

# Cinetiche di idratazione e rilascio di teofillina da matrici di idrogeli: analisi gravimetrica e meccanica

Cinetiche di idratazione e rilascio di teofillina da matrici di idrogeli: analisi gravimetrica e meccanica M. Margherita Cafaro



M. Margherita Cafaro





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

**Facoltà di Ingegneria**

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Cinetiche di idratazione e rilascio di teofillina  
da matrici di idrogeli:  
analisi gravimetrica e meccanica**

Tesi in

**Principi di Ingegneria Chimica**

Relatori:

Ch.mo Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatore:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

M. Margherita Cafaro

Matricola 0612200174

**Anno Accademico 2011/2012**



*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 24/9/2012  
Fisciano, 12/9/2012

# 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
1.1.1 Forme farmaceutiche a rilascio controllato	2
1.1.2 Matrici idrofiliche	3
1.2 Stato dell'arte _____	4
1.2.1 Gruppo di ricerca dell'Università della Louisiana (U.S.A.) [4]	4
1.2.2 Gruppo di ricerca dell'Università di Philadelphia (U.S.A.) [5]	7
1.2.3 Gruppo di ricerca dell'Università della Philadelphia (U.S.A.) [6]	12
1.3 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 Mezzo di dissoluzione	24
2.2 Metodi _____	25
2.2.1 Preparazione delle compresse	25
2.2.2 Metodo gravimetrico [8]	26
2.2.3 Analisi spettrofotometrica	29

2.2.4 Test meccanici 32

**Risultati e discussione ..... 35**

3.1 Risultati dell'analisi gravimetrica e spettrofotometrica \_\_\_\_ 36

3.1.1 Tempo d'immersione 2h 37

3.1.2 Tempo d'immersione 6h 39

3.1.3. Tempo di immersione 18 h 40

3.1.4 Tempo d'immersione 24h 42

3.1.5 Tempo d'immersione 48h 43

3.1.6 Tempo d'immersione 72h 45

3.1.7 Tempo d'immersione 96h 46

3.1.8 Variazione delle masse residue dei tre componenti nel tempo 48

3.1.9 Analisi del rilascio percentuale del principio attivo 49

3.1.10 Variazione del raggio della compressa nel tempo 51

3.1.11 Confronto con prove analoghe in acqua distillata 51

3.2 Risultati dei test meccanici \_\_\_\_\_ 55

3.2.1 Tempo d'immersione 24h 55

3.2.2 Tempo d'immersione 48h 59

3.2.3 Tempo d'immersione 72h 61

3.2.4 Tempo d'immersione 96h 65

3.2.5 Variazione nel tempo 68

**Conclusioni ..... 73**

4.1 Conclusioni \_\_\_\_\_ 74

4.2 Sviluppi futuri \_\_\_\_\_ 75

**Pubblicazioni ..... 77**

**Bibliografia ..... 87**

---

## Indice delle figure

Figura 1. Concentrazione plasmatica del farmaco nel tempo; Linea verde:dose endovena; Linea azzurra: somministrazione orale (risposta rapida); Linea nera: somministrazione orale; Linea gialla: somministrazioni multiple; Linea fucsia: sistema di dosaggio ottimale (sistema a rilascio controllato) .....	3
Figura 2. Compresa rigonfiata .....	4
Figura 3. Rappresentazione schematica della prova con il Texture Analyzer .....	5
Figura 4. Forza di penetrazione in funzione della distanza dalla compressa, al tempo zero (nero) e dopo 1 ora (grigio).....	6
Figura 5. Spessore della compressa in funzione del tempo, quadrati vuoti per il core, quadrati pieni per lo strato di gel e croci per lo spessore totale .....	7
Figura 6. Aumento di peso (◆), perdita di massa (■), e frazione di farmaco dissolta (▲) per H4 (a) e P3 (b). Confronto tra aumento di peso in H4 (◆) e P3 (■) (c) .....	10
Figura 7. Forza di penetrazione contro spostamento per P3 (a) e H4 (b) determinati dopo 2, 4, 6, 8 h d'immersione .....	11
Figura 8. Confronto tra il rigonfiamento di matrici di P3 (▲) e H4 (■).....	12
Figura 9. Confronto tra la consistenza del gel di matrici di P3 (▲) e H4 (■) .....	12
Figura 10. (a) Rilascio di teofillina (100 mg) da matrice a base di HPMC a pH 1.5 (senza elettroliti ●, con 25 mg di elettroliti ○); (b) Rilascio di teofillina (100 mg) da matrice a base di PEO $1 \cdot 10^6$ MW a pH 1.5 (senza elettroliti ●, con 25 mg di elettroliti ○); (c) Rilascio di diltazem (100 mg) da matrice a base di PEO $7 \cdot 10^6$ MW a pH 1.5 (senza elettroliti ●, con 25 mg di elettroliti ○).....	14
Figura 11. Rilascio di teofillina da matrici di PEO $1 \cdot 10^6$ MW in assenza (a) ed in presenza di 25 mg (b) di elettroliti, a pH 4(●) e 6.8(○); (c) Simulazione del rilascio in ambiente gastrointestinale in assenza(●) ed in presenza(○) di elettroliti .....	16
Figura 12. Rilascio di diltazem da matrici di PEO $7 \cdot 10^6$ MW in assenza (a) ed in presenza di 25 mg (b) di elettroliti, a pH 4(●) e 6.8(○); (c) Simulazione del rilascio in ambiente gastrointestinale in assenza(●) ed in presenza(○) di elettroliti .....	17

Figura 13. Tipici profili di forza a distanza (F-D) per compresse di matrice a base di PEO 7*10 <sup>6</sup> MW immerse per 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 .....	18
Figura 14. Profili raffiguranti il lavoro totale effettuato a seguito della penetrazione della sonda su matrici a base di (a) PEO 1*10 <sup>6</sup> MW e (b) PEO 7*10 <sup>6</sup> MW contenenti 0 mg (●), 25 mg (○), 50 mg (▼) e 100 mg (▽) di acido adipico e sodio desossicolato dopo l'immersione a pH 1.5 per diversi periodi di tempo .....	19
Figura 15. Struttura chimica dell'HPMC.....	22
Figura 16. Struttura chimica della teofillina (1,3-dimetilxantina) .....	23
Figura 17. Storia di pH del mezzo di dissoluzione .....	25
Figura 18. Compresa HPMC-Teofillina.....	26
Figura 19. Sistema di immobilizzazione della compressa tra i vetrini.....	26
Figura 20. Sistema d'immersione nel dissolutore .....	27
Figura 21. Sistema d'immersione dopo l'estrazione.....	27
Figura 22. Punzoni utilizzati ed il metodo di sezionamento .....	28
Figura 23. Sezionamento compresse e raccolta delle sezioni su vetrini ad orologio.....	28
Figura 24. Esempio di spettro del sistema HPMC-TP .....	29
Figura 25. Taratura dello spettrofotometro a pH=6.8 .....	31
Figura 26. Penetrazione di una compressa con il Texture Analyzer.....	33
Figura 27. Area sottesa al grafico Forza - spostamento .....	34
Figura 28. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 2h, R <sub>f</sub> = 0.84 cm .....	37
Figura 29. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 6h, R <sub>f</sub> = 0.90 cm .....	39
Figura 30. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 18h, R <sub>f</sub> = 1.03 cm .....	40
Figura 31. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 24h, R <sub>f</sub> = 1.05cm .....	42
Figura 32. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 48h, R <sub>f</sub> = 1.19cm .....	43
Figura 33. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 72h, R <sub>f</sub> = 1.36 cm .....	45
Figura 34. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 96h, R <sub>f</sub> = 1.46cm .....	46
Figura 35. Variazione delle masse residue dei tre componenti nel tempo .....	48

---

Figura 36. Rilascio percentuale per diversi tempi di immersione .....	50
Figura 37. Variazione del raggio finale della compressa contro il tempo .....	51
Figura 38. Confronto tra prove con diversi mezzi di dissoluzione per un tempo d'immersione pari 24h. Prove a pH costante: □ acqua, ○ farmaco, Δ polimero; prove con gradino di pH: ■ acqua, ● farmaco, ▲ polimero.....	52
Figura 39. Confronto tra prove con diversi mezzi di dissoluzione per un tempo d'immersione pari 48h. Prove a pH costante: □ acqua, ○ farmaco, Δ polimero; prove con gradino di pH: ■ acqua, ● farmaco, ▲ polimero.....	53
Figura 40. Confronto tra prove con diversi mezzi di dissoluzione per un tempo d'immersione pari 72h. Prove a pH costante: □ acqua, ○ farmaco, Δ polimero; prove con gradino di pH: ■ acqua, ● farmaco, ▲ polimero.....	53
Figura 41. Confronto tra prove con diversi mezzi di dissoluzione per un tempo d'immersione pari 96h. Prove a pH costante: □ acqua, ○ farmaco, Δ polimero; prove con gradino di pH: ■ acqua, ● farmaco, ▲ polimero.....	54
Figura 42. Confronto tra la percentuale di principio attivo rilasciata nella soluzione tampone (punti pieni) e tra quella rilasciata in acqua distillata (punti vuoti) .....	55
Figura 43. Forza di penetrazione applicata su una compressa, dopo un tempo d'immersione pari a 24h, in funzione del tempo .....	56
Figura 44. Lavoro di penetrazione in funzione del raggio della compressa per un tempo d'immersione pari a 24h.....	57
Figura 45. Confronto tra i dati sperimentali delle prove meccaniche e gravimetriche (punti) e fitting (linea), per un tempo d'immersione pari a 24h .....	58
Figura 46. Forza di penetrazione applicata su una compressa, dopo un tempo d'immersione pari a 48 h, in funzione del tempo .....	59
Figura 47. Lavoro di penetrazione in funzione del raggio della compressa per un tempo d'immersione pari a 48h.....	60
Figura 48. Confronto tra i dati sperimentali delle prove meccaniche e gravimetriche (punti) e fitting (linea), per un tempo d'immersione pari a 48h .....	61
Figura 49. Forza di penetrazione applicata su una compressa, dopo un tempo d'immersione pari a 72 h, in funzione del tempo .....	62
Figura 50. Lavoro di penetrazione in funzione del raggio della compressa per un tempo d'immersione pari a 72h.....	63
Figura 51. Confronto tra i dati sperimentali delle prove meccaniche e gravimetriche (punti) e fitting (linea), per un tempo d'immersione pari a 72h .....	64
Figura 52. Forza di penetrazione applicata su una compressa, dopo un tempo d'immersione pari a 96 h, in funzione del tempo .....	65
Figura 53. Lavoro di penetrazione in funzione del raggio della compressa per un tempo d'immersione pari a 96h.....	66

---

Figura 54. Confronto tra i dati sperimentali delle prove meccaniche e gravimetriche (punti) e fitting (linea), per un tempo d'immersione pari a 96h..... 67

Figura 55. Lavoro di penetrazione in funzione del raggio della compressa per tutti i tempi d'immersione analizzati ..... 68

Figura 56. Frazione massica dell'acqua in funzione del raggio della compressa per tutti i tempi d'immersione analizzati ..... 69

Figura 57. Frazione massica dell'acqua in funzione del lavoro di penetrazione: punti sperimentali per i tempi d'immersione analizzati e modello di fitting ..... 70

---

## Indice delle tabelle

Tabella 1. Composizione delle varie formulazioni.....	8
Tabella 2. Proprietà fisico-chimiche dell'HPMC K15M. [2].....	23
Tabella 3. Proprietà fisico-chimiche della teofillina.....	24
Tabella 4. Riepilogo della tecnica di valutazione delle frazioni massiche .....	32
Tabella 5. Frazioni massiche e deviazioni standard dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 2h .....	38
Tabella 6. Frazioni massiche e deviazioni standard dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 6h .....	40
Tabella 7. Frazioni massiche e deviazioni standard dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 18h .....	41
Tabella 8. Frazioni massiche e deviazioni standard dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 24h .....	43
Tabella 9. Frazioni massiche e deviazioni standard dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 48h .....	44
Tabella 10. Frazioni massiche e deviazioni standard dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 72h .....	46
Tabella 11. Frazioni massiche e deviazioni standard dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 96h .....	47
Tabella 12. Variazione delle masse residue dei tre componenti nel tempo .....	49
Tabella 13. Rilascio percentuale per diversi tempi di immersione .....	50
Tabella 14. Variazione del raggio finale della compressa contro il tempo.....	51
Tabella 15. Valore dei parametri dell'equazione di fitting (3) per un tempo d'immersione pari a 24 h.....	57
Tabella 16. Lavoro di penetrazione e frazione massica dell'acqua in funzione del raggio della compressa, per un tempo d'immersione pari a 24h .....	59
Tabella 17. Valore dei parametri dell'equazione di fitting (3) per un tempo d'immersione pari a 48 h.....	60

Tabella 18. Lavoro di penetrazione e frazione massica dell'acqua in funzione del raggio della compressa, per un tempo d'immersione pari a 48h.....	61
Tabella 19. Valore dei parametri dell'equazione di fitting (3) per un tempo d'immersione pari a 72 h .....	63
Tabella 20. Lavoro di penetrazione e frazione massica dell'acqua in funzione del raggio della compressa, per un tempo d'immersione pari a 72h.....	65
Tabella 21. Valore dei parametri dell'equazione di fitting (3) per un tempo d'immersione pari a 96 h .....	66
Tabella 22. Lavoro di penetrazione e frazione massica dell'acqua in funzione del raggio della compressa, per un tempo d'immersione pari a 96h.....	67
Tabella 23. Lavoro di penetrazione e frazione massica dell'acqua in funzione del raggio della compressa, per un tempo d'immersione pari a 24, 48, 72, 96h.....	71

---

---

---

## Appendice

---

### **Pubblicazioni**

*Questo articolo è stato inviato per la pubblicazione su Carbohydrate Polymers.*



Short  
communication

Measurements of water content in HPMC-based hydrogels

1

## Measurements of water content in cellulose derivative (HPMC) based hydrogels via texture analysis

---

Gaetano Lamberti<sup>1,\*</sup>, Sara Cascone<sup>1</sup>, Margherita Cafaro<sup>1</sup>, Giuseppe Titomanlio<sup>1</sup>

Matteo d'Amore<sup>2</sup>, Anna Angela Barba<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Dipartimento di Ingegneria Industriale (DIIn), Università di Salerno, Via Ponte don Melillo, Italy, \*glamberti@unisa.it, Tel. +39 089964077*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e Biomediche (FARMABIOMED), Università di Salerno, Via Ponte don Melillo, Italy*

### Abstract

In this work, a fast and accurate method to evaluate the water content in a cellulose derivative-based matrix subjected to controlled hydration was proposed and tuned. The method is based on the evaluation of the work of penetration required in needle compression test. The work of penetration was successfully related to the hydrogel water content assayed by a gravimetric technique. Moreover, a fitting model was proposed to correlate the two variables (water content and work of penetration). The availability of a reliable tool is useful both in quantifying the water uptake phenomena, both in managing the testing processes of novel pharmaceutical solid dosage forms.

### Keywords

HPMC, water content, texture analysis

### Introduction

The use of cellulose derivative, in particular of HPMC, in the preparation of pharmaceutical solid dosage forms is widely diffused (Siepmann & Peppas, 2001). After swallowing, matrices based on HPMC undergo several consequential phenomena. Water diffusion through the matrix causes the polymer swelling, thus drugs in the hydrated hydrogel begin to diffuse and pass in the gastro-intestinal environment, then the most hydrated external polymer layers are subjected to disentanglement and erosion actions and, at last, they dissolve in the physiological fluids. Dynamics of these phenomena have been investigated by several methods, both experimentally and theoretically.

In the experimental field, an image analysis method was proposed and applied to a matrix made of HPMC and buflomedil pyridoxal phosphate (BPP) a colored (yellow) drug (Colombo, Bettini & Peppas, 1999). More recently, an integrated approach, based on gravimetric and image analysis methods, was proposed and detailed working with matrices made of pure HPMC (Barba, d'Amore, Chirico, Lamberti & Titomanlio, 2009b; Chirico, Dalmore, Lamberti, Russo & Titomanlio, 2007), and, furthermore, it was successfully applied on HPMC matrices loaded by theophylline (Barba, D'Amore, Cascone, Chirico, Lamberti & Titomanlio, 2009). Other approaches were based on NMR measurements (Kaunisto, Abrahmsen-Alami, Borgquist,

---

Short  
communication

Measurements of water content in HPMC-based hydrogels

2

Larsson, Nilsson & Axelsson, 2010), and on texture analysis (Pillay & Fassihi, 1999), demonstrating, thus, a vivid interest in this kind of control. The fact is that the hydration plays a fundamental role also during the drug release from different drug delivery systems, also based on other carbohydrates such as alginates, alone or in combination with Pluronic® (Barba, d'Amore, Grassi, Chirico, Lamberti & Titomanlio, 2009), chitosan (Dalmoro, Barba, Lamberti & d'Amore, 2012), or on other kinds of materials (Barba, Dalmoro, Santis & Lamberti, 2009; Dalmoro, Lamberti, Titomanlio, Barba & d'Amore, 2010).

Even if some of the works above mentioned include modeling approaches, an excerpt from literature regarding the modeling of water uptake and drug release from cellulose based hydrogels shows that the applied approaches range from the simple 1D method based on finite differences (Barba, d'Amore, Chirico, Lamberti & Titomanlio, 2009a), to the more complex 2D methods based on finite differences (Siepmann, Podual, Sriwongjanya, Peppas & Bodmeier, 1999), or on finite volumes (Grassi & Grassi, 2005). These last two approaches were based on affine deformation (because of the water uptake and of the erosion, the matrices increase and then decrease their size, without any change in their shape). Recently and independently, two full models were proposed, able to take into account also for non-affine deformations, i.e. change in shape (Kaunisto, Marucci, Borgquist & Axelsson, 2011; Lamberti, Galdi & Barba, 2011).

Therefore, a lot of work was done in order to clarify the phenomena taking place during cellulose based matrix hydration. However, experimental protocols defined are cumbersome and time-consuming. There is still the need of a fast and accurate method to estimate the water content in different position of the matrix during their hydration. The method should be based on a technique fast, reliable and easy to carry out using common apparatuses. Thus, aim of this work is to propose a new method with the features above reported, and to tune it by comparison with experimental data coming from a different technique of water uptake measurement.

## Experimental

### Materials

Powders of Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, Methocel K15M, Colorcon, Varese, Italy) and theophylline (TP, Sigma Aldrich, Milan, Italy) were used to produce hydrogel model tablets. Distilled water was used as dissolution medium.

### Methods

#### Matrices preparation

Both HPMC and drug powders were used as provided and shaped in cylindrical matrices (tablets, radius 6.5 mm and thickness 2.1 mm) through powders mixing (25% TP, 75% HPMC) and compression steps, using, for this latter operation, a tableting machine (Specac PN3000, equipped with flat-faced punches, diameter 13 mm and with a Carver Press), implementing a loading force of 50 kN kept for 5 minutes.

#### Matrices hydration

To allow the water uptake only through radial direction, the tablets were confined between two glass slides. These "sandwiches" were placed in a thermostatic bath (vessels of USP 2 apparatus AT7Smart, Sotax, Allschwil, Switzerland), in which the dissolution medium was distilled water, stirred and kept at 37°C. All the runs were performed in triplicate.

Short communication      Measurements of water content in HPMC-based hydrogels      3

#### Gravimetric method

The method was developed previously and presented elsewhere in details (Barba, d'Amore, Chirico, Lamberti & Titomanlio, 2009b). Here, just a brief summary is given. At given immersion times, each sample was withdrawn from the bath, the cover slide was carefully removed, and the swollen tablet was cut by several thin-walled metallic punch, the gel layer external to the punch wall was carefully recovered and quantitatively transferred on a glass holder. The cutting were repeated by using punches of decreasing radius, obtaining several annuli and a central core, which could not be further cut. Each single annulus, and the central core, were placed on a different glass holder. All the samples were dried in an oven at 105°C until they reached a constant weight. The amount of water in each sample was thus obtained; at same time, the amount of polymer in each sample was determined. By this method, the water mass fraction and the polymer mass fraction were obtained as functions of the radial direction. For different immersion times, the mass fractions were obtained as function of time. Therefore, the technique here outlined allows to obtain the evolutions of mass fractions with both the time and the radial direction. All the runs were performed in triplicate, and results were given as average values.

#### Texture analysis method

In parallel, different sets of hydrated matrices were used for texture analysis. Needle penetration tests were carried out using a texture analyser (TA.XT Plus, Stable Micro Systems Ltd., Godalming, UK) equipped with a 2 mm diameter stainless steel needle probe (P/2N) and a 5 kg loading cell. The needle was punched into the hydrated matrix in different radial positions, recording the compression force and the needle position. The rate of needle advancement was 30  $\mu\text{m/s}$  and the maximum strain allowed was 90% (i.e. the needle penetrated for 90% of the hydrated thickness). A recording rate of 500 point/s was set. Each run takes about 100 s to be completed (the thickness of hydrated matrices being around 3.3 mm). All the runs were performed in triplicate, and results were given as average values.

#### Results and discussion

The matrices were tested by immersion for several times: 24 hr, 48 hr, 72 hr and 96 hr (1, 2, 3 and 4 days). Results of the gravimetric tests (as described in the previous section) were reported in Figure 1. The symbols are the average values of three measurements, experimental data. The curves are sigmoidal fits (Boltzmann equation was used, fitting parameters are not reported here). The full analytical protocol (Barba, D'Amore, Cascone, Chirico, Lamberti & Titomanlio, 2009) allows also the determination of the drug content and thus the quantification of the water and the drug fluxes during the hydration process (which mimics what happens to the matrix after the swallowing). These data are not reported here, since they are not of interest for the purpose of the present work. The fitting procedure was needed because water content and penetration work measurements were not performed exactly at same radial positions. Obviously, the water content is an increasing function of the matrix radius, since the hydration proceeds from the extern (high radius) toward the matrix's core (low radius).

For each immersion times, other three tablets were used to measure the work of penetration (as described in the previous section). Results of three runs are reported as average values in Figure 2, symbols connected by lines, the lines being drawn only as a guide for the eyes. As expected, the outer layers of the matrices, being more hydrated, require very limited amount of work to be penetrated, while the inner layers, being less hydrated, are more rigid and they requires substantial amount of work to be penetrated (the ordinate scale in Figure 2 is thus logarithmic). The inset in Figure 2 reports an example of the texture analyzer test output (24 h,  $r = 1.9$  mm).

Short  
communication

Measurements of water content in HPMC-based hydrogels

4

Therefore, the data from gravimetric method (Figure 1) and from texture analysis (Figure 2) can be compared to search for a relationship between them. It is not straightforward, since the two kinds of measurements hardly can be performed exactly at same radial position. However, the fitting curves in Figure 1 allow to overcome this obstacle. Indeed, it is possible to compare the experimental work of penetration, obtained for some exact radius values, with the water content calculated by the fitting functions at the same radial positions. By this way the couple of data  $\{W_p, \omega\}$  were easily obtained and they were drawn in Figure 3. The expected trend was thus obtained (the work of penetration decreases increasing the water content), and a model curve was fitted to these data, according with:

$$\omega(W_p) = \frac{\alpha_1}{1 + (\alpha_2 W_p)^{\alpha_3}} \quad (1)$$

In eq. (1)  $\omega$  is the water mass fraction,  $W_p$  is the penetration work,  $\{\alpha_1 = 89.785, \alpha_2 = 0.853 [\text{N}^{-1} \cdot \text{mm}^{-1}], \alpha_3 = 0.539\}$  are the model parameters. The eq. (1) can be seen as the main result of this work: the simple measurement of the work of penetration,  $W_p$ , allows to estimate the (less experimentally accessible) water content by the eq. (1). In principle, the tool works also the other way around: once the water content was measured, the work of penetration can be estimated inverting the eq. (1).

## Conclusions

The measurement of water content within an hydrating matrix based on cellulose derivative hydrogel is an interesting goal for the study of pharmaceutical solid dosage forms as well as other applications of hydrogels (for example, in the food and cosmetic industries). Several methods are available to measure the water content in an hydrogel matrix, but all of them are cumbersome and time consuming.

Here, a simple, accurate and fast method was proposed relating the work of penetration to the water content. For matrices shaped as cylinders, hydrated allowing the water up-take only through the lateral surface, the water content was assayed via a gravimetric method, and the work of penetration as function of the matrix radius was measured by a Texture Analyzer. Then, the two measurements (water content and work of penetration) were successfully correlated, and a fitting equation was also proposed and tuned. Therefore, following the proposed protocol, the fast measurements of the work of penetration allow an effective estimation of the hydrogel water content.

## Acknowledgement

This work was supported by the Ministero dell' Istruzione dell' Università e della Ricerca (contract grant number PRIN 2009 - 2009WXXLY2) and by Fondazione Cassa di Risparmio Salernitana (Carisal).

## References

- Barba, A., Dalmoro, A., Santis, F., & Lamberti, G. (2009). Synthesis and characterization of P(MMA-AA) copolymers for targeted oral drug delivery. *Polymer Bulletin*, 62(5), 679-688.
- Barba, A. A., D'Amore, M., Cascone, S., Chirico, S., Lamberti, G., & Titomanlio, G. (2009). On the Behavior of HPMC/Theophylline Matrices for Controlled Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(11), 4100-4110.
- Barba, A. A., d'Amore, M., Chirico, S., Lamberti, G., & Titomanlio, G. (2009a). A general code to predict the drug release kinetics from different shaped matrices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36(2-3), 359-368.

Short communication      Measurements of water content in HPMC-based hydrogels      5

Barba, A. A., d'Amore, M., Chirico, S., Lamberti, G., & Titomanlio, G. (2009b). Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix systems for drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 78(3), 469-474.

Barba, A. A., d'Amore, M., Grassi, M., Chirico, S., Lamberti, G., & Titomanlio, G. (2009). Investigation of Pluronic (c) F127-Water Solutions Phase Transitions by DSC and Dielectric Spectroscopy. *Journal of Applied Polymer Science*, 114(2), 688-695.

Chirico, S., Dalmoro, A., Lamberti, G., Russo, G., & Titomanlio, G. (2007). Analysis and modeling of swelling and erosion behavior for pure HPMC tablet. *Journal of Controlled Release*, 122(2), 181-188.

Colombo, P., Bettini, R., & Peppas, N. A. (1999). Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. *Journal of Controlled Release*, 61(1), 83-91.

Dalmoro, A., Barba, A. A., Lamberti, G., & d'Amore, M. (2012). Intensifying the microencapsulation process: Ultrasonic atomization as an innovative approach. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*.

Dalmoro, A., Lamberti, G., Titomanlio, G., Barba, A. A., & d'Amore, M. (2010). Enteric Micro-Particles for Targeted Oral Drug Delivery. *Aaps Pharmscitech*, 11(4), 1500-1507.

Grassi, M., & Grassi, G. (2005). Mathematical modelling and controlled drug delivery: matrix systems. *Current Drug Delivery*, 2(1), 97-116.

Kaunisto, E., Abrahamsen-Alami, S., Borgquist, P., Larsson, A., Nilsson, B., & Axelsson, A. (2010). A mechanistic modelling approach to polymer dissolution using magnetic resonance microimaging. *Journal of Controlled Release*, 147(2), 232-241.

Kaunisto, E., Marucci, M., Borgquist, P., & Axelsson, A. (2011). Mechanistic modelling of drug release from polymer-coated and swelling and dissolving polymer matrix systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 418(1), 54-77.

Lamberti, G., Galdi, I., & Barba, A. A. (2011). Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion. *International Journal of Pharmaceutics*, 407(1-2), 78-86.

Pillay, V., & Fassihi, R. (1999). Electrolyte-induced compositional heterogeneity: a novel approach for rate-controlled oral drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(11), 1140-1148.

Siepmann, J., & Peppas, N. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2-3), 139-157.

Siepmann, J., Podual, K., Sriwongjanya, M., Peppas, N., & Bodmeier, R. (1999). A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets. *J Pharm Sci*, 88(1), 65-72.

Short  
communication

Measurements of water content in HPMC-based hydrogels

6

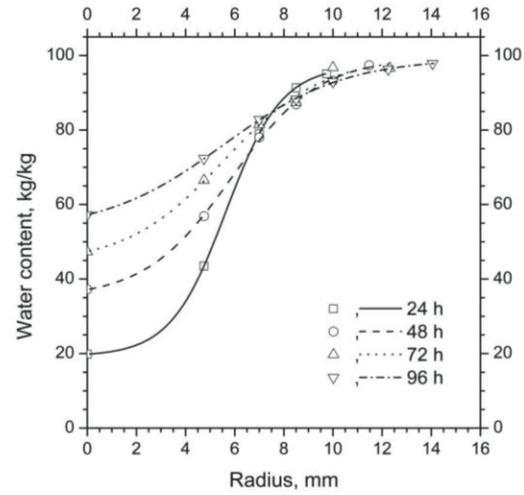
**Figures**

Figure 1. Water content profiles along the matrix radius as function of immersion times. Symbols, experimental data; curves, fitting by a Boltzmann-type equation.

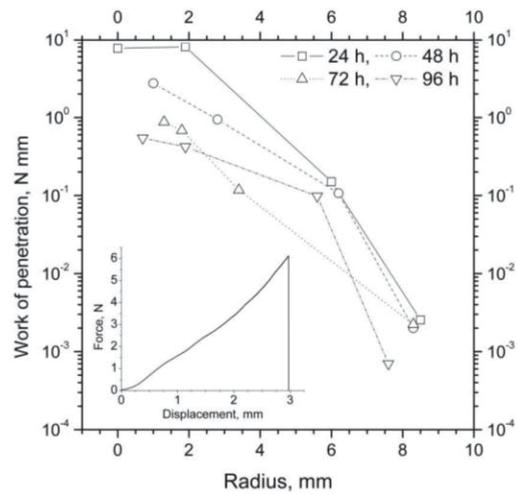


Figure 2. Work of penetration profiles along the matrix radius as function of immersion times. Connected symbols, experimental data. In the inset: an example of the penetration force versus the displacement during a needle penetration run.

Short communication

Measurements of water content in HPMC-based hydrogels

7

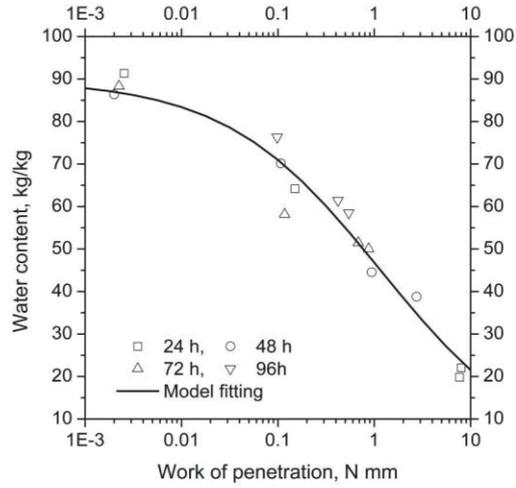


Figure 3. Water content versus work of penetration for all the experimental data obtained during this work. Symbols are differentiated for different immersion times. The curve is the model fitting by eq. (1).



## Bibliografia

1. <http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL/English/PTEarticle.pdf>
2. [http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL/English/hydroph\\_matrix\\_broch.pdf](http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL/English/hydroph_matrix_broch.pdf)
3. Galzerano B., Profili di concentrazione di acqua e principio attivo in matrici idrofili che caricate con teofillina, tesi di laurea in ingegneria chimica(2010)
4. S. Nazzal, M. Nazzal, Y. El-Malah, A novel texture-probe for the simultaneous and real-time measurement of swelling and erosion rates of matrix tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 330 (2007) 195–198
5. S. Jamzad, R. Fassihi, Development of a controlled release low dose class II drug-Glipizide, *International Journal of Pharmaceutics* 312 (2006) 24–32
6. 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.
7. S. Chirico, A. Dalmoro, G. Lamberti, G. Russo, G. Titomanlio, Analysis and modeling of swelling and erosion behavior for pure HPMC tablet, *Journal of Controlled Release* 122 (2007) 181–188.
8. A. A. Barba, M. D'Amore, S. Cascone, S. Chirico, G. Lamberti, G. Titomanlio, On the Behavior of HPMC/Theophylline Matrices for Controlled Drug Delivery, *Journal of pharmaceutical sciences*, 98 (2009) 4100-4110.
9. Cascone C., Analisi delle cinetiche di idratazione e di rilascio di principi attivi da compresse di idrogeli, tesi di laurea in ingegneria chimica (2007)



*Ringrazio tutti coloro che mi hanno sostenuta e che hanno sempre creduto in me.*

*Ringrazio il prof. Gaetano Lamberti che mi ha indirizzata durante questo lavoro di tesi e Sara che mi ha guidata passo dopo passo con infinità disponibilità e pazienza.*

*Ringrazio i miei compagni di corso che hanno condiviso questa piccola avventura con me.*

*Ringrazio i miei amici di sempre, la mia seconda famiglia.*

*Infine ringrazio i miei genitori che mi hanno dato la forza per realizzare tutto questo.*

