



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Dipartimento di Ingegneria Industriale
Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Analisi del rilascio di principio attivo e polimero
da compresse ottenute con diversi processi produttivi.**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Giovanni Parisi

matricola 0612201379

Anno Accademico 2017/2018

A Elisea, il grande amore della mia vita.

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

La data prevista per la discussione della tesi è il 20/12/2018

Fisciano, 15/12/18

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Abstract	VII
Introduzione.....	1
1.1 Farmacologia _____	2
1.2 Rilascio e dissoluzione _____	3
1.2.1 Rilascio modificato	3
1.2.2 Rilascio controllato e idrogel	4
1.3 Tecniche di produzione _____	5
1.3.1 Spray drying	6
1.3.2 Granulazione	6
1.4 Stato dell'arte _____	7
1.5 Obiettivi _____	11
Materiali, apparecchiature e metodi	13
2.1 Materiali _____	14
2.1.1 Teofillina	14
2.1.2 HPMC K15M	15
2.2 Apparecchiature _____	16
2.2.1 Spray-dryer	16

2.2.2 Granulatore	19
2.2.3 Dissolutore	19
2.2.4 Spettrofotometro	20
2.2.5 Strumento per la misura della distribuzione dimensionale	22
2.3 Metodi _____	22
2.3.1 Spray-drying	22
2.3.2 Granulazione	23
2.3.3 Preparazione delle compresse	23
2.3.4 Dissoluzione	24
2.3.5 Analisi spettrofotometrica	25
2.3.6 Analisi del rilascio di teofillina	25
2.3.7 Analisi dell'erosione di polimero	27
Risultati e discussione	31
3.1 Compresse da polveri _____	32
3.2 Compresse da microparticelle _____	36
3.3 Compresse da granuli _____	41
3.4 Discussione _____	45
Conclusioni	47
Bibliografia	51

Indice delle figure

Figura 1 Le fasi della farmacocinetica [1].	2
Figura 2 Differenza qualitativa tra rilascio controllato (a) e immediato (b) [1].	4
Figura 3 Fronti di swelling, diffusione ed erosione [1].	5
Figura 4 Schema di un impianto di spray drying [3].	6
Figura 5. Fasi della granulazione [4].	7
Figura 6 Profili di rilascio delle diverse composizioni [2].	11
Figura 7 Molecola di teofillina.	14
Figura 8 Struttura dell'HPMC K15M.	15
Figura 9 Percorso dell'aria [5].	17
Figura 10 Schema accurato dello spray dryer [5].	18
Figura 11 Schema di una planetaria.	19
Figura 12 Dissolutore USP2.	20
Figura 13 Spettrofotometro.	21
Figura 14 Cuvetta.	21
Figura 15 Mortaio.	24
Figura 16 Sistema semioverall.	25
Figura 17 Retta di taratura per la teofillina a pH 1	26
Figura 18 Retta di taratura per la teofillina a pH 6.8	27
Figura 19 Taratura HPMC K15M.	29
Figura 20 q0: funzione di distribuzione numerica di polveri; q3: funzione di distribuzione volumetrica di polveri.	32
Figura 21 Q0: funzione di distribuzione numerica cumulativa di polveri; Q3: funzione di distribuzione volumetrica cumulativa di polveri.	33
Figura 22 Profili di rilascio di compresse tradizionali.	34
Figura 23 Erosione del polimero per compresse tradizionali.	35

Figura 24 q0: funzione di distribuzione numerica di microparticelle; q3: funzione di distribuzione volumetrica di microparticelle.	37
Figura 25 Q0: funzione numerica di distribuzione cumulativa di microparticelle; Q3: funzione volumetrica di distribuzione cumulativa di microparticelle.	38
Figura 26 Profili di rilascio di compresse ottenute con microparticelle da spray drying.	39
Figura 27 Erosione del polimero da compresse ottenute con microparticelle.	40
Figura 28 q0: funzione di distribuzione numerica di granuli; q3: funzione di distribuzione volumetrica di granuli.	41
Figura 29 Q0: funzione di distribuzione numerica cumulativa di granuli; Q3: funzione di distribuzione volumetrica cumulativa di granuli.	42
Figura 30 Profili di rilascio di compresse ottenute da granuli.	43
Figura 31 Erosione del polimero da compresse ottenute da granuli.	44
Figura 32 Confronto dei rilasci di teofillina.	45
Figura 33 Confronto tra i profili di erosione del polimero.	46

Indice delle tabelle

Tabella 1 Composizione delle formulazioni farmaceutiche [2].....	8
Tabella 2 Caratteristiche della teofillina.....	15
Tabella 3 Proprietà dell'HPMC K15M.....	16
Tabella 4 Dati tecnici dello spray dryer [5].....	19
Tabella 5 Condizioni operative dello spray dryer.....	23
Tabella 6 Condizioni operative di granulazione ed essiccamento.....	23
Tabella 7 Soluzioni per la taratura a pH 1.....	26
Tabella 8 Soluzioni per la taratura.....	27
Tabella 9 Soluzioni per la taratura dell'HPMC K15M.....	29
Tabella 10 Rilascio orario di teofillina per compresse tradizionali.....	35
Tabella 11 Erosione oraria di polimero per compresse tradizionali.....	36
Tabella 12 Rilascio orario di teofillina, compresse ottenute da microparticelle.....	39
Tabella 13 Erosione oraria del polimero da compresse ottenute da microparticelle.....	40
Tabella 14 Rilascio orario di teofillina da compresse ottenute da granuli.....	43
Tabella 15 Erosione oraria di polimero da compresse ottenute da granuli.....	44
Tabella 16 Tempo a R=50%.....	46

Abstract

Controlled release is a common technique used in order to keep constant drug concentration in blood over time. In this work the release from hydrogel matrices has been studied. In particular, the difference in release profiles among tablets made with particles having different dimensions has been studied. Theophylline has been used as drug, and HPMC K15M as matrix. HPMC is a hydrophilic polymer able to swell and absorb a large amount of water, forming a layer of gel through which drug and water diffuse. It is used in the pharmaceutical field to realize controlled release solid forms.

The particles used in order to formulate tablets are:

- powders;
- microparticles made by spray drying;
- granules.

Microparticles and granules have been produced by a mini-spray dryer and a planetary, respectively. Their dimensions have been measured before making tablets. Dissolution tests have been made using an USP 2 apparatus, set at 100 rpm. During tests, gastrointestinal conditions have been simulated using a solution at pH=1 as dissolution medium in the first two hours, and a solution at pH=6.8 for the last six hours. The transition between pH=1 and pH=6.8 represents the transit of the tablet from stomach to intestine. The process temperature is 37° C, the same of human body. During the tests, 5 mL have been withdrawn every 15 minutes. Samples have been analysed with spectrophotometer, in order to determine the drug release, and the colorimeter phenol-sulfuric acid method has been applied to each sample to determine HPMC erosion. Each experiment has been carried out in triplicate, in order to ensure the reproducibility of the experimental data.

The comparison among the three types releases has brought to the following considerations:

- drug release does not change significantly during the eight hours of dissolution, and during the first six hours there is no difference at all, changing the dimensions of initial particles;
- polymer erosion, as for theophylline, does not change during the dissolution.

In conclusion, producing tablets with particles having different dimensions is not a method in order to get different releases. Polymer erosion is not even significantly different. Probably, operative conditions used to produce tablets are more important than particles' dimensions.

Bibliografia

1. Caterina Festa, Effetto della superficie di scambio sul rilascio di farmaci. *Tesi in Principi di ingegneria chimica* (2016).
2. Martins Emeje, Lucy John-Africa, Yetunde Isimi, Olobayo Kunle, Sabinus Ofoefule, Eudraginated polymer blends: A potential oral controlled drug delivery system for theophylline. *Acta Pharmaceutica* 62 71-82 (2012).
3. Alejandro Sosnik, Katia P. Seremeta, Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. *Advances in colloid and interface science* 223 40-54 (2015).
4. Pistikopoulos E.N., Galindo A., DuaV., Dynamic Process Modeling, Process Systems Engineering, John Wiley & Sons, p.554 (2013).
5. Mini Spray Dryer B-290 - Istruzioni per l'uso, Versione G, 093003 it/en (2009).
6. Matteo Armenante, Analisi e modellazione del processo di granulazione ad umido, *Tesi in ingegneria chimica* (2017).
7. M. Dubois et al., Colorimetric method for determination of sugars and related substances, *Analytical chemistry*, 28.3 350-356 (1956).

