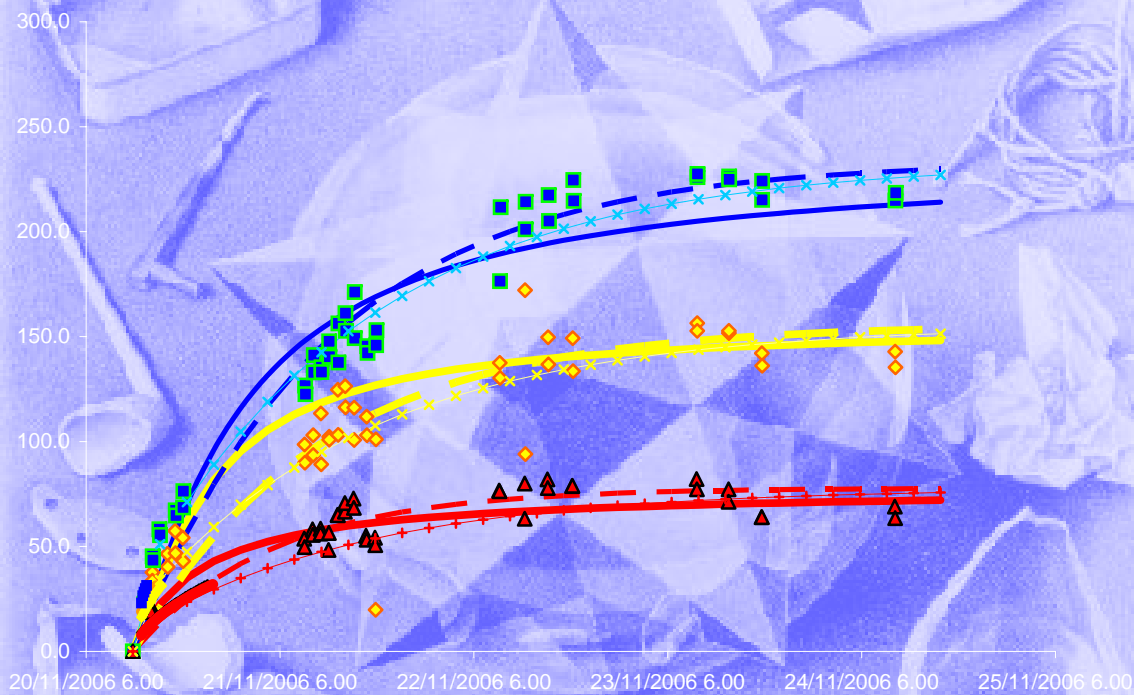


Cinetica di rilascio di teofillina da matrici di HPMC. Effetto del carico iniziale.

Cinetica di rilascio di teofillina da matrici di HPMC. Effetto del carico iniziale.



Michela Memoli

Michela Memoli



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Cinetica di rilascio di teofillina da matrici di HPMC. Effetto del carico iniziale

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Michela Memoli
matricola 464/195

Anno Accademico 2005/2006

A mia madre e mio padre

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 28/12/2006
Fisciano, 18/12/2006

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione.....	1
1.1 Vie di somministrazione dei farmaci _____	2
1.1.1 Vie di somministrazione enterali	2
1.1.2 Vie di somministrazione parenterali	2
1.2 Meccanismi relativi al rilascio controllato di farmaci _____	4
1.2.1 Sistemi di dosaggio e idrogeli	4
1.2.2 Fisica del sistema	5
1.3 Obiettivi _____	6
1.4 Analisi dei lavori di letteratura _____	7
1.4.1 Meccanismo di rilascio di teofillina [1]	7
1.4.2 Modellistica del rilascio di farmaco da sistemi basati su HPMC [2]	11
Materiali e metodi	17
2.1 Materiali _____	18
2.1.1 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)	18
2.1.2 Teofillina	21
2.2 Metodi _____	23
2.2.1 Preparazione delle forme farmaceutiche solide	23
2.2.2 Dissolutore	24
2.2.3 Spettrofotometro	25
2.2.4 Legge di Lambert e Beer.	26
Modellazione matematica	29
3.1 Cenni sul modello matematico _____	30
3.1.1 Descrizione del modello matematico	30

Risultati e discussione	33
4.1. Esperimento di dissoluzione _____	34
4.1.1. Esperimento “cieco”	35
4.1.2. Esperimento “corretto”	36
4.2 Fitting _____	38
4.2.1 Modello Weibull	38
4.2.2 Modello Hill	39
4.2.3 Modello doppio esponenziale	40
4.3 Uso del modello mono-compartimentale _____	42
 Conclusioni	 45
5.1 Conclusioni _____	46
 Bibliografia	 47

Indice delle figure

Figura 1.-Vie di somministrazione farmacologiche possibili.....	3
Figura 2.- Immagine di una matrice di HPMC con il 60% w/w di BPP (bufloamedil pyridoxal phosphate) dopo 240 min di immersione.....	6
Figura 3-Dissoluzione di teofillina da forme farmaceutiche solide di tipo A, con variazione del rapporto di miscela tra granuli di cera idrofobica e granuli di polimero idrofilico (C/P), usando una velocità di rotazione delle pale di 50 rpm. [1].	8
Figura 4-Effetto del peso molecolare (PM) dell' HPMC durante la dissoluzione di teofillina in una forma farmaceutica solida di tipo A. [1].	9
Figura 5-Effetto del peso molecolare (PM) dell' HPMC durante la dissoluzione di teofillina in una forma farmaceutica solida di tipo B. [1].....	9
Figura 6-Effetto della velocità di rotazione delle pale sulla dissoluzione di teofillina in una forma farmaceutica solida di tipo A. All'aumentare della velocità di rotazione, aumenta la percentuale di teofillina dissolta. [1].....	10
Figura 7 Effetto della velocità di rotazione delle pale sulla dissoluzione di teofillina in una forma farmaceutica solida di tipo B. [1].....	10
Figura 8-Schematizzazione di una forma farmaceutica solida usata per l'analisi matematica. [2].....	13
Figura 9- (segue) Applicazione del modello ai dati sul rilascio di farmaco ottenuti da esperimenti Figura 9 (a) e (c) in un mezzo di dissoluzione a pH=7.4. Figura 9 (b) e (d) in un mezzo di dissoluzione con 0,1N HCl. [2]	15
Figura 10 Struttura chimica dell'HPMC.....	18
Figura 11. Disgregazione delle catene polimeriche. a)prima dell'inizio della dissoluzione; b)inizio della dissoluzione; c)dissoluzione completa.	20
Figura 12 Struttura chimica della Teofillina.....	22
Figura 13. Dissolutore	25
Figura 14 Spettrofotometro	26
Figura 15 Rappresentazione monocompartimentale del corpo.....	30
Figura 16- Retta di taratura (assorbanza vs. concentrazione) dell'assorbimento dovuto alla teofillina a 276 nm.	35
Figura 17-Curva di rilascio, nel diagramma assorbanza vs tempo, ottenuto senza considerare la deviazione della legge di Lambert e Beer (esperimento "cieco"). I valori di assorbanza largamente maggiori di 3 u.a. sono presumibilmente dovuti a malfunzionamenti o eventi occasionali.....	36
Figura 18- Evoluzione delle concentrazioni nel tempo per le varie forme farmaceutiche solide mediante campionamenti automatici e manuali. (△) relativo alle forme farmaceutiche con il 20% di teofillina; (◇) relativo alle	

forme farmaceutiche con il 40% di teofillina; (\square) relativo alle forme farmaceutiche con il 60% di teofillina.	37
Figura 19- Fitting con il modello Weibull. Approssimazione soddisfacente dei dati sperimentali, con $R^2=0.7231$ per forme farmaceutiche al 20% di teofillina (\triangle); $R^2=0.7842$ per forme farmaceutiche al 40 % di teofillina (\diamond) e $R^2=0.9571$ per forme farmaceutiche al 60% di teofillina(\square).	39
Figura 20- Fitting con il modello Hill. Approssimazione dei dati sperimentali, con $R^2=0.6904$ per forme farmaceutiche al 20% di teofillina (\triangle), $R^2=0.7357$ per forme farmaceutiche al 40% di teofillina (\diamond) e $R^2=0.9191$ per forme farmaceutiche al 60% di teofillina(\square).	40
Figura 21- Fitting con il modello doppio esponenziale. Approssimazione dei dati sperimentali, con $R^2=0.6241$ per forme farmaceutiche al 20% di teofillina (\triangle), $R^2=0.7837$ per forme farmaceutiche al 40% di teofillina (\diamond) e $R^2=0.9625$ per forme farmaceutiche al 60% di teofillina(\square).	41
Figura 22- Fitting dei dati sperimentali con il modello <i>doppio esponenziale</i>	43
Figura 23- Profili di concentrazione ematica per forme farmaceutiche solide al 20%, 40%, 60% di teofillina.	43

Indice delle tabelle

Tabella 1. Confronto tra la nomenclatura USP e EP in relazione alla classificazione dell'HPMC	19
Tabella 2. Temperature di transizione vetrosa per l'HPMC.....	19
Tabella 3. Specifiche per l'HPMC K15M	21
Tabella 4. Condizioni operative per ottenere una forma farmaceutica solida.....	24
Tabella 5- valori delle costanti del modello Weibull per forme farmaceutiche con carico di teofillina del 20%, 40%, 60%.	39
Tabella 6-Valori delle costanti usate nel modello Hill per forme farmaceutiche solide con carico di teofillina del 20%, 40%, 60%	40
Tabella 7- Valori delle costanti usate nel modello a doppio esponenziale. Le costanti sono le stesse, indipendentemente dal carico di teofillina presente nella forma farmaceutica solida.	41
Tabella 8- Mostra i valori di R^2 delle curve di fitting dei modelli <i>Weibull, Hill, doppio esponenziale</i> , per le forme farmaceutiche solide con carico di teofillina del 20%	42
Tabella 9- Mostra i valori di R^2 delle curve di fitting dei modelli <i>Weibull, Hill, doppio esponenziale</i> , per le forme farmaceutiche solide con carico di teofillina del 40%	42
Tabella 10- Mostra i valori di R^2 delle curve di fitting dei modelli <i>Weibull, Hill, doppio esponenziale</i> , per le forme farmaceutiche solide con carico di teofillina del 60%	42

Bibliografia

1. Hayashi T, Kanbe H, Okada M., Suzuki M., Ikeda Y., Onuki Y., Kaneko T., Sonobe T., Formulation study and drug release mechanism of a new theophylline sustained-release preparation, *Int. J. Pharm.* **304** 91-101 (2005)
2. Siepmann J., Peppas N.A., Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **48** 139-157 (2001)
3. Volpago G., Bartorelli G., *Analisi Tecniche*, Ed. Bocchi, (1984)
4. Polli J. E., Rekhi G. S., Augsurger L. L., Shah V. P., Methods to compare dissolution profiles and rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets, *J. of Pharmaceutical Sciences*, Vol 86, No 6, 690-700 (1997).
5. FDA Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 1997
6. Di Muria M., *Approcci modellistici nella farmacocinetica - Stato dell'arte e modelli compartimentali*. Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica. Università degli Studi di Salerno (2006)

Ringrazio le mie sorelle, che mi sopportano nei periodi che precedono gli esami e non solo, e nonna Lina.

Un ringraziamento va anche al Professore Gaetano Lamberti, per la sua disponibilità e pazienza, a Serena, Pina e ai ragazzi del laboratorio T5.

Inoltre ringrazio i miei amici, per la comprensione dimostrata in un momento così importante per me.

Un pensiero a coloro che sono andati via troppo presto. Ti voglio bene nonna Angela.

