

Analisi parametrica di un modello per la descrizione del rilascio controllato di farmaci

Analisi parametrica di un modello per la descrizione del rilascio controllato di farmaci

Margherita Iannaccone

Margherita Iannaccone





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Analisi parametrica di un modello per la
descrizione del rilascio controllato di farmaci**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Margherita Iannaccone

matricola 0610200249

Anno Accademico 2009/2010

*“A parte i nostri pensieri, non c'è nulla
che sia davvero in nostro potere.
Conosci te stesso, conosci il mondo.”
(René Descartes)*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 21 febbraio 2011
Fisciano, 14/02/11

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione.....	1
1.1 Generalità [1] _____	2
1.2 Stato dell'arte [2] _____	3
1.2.1 Modelli fisici	5
1.2.2 Modelli empirici e semiempirici	14
1.2.3 Studi recenti	15
1.3 Obiettivo della tesi _____	26
Modellazione	27
2.1 Equazioni di bilancio _____	28
2.1.1 I parametri di modello	30
2.2 Metodo di soluzione <i>COMSOL Multiphysics® 3.5</i> _____	30
Analisi di sensitività dei parametri di modello.....	33
3.1 Analisi di sensitività del modello _____	34
Effetto delle variabili di processo.....	39
4.1 Descrizione dello studio di Velasco et al. [7] _____	40
4.1.1 Materiali e preparazione delle compresse	40

4.1.2 Studi di dissoluzione e analisi dei dati	40
4.1.3 Risultati e discussione	42
4.2 Analisi di sensitività alle variabili di processo_____	43
Simulazioni delle prove sperimentali.....	51
5.1 Simulazioni riprodotte con il software <i>COMSOL</i> <i>Multiphysics® 3.5</i> _____	52
5.1.1 Simulazioni delle prove sperimentali con spessore di compressa 2.98 mm	52
5.1.2 Simulazioni delle prove sperimentali con spessore di compressa 4.3 mm circa	54
Conclusioni	57
6.1 Conclusioni_____	58
Bibliografia	61

Indice delle figure

Figura 1. approccio allo stato pseudo-stazionario derivato dall'equazione di Higuchi.....	6
Figura 2. Schema della compressa cilindrica (a), con piani di simmetria (b) in direzione assiale e radiale.....	12
Figura 3. Distanza dal centro dell'idrogel.....	17
Figura 4. effetto della costante del rilassamento dell'idrogel all'equilibrio di swelling sulla diffusione dell'acqua da idrogel omogenei.....	20
Figura 5. Posizione della superficie normalizzata dell'idrogel modellato durante il processo di swelling.....	21
Figura 6. Effetto della costante di fitting β_1 sulla diffusione dell'acqua da idrogel omogenei.....	22
Figura 7. Concentrazione di farmaco normalizzato espresso come funzione della posizione normalizzata.....	23
Figura 8. Effetto della costante di fitting β_3 sul rilascio di farmaco da idrogel omogenei.....	24
Figura 9. Rilascio vs tempo al variare della costante di swelling.....	34
Figura 10. Rilascio vs tempo al variare della diffusività critica dell'acqua nella matrice.....	35
Figura 11. Rilascio vs tempo al variare della diffusività critica del diclofenac solium.....	36
Figura 12. Rilascio vs tempo al variare della costante di erosione.....	37
Figura 13. Valori dello spessore delle compresse.....	41
Figura 14. Valori di K_2 delle compresse.....	41
Figura 15. Valori del tempo di ritardo delle compresse.....	42
Figura 16. Valori del coefficiente di rilascio delle compresse.....	42
Figura 17. Rilascio vs tempo al variare della forza di compressione.....	44
Figura 18. Rilascio vs tempo al variare della granulometria dell'HPMC.....	44

Figura 19. Rilascio vs tempo al variare della granulometria dell'HPMC.....	45
Figura 20. Rilascio vs tempo al variare della forza di compressione con Ratio DRUG/HPMC 1:2	46
Figura 21. Rilascio vs tempo al variare del rapporto di carico con granulometria HPMC 45-75 μm	47
Figura 22. Rilascio vs tempo al variare del rapporto di carico con granulometria HPMC 150-250 μm	47
Figura 23. Rilascio vs tempo al variare della granulometria del farmaco con forza di compressione pari a 3 KN.	48
Figura 24. Rilascio vs tempo al variare della granulometria del farmaco con forza di compressione pari a 12 KN.	49
Figura 25. Prove sperimentali simulate con il software COMSOL Multiphysics.....	52
Figura 26. Confronto dati sperimentali/simulazione A.....	53
Figura 27. Confronto dati sperimentali/simulazione B.....	54
Figura 28. Parametri della mesh.	55
Figura 29. Confronto dati sperimentali/simulazione C.....	55
Figura 30. Confronto dati sperimentali/simulazione D.....	56

Indice delle tabelle

Tabella 1. Valori dei parametri di modello.....	30
---	----

Bibliografia

1. Barba A.A. & Lamberti G., *Verso un rilascio intelligente*, Notiziario Chimico Farmaceutico 68-71 (2009)
2. Galdi I., Lamberti G.; Barba A.A., *Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion*, Int J Pharm, in press (2011)
3. Wu L. & Brazel C.S., *mathematical model to predict drug release, including the early-time burst effect, from swellable homogeneous hydrogels*, Ind Eng Chem Res 47 1518-1526 (2008)
4. Wu L. & Brazel C.S., *Modifying the release of proxiphylline from PVA*, Int J Pharm 349 144-151 (2008)
5. Wang S., Mahali S.M., Mcguinness A., Lou Xia, *mathematical models for estimating effective diffusion parameters of spherical drug delivery devices*, Theor Chem Acc 125 659-669 (2010)
6. Berchane N.S., Carson K.H., Rice-Ficht A.C., Andrews M.J., *effect of mean diameter and polydispersity of PLG microspheres on drug release: experiment and theory*, Int J Pharm 337 118-126 (2007)
7. Velasco M., Ford L., Rowe P., Rajabi-Siahboomi A., *influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets*, J Control Release 57 75-85 (1999)



*“A parte i nostri pensieri, non c'è nulla che sia davvero in nostro potere.
Conosci te stesso, conosci il mondo.”*