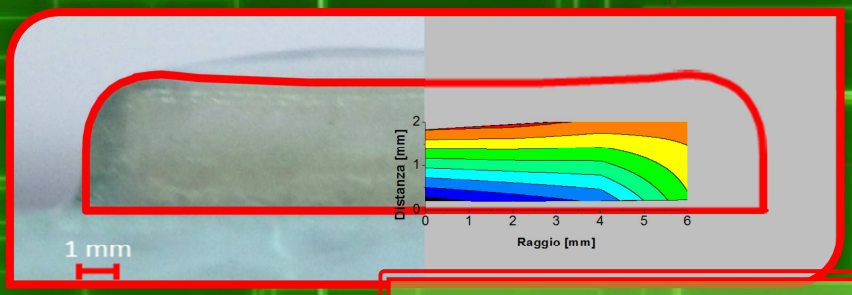
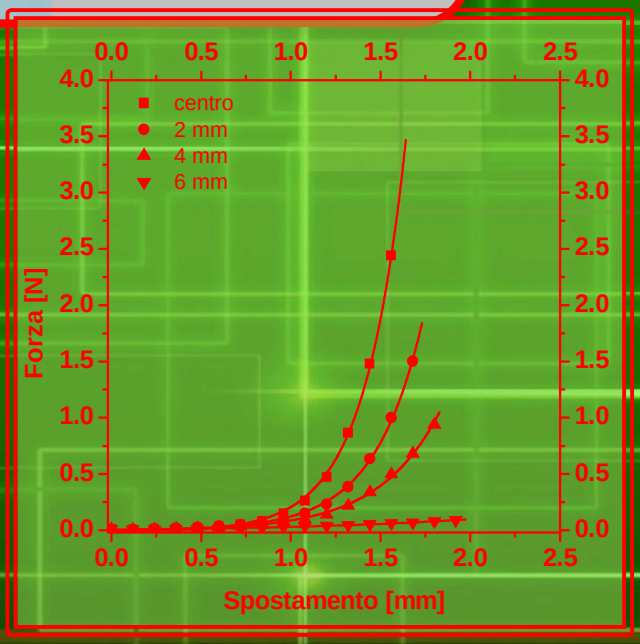
Effetto del mezzo di dissoluzione sulle cinetiche di rilascio di teofillina e di idratazione di matrici a base di idrogeli





Cosimo Brondi

Effetto del mezzo di dissoluzione sulle cinetiche di rilascio di teofillina e di idratazione di matrici a base di idrogeli
Cosimo Brondi

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria Industriale

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Effetto del mezzo di dissoluzione sulle cinetiche di rilascio di teofillina e di idratazione di matrici a base di idrogeli

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatrice:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Cosimo Brondi

Matricola 0612200411

Anno Accademico 2012/2013

A nonna Regina

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 18/12/2013
Fisciano, 12/12/13

Sommario

Sommario I

Indice delle figure III

Indice delle tabelle VII

Abstract IX

Introduzione 1

1.1 Farmacologia _____ 2

1.2 Rilascio controllato dei 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 _____ 7

1.3.1 Studio dell'effetto degli elettroliti sul rilascio da matrici polimeriche [2] 7

1.3.2 Studio sull'idratazione delle matrici [4,6] 13

1.3.3 Analisi dei fenomeni di rigonfiamento ed erosione della matrice polimerica [5] 15

1.4 Obiettivi _____ 16

Materiali e metodi 17

2.1 Materiali _____ 18

2.1.1 Teofillina 18

2.1.2 Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) 19

2.2 Apparecchiature _____ 21

2.2.1 Dissolutore 21
2.2.2 Texture Analyzer 21
2.2.3 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 22
2.3 Metodi 23
2.3.1 Preparazione delle forme farmaceutiche 24
2.3.2 Preparazione del sistema a rilascio semioverall 24
2.3.3 Preparazione del mezzo di dissoluzione 26
2.3.4 Analisi HPLC per la valutazione del rilascio di teofillina 29
2.3.5 Analisi meccanica al Texture Analyzer 32

Risultati e discussione 37
3.1 Analisi meccanica 38
3.1.1 Prove effettuate a valori I_1 39
3.1.2 Prove effettuate a I_2 45
3.1.3 Prove effettuate a I_3 49
3.2 Effetto della forza ionica sull'idratazione, lo swelling e l'erosione della matrice 53
3.2.1 Effetto della forza ionica sull'idratazione a I_1 53
3.2.2 Effetto della forza ionica sull'idratazione a I_2 55
3.2.3 Effetto della forza ionica sull'idratazione a I_3 56
3.2.4 Swelling ed erosione sul fronte di rigonfiamento 57
3.3 Analisi gravimetrica 61

Conclusioni 65
4.1 Conclusioni 66

Bibliografia 69

Indice delle figure

Figura 1. Concentrazione plasmatica di farmaco in funzione del tempo dopo somministrazioni di sistemi farmaceutici convenzionali. 3

Figura 2. Concentrazione plasmatica di farmaco in funzione del tempo dopo somministrazioni di un sistema farmaceutico a rilascio controllato. 3

Figura 3. Sistema a matrice parzialmente swellato..... 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. Schema di una matrice idrofilica dopo il contatto col mezzo di dissoluzione [5]. 7

Figura 7. (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)..... 9

Figura 8. 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..... 11

Figura 9. 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..... 12

Figura 10. Immagine della fase di punzonatura e delle varie sezioni a raggio variabile. 14

Figura 11. Struttura chimica della teofillina. 18

Figura 12. Struttura chimica dell'HPMC..... 19

Figura 13. Immagine del dissolutore Sotax AT7 Smart System..... 21

Figura 14. Immagine del Texture Analyzer..... 22

Figura 15. Immagine dell'HPLC. 23

Figura 16. Prova semioverall in un vessel del dissolutore Sotax. 25

Figura 17. Esempio di cromatogramma. I punti sono gli estremi d'integrazione, la linea grigia è la linea di base del picco e l'area tratteggiata è l'integrale del segnale. 30

Figura 18. Retta di taratura della teofillina. 32

Figura 19. Immagine della lastra di policarbonato con micro tavolo traslatore. 33

Figura 20. Diagramma forza contro spostamento fornito dal Texture. 34

Figura 21. Esempio di percentuale d' acqua contro lo spostamento. 35

Figura 22. Immagine di una compressa che è stata forata in orizzontale e in verticale a partire dal centro tramite la punta del texture. 38

Figura 23. Diagramma raffigurante la penetrazione della compressa della punta del texture analyzer al variare del raggio. 39

Figura 24. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 120 min e forza ionica I_a, con fori praticati lungo un raggio verticale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting. .. 40

Figura 25. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 120 min e forza ionica I_a, con fori praticati lungo un raggio verticale. 41

Figura 26. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 240 min e forza ionica I_1, con fori praticati lungo un raggio verticale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting. .. 42

Figura 27. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 240 min e forza ionica I_1, con fori praticati lungo un raggio verticale. 42

Figura 28. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 360 min e forza ionica I_1, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting. 43

Figura 29. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 360 min e forza ionica I_1, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. 44

Figura 30. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 480 min e forza ionica I_1, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting. 44

Figura 31. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 480 min e forza ionica I_1, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. 45

Figura 32. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 240 min e forza ionica I_2, con fori praticati lungo un raggio verticale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting... 46

Figura 33. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 240 min e forza ionica I_2, con fori praticati lungo un raggio verticale. ... 46

Figura 34. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 360 min e forza ionica I_2, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting. ... 47

Figura 35. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 360 min e forza ionica I_2, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. ... 48

Figura 36. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 480 min e forza ionica I_2, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting. ... 48

Figura 37. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 480 min e forza ionica I_2, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. ... 49

Figura 38. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 240 min e forza ionica I_3, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting. ... 50

Figura 39. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 240 min e forza ionica I_3, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. ... 50

Figura 40. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 360 min e forza ionica I_3, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting. ... 51

Figura 41. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 360 min e forza ionica I_3, con fori praticati lungo un raggio orizzontale. ... 51

Figura 42. Diagramma forza-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 480 min e forza ionica I_3, con fori praticati lungo un raggio verticale. I punti sono i dati sperimentali, le linee sono curve di fitting... 52

Figura 43. Diagramma acqua-spostamento (lungo la direzione dello spessore) ottenuto da prove condotte a 480 min e forza ionica I_3, con fori praticati lungo un raggio verticale. ... 52

Figura 44. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 120 min e I_a. ... 53

Figura 45. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 240 min e $I_{1.}$ 54

Figura 46. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 360 min e $I_{1.}$ 54

Figura 47. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 480 min e $I_{1.}$ 55

Figura 48. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 240 min e $I_{2.}$ 55

Figura 49. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 360 min e $I_{2.}$ 55

Figura 50. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 480 min e $I_{2.}$ 56

Figura 51. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 240 min e $I_{3.}$ 56

Figura 52. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 360 min e $I_{3.}$ 57

Figura 53. Sovrapposizione del contour plot dell'idratazione della compressa alla sezione della prova a 480 min e $I_{3.}$ 57

Figura 54. Diagramma del profilo della matrice polimerica al variare del tempo d'immersione a I_1 58

Figura 55. Diagramma del profilo della matrice polimerica al variare del tempo d'immersione a I_2 58

Figura 56. Diagramma del profilo della matrice polimerica al variare del tempo d'immersione a $I_{3.}$ 59

Figura 57. Diagramma del profilo della matrice polimerica al variare del valore della forza ionica a 240 min 60

Figura 58. Diagramma del profilo della matrice polimerica al variare del valore della forza ionica a 360 min 60

Figura 59. Diagramma del profilo della matrice polimerica al variare del valore della forza ionica a 480 min 61

Figura 60. Diagramma del rilascio percentuale di principio attivo nel tempo al variare del valore della forza ionica 62

Indice delle tabelle

Tabella 1. Valori delle costanti dell' equazione (1.2)..... 14
Tabella 2. Proprietà chimico-fisiche della teofillina..... 19
Tabella 3. Proprietà chimico-fisiche dell' HPMC K15M..... 20
Tabella 4. Fasi del metodo gravimetrico. 26
Tabella 5. Quantità adoperate per preparare il mezzo di dissoluzione 27
Tabella 6. Valori di forza ionica e di conducibilità elettrica calcolati ad ogni soluzione..... 28
Tabella 7. Parametri operativi dell' HPLC. 30
Tabella 8. Valori delle costanti di taratura per le varie soluzioni 32
Tabella 9. Parametri operativi del texture..... 33

Abstract

In recent years, the pharmacology has been focused on the development of controlled release pharmaceutical systems, in particular on the matrix systems. Hydrogels are commonly used as polymers in pharmaceutical field to develop these systems. The main feature of these polymers is their ability to swell and to create a gel layer when they enter in contact with water, thus the drug eventually contained in the matrix could diffuse easily. The aim of this work is to study the hydration, swelling and release phenomena of hydrogel matrices when immersed in fluids with different with ionic strengths.

In this work, a semi-overall system has been prepared: a tablet has been glued to a glass slab which simulates a symmetry plane during the hydration. With this configuration, water enters into the matrix from both the axial and the radial direction. The tablet is composed of 25% of drug as dispersed phase (theophylline) and 75% of polymer as matrix (HPMC K15M). Dissolution medium has been prepared using deionized water, hydrochloric acid (HCl) and sodium phosphate tribasic dodecahydrate ($Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$). After the administration, the mean residence time of tablet in the stomach is about 120 minutes, during this time pH value is 1. When the tablet passes into the intestinal lumen, the pH value increases to 6.8. The function of the medium is to simulate the gastrointestinal lumen using buffer solutions. The ionic strength value of a dissolution medium indicates the amount of ions used to prepare the buffer solution. Thus, to prepare dissolution media with different ionic strengths, different amounts of acids and bases have been used.

As dissolution time were chosen 120, 240, 360, and 480 minutes; as ionic strength values were chosen a *conventional value* (fixed by Pharmacopoeia) defined I_1, and other two values I_2 and I_3, respectively double and triple of conventional value. Thus, for every dissolution

time and ionic strength value the measurements have been conducted three times to ensure the reliability of results.

The water absorbed is evaluated using a mechanical analysis by texture analyzer. After the dissolution, the hydrated tablet is penetrated by the probe of texture which returns the penetration force values. Using the relationship between the penetration force and the amount of water absorbed [1] a water content versus penetration diagram has been build. These diagrams show the changes of the absorbed water percentage profile along the axis and the radius. To study swelling and erosion phenomena on the external layer of the matrix some photos have been taken to the system after dissolution; then, using texture data, some contour plots have been built. The contour plots show the changes in the hydration of the tablet, then the contour plots have compared with the photo. To study these phenomena on the internal layer of the matrix, diagrams which show the changes swelling front during the time and varying the ionic strength value have been built.

The drug release percentage is evaluated with gravimetric analysis. At the end of dissolution time, a dissolution medium sample was taken to evaluate the amount of drug released in the medium by HPLC technique. After this test the tablet was weighted and then oven-dried to remove water. The drug release profile has been evaluated during the time and varying the ionic strength.

In conclusion, by mechanical and gravimetric analysis, it was possible to evaluate the ionic strength influence on the water absorbed content and drug release percentage of tablet, and then the competition between the swelling and erosion phenomena of matrix during the dissolution.

Bibliografia

1. Iozzino A., Analisi meccanica per la valutazione dello swelling di matrici di idrogeli, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2013).
2. V. Pillay, R. Fassihi, In situ electrolyte interactions in a disk-compressed configuration system for up-curving and costant drug delivery, Journal of Controlled Release 67 (2000) 55-65.
3. 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).
4. Lamberti G., Cascone S., Cafaro M.M., Titomanlio G., D'amore M., Barba A.A., Measurements of water content in hydroxypropil-methyl-cellulose based hydrogels via texture analysis, Carbohydrate Polymers 92 (2013) 765-768.
5. Mitchell K., Ford J.L., Armstrong D. J., Elliott P.N.C., Roston C., Hogan J.E., The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropylmethylcellulose gels and matrix tablets, International Journal of Pharmaceutics, 66 (1990) 233-242.
6. Cuofano C., Studio del rilascio di teofillina e dell'idratazione di compresse di idrogeli mediante analisi gravimetrica e meccanica, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2013).

Capitolo 5...scherzavo!!....questi sono i ringraziamenti!

Ad essere onesti questa è la parte della tesi che preferisco perché è qui che posso ringraziare le persone che mi sono state vicine e “mi hanno sopportato”, quelle persone che ho conosciuto durante questo cammino e che mi hanno accompagnato fino ad ora, e spero mi accompagnino anche per i prossimi anni, ma bando ai convenevoli:

Voglio ringraziare *Jessica* perché è stata la persona che mi ha letteralmente sopportato! Ha sopportato tutte le mie battute quando erano divertenti e quando non lo erano. All’inizio non ci conoscevamo, “ci ho messo del tempo a penetrare la corazza”, siamo prima diventati amici e col tempo è arrivata a diventare la mia miglior confidente. Spero che lo continui ad essere anche nei prossimi anni e che soprattutto continui a sopportarmi!

Voglio ringraziare *Federica* perché è diventata la mia miglior amica ed è stata la persona che “io” ho letteralmente sopportato! Sono contento perché insieme abbiamo seguito un percorso parallelo, ci siamo supportati a vicenda nel corso degli esami scegliendo anche di fare la tesi con lo stesso professore, ed eccoci ora a laurearci insieme a Dicembre! Non c’è bisogno di sperare che quest’amicizia continui negli anni, perché sono già consapevole che non riuscirò a liberarmene (in realtà le voglio bene ma non diciamoglielo : p).

Voglio ringraziare *Cristian* con il quale ho fatto subito amicizia. Si può dire che la cosa che più ci accomuna è la nostra idiozia. Non dimenticherò mai quando ci sedevamo in prima fila e ci beccavamo le meglio cazziate dei professori perché parlavamo sempre. Sono sicuro che torneremo a sederci in prima fila insieme ancora una volta…….oops dimenticavo è *Christian*!

Voglio ringraziare *Elena* perché ha reso le giornate di studio insieme spassose e indimenticabili, insegnandomi che ogni cosa si può fare sempre con l’allegria addosso. Spero che ci faremo qualche altra passeggiata dietro la biblioteca.

Voglio anche ringraziare *i mitici ragazzi dell'83* conosciuti tutti su quel mitico pullman. Insieme ci siamo divertiti un sacco e hanno rese le trasferte della mattina indimenticabili. E non dimentichiamoci della nostra mascotte, il "gamberone", sono sicuro che insieme al mitico crostaceo ci divertiremo ancora.

Voglio ringraziare anche le altre persone conosciute all'università perché tutte a loro modo hanno contribuito a farmi crescere e spero che anche io a modo mio abbia lasciato un segno in loro.

Voglio ringraziare la mia relatrice *Sara* perché senza di lei questo lavoro non sarebbe stato possibile. Fin dal primo giorno in cui ci siamo conosciuti si è comportata da amica, sopportandomi quando combinavo guai, rendendo l'esperienza in laboratorio indimenticabile. Un ringraziamento va anche a *Felice* che mi ha dato un piccolo aiuto su powerpoint. Sono sicuro che adesso sarai felice perché finalmente ti sei liberata di un'altra "piattola" (in realtà noi piattole sappiamo che ci vuole taaanto bene ;-)).

Voglio ringraziare *Pietro* che è la persona più fine e beneducata che io abbia mai conosciuto, insegnandomi che pessimismo e ottimismo sono basilari entrambi. Con la sua parlantina d'alta classe mi ha illuminato e ha reso le giornate in laboratorio spassosissime, sperando che ci sarà un altro: "pronto c'è Sharoooon".

Voglio ringraziare il professore che mi ha concesso l'opportunità di fare una simile esperienza e che si è sempre comportato da amicone non facendomi mai sentire a disagio.

Voglio infine ringraziare quelle che sono le persone più importanti per me, *la mia famiglia.* Voglio ringraziare i miei genitori che innanzitutto attraverso tanti sacrifici mi hanno permesso di compiere questo straordinario cammino. Voglio ringraziare *mia madre* che mi ha sostenuto fin dal primo giorno e qualsiasi cosa facessi per lei l'importante è che io fossi felice. Voglio ringraziare *mio padre* che mi ha sempre mantenuto con i piedi per terra, e attraverso sacrifici mi ha fatto il regalo più grande: darmi l'opportunità di scegliere la mia strada. E voglio ringraziare *mio fratello* che, nonostante i litigi, lo voglio sempre bene e *Angela* che ha scelto il vestito della laurea già da un anno.

Grazie a *TUTTI* !!!