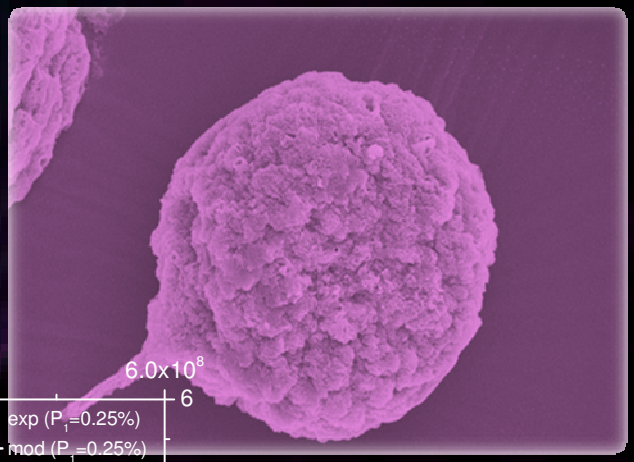
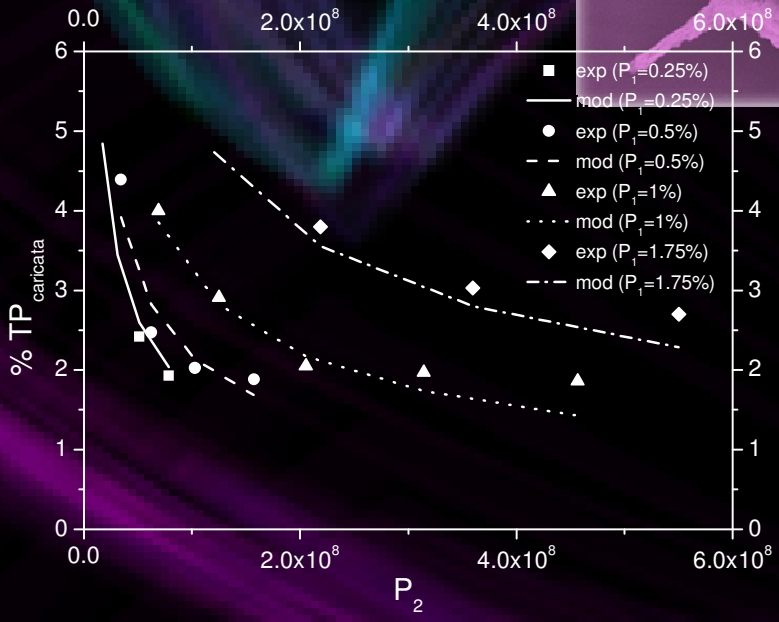
Preparazione di microparticelle per evaporazione di solvente da doppia emulsione: influenza dei parametri operativi





Oriana Villano

Microparticelle per evaporazione di solvente da doppia emulsione

Oriana Villano

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Preparazione di microparticelle per evaporazione di solvente da doppia emulsione: influenza dei parametri operativi

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidata:

Oriana Villano

Matricola 0610200223

Anno Accademico 2008/2009

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman.
La data prevista per la discussione della tesi è il 27 novembre 2009.
Fisciano, 15 novembre 2009.

Sommario

Sommario I

Indice delle figure III

Indice delle tabelle V

Introduzione 1

1.1 Generalità _____ 2

1.2 Microparticelle: caratteristiche e preparazione_____ 2

1.2.1 Microcapsule e microsfere 2

1.2.2 Metodi di preparazione 4

1.3 Obiettivi _____ 6

Stato dell'arte 7

2.1 Analisi dei lavori di letteratura _____ 8

2.2 Metodo di evaporazione del solvente da W/O/W_____ 8

2.2.1 Microsfere di Eudragit prodotte da doppia emulsione 8

2.2.2 Influenza del meccanismo di eliminazione del solvente sul rilascio di farmaco. 12

2.3 Microparticelle enteriche _____ 14

2.3.1 Preparazione di microsfere sensibili al pH con il metodo di evaporazione del solvente da O/O. 14

2.3.2 Microparticelle sensibili al pH preparate con un metodo di emulsificazione olio/acqua utilizzando n-butanolo. 18

2.4 Tabella riassuntiva _____ 22

Materiali e metodi 25

3.1 Materiali _____ 26

3.1.1 Teofillina 26

3.1.2 Poly(MMA-AA) 26

3.1.3 Altri materiali 28

3.2 Metodi _____ 29

3.2.1 Preparazione delle microparticelle 29

3.2.2 Test di dissoluzione 31

3.2.3 Rotavapor e Centrifuga 32

3.2.4 Sonicatore 33

3.2.5 Spettrofotometro 33

3.2.6 Legge di Lambert-Beer 34

Risultati e discussione 37

4.1 Profili di rilascio delle microparticelle e analisi dell'influenza dei parametri operativi _____ 38

Conclusioni 53

5.1 Conclusioni_____ 54

Bibliografia 55

Indice delle figure

Figura 1. Struttura delle microparticelle: A) Microsfera omogenea o tipo *gel*; B) Microcapsula monolitica (tipo matrice); C) Microcapsula mononucleata; D) Microcapsula polinucleata; E) Microcapsula tipo *double core*; F) Microcapsula a doppia parete [4]. 3

Figura 2. Preparazione di microparticelle attraverso la tecnica dell'evaporazione di solvente da doppia emulsione [5]. 6

Figura 3. Differenze nel contenuto di W_1 in W_1/O: 1) nessuna microgoccia interna; 2) una microgoccia interna; 3) più di una microgoccia interna [7]. 13

Figura 4. Morfologia delle microparticelle ottenute al variare del contenuto di W_1 in W_1/O [7]. 14

Figura 5. Profilo di rilascio della teofillina a pH=1.2 (prime 2 ore) e a pH=6.5 (per le 10 ore successive) a 37°C per microsfere di varie dimensioni [2]. 17

Figura 6. Influenza della concentrazione di PVA e del carico teorico di farmaco sulle dimensioni delle microparticelle [8]. 20

Figura 7. Influenza della concentrazione di PVA e del carico teorico di farmaco sulla quantità di farmaco incapsulato [8]. 20

Figura 8. Rilascio in vitro di ibuprofene caricato in Eudragit S 100 in funzione del tempo, per soluzioni a valori di pH pari a 2.0, 5.5 e 7.4 [8]. 21

Figura 9. Struttura chimica della teofillina. 26

Figura 10. Struttura del Poly(MMA-AA). 27

Figura 11. *Swelling* e pH di dissoluzione in funzione della percentuale in volume di MMA presente nel copolimero [9]. 28

Figura 12. Spettrofotometro 34

Figura 13. Relazione tra assorbanza e concentrazione di una soluzione, secondo la Legge di Lambert-Beer. 36

Figura 14. Foto al microscopio ottico e profili di dissoluzione delle microparticelle con P_1=0.5% e P_2=$1.03 \cdot 10^8$ (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione). 40

Figura 15. Foto al microscopio ottico e profili di dissoluzione delle microparticelle con P_1=0.5% e P_2=1.57·10^8 (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione). 41

Figura 16. Foto al microscopio ottico e profili di dissoluzione delle microparticelle con P_1=1% e P_2=1.25·10^8 (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione). 42

Figura 17. Foto al microscopio ottico e profili di dissoluzione delle microparticelle con P_1=1% e P_2=2.05·10^8 (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione). 43

Figura 18. Foto al microscopio ottico e profili di dissoluzione delle microparticelle con P_1=1% e P_2=4.57·10^8 (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione) 44

Figura 19. Foto al microscopio ottico e profili di dissoluzione delle microparticelle con P_1=1.75% e P_2=2.19·10^8 (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione) 46

Figura 20. Foto al microscopio ottico e profili di dissoluzione delle microparticelle con P_1=1.75% e P_2=3.59·10^8 (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione) 47

Figura 21. Immagini al SEM del sistema ottenuto nel caso P_1=1% e P_2=1.25·10^8. 48

Figura 22. Percentuale di TP caricata in funzione di P_2, per diversi valori di P_1: dati sperimentali e *fitting*. 50

Indice delle tabelle

Tabella 1. Campi di applicazione delle microparticelle [4]. 4

Tabella 2. Principali metodi di preparazione delle microparticelle [4]..... 4

Tabella 3. Parametri investigati [6]. 9

Tabella 4. Effetto del rapporto $W_1/O:W_2$ [6]. 10

Tabella 5. Effetto della velocità di agitazione nella preparazione dell'emulsione primaria W_1/O [6]..... 10

Tabella 6. Effetto della variazione del rapporto Farmaco/Polimero [6]. 11

Tabella 7. Effetto della variazione della concentrazione di plasticizzante [6]..... 12

Tabella 8. Contenuto di farmaco (piroxicam o teofillina) al variare delle dimensioni delle microsfere [2]. 16

Tabella 9. Tabella riassuntiva delle informazioni trovate in letteratura. 22

Tabella 10. Rappresentazione schematica del metodo di preparazione della doppia emulsione $W_1/O/W_2$..... 30

Tabella 11. Proprietà finali calcolate per microparticelle di Poly(MMA-AA). 49

Bibliografia

1. Maharaj I., Nairn J.G., Campbell J.B., Simple Rapid Method for the Preparation of Enteric-Coated Microspheres, *J.Pharm.Sci.* 73 (1) 39-42 (1984)

2. Obeidat W.M., Price J.C., Preparation and evaluation of Eudragit S 100 microspheres as pH-sensitive release preparations for piroxicam and teophylline using the emulsion-solvent evaporation method, *J. Microencap.* 23 (2) 195-202 (2006)

3. Barakat N.S., Ahmad A.A.E., Diclofenac sodium loaded-cellulose acetate butyrate: Effect of processing variables on microparticles properties, drug release kinetics and ulcerogenic activity, *J.Microencap*. 25 (1) 31-45 (2008)

4. Colombo P., Catellani P.L., Gazzaniga A., Menegatti E., Vidale E., *Principi di tecnologie farmaceutiche*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano (2004)

5. Couvreur P., Blanco-Prieto M.J., Puisieuxa F., Roquesb B., Fattal E., Multiple emulsion technology for the design of microspheres containing peptides and oligopeptides, *Adv.Drug Deliv.Rev.* **28** 85-96 (1997)

6. Sipos P., Csóka I., Srčič S., Pintye-Hódi K., Erós I., Influence of Preparation Conditions on the Properties of Eudragit Microspheres Produced by a Double Emulsion Method, *Drug Develop.Res.* **64** (2) 41-54 (2005)

7. Rosca I. D., Watari F., Mothiro U., Microparticle formation and its mechanism in single and double emulsion solvent evaporation, *J. Cont. Rel.*, 99 271-280 (2009)

8. Kietzmann D., Béduneau A., Pellequer Y., Lamprecht A., pH sensitive micropaticles prepared by an oil/water emulsification method using n-butanol, *Int. J. Pharm.*, 375 61-66 (2009)

9. Barba A.A., Dalmoro A., De Santis F., Lamberti G., Synthesis and characterization of P(MMA-AA) copolymers for targeted oral drug delivery, *Polymer Bulletin* 62 (5) 679-688 (2009)

10. Benoit J.P., Marchais H., Rolland H., Vande Velde V., Biodegradable microspheres: advances in production technologies. *In*: Benita S., *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications*, Informa Health Care, 1996. p. 35-72

11. Garti N., Aserin A., Double emulsions stabilized by macromolecular surfactants, *Advan.Colloid Interface Sci.* 65 37-69 (1996)

12. Robert Perry; Don W. Green, *Perry's Chemical Engineers' Handbook*, 8th edition, McGraw-Hill (2007). ISBN 0071422943

13. Kenneth S. Suslick - *The Chemistry of ultrasound* (from *The Yearbook of Science & the Future* 1994; Encyclopaedia Britannica: Chicago, 1994; pp 138-155.)

14. www.sonics.biz

15. Lai M.K., Tsiang R.C.C., Microencapsulation of acetaminophen into poly(L-lactide) by three different emulsion solvent-evaporation methods, *J.Microencap*. 22 (3) 261-274 (2005)