ha prodotto un rilascio più rapido rispetto al principio attivo singolo, a causa della parziale dissoluzione del farmaco nella fase oleosa dell'emulsione, portando ad un pronto rilascio e ad un'elevata efficacia.

Formulazioni sensibili agli stimoli

La progettazione di emulsioni Pickering sensibili agli stimoli è oggetto di particolare attenzione, perché potrebbe portare a strategie di rilascio intelligente dei principi attivi. Stimoli esterni, come i cambiamenti di pH, temperatura, luce, stimoli elettrici o magnetici possono andare ad influenzare le proprietà chimico-fisico delle particelle, causando così la destabilizzazione dell'emulsione.

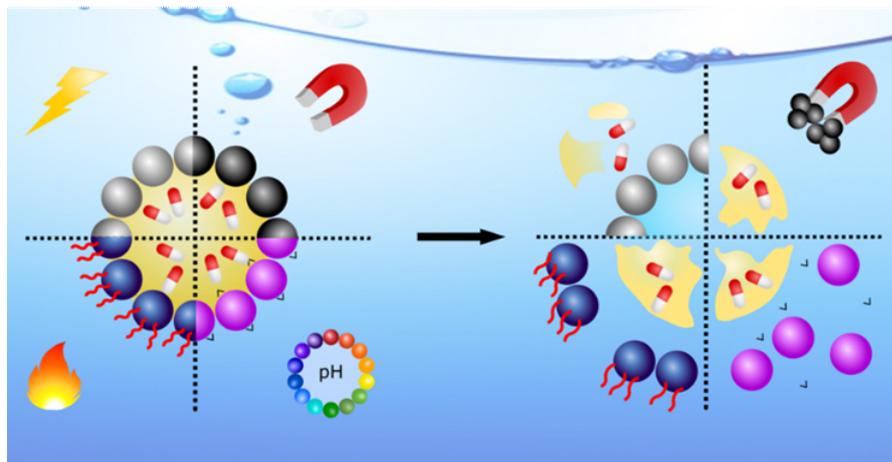


Figura 2.7: Rappresentazione schematica di emulsioni di Pickering reattive agli stimoli, come cambiamento di pH, temperatura, campo magnetico, luce [16]

La sensibilità al pH è un meccanismo già ampiamente utilizzato nei sistemi di somministrazione dei farmaci, che può sfruttare il carattere acido o basico del tessuto bersaglio (pH 2-3 nello stomaco, pH 7.5 nell'intestino, siti debolmente acidi in corrispondenza delle cellule tumorali) per innescare il rilascio di principio attivo [24]. Ad esempio, Mao e al. [19] hanno realizzato nanocompositi di chitosano e alginato idrofobico sensibili al pH, per incapsulare e rilasciare un farmaco idrofobico come l'ibuprofene in modo controllato. Al variare del pH si verifica un cambiamento delle cariche superficiali delle particelle, a causa della presenza di gruppi amminici e carbossilici, che modifica l'interazione elettrostatica tra le particelle stabilizzanti e dunque influenza la diffusione del farmaco. Si è osservato che nel fluido gastrico simulato l'emulsione è rimasta stabile per oltre 3 ore, mentre a pH più elevato

del fluido intestinale simulato ha rilasciato l'88.37% di ibuprofene contenuto nella formulazione in 24 ore. Questo tipo di formulazione potrebbe essere adatta per una somministrazione orale che deve essere rilasciata a livello dell'intestino, rimanendo stabile durante il passaggio nello stomaco.

Un altro parametro che può essere sfruttato per realizzare formulazioni a rilascio comandato è la temperatura. Per ottenere emulsioni Pickering termicamente sensibili si potrebbero usare come stabilizzanti polimeri termoreattivi, che subiscono un cambiamento conformazionale al variare della temperatura. Uno dei più utilizzati in campo biomedico è il poli(N-isopropilacrilammide) o PNIPAM, poiché presenta una temperatura di transizione conformazionale vicina alla temperatura del corpo umano (32°C). Nell'ambito della ricerca sulle emulsioni Pickering, il PNIPAM potrebbe essere utilizzato per produrre emulsioni O/W stabili durante il tempo di stoccaggio, ma in grado di rilasciare il principio attivo una volta assunte. Infatti, al di sotto della temperatura di transizione il polimero è idrofilo e rimane adsorbito all'interfaccia delle gocce, mentre al di sopra di tale temperatura cambia la propria conformazione e diventa idrofobo, andando a destabilizzare l'emulsione [16].

Come strategia alternativa, si potrebbe sfruttare la reattività magnetica delle particelle per implementare il controllo remoto del rilascio del farmaco. Nel lavoro di Low e al. [25] è stata preparata un'emulsione di Pickering stabilizzata con nanocristalli di cellulosa contenenti magnetite (Fe_3O_4). Sotto l'applicazione di un campo magnetico esterno, le particelle venivano attratte dalla sorgente magnetica e abbandonavano l'interfaccia olio-acqua. Di conseguenza, veniva aumentata l'area superficiale esposta delle gocce di olio, portando al rapido rilascio del principio attivo incapsulato.

Infine, un'ulteriore opportunità per la produzione di emulsioni a rilascio controllato è l'utilizzo di materiali sensibili alla luce, in grado di variare la loro bagnabilità in seguito all'irradiazione. Ad esempio, è stata preparata un'emulsione di Pickering W/O stabilizzata da particelle di biossido di titanio, in grado di variare reversibilmente la propria bagnabilità se esposte a cicli di luce/buio. Le nanoparticelle di TiO_2 , se irradiate con luce UV a 254 nm, adsorbono gruppi ossidrilici provenienti dalla fase acquosa sulla propria superficie e diventano idrofile, portando alla rottura e alla coalescenza delle gocce e quindi al rilascio dell'agente incapsulato [26]. L'unico ostacolo in questo caso è la scarsa penetrazione transdermica della radiazione UV, nonché il suo provato potere cancerogeno. In questo senso, è opportuno concentrare la ricerca su materiali sensibili a radiazioni appartenenti al vicino infrarosso (NIR), come la polidopamina, il fosforo e le nanoparticelle d'oro, poiché tale lunghezza d'onda (650-950 nm) risulta biologicamente compatibile e può penetrare profondamente nei tessuti [24].

2.3 Modelli matematici di rilascio

Negli ultimi decenni sono stati compiuti progressi significativi nel campo della somministrazione di farmaci e nello sviluppo di formulazioni a rilascio controllato. In questo ambito risulta essere molto utile l'uso della modellazione matematica, in quanto consente di prevedere la cinetica di rilascio dei farmaci e ha un ruolo fondamentale nel processo di ottimizzazione delle formulazioni [3]. I modelli matematici utilizzati per descrivere i profili di rilascio di un principio attivo in funzione del tempo possono essere di derivazione empirica, semi-empirica o puramente teorici. Tuttavia, solo una precisa combinazione delle osservazioni sperimentali con i modelli proposti può portare ad una piena comprensione dei meccanismi di rilascio [27].

La maggior parte dei modelli di rilascio esistenti in letteratura si basa sull'equazione di diffusione di Fick [28]. Le soluzioni matematiche sono generalmente caratterizzate da equazioni differenziali alle derivate parziali complesse, con dipendenze dal tempo e dallo spazio. Spesso, per ridurre il livello di complessità del modello, vengono introdotte approssimazioni, cercando tuttavia di limitare il più possibile l'errore numerico. Sfortunatamente, non esiste un modello che copra tutti gli scenari di rilascio possibili, ma ne esistono molteplici che dipendono dalla tipologia di formulazione e dal meccanismo di rilascio [3].

Di seguito viene riportata una panoramica dei modelli di rilascio più diffusi, in particolare i modelli di ordine zero, di primo ordine, di Higuchi, di Peppas e di Hixon Crowell, che si stima siano stati utilizzati nell'85% del totale degli studi sul rilascio di farmaci riportati in letteratura. La popolarità di questi modelli deriva dalla loro semplicità delle espressioni matematiche e di implementazione [28].

2.3.1 Modello di ordine zero

Uno dei modelli più semplici è quello di ordine zero, in cui si assume che il rilascio sia assimilabile ad una reazione chimica con una cinetica del tipo:

$$\frac{dC}{dt} = -K_0 \quad (2.4)$$

in cui C è la concentrazione del principio attivo e K_0 è la costante cinetica di ordine zero. La concentrazione al generico tempo t può dunque essere espressa come [27]:

$$C(t) = C_0 - K_0 t \quad (2.5)$$

Il rilascio nel tempo è lineare (Figura 2.8) e si applica a forme di dosaggio che presentano un rilascio molto lento, come compresse rivestite contenenti principi attivi poco solubili [3].

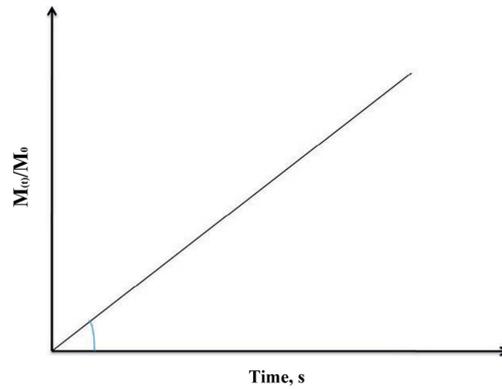


Figura 2.8: Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo per una cinetica di ordine zero [29]

2.3.2 Modello di primo ordine

Il modello di primo ordine, analogo a quello precedente, assume che la cinetica di rilascio sia descritta da un'equazione del tipo:

$$\frac{dC}{dt} = -K_1 C \quad (2.6)$$

L'andamento della concentrazione di principio attivo, in forma linearizzata, può essere espresso come [27]:

$$\ln C(t) = \ln C_0 - K_1 t \quad (2.7)$$

Questa relazione si applica ad esempio a farmaci idrosolubili contenuti in matrici porose, con una velocità del rilascio che decresce in funzione del tempo [3], come mostrato in Figura 2.9.

Entrambi questi modelli non hanno una base teorica, ma, una volta ottenuti i dati sperimentali di rilascio, si effettua un'interpolazione per ricavare il valore delle costanti cinetiche.

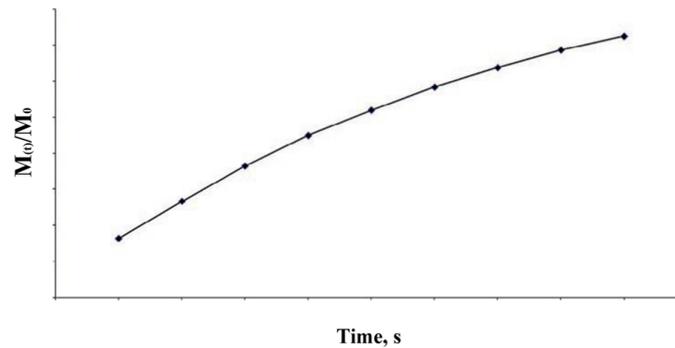


Figura 2.9: Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo per una cinetica di primo ordine [29]

2.3.3 Modello di Higuchi

Nel 1961 Takeru Higuchi, considerato un pioniere della modellazione matematica del rilascio di principi attivi, propose la propria equazione che diventò particolarmente famosa perché di derivazione teorica, facile da applicare e con un ampio campo di utilizzo [28]. Il modello di Higuchi si applica in modo specifico al rilascio da sistemi a matrice, ovvero sistemi monolitici solidi in cui il farmaco è disciolto o disperso uniformemente in una matrice polimerica [29]. Le ipotesi su cui si basa sono le seguenti [27]:

- La concentrazione iniziale di principio attivo nella matrice è maggiore della sua solubilità
- La diffusione avviene in una sola dimensione e si trascurano gli effetti di bordo
- Le particelle di farmaco hanno dimensione molto inferiore allo spessore del sistema in cui è incapsulato
- Il rigonfiamento e la dissoluzione della matrice sono trascurabili durante il tempo di rilascio
- La diffusività del principio attivo è costante
- La concentrazione nell'ambiente di rilascio può sempre essere assunta nulla

Secondo questo modello, la concentrazione di farmaco rilasciata varia con la radice quadrata del tempo, e questo risulta spesso confermato da evidenze sperimentali [3]:

$$\frac{M(t)}{M_{\infty}} = \sqrt{D(2A - C_s)C_s t} \quad (2.8)$$

dove $M(t)/M_\infty$ è la frazione di principio attivo rilasciata, D è la diffusività all'interno della matrice, A è la superficie, C_s è la solubilità.

In Figura 2.10 è mostrato l'andamento di un rilascio nel tempo che segue il modello di Higuchi, per quattro differenti valori di solubilità del principio attivo nella matrice polimerica.

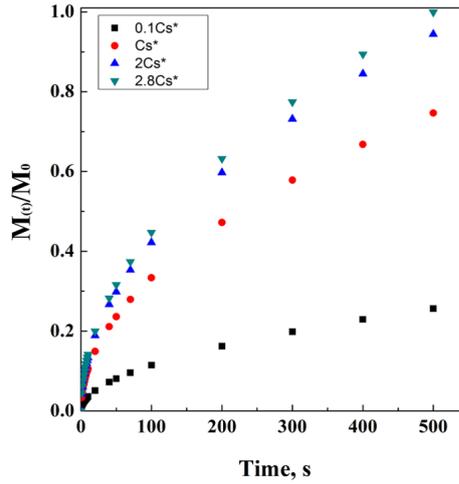


Figura 2.10: Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo secondo il modello di Higuchi, per diversi valori di solubilità [3]

L'equazione può anche essere riadattata per sistemi porosi [3]:

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = \sqrt{\frac{D\epsilon}{\tau}(2A - \epsilon C_s)C_s t} \quad (2.9)$$

in cui ϵ è la porosità della matrice e τ il fattore di tortuosità.

L'estensione del modello di Higuchi ad una geometria sferica fu proposta da Baker e Lonsdale ed è applicabile ad una grande varietà di microcapsule e microsferi polimeriche [3].

$$\left(1 - \frac{M(t)}{M_\infty}\right)^{2/3} + \frac{2}{3} \frac{M(t)}{M_\infty} = K + \frac{2}{3}t \quad (2.10)$$

2.3.4 Modello di Peppas

Il modello di Peppas, proposto nel 1983, è basato sulle leggi della diffusione ed è di derivazione semi-empirica. Esso si adatta in particolare a principi attivi incapsulati in sistemi polimerici, come gli idrogel [29]. Il rilascio è descritto da una semplice legge di potenza [3] (Figura 2.11):

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = Kt^n \quad (2.11)$$

dove l'esponente n è correlato al meccanismo di rilascio e può essere ricavato sperimentalmente. Ad esempio, per una geometria planare, se $n = 0.5$ la diffusione è di tipo Fickiano, se $0.5 < n < 1$ il trasporto è di tipo non-Fickiano, mentre per $n > 1$ si hanno dei casi estremi di super-rilascio, in cui avviene la rottura del polimero che contiene il principio attivo [29]. Questi intervalli di valori dell'esponente n variano se si considera una geometria sferica o cilindrica.

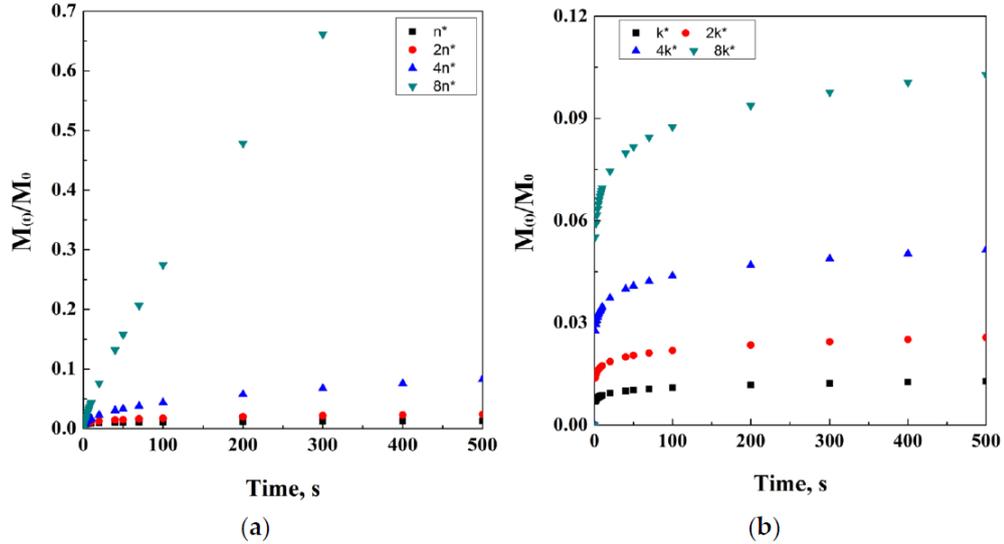


Figura 2.11: Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo secondo il modello di Peppas, per diversi valori di esponente (a) e costante K (b) [3]

È possibile modificare l'equazione introducendo un tempo di latenza se, prima del rilascio, il principio attivo deve vincere la resistenza alla diffusione del sistema che lo contiene [3] (Figura 2.12):

$$\frac{M(t)}{M_\infty} = K(t - t_l)^n \quad (2.12)$$

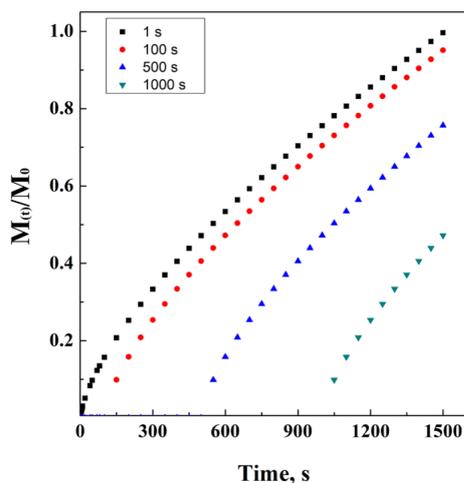


Figura 2.12: Andamento della frazione di principio attivo rilasciata in funzione del tempo secondo il modello di Peppas per diversi tempi di latenza [3]

2.3.5 Modello di Hixon Crowell

Questo ultimo modello, non popolare come quelli descritti in precedenza ma comunque molto utilizzato, descrive un rilascio controllato dalla dissoluzione, anziché dalla diffusione. L'equazione del modello è la seguente [3]:

$$\sqrt[3]{M_i(t)} = \sqrt[3]{M_0} - K_{HC}t \quad (2.13)$$

dove $M_i(t)$ è la quantità di principio attivo non ancora rilasciato, M_0 è la quantità al tempo iniziale e K_{HC} è una costante funzione della superficie e del volume della forma farmaceutica. Si applica a formulazioni, come le compresse, in cui la dissoluzione avviene su piani paralleli alla superficie, la dimensione diminuisce ma si mantiene una geometria costante nel tempo di rilascio [27].

2.4 Cristallizzazione per antisolvente

La cristallizzazione è il processo di formazione di un cristallo solido da una soluzione o da un fuso e si compone di due fasi [30]:

- *Nucleazione*: le molecole di soluto disperse in un solvente iniziano a formare degli aggregati, inizialmente instabili, che tendono nuovamente a dissolversi. Quando l'aggregato riesce a raggiungere una certa dimensione critica, che dipende dalle condizioni operative, questo diventa stabile e prende il nome di nucleo.
- *Crescita*: il cristallo si accresce perchè gli atomi si riarrangiano intorno al nucleo in maniera ordinata e periodica, formando un reticolo cristallino.

Affinché la nucleazione e la crescita abbiano luogo, la concentrazione del soluto all'interno del solvente deve essere maggiore del valore di equilibrio alla data temperatura operativa, ovvero la solubilità. La differenza tra la concentrazione effettiva e la concentrazione di equilibrio è detta sovrasaturazione e rappresenta la forza spingente del processo di cristallizzazione. In condizione di sovrasaturazione, infatti, il soluto tende a separarsi dalla fase liquida formando i cristalli, al fine di riportare il sistema alla condizione di equilibrio [31]. A seconda del grado di sovrasaturazione predominano la nucleazione oppure la crescita, andando ad influenzare le dimensioni e la morfologia dei cristalli ottenuti.

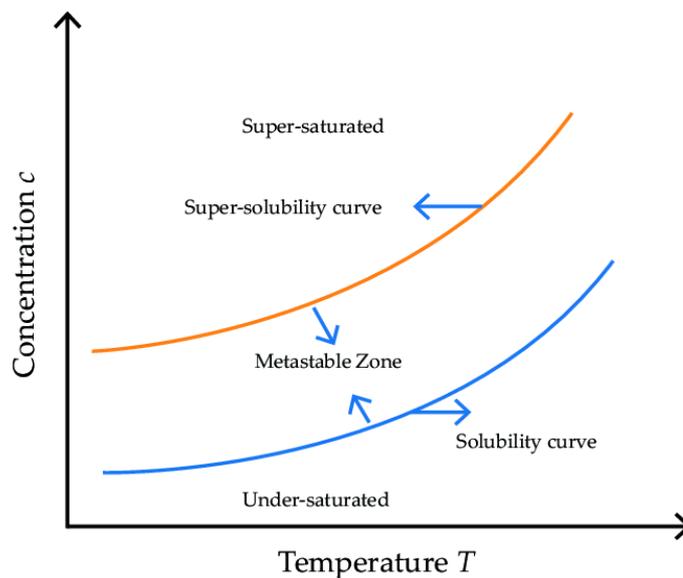


Figura 2.13: Curva di solubilità [32]

La sovrasaturazione può essere raggiunta con vari metodi, come il raffreddamento, l'evaporazione o l'aggiunta di anti-solvente ad una soluzione sottosatura.

In particolare, quest'ultima tecnica consiste nell'aggiunta di un liquido miscibile al solvente originario, ma in cui il soluto ha bassa solubilità, riducendo dunque la solubilità del soluto nella nuova miscela di due solventi. La cinetica di cristallizzazione è fortemente influenzata dalla velocità con cui viene addizionato l'antisolvente. I principali vantaggi di questa tecnica sono il fatto che può essere condotta a temperatura ambiente, richiede meno energia ed è applicabile anche a sostanze termolabili [33].

2.5 Analisi di particelle solide

2.5.1 Misura dell'angolo di contatto

L'angolo di contatto è una grandezza termodinamica che dà informazioni sulla bagnabilità di una superficie, ovvero sull'affinità tra il liquido e il solido. Nel caso dell'acqua, un angolo di contatto $\theta < 90^\circ$ è caratteristico di una superficie idrofila, mentre $\theta > 90^\circ$ indica una superficie idrofoba.

La misura viene tipicamente effettuata tramite il metodo della goccia sessile. Una goccia di liquido viene dosata sul campione solido e una fotocamera ne registra l'immagine in scala di grigi, trasferendola poi al software di analisi. Viene effettuato un riconoscimento dei contorni e viene adattato un modello geometrico in grado di descrivere la forma della goccia. La misura restituita è l'angolo formato tra la tangente alla funzione della forma della goccia calcolata e la superficie del campione.

2.5.2 *Static Light Scattering (SLS)*

La tecnica dallo *Static Light Scattering* permette di determinare la distribuzione dimensionale di particelle solide in un range molto ampio, solitamente tra i 0.5 e 1000 μm , analizzando la diffusione della luce da parte delle particelle colpite da un fascio laser. Per *scattering* o diffusione si intende un fenomeno di interazione tra radiazione luminosa e materia, in cui la luce cambia traiettoria a causa della collisione con il solido. L'angolo di diffusione della luce è inversamente proporzionale alla dimensione delle particelle, ovvero quanto più piccola è la dimensione, tanto maggiore è l'angolo di diffusione della luce.

Lo strumento è composto da una sorgente luminosa, che produce una radiazione

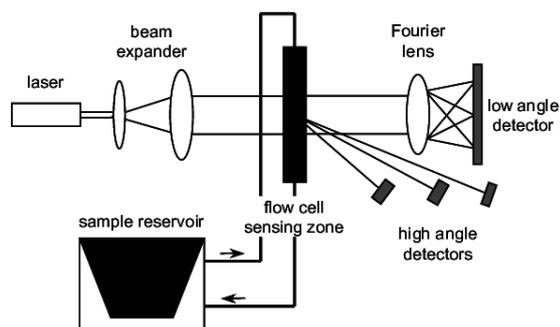


Figura 2.14: Rappresentazione del sistema ottico all'interno di un *Particle Size Analyzer* [34]

laser diretta verso una camera che contiene il campione da analizzare. Il raggio passa attraverso le particelle disperse nel liquido e la luce diffratta viene poi raccolta da una lente di Fourier, che la indirizza verso tre rilevatori. Infine il software correla l'intensità della luce misurata alla distribuzione dimensionale, applicando le teorie della diffusione di Mie e Fraunhofer. La misura è riportata come diametro della sfera equivalente di pari volume e questo potrebbe rappresentare una importante fonte di errore quando si esegue la misura su particelle di forma non sferica.

La completa dispersione del solido è fondamentale per ottenere una misura affidabile, infatti lo strumento non è in grado di distinguere più particelle aggregate, ma le rileva come una sola particella di grandi dimensioni. Per prima cosa è necessario rompere gli aggregati mediante agitazione. Possono essere utilizzati sia metodi a bassa energia, come la miscelazione manuale, sia metodi ad alta energia, ad esempio bagni e sonde a ultrasuoni [35].

Nel caso in cui il solido sia parzialmente bagnabile da parte del liquido in cui è disperso è opportuno aggiungere un tensioattivo per evitare la formazione di agglomerati [36]. I tensioattivi sono molecole anfifiliche che si dispongono all'interfaccia solido-liquido, riducono la tensione interfacciale e migliorano la bagnatura del materiale. In questi casi è importante che la concentrazione di tensioattivo sia inferiore alla concentrazione micellare critica (CMC), condizione alla quale si formano degli aggregati di molecole di tensioattivo chiamate micelle, che possono essere rilevate dallo strumento di misura e produrre risultati distorti. Tipicamente vengono impiegate concentrazioni di tensioattivo tra lo 0.01 e 1% in peso [35].

2.5.3 Microscopio elettronico a scansione (SEM)

Un'altra tecnica che può essere utilizzata per ricavare la distribuzione dimensionale dei cristalli è l'analisi di immagini, in questo caso ottenute tramite microscopio elettronico a scansione (SEM). La microscopia elettronica a scansione è utile per studiare la morfologia di un campione con un ingrandimento estremamente elevato, anche fino a 500000x. Per poter essere osservato, il campione deve essere conduttivo per evitare accumulo di carica e, nel caso in cui non lo sia, va preliminarmente rivestito con uno strato metallico. All'interno dello strumento, il materiale da analizzare viene bombardato da un fascio di elettroni, emessi da un filamento di tungsteno per effetto termoionico. Una serie di lenti elettromagnetiche, ossia bobine avvolte su un cilindro metallico, interagiscono con il fascio di elettroni e permettono di focalizzarlo e defletterlo, per realizzare la scansione dell'intero campione. Questi elettroni interagiscono con gli atomi del campione, producendo un segnale, rilevato da un detector, la cui intensità determina la luminosità di ogni singolo pixel. Questa interazione porta all'emissione di elettroni con origine

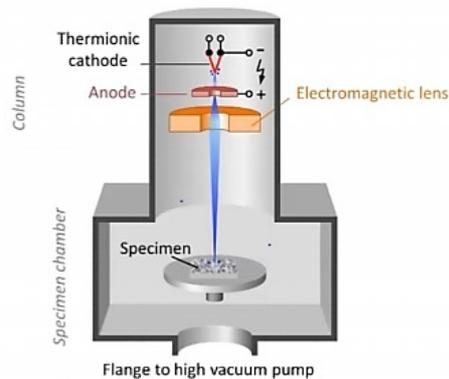


Figura 2.15: Rappresentazione del principio di funzionamento del SEM

differenti: gli elettroni retrodiffusi, che nascono dall'urto elastico tra gli elettroni del fascio e i nuclei degli atomi del campione, e gli elettroni secondari, emessi dal materiale a seguito dell'impatto con gli elettroni del fascio.

All'interno del SEM è necessario mantenere un grado di vuoto molto spinto, fino a $10^{-4} - 10^{-6}$ Torr, per limitare l'interazione degli elettroni con le molecole di gas dell'aria [37].

2.5.4 Microscopio ottico

Il microscopio ottico è uno strumento di ingrandimento che sfrutta le frequenze dello spettro elettromagnetico della luce visibile. L'oggetto da osservare, posizionato su un vetrino, viene attraversato dalla luce dal basso verso l'alto e l'immagine viene poi ingrandita dal sistema ottico. Ciò è possibile solo se l'oggetto è trasparente o se ne viene osservato uno strato molto sottile.

La struttura di un microscopio ottico si compone di tre sezioni principali. Il sistema ottico è costituito dal tubo portalenti, in cui all'estremità superiore è posizionata la lente oculare, su cui si poggia l'occhio, mentre all'altra estremità del tubo, vicino all'oggetto da osservare, vi sono gli obiettivi. In genere i microscopi hanno almeno tre obiettivi con diverso potere di ingrandimento, tipicamente da 4x a 100x, sistemati su una torretta girevole. Il sistema di illuminazione comprende una sorgente luminosa ed eventualmente degli specchi, che concentrano la luce sul campione. Infine vi è un sistema di sostegno o stativo, che comprende la base di appoggio, il tavolino portaoggetti e un supporto a cui è collegato il tubo portalenti. Al supporto è collegata anche la vite macrometrica, che permette la messa a fuoco [38].

Capitolo 3

Metodi numerici

In questo capitolo vengono illustrate le fasi che hanno portato alla realizzazione di un modello matematico in grado di descrivere il rilascio nel tempo di un principio attivo da un'emulsione di Pickering. Le equazioni ottenute sono state poi implementate all'interno di un algoritmo e risolte per via numerica in MATLAB R2020b. Gli script completi sono riportati in Appendice A.

3.1 Ipotesi del modello

Viene presa in esame una singola goccia di olio, in cui è disciolto un principio attivo con concentrazione iniziale uniforme e nota. La goccia è immersa all'interno di una fase acquosa stagnante. Si vuole ricavare come variano il profilo di concentrazione e la quantità di principio attivo rilasciato in funzione del tempo.

Il modello è valido sotto le seguenti ipotesi:

- La goccia è perfettamente sferica;
- Il sistema ha simmetria radiale;
- Il meccanismo di trasporto predominante è la diffusione;
- Il trasporto netto avviene solo in direzione radiale;
- Non vi è moto relativo tra la goccia e il fluido circostante;
- I coefficienti di diffusione nella fase oleosa e acquosa sono costanti nello spazio e nel tempo.

3.2 Equazioni del trasporto diffusivo

I meccanismi che controllano il rilascio di un principio attivo da una formulazione farmaceutica sono molteplici, nel caso di un'emulsione quello dominante di solito è la diffusione.

La diffusione è un processo di trasferimento di massa associato al moto Browniano delle singole molecole, in cui la forza spingente è un gradiente di concentrazione. In presenza di una differenza di concentrazione tra due ambienti, questa tende ad annullarsi a causa di uno spontaneo flusso di materia [39].

3.2.1 Prima legge di Fick

La legge che correla il flusso di materia al gradiente di concentrazione è la prima legge di Fick:

$$\mathbf{J} = -D\nabla C \quad (3.1)$$

dove

- \mathbf{J} è il vettore flusso diffusivo, è la quantità di materia che fluisce attraverso una superficie unitaria nell'unità di tempo;
- D è il coefficiente di diffusione, dimensionalmente è un'area per unità di tempo;
- ∇ è l'operatore gradiente, la generalizzazione della derivata prima in due o più dimensioni;
- C è la concentrazione, è la quantità di materia per unità di volume.

Il coefficiente di diffusione D è una misura della mobilità delle molecole e dipende da temperatura, pressione, proprietà del solvente e del soluto. In generale non è costante, ma può essere assunto tale in soluzioni diluite [39].

3.2.2 Seconda legge di Fick

La seconda legge di Fick è alla base della maggior parte dei modelli matematici che descrivono fenomeni diffusivi e descrive la variazione di concentrazione nel tempo. Essa deriva direttamente dall'equazione di bilancio di materia [40], che per un generico componente può essere scritta come:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -(\nabla \cdot C\mathbf{v}) - (\nabla \cdot \mathbf{J}) + R. \quad (3.2)$$

L'equazione si semplifica eliminando il termine di trasporto convettivo, essendo la diffusione il meccanismo predominante, e il termine di generazione, in quanto

non avviene una reazione chimica in questo caso. Il termine di trasporto diffusivo può essere espresso tramite la prima legge di Fick (Equazione 3.1). In questo modo dall'Equazione 3.2 si ottiene la cosiddetta seconda legge di Fick:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C. \quad (3.3)$$

L'equazione è adattabile a varie geometrie, ma nel caso in esame è opportuno adottare coordinate sferiche, per cui l'equazione su cui si basa il modello, in forma estesa, è:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left(Dr^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{1}{\sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(D \sin \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{D}{\sin^2 \theta} \frac{\partial^2 C}{\partial \phi^2} \right\}. \quad (3.4)$$

3.2.3 Coefficiente di ripartizione

Nel caso di un'emulsione la diffusione del principio attivo avviene all'interfaccia tra una fase acquosa e una fase oleosa immiscibili, per cui è importante tener conto del coefficiente di ripartizione P . Esso è definito come il rapporto tra la concentrazione di soluto nella fase idrofobica e nella fase idrofilica, ovvero è una misura dell'affinità del soluto alle due fasi. Dal punto di vista molecolare, il coefficiente di ripartizione rappresenta la frequenza relativa con cui le molecole si muovono da una fase all'altra in corrispondenza dell'interfaccia [39].

$$P = \frac{C_o}{C_w}. \quad (3.5)$$

In tabella sono riportati esempi di valori di coefficiente di ripartizione per alcune sostanze in un sistema acqua-ottanolo a 25°C [41], il sistema modello su cui solitamente è condotta questa misura. In generale il valore $\log P_{oct/wat}$ oscilla tra -3 per sostanze molto idrofiliche e 10 per sostanze altamente idrofobiche.

Componente	$\log P_{oct/wat}$
Acetammide	-1.16
Acido formico	-0.41
Diclorobenzene	3.37
Esametilbenzene	4.61

Tabella 3.1: Esempi di valori del coefficiente di ripartizione in sistemi acqua-etanolo [41]

3.3 Metodo delle linee

Il modello che si intende sviluppare richiede la risoluzione di una equazione differenziale alle derivate parziali per via numerica. Si è deciso di utilizzare un metodo piuttosto semplice, ma comunemente usato in ambito ingegneristico, ovvero il metodo delle linee. Esso consiste nel trasformare una equazione differenziale alle derivate parziali (PDE) in un sistema di equazioni differenziali ordinarie (ODE), discretizzando la derivata solamente in una dimensione.

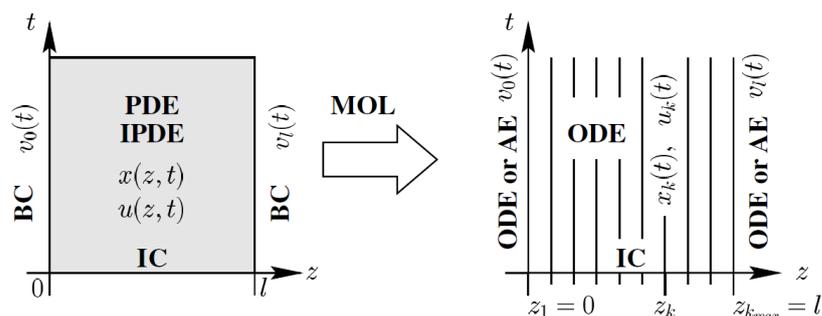


Figura 3.1: Rappresentazione schematica del metodo delle linee, in cui una equazione differenziale alle derivate parziali (PDE) con relative condizioni al contorno (BC) e condizione iniziale (IC) viene trasformata in un sistema di equazioni differenziali ordinarie (ODE) [42]

3.3.1 Condizioni iniziali e al contorno

Per completare la formulazione di un problema differenziale è necessario introdurre delle condizioni ausiliarie. Il numero di condizioni da imporre per ogni variabile è pari all'ordine di derivazione rispetto a tale variabile.

Se definite rispetto alla coordinata temporale, queste prendono il nome di condizioni iniziali. Le condizioni imposte rispetto alla variabile spaziale prendono invece il nome di condizioni al contorno, delle quali le più comuni sono le seguenti:

- *Condizioni di Dirichlet:* prescrivono il valore della soluzione agli estremi del dominio
- *Condizioni di Neumann:* prescrivono il valore della derivata prima della soluzione agli estremi del dominio

È anche possibile adottare condizioni al contorno miste, ovvero imporre condizioni di tipologia differente per i vari punti di frontiera.

3.3.2 Applicazione del metodo

Per illustrare il metodo delle linee si consideri di applicarlo ad una generica equazione differenziale di tipo parabolico:

$$\frac{du}{dt} = \mu^2 \frac{d^2u}{dx^2}, \quad 0 < x < L, \quad t \geq 0 \quad (3.6)$$

in cui x e t sono le variabili indipendenti, μ è una costante, L è l'estensione del dominio spaziale e u è la funzione incognita.

Il problema ha condizione iniziale:

$$u(x,0) = u_0(x), \quad 0 < x < L \quad (3.7)$$

e due condizioni al contorno di tipo Dirichlet:

$$u(0, t) = \alpha(t), \quad t \geq 0 \quad (3.8)$$

$$u(L, t) = \beta(t), \quad t \geq 0. \quad (3.9)$$

Il metodo prevede di discretizzare il solo dominio spaziale in una griglia equispaziata di N intervalli, con passo $h = L/N$ e punti $x_i, i = 1, \dots, N + 1$.

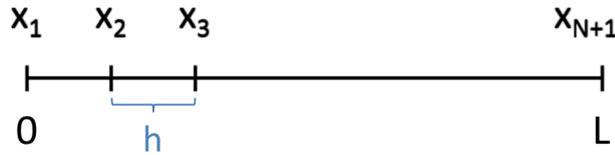


Figura 3.2: Discretizzazione del dominio spaziale in intervalli equispaziati

A questo punto si colloca l'Equazione (3.6) su un generico punto interno della partizione x_i , escludendo i punti di frontiera per cui è imposta una condizione di Dirichlet:

$$\frac{du}{dt}(x_i, t) = \mu^2 \frac{d^2u}{dx^2}(x_i, t), \quad i = 2, \dots, N \quad (3.10)$$

e si collocano poi le condizioni al contorno riportate nelle Equazioni (3.8) e (3.9):

$$u_1(t) = \alpha(t) \quad (3.11)$$

$$u_{N+1}(t) = \beta(t). \quad (3.12)$$

Ora si sostituisce la derivata parziale rispetto alla variabile spaziale x con la sua approssimazione algebrica, usando una differenza finita. In questo caso specifico

conviene utilizzare una approssimazione del secondo ordine per la derivata seconda [43]:

$$\frac{d^2u}{dx^2}(x_i, t) = \frac{u(x_{i+1}, t) - 2u(x_i, t) + u(x_{i-1}, t))}{h^2} + O(h^2). \quad (3.13)$$

Trascurando l'errore di approssimazione $O(h^2)$ e denotando con $u_i(t)$ l'approssimazione di $u(x_i, t)$ si ottiene:

$$\frac{d^2u_i(t)}{dx^2} = \frac{u_{i+1}(t) - 2u_i(t) + u_{i-1}(t)}{h^2}. \quad (3.14)$$

Ciò a cui si perviene inserendo l'equazione 3.14 in 3.10 è un sistema di $N - 1$ equazioni differenziali ordinarie del primo ordine in t .

$$\frac{du_i(t)}{dt} = \mu^2 \frac{u_{i+1}(t) - 2u_i(t) + u_{i-1}(t)}{h^2}, \quad i = 2, \dots, N \quad (3.15)$$

In forma estesa:

$$\begin{cases} \frac{d^2u_2(t)}{dx^2} = \mu^2 \frac{u_3(t) - 2u_2(t) + u_1(t)}{h^2} \\ \frac{d^2u_3(t)}{dx^2} = \mu^2 \frac{u_4(t) - 2u_3(t) + u_2(t)}{h^2} \\ \dots \\ \frac{d^2u_N(t)}{dx^2} = \mu^2 \frac{u_{N+1}(t) - 2u_N(t) + u_{N-1}(t)}{h^2}. \end{cases} \quad (3.16)$$

Il nome del metodo deriva dal fatto che la soluzione $u(x, t)$ viene approssimata lungo delle linee verticali di coordinate (x_i, t) , $t \geq 0$, $i = 2, \dots, N$. Il sistema ottenuto può essere risolto mediante un metodo analitico o numerico.

In presenza di una condizione al contorno di Neumann, del tipo:

$$\frac{du}{dx}(0, t) = \gamma(t), \quad t \geq 0 \quad (3.17)$$

l'Equazione (3.6) va collocata anche su tale nodo di frontiera e la derivata va sostituita con una differenza finita.

Per la derivata prima esistono varie formule di derivazione numerica, valide in un intorno di un punto fissato x_i [43]:

- Differenza finita in avanti

$$\frac{du}{dx}(x_i) = \frac{u(x_i + h) - u(x_i)}{h} + O(h) \quad (3.18)$$

- Differenza finita all'indietro

$$\frac{du}{dx}(x_i) = \frac{u(x_i) - u(x_i - h)}{h} + O(h) \quad (3.19)$$

- Differenza finita centrata

$$\frac{du}{dt}(x_i) = \frac{u(x_i + h) - u(x_i - h)}{2h} + O(h^2) \quad (3.20)$$

in cui le prime due sono approssimazioni del primo ordine, ovvero per un passo di discretizzazione h tendente a zero, l'errore introdotto è proporzionale a h . La terza invece è un'approssimazione del secondo ordine, dunque più precisa poiché l'errore decade con h^2 , ma la risoluzione può diventare instabile.

A seconda dei casi, potrebbe essere necessario introdurre dei nodi fittizi esterni al dominio spaziale. I valori della funzione nei nodi fittizi sono definiti dalle condizioni al contorno e non entrano in gioco nella risoluzione del sistema. Il sistema finale a cui si perviene sarà costituito da N equazioni, se il problema presenta una condizione al contorno di Neumann e una di Dirichlet, oppure da $N + 1$ equazioni se presenta due equazioni di Neumann.

3.4 Sviluppo del modello

Per modellare la diffusione di un principio attivo da una emulsione di Pickering è stato utilizzato un approccio molto comune nell'ambito dello studio della veicolazione di farmaci, il cosiddetto modello "core-shell" o dei gusci concentrici [44]. Quando si studia il rilascio da una formulazione farmaceutica di forma sferica, come una microsfera incapsulata o un liposoma, solitamente questa viene modellata come una sfera multistrato (Figura 3.3) immersa in un bulk semi-infinito, in cui la concentrazione può essere assunta nulla ad una distanza sufficientemente grande rispetto alle dimensioni della sfera. Tra uno strato e l'altro si impone la continuità del flusso di materia.

Si riportano di seguito tutti i passaggi seguiti per arrivare al modello finale, partendo inizialmente da casi più semplici.

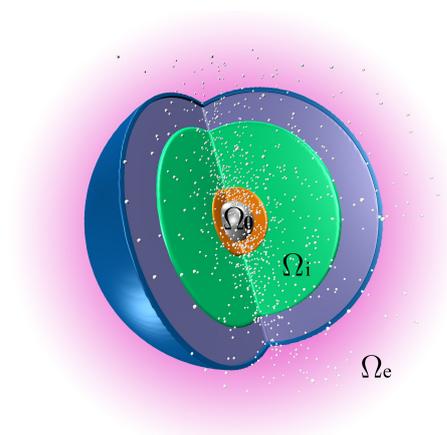


Figura 3.3: Rappresentazione schematica di una sfera multistrato [44]

3.4.1 Diffusione all'interno di una goccia

Equazioni costitutive del modello

Il caso più semplice che può essere studiato è la diffusione di un principio attivo all'interno di una goccia, senza considerare la presenza del bulk, con concentrazione nulla in corrispondenza della superficie. Il problema è governato dalla seconda legge di Fick in coordinate sferiche (Equazione (3.4)) che, in accordo con le ipotesi del modello, può essere semplificata come segue:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right). \quad (3.21)$$

La concentrazione C , che compare nell'equazione (3.21), è normalizzata rispetto alla concentrazione al tempo iniziale al centro della sfera e dunque adimensionata:

$$C(r, t) = \frac{c(r, t)}{c(0, 0)}. \quad (3.22)$$

Come condizione iniziale si impone una concentrazione uniforme all'interno della sfera:

$$C = 1, \quad 0 \leq r < R, \quad t = 0. \quad (3.23)$$

Assumendo simmetria radiale e concentrazione nulla sulla superficie, le condizioni al contorno da imporre sono:

$$\frac{\partial C}{\partial r} = 0, \quad r = 0, \quad t \geq 0 \quad (3.24)$$

$$C = 0, \quad r = R, \quad t \geq 0. \quad (3.25)$$

Applicazione del metodo numerico

L'equazione differenziale alle derivate parziali 3.21 viene risolta usando il metodo delle linee. Il dominio spaziale ha dimensione pari al raggio della goccia R e viene discretizzato in N intervalli equidistanti.

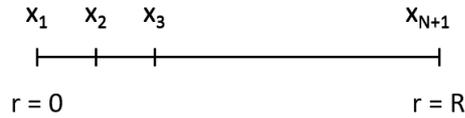


Figura 3.4: Discretizzazione del dominio spaziale nel caso di diffusione all'interno della goccia

Per prima cosa si sviluppa la derivata del prodotto all'interno della parentesi di Equazione (3.21):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \left[2r \frac{\partial C}{\partial r} + r^2 \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} \right] \quad (3.26)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{2D}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2}. \quad (3.27)$$

L'Equazione (3.27) va collocata su un generico nodo i -esimo interno alla partizione del dominio spaziale e le derivate vengono approssimate con delle differenze finite. La derivata prima nel generico punto di coordinata r_i viene sostituita con una differenza in avanti, una approssimazione del primo ordine, mentre per la derivata seconda si usa una approssimazione del secondo ordine [43]:

$$\frac{\partial C}{\partial r}(r_i, t) = \frac{C(r_{i+1}, t) - C(r_i, t)}{h} + O(h) \quad (3.28)$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial r^2}(r_i, t) = \frac{C(r_{i+1}, t) - 2C(r_i, t) + C(r_{i-1}, t))}{h^2} + O(h^2). \quad (3.29)$$

Inserendo le Equazioni (3.28) e (3.29) all'interno di (3.27) e trascurando l'errore di approssimazione si ottiene la seguente formula ricorsiva:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{2D}{r_i h} (C_{i+1} - C_i) + \frac{D}{h^2} (C_{i+1} - 2C_i + C_{i-1}), \quad i = 2, \dots, N. \quad (3.30)$$

Questa può essere applicata soltanto ai nodi interni, mentre agli estremi del dominio deve essere riarrangiata inserendo le condizioni al contorno.

Applicando l'Equazione (3.30) al nodo $i = 1$ si ottiene:

$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = \frac{2D}{r_1 h} (C_2 - C_1) + \frac{D}{h^2} (C_2 - 2C_1 + C_0) \quad (3.31)$$

in cui compare un'ulteriore incognita, il nodo fittizio C_0 . Questo viene calcolato sfruttando la condizione al contorno di Neumann riportata in Equazione (3.24) a $r = 0$, opportunamente sostituita con una differenza finita all'indietro, ovvero una approssimazione del primo ordine:

$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = \frac{C_1 - C_0}{h} = 0 \quad (3.32)$$

$$C_0 = C_1. \quad (3.33)$$

Inserendo l'Equazione (3.33) in (3.31) e sostituendo $r_1 h = h^2$ si ottiene:

$$\frac{\partial C_1}{\partial t} = \frac{3D}{h^2} (C_2 - C_1). \quad (3.34)$$

Al nodo $i = N$ invece l'Equazione 3.30 risulta:

$$\frac{\partial C_N}{\partial t} = \frac{2D}{r_N h} (C_{N+1} - C_N) + \frac{D}{h^2} (C_{N+1} - 2C_N + C_{N-1}) \quad (3.35)$$

in cui va sostituita la condizione al contorno di Dirichlet riportata in Equazione (3.25):

$$\frac{\partial C_N}{\partial t} = -\frac{2D}{r_N h} C_N + \frac{D}{h^2} (-2C_N + C_{N-1}). \quad (3.36)$$

Il corrispondente algoritmo implementato in MATLAB è il seguente:

```

1 ydot = zeros(N,1);
2 ydot(1) = 3*D/(h^2)*(y(2)-y(1));
3 for i = 2:N-1
4     ydot(i) = 2*D/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + D/h^2*(y(i+1)
5         -2*y(i)+y(i-1));
6 ydot(N) = -2*D/(r(N)*h)*y(i) + D/h^2*(-2*y(i)+y(i-1));

```

Ciò che si ottiene alla fine è un sistema di N equazioni differenziali ordinarie, una per ogni nodo della partizione spaziale, eccetto per $i = N + 1$, corrispondente a $r = R$, in cui la concentrazione è nota.

A questo punto si è deciso di risolvere il sistema risultante con un metodo numerico. Le equazioni differenziali ordinarie sono state risolte tramite la funzione `ode45`, un risolutore presente in MATLAB, in cui è implementato il metodo numerico adattivo del quarto ordine di Runge-Kutta [45].

Soluzione semi-analitica

Il profilo di concentrazione del problema appena presentato, risolto per via numerica, può essere confrontato con una soluzione semi-analitica, ricavata tramite espansioni di Fourier e proposta da Crank nel 1975 [46]:

$$\begin{cases} C(0, t) = -2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp(-n^2 \pi^2 \frac{D}{R^2} t), & r = 0 \\ C(r, t) = \frac{-2}{\pi r} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} \exp(-n^2 \pi^2 \frac{D}{R^2} t) \sin(n\pi r), & 0 < r < 1. \end{cases} \quad (3.37)$$

in cui la posizione spaziale r è normalizzata rispetto al raggio della sfera. In questo modo è possibile testare la bontà dell'algoritmo, determinare l'ordine di convergenza del metodo e scegliere un opportuno passo di discretizzazione spaziale per le simulazioni successive.

In particolare, un metodo numerico si dice convergente se l'errore tra la soluzione numerica u_i e la soluzione esatta $u(x_i)$ tende a zero, quando il passo di discretizzazione h tende a zero [43]:

$$\lim_{h \rightarrow 0} |u_i - u(x_i)| = 0. \quad (3.38)$$

Si dice che l'ordine di convergenza del metodo è p se risulta che [43]:

$$|u_i - u(x_i)| = O(h^p), \quad h \rightarrow 0. \quad (3.39)$$

L'errore tra la soluzione numerica e semi-analitica in ogni nodo della partizione, trattandosi di due vettori, è stato espresso in norma 2 pesata rispetto al passo di discretizzazione [43]:

$$\|e\|_2 = \sqrt{\frac{1}{NT} \sum_{i=1}^{N+1} \sum_{j=1}^{T+1} (C_{ex}(r_i, t_j) - C_{i,j})^2}. \quad (3.40)$$

3.4.2 Diffusione all'interfaccia olio-acqua

Si introduce ora la presenza di un'interfaccia tra la fase oleosa e la fase acquosa. Questo modello è utile per predire il rilascio da un'emulsione classica, stabilizzata da un tensioattivo, il cui strato attorno alla goccia è di dimensione trascurabile rispetto alla dimensione della goccia stessa.

Quando la diffusione del principio attivo avviene all'interfaccia tra due fasi immiscibili, il profilo di concentrazione presenta una discontinuità e il rapporto tra le concentrazioni ai due lati dell'interfaccia è imposto dal coefficiente di ripartizione.

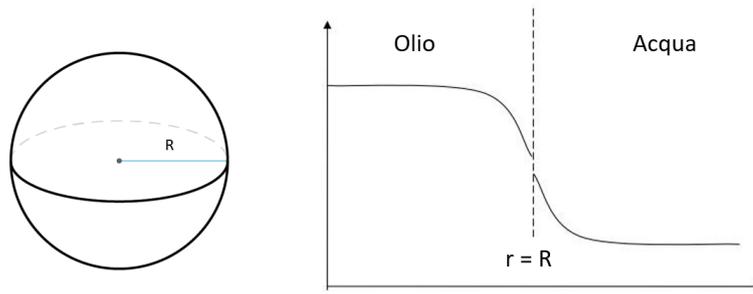


Figura 3.5: Discontinuità del profilo di concentrazione all'interfaccia tra una fase idrofobica e una fase idrofilica

Equazioni costitutive del modello

In entrambe le fasi la diffusione del principio attivo è regolata dalla seconda legge di Fick (Equazione (3.21)), in cui con il pedice o si fa riferimento alla fase oleosa e con il pedice w alla fase acquosa:

$$\frac{\partial C_o}{\partial t} = \frac{D_o}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_o}{\partial r} \right), \quad 0 < r < R \quad (3.41)$$

$$\frac{\partial C_w}{\partial t} = \frac{D_w}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_w}{\partial r} \right), \quad r > R. \quad (3.42)$$

Come condizione iniziale si impone che la concentrazione di principio attivo, normalizzata rispetto al valore massimo, sia unitaria e uniforme all'interno della goccia e nulla all'esterno:

$$C_o = 1, \quad 0 \leq r < R, \quad t = 0 \quad (3.43)$$

$$C_w = 0, \quad r \geq R, \quad t = 0. \quad (3.44)$$

La prima condizione al contorno è analoga al caso precedente, ovvero la derivata del profilo è nulla al centro della sfera. La seconda condizione è che la concentrazione tenda a zero a distanza infinita dall'interfaccia.

$$\frac{\partial C_o}{\partial r} = 0, \quad r = 0, \quad t \geq 0 \quad (3.45)$$

$$C_w = 0, \quad r \rightarrow \infty, \quad t \geq 0. \quad (3.46)$$

Per completare la formulazione del problema è necessario aggiungere due ulteriori equazioni, per poter determinare le concentrazioni all'interfaccia lato olio e lato acqua. La prima è la continuità del flusso di materia:

$$-D_o A \frac{\partial C_o}{\partial r} = -D_w A \frac{\partial C_w}{\partial r}, \quad r = R \quad (3.47)$$

in cui la superficie di contatto, essendo identica da entrambi i lati, può essere semplificata:

$$D_o \frac{\partial C_o}{\partial r} = D_w \frac{\partial C_w}{\partial r}, \quad r = R. \quad (3.48)$$

La seconda equazione impone che il rapporto tra le concentrazioni all'interfaccia sia pari al coefficiente di ripartizione:

$$\frac{C_o}{C_w} = P, \quad r = R. \quad (3.49)$$

Applicazione del metodo numerico

Il dominio spaziale è stato discretizzato in intervalli equispaziati secondo il seguente schema, riportato in Figura 3.6:

- N intervalli all'interno della goccia
- M intervalli totali nella goccia e nel bulk
- Il nodo $N + 1$ corrisponde all'interfaccia lato olio
- Il nodo $N + 2$ corrisponde all'interfaccia lato acqua

Dato che una lunghezza infinita non è implementabile in una soluzione numerica, è necessario imporre la condizione riportata in Equazione (3.46) ad una distanza finita. Questa distanza deve essere sufficientemente grande affinché la concentrazione tenda verosimilmente a zero, nel caso in esame è stata posta arbitrariamente pari a cinque volte il raggio della goccia.

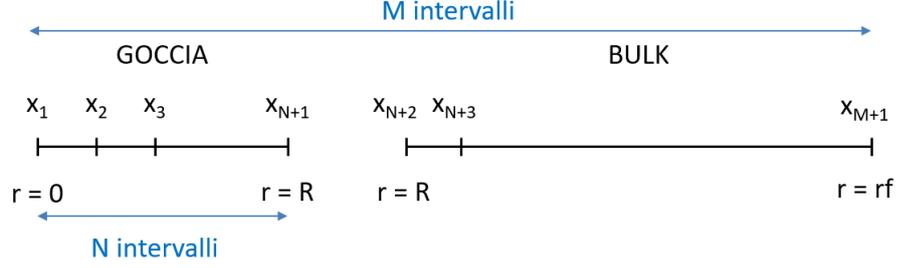


Figura 3.6: Discretizzazione del dominio spaziale nel caso di diffusione all'interfaccia olio-acqua

Collocando le Equazioni (3.41) e (3.42) sui nodi interni alla partizione e sostituendo le derivate con differenze finite, con lo stesso procedimento illustrato in precedenza, si perviene ad una formula ricorsiva analoga al caso precedente:

$$\frac{\partial C_{o,i}}{\partial t} = \frac{2D_o}{r_i h} (C_{o,i+1} - C_{o,i}) + \frac{D_o}{h^2} (C_{o,i+1} - 2C_{o,i} + C_{o,i-1}), \quad i = 2, \dots, N \quad (3.50)$$

$$\frac{\partial C_{w,i}}{\partial t} = \frac{2D_w}{r_i h} (C_{w,i+1} - C_{w,i}) + \frac{D_w}{h^2} (C_{w,i+1} - 2C_{w,i} + C_{w,i-1}), \quad i = N + 3, \dots, M. \quad (3.51)$$

Agli estremi del dominio invece bisogna applicare le condizioni al contorno di Equazione (3.45) a $r = 0$ e di Equazione (3.46) a $r = r_F$, da cui si ottiene:

$$\frac{\partial C_{o,1}}{\partial t} = \frac{3D_o}{h^2} (C_{o,2} - C_{o,1}) \quad (3.52)$$

$$\frac{\partial C_{w,M}}{\partial t} = -\frac{2D_w}{r_M h} C_{w,M} + \frac{D_w}{h^2} (-2C_{w,M} + C_{w,M-1}). \quad (3.53)$$

In totale si ottiene un sistema di $M - 2$ equazioni differenziali. Questo va accoppiato con la risoluzione di due equazioni algebriche derivanti dalle condizioni riportate in Equazioni (3.48) e (3.49) per il calcolo delle concentrazioni all'interfaccia, corrispondenti ai nodi $i = N + 1$ e $i = N + 2$.

Si sostituiscono le derivate nell'Equazione (3.48) con le loro approssimazioni, si usa una differenza finita all'indietro lato olio e una differenza finita in avanti lato acqua, per evitare la comparsa di nodi fittizi:

$$\frac{\partial C_o}{\partial r}(x_{N+1}, t) \approx \frac{C_{o,N+1} - C_{o,N}}{h} \quad (3.54)$$

$$\frac{\partial C_w}{\partial r}(x_{N+2}, t) \approx \frac{C_{w,N+3} - C_{w,N+2}}{h} \quad (3.55)$$

e si perviene così a:

$$D_o \frac{C_{o,N+1} - C_{o,N}}{h} = D_w \frac{C_{w,N+3} - C_{w,N+2}}{h}, \quad r = R. \quad (3.56)$$

Combinando l'Equazione 3.56 con 3.49 si giunge al sistema:

$$\begin{cases} D_o C_{o,N+1} + D_w C_{w,N+2} = D_o C_{o,N} + D_w C_{w,N+3} \\ C_{o,N+1} - P C_{w,N+2} = 0 \end{cases} \quad (3.57)$$

che può essere anche riscritto in forma matriciale:

$$\begin{bmatrix} D_o & D_w \\ 1 & -P \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_{o,N+1} \\ C_{w,N+2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D_o C_{o,N} + D_w C_{w,N+3} \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (3.58)$$

A questo punto le concentrazioni all'interfaccia $C_{o,N+1}$ e $C_{w,N+2}$ possono essere calcolate agevolmente risolvendo il sistema algebrico in Equazione (3.78) con il comando *mldivide*, \ di MATLAB.

L'algoritmo finale è il seguente. La prima parte implementa il sistema algebrico per calcolare le concentrazioni all'interfaccia tra le due fasi:

```

1 % Interface concentration
2 a11 = Do;
3 a12 = Dw;
4 b1 = Dw*y(N+3) + Do*y(N);
5 a21 = 1;
6 a22 = -P;
7 b2 = 0;
8
9 A = [a11, a12; a21, a22];
10 b = [b1; b2];
11 sol = A\b;
12 y(N+1) = sol(1);
13 y(N+2) = sol(2);

```

Nella seconda parte, invece, vengono calcolati i termini del sistema di equazioni differenziali, da passare alla funzione *ode45*:

```

1 % Boundary condition at r=rf
2 y(M+1) = 0;

```

```
3
4 % Source terms calculation
5 ydot = zeros(M+1,1);
6 ydot(1) = 3*Do/h^2*(y(2)-y(1));
7 for i = 2:N
8     ydot(i) = 2*Do/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + Do/h^2*(y(i
9     +1)-2*y(i)+y(i-1));
10 end
11 for i = (N+3):(M-1)
12     ydot(i) = 2*Dw/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + Dw/h^2*(y(i
13     +1)-2*y(i)+y(i-1));
14 end
15 ydot(M) = 2*Dw/(r(M)*h)*(y(M+1)-y(M)) + Dw/h^2*(y(M+1)
16     -2*y(M)+y(M-1));
```

3.4.3 Diffusione in una emulsione di Pickering

Si introduce ora la presenza di uno strato di particelle solide all'interfaccia tra le due fasi, in modo da simulare una emulsione di Pickering. Si ipotizza che i cristalli si dispongano sulla superficie oleosa, ma che siano completamente circondati dall'acqua, formando uno strato di spessore pari a un decimo del diametro della goccia. Per simulare la diffusione attraverso i cristalli, questi vengono trattati come uno strato di fluido dotato di una propria diffusività effettiva D_e , variabile nel tempo.

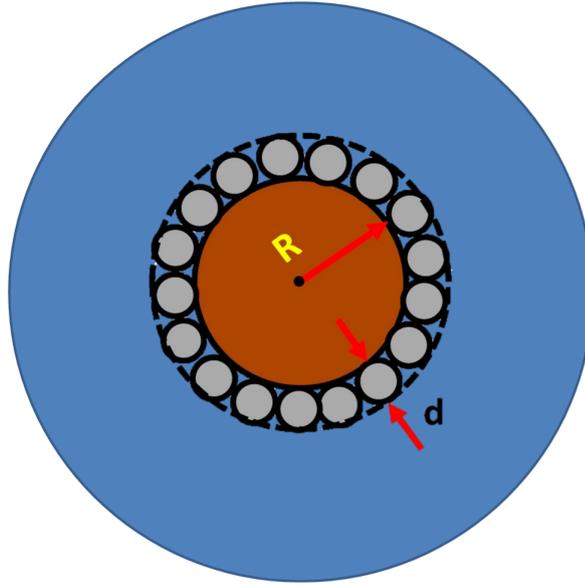


Figura 3.7: Rappresentazione schematica di una goccia di emulsione di Pickering circondata dal bulk acquoso (tratta da [47] e modificata)

Equazioni costitutive del modello

L'equazione su cui si basa il modello, anche in questo caso, è la seconda legge di Fick (Equazione (3.21)), applicata alla fase acquosa, alla fase oleosa e allo strato di cristalli:

$$\frac{\partial C_o}{\partial t} = \frac{D_o}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_o}{\partial r} \right), \quad 0 < r < R \quad (3.59)$$

$$\frac{\partial C_p}{\partial t} = \frac{D_e(t)}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_p}{\partial r} \right), \quad R < r < R + d \quad (3.60)$$

$$\frac{\partial C_w}{\partial t} = \frac{D_w}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C_w}{\partial r} \right), \quad r > R + d. \quad (3.61)$$

Le condizioni iniziali sono uguali al caso precedente. Si aggiunge che la concentrazione di principio attivo al tempo iniziale deve essere nulla anche all'interno dello strato di particelle:

$$C_o = 1, \quad 0 \leq r < R, \quad t = 0 \quad (3.62)$$

$$C_p = 0, \quad R \leq r < R + d, \quad t = 0 \quad (3.63)$$

$$C_w = 0, \quad r \geq R + d, \quad t = 0. \quad (3.64)$$

Le condizioni al contorno sono identiche al caso di diffusione in assenza di particelle:

$$\frac{\partial C_o}{\partial r} = 0, \quad r = 0, \quad t \geq 0 \quad (3.65)$$

$$C_w = 0, \quad r \rightarrow \infty, \quad t \geq 0. \quad (3.66)$$

All'interfaccia tra la superficie oleosa e lo strato di cristalli, circondati da acqua, si applicano le medesime condizioni del caso precedente, ovvero continuità del flusso e rapporto tra le concentrazioni all'interfaccia costate:

$$D_o \frac{\partial C_o}{\partial r} = D_e(t) \frac{\partial C_p}{\partial r}, \quad r = R \quad (3.67)$$

$$\frac{C_o}{C_p} = P, \quad r = R. \quad (3.68)$$

In questo caso è necessario aggiungere due ulteriori equazioni, data la presenza di una seconda interfaccia tra lo strato di cristalli e il bulk acquoso. Si impone ancora la continuità del flusso di materia, mentre la seconda condizione è l'uguaglianza delle concentrazioni di principio attivo lato particelle e lato acqua, essendo i cristalli circondati dalla fase acquosa:

$$D_e(t) \frac{\partial C_p}{\partial r} = D_w \frac{\partial C_w}{\partial r}, \quad r = R + d \quad (3.69)$$

$$C_p = C_w, \quad r = R + d. \quad (3.70)$$

Diffusività effettiva

Come già citato, lo strato di particelle viene assimilato ad uno strato fluido di diffusività variabile nel tempo. Questa varia tra zero, quando lo strato di particelle compatto non permette il rilascio del principio attivo, e il valore di diffusività in acqua, quando il solido si è completamente disciolto o degradato in acqua.

In questo caso è stato valutato il rilascio assumendo un andamento lineare e esponenziale della diffusività effettiva:

$$D_e(t) = \alpha t \quad (3.71)$$

$$D_e(t) = D_w[1 - \exp(-\beta t)]. \quad (3.72)$$

L'introduzione di questo parametro rende il modello matematico di natura semi-empirica. Seppur si fondi su basi teoriche, per applicarlo ad un caso reale sarà necessario effettuare delle prove sperimentali sul sistema in esame, in modo da ricavare empiricamente i parametri α e β , correlando così la velocità di dissoluzione dei cristalli con l'andamento della diffusività effettiva.

Applicazione del metodo numerico

Si riporta in Figura 3.8 lo schema di discretizzazione del dominio spaziale.

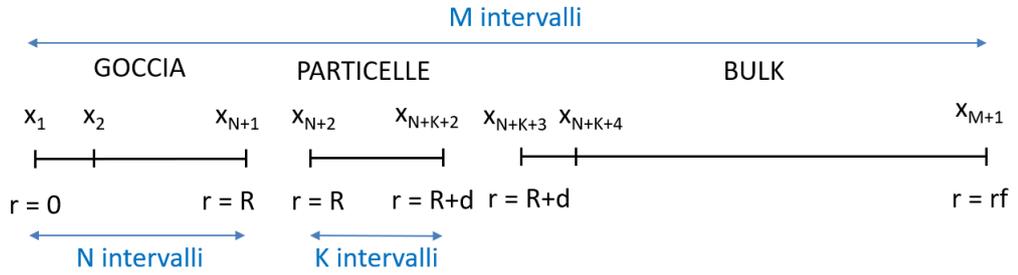


Figura 3.8: Discretizzazione del dominio spaziale nel caso di diffusione in una emulsione di Pickering

Come nel caso precedente, si tronca il dominio ad una distanza pari a cinque volte il raggio della goccia. Le Equazioni (3.59), (3.60) e (3.61) vengono collocate su nodi interni di ogni sottodominio, si approssimano le derivate e si ottengono così tre formule ricorsive, una per ogni strato:

$$\frac{\partial C_{o,i}}{\partial t} = \frac{2D_o}{r_i h} (C_{o,i+1} - C_{o,i}) + \frac{D_o}{h^2} (C_{o,i+1} - 2C_{o,i} + C_{o,i-1}), \quad (3.73)$$

$$i = 2, \dots, N$$

$$\frac{\partial C_{p,i}}{\partial t} = \frac{2D_e(t)}{r_i h} (C_{p,i+1} - C_{p,i}) + \frac{D_e(t)}{h^2} (C_{p,i+1} - 2C_{p,i} + C_{p,i-1}), \quad (3.74)$$

$$i = N + 3, \dots, N + K + 1$$

$$\frac{\partial C_{w,i}}{\partial t} = \frac{2D_w}{r_i h} (C_{w,i+1} - C_{w,i}) + \frac{D_w}{h^2} (C_{w,i+1} - 2C_{w,i} + C_{w,i-1}), \quad (3.75)$$

$$i = N + K + 4, \dots, M.$$

Le condizioni agli estremi del dominio non vengono riportate, in quanto totalmente identiche al caso precedente.

Anche le concentrazioni all'interfaccia tra la goccia di olio e lo strato di cristalli vengono calcolate come descritto in precedenza, per cui si riporta soltanto il sistema algebrico finale:

$$\begin{bmatrix} D_o & D_e(t) \\ 1 & -P \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_{o,N+1} \\ C_{p,N+2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D_o C_{o,N} + D_e(t) C_{p,N+3} \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (3.76)$$

Per la seconda interfaccia si segue la stessa procedura descritta nel caso di diffusione all'interfaccia acqua-olio, utilizzando le condizioni riportate in Equazioni (3.69) e (3.70) e approssimando opportunamente le derivate si ottiene il secondo sistema algebrico per il calcolo delle concentrazioni in posizione $i = N + K + 2$ e $i = N + K + 3$:

$$\begin{cases} D_e(t) C_{p,N+K+2} + D_w C_{w,N+K+3} = D_e(t) C_{p,N+K+1} + D_w C_{w,N+K+4} \\ C_{p,N+K+2} - C_{w,N+K+3} = 0 \end{cases} \quad (3.77)$$

$$\begin{bmatrix} D_e(t) & D_w \\ 1 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_{p,N+K+2} \\ C_{p,N+K+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D_e(t) C_{p,N+K+1} + D_w C_{w,N+K+4} \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (3.78)$$

Implementando questa procedura in MATLAB si ottiene il seguente codice:

```

1 % OIL-PARTICLES interface concentration
2 a11 = Do;
3 a12 = De;
4 b1 = De*y(N+3) + Do*y(N);
5 a21 = 1;
6 a22 = -P;
7 b2 = 0;
8
9 A = [a11, a12; a21, a22];
10 b = [b1; b2];
11 sol = A\b;
12 y(N+1) = sol(1);
13 y(N+2) = sol(2);
14
15 % PARTICLES-WATER interface concentration
16 y(N+K+2) = (De*y(N+K+1) + Dw*y(N+K+4))/(De+Dw);
17 y(N+K+3) = y(N+K+2);

```

```
18
19 % Boundary condition at r = rf
20 y(M+1) = 0;
21
22 % Source terms calculation
23 ydot = zeros(M+1,1);
24 ydot(1) = 3*Do/h^2*(y(2)-y(1));
25 for i = 2:N
26     ydot(i) = 2*Do/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + Do/h^2*(y(i
    +1)-2*y(i)+y(i-1));
27 end
28 for i = (N+3):(N+K+1)
29     ydot(i) = 2*De/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + De/h^2*(y(i
    +1)-2*y(i)+y(i-1));
30 end
31 for i = (N+K+4):(M-1)
32     ydot(i) = 2*Dw/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + Dw/h^2*(y(i
    +1)-2*y(i)+y(i-1));
33 end
34 ydot(M) = 2*Dw/(r(M)*h)*(y(M+1)-y(M)) + Dw/h^2*(y(M+1)
    -2*y(M)+y(M-1));
```

3.4.4 Quantificazione del rilascio

Per valutare il rilascio nel tempo, negli ultimi due casi presentati, è stata calcolata la frazione cumulativa di principio attivo rilasciata, ovvero la quantità rilasciata ad ogni istante normalizzata rispetto alla quantità rilasciata al tempo finale. Per determinare tale quantità è necessario integrare il profilo di concentrazione, ottenuto numericamente, tra 0 e il raggio della sfera R [46]:

$$Q(t) = \frac{\int_0^R (C(r,0) - C(r,t))r^2 dr}{\int_0^R (C(r,0) - C(R,t))r^2 dr}. \quad (3.79)$$

Inoltre, nel caso di rilascio da un'emulsione di Pickering, sono stati anche riportati gli andamenti nel tempo della frazione massica di principio attivo nella goccia circondata da cristalli M_t , all'interno della sola goccia M_o e all'interno del solo strato di cristalli M_p . Anche questi valori sono stati calcolati integrando il profilo di concentrazione e sono normalizzati rispetto alla quantità di farmaco inizialmente presente all'interno della goccia:

$$M_T(t) = \frac{\int_0^{R+d} C(r,t)r^2 dr}{\int_0^{R+d} C(r,0)r^2 dr} \quad (3.80)$$

$$M_o(t) = \frac{\int_0^R C(r,t)r^2 dr}{\int_0^{R+d} C(r,0)r^2 dr} \quad (3.81)$$

$$M_p(t) = \frac{\int_R^{R+d} C(r,t)r^2 dr}{\int_0^{R+d} C(r,0)r^2 dr}. \quad (3.82)$$

Tutti gli integrali riportati sono stati calcolati numericamente mediante il metodo dei trapezi, implementato nella funzione *trapz* di MATLAB.

Capitolo 4

Materiali e metodi sperimentali

Nel seguente capitolo sono riportati i materiali e le procedure usati per la produzione di emulsioni di Pickering stabilizzate da cristalli di curcumina.

4.1 Materiali

La curcumina (nome IUPAC (1E,6E)-1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) si presenta come una polvere dal colore giallo-arancione brillante ed è stata fornita da Thermo Scientific (Massachusetts, USA), con un grado di purezza superiore al 98%.

In ogni fase del processo è stata utilizzata acqua purificata e deionizzata tramite l'apparecchio Milli-Q di Millipore Corporation (Massachusetts, USA). Come solvente per la cristallizzazione è stato usato l'etanolo acquistato da VWR Chemicals (Pennsylvania, USA).

Per la produzione delle emulsioni è stato scelto olio di semi di girasole per uso alimentare, acquistato in un negozio locale.

Sono stati utilizzati, inoltre, acido cloridrico per la produzione di acqua acidificata e tensioattivi, quali laurilsolfato di sodio (SDS) e polisorbato 20 (TWEEN 20), durante la fase di caratterizzazione dei cristalli, entrambi di Thermo Scientific (Massachusetts, USA).

4.2 Produzione dei cristalli di curcumina

La cristallizzazione della curcumina è stata condotta con la tecnica per antisolvente seguendo un piano di 25 esperimenti, già definito in precedenza secondo il metodo del Design of Experiments. L'obiettivo era osservare l'influenza delle condizioni operative sulla morfologia dei cristalli, andando a variare quattro parametri: concentrazione di curcumina, volume di acqua, rapporto etanolo/acqua e velocità di agitazione.

Exp	T (°C)	Curcumina (mg/g)	Rapporto etanolo:acqua	Acqua (mL)	Agitazione (rpm)
1	35	7.25	1:12.5	445	14900
2	35	7.25	1:12.5	445	18300
3	35	7.25	1:12.5	615	14900
4	35	7.25	1:12.5	615	18300
5	35	7.25	1:17.5	445	14900
6	35	7.25	1:17.5	445	18300
7	35	7.25	1:17.5	615	14900
8	35	7.25	1:17.5	615	18300
9	45	11.07	1:12.5	445	14900
10	45	11.07	1:12.5	445	18300
11	45	11.07	1:12.5	615	14900
12	45	11.07	1:12.5	615	18300
13	45	11.07	1:17.5	445	14900
14	45	11.07	1:17.5	445	18300
15	45	11.07	1:17.5	615	14900
16	45	11.07	1:17.5	615	18300
17	30	5.85	1:15	530	16600
18	50	13.58	1:15	530	16600
19	40	9.04	1:10	530	16600
20	40	9.04	1:20	530	16600
21	40	9.04	1:15	360	16600
22	40	9.04	1:15	700	16600
23	40	9.04	1:15	530	13200
24	40	9.04	1:15	530	20000
25	40	9.04	1:15	530	16600

Tabella 4.1: Elenco degli esperimenti di cristallizzazione con relative condizioni operative

Sono stati pesati curcumina, etanolo e acqua secondo le quantità indicate in Tabella 4.1. L'etanolo è stato riscaldato alla temperatura indicata all'interno di una bottiglia con tappo, per evitarne l'evaporazione. In seguito è stata aggiunta la polvere di curcumina e si è mantenuto il sistema in agitazione su una piastra magnetica, fino ad ottenere una soluzione limpida. È molto importante arrivare a completo scioglimento della polvere, per evitare che residui solidi fungano da semi per la cristallizzazione, andando ad influenzare la morfologia dei cristalli precipitati durante l'aggiunta di antisolvente. La soluzione è stata poi versata velocemente all'interno di un becker contenete acqua ultrapura, posta in agitazione tramite omogeneizzatore Ultra-Turrax T25 digital di IKA (Germania), in Figura 4.1.



Figura 4.1: Omogeneizzatore Ultra-Turrax

Dopo 5 minuti il liquido è stato filtrato su un disco di carta da filtro quantitativo molto lento (Artiglass, Italia), con l'ausilio di una pompa da vuoto SC 920 G di KNF (Germania) per velocizzare l'operazione (Figura 4.2). Se necessario l'operazione è stata ripetuta una seconda volta, fino ad ottenere un filtrato sufficientemente limpido. Infine i cristalli sono stati essiccati lasciandoli esposti all'aria per almeno 24 e raccolti all'interno di una fialetta.



Figura 4.2: Filtrazione con pompa da vuoto

4.3 Caratterizzazione dei cristalli

4.3.1 Misura dell'angolo di contatto

La misura dell'angolo di contatto è stata effettuata con il Krüss ADVANCED *Drop Shape Analyzer* (Germania), mostrato in Figura 4.3, mediante il metodo della goccia sessile. Lo strumento è dotato di un ago dosatore, in grado di depositare sulla superficie del campione da misurare una goccia da $2 \mu\text{L}$, e di una fotocamera. L'immagine della goccia in scala di grigi viene trasferita al software, che ne riconosce automaticamente i contorni e fornisce la misura dell'angolo di contatto rispetto alla superficie.

Per effettuare la misura su una polvere è necessario pressarla in un pellet di solido, il più possibile compatto e privo di difetti superficiali. Esso è stato prodotto posizionando una piccola quantità di cristalli di curcumina in un apposito stampo di acciaio da 1.2 cm di diametro e sottoponendola ad una pressione variabile tra i 250 e 350 bar per alcuni secondi, tramite una pressa da banco.

Su ogni pellet sono state depositate due gocce e il valore di angolo di contatto riportato è dato dalla media tra le due misurazioni.

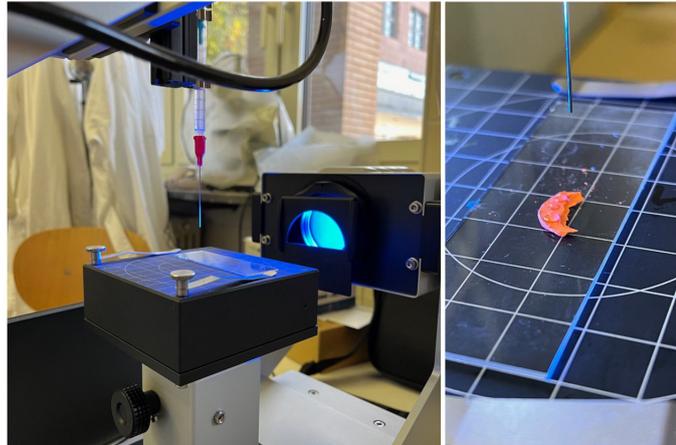


Figura 4.3: Krüss ADVANCED *Drop Shape Analyzer* per la misura dell'angolo di contatto

4.3.2 *Static Light Scattering (SLS)*

I primi tentativi di misura della distribuzione granulometrica dei cristalli sono stati effettuati con il *Laser Diffraction Particle Size Analyzer* di Beckman Coulter (California, USA), che misura le dimensioni di particelle solide disperse in un liquido mediante la tecnica dello *Static Light Scattering (SLS)* o *Laser Diffraction (LD)*. La misura viene fornita come diametro della sfera equivalente di pari volume.

I campioni da analizzare sono stati inizialmente dispersi in acqua ultrapura all'interno di una fialetta, mediante agitatore magnetico o bagno a ultrasuoni. La camera del *Particle Size Analyzer* è stata poi riempita con acqua ultrapura, su cui è stata effettuata la misura del bianco. È stato quindi aggiunto goccia a goccia il campione contenente i cristalli di curcumina, fino a raggiungere un'oscurazione del 40%. Lo strumento fornisce tre misure della distribuzione dimensionale, rilevate a distanza di 60 secondi. Sono state effettuate diverse prove con il campione puro e con l'aggiunta di tensioattivi (SDS e Tween 20) al 5% in peso.

4.3.3 *Microscopio elettronico a scansione (SEM)*

La seconda tecnica usata per ricavare la distribuzione dimensionale dei cristalli è stata l'analisi di immagini ottenute tramite microscopio elettronico a scansione (SEM). Lo strumento utilizzato è lo Zeiss Merlin FE-SEM (Germania). Il campione di curcumina da osservare è stato immobilizzato su una striscia di nastro biadesivo conduttivo in carbonio e rivestito con un sottile strato di platino, in modo da renderlo conduttivo. Per ogni campione sono state effettuate più immagini con un

ingrandimento di 10000x o 20000x.

Dalle immagini al SEM è stato ricavato il diametro equivalente di ogni particella tramite lo strumento *Particle Analysis* di ImageJ. Per prima cosa, è necessario che gli oggetti da analizzare siano ben distinguibili dallo sfondo, per cui è stato ricalcato il contorno dei cristalli, almeno 300 per ogni campione. Queste immagini sono state poi binarizzate, ovvero convertite in bianco e nero, infine sono state numerate tutte le singole particelle, controllando che non vi fossero sovrapposizioni. Tramite il software sono stati ricavati, per ogni singolo cristallo:

- Diametro di Feret: è la distanza massima tra due rette parallele tangenti ai bordi della particella [48].

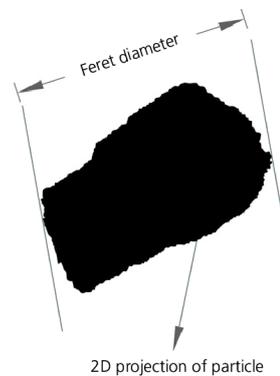


Figura 4.4: Diametro di Feret

- Fattore di forma: circoscrivendo la particella con un'ellisse, è calcolato come il rapporto tra l'asse maggiore e l'asse minore di tale ellisse.

Infine i valori ottenuti sono stati rielaborati in Excel, suddividendo le dimensioni in classi e riportando, in un diagramma a barre, la frequenza relativa di ogni classe dimensionale e la distribuzione cumulativa.

4.4 Produzione delle emulsioni

4.4.1 Emulsioni W/O

Per prima cosa sono state prodotte due emulsioni di acqua-in-olio, in quanto ci si aspettava che i cristalli di curcumina (di natura idrofobica, considerando la struttura molecolare) avrebbero stabilizzato preferenzialmente questo tipo di emulsione. Per entrambi i campioni è stata utilizzata una quantità di acqua pari al 5% in peso e di cristalli di curcumina pari allo 0.1% in peso rispetto al peso dell'olio, utilizzando come riferimento l'articolo di Zembyla e al. [1].

In fase preliminare sono stati dispersi i cristalli di curcumina in olio, dopo aver separato delicatamente gli aggregati con una spatola, miscelando fino a che non si osservavano più grumi e la sospensione appariva omogenea. Dopo aver ottenuto la dispersione è stata aggiunta l'acqua e la miscelazione è stata interrotta quando l'emulsione mostrava un aspetto omogeneo.

Per il campione 3 è stato utilizzato esclusivamente l'UltraTurrax, disperdendo i cristalli in olio per 5 minuti a 10000 rpm e creando l'emulsione per 2 minuti a 13400 rpm. Per il campione 3.1 invece la dispersione dei cristalli è stata ottenuta con una premiscelazione di 10 minuti con agitatore magnetico, alla velocità massima di 1500 rpm, e 2 minuti in bagno a ultrasuoni a 59 kHz. L'emulsificazione, invece, è stata condotta tramite miscelatore magnetico per 10 minuti e bagno a ultrasuoni a 59 kHz per 6 minuti.

4.4.2 Emulsioni O/W

La maggior parte del lavoro sperimentale si è concentrata sulla produzione di emulsioni di olio-in-acqua. Sebbene questo tipo di emulsione non sia termodinamicamente favorita per cristalli idrofobici, si è voluto indagare se, sotto determinate condizioni, fosse possibile utilizzarli per stabilizzare anche l'emulsione inversa. In Tabella 4.2 sono riportate le percentuali in peso di olio e cristalli contenuti nei vari campioni.

Per ogni campione sono state indagate modalità di dispersione dei cristalli e emulsificazione differenti, riportate nel dettaglio in Tabella 4.3. Tutte le emulsioni sono state prodotte con acqua ultrapura neutra, ad eccezione del campione 6.2, nel quale è stata utilizzata acqua acidificata a pH 3.

Campione	Olio (% wt)	Curcumina (% wt)
2	5%	0.1%
4	5%	0.05%
4.1	5%	0.05%
2.1	5%	0.1%
5	5%	0.3%
6	10%	0.1%
6.2	10%	0.1%

Tabella 4.2: Composizione dei vari campioni di emulsione O/W

Campione	Dispersione	Emulsificazione
2	UltraTurrax a 10000 rpm per 5 minuti	UltraTurrax a 13400 rpm per 2 minuti
4	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 30 minuti	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 30 minuti
2.1	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 10 minuti + ultrasuoni a 59 kHz per 2 minuti	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 10 minuti + ultrasuoni a 59 kHz per 6 minuti
4.1	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 10 minuti + ultrasuoni a 40 kHz per 1 minuto	Ultrasuoni a 40 kHz per 3 minuti
5	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 10 minuti + ultrasuoni a 40 kHz per 2 minuti	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 10 minuti + ultrasuoni a 40 kHz per 1 minuto
6	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 10 minuti + ultrasuoni a 59 kHz per 2 minuti	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 10 minuti + ultrasuoni a 59 kHz per 6 minuti
6.2 (pH 3)	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 10 minuti + ultrasuoni a 59 kHz per 2 minuti	Agitatore magnetico a 1500 rpm per 10 minuti + ultrasuoni a 59 kHz per 2 minuti

Tabella 4.3: Condizioni operative di dispersione dei cristalli ed emulsificazione per i vari campioni di emulsione O/W

4.4.3 Osservazione al microscopio ottico

Per osservare le emulsioni al microscopio ottico, la provetta è stata debolmente agitata manualmente e ne sono state prelevate alcune gocce con una pipetta, poi depositate sull'apposito vetrino. Le osservazioni sono state condotte con un microscopio Zeiss Axiolab 5 (Germania) usando l'obiettivo 10x/0.25 e sono state memorizzate alcune immagini tramite la fotocamera di un iPhone 13 (Apple, California, USA).

Capitolo 5

Discussione dei risultati

5.1 Risultati numerici

In questa prima parte del capitolo vengono presentati i risultati numerici del modello formulato nel *Capitolo 3*, ottenuti tramite gli script MATLAB riportati in Appendice A.

5.1.1 Diffusione all'interno di una goccia

In Tabella 5.1 sono riportati i dati utilizzati nella simulazione.

Raggio della goccia [μm]	50
Coefficiente di diffusione [m^2/s]	10^{-11}
Intervallo temporale [s]	500
Numero di intervalli temporali	1000
Passo di discretizzazione temporale [s]	0.05

Tabella 5.1: Dati della simulazione nel caso di diffusione all'interno di una goccia

In questo caso, in cui era nota la soluzione semi-analitica, sono state effettuate cinque simulazioni andando a raddoppiare il numero di intervalli della partizione spaziale. L'errore tra la soluzione numerica e la soluzione esatta è stato calcolato in norma 2 secondo l'Equazione (3.40).

I risultati in Tabella 5.2 dimostrano che, al raddoppiare degli intervalli, e dunque al dimezzare del passo di discretizzazione, l'errore dimezza. Si può concludere dunque che il metodo numerico è convergente con ordine di convergenza pari a 1. Questo è giustificato dal fatto che, in fase di costruzione del metodo, le derivate prime sono state sostituite con approssimazioni del primo ordine.

Numero di intervalli	Passo [m]	Errore
50	10^{-6}	$1.4 \cdot 10^{-2}$
100	$5 \cdot 10^{-7}$	$7 \cdot 10^{-3}$
200	$2.5 \cdot 10^{-7}$	$3.5 \cdot 10^{-3}$
400	$1.25 \cdot 10^{-7}$	$1.7 \cdot 10^{-3}$
800	$6.25 \cdot 10^{-8}$	$8.74 \cdot 10^{-4}$

Tabella 5.2: Andamento dell'errore al dimezzare del passo di discretizzazione spaziale

Da qui inoltre è stato scelto di adottare come passo di discretizzazione per le simulazioni successive $h = 1.25 \cdot 10^{-7}$, corrispondente a 400 intervalli nel caso di singola goccia senza particelle, un buon compromesso tra un errore sufficientemente piccolo e un tempo di calcolo accettabile.

I seguenti grafici (Figura 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5) mostrano l'andamento del profilo di concentrazione in sei diversi istanti temporali, al variare del passo di discretizzazione. Come atteso, la concentrazione di principio attivo all'interno della goccia, che inizialmente è uniforme, va a diminuire nel tempo, fino a tendere a zero all'istante finale. Anche qui è possibile osservare come la soluzione numerica e la soluzione esatta tendano a convergere andando a raffinare la partizione.

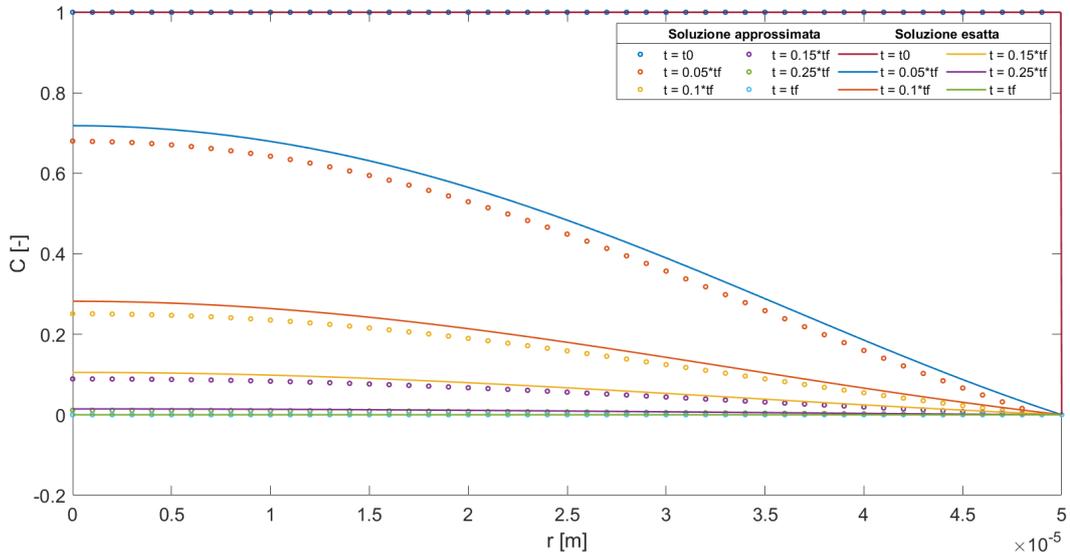


Figura 5.1: Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 50 intervalli spaziali

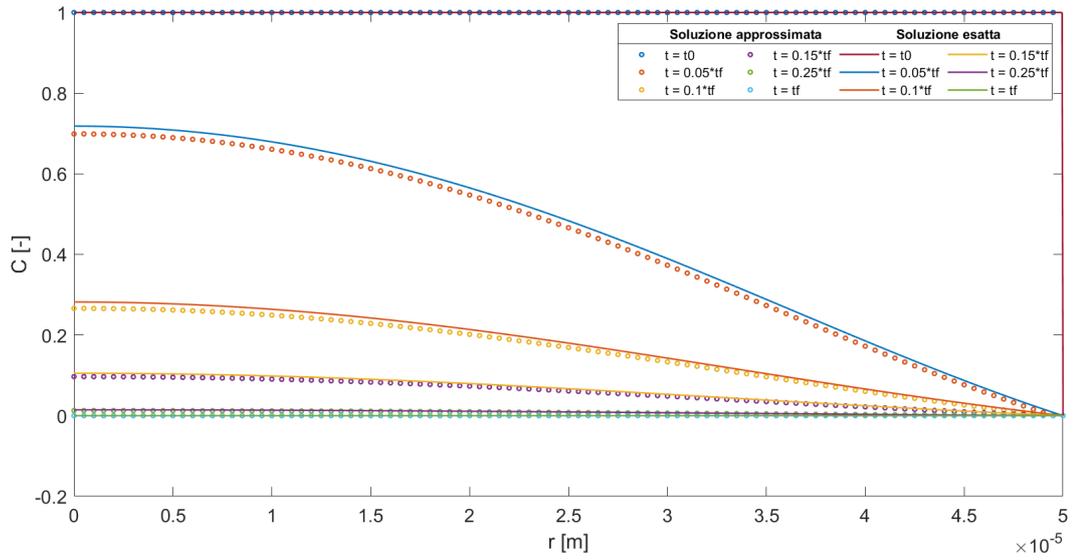


Figura 5.2: Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 100 intervalli spaziali

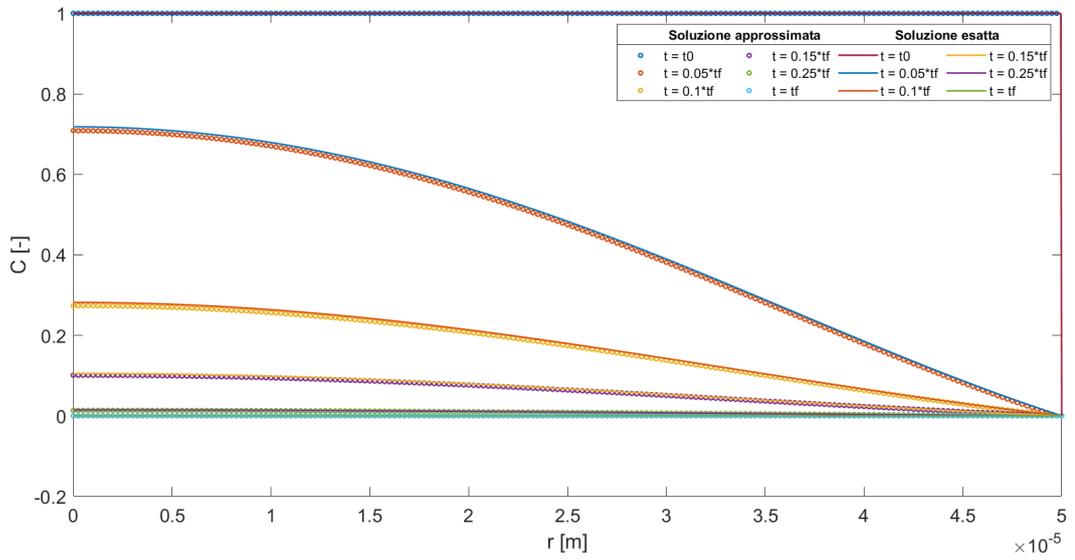


Figura 5.3: Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 200 intervalli spaziali

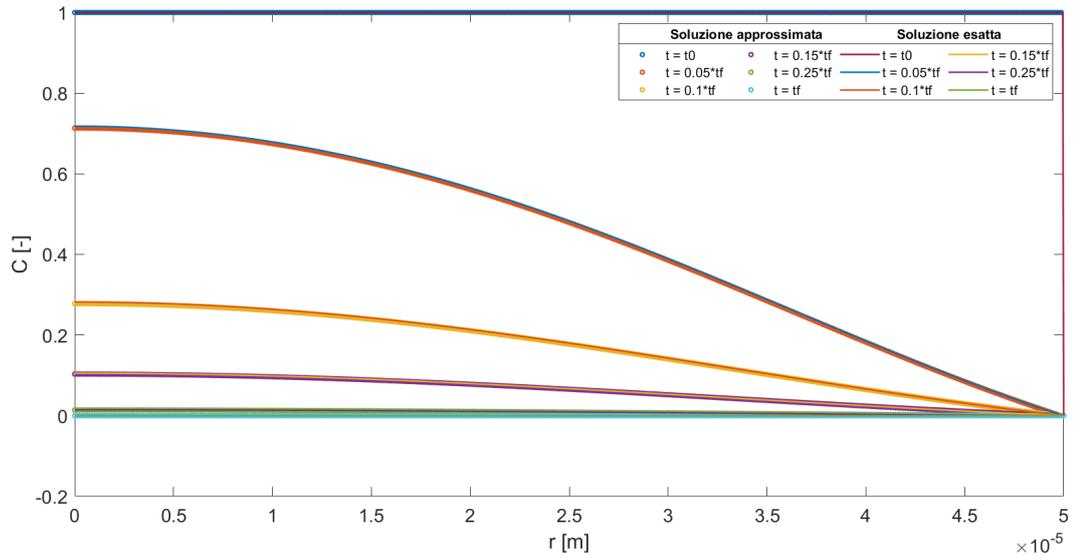


Figura 5.4: Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 400 intervalli spaziali

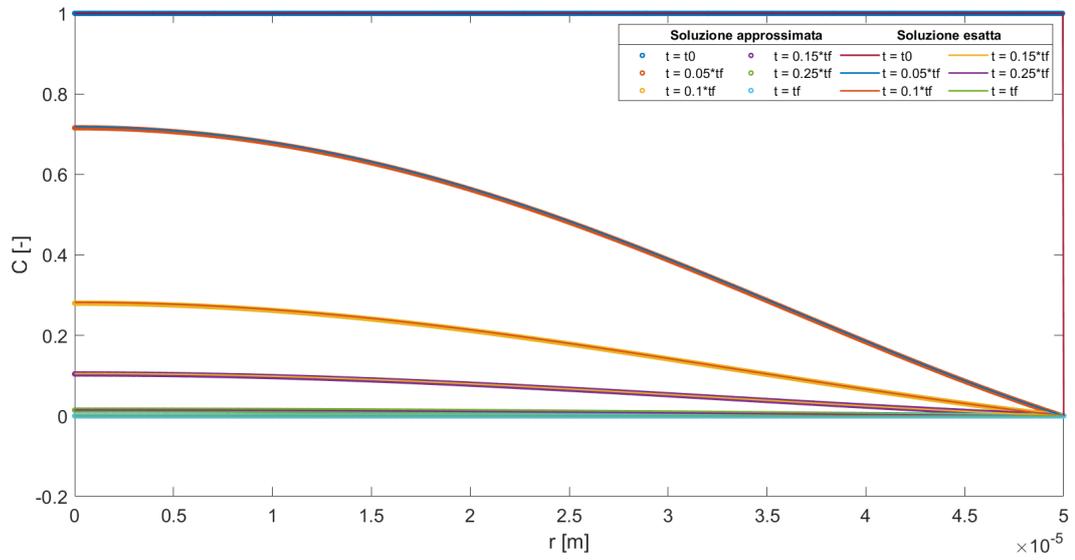


Figura 5.5: Profilo di concentrazione all'interno della goccia risolto con una discretizzazione in 800 intervalli spaziali

5.1.2 Diffusione all'interfaccia olio-acqua

La Tabella 5.3 mostra i dati della simulazione. I valori di coefficiente di diffusione in acqua e in olio e il coefficiente di ripartizione non fanno riferimento ad uno specifico principio attivo, ma sono stati assunti degli ordini di grandezza verosimili, derivanti dalla letteratura [49].

Raggio della goccia [μm]	50
Distanza di cut-off nel bulk [μm]	250
Coefficiente di diffusione in olio [m^2/s]	10^{-11}
Coefficiente di diffusione in acqua [m^2/s]	10^{-10}
Coefficiente di ripartizione [-]	$10^{0.4}$
Numero di intervalli spaziali	2000
Passo di discretizzazione spaziale [m]	$1.25 \cdot 10^{-7}$
Intervallo temporale [s]	500
Numero di intervalli temporali	1000
Passo di discretizzazione temporale [s]	0.05

Tabella 5.3: Dati della simulazione nel caso di diffusione all'interfaccia olio-acqua

In questo caso il profilo di concentrazione (Figura 5.6) che si ottiene è discontinuo in corrispondenza della superficie di contatto tra la goccia di olio e l'acqua, in cui la concentrazione di principio attivo ai due lati dell'interfaccia è definita dal coefficiente di ripartizione.

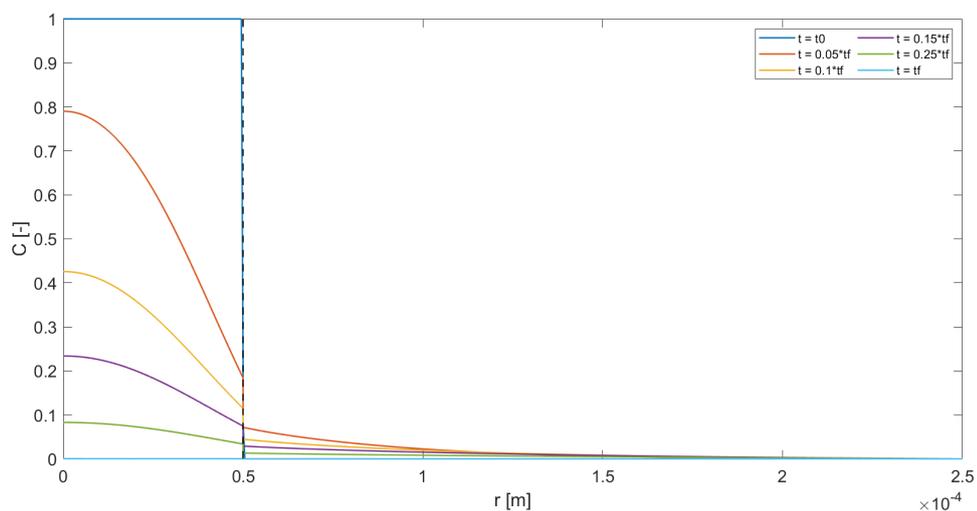


Figura 5.6: Profilo di concentrazione all'interfaccia olio-acqua

In Figura 5.7 è riportata la frazione cumulativa di principio attivo rilasciata in funzione del tempo, calcolata tramite Equazione (3.79). Al tempo finale il rilascio è completo, in accordo con ciò che viene mostrato in Figura 5.6.

Inoltre, si può notare come l'andamento sia in linea con le curve di rilascio ottenute tramite i modelli matematici di rilascio più comunemente usati, illustrati nel *Capitolo 2*.

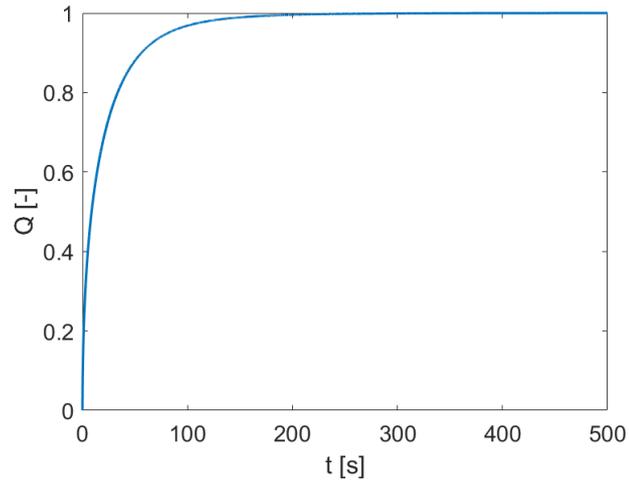


Figura 5.7: Frazione cumulativa rilasciata in caso di diffusione all'interfaccia olio-acqua

5.1.3 Diffusione in una emulsione di Pickering

Anche in questo caso in Tabella 5.4 sono riportati i dati inseriti nella simulazione. Lo spessore dello strato di particelle è stato imposto pari a $10\mu m$, un ordine di grandezza inferiore rispetto al diametro della goccia, in accordo con quanto viene riportato in letteratura.

Raggio della goccia [μm]	50
Spessore dello strato di cristalli [μm]	50
Distanza di cut-off nel bulk [μm]	250
Coefficiente di diffusione in olio [m^2/s]	10^{-11}
Coefficiente di diffusione in acqua [m^2/s]	10^{-10}
Diffusività effettiva finale [m^2/s]	10^{-10}
Coefficiente di ripartizione [-]	$10^{0.4}$
Numero di intervalli spaziali	2000
Passo di discretizzazione spaziale [m]	$1.25 \cdot 10^{-7}$
Intervallo temporale [s]	500
Numero di intervalli temporali	1000
Passo di discretizzazione temporale [s]	0.05

Tabella 5.4: Dati della simulazione nel caso di diffusione in una emulsione di Pickering

Il rilascio è stato valutato comparando diversi andamenti della diffusività effettiva associata allo strato di particelle.

Diffusività effettiva lineare

In questo caso è stato assunto un profilo lineare della diffusività effettiva, mostrato in Figura 5.8, di equazione:

$$D_e(t) = 2 \cdot 10^{-13}t \quad (5.1)$$

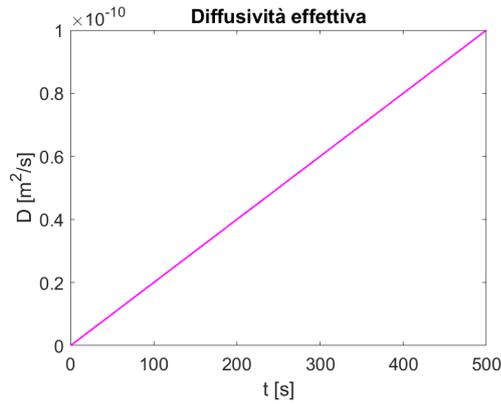


Figura 5.8: Andamento lineare della diffusività effettiva nel tempo

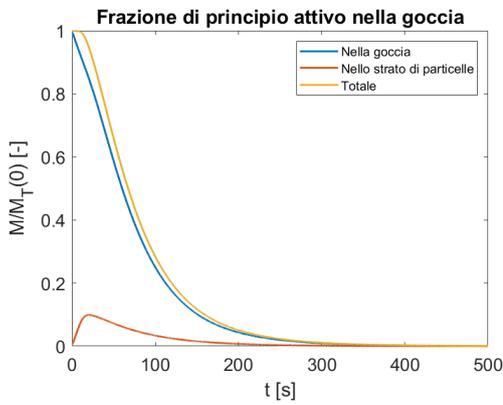


Figura 5.9: Frazione di principio attivo contenuta nell'emulsione con diffusività effettiva lineare

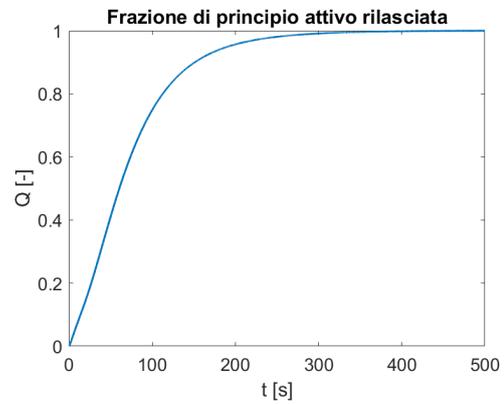


Figura 5.10: Frazione rilasciata nel tempo con diffusività effettiva lineare

Il principio attivo viene trasportato per diffusione dal centro della goccia allo strato di particelle solide, e infine rilasciato all'esterno. All'interno della goccia di olio la frazione di principio attivo decresce monotonicamente. Nello strato di cristalli, invece, inizialmente cresce fino ad un massimo e poi decresce (Figura 5.9). La quantità rilasciata si accumula man mano nel bulk esterno e, dopo un tempo sufficientemente lungo, eguaglia la quantità iniziale (Figura 5.10).

Il profilo di concentrazione (Figura 5.11), anche in questo caso, è discontinuo in corrispondenza dell'interfaccia tra olio e acqua, mentre vi è continuità alla superficie di contatto tra lo strato di particelle e l'acqua.

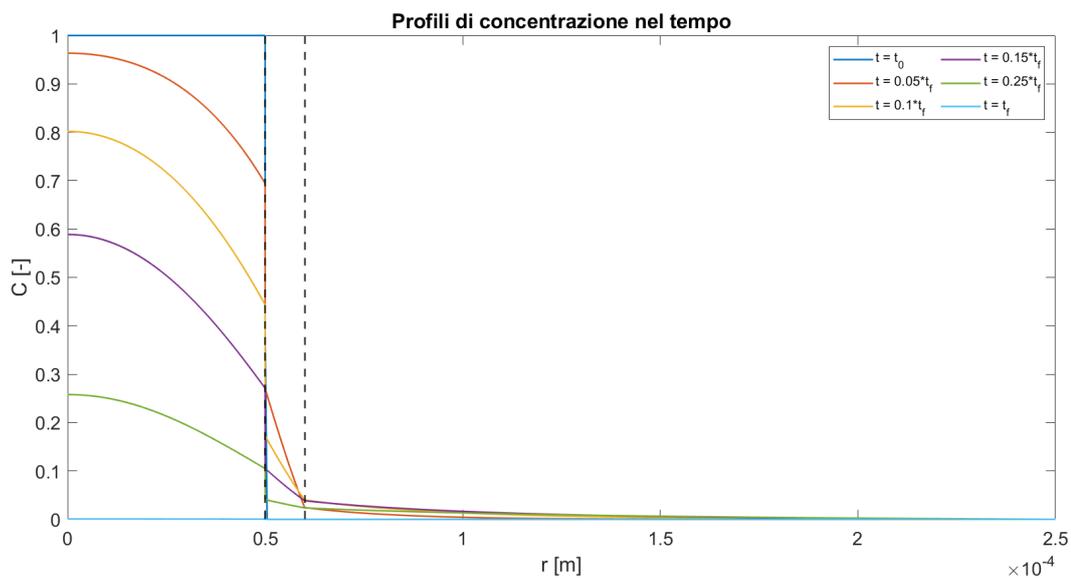


Figura 5.11: Profilo di concentrazione in una emulsione di Pickering con andamento lineare della diffusività effettiva

Diffusività effettiva esponenziale

Assumendo invece un andamento esponenziale della diffusività effettiva, sono state effettuate tre simulazioni con diverso valore di β , pari a 10^{-1} , 10^{-3} e 10^{-4} .

$$D_e(t) = 10^{-10}[1 - \exp(-\beta t)] \quad (5.2)$$

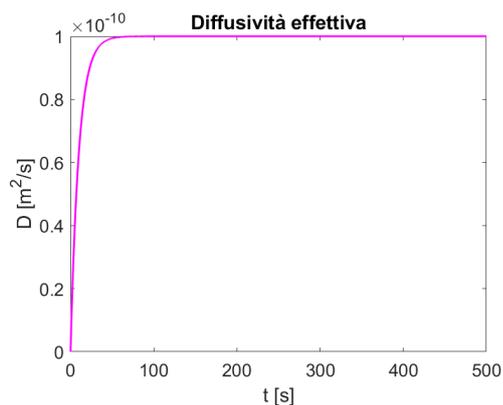


Figura 5.12: Andamento esponenziale della diffusività effettiva nel tempo con $\beta = 10^{-1}$

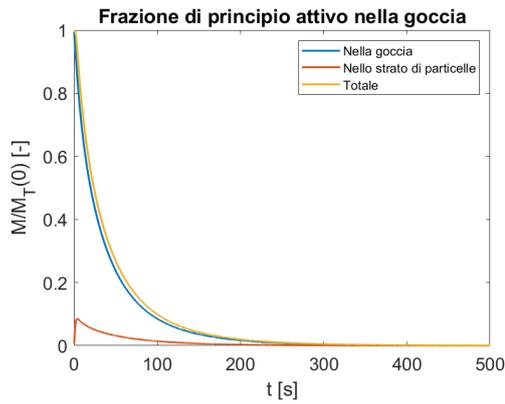


Figura 5.13: Frazione di principio attivo contenuta nell'emulsione con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-1}$

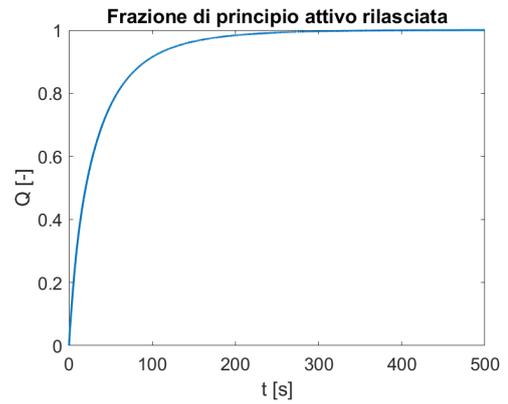


Figura 5.14: Frazione rilasciata nel tempo con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-1}$

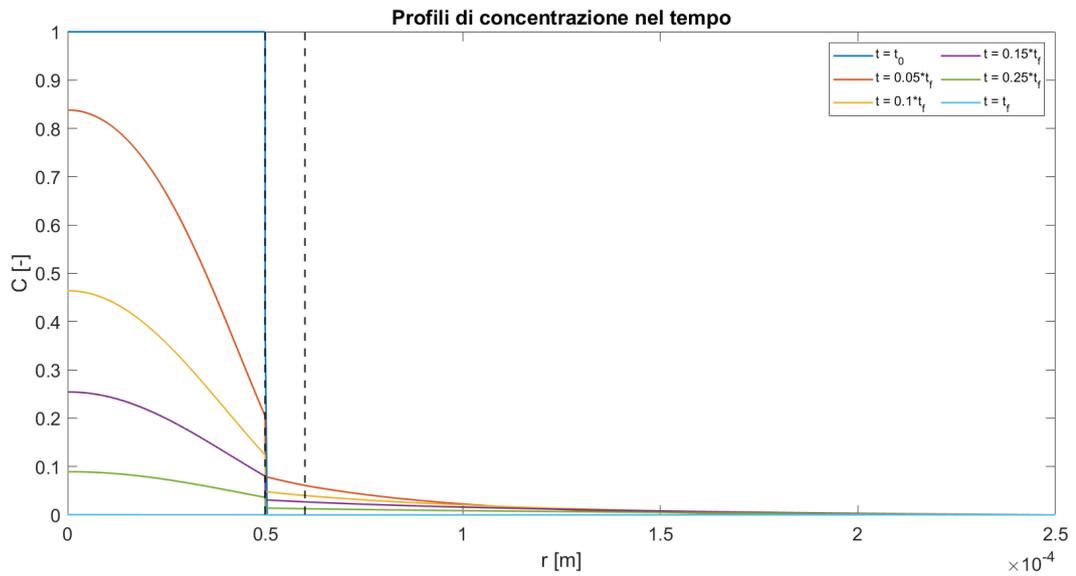


Figura 5.15: Profilo di concentrazione in una emulsione di Pickering con andamento esponenziale della diffusività effettiva e $\beta = 10^{-1}$

In questo primo caso (Figura 5.12, 5.13, 5.14 e 5.15) la dissoluzione dei cristalli è molto rapida e si ottengono degli andamenti molto simili al caso senza particelle.

Assumendo, invece, $\beta = 10^{-3}$ (Figura 5.16, 5.17, 5.18 e 5.19) non si osserva una completa dissoluzione dello strato di cristalli nell'intervallo di tempo in esame, ma il principio attivo contenuto nella goccia viene completamente rilasciato, anche se più lentamente.

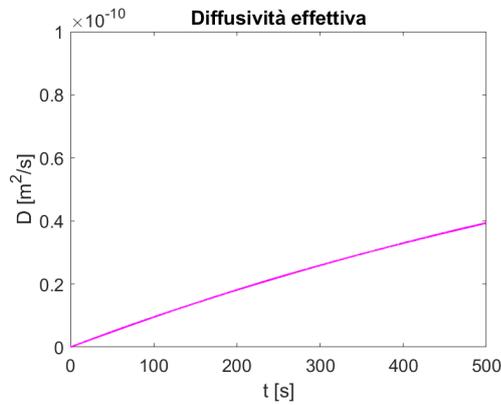


Figura 5.16: Andamento esponenziale della diffusività effettiva nel tempo con $\beta = 10^{-3}$

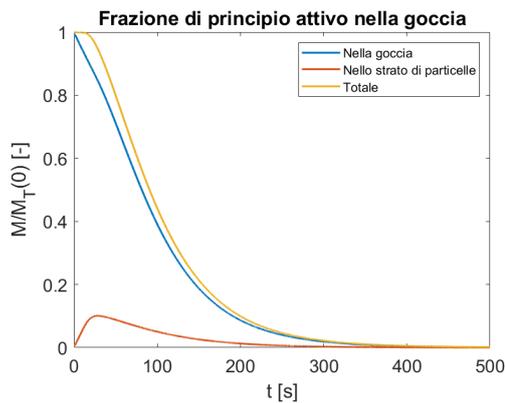


Figura 5.17: Frazione di principio attivo contenuta nell'emulsione con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-3}$

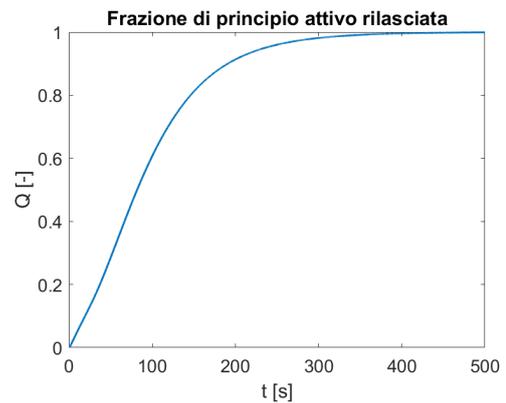


Figura 5.18: Frazione rilasciata nel tempo con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-3}$

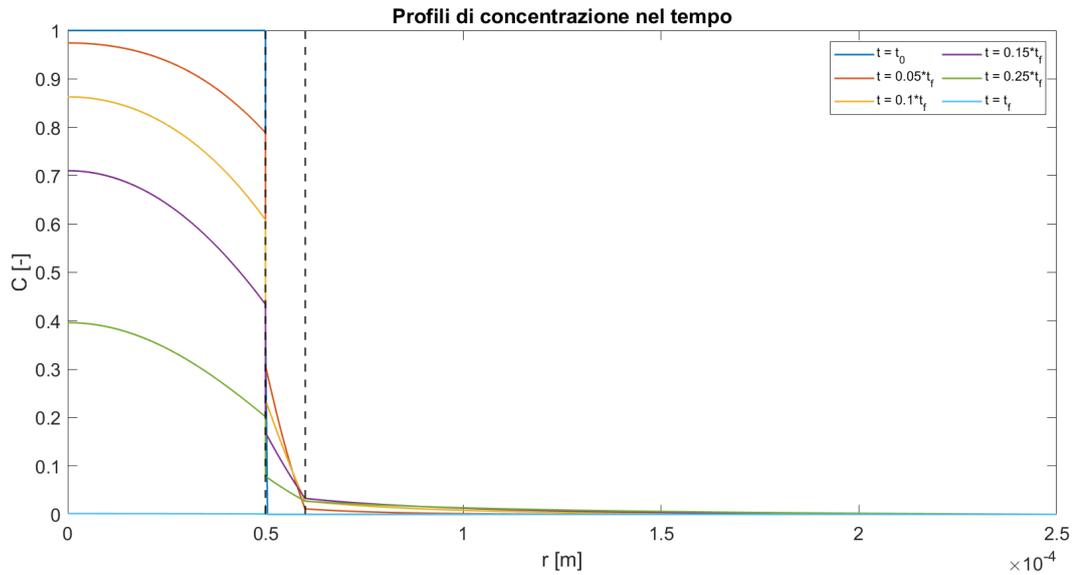


Figura 5.19: Profilo di concentrazione in una emulsione di Pickering con andamento esponenziale della diffusività effettiva e $\beta = 10^{-3}$

Nell'ultimo caso (Figura 5.20, 5.21, 5.22 e 5.23) la variazione della diffusività effettiva è molto contenuta e, al tempo finale, il rilascio non è completo.

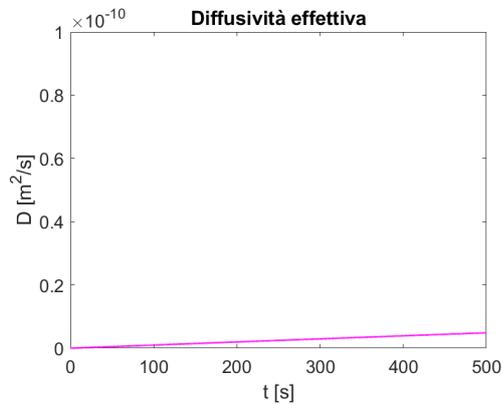


Figura 5.20: Andamento esponenziale della diffusività effettiva nel tempo con $\beta = 10^{-4}$

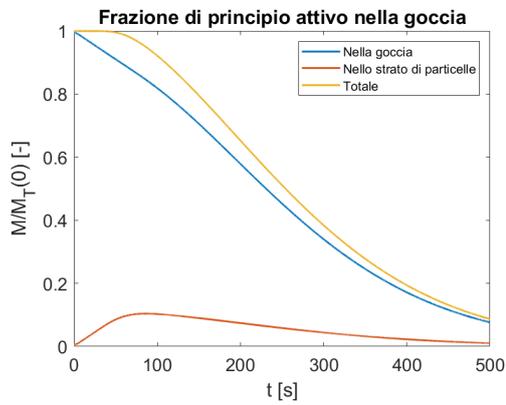


Figura 5.21: Frazione di principio attivo contenuta nell'emulsione con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-4}$



Figura 5.22: Frazione rilasciata nel tempo con diffusività effettiva esponenziale e $\beta = 10^{-4}$

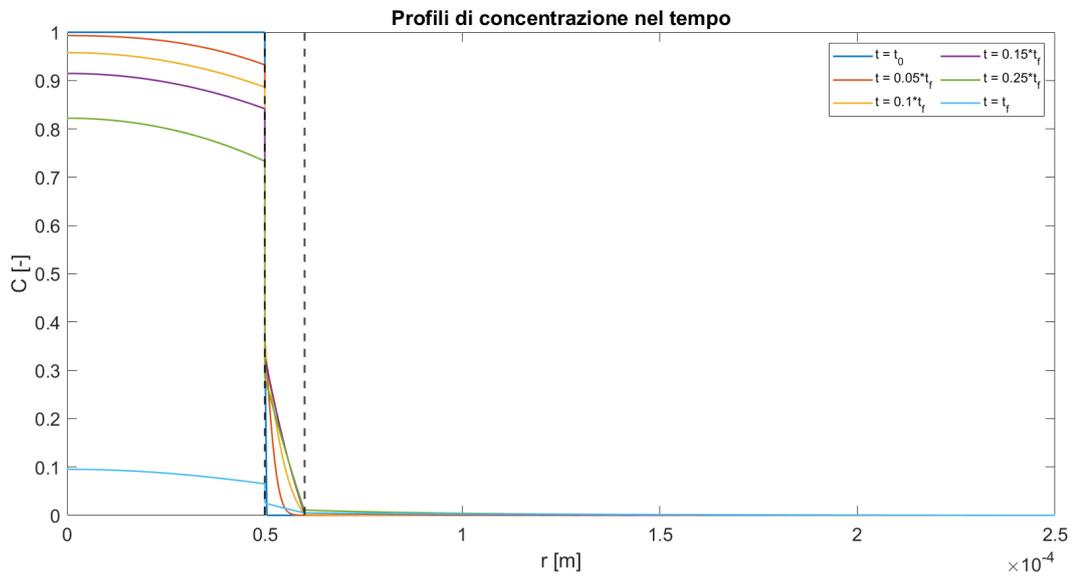


Figura 5.23: Profilo di concentrazione in una emulsione di Pickering con andamento esponenziale della diffusività effettiva e $\beta = 10^{-4}$

5.1.4 Confronto tra le curve di rilascio

Vengono riportate in Figura 5.24 tutte le curve di rilascio mostrate in precedenza a confronto.

Come atteso, il rilascio più veloce lo si ottiene in assenza di particelle all'interfaccia tra la goccia di emulsione e la fase acquosa. Un risultato molto simile è stato ottenuto imponendo una diffusività effettiva esponenziale, con coefficiente β pari a 10^{-1} , in quanto dopo circa un decimo dell'intervallo di tempo considerato lo strato di solido è già completamente disciolto. Diminuendo il valore del coefficiente β si ottiene invece un rilascio più lento, con le curve di rilascio che tendono progressivamente ad assumere un andamento sigmoidale.

Questo dimostra come, con una emulsione di Pickering, sia possibile ottenere un rilascio controllato di principio attivo andando ad agire sulle caratteristiche, dimensioni e concentrazione delle particelle solide.

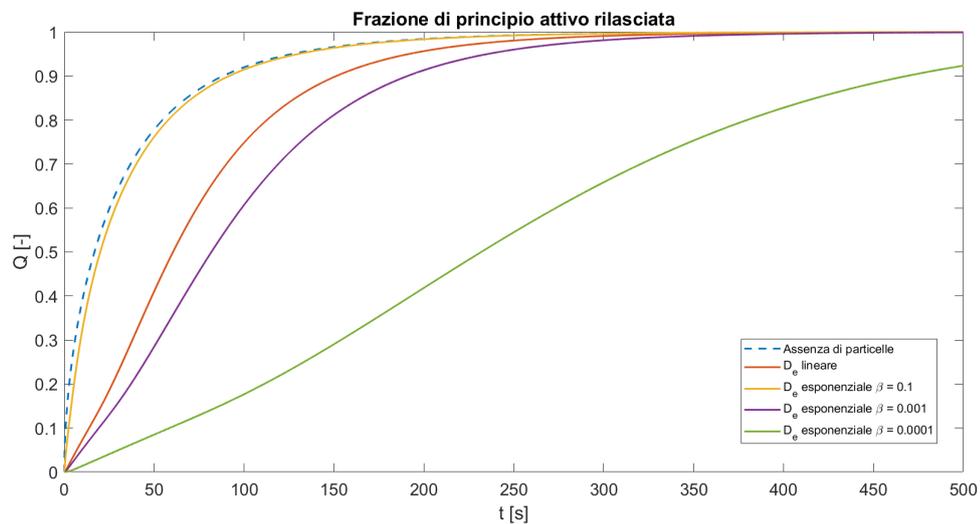


Figura 5.24: Confronto tra gli andamenti delle curve di rilascio nei vari casi analizzati

5.2 Risultati sperimentali

In questa seconda parte del capitolo vengono riportati i risultati sperimentali ottenuti seguendo le procedure descritte nel *Capitolo 4*.

5.2.1 Misura dell'angolo di contatto

Per quanto riguarda l'olio di semi di girasole, non è stato possibile determinare la misura dell'angolo di contatto. La prima difficoltà è stata riscontrata nel far fuoriuscire la goccia dall'ago dosatore, a causa dell'elevata viscosità dell'olio, per cui si è optato per far cadere due gocce in sequenza, da $4 \mu L$ in totale. Inoltre, la goccia appena depositata tendeva rapidamente ad espandersi sul pellet, prima che la fotocamera riuscisse a catturarne l'immagine, come si può osservare in Figura 5.25. Questo suggerisce comunque un'elevata affinità tra l'olio e la curcumina, con una bagnabilità pressoché totale. Questa potrebbe essere una criticità, in quanto, nella produzione di emulsioni di Pickering, è preferibile che le particelle solide abbiano bagnabilità parziale da parte di entrambe le fasi.

Le misure di angolo di contatto rispetto all'acqua sono riportate in Tabella 5.5 e sono in linea con quanto rilevato in altri lavori [1].

	Valore medio [°]	Deviazione standard [°]
pH 7 - pellet 1	58.5	0.71
pH 7 - pellet 2	66.9	1.8
pH 3	72.7	8.8

Tabella 5.5: Valore medio misurato dell'angolo di contatto curcumina-acquaria θ_w a differente valore di pH

L'angolo di contatto con l'acqua è significativamente maggiore rispetto a quello con l'olio, indicando il carattere idrofobico dei cristalli di curcumina. L'angolo di contatto con acqua a pH 3 è maggiore di quello con acqua neutra e ciò è in accordo con la minore solubilità della curcumina in ambiente acido [14]. Tuttavia bisogna notare come le misure effettuate alle medesime condizioni, ma su pellet differenti, siano abbastanza lontane. Prendendo infatti in considerazione le quattro misurazioni totali effettuate sui due pellet, esse presentano una deviazione standard di 9.6° . Questo suggerisce una forte dipendenza della misura dalla porosità e dai difetti della superficie del pellet.



Figura 5.25: Misura dell'angolo di contatto curcumina-olio-aria θ_o

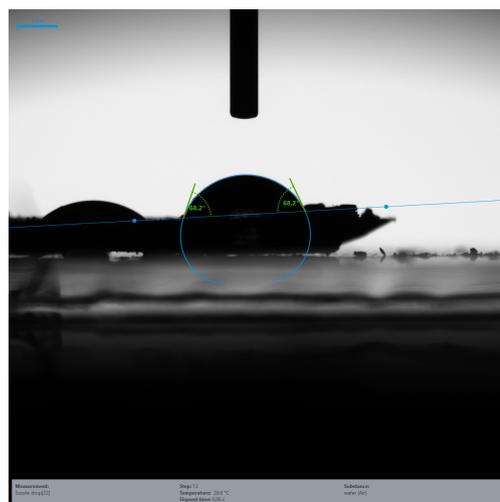


Figura 5.26: Misura dell'angolo di contatto curcumina-acqua-aria θ_w

5.2.2 Caratterizzazione dei cristalli mediante SLS

La prima distribuzione dimensionale dei cristalli ottenuta tramite *Static Light Scattering* senza l'aggiunta di tensioattivi è riportata in Figura 5.27. La curva è molto ampia e presenta due picchi intorno a valori di diametro equivalente pari a 3 e 15 μm , arrivando fino ad un massimo di 20 μm . È possibile che i cristalli si aggregino durante la misura, portando a risultati errati, per cui si è deciso di ripetere una seconda misurazione dopo 10 minuti. La seconda distribuzione è riportata in Figura 5.28 e conferma la forte tendenza all'aggregazione, in quanto il massimo si è nettamente spostato verso destra, con un valore tra i 10 e i 20 μm .

Si è optato quindi per effettuare la misurazione rompendo prima gli aggregati tramite sonicazione e aggiungendo un tensioattivo per prevenire l'ulteriore formazione di aggregati, come consigliato in letteratura [36]. La distribuzione di dimensioni ottenuta con l'aggiunta di SDS (Figura 5.29) non si discosta molto da quella precedente. L'utilizzo di Tween20, invece, ha prodotto un risultato molto differente (Figura 5.30). La distribuzione è bimodale e nettamente spostata verso valori di diametro equivalente inferiori, con due picchi intorno a 1 e 4.5 μm . Il fatto che le misure fossero così discordanti e fortemente dipendenti dalle condizioni di preparazione del campione ha fatto propendere verso altre tecniche di misura. Bisogna infatti considerare che lo strumento non fornisce una misura affidabile al di sotto di 0.5 μm e la dimensione è fornita come diametro della sfera equivalente in volume a ogni singolo elemento misurato, per cui potrebbe essere affetta da un errore elevato nel caso di particelle non sferiche.

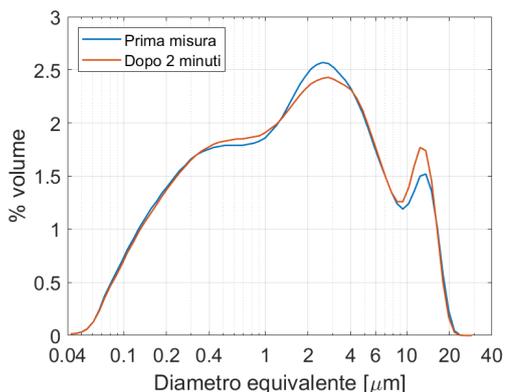


Figura 5.27: Distribuzione dimensionale dei cristalli tramite SLS in assenza di tensioattivi

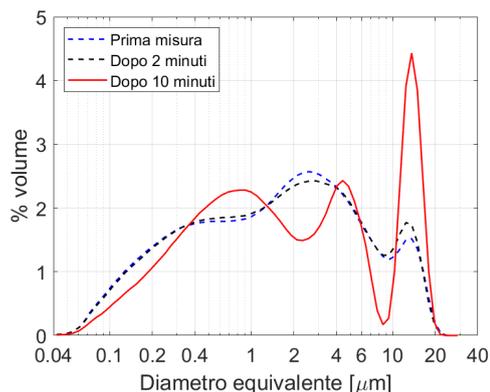


Figura 5.28: Distribuzione dimensionale dei cristalli tramite SLS in assenza di tensioattivi, misura ripetuta dopo 10 minuti

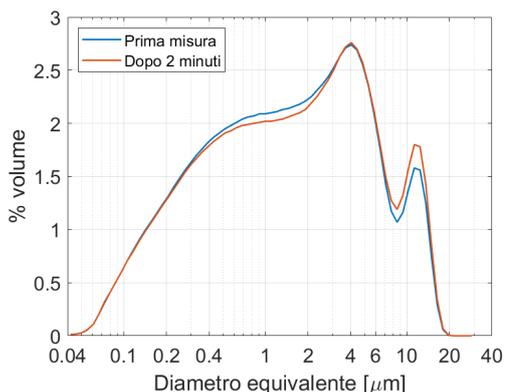


Figura 5.29: Distribuzione dimensionale dei cristalli tramite SLS con aggiunta di 0.5 mg di SDS e sonificazione per 10 minuti

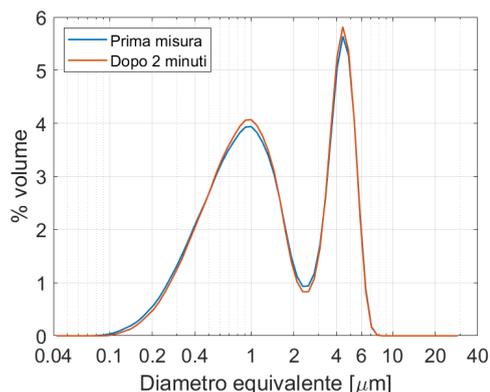


Figura 5.30: Distribuzione dimensionale dei cristalli tramite SLS con aggiunta di 0.5 mg di Tween20 e sonificazione per 10 minuti

5.2.3 Caratterizzazione dei cristalli mediante SEM

In questa sezione vengono riportati i risultati ottenuti dagli esperimenti di cristallizzazione 11 e 12 (Tabella 4.1), utilizzati poi nella produzione delle emulsioni, che differiscono tra di loro soltanto per la velocità di agitazione in fase di aggiunta dell'antisolvente. Si è deciso di utilizzare i due campioni più abbondanti, in quanto non si sono osservate sostanziali differenze a livello morfologico tra i cristalli prodotti dai vari esperimenti riportati in Tabella 4.1.

In Figura 5.31 e 5.32 si possono osservare le immagini dei cristalli al microscopio elettronico. I cristalli sono molto simili per entrambi i campioni e presentano una forma piuttosto allungata, quasi aghiforme, lievemente più accentuata nel campione 12.

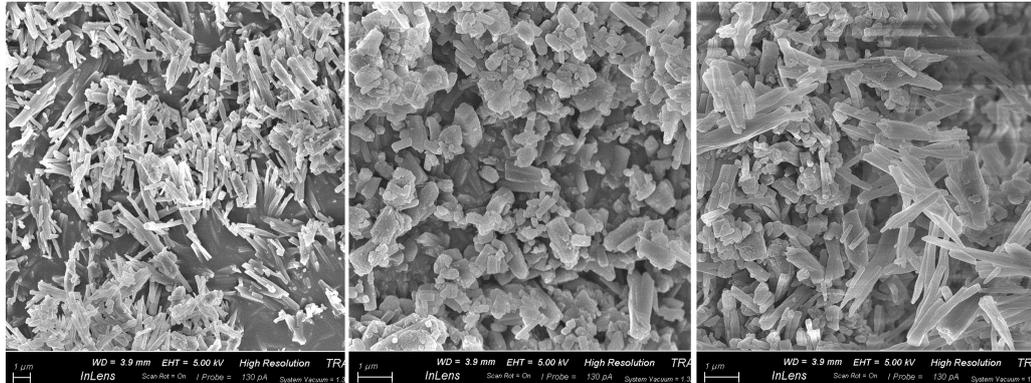


Figura 5.31: Immagini al SEM del campione 11 con ingrandimento rispettivamente di 10000x, 20000x e 20000x (da sx), barra di scala di $1\mu m$

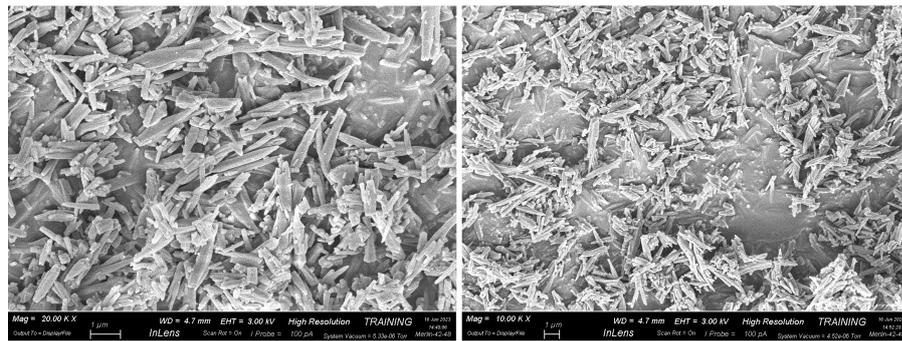


Figura 5.32: Immagini al SEM del campione 12 con ingrandimento rispettivamente di 20000x e 10000x (da sx), barra di scala di $1\mu m$

In Figura 5.33 e 5.34 sono invece riportate le stesse immagini ricalcate e binarizzate, in modo da poter essere analizzate in ImageJ.

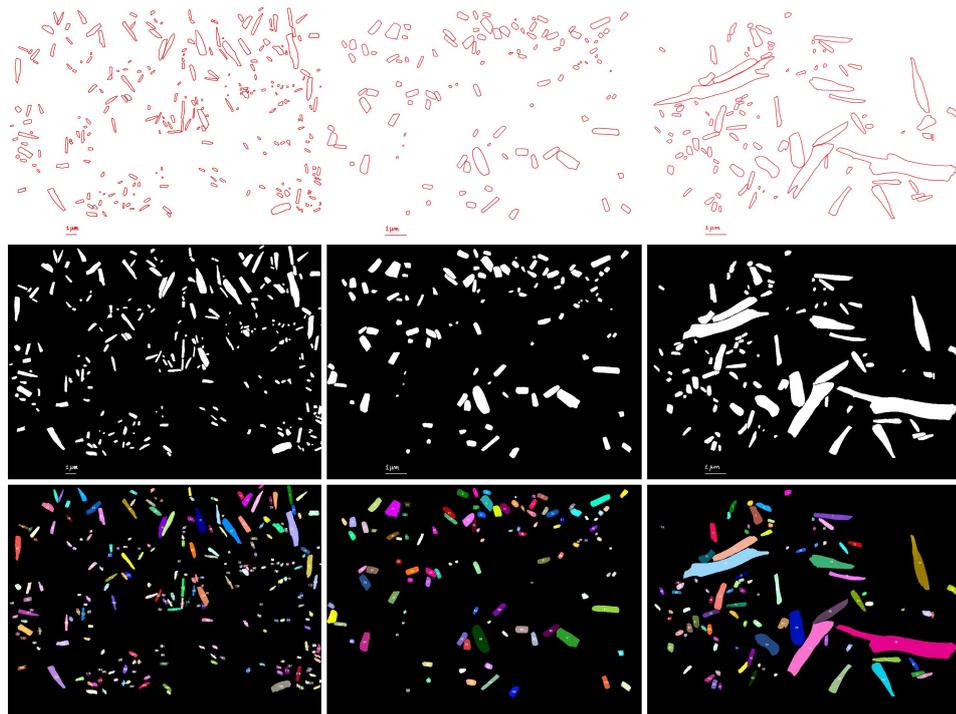


Figura 5.33: Rielaborazione delle immagini al SEM del campione 11

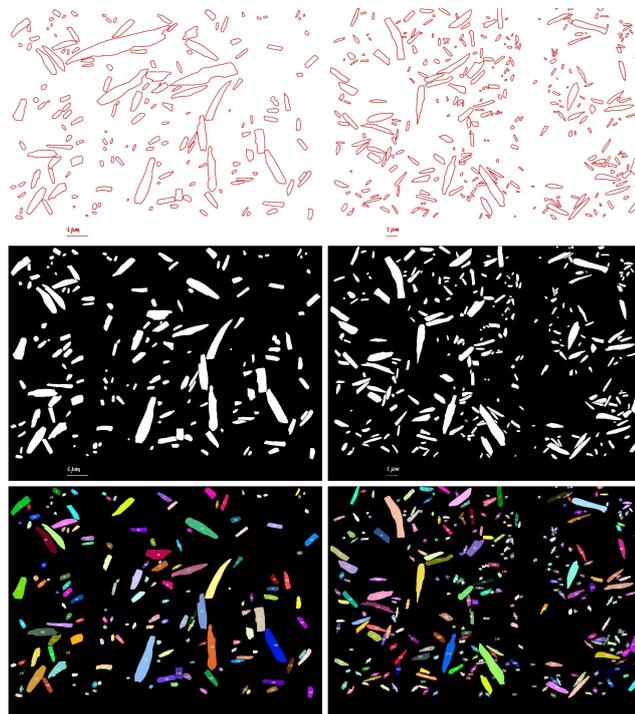


Figura 5.34: Rielaborazione delle immagini al SEM del campione 12

Vengono di seguito riportati i grafici delle distribuzioni dimensionali e di fattore di forma ottenute tramite l'analisi delle immagini, per il campione 11 (Figura 5.35, 5.36, 5.37) e 12 (Figura 5.38, 5.39, 5.40). I valori medi delle distribuzioni e le loro deviazioni standard sono riportati in Tabella 5.6 e 5.7.

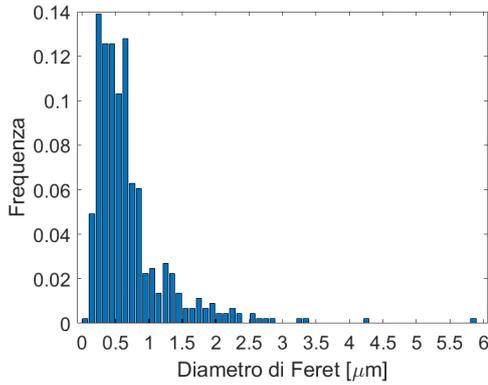


Figura 5.35: Distribuzione dimensionale dei cristalli del campione 11

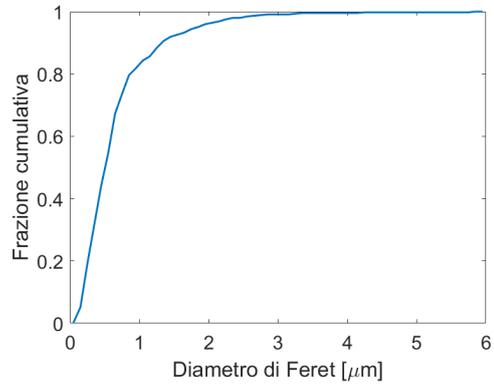


Figura 5.36: Distribuzione dimensionale cumulativa dei cristalli del campione 11

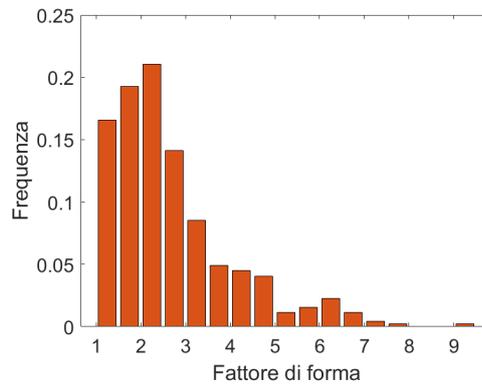


Figura 5.37: Distribuzione del fattore di forma dei cristalli del campione 11

Entrambi i campioni presentano un diametro medio inferiore a $1 \mu\text{m}$ e un fattore di forma vicino a 3.

	Valore medio	Deviazione standard
Diametro [μm]	0.71	0.60
Fattore di forma	2.66	1.36

Tabella 5.6: Valore medio di diametro di Feret e fattore di forma per il campione 11

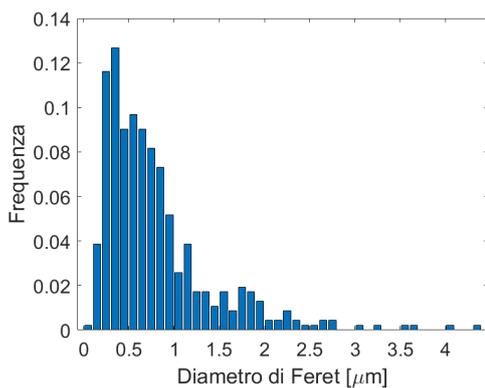


Figura 5.38: Distribuzione dimensionale dei cristalli del campione 12

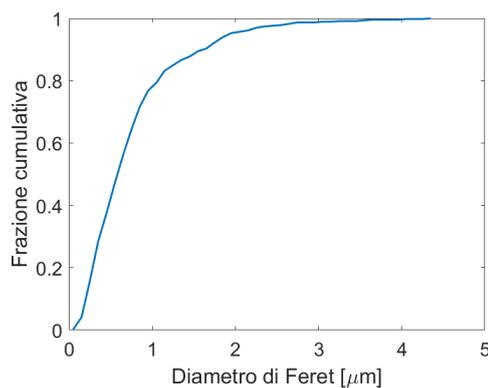


Figura 5.39: Distribuzione dimensionale cumulativa dei cristalli del campione 12

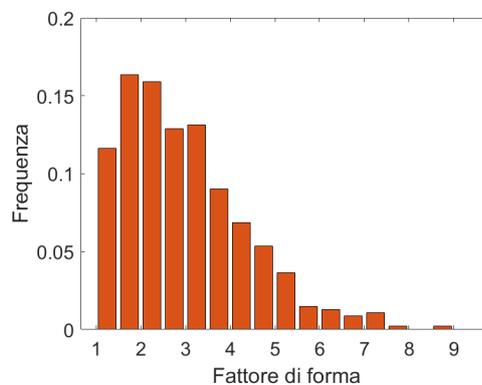


Figura 5.40: Distribuzione del fattore di forma dei cristalli del campione 12

	Valore medio	Deviazione standard
Diametro [μm]	0.79	0.62
Fattore di forma	2.99	1.38

Tabella 5.7: Valore medio di diametro di Feret e fattore di forma per il campione 12

5.2.4 Analisi delle emulsioni

Emulsioni W/O

- **Campione 3**

Il risultato migliore in termini di ricoprimento delle gocce e stabilità è stato ottenuto con il campione 3, usando l'UltraTurrax sia per la dispersione dei cristalli che per l'emulsificazione. Dopo la miscelazione era ancora presente dell'acqua sedimentata sul fondo, forse indicando la presenza di una quantità eccessiva. Prelevando del liquido dalla parte superiore si osservavano comunque delle gocce di acqua disperse nella fase oleosa e si distinguevano chiaramente i cristalli di curcumina adsorbiti all'interfaccia tra le due fasi, come mostrato in Figura 5.41. La dimensione delle gocce non è ottimale, infatti quelle più grandi si aggirano tra i 200 e i 300 μm , una dimensione troppo elevata per essere stabilizzata da particelle inferiori a 1 μm . Dopo alcune ore l'acqua tendeva a depositarsi sul fondo, tuttavia, agitando la fialetta e ripetendo l'osservazione, si distinguevano ancora le gocce ricoperte dai cristalli.

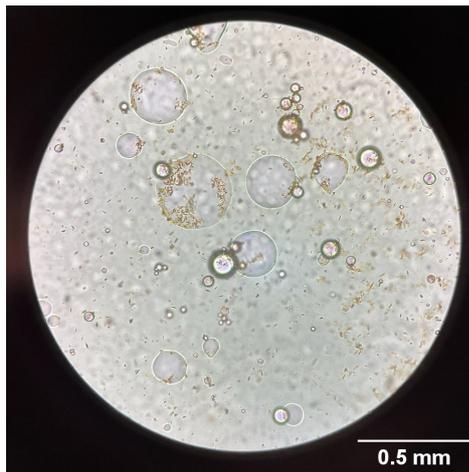


Figura 5.41: Campione 3 al microscopio ottico, emulsione W/O ottenuta esclusivamente con UltraTurrax (barra di scala 0.5 mm)

- **Campione 3.1**

Usando le stesse proporzioni del caso precedente, ma producendo l'emulsione con il bagno ad ultrasuoni, si è ottenuto un risultato molto differente. Pur continuando a miscelare non si è ottenuta una emulsione omogenea, ma erano visibili ad occhio nudo delle grandi gocce di acqua (Figura 5.42). Si è atteso che questi aggregati si depositassero sul fondo, poi il campione è stato osservato al microscopio dopo una

blanda miscelazione. Si osservavano ancora delle goccioline di acqua disperse, ma solo alcune, di colore arancione, sembravano ricoperte dai cristalli, visibili in Figura 5.43. La miscelazione con ultrasuoni, a causa del maggiore apporto energetico, ha permesso di ottenere dimensioni delle gocce inferiori, al massimo di circa $70\text{-}80\ \mu\text{m}$, ma di forme non omogenee. In generale, questa emulsione è apparsa nettamente più instabile rispetto al caso precedente.



Figura 5.42: Immagine del campione 3.1, in cui si osservano aggregati di acqua

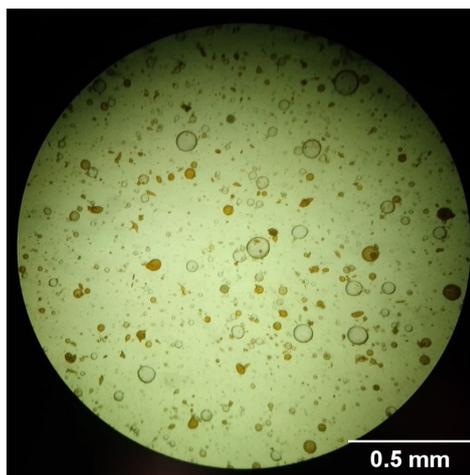


Figura 5.43: Campione 3.1 al microscopio ottico, emulsione W/O ottenuta con bagno ad ultrasuoni (barra di scala 0.5 mm)

Emulsioni O/W

- **Campione 2**

Per il primo campione si è deciso di utilizzare le stesse condizioni di miscelazione del campione 3, che avevano prodotto un risultato soddisfacente. In questo caso, però, si è osservata una netta separazione delle fasi già in fase di emulsificazione con UltraTurrax, con i cristalli di curcumina che tendevano ad affiorare in superficie (Figura 5.44). Questo probabilmente era dovuto alla miscelazione che tende ad incorporare molta aria e i cristalli, poco affini alla fase acquosa, tendevano a disporsi preferenzialmente all'interfaccia delle bolle. Osservando al microscopio il liquido dalla parte inferiore della provetta, in Figura 5.45, si notava la quasi totale assenza di cristalli.



Figura 5.44: Immagine del campione 2 durante l'emulsificazione con UltraTurrax

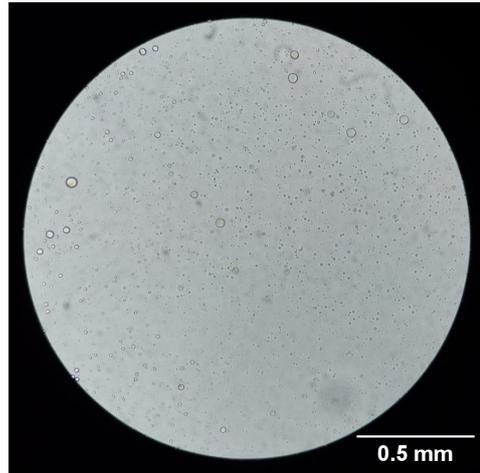


Figura 5.45: Campione 2 al microscopio ottico, emulsione O/W ottenuta con UltraTurrax (barra di scala 0.5 mm)

- **Campione 4**

L'emulsificazione esclusivamente con agitatore magnetico ha richiesto più tempo e prodotto poche gocce di dimensione piuttosto elevata, a causa della bassa energia trasmessa al fluido (Figura 5.46).

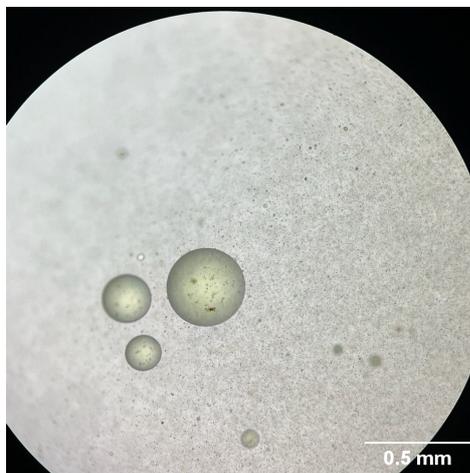


Figura 5.46: Campione 4 al microscopio ottico, emulsione O/W ottenuta esclusivamente con agitatore magnetico (barra di scala 0.5 mm)

- **Campione 4.1**

L'emulsificazione con bagno a ultrasuoni ha portato a gocce di dimensioni minori, a causa dell'elevato apporto energetico fornito, ma dalle forme più irregolari e questo potrebbe essere un fattore destabilizzante per l'emulsione. All'apparenza, però, i cristalli hanno ricoperto le gocce di olio in maniera soddisfacente (Figura 5.47).

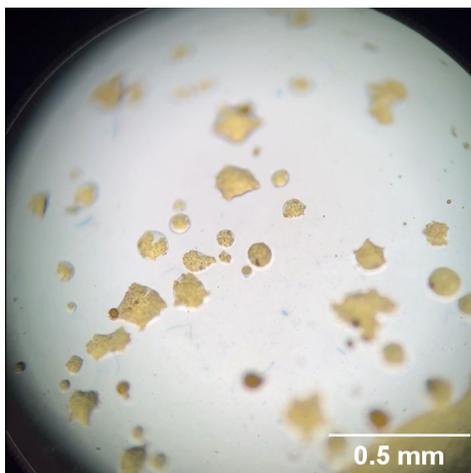


Figura 5.47: Campione 4.1 al microscopio ottico, emulsione O/W ottenuta esclusivamente con bagno a ultrasuoni (barra di scala 0.5 mm)

- **Campione 2.1**

L'utilizzo combinato dell'agitatore magnetico e del bagno ad ultrasuoni è sembrata essere la condizione migliore per ottenere gocce sufficientemente piccole e un parziale adsorbimento dei cristalli all'interfaccia tra le fasi. Sono state ottenute gocce piuttosto piccole e uniformi, ma nell'insieme il ricoprimento delle gocce era modesto e si osservavano ancora molti cristalli dispersi nella fase acquosa, visibile in Figura 5.48.

- **Campione 5**

Per cercare di ottenere un ricoprimento maggiore è stato aumentato il contenuto di cristalli di curcumina in sospensione, mantenendo le stesse condizioni di miscelazione del caso precedente. Già in fase di emulsificazione si osservava uno strato di cristalli sulla superficie della provetta, che non è stato possibile disperdere nemmeno aumentando il tempo di miscelazione. Il risultato è simile al campione precedente, ma la quantità di cristalli rimasta nella fase continua è maggiore, come ne suggerisce la colorazione tendente al giallo ben visibile in Figura 5.49.

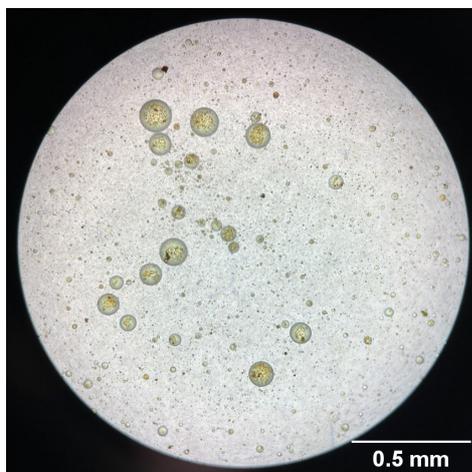


Figura 5.48: Campione 2.1 al microscopio ottico, emulsione O/W ottenuta con bagno a ultrasuoni e premiscelazione con agitatore magnetico (barra di scala 0.5 mm)



Figura 5.49: Immagine del campione 5, in cui è visibile uno strato di cristalli non disperso in superficie

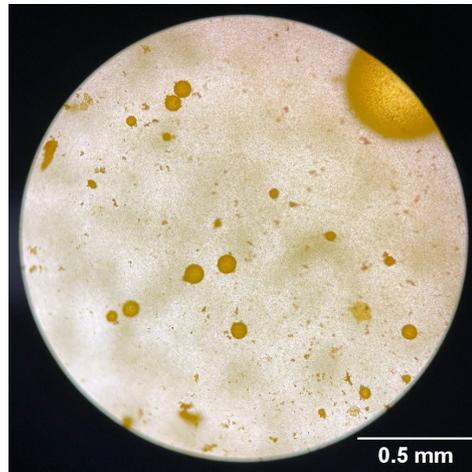


Figura 5.50: Campione 5 al microscopio ottico, emulsione O/W con il più elevato contenuto di curcumina (barra di scala 0.5 mm)

• **Campione 6**

Per questi ultimi campioni si è deciso invece di aumentare la frazione di olio, dal 5% al 10% in peso. L'emulsione ottenuta presentava gocce di piccole dimensioni che tendevano a spostarsi velocemente e a disporsi ai bordi della goccia di emulsione depositata sul vetrino (Figura 5.51 e 5.52). Questa emulsione non si è dimostrata particolarmente stabile, ma si osserva comunque la tendenza dei cristalli di curcumina a disporsi all'interfaccia delle due fasi.



Figura 5.51: (a) Campione 6 al microscopio ottico, emulsione O/W con il più elevato contenuto di olio (barra di scala 0.5 mm)

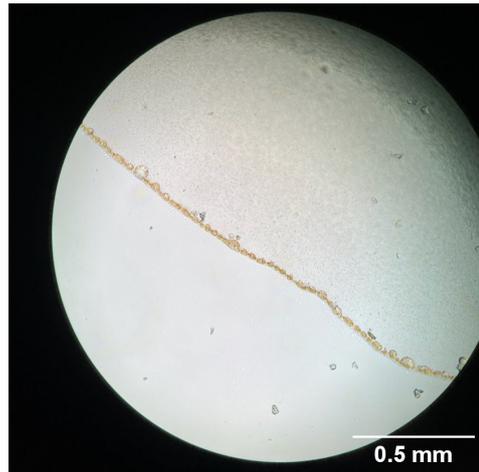


Figura 5.52: (b) Campione 6 al microscopio ottico, emulsione O/W con il più elevato contenuto di olio (barra di scala 0.5 mm)

• **Campione 6.2**

Per l'ultimo campione si è deciso di utilizzare come fase continua acqua a pH 3. La minore solubilità della curcumina in ambiente acido dovrebbe far tendere maggiormente i cristalli a disporsi all'interfaccia con le gocce di olio. In realtà è stata osservata una separazione delle fasi molto più rapida e netta, con i cristalli che tendevano ad affiorare in superficie molto velocemente, insieme alla fase oleosa, formando delle sfere di dimensioni millimetriche, ben visibili in Figura 5.53.



Figura 5.53: Immagine del campione 6.2, in cui sono visibili gli aggregati sferici



Figura 5.54: Campione 6.2 al microscopio ottico, emulsione O/W con acqua acidificata (barra di scala 0.5 mm)

Il surnatante è stato osservato al microscopio ottico, in Figura 5.54. Si osservano al suo interno delle gocce di dimensioni micrometriche, per cui è possibile che sia avvenuta un'inversione di fase, inglobando dell'acqua all'interno di tali sfere oleose e producendo un'emulsione W/O/W. Questa è solamente un'ipotesi, per determinarlo con certezza sarebbero necessarie analisi più approfondite.

In generale, seppur sia stata osservata la tendenza dei cristalli di curcumina a disporsi all'interfaccia delle gocce, non sono state individuate delle condizioni operative ottimali per la produzione di emulsioni O/W stabili. In tutti i campioni, alcuni visibili in Figura 5.55, a distanza di poche ore o al massimo pochi giorni, si è verificata una netta separazione tra le fasi, con i cristalli che tendevano a disporsi nella fase oleosa.



Figura 5.55: Immagine di alcuni campioni di emulsione O/W a distanza di alcuni giorni dalla preparazione (da sinistra: campione 2, campione 4, campione 5 e campione 6.1)

Capitolo 6

Conclusioni e sviluppi futuri

In conclusione, il modello matematico di rilascio per emulsioni di Pickering proposto ha condotto a risultati dotati di senso fisico e coerenti con le curve di rilascio derivanti dai modelli già presenti in letteratura. La goccia di emulsione, circondata da particelle solide e immersa in un bulk acquoso, è stata modellata come una sfera multistrato ed è stato ipotizzato che il rilascio fosse controllato unicamente dalla diffusione. Il problema differenziale alle derivate parziali che ne è stato ricavato è stato risolto numericamente tramite metodo delle linee. Le prime simulazioni sono state condotte su un problema semplificato di diffusione all'interno di una sfera, di cui è nota una soluzione semi-analitica, in questo modo è stato possibile testare la bontà del metodo numerico e determinare l'ordine di convergenza, risultato pari a 1. In seguito è stata simulata una goccia di emulsione di Pickering, per la quale sono stati ricavati gli andamenti nel tempo dei profili di concentrazione di principio attivo, della frazione di principio contenuta nella goccia e rilasciata nel bulk in funzione del tempo, per quattro diversi andamenti della diffusività effettiva. Tale parametro è di derivazione empirica e tiene conto della dissoluzione o della degradazione delle particelle solide nel tempo. Come prevedibile, in assenza dello strato di cristalli sulla superficie delle gocce si è ottenuto il rilascio più veloce, mentre andando a diminuire la velocità di crescita della diffusività effettiva nel tempo vengono simulati dei rilasci più lenti. Questo dimostra che un grande vantaggio delle emulsioni di Pickering è la possibilità di produrre formulazioni farmaceutiche a rilascio controllato, andando a variare le proprietà delle particelle stabilizzanti.

Per quanto riguarda il lavoro sperimentale, si è cercato di produrre emulsioni di Pickering stabilizzate da cristalli di curcumina. In fase di caratterizzazione dei cristalli è stato possibile determinare una distribuzione dimensionale coerente solo tramite l'analisi delle immagini al SEM. La misura tramite *Static Light Scattering* si è dimostrata invece fortemente dipendente dalle condizioni di preparazione del campione e influenzata dalla spiccata tendenza dei cristalli ad aggregarsi, per

cui poco affidabile. La misura dell'angolo di contatto ha confermato il carattere idrofobico della curcumina, ancor più accentuato in caso di acqua a pH acido. Come atteso, dunque, i cristalli di curcumina hanno mostrato tendenza a stabilizzare emulsioni acqua-in-olio, essendo la condizione termodinamicamente favorita. Le prove di emulsificazione, tuttavia, si sono concentrate principalmente sulla tipologia olio-in-acqua, di cui non si è trovata traccia in letteratura, sulla base di alcuni lavori che hanno dimostrato la capacità di particelle insolubili, in certe condizioni, di stabilizzare anche l'emulsione non favorita termodinamicamente. Il metodo di miscelazione migliore, sia per la dispersione dei cristalli che per l'emulsificazione, è risultato essere il bagno ad ultrasuoni, preceduto da una veloce pre-miscelazione con agitatore magnetico. Sia a basse che ad alte concentrazioni di curcumina, tra lo 0.05 e 0.3% in peso rispetto alla quantità di olio, è stata osservata la tendenza delle particelle a disporsi all'interfaccia delle gocce, tuttavia è stato ottenuto un grado di ricoprimento modesto, con gran parte dei cristalli ancora dispersa nella fase continua. Dopo poco tempo i cristalli hanno mostrato tendenza ad affiorare in superficie, senza svolgere la funzione stabilizzante, ancor più velocemente utilizzando acqua a pH acido.

L'utilizzo della curcumina per la produzione di emulsioni di Pickering sembra essere promettente, ad oggi soprattutto per la tipologia W/O, ma non è escluso che sia possibile stabilizzare anche l'emulsione inversa. In futuro, dunque, sarà necessario effettuare altre prove sperimentali in modo da ottimizzare il processo di emulsificazione. Una volta ottenute emulsioni stabili per diversi giorni, sarà possibile disciogliere al suo interno un principio attivo ed effettuare prove di rilascio in laboratorio. Questi dati andranno confrontati con i risultati del modello matematico proposto, permettendone così la validazione.

Per quanto riguarda le emulsioni di Pickering, esse risultano essere particolarmente attraenti per la loro facilità produzione, elevata stabilità e atossicità. Inoltre gli studi si stanno concentrando sull'utilizzo di particelle stabilizzanti di origine naturale e biodegradabili, in modo da produrre una valida alternativa alle emulsioni a base di tensioattivi, una delle cause di inquinamento delle acque. Le emulsioni di Pickering presentano, potenzialmente, una grande varietà di applicazioni, soprattutto in campo alimentare, cosmetico e farmaceutico. In quest'ultimo ambito, in particolare, tali emulsioni sembrano essere un mezzo promettente per la veicolazione e il rilascio controllato di principi attivi. Tuttavia, è necessario compiere ancora dei progressi nella ricerca e condurre ulteriori esperimenti *in vitro* e *in vivo* per poter, in futuro, commercializzare formulazioni farmaceutiche basate su emulsioni di Pickering.

Appendice A

Script MATLAB

Caso 1: Diffusione all'interno di una goccia

```
1 % This script solves the unsteady diffusion equation  
2 inside a sphere using the Method of Lines  
3 % Space discretization  
4 r0 = 0;  
5 R = 50*1e-06; % Radius of the sphere  
6 N = 800; % Number of space intervals  
7 h = R/N; % Spacial grid step  
8 r = r0:h:R;  
9  
10 % Time discretization  
11 M = 1000;  
12 t0 = 0;  
13 tf = 500;  
14 tspan = linspace(t0,tf,M);  
15  
16 % Data  
17 D = 1e-11; % Diffusion coefficient  
18  
19 % ODEs solution  
20 y0 = ones(1,N); % Initial condition (t=0)  
21 [t,y] = ode45('odefun_case1',tspan,y0);  
22 yend = zeros(length(t),1); % Adding boundary condition  
 at r=R
```

```

23 y = [y yend];
24
25 % Semi-analytical solution
26 l = floor(0.05*length(t));
27 t1 = t(l);
28 r = r/R;
29
30 y_ex = zeros(length(t),length(r));
31 y_ex(1,:) = ones(1,length(r));
32 y_ex(1,end) = 0;
33 for j = 2:length(t)
34     for n = 1:300
35         y_ex(j,1) = y_ex(j,1) + (-1)^n*exp(-n^2*pi^2*D/R
36             ^2*t(j));
37     end
38     y_ex(j,1) = -2*y_ex(j,1);
39     for i=2:length(r)
40         for n = 1:300
41             y_ex(j,i) = y_ex(j,i) + (-1)^n/n*exp(-n^2*pi
42                 ^2*D/R^2*t(j))*sin(n*pi*r(i));
43         end
44     end
45 end
46 % Solution plots
47 r = r0:h:R;
48 l = floor(0.05*length(t));
49 l1 = floor(0.1*length(t));
50 l11 = floor(0.15*length(t));
51 l111 = floor(0.25*length(t));
52
53 figure
54 plot(r,y(1,:), 'o',r,y(l,:), 'o',r,y(l1,:), 'o',r,y(l11,:),
55     'o',r,y(l111,:), 'o',r,y(end,:), 'o', 'MarkerSize',3, '
56     linewidth',1.2)
57 hold on
58 rplot = linspace(r0,R,1000);
59 yex_t0 = ones(1,1000);
60 yex_t0(end) = 0;
61 plot(rplot,yex_t0, 'linewidth',1.2)

```

```

60 hold on
61 plot(r,y_ex(1,:),r,y_ex(11,:),r,y_ex(111,:),r,y_ex(1111
    ,:),r,y_ex(end,:), 'MarkerSize',3, 'linewidth',1.2)
62 title('Profili di concentrazione nel tempo')
63 subtitle('\it Diffusione all''interno della sfera')
64 xlabel('r [m]')
65 ylabel('C [-]')
66 lgd = legend('t = t0','t = 0.05*tf','t = 0.1*tf','t =
    0.15*tf','t = 0.25*tf','t = tf', 't = t0','t = 0.05*
    tf','t = 0.1*tf','t = 0.15*tf','t = 0.25*tf','t = tf'
    , 'NumColumns',4)
67 title(lgd,['Soluzione approssimata' 'Soluzione esatta'])
68
69 % Error calculation
70 err = (sum(sum((y-y_ex).^2))/(M*N))^0.5; % 2-norm error

```

```

1 function [ydot] = odefun_case1(t,y)
2
3     % This function calculates the source terms of
concentration for each radial position. It is an
argument for a ODE solver to obtain the evolution in
time of the radial concentration profile in a sphere.
4
5     % Space discretization
6     r0 = 0;
7     R = 50*1e-06; % Radius of the sphere
8     N = 800;      % Number of space intervals
9     h = R/N;     % Spacial grid step
10    r = r0:h:R;
11
12    D = 1e-11; % Diffusion coefficient
13
14    % Source terms calculation
15    ydot = zeros(N,1);
16    ydot(1) = 3*D/(h^2)*(y(2)-y(1));
17    for i = 2:N-1
18        ydot(i) = 2*D/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + D/h^2*(y(
19        i+1)-2*y(i)+y(i-1));
19    end

```

```

20     ydot(N) = -2*D/(r(N)*h)*y(i) + D/h^2*(-2*y(i)+y(i-1)
21     );
22 end

```

Caso 2: Diffusione all'interfaccia olio-acqua

```

1  % Space discretization
2  R = 50*1e-06;      % Radius of the droplet
3  rf = 250*1e-06;   % End of the interval
4  N = 400;          % Space intervals inside the sphere
5  h = R/N;          % Spacial grid step
6  ro = 0:h:R;       % Radial positions inside the sphere
7  rw = R:h:rf;      % Radial positions outside the sphere
8  r = [ro rw];      % Total radial positions
9  M = length(r)-1; % Total space intervals
10
11 % Time discretization
12 t0 = 0;
13 tf = 500;
14 tspan = [t0:0.05:tf];
15
16 % Data
17 Do = 1e-11;       % Diffusion coefficient in oil
18 Dw = 1e-10;       % Diffusion coefficient in water
19 Co0 = 1;          % Initial concentration in oil
20 Cw0 = 0;          % Initial concentration in water
21 P = 10^(0.4);     % Partition coefficient
22
23 % Initial condition
24 y0 = zeros(1,M+1);
25 for i = 1:M
26     if i<=N+1
27         y0(i) = Co0;
28     else
29         y0(i) = Cw0;
30     end
31 end

```

```
32
33 % ODEs solution
34 options = odeset('RelTol',1.0e-13,'AbsTol',1.0e-13);
35 [t,y] = ode45('odefun_case2',tspan,y0,options);
36
37 % Adding concentrations at interface
38 for i = 1:length(t)
39     a11 = Do;
40     a12 = Dw;
41     b1 = Dw*y(i,N+3) + Do*y(i,N);
42     a21 = 1;
43     a22 = -P;
44     b2 = 0;
45     A = [a11,a12;a21,a22];
46     b = [b1;b2];
47     sol = A\b;
48     y(i,N+1) = sol(1);
49     y(i,N+2) = sol(2);
50 end
51
52 Co = y(:,[1:N+1]); % Concentration profiles inside the
   oil droplet
53 Cw = y(:,[N+2:end]); % Concentration profile in water
54
55 % Cumulative fraction released
56 for i =1:length(t)
57     fun = (Co(1,:)-Co(i,:)).*ro.^2;
58     Q(i) = trapz(ro,fun);
59     fnorm = (Co(1,:)-Co(i,end)*ones(1,length(ro))).*ro
   .^2;
60     Qnorm(i) = trapz(ro,fun)/trapz(ro,fnorm);
61 end
62
63 % Solution plots
64 l = floor(0.05*length(t));
65 l1 = floor(0.1*length(t));
66 l11 = floor(0.15*length(t));
67 l111 = floor(0.25*length(t));
68
69 plot(r,y(1,:),r,y(l,:),r,y(l1,:),r,y(l11,:),r,y(l111,:),
   r,y(end,:),'linewidth',1.2)
```

```

70 hold on
71 xline(R, '--k', 'linewidth', 1.5)
72 title('Profili di concentrazione nel tempo')
73 subtitle('\it Interfaccia olio-acqua')
74 xlabel('r [m]')
75 ylabel('C [-]')
76 legend('t = t0', 't = 0.05*tf', 't = 0.1*tf', 't = 0.15*tf'
       , 't = 0.25*tf', 't = tf', 'NumColumns', 2)
77 axis([0 rf 0 1])
78
79 figure
80 plot(t, Qnorm, 'linewidth', 1.5)
81 xlabel('t [s]')
82 ylabel('Q')
83 title('Frazione di principio attivo rilasciata')

```

```

1 function [ydot] = odefun_case2(t,y)
2
3     % Space discretization
4     R = 50*1e-06; % Radius of the droplet
5     rf = 250*1e-06; % End of the interval
6     N = 400; % Space intervals inside the sphere
7     h = R/N; % Spacial grid step
8     ro = 0:h:R; % Radial positions inside the sphere
9     rw = R:h:rf; % Radial positions outside the sphere
10    r = [ro rw]; % Total radial positions
11    M = length(r)-1; % Total space intervals
12
13    % Data
14    Do = 1e-11; % Diffusion coefficient
15    Dw = 1e-10;
16    P = 10^(0.41); % Partition coefficient
17
18    % Interface concentration
19    a11 = Do;
20    a12 = Dw;
21    b1 = Dw*y(N+3) + Do*y(N);
22    a21 = 1;
23    a22 = -P;
24    b2 = 0;

```

```

25 A = [a11,a12;a21,a22];
26 b = [b1;b2];
27 sol = A\b;
28 y(N+1) = sol(1);
29 y(N+2) = sol(2);
30
31 % Boundary condition at r=rf
32 y(M+1) = 0;
33
34 % Source terms calculation
35 ydot = zeros(M+1,1);
36 ydot(1) = 3*Do/h^2*(y(2)-y(1));
37 for i = 2:N
38     ydot(i) = 2*Do/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + Do/h^2*(
y(i+1)-2*y(i)+y(i-1));
39 end
40 for i = (N+3):(M-1)
41     ydot(i) = 2*Dw/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + Dw/h^2*(
y(i+1)-2*y(i)+y(i-1));
42 end
43 ydot(M) = 2*Dw/(r(M)*h)*(y(M+1)-y(M)) + Dw/h^2*(y(M
+1)-2*y(M)+y(M-1));
44 end

```

Caso 3: Diffusione in una emulsione di Pickering

```

1 % Space discretization
2 R = 50*1e-06; % Radius of the droplet
3 d = 10*1e-06; % Thickness of particle layer
4 rf = 250*1e-06; % End of the interval
5 N = 400; % Space intervals inside the sphere
6 h = R/N; % Spacial grid step
7 K = d/h; % Space intervals in the particle layer
8 ro = 0:h:R; % Radial positions inside the sphere
9 rp = R:h:R+d; % Radial positions in the particle
layer
10 rw = R+d:h:rf; % Radial positions in water phase
11 r = [ro rp rw]; % Total radial positions

```

```
12 M = length(r)-1; % Total space intervals
13
14 % Time discretization
15 t0 = 0;
16 tf = 500;
17 t = [t0:0.05:tf];
18
19 % Data
20 Do = 1e-11; % Diffusion coefficient in oil [m^2/s]
21 Dw = 1e-10; % Diffusion coefficient in water [m^2/s]
22 Co0 = 1; % Initial concentration in oil
23 Cw0 = 0; % Initial concentration in water
24 P = 10^(0.4); % Partition coefficient
25
26 % TIME-DEPENDENT EFFECTIVE DIFFUSION in the solid
    particles layer
27 Df = 1e-10; % Final diffusion coefficient
28 % LINEAR
29 %k = Df/tf;
30 %De = @(t) k*t;
31 % EXPONENTIAL
32 k = 0.1;
33 De = @(t) Df*(1-exp(-k*t));
34
35 figure
36 plot(t,De(t),'m','linewidth',1.2)
37 title('Diffusività effettiva')
38 xlabel('t [s]')
39 ylabel('D [m^2/s]')
40
41 % Initial condition
42 y0 = zeros(1,M+1);
43 for i = 1:M
44     if i<=N+1
45         y0(i) = Co0;
46     else
47         y0(i) = Cw0;
48     end
49 end
50
51 % ODEs solution
```

```

52 options = odeset('RelTol',1.0e-13,'AbsTol',1.0e-13);
53 [t,y] = ode45('odefun_case3',t,y0,options);
54
55 % Adding concentrations at interface
56 for i = 1:length(t)
57     % OIL-PARTICLES INTERFACE
58     a11 = Do;
59     a12 = De(t(i));
60     b1 = De(t(i))*y(i,N+3) + Do*y(i,N);
61     a21 = 1;
62     a22 = -P;
63     b2 = 0;
64     A = [a11,a12;a21,a22];
65     b = [b1;b2];
66     sol = A\b;
67     y(i,N+1) = sol(1);
68     y(i,N+2) = sol(2);
69
70     % PARTICLES-WATER INTERFACE
71     y(i,N+K+2) = (De(t(i))*y(i,N+K+1) + Dw*y(i,N+K+4))/(
De(t(i))+Dw);
72     y(i,N+K+3) = y(i,N+K+2);
73 end
74
75 Co = y(:, [1:N+1]); % Concentration profiles inside the
oil droplet
76 Cw = y(:, [N+K+3:end]); % Concentration profile in water
77
78 % Cumulative fraction released
79 for i = 1:length(t)
80     fun = (Co(1,:) - Co(i,:)).*ro.^2;
81     Q(i) = trapz(ro,fun);
82     fnorm = (Co(1,:) - Co(i,end))*ones(1,length(ro)).*ro
.^2;
83     Qnorm(i) = trapz(ro,fun)/trapz(ro,fnorm);
84 end
85
86 % Solution plots
87 l = floor(0.05*length(t));
88 l1 = floor(0.1*length(t));
89 l11 = floor(0.15*length(t));

```

```
90 l111 = floor(0.25*length(t));
91
92 figure
93 plot(r,y(1,:),r,y(1,:),r,y(11,:),r,y(111,:),r,y(1111,:),
     r,y(end,:), 'linewidth',1.2)
94 hold on
95 xline(R, '--k', 'linewidth',1.5)
96 hold on
97 xline(R+d, '--k', 'linewidth',1.5)
98 title('Profili di concentrazione nel tempo')
99 subtitle('\it Interfaccia olio-acqua con particelle')
100 xlabel('r [m]')
101 ylabel('C [-]')
102 legend('t = t0', 't = 0.05*tf', 't = 0.1*tf', 't = 0.15*tf'
        , 't = 0.25*tf', 't = tf', 'NumColumns',2)
103 axis([0 rf 0 1])
104
105 figure
106 plot(t,Qnorm, 'linewidth',1.5)
107 xlabel('t [s]')
108 ylabel('Q')
109 title('Frazione di principio attivo rilasciata')
110 axis([0 500 0 1])
111
112 % Mass profiles
113 % Total
114 Ct = [Co,Cp];
115 rt = [ro,rp];
116 for i =1:length(t)
117     fun = (Ct(i,:)).*rt.^2;
118     Q_tot(i) = trapz(rt,fun);
119 end
120 fnorm = (Ct(1,:)).*rt.^2;
121 Q_norm = trapz(rt,fnorm);
122 % Droplet
123 for i =1:length(t)
124     fun = (Co(i,:)).*ro.^2;
125     Q_drop(i) = trapz(ro,fun);
126 end
127 % Particles
128 for i =1:length(t)
```

```

129     fun = (Cp(i,:)).*rp.^2;
130     Q_part(i) = trapz(rp,fun);
131 end
132
133 figure
134 plot(t,Q_drop/Q_norm,t,Q_part/Q_norm,t,Q_tot/Q_norm,'
    linewidth',1.5)
135 xlabel('t [s]')
136 ylabel('M/M_T(0) [-]')
137 title('Frazione di principio attivo contenuta nella
    goccia')
138 legend('Nella goccia','Nello strato di particelle', '
    Totale')
139 axis([0 500 0 1])

```

```

1 function [ydot] = odefun_case3(t,y)
2
3     % Space discretization
4     R = 50*1e-06;      % Radius of the droplet
5     d = 10*1e-06;     % Thickness of particle layer
6     rf = 250*1e-06;  % End of the interval
7
8     N = 400;          % Space intervals inside the sphere
9     h = R/N;         % Spacial grid step
10    K = d/h;          % Space intervals in the particle
    layer
11    ro = 0:h:R;      % Radial positions inside the
    sphere
12    rp = R:h:R+d;    % Radial positions in the particle
    layer
13    rw = R+d:h:rf;   % Radial positions in water phase
14    r = [ro rp rw]; % Total radial positions
15    M = length(r)-1; % Total space intervals
16
17    % Data
18    Do = 1e-11;      % Diffusion coefficient in oil
19    Dw = 1e-10;      % Diffusion coefficient in water
20    P = 10^(0.4);    % Partition coefficient
21

```

```

22  % TIME-DEPENDENT EFFECTIVE DIFFUSION in the solid
    particles layer
23  Df = 1e-10; % Final diffusion coefficient
24  tf = 500;
25  % LINEAR
26  %k = Df/tf;
27  %De = k*t;
28  % EXPONENTIAL
29  k = 0.1;
30  De = Df*(1-exp(-k*t));
31
32  % OIL-PARTICLES interface concentration
33  a11 = Do;
34  a12 = De;
35  b1 = De*y(N+3) + Do*y(N);
36  a21 = 1;
37  a22 = -P;
38  b2 = 0;
39  A = [a11, a12; a21, a22];
40  b = [b1; b2];
41  sol = A\b;
42  y(N+1) = sol(1);
43  y(N+2) = sol(2);
44
45  % PARTICLES-WATER interface concentration
46  y(N+K+2) = (De*y(N+K+1) + Dw*y(N+K+4))/(De+Dw);
47  y(N+K+3) = y(N+K+2);
48
49  % Boundary condition at r = rf
50  y(M+1) = 0;
51
52  % Source terms calculation
53  ydot = zeros(M+1,1);
54  ydot(1) = 3*Do/h^2*(y(2)-y(1));
55  for i = 2:N
56      ydot(i) = 2*Do/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + Do/h^2*(
y(i+1)-2*y(i)+y(i-1));
57  end
58  for i = (N+3):(N+K+1)
59      ydot(i) = 2*De/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + De/h^2*(
y(i+1)-2*y(i)+y(i-1));

```

```
60     end
61     for i = (N+K+4):(M-1)
62         ydot(i) = 2*Dw/(r(i)*h)*(y(i+1)-y(i)) + Dw/h^2*(
y(i+1)-2*y(i)+y(i-1));
63     end
64     ydot(M) = 2*Dw/(r(M)*h)*(y(M+1)-y(M)) + Dw/h^2*(y(M
+1)-2*y(M)+y(M-1));
65 end
```

Bibliografia

- [1] M. Zembyla, B.S. Murray e A. Sarkar. «Water-In-Oil Pickering Emulsions Stabilized by Water-Insoluble Polyphenol Crystals». In: *Langmuir* 34 (2018), pp. 10001–10011 (cit. alle pp. 1, 7–9, 56, 73).
- [2] F.B. Carvalho-Guimarães, K.L. Correa, T.P. de Souza, J.R. Rodríguez Amado, R.M. Ribeiro-Costa e J.O.C. Silva-Júnior. «A Review of Pickering Emulsions: Perspectives and Applications». In: *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 15 (11) (2022), p. 1413 (cit. alle pp. 1, 8, 11).
- [3] P. Trucillo. «Drug Carriers: A Review on the Most Used Mathematical Models for Drug Release». In: *Processes* 10.6 (2022), pp. 1094– (cit. alle pp. 2, 11, 16–21).
- [4] D. J. McClements. *Food Emulsions: Principles, Practices, and Techniques*. CRC Press, 2015 (cit. a p. 4).
- [5] T. F. Tadros. *Emulsions: Formation, Stability, Industrial Applications*. De Gruyter, 2016 (cit. a p. 4).
- [6] H. Zhao, Y. Yang, Y. Chen, J. Li, L. Wang e C. Li. «A review of multiple Pickering emulsions: Solid stabilization, preparation, particle effect, and application». In: *Chemical engineering science* 248 (2022), p. 117085 (cit. alle pp. 5, 6).
- [7] W. Deng, Y. Li, L. Wu e S. Chen. «Pickering emulsions stabilized by polysaccharides particles and their applications: a review». In: *Food Science and Technology* 42 (2022) (cit. a p. 5).
- [8] H. Jiang, Y. Sheng e T. Ngai. «Pickering emulsions: Versatility of colloidal particles and recent applications». In: *Current opinion in colloid interface science* 49 (2020), pp. 1–15 (cit. a p. 6).
- [9] J. Pan, J. Chen, X. Wang, Y. Wang e J. Fan. «Pickering emulsion: From controllable fabrication to biomedical application». In: *Interdisciplinary Medicine* 1-3 (2023), n/a (cit. alle pp. 6, 7).

- [10] Y. Chevalier e M.A. Bolzinger. «Emulsions Stabilized with Solid Nanoparticles: Pickering Emulsions». In: *Colloids and surfaces. A, Physicochemical and engineering aspects* 439 (2013), pp. 23–34 (cit. alle pp. 7, 8, 11).
- [11] J. Frelichowska, M.A. Bolzinger, J. Pelletier, J-P.Valour e Y. Chevalier. «Topical delivery of lipophilic drugs from o/w Pickering emulsions». In: *International journal of pharmaceutics* 371 (2009), pp. 56–63 (cit. alle pp. 7, 12).
- [12] L. Leclercq e V. Nardello-Rataj. «Pickering emulsions based on cyclodextrins: A smart solution for antifungal azole derivatives topical delivery». In: *European journal of pharmaceutical sciences* 82 (2016), pp. 126–137 (cit. a p. 7).
- [13] D. Gonzalez Ortiz, C. Pochat-Bohatier, J. Cambedouzou, M. Bechelany e P. Miele. «Current Trends in Pickering Emulsions: Particle Morphology and Applications». In: *Engineering (Beijing, China)* 6 (4) (2020), pp. 468–482 (cit. alle pp. 7, 8).
- [14] P. Sanphui e G. Bolla. «Curcumin, a Biological Wonder Molecule: A Crystal Engineering Point of View». In: *Crystal growth design* 18 (9) (2018), pp. 5690–5711 (cit. alle pp. 9, 73).
- [15] Z. Luo, B.S. Murray, A. Yusoff, M.R.A. Morgan, M.J.W. Povey e A.J. Day. «Particle-Stabilizing Effects of Flavonoids at the OilWater Interface». In: *Journal of agricultural and food chemistry* 59 (6) (2011), pp. 2636–2645 (cit. a p. 10).
- [16] C.L.G. Harman, M.A. Patel, S. Guldin e G. Davies. «Recent developments in Pickering emulsions for biomedical applications». In: *Current opinion in colloid interface science* 39 (2019), pp. 173–189 (cit. alle pp. 11, 13–15).
- [17] S. Peito, D. Peixoto, I. Ferreira-Faria, A.M. Martins, H.M. Ribeiro, F. Veiga, J. Marto e A.C. Paiva-Santos. «Nano- and microparticle-stabilized Pickering emulsions designed for topical therapeutics and cosmetic applications». In: *International journal of pharmaceutics* 615 (2022), pp. 121455–121455 (cit. a p. 12).
- [18] J. Frelichowska, M.A. Bolzinger, J.P. Valour, H. Mouaziz, J. Pelletier e Y. Chevalier. «Pickering w/o emulsions: Drug release and topical delivery». In: *International journal of pharmaceutics* 368 (1-2) (2009), pp. 7–15 (cit. a p. 11).
- [19] M.H. Asfour, H. Elmotasem, D.M. Mostafa e A.A.A. Salama. «Chitosan based Pickering emulsion as a promising approach for topical application of rutin in a solubilized form intended for wound healing: In vitro and in vivo study». In: *International journal of pharmaceutics* 534 (1-2) (2017), pp. 325–338 (cit. alle pp. 12, 14).

- [20] J. Marto, L.F. Gouveia, L. Gonçalves, B.G. Chiari-Andréo, V. Isaac, P. Pinto, E. Oliveira, A.J. Almeida e H.M. Ribeiro. «Design of novel starch-based Pickering emulsions as platforms for skin photoprotection». In: *Journal of photochemistry and photobiology* 162 (2016), pp. 56–64 (cit. a p. 12).
- [21] A. Cossu, M.S. Wang, A. Chaudhari e N. Nitin. «Antifungal activity against *Candida albicans* of starch Pickering emulsion with thymol or amphotericin B in suspension and calcium alginate films». In: *International journal of pharmaceutics* 493 (1-2) (2015), pp. 233–242 (cit. a p. 13).
- [22] P.M. Sy, N. Anton, Y. Idoux-Gillet, S.M. Dieng, N. Messaddeq, S. Ennahar, M. Diarra e T.F. Vandamme. «Pickering nano-emulsion as a nanocarrier for pH-triggered drug release». In: *International Journal of Pharmaceutics* 549 (2018), pp. 299–305 (cit. a p. 13).
- [23] T. Yi, C. Liu, J. Zhang, F. Wang, J. Wang e J. Zhang. «A new drug nanocrystal self-stabilized Pickering emulsion for oral delivery of silybin». In: *European journal of pharmaceutical sciences* 96 (2017), pp. 420–427 (cit. a p. 13).
- [24] Y. Ming, Y. Xia e G. Ma. «Aggregating particles on the O/W interface: Tuning Pickering emulsion for the enhanced drug delivery systems». In: *Aggregate (Hoboken)* 3 (2) (2022), n/a (cit. alle pp. 14, 15).
- [25] L.E. Low, L.T. Tan, B. Goh, B.T. Tey, B.H. Ong e S.Y. Tang. «Magnetic cellulose nanocrystal stabilized Pickering emulsions for enhanced bioactive release and human colon cancer therapy». In: *International journal of biological macromolecules* 127 (2019), pp. 76–84 (cit. a p. 15).
- [26] R. Bai, L. Xue, R. Dou, S. Meng, C., Q. Zhang, T. Guo e T. Meng. «Light-Triggered Release from Pickering Emulsions Stabilized by TiO₂ Nanoparticles with Tailored Wettability». In: *Langmuir* 32 (36) (2016), pp. 9254–9264 (cit. a p. 15).
- [27] S. Dash e P. Chowdhury P.N. Murthy L. Nath. «Kinetic Modeling On Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems». In: *Acta Polonae Pharmaceutica - Drug Research* 67 (2010), pp. 217–223 (cit. alle pp. 16–18, 21).
- [28] A. Elmas, G. Akyuz, A. Bergal, M. Andac e O. Andac. «Mathematical Modeling of Drug Release». In: *Res. Eng. Struct. Mater* 6(4) (2020), pp. 327–350 (cit. alle pp. 16, 18).
- [29] M. L. Bruschi. «Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems». In: Elsevier Ltd, 2015. Cap. 5 (cit. alle pp. 17, 18, 20).
- [30] A. C. Dimian, C. S. Bildea e A. A. Kiss. «Integrated Design and Simulation of Chemical Processes». In: Elsevier, 2014. Cap. 11 (cit. a p. 22).

- [31] M. Giulietti e A. Bernardo. «Crystallization - Science and Technology». In: InTech, 2012. Cap. 14 (cit. a p. 22).
- [32] H. Dai, X. Lu, Y. Peng, Z. Yang e H. Zhu. «Characteristics of metastable zone in the crystallization process: A case study of sparingly soluble hydroxyapatite». In: *Desalination and water treatment* 62 (2017), pp. 192–199 (cit. a p. 22).
- [33] S.M. Nowee, A. Abbas e J. A. Romagnoli. «Antisolvent crystallization: Model identification, experimental validation and dynamic simulation». In: *Chemical Engineering Science* 63 (2008), pp. 5457–5467 (cit. a p. 23).
- [34] V. Hackley, L. Lum, V. Gintautas e C. Ferraris. «Particle Size Analysis by Laser Diffraction Spectrometry: Application to Cementitious Powders». In: *NISTIR 7097* (2004) (cit. a p. 24).
- [35] J. Kassel. *Particle Size. Particle Dispersion for Size Analysis*. 2011. URL: <https://particletechlabs.com/ptl-press/particle-dispersion-for-size-analysis> (visitato il 23/10/2023) (cit. a p. 25).
- [36] B. Krause, M. Mende, P. Pötschke e G. Petzold. «Dispersability and particle size distribution of CNTs in an aqueous surfactant dispersion as a function of ultrasonic treatment time». In: *Carbon* 48 (2010), pp. 2746–2754 (cit. alle pp. 25, 74).
- [37] K. Akhtar, S.A. Khan, S.B. Khan e A.M. Asiri. «Scanning Electron Microscopy: Principle and Applications in Nanomaterials Characterization». In: *Handbook of Materials Characterization*. Springer, Cham, 2018 (cit. a p. 26).
- [38] S. Barbone. *Scienze integrate. Le scienze della vita*. Franco Lucisano editore, 2019 (cit. a p. 26).
- [39] M. L. Bruschi. «Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems». In: Elsevier Ltd, 2015. Cap. 4 (cit. alle pp. 28, 29).
- [40] R. B. Bird, W. E. Stewart e E. N. Lightfoot. *Transport Phenomena*. John Wiley Sons Inc, 2007 (cit. a p. 28).
- [41] *Dortmund Data Bank. POW - Octanol-Water Partition Coefficients*. 2012. URL: <http://www.ddbst.de/ddb-kow.html> (visitato il 02/10/2023) (cit. a p. 29).
- [42] A. Vande Wouwer, W. E. Schiesser e Ph. Saucez. «Adaptive Method of Lines». In: Chapman e Hall/CRC, 2001. Cap. 13 (cit. a p. 30).
- [43] G. Monegato. *Fondamenti di Calcolo Numerico*. CLUT, 1998 (cit. alle pp. 32, 35, 37, 38).
- [44] E. J. Carr e G. Pontrelli. «Modelling mass diffusion for a multi-layer sphere immersed in a semi-infinite medium: application to drug delivery». In: *Mathematical biosciences* 303 (2018), pp. 1–9 (cit. a p. 34).

- [45] *MathWorks Help Center. ode45*. 2012. URL: <https://it.mathworks.com/help/matlab/ref/ode45.html> (visitato il 02/10/2023) (cit. a p. 37).
- [46] A. N. Ford Versypt e R. D. Braatz. «Analysis of finite difference discretization schemes for diffusion in spheres with variable diffusivity». In: *Computers & chemical engineering* 71 (2014), pp. 241–252 (cit. alle pp. 37, 49).
- [47] R. Pal. «A Simple Model for the Viscosity of Pickering Emulsions». In: *Fluids (Basel)* 3.1 (2018), p. 2 (cit. a p. 44).
- [48] D. Wang e L.-S. Fan. «2 - Particle characterization and behavior relevant to fluidized bed combustion and gasification systems». In: *Fluidized Bed Technologies for Near-Zero Emission Combustion and Gasification*. Woodhead Publishing, 2013 (cit. a p. 55).
- [49] G. Pontrelli, E.J. Carr, A. Tiribocchi e S. Succi. «Modeling drug delivery from multiple emulsions». In: *Physical review. E* 102 (2) (2020), pp. 023114–023114 (cit. a p. 63).
- [50] S. Lourenço, S. Woche, J. Bachmann e Y. Saulick. «Wettability of crushed air-dried minerals». In: *Géotechnique Letters* 5 (2015).

Ringraziamenti

Si conclude così questo lavoro, e con esso un capitolo della mia vita durato cinque anni.

Ringrazio prima di tutto chi ha permesso la realizzazione di questo, il prof. Buffo e la prof.ssa Simone che mi hanno guidata in ogni fase dello svolgimento con gentilezza e disponibilità, Fiora e Giulia che mi hanno seguita meticolosamente nell'attività di laboratorio. Il ricordo va anche al prof. Frungieri, il cui contributo alla stesura di questa tesi è stato fondamentale.

Vorrei poi porgere i miei ringraziamenti a tutti coloro che mi hanno supportata durante il raggiungimento di questo traguardo.

Ai miei compagni di università che, tra uno spritz alle Panche e una birra al Der Keller, hanno alleggerito i momenti più duri.

In particolare ad Arianna, che mi ha accompagnata durante l'intero svolgimento della tesi e ha condiviso con me gioie e dolori.

A Federico, Andrea, Francesco, con cui ho condiviso solamente gli ultimi anni di questo percorso, ma che sono diventati in poco tempo un punto di riferimento.

A Fabio G., sempre gentile e premuroso, che anche da Bilbao ha fatto sentire costantemente il suo supporto.

A Marco, che c'è sempre stato dal primo giorno, con il suo carattere espansivo e irruento, così diverso dal mio, che forse ci ha permesso di legare così tanto. Grazie per il tempo che mi hai dedicato e i mille consigli che mi hai dato, non saranno di certo i 1400 km che separano Torino dalla Serbia ad allontanarci.

A tutti coloro che non ho nominato, ma con cui ho avuto il piacere di condividere anche solo una piccola parte di questo percorso universitario.

Ai miei amici di sempre, Benedetta, Marta, Beatrice, Letizia, Alessio, Luigi, siete l'esempio che un'amicizia forte non ha bisogno di conversazioni quotidiane o di una presenza assidua. Anche se abbiamo preso strade diverse, l'affetto che ci lega non è mai svanito.

Infine, alle persone più importanti della mia vita. A Fabio, compagno di studi e compagno di vita, la persona che più di tutte è stata al mio fianco, in grado di capirmi, incoraggiarmi e sostenermi e asciugare le mie lacrime nei momenti difficili. Non vedo l'ora di condividere con te tutti i traguardi che la vita ci riserverà.

Alla mia famiglia, e in particolare ai miei genitori, che mi hanno costantemente sostenuta e mi hanno sempre spinto ad impegnarmi e a dare il meglio.

Grazie a tutti voi per aver fatto parte di questo percorso di vita. Alla me stessa di cinque anni fa, piena di insicurezza e timorosa di non essere all'altezza, finalmente posso dire: ce l'abbiamo fatta.