

Analisi dei fenomeni di trasporto dell'acqua in compresse di idrogeli rigonfianti

Analisi dei fenomeni di trasporto in compresse di idrogeli rigonfianti



Annalisa Dalmoro

Annalisa Dalmoro



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Analisi dei fenomeni di trasporto dell'acqua in compresse di idrogeli rigonfianti

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Annalisa Dalmoro

Matr. 464/000205

Anno Accademico 2005/2006

A mamma e papà

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 31 ottobre 2006
Fisciano, 16 ottobre 2006

Sommario

| | |
|--|------------|
| Sommario | I |
| Indice delle figure | III |
| Indice delle tabelle | V |
| Introduzione..... | 1 |
| 1.1 Generalità | 2 |
| 1.2 Obiettivi | 2 |
| 1.3 Meccanismi relativi al rilascio controllato di farmaci | 3 |
| 1.3.1 Sistemi di dosaggio e idrogeli | 3 |
| 1.3.2 Fisica del sistema | 4 |
| Stato dell'arte..... | 7 |
| 2.1 Analisi dei lavori di letteratura | 8 |
| 2.1.1 Purdue University (Indiana, USA) | 8 |
| 2.1.2 Università di Parma (Italia) | 14 |
| 2.1.3 Temple University (Pennsylvania, USA) | 17 |
| 2.1.4 Tabella riassuntiva | 22 |
| Materiali e metodi | 25 |
| 3.1 Materiali | 26 |
| 3.1.1 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) | 26 |
| 3.2 Metodi | 28 |
| 3.2.1 Apparato sperimentale | 29 |
| 3.2.2 Analisi dell'immagine | 32 |

| | |
|---|---------------|
| Risultati e discussioni..... | 37 |
| 4.1 Risultati _____ | 38 |
| 4.2 Modellazione _____ | 42 |
| 4.2.1. Primo modello: diffusione radiale a simmetria assiale | 42 |
| 4.2.2. Secondo modello: diffusione radiale a concentrazione nulla all'asse | 43 |
| 4.2.3. Terzo modello: modellazione completa | 45 |
| 4.3 Discussioni _____ | 45 |
| Conclusioni | 57 |
| 5.1 Conclusioni _____ | 58 |
| Bibliografia | 61 |

Indice delle figure

| | |
|---|----|
| Figura 1. Immagine di una matrice di HPMC con il 60% w/w di BPP (buflomedil pyridoxal phosphate) dopo 240 min di immersione [3]..... | 5 |
| Figura 2. Rilascio di teofillina da compresse costituite da una matrice di HPMC (K15M) in un tampone fosfato (pH 7.4) al variare dell'altezza iniziale ($R_0 = 4$ mm) [7]..... | 10 |
| Figura 3. Effetto del peso molecolare del polimero sulla cinetica di dissoluzione di compresse di HPMC puro esposte a 0.1 M HCl (37°C) [7] | 11 |
| Figura 4. Effetto del grade di polimero (HPMC: K4M, K15M, K100M) sul rilascio di acetaminophen in 0.1 M HCl [7] | 12 |
| Figura 5. Effetto del tipo di farmaco sul rilascio da sistemi basati su HPMC K4M, in (a) 0.1 HCl e in (b) tampone fosfato (pH 7.4), rispettivamente (37°C, 200 mg di farmaco, 200 mg di polimero) [7] | 13 |
| Figura 6. Variazione nel tempo delle posizioni relative del fronte di swelling (cerchi), del fronte di diffusione (triangoli) e del fronte di erosione (quadrati) per una matrice di HPMC contenente nitrofurantoin [14]..... | 15 |
| Figura 7. Immagini di matrici contenenti due diverse percentuali di BPP (w/w), dopo 120 min di immersione [3] | 16 |
| Figura 8. Rilascio di diltiazem per cinque diversi casi di rivestimento di compresse rigonfianti [15]..... | 17 |
| Figura 9. Immagine di una matrice idratata (pH 2.6) di PEO contenente 300 mg di carbonato di sodio e 100g di metoprolol tartrate. In aggiunta, un tipico profilo F-D [19]..... | 18 |
| Figura 10. Profili di rilascio per compresse costituite da HPMC (grade K4M) e tetracycline hydrochloride, in assenza di eccipienti (control) e in presenza di eccipienti solubili (Formulation A) [17]..... | 19 |
| Figura 11. Entrata dell'acqua per compresse costituite da HPMC (grade K4M) e tetracycline hydrochloride, in assenza di eccipienti (control), in presenza di eccipienti solubili (Formulation A) e non solubili (Formulation B) [17] | 20 |
| Figura 12. Massa persa per compresse costituite da HPMC (grade K4M) e tetracycline hydrochloride, in assenza di eccipienti (control), in presenza di eccipienti solubili (Formulation A) e non solubili (Formulation B) [17] | 20 |
| Figura 13. Profili relativi allo spessore assiale per compresse costituite da HPMC (grade K4M) e tetracycline hydrochloride, in assenza di eccipienti (control), in presenza di eccipienti solubili (Formulation A) e non solubili (Formulation B) [17] | 21 |
| Figura 14. Rilascio di diltiazem hydrochloride da matrici di HPMC (grade K4M) contenenti diverse quantità di elettrolita (bicarbonato di sodio) [16] | 21 |

| | |
|--|----|
| Figura 15. Profili di texture per matrici di PEO (a) senza elettroliti e con (b) 300 mg di carbonato di sodio [19]..... | 22 |
| Figura 16. Struttura chimica dell'HPMC..... | 26 |
| Figura 17. Schema di un sistema puramente radiale..... | 30 |
| Figura 18. Sistema adoperato per effettuare le prove sperimentali..... | 31 |
| Figura 19. Uso di coordinate cartesiane e polari come riferimento..... | 33 |
| Figura 20. Immagine della compressa dopo sei giorni circa..... | 34 |
| Figura 21. Profilo di intensità luminosa lungo il raggio della compressa dopo 92 min di immersione..... | 35 |
| Figura 22. Foto della compressa e relativo profilo a $t = 0$ min..... | 38 |
| Figura 23. Foto della compressa e relativo profilo a $t = 549$ min..... | 39 |
| Figura 24. Foto della compressa e relativo profilo a $t = 7270$ min..... | 39 |
| Figura 25. Andamento di R_E e R_S nel tempo..... | 40 |
| Figura 26. Variazione nel tempo della massa totale della compressa e della massa d'acqua all'interno della compressa stessa..... | 41 |
| Figura 27. Profilo al tempo $t = 0$ min..... | 46 |
| Figura 28. Profilo al tempo $t = 31$ min..... | 46 |
| Figura 29. Profilo al tempo $t = 61$ min..... | 47 |
| Figura 30. Profilo al tempo $t = 92$ min..... | 47 |
| Figura 31. Profilo al tempo $t = 172$ min..... | 48 |
| Figura 32. Profilo al tempo $t = 192$ min..... | 48 |
| Figura 33. Profilo al tempo $t = 248$ min..... | 49 |
| Figura 34. Profilo al tempo $t = 302$ min..... | 49 |
| Figura 35. Profilo al tempo $t = 484$ min..... | 50 |
| Figura 36. Profilo al tempo $t = 549$ min..... | 50 |
| Figura 37. Profilo al tempo $t = 1277$ min (un giorno circa)..... | 51 |
| Figura 38. Profilo al tempo $t = 3360$ min (due giorni circa)..... | 51 |
| Figura 39. Profilo al tempo $t = 7270$ min (cinque giorni circa)..... | 52 |
| Figura 40. Profilo al tempo $t = 8710$ min (sei giorni circa)..... | 52 |
| Figura 41. Profilo al tempo $t = 10125$ min (sette giorni circa)..... | 53 |
| Figura 42. Andamento nel tempo di R_E : confronto tra i dati sperimentali e il terzo modello..... | 53 |
| Figura 43. Profilo al tempo $t = 92$ min: confronto tra i dati sperimentali e il terzo modello..... | 54 |
| Figura 44. Profilo al tempo $t = 192$ min: confronto tra i dati sperimentali e il terzo modello..... | 54 |
| Figura 45. Profilo al tempo $t = 484$ min: confronto tra i dati sperimentali e il terzo modello..... | 55 |

Indice delle tabelle

| | |
|---|----|
| Tabella 1. Confronto tra la nomenclatura USP e EP in relazione alla classificazione dell'HPMC | 27 |
| Tabella 2. Temperature di transizione vetrosa per l'HPMC [2] | 27 |
| Tabella 3. Specifiche per l'HPMC K15M | 28 |
| Tabella 4. Condizioni operative per ottenere una forma farmaceutica solida..... | 29 |
| Tabella 5. Caratteristiche fisiche delle forme farmaceutiche solide ottenute | 29 |

Bibliografia

1. Colombo P., Santi P., Bettini R., Brazel C.S., Peppas N.A., Drug release from Swelling-Controlled Systems. In: D.L. Wise ed. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc. , 2000. p. 183-209
2. Siepmann J., Peppas N.A., Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose, *Adv.Drug Deliv.Rev.* **48** 139-157 (2001)
3. Colombo P., Bettini R., Peppas N.A., Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug, *J.Control.Release* **61** 83–91 (1999)
4. Siepmann J., Podual K., Sriwongjanya M., Peppas N.A., Bodmeier R., A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets, *J.Pharm.Sci.* **88** 65–72 (1999)
5. Siepmann J., Kranz H., Bodmeier R., Peppas N.A., HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics, *Pharm.Res.* **16** 1748–1756 (1999)
6. Siepmann J., Kranz H., Peppas N.A., Bodmeier R., Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles, *Int.J.Pharm.* **201** 151–164 (2000)
7. Siepmann J., Streubel A., Peppas N.A., Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model, *Pharm.Res.* **19** 306–314 (2002)
8. Siepmann J., Peppas N.A., Hydrphilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the “sequential layer” model), *Pharm.Res.* **17** 1290–1298 (2000)
9. Narasimhan B., Peppas N.A., Disentanglement and reptation during dissolution of rubbery polymers, *J.Polym.Sci.Pol. Phys.* **34** 947–961 (1996)

10. Narasimhan B., Peppas N.A., On the importance of chain reptation in models of dissolution of glassy polymers, *Macromolecules* **29** 3283–3291 (1996)
 11. Narasimhan B., Peppas N.A., Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of the polymer carrier, *J.Pharm.Sci.* **86** 297–304 (1997)
 12. Colombo P., Bettini R., Santi P., De Ascentiis A., Peppas N.A., Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport, *J.Control.Release* **39** 231–237 (1996)
 13. Colombo P., Bettini R., Catellani P.L., Santi P., Peppas N.A., Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropyl methylcellulose matrices containing a soluble drug, *Eur.J.Pharm.Sci.* **9** 33–40 (1999)
 14. Bettini R., Catellani P.L., Santi P., Massimo G., Colombo P., Peppas N.A., Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate, *J.Control.Release* **70** 383–391 (2001)
 15. Peppas N.A., Colombo P., Analysis of drug release behavior from swellable polymer carriers using the dimensionality index, *J.Control.Release* **45** 35–40 (1997)
 16. Pillay V., Fassihi R., Electrolyte-induced compositional heterogeneity: a novel approach for rate-controlled oral drug delivery, *J.Pharm.Sci.* **88** 1140–1148 (1999)
 17. Jamzad S., Tutunji L., Fassihi R., Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems, *Int.J.Pharm.* **292** 75–85 (2005)
 18. Durig T., Fassihi R., Guar-based monolithic matrix systems: effect of ionizable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and release kinetics, *J.Control.Release* **80** 45–56 (2002)
 19. Pillay V., Fassihi R., A novel approach for constant rate delivery of highly soluble bioactives from a simple monolithic system, *J.Control.Release* **67** 67–78 (2000)
 20. J.Cranck, *The Mathematics of Diffusion*, Oxford University Press, London, 82 (1975)
 21. Richard Asch, James A.Barrie, Transport in a hollow Cylindrical Membrane, *J.Appl.Polym.Sci.* **63** 417–424 (1997)
 22. Chirico S., Lamberti G., Titomanlio G., ., *Analysis of the transport phenomena in swelling devices for controlled release of drug*, (CHISA 2006) 17th International Congress of Chemical and Process Engineering 27-31 August 2006, Prague - Czech Republic
-

*Semplicemente grazie a coloro che hanno
creduto e credono in me...*

