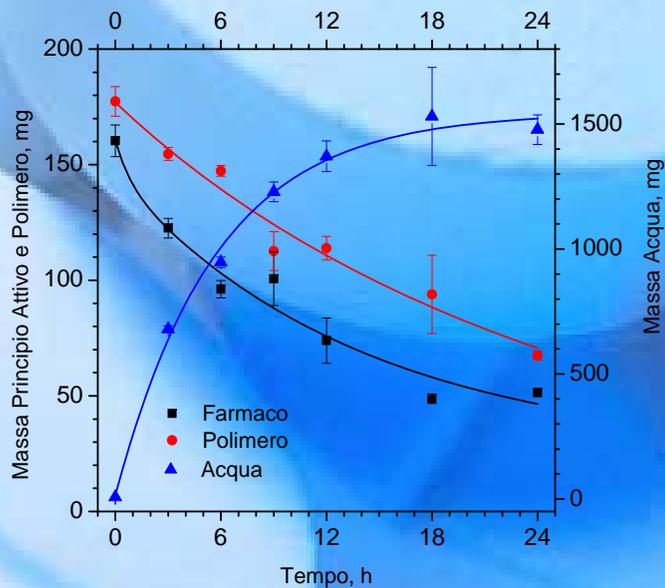


Analisi dei fenomeni di trasporto di principi attivi in forme farmaceutiche solide



Rossella Francesca Lanza



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Analisi dei fenomeni di trasporto di principi
attivi in forme farmaceutiche solide**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Rossella Francesca Lanza

matricola 0610200054

Anno Accademico 2006/2007

Ai miei genitori

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 30/11/2007
Fisciano, 13/11/2007

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione.....	1
1.1 Farmacologia _____	2
1.1.1 Definizione e caratteristiche	2
1.1.2 Vie di somministrazione	3
1.2 Sistemi a rilascio controllato _____	5
1.2.1 Matrici idrofiliche	5
1.3 Analisi di alcuni lavori di letteratura _____	7
1.3.1 Gruppo di ricerca dell'Università di Philadelphia (USA)	7
1.3.2 Gruppo di ricerca dell'Università di Pavia (Italia)	13
1.4 Obiettivi _____	20
Materiali e metodi	21
2.1 Materiali _____	22
2.1.1 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)	22
2.1.2 Teofillina	24
2.2 Metodi _____	25
2.2.1 Preparazione delle forme farmaceutiche solide	25
2.2.2 Tecnica sperimentale: prove di dissoluzione per un sistema overall	26
Risultati e discussioni	35
3.1 Risultati e discussioni _____	36
3.1.1 Analisi dell'evoluzione temporale dei tre componenti delle forme farmaceutiche solide	36
3.1.2 Profili di rilascio puntuali	39
3.1.3 Analisi delle dimensioni caratteristiche	48
3.1.4 Valutazione della costante di erosione	54

Conclusioni	57
4.1 Conclusioni	58
Notazione	59
Bibliografia	61

Indice delle figure

Figura 1. Rappresentazione delle vie di somministrazione farmacologiche possibili.	4
Figura 2. Idrogelo superassorbente in forma secca ed idratata a seguito di un rigonfiamento privo di ostacoli [4].	6
Figura 3. Processo di dissoluzione di un polimero idrofilico.	6
Figura 4. Rappresentazione dello swelling di una compressa.	7
Figura 5. Rappresentazione schematica delle strutture alternative dell'apparato II con l'inserimento di un anello a maglia (a) e di un due anelli a maglia (b).	9
Figura 6. Profilo di dissoluzione dei campioni testati nell'apparecchio I (nell'inserto: i profili dei singoli campioni).	10
Figura 7. Profili di dissoluzione dei singoli campioni testati con l'apparecchio II con una velocità di rotazione delle pale di 50 rpm (a) e di 100 rpm (b).	11
Figura 8. Profilo di dissoluzione di campioni testati nell'apparecchio II con la singola maglia (a) (nell'inserto: i profili dei singoli campioni); rappresentazione schematica del galleggiamento e delle possibili adesioni dei campioni	12
Figura 9. Profili di dissoluzione dei campioni testati nell'apparato II con la doppia maglia (nell'inserto: i profili dei singoli campioni).	13
Figura 10. Profili di rilascio dei campioni nelle tre formulazioni in acido cloridrico (pH=1).	15
Figura 11. Profili di rilascio dei campioni nelle tre formulazioni in un mezzo di dissoluzione a pH=4.5.	16
Figura 12. Profili di rilascio dei campioni nelle tre formulazioni in un mezzo di dissoluzione a pH=6.8.	17
Figura 13. Andamento del volume nei sistemi B7, M15 e MB in acido cloridrico (pH=1).	18
Figura 14. Andamento del volume nei sistemi B7, M15 e MB in sistemi a pH=4.5 (a) e pH=6.8 (b).	19
Figura 15. Struttura chimica dell'HPMC.	22
Figura 16. Struttura chimica della teofillina.	24
Figura 17. Dissolutore Sotax.	26
Figura 18. Schematizzazione del sistema di riferimento (vista dall'alto e laterale).	27
Figura 19. Punzonatura dei campioni.	29
Figura 20. Rappresentazione della compressa sezionata e del posizionamento del materiale sui vetrini.	29
Figura 21. Rappresentazione delle variabili da cui un sistema overall è dipendente.	30

Figura 22. Rappresentazione delle variabili da cui un sistema overall soggetto a sezionamento è dipendente.	31
Figura 23. Analisi delle immagini.	32
Figura 24. Variazione delle masse di polimero, principio attivo ed acqua nel tempo.	37
Figura 25. Rilascio nel tempo di principio attivo.....	39
Figura 26. Variazione delle frazioni massiche in funzione del raggio dopo 3 ore d'immersione.....	41
Figura 27. Strato di gel presente nel core centrale.....	42
Figura 28. Variazione delle frazioni massiche in funzione del raggio dopo 6 ore....	43
Figura 29. Variazione delle frazioni massiche in funzione del raggio dopo 9 ore d'immersione.....	43
Figura 30. Variazione delle frazioni massiche in funzione del raggio dopo 12 ore d'immersione.....	45
Figura 31. Variazione delle frazioni massiche in funzione del raggio dopo 18 ore d'immersione.....	46
Figura 32. Variazione delle frazioni massiche in funzione del raggio dopo 24 ore d'immersione.....	47
Figura 33. Variazione del raggio di erosione in funzione del tempo.	50
Figura 34. Andamento del semispessore di erosione in funzione del tempo.	52
Figura 35. Variazione nel tempo del parametro λ	53
Figura 36. Andamento della massa di polimero in funzione del tempo di dissoluzione.	56

Indice delle tabelle

Tabella 1. Specifiche USP sulla classificazione dell'HPMC.	23
Tabella 2. Caratteristiche dell'HPMC.	23
Tabella 3. Proprietà fisiche e chimiche della teofillina.	25
Tabella 4. Condizioni operative di compressione.	25
Tabella 5. Procedura per l'analisi delle compresse intere.	33
Tabella 6. Procedura per l'analisi delle compresse sezionate.	34
Tabella 7. Valori delle quantità residue di polimero, farmaco e principio attivo nel tempo.	36
Tabella 8. Valori di rilascio del principio attivo nel tempo.	38
Tabella 9. Masse dei tre componenti in funzione del raggio dopo 3 ore.	40
Tabella 10. Masse dei tre componenti in funzione del raggio dopo 6 ore.	42
Tabella 11. Masse dei tre componenti in funzione del raggio dopo 9 ore.	43
Tabella 12. Masse dei tre componenti in funzione del raggio dopo 12 ore.	44
Tabella 13. Masse dei tre componenti in funzione del raggio dopo 18 ore.	46
Tabella 14. Masse dei tre componenti in funzione del raggio dopo 24 ore.	47
Tabella 15. Variazione del raggio di erosione per vari tempi d'immersione.	49
Tabella 16. Variazione del semispessore di erosione in funzione del tempo.	51
Tabella 17. Variazione del valore di λ per vari tempi d'immersione.	53
Tabella 18. Significato della simbologia presente nell'equazione caratteristica del fenomeno di erosione.	54

Notazione

m_s	Peso rete secca	g
m_u	Peso rete umida	g
m_{cu}	Peso (compressa + retino umido)	g
m_{cs}	Peso (compressa + retino secco)	g
m_v	Peso vetrino	g
m_{mu}	Peso (vetrino + materiale umido)	g
m_{ms}	Peso (vetrino + materiale secco)	g
m_f	Massa di principio attivo	mg
m_p	Massa di polimero	mg
m_w	Massa d'acqua	mg
m_{tot}	Massa (farmaco + polimero)	mg
m_{po}	Massa polimero a $t=0$	mg
ω_f	Frazione massica di principio attivo	-
ω_p	Frazione massica di polimero	-
ω_w	Frazione massica di acqua	-
k_e	Costante di erosione	$\frac{Kg}{s \cdot m^2}$
c_f	Concentrazione di principio attivo	$\frac{mg}{l}$

Simbolo	Descrizione	Unità di misura
V_w	Volume del mezzo di dissoluzione	l
$A(t)$	Area superficiale	m^2
R_e	Raggio di erosione	cm
H_e	Spessore di erosione	cm
m_{cs}	Peso (compressa + retino secco)	g
m_v	Peso vetrino	g
m_{mu}	Peso (vetrino + materiale umido)	g

Bibliografia

1. <http://it.wikipedia.org/wiki/Farmacologia>
2. <http://www.galenotech.org/>
3. P. Colombo, P. L. Castellani, A. Gazzaniga, E. Menegatti, E. Vidale, *Principi di tecnologie farmaceutiche*, Casa Editrice Ambrosiana (2004).
4. <http://www.salentec.com/BiotecnologieUlt.htm>
5. T. Dürig and R. Fassihi, Evaluation of floating and sticking extended release delivery system: an unconventional dissolution test, *Journal of Controlled Release* 67 (2000) 37 – 44
6. J.W. Moore, H.H. Flanner, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharmaceutical Technology* 20 (6) (1996) 64 – 74
7. W.D. Lindner, B.C. Lippold, Drug release from hydrocolloid embeddings with high or low susceptibility to hydrodynamic stress, *Pharmaceutical Research* 12 (1995) 1781 - 1785
8. S. Conti, L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Maciste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault, Matrices containing NaCMC and HPMC 1. Dissolution performance characterization, *International Journal of Pharmaceutics* 333 (2007) 136-142
9. S. Conti, L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Maciste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault, Matrices containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study, *International Journal of Pharmaceutics* 333 (2007) 143 – 151
10. S. Cascone, Analisi delle cinetiche di idratazione e di rilascio di principi attivi da compresse di idrogeli. Tesi di laurea in Ingegneria Chimica. Università degli studi di Salerno (2007)

Un ringraziamento al Prof. Gaetano Lamberti per la sua disponibilità, la “santa” pazienza, e per avermi concesso la possibilità di vivere quest’esperienza formativa. Un grazie speciale all’Ing. Serena Chirico per l’aiuto, i consigli e per avermi fatto sentire subito a mio agio (nonché per il caffè!!). Ancora grazie ai miei genitori, che amo profondamente (anche se non sempre riesco a dimostrarlo quanto e come vorrei). Infine, grazie alle mie fantastiche compagne di laboratorio e a tutti coloro che, riempiendo la mia vita, la rendono intensa e piena di allegria.

