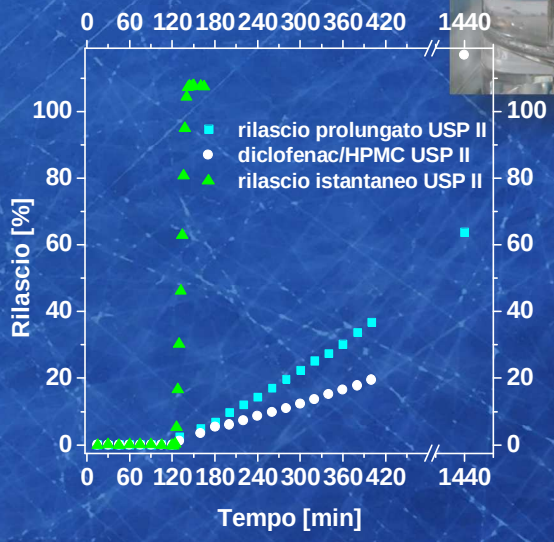
Confronto dei profili di rilascio di diclofenac da formulazioni farmaceutiche utilizzando differenti apparati di dissoluzione



Emanuele Marrone

Confronto dei profili di rilascio di diclofenac da formulazioni farmaceutiche utilizzando differenti apparati di dissoluzione
Emanuele Marrone

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

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

Confronto dei profili di rilascio di diclofenac da formulazioni farmaceutiche utilizzando differenti apparati di dissoluzione

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatore:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Emanuele Marrone
matricola 0612200032

Correlatore:

Ing. Sara Cascone

Anno Accademico 2014/2015

A nonna Rosina

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

La data prevista per la discussione della tesi è il 10/06/2015
Fisciano, 03/06/2015

Sommario

Sommario I

Indice delle figure III

Indice delle tabelle VII

Abstract IX

Introduzione 1

1.1 Farmacologia _____ 2

1.1.1 Farmacologia generale e farmacologia speciale 2

1.2 Rilascio di farmaci _____ 3

1.2.1 Rilascio controllato 4

1.2.2 Vie di somministrazione dei farmaci 5

1.2.3 Farmacopea 7

1.3 Stato dell'arte _____ 7

1.3.1 Studio dei parametri di dissoluzione per diclofenac sodium contenuto in matrici a base di HPMC 8

1.3.2 Studio dei fattori che influenzano il rilascio di farmaco sulla base del rapporto diclofenac-HPMC presente nella compressa 13

1.3.3 Comparazione del rilascio da due sistemi farmaceutici a base di diclofenac sodium 16

1.3.4 Studio del rilascio di formulazioni farmaceutiche diverse in un dissolutore USP IV 18

1.3.5 Dissoluzione idrodinamica di compresse di acido salicilico attraverso un dissolutore USP IV 21

1.4 Obiettivi _____ 24

Materiali, apparecchiature e metodi 25

2.1 Materiali _____ 26

2.1.1 Diclofenac 26

2.1.2 Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) 27

2.1.3 Mezzi di dissoluzione 29

2.2 Apparecchiature _____ 29

2.2.1 Dissolutore USP II 29

2.2.2 Dissolutore USP IV 30

2.2.3 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 32

2.3 Metodi_____ 34

2.3.1 Preparazione delle compresse 34

2.3.2 Metodi di dissoluzione 35

2.3.3 Metodi analitici 36

Risultati e discussione 41

3.1 Risultati_____ 42

3.1.1 Dissoluzione in USP II 42

3.1.2 Dissoluzione in USP IV 46

3.1.3 Confronto tra i dissolutori USP II e USP IV. 50

3.1.4 Confronto dei profili di rilascio in un dissolutore USP IV lavorando a portate da 4 e 16 ml/min. 53

3.1.5 Confronto generale dei profili di rilascio nei due dissolutori. 60

Conclusioni 63

4.1 Conclusioni_____ 64

Bibliografia 67

Indice delle figure

Figura 1. Concentrazione ematica di farmaco risultante dalla somministrazione di dosi multiple (A1, A2, A3, A4) di una forma farmaceutica convenzionale, rispetto al profilo di concentrazione ematica ideale (B). 3

Figura 2. Rappresentazione delle vie di somministrazione farmacologiche possibili. 6

Figura 3. Profili di dissoluzione delle tre formulazioni farmaceutiche (F1-A, F2-B, F3-C) basate sulle matrici diclofenac-HPMC [3]. 12

Figura 4. Effetto del rapporto di HPMC (1:1 e 1:2) sul profilo di dissoluzione del farmaco [4]. 16

Figura 5. Effetto del pH sulla dissoluzione delle due formulazioni farmaceutiche a base di diclofenac [5]. 18

Figura 6. Studio del rilascio di teofillina finemente macinata a diverse portate [7]. 20

Figura 7. Studio del rilascio di teofillina di tipo granulare a diverse portate [7]. 20

I test sono stati effettuati utilizzando sei celle, con dimensioni sia da 12 mm che da 22,6 mm. La caratteristica di questa prova sperimentale è stata quella di disporre le compresse nelle cellule secondo due principali configurazioni: in verticale e in orizzontale, come mostrato in figura 8. 21

Figura 9. Profilo di dissoluzione di una compressa disposta in verticale in una cellula da 12 mm [8]. 23

Figura 10. Profilo di dissoluzione di una compressa disposta in verticale in una cellula da 22,6 mm [8]. 23

Figura 11. Struttura del Diclofenac. 26

Figura 12. Struttura chimica dell'HPMC. 27

Figura 13. Dissolutore Sotax AT7 SMART. 29

Figura 14. Rappresentazione schematica del vessel di un dissolutore USP II. 30

Figura 15. Dissolutore Sotax CE7 SMART. 30

Figura 16. Cellule del dissolutore USP IV montate su telaio (sulla sinistra). Sistema di funzionamento a ciclo aperto del dissolutore USP IV (sulla destra). 31

Figura 17. Differenze tra la configurazione per il regime turbolento e quello laminare in una cellula del dissolutore USP IV. 32

Figura 18. Caratteristiche geometriche di cellule dal diametro di 12 mm e 22,6 mm. 32

Figura 19. Immagine dell'HPLC. 34

Figura 20. Esempio di cromatogramma. I punti sono gli estremi d'integrazione, la linea grigia è la linea di base del picco e l'area tratteggiata è l'integrale del segnale. 38

Figura 21. Profilo di rilascio di una compressa commerciale di diclofenac analizzata mediante dissolutore USP II. 42

Figura 22. Profilo di rilascio di una formulazione farmaceutica a base di diclofenac e HPMC (50/50% wt) analizzata mediante dissolutore USP II. 43

Figura 23. Immagine di una compressa a base di diclofenac/HPMC in fase di dissoluzione in una cella emisferica dell'apparato USP II. 44

Figura 24. Profilo di rilascio di una compressa di diclofenac a rilascio immediato analizzata mediante un dissolutore USP II. 45

Figura 25. Confronto dei profili di rilascio delle diverse formulazioni farmaceutiche utilizzando un dissolutore USP II. 46

Figura 26. Sulla sinistra il profilo di rilascio di una compressa commerciale di diclofenac ottenuto mediante dissolutore USP IV ad una portata di 4 ml/min. Sulla destra immagine della compressa dopo 4 ore di dissoluzione. 47

Figura 27. Sulla sinistra il profilo di rilascio di una formulazione farmaceutica a base di diclofenac e HPMC (50/50% wt) ottenuto mediante un dissolutore USP IV ad una portata di 4 ml/min. Sulla destra immagine della compressa dopo 4 ore di dissoluzione. 48

Figura 28. Sulla sinistra il profilo di rilascio di una compressa di diclofenac a rilascio immediato ottenuto mediante dissolutore USP IV ad una portata di 4 ml/min. Sulla destra immagine della compressa dopo 4 ore di dissoluzione. 49

Figura 29. Confronto dei profili di rilascio delle diverse formulazioni farmaceutiche utilizzando un dissolutore USP IV lavorando con una portata di 4 ml/min. 50

Figura 30. Confronto dei profili di rilascio di una compressa commerciale di diclofenac analizzata mediante dissolutore USP II e USP IV. 51

Figura 31. Confronto dei profili di rilascio di una compressa diclofenac/HPMC analizzata mediante dissolutore USP II e USP IV. 52

Figura 32. Confronto dei profili di rilascio di una compressa di diclofenac a rilascio immediato analizzata mediante un dissolutore USP II e USP IV. 53

Figura 33. Confronto dei profili di rilascio di una compressa commerciale di diclofenac analizzata lavorando a portate da 4 ml/min e 16 ml/min. 54

Figura 34. Processo di dissoluzione di una compressa commerciale di diclofenac analizzata mediante un dissolutore USP IV e lavorando alla portata di 4 ml/min. .. 55

Figura 35. Confronto dei profili di rilascio di una compressa di diclofenac/HPMC ottenuti a portate di 4 ml/min e 16 ml/min. 56

Figura 36. Processo di dissoluzione di una compressa diclofenac/HPMC analizzata mediante un dissolutore USP IV e lavorando alla portata di 4 ml/min. 57

Figura 37. Confronto dei profili di rilascio di una compressa di Voltaren analizzata lavorando a portate da 4 ml/min e da 16 ml/min. 58

Figura 38. Processo di dissoluzione di una compressa commerciale di diclofenac a rilascio immediato mediante un dissolutore USP IV e lavorando alla portata di 16 ml/min. 59

Figura 39. Confronto dei profili di rilascio di una compressa commerciale di diclofenac lavorando nei due dissolutori in condizioni diverse. 60

Figura 40. Confronto dei profili di rilascio di una compressa di tipo diclofenac/HPMC lavorando nei due dissolutori in condizioni diverse. 61

Figura 41. Confronto dei profili di rilascio di una compressa commerciale di diclofenac a rilascio immediato lavorando nei due dissolutori in condizioni diverse. 62

Indice delle tabelle

Tabella 1. Composizione delle matrici per ciascuna formulazione farmaceutica. 8

Tabella 2. Caratteristiche delle matrici. 10

Tabella 3. Efficienza di dissoluzione delle tre formulazioni farmaceutiche utilizzando un dissolutore USP II che lavora con pH a 6.8 e alla temperatura di 37 ± 0.5°C. 10

Tabella 4. Costanti di rilascio ottenute dall'analisi dei dati.....10

Tabella 5. Composizione delle compresse diclofenac-HPMC 13

Tabella 6. Risultati della resistenza alla compressione delle compresse. 15

Tabella 7. Variazione del fattore di somiglianza al variare del pH. 17

Tabella 8. Dimensione media delle particelle di teofillina. 19

Tabella 9. Dati chimici, fisici e farmacocinetici del diclofenac sodium. 27

Tabella 10. Proprietà chimico-fisiche dell'HPMC. 28

Tabella 11. Metodo HPLC per rilevare il diclofenac. 37

Tabella 12. Valori delle costanti di taratura a determinati pH del mezzo di dissoluzione. 39

Abstract

Nowadays research activities in the pharmaceutical technologies field are founded on the development of new formulations that are able to release drugs in controlled quantity and velocity, avoiding collateral effects in a patient.

Diclofenac is a drug used to alleviate pains and inflammations in a wide range of skeletal-muscle troubles. It can be produced in gastro-resistant capsules to prevent the release in the stomach helping in this way the assimilation in the intestinal tract. In this thesis project the behavior of two kinds of drugs has been analyzed: an extended-release drug and an immediate-released drug. Particular emphasis is placed on the pharmaceutical formulations produced using a diclofenac/HPMC ratio of 50% with the aim of analyze the release profile. In this thesis project release profiles of pharmaceutical formulations containing diclofenac have been studied and compared using different dissolution apparatus. The tests have been performed in two dissolution apparatus: USP II, that uses the same dissolution medium during the test, and USP IV, where the dissolution medium flows continuously.

These different experimental tests have been realized with the aim of consider how dissolution processes of the pharmaceutical formulations depend on the flow-rate of the dissolution medium.

Dissolution medium samples have been withdrawn at specific time and they have been analyzed with HPLC to determine the effective quantity of drug released.

Dissolution tests have been performed with the aim to compare the release profiles of the pharmaceutical formulations in the two dissolution apparatuses. In USP II a percentage release of 40% is reached after 400 minutes while in USP IV a percentage about 20% is reached after 400 minutes. When the flow-rate increases in USP IV there is an increase of the drug released. Comparing the two

dissolution apparatuses, in USP IV release percentages lower have obtained due to reduced flow-rates and the laminar flow in the cells. In USP IV release profiles have been analyzed when flow-rate changes from 4 ml/min to 16 ml/min.

It would be interesting to study other parameters that influence the release from these pharmaceutical formulations. Two examples can be the increase of the flow-rate and other cells structures.

Bibliografia

1. [Farmacologia: la guida completa] http://www.my-personaltrainer.it
2. Dipartimento di chimica e tecnologie del farmaco, *Università Sapienza (Roma).*
3. Mourao S. C. et al., Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet, *International Journal of Pharmaceutics* **386** 201-207 (1999).
4. Velasco M. V. et al., Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets, *Journal of Controlled Release* 57 75-85 (1999).
5. Sheng-Fang S. et al., In vitro and in vivo comparison of two diclofenac sodium sustained release oral formulations, *International Journal of Pharmaceutics* **260** 39-46 (2003).
6. J.W. Moore at al., Mathematical Comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles, *Pharmaceutical Technician* **206** 64-74 (1996).
7. Beyssac E. et al., Dissolution study of active pharmaceutical ingredients using the flow through apparatus Usp 4, *ERT CIDAM, Biopharmaceutics Department (Clermont-Ferrand, France)* 23-25 (2005).
8. Cammarn S.R. et al., Predicting dissolution via hydrodynamics: salicylic acid tablets in flow through cell dissolution, *International Journal of Pharmaceutics* **201** 199-209 (2000).
9. [Sotax (Solutions for pharmaceutical testing), USP II]

   http://www.sotax.com/products/dissolution-testing/usp-1-2-5-6/
10. [Sotax (Solutions for pharmaceutical testing), USP IV]

    http://www.sotax.com/products/dissolution-testing/usp-4/

E giungo così ai ringraziamenti, chiudendo questo percorso che, seppur tra mille ostacoli, mi ha permesso di conoscere nuovi amici e di contribuire fortemente alla mia crescita personale. Un primo ringraziamento va al Prof. Gaetano Lamberti, per avermi dato l'opportunità di prendere parte a questo lavoro di tesi. Un ringraziamento va poi a Sara per avermi guidato in ogni attività, per avermi dato il suo supporto e il suo aiuto per lo svolgimento di questo lavoro. Ringrazio i miei genitori perché se sono qui a scrivere e solamente grazie a loro che tra interminabili sacrifici mi hanno permesso di studiare, rendendo possibile il raggiungimento di questo importante traguardo. Ringrazio mia sorella Rosa e mio cognato Bruno per il loro supporto durante questi anni e la mia nipotina Zaira per aver portato tanti sorrisi e tanta gioia fin dalla nascita. Ringrazio gli amici: Armando e Davide, con cui ho trascorso tante serate a distrarmi dopo lunghe giornate di studio; Vincenzo e Alessandro, per le ore passate insieme ai corsi e per i nostri interminabili pranzi a mensa. Un grazie va anche a Pietro, Diego e Giovanni, che hanno alleviato le giornate trascorse in laboratorio e non hanno mai esitato a darmi consigli…non dimenticherò mai quel "e c'stamm allagann". Un ringraziamento speciale va alla mia ragazza, Amanda, e alla sua famiglia. A lei va un ringraziamento speciale perché se sono giunto qui è anche grazie a lei che mi ha sostenuto fin dal primo giorno…perché quando non credi più in te stesso e perdi la fiducia in quello che fai diventa difficile raggiungere gli obiettivi senza una persona che più di ogni altro ti stia accanto ricordandoti quanto già di buono fatto in passato e quanto ancora potrai fare. Un pensiero, infine, va anche ai miei nonni e una dedica particolare va a te nonna Rosina, sono sicuro che anche tu sarai orgogliosa di questo traguardo.

"La nostra gloria più grande non sta nel non cadere mai,

ma nel risollevarci ogni volta che cadiamo"

(cit. Nelson Mandela)