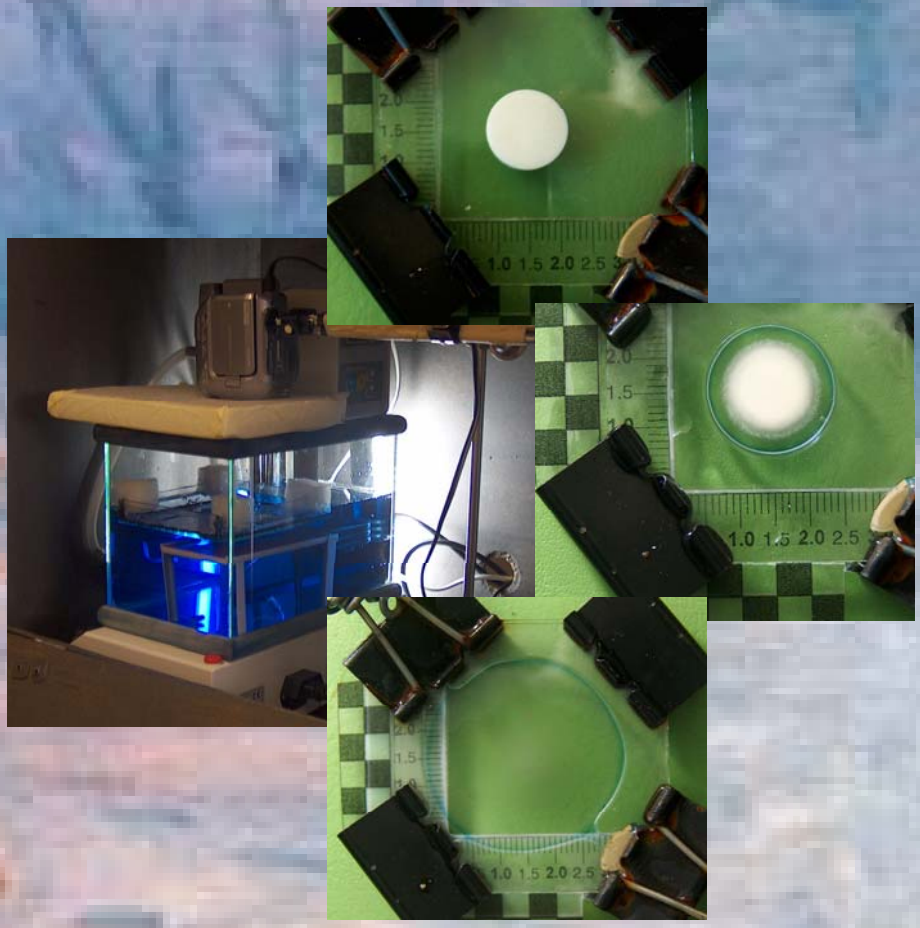
Analisi dei fenomeni di rigonfiamento di matrici polimeriche in forme farmaceutiche solide



Giuseppina Russo

Analisi dei fenomeni di rigonfiamento di matrici polimeriche in forme farmaceutiche solide Giuseppina Russo

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Analisi dei fenomeni di rigonfiamento di matrici polimeriche in forme farmaceutiche solide

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Ch.mo Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Giuseppina Russo

56400042

Anno Accademico 2005/2006

Alla mia famiglia

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
In copertina un quadro di C. Monet, “Sol levante” 1873
La data prevista per la discussione della tesi è il 31 ottobre 2006
Fisciano, 16 ottobre 2006

Sommario

Sommario I

Indice delle figure III

Indice delle tabelle V

Introduzione 1

1.1 Generalità _____ 2
1.2 Obiettivi _____ 2
1.3 Farmacologia e fenomeni di trasporto dei farmaci _____ 3
1.4 Fenomeni di trasporto nel rilascio controllato di farmaci __ 4
1.4.1 Sistemi di dosaggio ed idrogeli 5
1.5. Stato dell'arte _____ 7
1.5.1 Studi effettuati dal gruppo di ricerca di N.A. Peppas 7
1.5.2 Studi effettuati dal gruppo di ricerca di P. Colombo 9
1.5.2.b Metodi 10
1.5.3 Studi effettuati dal gruppo di ricerca di R.Fassihi 11
1.5.3.a Materiali 11
1.5.3.b Metodi 11
1.5.4 Obiettivi e risultati dei tre gruppi di ricerca 14

Materiali e metodi 17

2.1 Materiali _____ 18
2.1.1 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) 18
2.1.2 Carbossimetilcellulosa (Carboxymethylcellulose) 22
2.2 Metodi _____ 23
2.2.1 Preparazione delle forme farmaceutiche solide 24
2.2.2 Prove di erosione, rigonfiamento per un sistema puramente radiale 26
2.2.3 Prove di erosione e rigonfiamento per un sistema puramente assiale 28
2.2.4 Prove di erosione, rigonfiamento 29

Modellazione matematica 31
3.1 Cenni sul modello matematico_____ 32
3.1.1.Descrizione del modello matematico 32
3.1.2 Algoritmo di risoluzione 37

Risultati e discussioni..... 39
4.1 Risultati sperimentali per l'HPMC K15M _____ 40
4.1.1 Risultati sperimentali: sistema puramente radiale 40
4.1.2 Risultati sperimentali: sistema puramente assiale 51
4.1.3 Risultati sperimentali: sistema overall 55
4.2 Calcolo dei parametri _____ 58
4.2.1 Calcolo della frazione massica di acqua di equilibrio (ω_{GW}*) 58
4.2.2 Calcolo della costante cinetica di erosione (K_E) 59
4.2.3 Andamento dello spessore dello strato di gel 60
4.2.4 Calcolo del coefficiente di diffusività (D) 62
4.3 Confronto tra i risultati dell'analisi delle immagini ed il modello matematico _____ 64
4.4 Analisi dei risultati sperimentali per la CMC_____ 67
4.4.1 Risultati sperimentali: sistema puramente radiale 68

Conclusioni 71
5.1 Conclusioni_____ 72

Bibliografia 75

Indice delle figure

Figura 1 a) Immagine di una matrice idratata (pH 2.6) di PEO contenente 300 mg di carbonato di sodio e 100g di metoprolol tartrate. b) Profilo F-D [20]..... 12
Figura 2 Struttura chimica dell' HPMC 18
Figura 3 Reazione di formazione della Carbossimetilcellulosa [33] 22
Figura 4 Carbossimetilcellulosa [34]..... 23
Figura 5 Pasticcatrici Specac serie PN 24
Figura 6 Rappresentazione di un sistema puramente radiale..... 26
Figura 7 Lunghezze caratteristiche in un sistema puramente radiale 26
Figura 8 Sistema adoperato per effettuare le prove sperimentali 28
Figura 9 Rappresentazione di un sistema puramente assiale..... 28
Figura 10 Lunghezze caratteristiche di un sistema puramente assiale..... 29
Figura 11 Rappresentazione di un sistema ”overall”..... 30
Figura 12 Lunghezze caratteristiche di un sistema”overall” 30
Figura 13 Foto del campione prima dell’immersione..... 42
Figura 14 Foto n 1, campione estratto dal bagno termostato dopo circa mezz’ora (31 min)..... 42
Figura 15 Foto n 2, campione estratto dal bagno termostato dopo circa 5 ore (302 min)..... 43
Figura 16 Foto n 3, campione estratto dal bagno termostato dopo oltre 30 ore (1988 min)..... 43
Figura 17 Foto n 4, campione estratto dal bagno termostato dopo oltre 5 giorni (7238 min)..... 44
Figura 18 Confronto tra i diametri di erosione e swelling calcolati attraverso l’analisi del filmato e quelli ricavati attraverso l’analisi dell’immagine. 44
Figura 19 Relazione tra coordinante cartesiane e polari..... 47
Figura 20 Foto della forma farmaceutica solida e relativo profilo a t = 0 49
Figura 21 Foto della forma farmaceutica solida e relativo profilo a t = 549 min 49
Figura 22 Foto della forma farmaceutica solida e relativo profilo a t = 7270 min ... 50
Figura 23 Variazione della massa di acqua e di polimero, nonché della massa totale..... 51
Figura 24 Foto del campione all’istante iniziale..... 53
Figura 25 Foto n 1, campione estratto dal bagno termostato al tempot=900 min..... 53
Figura 26 Foto n 2, campione estratto dal bagno termostato al tempot=2880min.... 53
Figura 27 Variazione nel tempo dello spessore di swelling H_S, e di erosione H_E ricavati dall’analisi del filmato (CorelDRAW) 54
Figura 28 Andamento della MAA (Massa di Acqua Assorbita) e della PE (massa di Polimero Eroso)..... 56

Figura 29 Variazione nel tempo del diametro di swelling Ds, e di erosione De ricavati dall'analisi del filmato (CorelDRAW)..... 57
Figura 30 Foto del campione estratto dal sistema overall dopo circa 7 giorni..... 58
Figura 31 Evoluzione dello spessore dello strato di gel per sistemi puramente radiali ed overall 60
Figura 32 Andamento del coefficiente di diffusione dell'acqua per un sistema overall ed un sistema puramente radiale..... 64
Figura 33 Diametro di erosione misurato sperimentalmente e predizione del modello 65
Figura 34 Predizione del modello della massa di acqua, totale e di polimero 65
Figura 35 Confronto tra i risultati dell'analisi delle immagini e la predizione del modello a t = 92 min..... 66
Figura 36 Confronto tar i risultati dell'analisi delle immagini e la predizione del modello a t = 192 min..... 66
Figura 37 Confronto dei risultati dell'analisi delle immagini e la predizione del modello a t = 484 min..... 67
Figura 38 Variazione nel tempo del diametro di swelling Ds, e di erosione De ricavati dall'analisi del filamto (CorelDRAW)..... 68
Figura 39 Foto del campione all'istante iniziale..... 69
Figura 40 Foto n 1, frame estratto dal filmato al tempo t=347 min 70
Figura 41 Foto n 1, frame estratto dal filmato al tempo t=595 min 70

Indice delle tabelle

Tabella 1 Materiali utilizzati dal gruppo di ricerca di N.A. Peppas..... 7
Tabella 2 Metodi di preparazione delle forme farmaceutiche solide adoperati dal gruppo di ricerca di N.A. Peppas..... 8
Tabella 3 Condizioni operative delle prove di dissoluzione..... 8
Tabella 4 Materiali utilizzati dal gruppo di ricerca di P. Colombo 9
Tabella 5 Condizioni operative..... 10
Tabella 6 Materiali utilizzati dal gruppo di ricerca di R. Fassihi..... 11
Tabella 7 Condizioni operative..... 11
Tabella 8 Aspetti fenomenologici analizzati dai tre gruppi di ricerca 14
Tabella 9 Tabella riassuntiva dei risultati sperimentali dei tre gruppi di ricerca 15
Tabella 10 Specifiche USP sulla classificazione dell'HPMC [7]..... 18
Tabella 11 Confronto tra la nomenclatura USP e EP in relazione alla classificazione dell'HPMC [30] 19
Tabella 12 Temperature di transizione vetrosa per l'HPMC [7]..... 20
Tabella 13 Specifiche per HPMC K15M [25]..... 22
Tabella 14 Proprietà della Carbossimeticellulosa [26]..... 23
Tabella 15 Condizioni operative per ottenere una forma farmaceutica solida..... 25
Tabella 16 Caratteristiche fisiche delle forme farmaceutiche solide ottenute 25
Tabella 17 Significato dei parametri geometrici 33
Tabella 18 Parametri relativi al modello semplificato utilizzato 34
Tabella 19 Parametri ricavati dalla letteratura..... 36
Tabella 20 Parametri ricavati da esperimenti indipendenti..... 36
Tabella 21 Condizioni operative delle prove sperimentali 68

Bibliografia

1. Amorosa M., *Principi di tecnica farmaceutica*, Libreria Universitaria L. Tinarelli Bologna (1998)
2. [Drug delivery, (2003) a web-book available on] http://www.chemeng.drexel.edu/web_books/
3. [MSD-Italia]

   http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez22/2982734b.html
4. Langer R, Dove una pillola non arriva, *Le Scienze* **417** 64-71(2003)
5. [salute e scienza]

   http//www2.netdoctor.co.uk/medicines/100000760.html
6. Colombo P., Santi P., Bettini R., Brazel C.S., Peppas N.A., Drug release from Swelling-Controlled Systems. *In*: D.L. Wise ed. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc., 183-209 (2000)
7. Siepmann J., Peppas N.A., Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose, *Adv.Drug Deliv.Rev.* **48** 139-157 (2001)
8. aic.stanford.edu/sg/bpg/annual/v01/bp01-04.html
9. Siepmann J., Podual K., Sriwongjanya M., Peppas N.A., Bodmeier R., A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets, *J.Pharm.Sci.* **88** 65–72 (1999)
10. Siepmann J., Kranz H., Peppas N.A., Bodmeier R., Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles, *Int.J.Pharm.* **201** 151–164 (2000)
11. Siepmann J., Streubel A., Peppas N.A., Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model, *Pharm.Res.* **19** 306–314 (2002)
12. Narasimhan B., Peppas N.A., Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of the polymer carrier, *J.Pharm.Sci.* **86** 297–304 (1997)

13. Siepmann J., Kranz H., Bodmeier R., Peppas N.A., HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics, *Pharm.Res.* **16** 1748–1756 (1999)

14. Colombo P., Bettini R., Santi P., De Ascentiis A., Peppas N.A., Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport, *J.Control.Release* **39** 231–237 (1996)

15. Colombo P., Bettini R., Catellani P.L., Santi P., Peppas N.A., Drug volume fraction profile in the gel phase d drug release kinetics in hydroxypropyl methylcellulose matrices containing a soluble drug, *Eur.J.Pharm.Sci.* **9** 33–40 (1999)

16. Bettini R., Catellani P.L., Santi P., Massimo G., Colombo P., Peppas N.A., Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate, *J.Control.Release* **70** 383–391 (2001)

17. Peppas N.A., Colombo P., Analysis of drug release behavior from swellable polymer carriers using the dimensionality index, *J.Control.Release* **45** 35–40 (1997)

18. Pillay V., Fassihi R., Electrolyte-induced compositional heterogeneity: a novel approach for rate-controlled oral drug delivery, *J.Pharm.Sci.* **88** 1140–1148 (1999)

19. Jamzad S. Tutunji L., Fassihi R. , Analysis of macromulecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems, *Int.J.Pharm.* **292** 75–85 (2005)

20. Pillay V., Fassihi R., A novel approach for constant rate delivery of highly soluble bioactives from a simple monolithic system, *J.Control.Release* **67** 67–78 (2000)

21. Siepmann J., Peppas N.A., Hydrphilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the “sequential layer” model), *Pharm.Res.* **17** 1290–1298 (2000)

22. Bettini R., Catellani P.L., Santi P., Massimo G., Colombo P., Peppas N.A., Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate, *J.Control.Release* **70** 383–391 (2001)

23. Durig T., Fassihi R., Guar-based monolithic matrix systems: effect of ionizable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and release kinetics, *J.Control.Release* **80** 45–56 (2002)

24. Kiil S., Dam-Johansen K., Controlled Drug delivery from swellable HPMC matrices: model-based analysis of observed radial front movement, *J. of Control. Release* **90** 1-21 (2003)

25. http://www.colorcon.com/pharma/mod_rel/methocel/literature/methocel_k15m_cr.pdf

26. http://www2.netdoctor.co.uk/medicines/100000760.html

27. Chirico S., Lamberti G., Russo G., Titomanlio G., *Swelling and erosion kinetics of HPMC based system for controlled drug release*, III International Conference on Times of Polymers (TOP) & Composites, 18-22 June 2006 Ischia (NA) Italy

28. http://www.sigmaaldrich.com/Area_of_Interest/Europe_Home/Italy.html

29. Higuchi T., Rate of release of medicament from ointment bases containing drugs in suspensions, *J. Pharm. Sci* **50** 874 – 875 (1961)

30. http://www.filmcoatingexpert.com/pharma/excipients/methocel/index.html

31. Amsden B., Solute Diffusin within Hydrogels. Mechanisms and models, *Macromolecules* **31** 8382-8395 (1998)

32. Yasuda, H.; Peterlin, A.; Colton, C.K.; Smith, K.A.; Merrill, E. W., Permeability of solutes through hydrated polymer membranes III. Theoretical background for the selectivity of dialysis membranes,

33. www.barzaghi.com/eng-prodotti-sc.htm

34. http://www.lsbu.ac.uk/water/hycmc.html

35. http://www.sigmaaldrich.com/Area_of_Interest/Europe_Home/Italy.html

36. Siepmann J, Podual K, Sriwongjanya M, Peppas NA, Bodmeier R, A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets, *J. Pharm. Sci.* **88** (1999) 65-72

37. Chirico S., Lamberti G., Titomanlio G., *Analysis of the traport phenomena in swelling devices for controlled release of drug*, 17th International Congress of Chemical and Process Engineering 27-31 August 2006, Prague-Czech Republic

38. Tahara K., Yamamoto K., Nishiatha T., Overall mechanism behind matrix sustained release prepared with hydroxyprophyl methylcellulose 2910, *J.of controlled release,* **35** (1995) 59-66

39. Lamberti, G., Barba A.A., Coviello, A., Titomanlio, G., *Transport Phenomena during Controlled Release from Various Shaped Tablets,* 33rd Annual Meeting of the Controlled Release Society July 22-26, 2006 Austria Center, Austria

40. Chirico, S., Lamberti, G., Titomanlio, G., *Analysis of the transport phenomena in swelling devices for controlled release of drug,* 17th International Congress of Chemical and Process Engineering 27-31 August 2006, Prague - Czech Republic

41. Colombo P.et al., Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug *J. Controlled Release* **61** 83-91 (1999)

Ringrazio il prof. Giuseppe Titomanlio per avermi dato la possibilità di svolgere l'attività di tesi nel suo gruppo di ricerca. Ringrazio soprattutto l'ing. Gaetano Lamberti per avermi "sopportato" durante la tesi, perché oltre che docente è stato per me un amico; ringrazio l'ing. Anna Angela Barba per i suoi consigli ed il suo supporto. Ringrazio il mio "boss" Serena e ringrazio Umberto che dal primo momento mi hanno integrata nel gruppo; ringrazio Maria Teresa per avermi tenuto compagnia con le sue "valanghe di parole" e ringrazio Antonio…Grazie perché ho imparato tanto….

Ringrazio la mia amica di sempre Ilaria che mi ha sopportato in tutti questi anni e spero continuerà a farlo. Ringrazio Enza, per i suoi preziosi consigli, ringrazio Margherita, Giovanna, Paolo, Giampaolo, Antonella, Bruno, Giovanni, Daniele, Luca, Alberto, Mimmo, Lucia, Daniela… con cui ho condiviso questa esperienza…

Ringrazio la mia famiglia che mi ha sempre appoggiato nelle decisioni che ho preso

Ringrazio i professori Palma Parascandola e Vittorio Romano, con cui ho lavorato nella tesi di primo livello e che non ho ringraziato non perché non volessi, ma per dimenticanza.

Infine ringrazio tutte le persone che ho incontrato nella mia vita, perché si ha sempre qualcosa da imparare da ciascuno di noi.