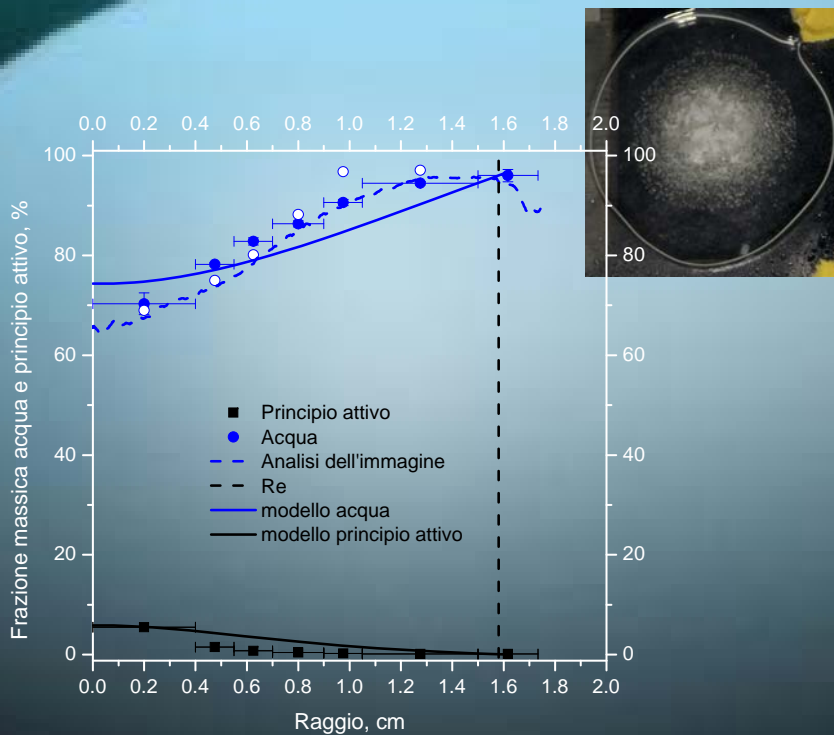


Profili di concentrazione di acqua e principio attivo in matrici idrofiliche caricate con teofillina



Barbara Galzerano



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Profili di concentrazione di acqua e principio
attivo in matrici idrofiliche caricate con teofillina**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Barbara Galzerano

matricola 464000123

Anno Accademico 2009/2010

Alla mia famiglia

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 22 settembre 2010
Fisciano, 6 settembre 2010

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione	1
1.1 Introduzione _____	2
1.1.1 La farmacologia	2
1.1.2 Vie principali di somministrazione dei farmaci	2
1.1.3 Forme a rilascio controllato	5
1.1.4 Matrici idrofiliche	6
1.2 Stato dell'arte _____	8
1.2.1 Gruppo di ricerca dell'Università di Siviglia (Spagna)	8
1.3 Scopo ed articolazione della tesi _____	13
Materiali e Metodi	15
2.1 Materiali _____	16
2.1.1 Hydroxypropyl-Methylcellulose (HPMC)	16
2.1.2 Teofillina	17
2.2 Metodi _____	19
2.2.1 Preparazione delle compresse	19
2.2.2 Tecnica gravimetrica	20
2.2.3 Analisi dell'immagine	24

Modellazione.....	27
3.1 Cenni sul modello matematico_____	28
3.1.1 Descrizione del modello matematico	28
Risultati e discussioni.....	35
4.1 Risultati _____	36
4.1.1 Profili di rilascio ed idratazione	36
4.2 Discussioni _____	41
4.2.1 Confronto con sistemi a diverso carico HPMC-Teofillina	41
Conclusioni	47
5.1 Conclusioni_____	48
Notazione	49
Bibliografia	51

Indice delle figure

Figura 1 Rappresentazione delle vie di somministrazione farmacologiche possibili.	4
Figura 2 Fotografia di una matrice cilindrica composta da hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) e buflomedil pyridoxalphosphate (BPP) al 60% w/w[4].	7
Figura 3 Fotografia ottenuta dallo studio dei movimenti di fronti: A) compressa prima dell'immersione; B) OD-CSMMA dopo 8h; C) FD-CSMMA dopo 8h. Il blu indica il diametro iniziale della compressa, le linee rosa l'assorbimento l'acqua le linee verdi il fronte di erosione[7].	10
Figura 4 Profilo di rilascio della teofillina anidra (oltre 24 h) da compresse di OD-HCMMA (-), FD-HCMMA (○), e HPMC: K4M (◆), K15M (■),K100M (▲). Le barre rappresentano la deviazione standard [6].	11
Figura 5 Movimento dei fronti per una matrice al 100% (oltre 12h). Swelling dell' HCMMA (◆), diffusione dell'HCMMA (■) e fronte d'erosione (▲) per: (a) OD-HCMMA (simboli pieni), FD-HCMMA (simboli vuoti), (b) HPMC : K4M (linea continua), K15M (linea tratteggiata) e K100M (linea punteggiata).	12
Figura 6 Struttura chimica dell' Hydroxypropyl-Methylcellulose	16
Figura 7 Formula chimica della teofillina.	18
Figura 8 Pasticcatrice Specac PN3000	19
Figura 9 Schema di un sistema puramente radiale.	20
Figura 10 Rimozione del vetrino superiore	21
Figura 11 Fasi di punzonatura e pesata del materiale	21
Figura 12 Rappresentazione della compressa sezionata, con indicazione dei raggi medi considerati per ogni sezione.	22
Figura 13 Fotografia di una compressa idratata	24
Figura 14 Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 24, 48 e 72 ore.	37
Figura 15 Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 96 e 120 ore.	38

Figura 16 Percentuale di principio attivo rilasciato in funzione del tempo di idratazione.	40
Figura 17 Andamento del raggio del core e del raggio di erosione di una compressa caricata al 25% di teofillina in funzione del tempo.....	41
Figura 18 Diagramma di confronto e fotografie per compresse di HPMC caricate al 5% w/w, al 25% w/w e al 50% w/w di principio attivo dopo un tempo di immersione pari a 24h.	42
Figura 19 Diagramma di confronto e fotografie per compresse di HPMC caricate al 5% w/w, al 25% w/w e al 50% w/w di principio attivo dopo un tempo di immersione pari a 48h.	42
Figura 20 Diagramma di confronto e fotografie per compresse di HPMC caricate al 5% w/w, al 25% w/w e al 50% w/w di principio attivo dopo un tempo di immersione pari a 72h.	43
Figura 21 Diagramma di confronto e fotografie per compresse di HPMC caricate al 5% w/w, al 25% w/w e al 50% w/w di principio attivo dopo un tempo di immersione pari a 96h.	43
Figura 22 Percentuale di principio attivo rilasciato in funzione del tempo di immersione per compresse caricate al 5% w/w di principio attivo (quadrati pieni neri) , caricate al 25% w/w di principio attivo (cerchi rossi) e al 50% w/w di principio attivo (quadrati neri vuoti).....	44
Figura 23 Confronto tra i raggi del core e i raggi di erosione di compresse caricate al 5%, 25% e 50% di teofillina in funzione del tempo.	45

Indice delle tabelle

Tabella 1 Confronto tra la nomenclatura USP e EP in relazione alla classificazione dell'HPMC[5].	17
Tabella 2 Proprietà dell'HPMC K15M [9].	17
Tabella 3 Proprietà fisiche e chimiche della teofillina.	18
Tabella 4 Schema riassuntivo dei calcoli effettuati per la determinazione delle masse	23
Tabella 5. Significato del parametro i	29
Tabella 6. Significato dei simboli nell'espressione del coefficiente di diffusività. ..	31
Tabella 7. Significato dei simboli nell'espressione della densità.	31
Tabella 8. Significato dei simboli nell'equazione costitutiva rappresentativa del fenomeno di erosione.	32
Tabella 9. Valore ed unità di misura dei parametri utilizzati.....	33

Notazione

Simbolo	Descrizione	Unità di misura
m_v	Massa vetrino	g
m_u	Peso vetrino + materiale umido	g
m_s	Peso vetrino + materiale secco	g
m_1	Massa di acqua	mg
m_2	Massa di principio attivo	mg
m_3	Massa di polimero	mg
m_{tot}	Massa totale	mg
ω_1	Frazione massica di acqua	-
ω_2	Frazione massica di principio attivo	-
ω_3	Frazione massica di polimero	-
D_i	Diffusività	$\frac{m^2}{s}$
D_i^*	diffusività della specie i a matrice completamente idratata	$\frac{m^2}{s}$
β_i	costante di proporzionalità	-

ω_1^*	concentrazione di equilibrio dell'acqua all'interfaccia <i>bulk-matrice</i>	-
ρ_1	Densità dell'acqua	$\frac{Kg}{m^3}$
ρ_2	Densità del principio attivo	$\frac{Kg}{m^3}$
ρ_3	Densità del polimero	$\frac{Kg}{m^3}$
k_e	Costante di erosione	$\frac{Kg}{s \cdot m^2}$
ω_{1in}	Frazione massica iniziale di acqua	-
ω_{2in}	Frazione massica iniziale di principio attivo	-
$m_{tot\ in}$	Massa totale iniziale del sistema	mg
R_E	Raggio di erosione	cm
R_C	Raggio del core	cm

Bibliografia

1. Colombo P., Catellani P.L., Gazzaniga A., Menegatti E., Vidale E., Principi di tecnologie farmaceutiche, casa editrice Ambrosiana, 2004
 2. 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).
 3. Saltzman W.M. Drug Delivery Oxford University Press, New York, 2001
 4. Colombo P., Bettini R., & Peppas N. (1999). Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. *J. Controlled Release*, 61, pp. 83-91.
 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. Escudero J.J., Ferrero C., Jimènez-Castellanos M.R. (2008). Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers: Effect of HPMC of different viscosity grades. *International Journal of Pharmaceutics*, 351, pp.61-73.
 7. Ferrero C., Bravo I., Jimènez-Castellanos M.R. (2003). Drug release kinetics and fronts movement studies from methyl methacrylate (MMA) copolymer matrix tablets: effect of copolymer type and matrix porosity. *Journal of Controlled Release*, 92, pp. 69-82.
 8. Ferrero C., Muñoz-Ruiz A., Jimènez-Castellanos M.R. (2000). Fronts movement as a useful tool for hydrophilic matrix release mechanism elucidation. *International Journal of Pharmaceutics*, 202, pp. 21-28.
 9. http://www.colorcon.com/pharma/mod_rel/methocel/literature/k15m_ep.pdf
 10. Chirico S., Analysis and Modeling of Controlled Drug Delivery Phenomena, tesi di dottorato in ingegneria chimica (2009).Ed. Dipartimento di ingegneria chimica alimentare, ISBN 88 – 7897– 029 – 8
-

Ringrazio tutti quelli che mi hanno supportato e sopportato in tutti questi anni, ma soprattutto durante il periodo di sviluppo della tesi. Ringrazio i miei genitori che mi hanno supportato moralmente ed economicamente (cosa fondamentale) e le mie sorelle, Alessandra e Angela, compagne di avventure e "sventure". Grazie al mio proffy Gaetano V Lamberti che ha dovuto subire tutte le mie "angherie" e alla professoressa Anna Angela Barba che mi ha sempre incoraggiata nonostante "gli incidenti di percorso". Ringrazio tutti i compagni incontrati lungo il percorso che mi hanno fatto crescere e mi hanno aiutato ad affrontare sempre con il sorriso il corso di studi; grazie a :Lucina, Rosina, Valeriana, Menuccia, Nicola, Domenico e tutti quelli che si sono allontanati negli anni (anche grazie a voi sono maturata). Un grazie particolare ai miei compagni di Lab e di "pizze pazze": Carmen, Ida, Sara, Valentina, Luca, Eleonora, Ivan, Marcello, Alessandro, Lome, Serena, Pina tutti gli altri T5ini. Ringrazio Luana che ha reso la nostra amicizia molto "movimentata" e Selena. Grazie e mille volte grazie con tutto il cuore alle mie "sorelle": Antonia, Annalisa e Monica (o Mokina) senza le quali ormai non saprei più stare.

