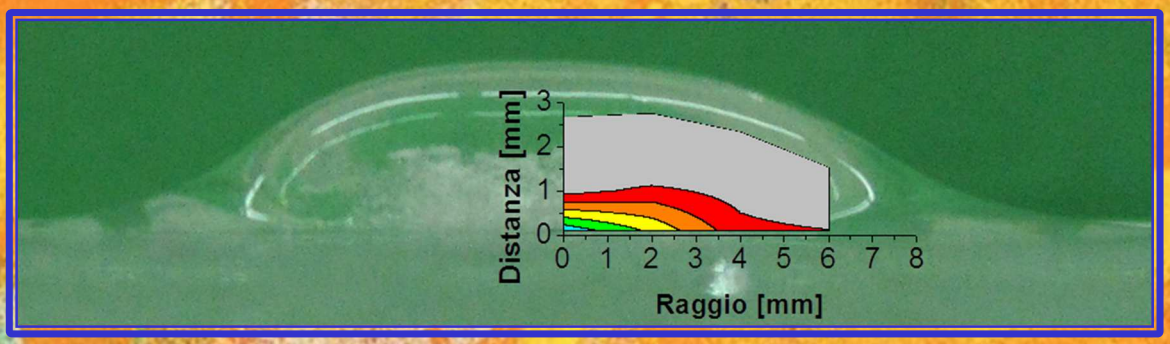
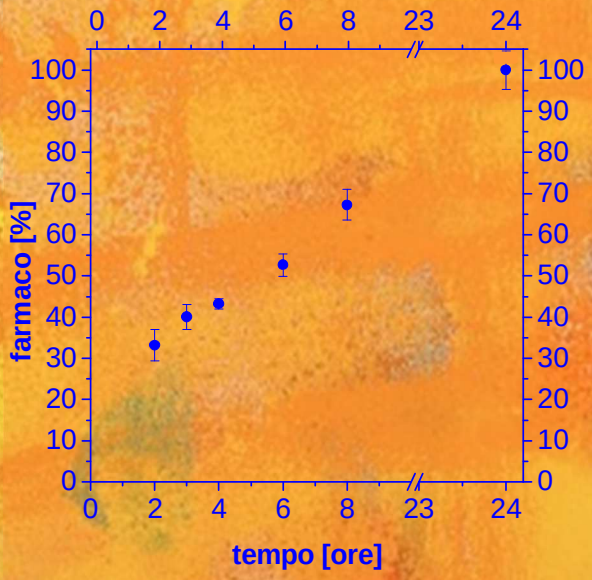
Idratazione e rilascio da matrici farmaceutiche a base di idrogeli: studio mediante analisi gravimetrica e meccanica





Emanuela Della Corte

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria Industriale

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Idratazione e rilascio da matrici farmaceutiche a base di idrogeli: studio mediante analisi gravimetrica e meccanica

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatore:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Emanuela Della Corte

matricola 0612200229

Anno Accademico 2013/2014

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

La data prevista per la discussione della tesi è il 18/12/2014

Fisciano, 11/12/2014

Sommario

Sommario I

Indice delle figure III

Indice delle tabelle VII

Abstract IX

Introduzione 1

1.1 Farmacologia _____ 2

1.2 Il rilascio controllato dei farmaci _____ 2

1.2.1 Forme farmaceutiche per il rilascio controllato 3

1.2.2 Idrogeli 4

1.3 Stato dell'arte _____ 5

1.3.1 Metodo gravimetrico 5

1.3.2 Dal metodo gravimetrico al metodo meccanico 7

1.4 Obiettivi del lavoro _____ 9

Materiali, apparecchiature e metodi 11

2.1 Materiali _____ 12

2.1.1 HPMC 12

2.1.2 Teofillina 13

2.1.3 Mezzi di dissoluzione 14

2.2 Apparecchiature _____ 15

2.2.1 Dissolutore 15

2.2.2 HPLC (High Performance Liquid Chromatography) 15
2.2.3 Texture Analyzer 16
2.3 Metodi 17
2.3.1 Preparazione matrici 17
2.3.2 Preparazione sistemi semioverall e dissoluzione 17
2.3.3 Prove gravimetriche 18
2.3.4 Metodi analitici 19
2.3.4 Prove meccaniche con Texture Analyzer 24
2.3.5 Analisi delle dimensioni 27
Risultati e discussione **29**
3.1 Analisi gravimetrica 30
3.2 Analisi meccanica 36
3.3 Analisi dimensionale 42
Conclusioni **45**
Bibliografia **49**

Indice delle figure

Figura 1. Le fasi della farmacocinetica 2
Figura 2. Rilascio controllato del farmaco 3
Figura 3. Diffusione nelle matrici rigonfiabili 5
Figura 4. Frazione massica d'acqua lungo il raggio della compressa 6
Figura 5. Lavoro di penetrazione lungo il raggio della compressa 7
Figura 6. Contenuto d'acqua lungo il raggio della compressa 8
Figura 7. Contenuto d'acqua vs lavoro di penetrazione 9
Figura 8. Struttura dell' HPMC 12
Figura 9. Struttura della teofillina 14
Figura 10. Immagine del dissolutore Sotax 15
Figura 11. Immagine dell' HPLC 16
Figura 12. Immagine del Texture Analyzer 17
Figura 13. Immagine di un sistema semioverall immerso nel dissolutore 18
Figura 14. Rappresentazione della punzonatura delle compresse 18
Figura 15. Esempio di cromatogramma 20
Figura 16. Cromatogrammi taratura a pH=6.53 (acqua) 21
Figura 17. Cromatogrammi taratura a pH=1 22
Figura 18.Cromatogrammi taratura a pH=6.8 23
Figura 19. Retta di taratura per pH=6.53 (acqua) 24
Figura 20. Penetrazione della compressa al Texture Analyzer 25
Figura 21. Rappresentazione di una compressa rigonfiata in seguito a dissoluzione 25
Figura 22. Diagramma forza contro spostamento ottenuto tramite il Texture Analyzer 26

Figura 23. Diagramma %acqua contro penetrazione a diversi raggi per una prova a 2 ore 27

Figura 24. Analisi dimensionale di una foto 27

Figura 25. Percentuale di farmaco rilasciato ad ogni tempo d'immersione 30

Figura 26 . Frazioni massiche residue rispetto il raggio della compressa dopo 2 ore d'immersione 31

Figura 27. Frazioni massiche residue rispetto il raggio della compressa dopo 3 ore d'immersione 32

Figura 28. Frazioni massiche residue rispetto il raggio della compressa dopo 4 ore d'immersione 33

Figura 29. Frazioni massiche residue rispetto il raggio della compressa dopo 6 ore d'immersione 33

Figura 30. Frazioni massiche residue rispetto il raggio della compressa dopo 8 ore d'immersione 34

Figura 31. Frazioni massiche residue rispetto il raggio della compressa dopo 24 ore d'immersione 34

Figura 32. Massa d'acqua assorbita a seguito di ciascun tempo d'immersione 35

Figura 33. Risultati prove meccaniche dopo 2 ore d'immersione: (a) forza-penetrazione; (b) acqua-penetrazione 37

Figura 34 . Risultati prove meccaniche dopo 3 ore d'immersione: (a) forza-penetrazione; (b) acqua-penetrazione 38

Figura 35. Risultati prove meccaniche dopo 4 ore d'immersione: (a) forza-penetrazione; (b) acqua-penetrazione 38

Figura 36. Risultati prove meccaniche dopo 6 ore d'immersione: (a) forza-penetrazione; (b) acqua-penetrazione 39

Figura 37. Risultati prove meccaniche dopo 8 ore d'immersione: (a) forza-penetrazione; (b) acqua-penetrazione 39

Figura 38. Foto con relativo contour sovrapposto: 2 ore d'immersione 40

Figura 39. Foto con relativo contour sovrapposto: 3 ore d'immersione 40

Figura 40. Foto con relativo contour sovrapposto: 4 ore d'immersione 40

Figura 41. Foto con relativo contour sovrapposto: 6 ore d'immersione 41

Figura 42. Foto con relativo contour sovrapposto: 8 ore d'immersione 41

Figura 43. Foto con relativo contour sovrapposto: 24 ore d'immersione 41

Figura 44. Analisi dimensionale di una foto effettuata dopo 2 ore d'immersione 42

Figura 45. Andamento dell'altezza lungo il raggio delle compresse ad ogni tempo d'immersione 43

Figura 46. Andamento del diametro delle compresse con il tempo d'immersione 43

Figura 47. Analisi dimensionale della compressa dopo 24 ore.....44

Indice delle tabelle

Tabella 1. Valori delle costanti a_1, a_2 e a_3 9
Tabella 2. Proprietà dell'HPMC K15M....13
Tabella 3. Proprietà della teofillina....14
Tabella 4. Parametri operativi dell'HPLC 19
Tabella 5. Valori della costante di taratura....24
Tabella 6. Valori della % di farmaco rilasciato ad ogni tempo d'immersione....30
Tabella 7. Massa d'acqua assorbita a seguito di ciascun tempo d'immersione 36
Tabella 8. Valori ottenuti dall'analisi dimensionale effettuata dopo 2 ore d'immersione 42
Tabella 9. Valore medio del diametro ad ogni tempo d'immersione....44
Tabella 10. Valori ottenuti dall'analisi dimensionale effettuata dopo 24 ore d'immersione 44

Abstract

Pharmaceutical forms based on hydrogels are widely used for controlled release of drugs, due to their ability to swell when they enter in contact with water. In fact, when the gel layer is formed, the drug contained in the matrix can diffuse with a controlled release kinetics.

In this work theophylline has been used as drug and HPMC K15M as hydrogel. The two compounds, as powders, have been mixed (50% wt/wt) to produce by compression a tablet of about 175 mg. To simulate the drug release from a tablet, its center has been attached at the center of a slide. The system has been immersed in a dissolution medium, with a temperature of 37°C, that simulates the gastrointestinal environment (pH=1 for the first two hours, pH=6.8 for the remaining time). The immersion times have been: 2, 3, 4, 6, 8 and 24 hours.

The gravimetric method has been used to evaluate the mass amounts of the three components (polymer, drug, and water) in the tablet after the dissolution. The dissolution medium has been analyzed by HPLC to evaluate the release of drug in the time. For every immersion time the tablet has been sectioned, to obtain annular section plus the core. Each section has been put on slides with a known weight, then dried to evaluate the water absorbed, finally they have been totally dissolved in distilled water. This solution has been analyzed by HPLC to check the amount of active compound contained in each section. As a result it has been possible to obtain the concentrations profiles of drug, polymer, and water versus the radius of the tablet.

Mechanical tests has been performed by a Texture Analyzer to obtain more information on water content of the tablet after every immersion time. The force that the probe of the Texture applies to penetrate the tablet has been correlated to the water content. Performing this test for

some radii, it has been possible to know the axial water content of the tablet for each radial position and for all the immersion time.

Moreover, for each dissolution time a picture of the tablet has been taken to evaluate the swollen matrix size (diameter and height) by an image analysis technique.

Bibliografia

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

2. Lamberti G., Cascone S., Cafaro M.M., Titomanlio G., D'Amore M., Barba A.A., Measurements of water content in hydroxypropyl-methyl-cellulose based hydrogels via texture analysis, Carbohydrate Polymers, 92, 765-768 (2013).

3. Cascone et al., Measurements of non-uniform water content inhydroxypropyl-methyl-cellulose based matrices via texture analysis, Carbohydrate Polymers 103 (2014) 348– 354

4. [Nuovi Idrogeli per l'Ingegneria Tissutale ed il Drug Delivery, (2010) a web-book available on] http://dspace-unipr.cineca.it/bitstream/1889/991/2/Introduzione

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

6. [Materiali per il rilascio controllato: idrogeli, a web-book available on] https://www.docenti.unina.it

7. Cascone S., Analisi delle cinetiche di idratazione e di rilascio di principi attivi da compresse di idrogeli, Tesi di laurea in ingegneria chimica (2007).

Ringrazio il professore Lamberti per avermi accolto nel suo laboratorio, in cui ho potuto conoscere professionisti ma soprattutto persone da cui imparare molto. In particolare ringrazio Sara, guida insostituibile e senza la quale oggi probabilmente non sarei qui.

Il grazie più grande va alla mia famiglia che mi ha insegnato i veri valori, che crede in me più di quanto ci creda io e che da sempre mi supporta e mi sopporta.

Ringrazio gli amici, in particolare quelli che mi hanno accompagnata in questo percorso universitario, e a tal proposito un grazie speciale a StudentIngegneria.