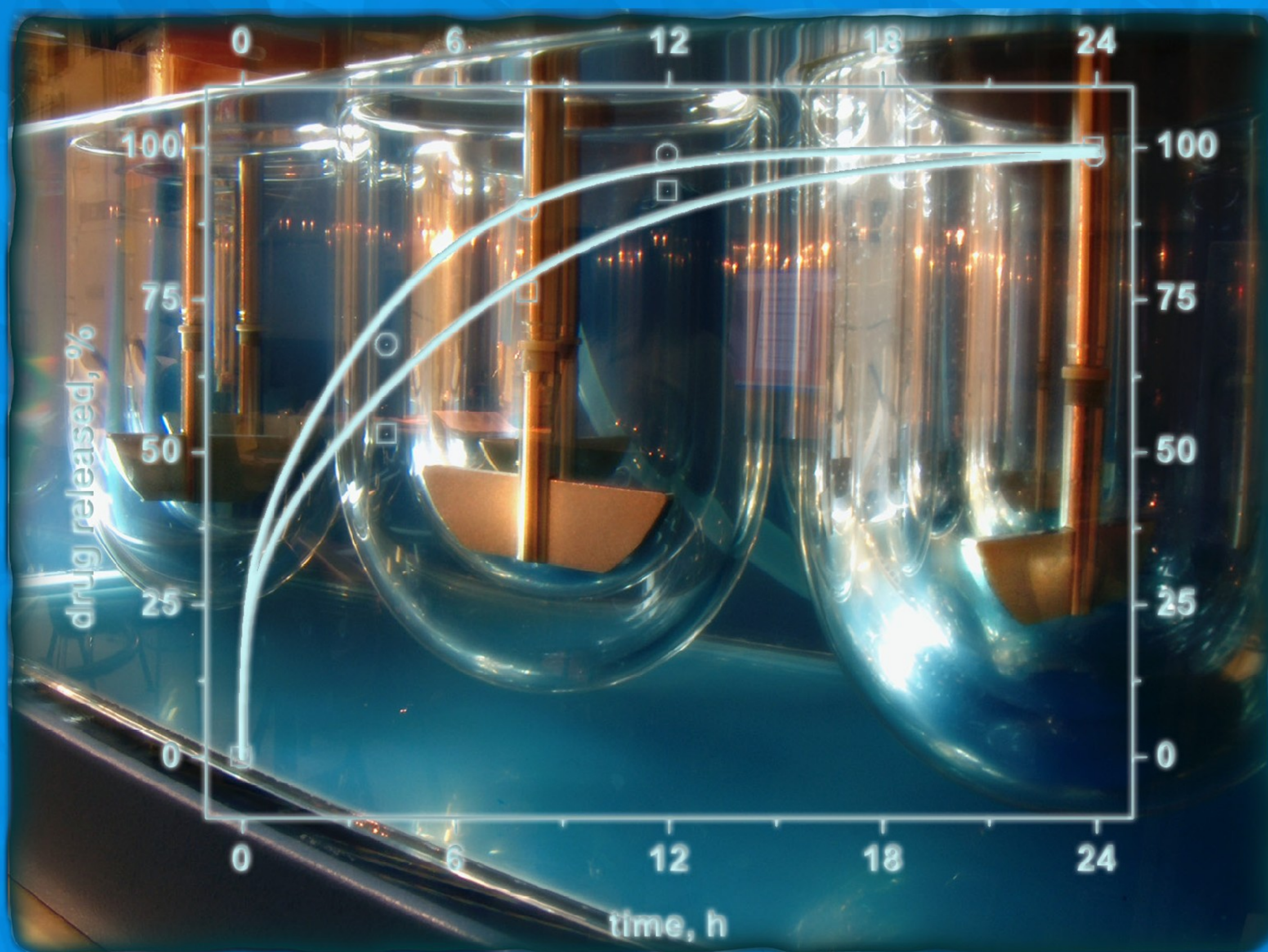


Modellazione della cinetica di rilascio di principi attivi da forme farmaceutiche solide





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Modellazione della cinetica di rilascio di principi attivi da forme farmaceutiche solide

Tesi in
Fenomeni di Trasporto

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Antonio Coviello

matr. 164/000133

Anno Accademico 2004/2005

*Alla dott.ssa
Carmela Cancro*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 28 Febbraio 2006
Fisciano, 8 Febbraio 2006

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione.....	1
1.1 Generalità	2
1.2 Obiettivi	2
1.3 Farmacologia	3
1.3.1 Trasporto attraverso le membrane cellulari	3
1.3.2 Vie di somministrazione ed assorbimento dei farmaci	7
1.3.3 Forme a rilascio controllato	14
1.4 Fenomeni di trasporto nel rilascio controllato	15
Materiali e metodi	17
2.1 Materiali	18
2.1.1 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)	18
2.1.2 Teofillina (Theophylline)	20
2.1.3 Propranololo idrocloruro (Propranolol hydrochloride)	21
2.1.4 Clorfeniramina maleato (Chloropheniramine maleate)	21
2.1.5 Diclofenac sodico (diclofenac sodium)	22
2.2 Metodi	22
2.2.1 Metodi dalla letteratura	22
2.2.2 Metodi di laboratorio	24
Modellazione matematica	27
3.1 Fisica del sistema	28
3.2 Modellazione: stato dell'arte	30
3.2.1 Modello di Higuchi	30
3.2.2 Modello a legge di potenza	32
3.2.3 Altri modelli empirici	34

3.2.4 Modello a rilascio diffusivo	34
3.3 Modello matematico	36
3.3.1 Equazioni modello	36
3.3.2 Condizioni al contorno	42
3.3.3 Equazioni costitutive	43
3.4 Metodi matematici alle differenze finite	47
3.4.1 Discretizzazione e notazione	47
3.4.2 Valutazione delle derivate	49
3.4.3 Molecole computazionali	50
 Validazione preliminare del codice di calcolo	 53
4.1 Hardware e software adoperati	54
4.1.1 Hardware	54
4.1.2 Software: Mathcad® 12	54
4.2 Validazione	56
4.2.1 Soluzioni analitiche	56
4.2.2 Validazione	61
 Risultati e discussioni	 73
5.1 Simulazione del rilascio di forme farmaceutiche solide: dati di letteratura	74
5.1.1 Simulazione per una lastra piana	74
5.1.2 Simulazione per un cilindro definito	78
5.2 Simulazione del rilascio di forme farmaceutiche solide: dati sperimentali	85
 Conclusioni	 87
6.1 Conclusioni	88
 Notazione	 89
 Glossario	 91
 Bibliografia	 93
 Sommario	 I
 Indice delle figure	 III
 Indice delle tabelle	 V

Indice delle figure

Figura 1. Rappresentazione delle vie di somministrazione farmacologiche possibili	4
Figura 2. Partizione e diffusione attraverso biomembrane	5
Figura 3. Schema delle fasi coinvolte per il passaggio nel plasma di un principio attivo secondo la via di somministrazione e la forma di dosaggio [1].....	8
Figura 4. Sezione intestino tenue.....	9
Figura 5. Curve livelli ematici nel tempo [1]	13
Figura 6. Struttura chimica dell' HPMC. I gruppi sostituenti , R, rappresentano gruppi -CH ₃ o -CH ₂ CH(CH ₃)OH, oppure atomi di idrogeno.	18
Figura 7. Struttura chimica della Teofillina.....	20
Figura 8. Struttura chimica del Propranolol Hydrocloride	21
Figura 9. Struttura chimica clorfenirammina maleato	21
Figura 10. Struttura chimica Diclofenac sodico	22
Figura 11 Fotografia di una matrice di HPMC con il 10% di BPP (buflomedil pyridoxal phosphate) esposta per 30 min in acqua distillata a 37.8°C [14].....	28
Figura 12. Schema idratazione e rilascio da una slab, come sistema multistrato.	29
Figura 13. Approccio in stato pseudo stazionario derivato dall'equazione classica di Higuchi [23].....	31
Figura 14. Schema della pasticca nell'analisi matematica per una geometria cilindrica.....	35
Figura 15. Geometrie utilizzate	41
Figura 16. Schema di evoluzione del processo di assorbimento e rigonfiamento di una matrice polimerica [19].....	44
Figura 17. Griglia bidimensionale per l'integrazione di una PDE.....	49
Figura 18. Distribuzione della concentrazione in una lastra piana parametrica nel tempo con concentrazione iniziale uniforme ω_{in} e concentrazione ai bordi ω^*	58
Figura 19. Distribuzione della concentrazione in un cilindro infinito parametrica nel tempo con concentrazione iniziale uniforme ω_{in} e concentrazione ai bordi ω^* ..	59
Figura 20. Distribuzione della concentrazione in una sfera parametrica nel tempo con concentrazione iniziale uniforme ω_{in} e concentrazione ai bordi ω^*	61
Figura 21. Profilo di concentrazione di acqua (1) e farmaco (2) in un determinato istante t_0 per un sistema a geometria piana confrontato con l'andamento teorico (4.5).	62
Figura 22. Rilascio di farmaco in geometria piana previsto dall'equazione analitica (4.6) confrontato con i risultati del modello matematico.	64

Figura 23. Profilo di concentrazione di acqua (1) e farmaco (2) in un determinato istante t_0 per un sistema a geometria cilindrica di lunghezza indefinita confrontato con l'andamento teorico (4.8).	65
Figura 24. Rilascio di farmaco in geometria cilindrica secondo l'equazione analitica (4.9) confrontato con i risultati del modello matematico.	66
Figura 25. Profilo di concentrazione di acqua (1) e farmaco (2) in un determinato istante t_0 per un sistema in geometria sferica di lunghezza indefinita. Confrontato con l'andamento teorico (4.12).	66
Figura 26. Rilascio di farmaco in geometria sferica secondo l'equazione analitica (4.13) confrontato con i risultati del modello matematico.	67
Figura 27. Soluzioni predette dal modello dei profili di concentrazione in un cilindro definito valutate per diversi λ confrontate con le rispettive soluzioni analitiche (4.19).	68
Figura 28. Curva di <i>fitting</i> del fattore correttivo $s(\lambda)$.	69
Figura 29. Soluzioni predette dal modello dei profili di concentrazione in un cilindro definito valutate per diversi λ confrontate con le rispettive soluzioni analitiche (4.19).	70
Figura 30. Rilascio di farmaco in un cilindro finito secondo l'equazione (4.21) confrontato con i risultati numerici del modello matematico.	71
Figura 31. Geometria cilindrica e piana con spessore e superfici di scambio equivalenti.	74
Figura 32. Rilascio di diclofenac sodico da una forma farmaceutica [37], di diametro $D = 13$ mm e altezza $H = 1.38$ mm, confrontato con i risultati numerici.	75
Figura 33. Rilascio di propranololo idrocloruro da una forma farmaceutica [37], del diametro $D = 13$ mm e altezza $H = 1.38$ mm, confrontato con i risultati numerici.	78
Figura 34. Rilascio di teofillina da una forma farmaceutica, del diametro $D = 12$ mm e altezza $H = 4.6$ mm, confrontato con i risultati numerici [38]	80
Figura 35. Andamento del raggio contro il tempo (a destra) e delle masse delle specie contenute nella forma farmaceutica durante il rilascio (a sinistra).	80
Figura 36. Profili di concentrazione dell'acqua e della teofillina lungo il raggio visti dopo 8 ore. Sono indicati anche il fronte di swelling e il limite esterno della forma farmaceutica.	81
Figura 37. Rilascio di propranololo idrocloruro da una forma farmaceutica, del diametro $D = 5$ mm e altezza $H = 1.4$ mm, confrontato con i risultati numerici [19].	83
Figura 38. Andamento del raggio contro il tempo (a destra) e delle masse di acqua (m_w), di farmaco (m_d) e di polimero (m_p) contenute nella forma farmaceutica durante il rilascio (a sinistra).	83
Figura 39. Profili di concentrazione dell'acqua e del propranololo lungo il raggio visti dopo 4 ore. Sono indicati anche il fronte di swelling e il limite esterno della forma farmaceutica.	84
Figura 40. Andamento delle masse di polimero (comprensive degli eccipienti (§ 2.2.2)) e farmaco, $m_p + m_d$, di acqua assorbita dal sistema, m_w , e della massa totale del sistema al variare del tempo.	86
Figura 41. Rilascio di diclofenac sodico commerciale da una forma farmaceutica, del diametro $D = 10$ mm e altezza $H = 3$ mm.	86

Indice delle tabelle

Tabella 1. Specifiche USP sulla classificazione dell'HPMC [22].....	19
Tabella 2. Temperature di transizione vetrosa per l'HPMC [22]	19
Tabella 3. Esponente n della legge di potenza e meccanismo di rilascio di farmaco controllato dal tipo di matrice a differenti geometrie [10].....	33
Tabella 4 Fattori geometrici descrittivi di forma	39
Tabella 5. Fattori di trasformazione nella la forma generalizzata (3.8).....	40
Tabella 6. Approssimazioni alle differenze finite (FDA).	51
Tabella 7. Parametri richiesti dal modello matematico per la forma farmaceutica diclofenac sodico-HPMC caricata al 10% in peso [37].....	76
Tabella 8. Parametri richiesti dal modello matematico per la forma farmaceutica propranololo idrocloruro-HPMC caricato al 10% in peso [37].	77
Tabella 9. Parametri richiesti dal modello matematico per la forma farmaceutica teofillina-HPMC caricata al 60% in peso [38].	79
Tabella 10. Parametri richiesti dal modello matematico per la forma farmaceutica propranololo idrocloruro-HPMC caricata al 5% in peso [19].....	82
Tabella 11. Parametri richiesti dal modello matematico per la forma farmaceutica diclofenac sodium (commerciale) caricata al 35% in peso.	85

Bibliografia

1. Amorosa M., *Principi di tecnica farmaceutica*, Libreria Universitaria L. Tinarelli Bologna (1998).
2. [Drug delivery, (2003) a web-book available on]
http://www.chemeng.drexel.edu/web_books/
3. [MSD-Italia]
<http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez22/2982734b.html>
4. Langer R., Dove una pillola non arriva, *Le Scienze* **417** 64-71 (2003)
5. Fan L.T., Singh S.K. (Eds.), *Controlled Release: a quantitative treatment*, Springer-Verlag, Berlin, (1989)
6. Ford J.L., Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets, *International Journal of Pharmaceutics* **179** 209–228 (1999)
7. [Seradyn farmaceutica]
http://www.seradyn.com/oem/assay_detail-theo.aspx
8. [dipartimento di salute e servizi umani]
<http://ntp-server.niehs.nih.gov/index.cfm>
9. [Amersham Biosciences]
<http://www.chromatography.amershambiosciences.com/aptrix/upp01077.nsf>
10. [salute e scienza]
<http://www2.netdoctor.co.uk/medicines/100000760.html>
11. Siepmann J. and Peppas N.A., Hydrophilic 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)
12. Siepmann J., Kranz H., Peppas N.A., Bodmeier R., Calculation of the required size and shape of hydroxypropylmethylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles, *Int. Journal of Pharmaceutics* **201** 151–164 (2000)

13. Coviello T., Grassi M., Lapasin R., Marino A., Alhaique F., Scleroglucan / borax: characterization of a novel hydrogel system suitable for drug delivery, *Biomaterials* **24** 2789-2798 (2003)
 14. 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 hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a soluble drug, *Eur. J. Pharm. Sci.* **9** 33–40 (1999)
 15. Amsden B., Solute diffusion within hydrogels. Mechanisms and models, *Macromolecules* **31** 8382-8395 (1998)
 16. Cohen M.H., Turnbull D., Molecular Transport in Liquids and Glasses, *J. Chem. Phys.* **31** 1164 (1959).
 17. Yasuda H.; Peterlin A.; Colton C.K.; Smith, K.A.; Merrill E.W., Permeability of solutes through hydrated polymer membranes III. Theoretical background for the selectivity of dialysis membranes, *Makromol. Chem.* **126** 177-186 (1969).
 18. Narasimhan B. and Peppas N.A, Disentanglement and Reptation During Dissolution of Rubbery Polymers, *J. Polym. Sci., Polym. Phys.* **34** 947-961 (1996).
 19. Siepmann J., Kranz H., Bodmeier R., and Peppas N.A., HPMC-Matrices for controlled drug delivery: A new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanism and predicting the release kinetics, *Ph. Re.* **16**, 1748-1756 (1999).
 20. Smith J.M., Van Ness H.C., Abbott M.M., *Introduction to chemical engineering thermodynamics*, 6th edition, McGRAW Hill (2001)
 21. Kiil S., Dam-Johansen K. , Controlled Drug delivery from swellable HPMC matrices: model-based analysis of observed radial front movement, *J. Control. Release* **90** 1-21 (2003)
 22. Siepmann J., Peppas N.A, Modelling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Advanced Drug Delivery Reviews* **48** 139-157 (2001)
 23. Higuchi T., Rate of release of medicament from ointment bases containing drugs in suspensions, *J. Pharm. Sci.* **50** 874 – 875 (1961)
 24. Peppas N.A., Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta Helv.* **60** 110–111 (1985)
 25. Peppas N.A., Korsmeyer R.W., Dynamically swelling hydrotablets.gels in controlled release applications, in: Peppas N.A. (Ed.), *Hydrogels in Medicine and Pharmacy* 3 CRC Press,Boca Raton, 109–136 (1986)
 26. Wang T.T., Kwei T.K., Frisch H.L., Diffusion in glassy polymers III, *J. Polym. Sci.* **7** 2019–2028 (1968)
 27. Park G.S., Transport principles - solution, diffusion and permeation in polymer membranes, in: P.M. Bungay, H.K. Lonsdale, M.N. de Pinho
-

- (Eds.), *Synthetic Membranes: Science, Engineering and Applications*, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht 57–108 (1986)
28. Ritger P.L., Peppas N.A., A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs, *J. Control. Release* **5** 23–36 (1987)
 29. Ritger P.L., Peppas N.A., A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from field swellable devices, *J. Control. Release* **5** 37–42 (1987)
 30. Conte U., Maggi L., La Manna A., Compressed barrier layers for constant drug release from swellable matrix tablets, *S.T.P. Pharma Sci.* **4** 107–113 (1994)
 31. Peppas N.A., Sahlin J.J., A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation, *Int. J. Pharm.* **57** 169–172 (1989)
 32. Higuchi T., Mechanism of sustained action mediation. Theoretical analysis of rate of release of solid drug dispersed in solid matrices, *J. Pharm. Sci.* **52** 1145–1149 (1963)
 33. Desai S.J., Simonelli A.P., Higuchi W.I., Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices, *J. Pharm. Sci.* **54** 1459–1464 (1965)
 34. Desai S.J., Singh P. Simonelli A.P., Higuchi W.I., Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices II *J. Pharm. Sci.* **55** 1224–1229 (1966)
 35. Lapidus H., Lordi N.G., Some factors affecting the releases of a water – soluble drug from ea compressed hydrophilic matrix, *J. Pharm. Sci.* **55** 840–843 (1966)
 36. Lapidus H., lordi N.G., Drug release from compressed hydrophilic matrices, *J. Pharm. Sci.* **57** 1292–1301 (1968)
 37. Siepmann J, Podual K, Sriwongjanya M, Peppas NA, Bodmeier R, A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets, *J. Pharm. Sci.* **88** 65–72 (1999)
 38. Siepmann J, Peppas NA, Hydrophilic 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)
 39. Crank J., *The Mathematic of diffusion*, Clarendon Press Oxford (1975)
 40. Bird R.B., Stewart W.E., Lightfoot E.N., *Fenomeni di trasporto*, Casa editrice Ambrosiana – Milano (1970)
-

I risultati principali di questo lavoro saranno presentati al *33rd Annual Meeting And Exposition of the Controlled Release Society*, che si terrà dal 22 al 26 luglio 2006 a Vienna (Austria). Di seguito è riportato l'abstract di questa comunicazione.

Modeling Transport Phenomena during Controlled Release from Various Shaped Tablets

Gaetano Lamberti¹, Anna A. Barba², Antonio Coviello¹, Giuseppe Titomanlio¹

¹Department of Chemical and Food Engineering, glamberti@unisa.it; ²Department of Pharmaceutical Sciences
University of Salerno, 84084 Fisciano (SA)

ABSTRACT SUMMARY

A model to describe the transport phenomena taking place during drug release from swelling devices has been implemented into a numerical code. The model was validated by comparison of its results with analytical solutions for simplified cases, and with release data from literature.

INTRODUCTION

The most frequent route of drug administration is the oral one, i.e. the assumption of drug through the mouth, since it is simple and very effective, due to the large exchange area available for drug assimilation in the gastro-intestinal tract (GI). However, the oral route suffers of some disadvantages: the drug tablet has to resist to the very acid pH inside the stomach, the drug has to be available in the gut, it has to pass the gut wall (i.e. the drug molecule has to be small and it has to have affinity with lipids of the gut wall), it has to resist to plasma and liver enzymes. The best way to overcome these problems is to realize a system able to provide a defined profile of drug release. The systems based on drug dispersed into hydrogel swellable matrices seem to be able to fulfill this requirement¹. Mathematical modeling of drug release can significantly facilitate the development of new and the optimization of existing pharmaceutical products. Indeed, the identification of the physical model and its mathematical description, in a way adequate to describe the real behavior of a pharmaceutical system can be used to simulate the effect of the device design parameters on the release kinetics. The availability of the right model allows to predict *a priori*² the system formulation parameters to obtain the desired drug release kinetics.

Aim of this work is to point out a model for the prediction of drug release kinetics from swelling matrices made of hydrogels (tablets of various shape), immersed into solutions mimicking physiological fluids.

MODELING

The model describes several physical phenomena: (i) the water diffusion into the tablet, (ii) the tablet swelling phenomenon by effect of water, (iii) the increase of drug diffusivity in swollen tablet. Because of the swelling phenomenon, in conjunction with polymer dissolution, the problem has moving boundaries. The model includes differential balance equations, which have been solved numerically by a computer code written to this purpose. Actually, the model is the simplified version of the "sequential layer" model proposed by Peppas and coworkers¹. Furthermore, the code we developed is a powerful tool since it was written so as to be able to accommodate for different solid geometries (slabs, infinite cylinders, spheres, finite cylinders) and different

boundary conditions. This generalized code has been developed on the basis of a code proposed in the past³, able to solve Fick's equation as well as Fourier's equation in semi-infinite bodies. The ability to simulate the finite cylinder has been added to the code on the basis of a correction coefficient introduced Lapasin and coworker⁴. Thus, the main differences between the Peppas' code and the code developed here are: (i) our code was developed to be able to describe different geometries and to account for different boundary conditions, (ii) it is considerably simpler from a mathematical point of view, since the balance equations were transient 1D, whereas in the Peppas' approach they were transient 2D.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Figure 1 shows the data of propranolol HCl release from a 30 mg tablet in pH 7.4 buffer. The tablet is 5 mm in diameter and 1.4 mm in height ($H/D = 0.28$). The experimental data were nicely described by the 2D model from literature¹, as well as by our 1D model.

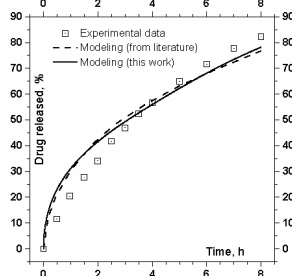


Fig. 1 Drug release from propranolol HCl-containing HPMC matrices.

CONCLUSIONS

A 1D model for prediction of drug release profiles from pharmaceutical systems was developed on the basis of the 2D "sequential layer" model by Siepmann *et al.*¹ The model was implemented into a code able to describe pharmaceutical systems of various shapes (slabs, infinite cylinders, spheres) and finite cylinders on the basis of a correction coefficient.

The model predictions have been favorably compared with results of 2D model and with data of propranolol HCl release from 5 mm diameter $\times$ 1.4 mm height tablet.

REFERENCES

1. J Siepmann, *et al.* Pharm. Res. **16**; 1748 (1999)
2. J Siepmann & NA Peppas Adv. Drug. Deliv. Rev. **48**; 137 (2001)
3. AA Barba & G Lamberti Heat Mass Transf. **39**; 429 (2003)
4. T. Coviello *et al.* Biomaterials **24**; 2789 (2003)

Ringrazio tutti

*quelli che... come mamma e papà...
quelli che mi sono vicino
quelli che dicevano: ce la puoi fare
quelli che dicevano: ma quando ce la fai?!
quelli che... santa pazienza...
quelli che mi amano per quello che sono
quelli che... sono buona e brava
quelli che eravamo piccoli
quelli che poi sono cresciuti
quelli che parlano troppo
quelli che non parlano affatto
quelli che hanno saputo aspettare
quelli che purtroppo non ce l'hanno fatta
quelli che si divertono con me
quelli che si divertono e basta...
quelli che sanno cos'è la vita
quelli che non lo sanno (e vivono beati..)
quelli che sono furbi
quelli che ci sono e non ci sono
.....
.....
quelli che nel caso avessi dimenticato
qualcuno... grazie.*

