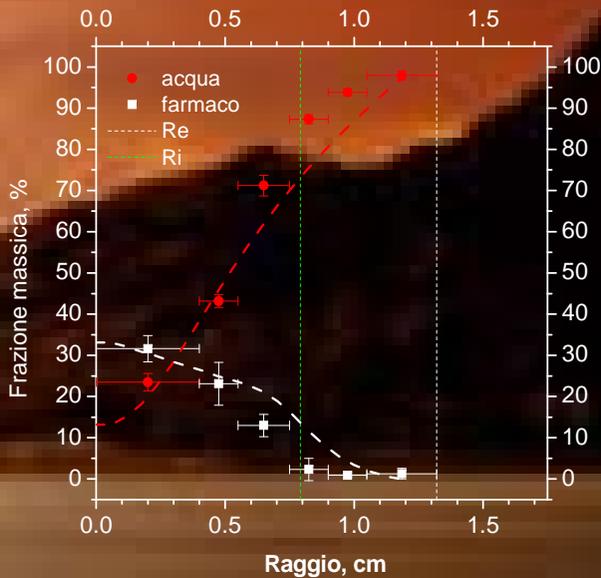


Analisi delle cinetiche di idratazione e di rilascio di principi attivi da compresse di idrogeli





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Analisi delle cinetiche di idratazione e di rilascio
di principi attivi da compresse di idrogeli**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Sara Cascone

matricola 0610200032

Anno Accademico 2006/2007

Una cornacchia, mezza morta di sete, trovò una brocca che una volta era stata piena d'acqua. Ma quando infilò il becco nella brocca si accorse che vi era rimasto soltanto un po' d'acqua sul fondo. Provò e riprovò, ma inutilmente, e alla fine fu presa da disperazione. Le venne un'idea e, preso un sasso, lo gettò nella brocca.

Poi prese un altro sasso e lo gettò nella brocca.

Ne prese un altro e gettò anche questo nella brocca.

Piano piano vide l'acqua salire verso di sé, e dopo aver gettati altri sassi riuscì a bere e a salvare la sua vita.

"A poco a poco si arriva a tutto."

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 27/09/2007
Fisciano, 10/09/2007

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione.....	1
1.1 Farmacologia _____	2
1.2 Fenomeni di trasporto nel rilascio controllato di farmaci. __	2
1.2.1 Matrici idrofiliche.	2
1.3 Analisi di alcuni lavori di letteratura _____	4
1.3.1 Gruppo di ricerca dell'Università di Parma (Italia)	4
1.3.2 Gruppo di ricerca dell'Università di Dusseldorf (Germania)[5]	7
1.4 Obiettivi _____	10
Materiali e metodi	11
2.1 Materiali _____	12
2.1.1 Hydroxypropyl-Methylcellulose (HPMC)	12
2.1.2 Teofillina	14
2.2 Metodi _____	15
2.2.1 Preparazione delle compresse	15
2.2.2 Descrizione della tecnica sperimentale	15
Modellazione matematica	21
3.1 Cenni sul modello matematico _____	22
3.1.1 Descrizione del modello matematico	22
3.1.2 Algoritmo di risoluzione:	28
Risultati e discussioni	29
4.1 Risultati _____	30
4.1.1 Profili di rilascio e idratazione	30
4.1.2 Evoluzioni temporali	38

4.2 Discussioni	45
Conclusioni	49
5.1 Conclusioni	50
Notazione	51
Bibliografia	53

Indice delle figure

Figura 1. Immagine di compresse di HPMC contenenti BPP (in alto), DCN (al centro) e NTF (in basso) dopo 1 h (a sinistra) e 24 h (a destra) di immersione.....	5
Figura 2. Fotografia di una matrice di HPMC contenente il 60% di BPP dopo 360 min di immersione. Nel grafico vengono indicati: S = swelling front, D = diffusion front, E = erosion front.....	7
Figura 3. Fotografie di compresse tra due dischi di plexiglass contenenti blu di metilene dopo 8h di immersione: a) proxyphylline in matrice di MHPC 100000, b) acetophenetidin in matrice di MHPC 100000.	9
Figura 4. Struttura chimica dell'HPMC	12
Figura 5. Formula chimica della teofillina.	14
Figura 6. Assemblaggio sistema compressa + vetrini.....	16
Figura 7. Rimozione del vetrino superiore.	16
Figura 8. Fasi di punzonatura e pesata del materiale.	17
Figura 9. Rappresentazione della compressa sezionata, con indicazione dei raggi medi considerati per ogni sezione.	17
Figura 10. Illustrazione schematica di una matrice rigonfiabile di HPMC durante la fase di rilascio del farmaco [8].	23
Figura 11. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 6 ore.	31
Figura 12. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 12 ore.	32
Figura 13. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 18 ore.	33
Figura 14. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 24 ore.	34
Figura 15. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 48 ore.	35
Figura 16. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 72 ore.	36
Figura 17. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa per un tempo di immersione pari a 96 ore.	37
Figura 18. Variazione del raggio di erosione e del raggio di interfaccia con il tempo.....	39
Figura 19. Variazione delle masse residue dei tre componenti nel tempo.....	43
Figura 20. Rilascio percentuale di principio attivo contro il tempo di immersione.	44

Figura 21. Andamento dei profili delle frazioni volumetriche di acqua, farmaco e polimero (S = swelling front, D = diffusion front, E = erosion front).....	46
Figura 22. Relazione tra profili di concentrazione di acqua, polimero e farmaco in una matrice rigonfiante.	47

Indice delle tabelle

Tabella 1. Confronto tra la nomenclatura USP e EP in relazione alla classificazione dell'HPMC.....	13
Tabella 2. Proprietà dell'HPMC K15M [6].....	13
Tabella 3. Proprietà fisiche e chimiche della teofillina.....	14
Tabella 4. Procedura schematica e calcoli effettuati per la rilevazione delle masse.....	19
Tabella 5. Significato del parametro i	24
Tabella 6. Significato dei simboli nell'espressione del coefficiente di diffusività.....	25
Tabella 7. Significato dei simboli nell'espressione della densità.....	26
Tabella 8. Significato dei simboli nell'equazione costitutiva rappresentativa del fenomeno di erosione.....	26
Tabella 9. Valore ed unità di misura dei parametri utilizzati.....	27
Tabella 10. Masse dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 6 ore.....	30
Tabella 11. Masse dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 12 ore.....	32
Tabella 12. Masse dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 18 ore.....	33
Tabella 13. Masse dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 24 ore.....	34
Tabella 14. Masse dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 48 ore.....	35
Tabella 15. Masse dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 72 ore.....	36
Tabella 16. Masse dei tre componenti dopo un tempo di immersione pari a 96 ore.....	37
Tabella 17. Variazione del raggio di erosione e di interfaccia contro il tempo.....	39
Tabella 18. Valore calcolato del raggio di erosione per differenti tempi di immersione.....	40
Tabella 19. Procedimento per il calcolo del raggio di erosione attraverso il primo metodo.....	41
Tabella 20. Procedimento per il calcolo del raggio di erosione attraverso il secondo metodo.....	42
Tabella 21. Variazione delle masse residue dei tre componenti nel tempo.....	42
Tabella 22. Rilascio percentuale per diversi tempi di immersione.....	44

Notazione

Simbolo	Descrizione	Unità di misura
m_v	Massa vetrino	g
m_u	Peso vetrino + materiale umido	g
m_s	Peso vetrino + materiale secco	g
m_1	Massa di acqua	mg
m_2	Massa di principio attivo	mg
m_3	Massa di polimero	mg
m_{tot}	Massa totale	mg
ω_1	Frazione massica di acqua	-
ω_2	Frazione massica di principio attivo	-
ω_3	Frazione massica di polimero	-
D_i	Diffusività	$\frac{m^2}{s}$
D_i^*	diffusività della specie i a matrice completamente idratata	$\frac{m^2}{s}$
β_i	costante di proporzionalità	-
ω_1^*	concentrazione di equilibrio dell'acqua all'interfaccia <i>bulk-matrice</i>	-
ρ_1	Densità dell'acqua	$\frac{Kg}{m^3}$

ρ_2	Densità del principio attivo	$\frac{Kg}{m^3}$
ρ_3	Densità del polimero	$\frac{Kg}{m^3}$
k_e	Costante di erosione	$\frac{Kg}{s \cdot m^2}$
ω_{1in}	Frazione massica iniziale di acqua	-
ω_{2in}	Frazione massica iniziale di principio attivo	-
$m_{tot\ in}$	Massa totale iniziale del sistema	mg
R_E	Raggio di erosione	cm
R_I	Raggio di interfaccia	cm

Bibliografia

1. R. Bettini, P. L. Catellani, P. Santi, G. Massimo, N. A. Peppas, P. Colombo, Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubilità and influence on release rate, *Journal of Controlled Release* 70 (2001) 383-391
2. P. Colombo, R. Bettini, P.L. Catellani, P. Santi, N. A. Peppas, Drug volume fraction profile in the gel phase and drug release kinetics in hydroxypropylmethyl cellulose matrices containing a soluble drug, *European Journal of Pharmaceutical Science* 9 (1999) 33-40
3. P. Colombo, R. Bettini, G. Massimo, P.L. Catellani, P. Santi, N.A. Peppas, Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablet, *Journal of pharmaceutical Science* 84 (1995) 991-997
4. S. Zuleger, B.C. Lippold, Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism, *International Journal of Pharmaceutics* 217 (2001) 139-152
5. S. Zuleger, R. Fassihi, B. C. Lippold, Polymer particle erosion controlling drug release. II. Swelling investigation to clarify the release mechanism, *International Journal of Pharmaceutics* 247 (2002) 23-37
6. http://www.colorcon.com/pharma/mod_rel/methocel/literature/k15m_ep.pdf
7. J. Siepmann, A. Streubel, N. A. Peppas, Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “sequential layer” model, *Pharmaceutical Research* 19 (2002) 306-314
8. 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
9. S. Jamzad and R. Fassihi, Development of a controlled release low dose class II drug-Glipizide, *International Journal of Pharmaceutics* 312 (2006) 24-32

10. P. Colombo, R. Bettini, N. A. Peppas, Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug, *Journal of Controlled Release* 61 (1999) 83-91
-

*Grazie a tutti coloro che hanno creduto
in me, che mi hanno supportato e
sopportato...
...Grazie al mio fratellino...*

