



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Effetto del carico iniziale di principio attivo
sulle cinetiche di idratazione e rilascio da
compresse HPMC/TP**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Correlatore

Ing. Serafina Chirico

Candidato

Giuseppe Arpino

164000170

Anno Accademico 2007/2008

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 28/4/2008
Fisciano, 15/4/2008

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 Principali vie di somministrazione dei farmaci	3
1.1.3 Forme a rilascio controllato	5
1.1.4 Sistemi monolitici rigonfiabili	6
1.2 Dati di letteratura	7
1.2.1 Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance[5].	7
1.3 Obiettivi del lavoro di tesi	12
Materiali e metodi	13
2.1 Materiali	14
2.1.1 Hydroxypropyl-Methylcellulose (HPMC)	14
2.1.2 Teofillina	15
2.2 Metodi	16
2.2.1 Preparazione delle forme farmaceutiche solide	17
2.2.2 Tecnica sperimentale	18
Risultati e discussioni	23
3.1 Risultati	24
3.1.1 Profili di rilascio e idratazione	24
3.1.2 Confronti con sistemi a diverso carico di TP	32
3.2 Discussioni	37

Conclusioni	39
4.1 Conclusioni	40
Bibliografia	41

Indice delle figure

Figura 1. Rappresentazione delle vie di somministrazione farmacologiche possibili.	4
Figura 2. Rappresentazione schematica di un sistema a rilascio controllato dal rigonfiamento. Il penetrante (A) entra nel polimero inizialmente vetroso (B) con una velocità v e forma un materiale tipo gel di spessore δ (t). Il principio attivo incorporato (C) può diffondere attraverso lo strato di polimero rigonfiato[4].....	7
Figura 3. Fotografia di una matrice cilindrica composta da hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) e buflomedil pyridoxalphosphate (BPP) al 60% w/w.....	9
Figura 4. Fotografie di matrici cilindriche composte da hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) e buflomedil pyridoxalphosphate (BPP) in 10% w/w (a), 20% w/w (b), 40% w/w (c), 80% w/w (d), dopo 300 minuti di immersione.	10
Figura 5. Posizione dei fronti di erosione (cerchi), swelling (quadrati), e diffusione (triangoli) in funzione del tempo, rispetto al raggio della compressa secca. I dati sono relativi ad una matrice composta da HPMC e contenente il 40% w/w di BPP.....	10
Figura 6 Struttura chimica dell'HPMC	14
Figura 7 Formula chimica della teofillina.	16
Figura 8. Pasticcatrici Speac serie PN [6].	17
Figura 9. Preparazione sistema vetrini+compressa [7].	18
Figura 10. Rimozione del vetrino superiore [7].	19
Figura 11. Rappresentazione della compressa sezionata, con indicazione dei raggi medi considerati per ogni sezione [7].	19
Figura 12. Fasi di punzonatura e pesata del materiale [7].	20
Figura 13. Frazione massica di acqua (quadrati neri) e principio attivo (cerchi pieni rossi) in funzione del raggio (sinistra) dopo 24 h. In basso la foto della compressa rigonfiata. Fotografia in dimensioni reali.	26
Figura 14. Frazione massica di acqua (quadrati neri) e principio attivo (cerchi pieni rossi) in funzione del raggio (sinistra) dopo 48 h. In basso la foto della compressa rigonfiata. Fotografia in dimensioni reali.	27
Figura 15. Frazione massica di acqua (quadrati neri) e principio attivo (cerchi pieni rossi) in funzione del raggio (sinistra) dopo 72 h. In basso la foto della compressa rigonfiata. Fotografia in dimensioni reali.	28
Figura 16. Frazione massica di acqua (quadrati neri) e principio attivo (cerchi pieni rossi) in funzione del raggio (sinistra) dopo 96 h. In basso la foto della compressa rigonfiata. Fotografia in dimensioni reali.	29

Figura 17. Percentuale di principio attivo rilasciato in funzione del tempo di idratazione.	30
Figura 18. Massa principio attivo (cerchi pieni rossi), massa di acqua (quadrati pieni neri), massa di polimero (triangoli pieni verdi) in funzione del tempo.....	31
Figura 19. Diagramma di confronto e fotografie per compresse di HPMC puro (0%), caricate al 5% w/w e al 50% w/w di principio attivo dopo un tempo di immersione pari a 24h.	33
Figura 20. Diagramma di confronto e fotografie per compresse di HPMC puro (0%), caricate al 5% w/w e al 50% w/w di principio attivo dopo un tempo di immersione pari a 48h.	33
Figura 21. Diagramma di confronto e fotografie per compresse di HPMC puro (0%), caricate al 5% w/w e al 50% w/w di principio attivo dopo un tempo di immersione pari a 72h.	34
Figura 22. Diagramma di confronto e fotografie per compresse di HPMC puro (0%), caricate al 5% w/w e al 50% w/w di principio attivo dopo un tempo di immersione pari a 96h.	34
Figura 23. Raggi di erosione per compresse di HPMC puro (triangoli pieni verdi), 5%w/w di principio attivo (quadrati pieni neri) e al 50%w/w di principio attivo (cerchi pieni rossi) e raggi di interfaccia per compresse di HPMC puro (triangoli vuoti verdi), 5%w/w di principio attivo (quadrati vuoti neri) e al 50%w/w di principio attivo (cerchi vuoti rossi).....	35
Figura 24. Percentuale di principio attivo rilasciato in funzione del tempo di immersione per compresse caricate al 5% w/w di principio attivo (cerchi pieni rossi) e compresse caricate al 50% w/w di principio attivo (cerchi vuoti rossi).	36

Indice delle tabelle

Tabella 1. Confronto tra la nomenclatura USP e EP in relazione alla classificazione dell'HPMC[7].	15
Tabella 2. Proprietà dell'HPMC K15M[7].	15
Tabella 3 Proprietà fisiche e chimiche della teofillina.	16
Tabella 4. Dimensioni caratteristiche dei campioni utilizzati.	18
Tabella 5. Procedura schematica e calcoli effettuati per la rilevazione delle masse.[7]	21

Bibliografia

1. Wikipedia, l'enciclopedia libera, *farmacologia*, <http://it.wikipedia.org/wiki/Farmacologia>
2. Manuale Merck, *Farmacologia clinica*, <http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez22/2982734b.html>
3. Colombo P., Catellani P.L., Gazzaniga A., Menegatti E. Vidale E., *Principi di tecnologie farmaceutiche*, casa editrice Ambrosiana, 2004
4. Università degli studi di Parma, Dipartimento Farmaceutico, *Matrici polimeriche idrofile per il rilascio controllato di farmaco*, <http://www.unipr.it/arpa/dipfarm/ricerca/tecnologia/matrici.html>
5. Colombo P., Bettini R., Santi P. and Peppas N. A., *Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance*, *Pharmaceutical science & technology today* **3** (6) 198-204 (2000)
6. Nunziata V., *Validazione di una tecnica per la rilevazione di profili di acqua e principio attivo in compresse di HPMC*, tesi di laurea in ingegneria chimica (2007).
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).

Vorrei ringraziare soprattutto i miei genitori e mio fratello perché hanno sempre creduto in me e mi hanno sempre sostenuto nonostante mille difficoltà dandomi la forza di andare avanti come solo una vera famiglia sa fare, tutti i miei zii e i miei cugini, la mia nonna che pregava per i miei esami e i miei adorati nonni che mi proteggevano dall'alto. Vorrei ringraziare i miei relatori e la mia correlatrice per la loro grande disponibilità e per il loro aiuto, perché mi hanno aiutato a crescere sia come persona che come studente. Vorrei ringraziare tutti i miei amici dell'associazione universitaria " Zenit", capitanati da Generoso, e in particolar modo Paolo, che mi ha aiutato nelle lunghe ore passate in laboratorio tra studio e esperimenti, la mia amica Adele e il suo fidanzato che mi hanno sopportato in questi anni e con i quali ho condiviso bellissimi momenti di studio e di vita universitaria così come Antonio e Carla, Fedele e Antonella, Marziale e Marilena, Vito, Gaetana e "zia Katia", tutti i miei amici che non vivono l'università con me ma che dividono la loro vita insieme a me come Angelo, Davide (che aveva pronosticato che avrei sostenuto l'ultimo esame per ben 7 volte e ci ha indovinato), l'avv.Enrico, l'ing. Nicola e la sua fidanzata (futuro ing. anche lei) Daniela, la dott.ssa Daniela, Andrea, il dott. Alfonso e tutti i miei amici. Mi perdoni chi ho dimenticato ma è impossibile ringraziare tutti...

