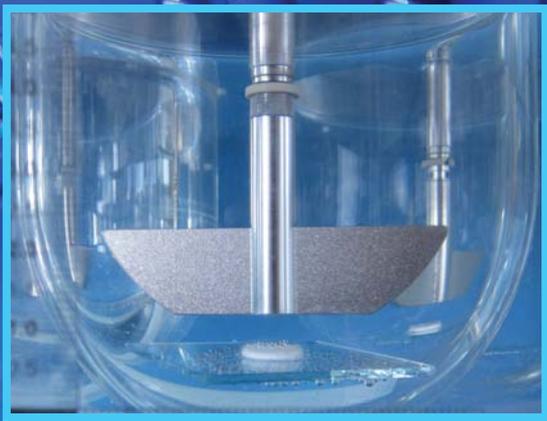
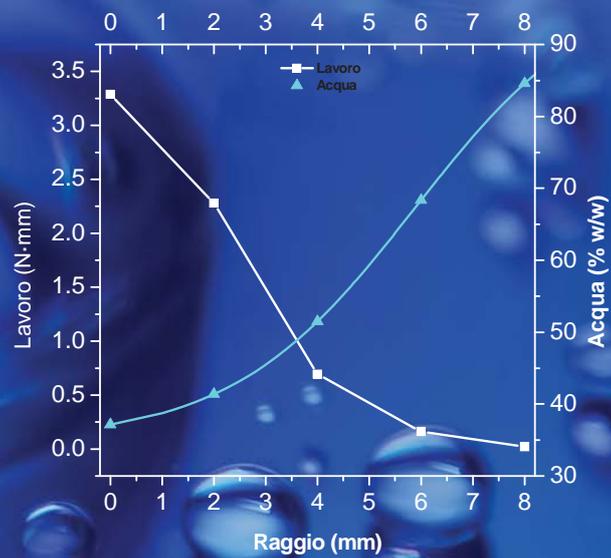


# Analisi meccanica per la valutazione dello swelling di matrici di idrogeli

Analisi meccanica per la valutazione dello swelling di matrici di idrogeli



Alfonso Iozzino

Alfonso Iozzino





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

**Facoltà di Ingegneria**

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

## **Analisi meccanica per la valutazione dello swelling di matrici di idrogeli**

Tesi in

**Principi di Ingegneria Chimica**

Relatori:

Ch.mo Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatore:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Alfonso Iozzino

Matricola 0612200058

**Anno Accademico 2011/2012**



*Al mio migliore amico Domenico*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman  
La data prevista per la discussione della tesi è il 21/2/2013  
Fisciano, 12/2/2013

# Sommario

<b>Sommario .....</b>	<b>I</b>
<b>Indice delle figure .....</b>	<b>III</b>
<b>Indice delle tabelle .....</b>	<b>VII</b>
<b>Introduzione.....</b>	<b>1</b>
1.1 Farmacologia _____	2
1.2 Rilascio controllato di farmaci _____	2
1.2.1 Struttura delle forme farmaceutiche a rilascio controllato	4
1.2.2 Meccanismi di rilascio dei principi attivi	5
1.3 Stato dell'arte _____	6
1.3.1 Gruppo di ricerca dell'università di Dusseldorf (Germania) [2]	6
1.3.2 Gruppo di ricerca dell'università di Philadelphia (U.S.A) [3]	9
1.3.3 Gruppo di ricerca dell'università di Salerno [4,7]	16
1.4 Obiettivi _____	19
<b>Materiali e metodi .....</b>	<b>21</b>
2.1 Materiali _____	22
2.1.1 Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)	22
2.1.2 Teofillina	23
2.1.3 Descrizione del mezzo di dissoluzione	24
2.2 Apparecchiature _____	25
2.2.1 Dissolutore	25
2.2.2 HPLC (High Pressure Liquid Chromatography)	25

2.2.3 Texture Analyzer	28
2.3 Metodi _____	28
2.3.1 Preparazione delle compresse	28
2.3.2 Preparazione dei sistemi a rilascio radiale	29
2.3.3 Preparazione sistemi di rilascio overall	30
2.3.4 Analisi con l'HPLC per la valutazione del rilascio di teofillina.	33
2.3.5 Analisi meccanica con il Texture Analyzer	34
<b>Risultati e discussione .....</b>	<b>37</b>
3.1 Sistemi radiali _____	38
3.1.1 Tempo di immersione di 24 ore	38
3.1.2 Tempo di immersione di 48 ore	42
3.1.3 Tempo di immersione di 72 ore	47
3.1.4 Tempo di immersione di 96 ore	50
3.1.5 Influenza del tempo di immersione sul lavoro di penetrazione e sull'assorbimento di acqua	54
3.1.6 Influenza del tempo di immersione sulla pendenza della curva forza-spostamento	59
3.1.7 Rilascio nel tempo di principio attivo per sistemi radiali.	61
3.2 Sistemi overall _____	63
3.2.1 Tempo di immersione di 4 ore	63
3.2.2 Tempo di immersione di 6 ore	66
3.2.3 Tempo di immersione di 8 ore	68
3.2.4 Valutazione dell'idratazione in sistemi overall	70
3.2.5 Analisi gravimetrica	74
3.2.6 Rilascio nel tempo di principio attivo per sistemi overall	75
<b>Conclusioni .....</b>	<b>77</b>
4.1 Conclusioni _____	78
4.2 Sviluppi futuri _____	79
<b>Bibliografia .....</b>	<b>81</b>

---

## Indice delle figure

Figura 1. Concentrazione plasmatica di farmaco in funzione del tempo.....	3
Figura 2. Andamento costante della concentrazione di farmaco nel tempo (rilascio controllato) all'interno della finestra terapeutica.....	3
Figura 3. Immagini della compressa dopo un tempo di immersione di 6 ore .....	5
Figura 4. Rappresentazione dello swelling di una compressa in un sistema di tipo overall.....	6
Figura 5. Rappresentazione di un sistema di tipo radiale in cui lo scambio avviene solo lungo le superfici laterali della compressa.....	6
Figura 6. Tipico profilo della forza di penetrazione per compresse rigonfiate e compresse non idratate su una matrice polimerica di MHPMC 100000 .....	8
Figura 7. Fotografie di compresse inserite tra due porta campioni di plexiglass contenenti blu di metilene dopo 8 ore di immersione: a) proxyphylline in matrice di MHPC 100000, b) acetophenetidin in matrice di MHPC 100000 [2].....	9
Figura 8. (a) Rilascio teofillina (100 mg) da matrice a base di HPMC a pH 1.5 ((●), senza elettroliti, (○) con 25 mg di elettroliti); (b) Rilascio teofillina (100 mg) da matrice a base di PEO a pH 1.5 ((●)senza elettroliti, (○) con 25 mg di elettroliti); (c) Rilascio di diltazem (100 mg) da matrice a base di PEO a pH 1.5 ((●), (○) con 25 mg di elettroliti) [3].....	11
Figura 9. Rilascio di teofillina da matrici di PEO in assenza (a) ed in presenza di 25 mg di elettroliti (b), a pH 4 (●) e 6.8 (○); (c) Simulazione del rilascio in ambiente gastrointestinale in assenza (●) e in presenza (○) di elettroliti.....	13
Figura 10. Rilascio di diltiazem da matrici di PEO in assenza (a) ed in presenza di 25 mg (b) di elettroliti, a pH 4 (punti pieni) e 6.8 (○); (c) Simulazione del rilascio in ambiente gastrointestinale in assenza (●) ed in presenza (○) di elettroliti .....	14
Figura 11. Diagrammi forza contro distanza tipici dell'analisi Texture per compresse a base di PEO per differenti immersioni: 2,4,6 e 8 ore a pH 1,5 contenenti: a) 0 mg, b) 25 mg, c) 50 mg e d) 100 mg di acido adipico e desossicolato.....	15
Figura 12. Diagrammi raffiguranti il lavoro totale a seguito della penetrazione della punta cilindrica su matrici a base di (a) PEO 1*106 MW e (b) PEO 7*106	

MW contenenti 0 mg (●), 25 mg (○), 50 mg (▲), 100 mg (triangolo vuoto) di acido adipico e sodio desossicolato dopo l'immersione a pH 1.5 per diversi periodi di tempo.....	16
Figura 13. Immagine della fase di punzonatura e delle varie sezioni a raggio variabile [5].....	18
Figura 14. Struttura chimica dell'HPMC.....	22
Figura 15. Struttura chimica della teofillina.....	23
Figura 16. Immagine del dissolutore Sotax AT7 System.....	25
Figura 17. Tipico cromatogramma di un sistema HPLC-TP dopo un tempo di immersione di 48 ore.....	26
Figura 18. Retta di taratura della teofillina.....	27
Figura 19. Immagine del texture analyzer.....	28
Figura 20. Immagine di una pasticcatrice Specac.....	29
Figura 21. Sistema a 'sandwich' per il rilascio radiale.....	30
Figura 22. Sistema overall immerso nel vessel del dissolutore Sotax.....	31
Figura 23. Strato di gel e di core che si sviluppa in seguito al rilascio di tipo overall dopo un tempo di 6 ore.....	32
Figura 24. Immagine della lastra di policarbonato con micro tavolo traslatore.....	34
Figura 25. Procedura attraverso il quale vengono effettuati i fori lungo il raggio della compressa.....	35
Figura 26. Diagramma forza contro spostamento fornito dal Texture.....	36
Figura 27. Grafico forza contro spostamento per un tempo di immersione di 24 ore. Sulla destra è mostrata la foto della compressa in seguito al rigonfiamento.....	38
Figura 28. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione della distanza dal centro a 24 ore.....	39
Figura 29. Diagramma del lavoro e delle frazioni massiche in funzione del raggio per un tempo di immersione di 24 ore.....	41
Figura 30. Andamento della pendenza in funzione della massa d'acqua assorbita per un tempo di immersione di 24 ore.....	42
Figura 31. Grafico forza contro spostamento per un tempo di immersione di 48 ore. Sulla destra è mostrata la foto della compressa in seguito al rigonfiamento.....	43
Figura 32. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione della distanza dal centro a 48 ore.....	44
Figura 33. Diagramma del lavoro e delle frazioni massiche in funzione del raggio per un tempo di immersione di 48 ore.....	45
Figura 34. Andamento della pendenza in funzione della massa d'acqua assorbita per un tempo di immersione di 48 ore.....	46

---

Figura 35. Grafico forza contro spostamento per un tempo di immersione di 72 ore. Sulla destra è mostrata la foto della compressa in seguito al rigonfiamento .....	47
Figura 36. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione della distanza dal centro a 72 ore .....	48
Figura 37. Diagramma del lavoro e delle frazione massiche in funzione del raggio per un tempo di immersione di 72 ore.....	49
Figura 38. Andamento della pendenza in funzione della massa d'acqua assorbita per un tempo di immersione di 72 ore.....	50
Figura 39. Grafico forza contro spostamento per un tempo di immersione di 96 ore. Sulla destra è mostrata la foto della compressa in seguito al rigonfiamento .....	51
Figura 40. Diagramma del lavoro di penetrazione in funzione della distanza dal centro a 96 ore .....	52
Figura 41. Diagramma del lavoro e delle frazione massiche in funzione del raggio per un tempo di immersione di 96 ore.....	53
Figura 42. Andamento della pendenza in funzione della massa d'acqua assorbita per un tempo di immersione di 96 ore.....	54
Figura 43. Diagramma del lavoro in funzione del raggio per differenti tempi di immersione .....	55
Figura 44. Diagramma della percentuale d'acqua assorbita per differenti tempi di immersione [4] .....	56
Figura 45. Frazione massica d'acqua in funzione del lavoro di penetrazione: punti sperimentali per i tempi d'immersione considerati. ....	57
Figura 46. Diagramma recante il modello di fitting dei punti sperimentali insieme ai dati di letteratura .....	58
Figura 47. Grafico della derivata $dF/dS$ in funzione della percentuale d'acqua.....	60
Figura 48. Rappresentazione del modello di fitting dei punti sperimentali .....	61
Figura 49. Andamento nel tempo del rilascio di teofillina per sistemi radiali.....	62
Figura 50. Immagine della compressa dopo un tempo di immersione di 4h in cui è messo in evidenza lo strato di gel formatosi.....	63
Figura 51. Diagramma forza –spostamento per sistemi overall dopo un tempo di immersione di 4 ore.....	64
Figura 52. Diagramma del lavoro in funzione del raggio per sistemi overall dopo un tempo di immersione di 4 ore.....	65
Figura 53. Immagine della compressa dopo un tempo di immersione di 6h in cui è messo in evidenza lo strato di gel formatosi.....	66
Figura 54. Diagramma forza-spostamento per un tempo di immersione di 6h.....	66
Figura 55. Diagramma del lavoro in funzione del raggio per sistemi overall dopo un tempo di immersione di 6 ore.....	67

---

---

Figura 56. Immagine della compressa dopo un tempo di immersione di 8h in cui è messo in evidenza lo strato di gel formatosi .....	68
Figura 57. Diagramma forza-spostamento per un tempo di immersione di 8h.....	69
Figura 58. Diagramma del lavoro contro il raggio per sistemi overall dopo 8 ore ...	69
Figura 59. Diagramma forza contro spostamento dopo un tempo di immersione di 4 ore.....	70
Figura 60. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento per un tempo di immersione di 4 ore .....	72
Figura 61. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento per un tempo di immersione di 6 ore .....	73
Figura 62. Diagramma della percentuale d'acqua in funzione dello spostamento per un tempo di immersione di 8 ore .....	74
Figura 63. Andamento nel tempo della frazione massica di polimero di farmaco e di acqua.....	75
Figura 64. Rilascio nel tempo di teofillina per sistemi di tipo overall .....	76

---

## Indice delle tabelle

Tabella 1. Fasi del metodo gravimetrico .....	17
Tabella 2. Valori delle costanti dell'equazione (2).....	18
Tabella 3. Proprietà fisico-chimiche dell'HPMC K15M.....	23
Tabella 4. Proprietà chimico-fisiche della teofillina.....	24
Tabella 5. Condizioni operative del dissolutore .....	30
Tabella 6. Fasi del metodo gravimetrico. ....	33
Tabella 7. Condizioni operative dell'HPLC .....	34
Tabella 8. Condizione operative del texture.....	36
Tabella 9. Valori del lavoro per differenti valori del raggio con le deviazioni standard .....	40
Tabella 10. Valori dei parametri dell'equazione di fitting per un tempo di immersione pari a 24 ore [4] .....	40
Tabella 11. Tabella in cui vengono riportati i valori del lavoro e della massa d'acqua assorbita nei differenti punti .....	42
Tabella 12. Valori del lavoro per differenti valori del raggio con rispettive deviazioni standard.....	44
Tabella 13. Valori delle costanti dell'equazione di fitting per un tempo di 48 ore...	45
Tabella 14. Valori del lavoro e della percentuale di acqua in funzione del raggio...	46
Tabella 15. Valori del lavoro in funzione del raggio con le corrispondenti deviazioni standard.....	48
Tabella 16. Valori dei parametri da sostituire nell'equazione di fitting per un tempo di immersione di 72 ore .....	49
Tabella 17. Valori del lavoro di penetrazione e della percentuale d'acqua assorbita in funzione del raggio dopo un tempo di immersione di 72 ore .....	50
Tabella 18. Valori del lavoro in funzione del raggio le deviazioni standard .....	52
Tabella 19. Valori delle costanti a, b, c e d per un tempo di immersione di 96 ore..	52
Tabella 20. Valori del lavoro e della percentuale di acqua in funzione del raggio..	53

---

Tabella 21. Valori del modello di fitting .....	58
Tabella 22. Lavoro di penetrazione e frazione massica dell'acqua in funzione del raggio della compressa, per un tempo di immersione di 24, 48, 72 e 96 ore. ....	59
Tabella 23. Valori della pendenza e dell'intercetta per la retta di fitting.....	61
Tabella 24. Valori della percentuale di farmaco rilasciato in unzione del tempo .....	63
Tabella 25. Valori del lavoro di penetrazione in funzione del raggio con la deviazione standard .....	65
Tabella 26. Valori del lavoro di penetrazione in funzione del raggio con la deviazione standard .....	67
Tabella 27. Valori del lavoro di penetrazione in funzione del raggio con la deviazione standard .....	70
Tabella 28. Fasi operative per il calcolo della frazione massica di acqua partendo dai risultati dei test meccanici.....	71
Tabella 29. Valori della percentuale di farmaco rilasciato con relative deviazioni standard.....	76

---



## Bibliografia

1. Memoli M., Cinetica di rilascio di teofillina da matrici di HPMC. Effetto del carico iniziale, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2006).
2. S. Zuleger, R. Fassihi, B. C. Lippold, Polymer particle controlling erosion drug release. Swelling investigation to clarify the release mechanism, *International Journal of Pharmaceutics* 247 (2002) 23-37.
3. V. Pillay, R. Fassihi, In situ electrolyte interactions in a disk-compressed configuration system for up-curving and constant drug delivery, *Journal of Controlled Release* 67 (2000) 55-65.
4. Cafaro M. M., Cinetiche di idratazione e rilascio di teofillina da matrici di idrogeli: analisi gravimetrica e meccanica, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2012).
5. Cascone S., Analisi delle cinetiche di idratazione e di rilascio di principi attivi da compresse di idrogeli, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2007).
6. Arpino G., Effetto del carico iniziale di principio attivo sulle cinetiche di idratazione e rilascio da compresse HPMC/TP, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2008).
7. Lamberti G. et al., Measurements of water content in hydroxypropyl-methyl-cellulose based hydrogels via texture analysis, *Carbohydrate Polymers* 92 (2013) 765-768.



*Sono molte le persone da ringraziare per questo traguardo: innanzitutto i miei genitori Bruno e Mafalda, e le mie sorelle, Tonia e Valentina, che mi sono stati vicino e mi hanno aiutato nei momenti di difficoltà, credendo sempre in me e incoraggiandomi a non mollare mai. Non posso non ringraziare Michele, per tutti i passaggi a 'scrocco' che mi ha dato, e Claudio, per il supporto tecnico e tecnologico fornito, ovviamente anche quello a 'scrocco'. Se ho potuto realizzare questo piccolo sogno devo ringraziare la mia Silvia, che con la sua dolcezza mi ha aiutato a sconfiggere le mie ansie e a sconfiggere le mie paure.*

*Un ringraziamento speciale va anche ai miei amici di laboratorio, a Sara, per la sua grande disponibilità, e al prof. Gaetano Lamberti, per la grande opportunità di crescita concessami.*

*Poi ringrazio tutti i miei amici di corso, tra tutti il mio amico Libero, per aver alleggerito con la loro compagnia e simpatia le lunghe giornate di studio.*

*Il ringraziamento più grande va al mio migliore amico Domenico. Sono sicuro che da lassù non ha mai smesso di fare il tifo per me come ha sempre fatto.*

---

