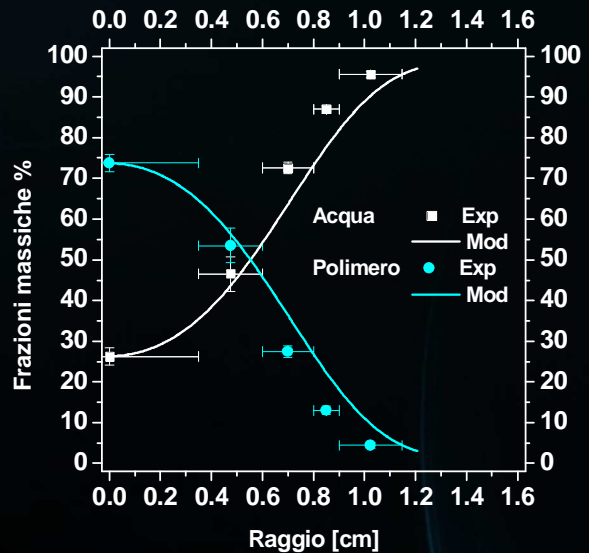
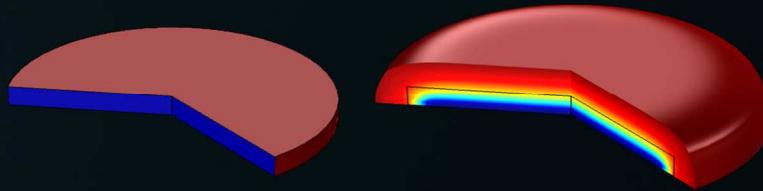


Analisi dell'effetto della concentrazione di principio attivo sul comportamento di matrici a base di idrogeli

Analisi dell'effetto della concentrazione di principio attivo sul comportamento di matrici a base di idrogeli



Ubaldo Fierro

Ubaldo Fierro



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria Industriale
Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Analisi dell'effetto della concentrazione
di principio attivo
sul comportamento di matrici a base di idrogeli**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatore:

Ing. Sara Cascone

Candidato:

Ubaldo Fierro

0622200082

Anno Accademico 2013/2014

Alla mia famiglia

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 30/04/2014
Fisciano, 22/04/2014

Sommario

Sommario.....	I
Indice delle figure	VII
Indice delle tabelle	XIII
Abstract.....	XVII
Introduzione	1
1.1 Le formulazioni farmaceutiche	2
1.2 La farmacocinetica	2
1.3 Le vie di somministrazione dei farmaci	3
1.4 La finestra terapeutica.....	5
1.5 Il rilascio controllato dei farmaci.	6
1.5.1 I sistemi di rilascio dei farmaci.	6
1.5.2 Sistemi a rilascio controllato basati su matrici di idrogeli.	8
1.5.3 I meccanismi di rilascio di principio attivo da matrici di idrogeli.	10
1.6 Obiettivi	13
Stato dell'arte	15
2.1 Analisi dell'immagine	16
2.2 Analisi dell'immagine e test meccanici	18
2.3 Metodo gravimetrico	22
2.4 Dal metodo gravimetrico al metodo meccanico.....	24

Materiali, apparecchiature e metodi 27

3.1 Materiali _____	28
3.1.1 Teofillina	28
3.1.2 Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)	29
3.1.3 Mezzi di dissoluzione	30
3.2 Apparecchiature _____	31
3.2.1 Pasticcatrice Specac PN3000	31
3.2.2 Dissolutore	31
3.2.3 HPLC	32
3.2.4 Texture Analyzer	33
3.3 Metodi _____	34
3.3.1 Preparazione delle forme farmaceutiche	34
3.3.2 Preparazione del sistema a rilascio semioverall	35
3.3.3 Preparazione del sistema a rilascio radiale	36
3.3.4 Analisi HPLC per la valutazione del rilascio di teofillina	37
3.3.5 Analisi gravimetrica: sistemi semi-overall	39
3.3.6 Analisi gravimetrica: sistemi radiali	41
3.3.7 Analisi meccanica con Texture Analyzer	43
3.3.8 Analisi della dimensione della compressa.	46

Modellazione 47

4.1 Modellazione sistema semi-overall _____	48
4.1.1 Il dominio	48
4.1.2 Equazioni di bilancio	49
4.1.3 La modellazione dei fenomeni di swelling ed erosione	51
4.1.4 Le velocità di swelling (v_{swe}) e di erosione (v_{eros})	51
4.1.5 La risoluzione del modello	53
4.2 Modellazione sistema radiale _____	56

Risultati e discussione: parte sperimentale 57

5.1 Sistemi radiali HPMC puro: analisi gravimetrica _____	58
5.1.1 Tempo immersione 24 ore	58

5.1.2 Tempo immersione 48 ore	60
5.1.3 Tempo immersione 72 ore	61
5.1.4 Tempo immersione 96 ore	62
5.1.5 Confronto tra i differenti tempi di immersione	63
5.2 Sistemi radiali HPMC puro: analisi delle dimensioni ____	65
5.3 Sistemi radiali HPMC puro: analisi meccanica _____	66
5.3.1 Tempo immersione 24 ore	67
5.3.2 Tempo immersione 48 ore	68
5.3.3 Tempo immersione 72 ore	69
5.3.4 Tempo immersione 96 ore	70
5.3.5 Confronto tra i differenti tempi di immersione	71
5.4 Sistemi radiali 50% wt TP: analisi gravimetrica _____	77
5.4.1 Tempo immersione 24 ore	78
5.4.2 Tempo immersione 48 ore	79
5.4.3 Tempo immersione 72 ore	80
5.4.4 Tempo immersione 96 ore	81
5.4.5 Confronto tra i differenti tempi di immersione	82
5.5 Sistemi radiali 50% wt TP: analisi delle dimensioni _____	85
5.6 Sistemi radiali 50% wt TP: analisi meccanica _____	86
5.6.1 Tempo immersione 24 ore	86
5.6.2 Tempo immersione 48 ore	87
5.6.3 Tempo immersione 72 ore	89
5.6.4 Tempo immersione 96 ore	90
5.6.5 Confronto tra i differenti tempi di immersione	90
5.7 Confronto sistemi radiali 0-50% wt TP: analisi gravimetrica _____	94
5.8 Confronto sistemi radiali 0-50% wt TP: analisi meccanica _____	97
5.9 Confronto sistemi radiali 0-50% wt TP: analisi delle dimensioni _____	99
5.10 Sistemi semi-overall HPMC puro: analisi gravimetrica _____	100

5.11 Sistemi semi-overall HPMC puro: analisi delle dimensioni _____	102
5.12 Sistemi semi-overall HPMC puro: analisi meccanica _	104
5.12.1 Tempo immersione 2 ore	105
5.12.2 Tempo immersione 3 ore	105
5.12.3 Tempo immersione 4 ore	106
5.12.4 Tempo immersione 6 ore	107
5.12.5 Tempo immersione 8 ore	107
5.13 Sistemi semi-overall 50% HPMC: analisi gravimetrica _____	108
5.14 Sistemi semi-overall 50% wt TP: analisi delle dimensioni _____	112
5.15 Sistemi semi-overall 50% wt TP: analisi meccanica ____	114
5.15.1 Tempo immersione 2 ore	114
5.15.2 Tempo immersione 3 ore	115
5.15.3 Tempo immersione 4 ore	116
5.15.4 Tempo immersione 6 ore	116
5.15.5 Tempo immersione 8 ore	117
5.16 Confronto sistemi semi-overall 0-50% wt TP: analisi gravimetrica _____	118
5.17 Confronto sistemi semi-overall 0-50% wt TP: analisi meccanica _____	118
5.18 Confronto sistemi semi-overall 0-50% wt TP: analisi delle dimensioni _____	122
Risultati e discussione: parte modellistica.....	125
6.1 Sistemi 50% wt TP _____	126
6.1.1 Sistemi radiali 50% wt TP	127
6.1.2 Sistemi semi-overall 50% wt TP	130
6.2 Sistemi HPMC puro _____	134
6.2.1 Sistema radiale HPMC puro	134
Conclusioni	139

Bibliografia	143
---------------------------	------------

Indice delle figure

Figura 1. Le differenti branche della farmacologia.....	2
Figura 2. Le fasi della farmacocinetica [1].....	3
Figura 3. Le vie di somministrazione dei farmaci [1].....	4
Figura 4. Le fasi dell'assunzione orale dei farmaci.....	5
Figura 5. La finestra terapeutica.....	6
Figura 6. Sistema a rilascio ripetuto.....	7
Figura 7. Rilascio controllato nel tempo di principio attivo.....	7
Figura 8. Confronto tra i differenti sistemi di rilascio.....	8
Figura 9. Rigonfiamento di un idrogelo.....	9
Figura 10. Sistema a serbatoio (a), sistema a matrice (b).....	10
Figura 11. Schema di una matrice idrogelica.....	11
Figura 12. Rappresentazione di un sistema di tipo radiale in cui lo scambio avviene solo lungo le superfici laterali della compressa.....	12
Figura 13. Rappresentazione dello swelling di una compressa in un sistema di tipo overall.....	12
Figura 14. Spessore del layer di gel. Percentuali BPP: (○) 10%, (□) 20%, (Δ) 30%, (●) 40%, (■) 60% and (▲) 80%.....	17
Figura 15. Layer di gel di farmaco. Percentuali BPP: (○) 10%, (□) 20%, (Δ) 30%, (●) 40%, (■) 60% and (▲) 80%.....	18
Figura 16. Altezza raggiunta dalla compressa: MHEC 3000 B No. 1 (■); MHEC 10000 B No. 1 (●); MHPC 100000 (◇); Pharmacoat 606 (▲).....	19
Figura 17. Tipico profilo della forza di penetrazione per compresse rigonfiate e compresse non idratate su una matrice polimerica di MHPMC 100000.....	20
Figura 18. Influenza della solubilità del farmaco.....	21
Figura 19. Frazione massica acqua lungo il raggio delle compresse.....	23
Figura 20. Lavoro di penetrazione vs raggio compressa.....	24

Figura 21. Contenuto d'acqua vs raggio.....	25
Figura 22. Contenuto d'acqua vs lavoro di penetrazione.....	26
23. Struttura chimica della teofillina.....	28
Figura 24. Struttura chimica dell'HPMC.....	29
Figura 25. Immagine di una pasticcatrice Specac.....	31
Figura 26. Immagine del dissolutore Sotax AT7 Smart System.....	32
Figura 27. Immagine dell'HPLC.....	32
Figura 28. Immagine del Texture Analyzer.....	34
Figura 29. Prova semioverall in un vessel del dissolutore Sotax.....	36
Figura 30. Sistema per il rilascio radiale.....	36
Figura 31. Tipico cromatogramma di un sistema HPLC-TP.....	38
Figura 32. Retta di taratura della teofillina.....	39
Figura 33. Rimozione del vetrino superiore.....	41
Figura 34. La punzonatura.....	42
Figura 35. Immagine della lastra di policarbonato con micro tavolo traslatore, a sinistra, ed esempio di una compressa che mostra la distanza con cui sono stati effettuati i fori, a destra.....	44
Figura 36. Tipico diagramma forza contro spostamento per sistemi semi-overall (a sinistra) e radiali (a destra).....	45
Figura 37. Percentuale d' acqua contro lo spostamento.....	46
Figura 38. Dominio del sistema.....	49
Figura 39. Elemento di volume $A\Delta x$	52
Figura 40. Mesh impiegata per la risoluzione del problema in esame.....	53
Figura 41. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 24 ore di immersione (sistema HPMC puro).....	59
Figura 42. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 48 ore di immersione (sistema HPMC puro).....	60
Figura 43. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 96 ore di immersione (sistema HPMC puro).....	61
Figura 44. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 96 ore di immersione (sistema HPMC puro).....	62
Figura 45. Assorbimento totale d'acqua e polimero residuo al variare del tempo di immersione (sistema HPMC puro).....	63
Figura 46. Frazione massica d'acqua al variare del raggio per i differenti tempi di immersione (sistema HPMC puro).....	64

Figura 47. Frazione massica di polimero al variare del raggio per i differenti tempi di immersione (sistema HPMC puro).....	65
Figura 48. Diametro compresse al variare del tempo.	66
Figura 49. Diagramma forza-spostamento dopo 24 ore di immersione (sistema HPMC puro).....	67
Figura 50. Diagramma forza-spostamento dopo 48 ore di immersione (sistema HPMC puro).....	69
Figura 51. Diagramma forza-spostamento dopo 72 ore di immersione (sistema HPMC puro).....	70
Figura 52. Diagramma forza-spostamento dopo 96 ore di immersione (sistema HPMC puro).....	71
Figura 53. Fitting lineare dei dati % wt/wt Acqua in funzione del Log (dF/dS) [16].....	73
Figura 54. Fitting dei dati gravimetrici con funzione sigmoidea di tipo Boltzmann.....	74
Figura 55. Sovrapposizione dei dati % wt/wt Acqua in funzione del Log (dF/dS) per sistema HPMC puro (sperimentale) e di letteratura.....	75
Figura 56. Diagramma % acqua-spostamento per i differenti tempi considerati (sistema HPMC puro).....	77
Figura 57. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 24 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	78
Figura 58. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 48 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	80
Figura 59. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 72 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	81
Figura 60. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 96 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	82
Figura 61. Acqua totale assorbita, polimero e farmaco residuo al variare del tempo di immersione.....	83
Figura 62. Frazione massica d'acqua al variare del raggio per i differenti tempi di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	84
Figura 63. Frazione massica polimero al variare del raggio per i differenti tempi di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	84
Figura 64. Frazione massica di farmaco al variare del raggio per i differenti tempi di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	85
Figura 65. Diametro compresse al variare del tempo (50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	86
Figura 66. Diagramma forza-spostamento dopo 24 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	87

Figura 67. Diagramma forza-spostamento dopo 48 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	88
Figura 68. Diagramma forza-spostamento dopo 72 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	89
Figura 69. Diagramma forza-spostamento dopo 96 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	90
Figura 70. Fitting dei dati gravimetrici con funzione sigmoidea di tipo Boltzmann per sistema 50% wt TP.....	92
Figura 71. Sovrapposizione dei dati % wt/wt Acqua in funzione del Log (dF/dS) per sistema 50% wt TP (sperimentale) e di letteratura.....	92
Figura 72. Diagramma % acqua-spostamento per i differenti tempi considerati (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	94
Figura 73. Confronto acqua assorbita-tempo per i sistemi a differente concentrazione.....	95
Figura 74. Confronto polimero restante normalizzato-tempo per i sistemi a differente concentrazione.....	96
Figura 75. Diagramma confronto alle differenti concentrazioni di HPMC % acqua-raggio compressa ai differenti tempi di immersione.....	98
Figura 76. Confronto diametri compresse per i differenti sistemi analizzati.....	100
Figura 77. Acqua totale assorbita (sistema HPMC puro).....	101
Figura 78. Diagramma polimero residuo-tempo (sistema HPMC puro).....	102
Figura 79. Diagramma diametro-tempo per sistema semi-overall di solo polimero.....	103
Figura 80. Diagramma altezza-tempo per sistema semi-overall di solo polimero..	104
Figura 81. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 2 ore di immersione (sistema HPMC puro): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento.....	105
Figura 82. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 3 ore di immersione (sistema HPMC puro): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento..	106
Figura 83. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 4 ore di immersione (sistema HPMC puro): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento..	106
Figura 84. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 6 ore di immersione (sistema HPMC puro): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento..	107
Figura 85. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 8 ore di immersione (sistema HPMC puro): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento..	108
Figura 86. Diagramma acqua assorbita-tempo (sistema 50/50 TP/HPMC).....	109
Figura 87. Rilascio di teofillina per sistema semi-overall 50/50 % wt/wt TP/HPMC.....	110

Figura 88. Farmaco residuo teorico ed effettivo al variare del tempo di immersione.	111
Figura 89. Polimero residuo al variare del tempo.	112
Figura 90. Diametro compressa al variare del tempo (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).	113
Figura 91. Diagramma altezza-tempo per sistema semi-overall 50/50 % wt/wt TP/HPMC.	114
Figura 92. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 2 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento.	115
Figura 93. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 3 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento.	115
Figura 94. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 4 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento.	116
Figura 95. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 6 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento.	117
Figura 96. Diagrammi acqua-forza-spostamento dopo 8 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC): (a) forza-spostamento, (b) acqua-spostamento.	117
Figura 97. Confronto tra l'acqua assorbita al variare del tempo per i sistemi semi-overall osservati.	118
Figura 98. Percentuale acqua in funzione dello spostamento a differente concentrazione TP al centro delle compresse.	119
Figura 99. Percentuale acqua in funzione dello spostamento a differente concentrazione TP al raggio di 2 mm.	120
Figura 100. Percentuale acqua in funzione dello spostamento a differente concentrazione TP al raggio di 4 mm.	121
Figura 101. Confronto tra i diametri delle compresse per i due sistemi analizzati.	122
Figura 102. Confronto tra le altezze delle compresse per i due sistemi analizzati.	123
Figura 103. Andamento masse totali farmaco, polimero ed acqua al variare del tempo (sistema radiale 50% wt TP): confronto dati sperimentali (exp) e curva di modello (modello).	128
Figura 104. Rilascio TP al variare del tempo (sistema radiale 50% wt TP).	128
Figura 105. Frazioni massiche percentuali di farmaco, polimero ed acqua al variare del raggio (sistemi radiali 50% wt TP): (a) 24h, (b) 48h, (c) 72h, (d) 96h.	129

Figura 106. Diametro compressa al variare del tempo (sistemi radiali 50% wt TP).....	130
Figura 107. Masse residue di farmaco e polimero, ed acqua assorbita al variare del tempo (sistema semi-overall 50% wt TP).	131
Figura 108. Rilascio TP al variare del tempo (sistema semi-overall 50% wt TP)....	131
Figura 109. Countor plot 2h sistema semi-overall 50% wt TP.....	132
Figura 110. Countor plot 3h sistema semi-overall 50% wt TP.....	132
Figura 111. Countor plot 4h sistema semi-overall 50% wt TP.....	133
Figura 112. Countor plot 6h sistema semi-overall 50% wt TP.....	133
Figura 113. Countor plot 8h sistema semi-overall 50% wt TP.....	133
Figura 114. Diametro (a) ed altezza (b) al variare del tempo.	134
Figura 115. Massa totale di polimero e acqua nella compressa al variare del tempo (sistemi radiali HPMC puro).	136
Figura 116. Frazioni massiche percentuali di farmaco, polimero e acqua al variare del raggio (sistemi radiali HPMC puro): (a) 24h, (b) 48h, (c) 72h, (d) 96h.....	137
Figura 117. Diametro compressa al variare del tempo (sistemi radiali HPMC puro).....	138

Indice delle tabelle

Tabella 1. Valori di a_1 , a_2 , a_3	26
Tabella 2. Proprietà chimico-fisiche della teofillina.....	29
Tabella 3. Proprietà chimico-fisiche dell' HPMC K15M.....	30
In questo lavoro di tesi sono stati considerati due sistemi di rilascio (semi-overall e radiale) e due distinte frazioni di principio attivo nelle compresse (0% wt e 50% wt) (tabella 4).....	34
Tabella 5. Differenti formulazioni impiegate nelle compresse.	35
Tabella 6. Parametri operativi dell' HPLC.	37
Tabella 7. Valori assunti dalla costante di taratura per i differenti mezzi.	39
Tabella 8. Condizioni operative dissolutore.....	40
Tabella 9. Fasi del metodo gravimetrico.	41
Tabella 10. Procedura sperimentale sistemi radiali.....	43
Tabella 11. Parametri operativi del texture.....	44
Tabella 12. Parametri modello.	55
Tabella 13. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 24 ore di immersione.	59
Tabella 14. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 48 ore di immersione.	60
Tabella 15. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 96 ore di immersione.	62
Tabella 16. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 96 ore di immersione.	63
Tabella 17. Assorbimento totale d'acqua e polimero residuo al variare del tempo di immersione.	64
Tabella 18. Diametro compresse al variare del tempo.....	66
Tabella 19. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione dopo 24 ore (sistema HPMC puro).	68

Tabella 20. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione dopo 48 ore (sistema HPMC puro).....	69
Tabella 21. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione dopo 72 ore (sistema HPMC puro).....	70
Tabella 22. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione dopo 96ore (sistema HPMC puro).....	71
Tabella 23. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione per i differenti tempi di immersione considerati (sistema radiale HPMC puro).....	72
Tabella 24. Parametri di fitting per l'equazione 3 da letteratura [16]......	73
Tabella 25. Confronto tra la percentuale d'acqua ottenuta con analisi gravimetrica e ad al Texture Analyzer.	76
Tabella 26. %acqua-raggio compressa per i differenti tempi di immersione.	77
Tabella 27. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 24 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	79
Tabella 28. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 48 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	80
Tabella 29. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 72 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	81
Tabella 30. Andamento delle frazioni massiche contro il raggio della compressa dopo 96 ore di immersione (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	82
Tabella 31. Acqua totale assorbita, polimero e farmaco residuo al variare del tempo di immersione.	83
Tabella 32. Diametro compresse al variare del tempo (50/50 % wt/wt TP/HPMC).....	86
Tabella 33. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione dopo 24 ore (sistema 50% wt TP).....	87
Tabella 34. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione dopo 48 ore (sistema 50% wt TP).....	88
Tabella 35. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione dopo 72 ore (sistema 50% wt TP).....	89
Tabella 36. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione dopo 96 ore (sistema 50% wt TP).....	90
Tabella 37. dF/dS in funzione del raggio di penetrazione per i differenti tempi di immersione considerati (sistema radiale 50% wt Tp).....	91
Tabella 38. Confronto tra la percentuale d'acqua ottenuta con analisi gravimetrica e ad al Texture Analyzer (sistema (50% wt TP).....	93
Tabella 39. %acqua-raggio compressa per i differenti tempi di immersione.	94

Tabella 40. Confronto acqua assorbita-tempo per i sistemi a differente concentrazione.	95
Tabella 41. Polimero restante normalizzato-tempo HPMC puro.	96
Tabella 42. Polimero restante normalizzato-tempo 50/50 % wt/wt TP/HPMC.	96
Tabella 43. Confronto dei valori di dF/dS al variare del tempo e del carico di TP ...	97
Tabella 44. Confronto % acqua HPMC puro e 50% wt TP in funzione del raggio al variare del tempo di immersione (dati Texture Analyzer).....	99
Tabella 45. Confronto diametri compresse per i differenti sistemi analizzati.....	100
Tabella 46. Acqua totale assorbita (sistema HPMC puro).	101
Tabella 47. Diagramma polimero residuo-tempo (sistema HPMC puro).....	102
Tabella 48. Diametro-tempo per sistema semi-overall di solo polimero.....	103
Tabella 49. Altezza-tempo per sistema semi-overall di solo polimero.....	104
Tabella 50. Acqua assorbita-tempo (sistema 50/50 TP/HPMC).	109
Tabella 51. Rilascio di teofillina per sistema semi-overall 50/50 % wt/wt TP/HPMC.	110
Tabella 52. Polimero residuo al variare del tempo.....	112
Tabella 53. Diametro compressa al variare del tempo (sistema 50/50 % wt/wt TP/HPMC).	113
Tabella 54. Altezza-tempo per sistema semi-overall overall 50/50 % wt/wt TP/HPMC.	114
Tabella 55. Confronto tra i diametri delle compresse per i due sistemi analizzati. .	123
Tabella 56. Confronto tra le altezze delle compresse per i due sistemi analizzati. ...	124
Tabella 57. Parametri modello 50% wt TP.....	127
Tabella 58. Parametri modello radiale HPMC puro.....	135

Abstract

In this work drug controlled release systems have been studied. The drug release, the swelling and erosion phenomena of hydrogels-based matrices have been analyzed by gravimetric method and mechanical analysis. The experimental tests have been carried out using tablets composed by theophylline (as drug) and HPMC K15M (as hydrogel) in systems such as: 0/100%wt/wt TP/HPMC and 50/50%wt/wt TP/HPMC. Their preparation has been performed by compression using a tableting machine and an oil press after the mixing of the drug and polymer powders.

Two types of systems have been analyzed: radial and semi-overall.

In the radial systems phenomena of swelling, erosion and diffusion of drug take place only along the radius of the tablet. For this reason, the tablet has been inserted between two square parallel slides. To ensure the complete stability of the sample, the two glass have been pinched with plastic ties, so their distance is exactly equal to the thickness of the tablet. In this way it has been guaranteed a mass exchange only along the radius.

In the semi-overall systems these phenomena involve all tablet surface. In this case the tablet has been placed at the center of a square slide using double-sided tape. The slide represents a symmetry plane, in fact, the overall system can be obtained considering the half mirror of system.

The two kinds of systems have been immersed in a dissolution medium, thermostated at 37°C (USP 2 apparatus), to simulate the gastrointestinal environment. In fact, for the first two hours (mean transit time in the stomach), has been used an acid solution (pH=1). After this time, the pH has been neutralized by adding a saline solution to simulate the intestinal tract. The immersion times for radial systems were considered 24, 48, 72, 96 hours, instead for systems semi- overall 2, 3, 4, 6, 8 and 24 hours.

The gravimetric analysis allowed the quantification of tablets hydration by weighing the systems pre-immersion and post-immersion. The release of drug has been evaluated by HPLC. For radial systems the tablets have been punched by suitable punches because of the interest to know the mass fractions of water, polymer and drug remaining inside the tablet as a function of radius.

Gravimetric analysis showed for both the delivery systems that increasing immersion time there is an increase of the water uptake. This phenomenon was more pronounced for systems that have a higher concentration of polymer. Even the release of the drug presented an increasing trend over time for both systems considered.

The erosion of polymer in semi-overall systems was found to be negligible after the first 8 hours of immersion, most marked after 24 hours for both compositions considered.

The mechanical analysis has been performed using a Texture Analyzer. The tablets, taken from the dissolution medium, have been penetrated by a probe. In this way it was possible to estimate the variation of the tablets mechanical properties at different immersion time, and then the water uptake. The force required for the tablets penetration has been correlated to the water content, combining the results obtained from the gravimetric analysis with the mechanical one. The penetration forces increase with the water uptake. These values were found in the tablets inner sections, generally between 0-4 mm from the center (moving in the radial direction).

The tablet radius and the height, reached at the end of the set times, were measured from the pictures of the tablets at the end of their immersion. Using special software it was possible to determine these values. Increasing the initial polymer concentration, the tablet dimensions showed a more marked growth.

In addition, a mathematical model was proposed and optimized to reproduce concentration profiles of the tablets and the phenomena of release, swelling and erosion for the systems analyzed.

Bibliografia

1. R.D. Howland, M.J. Mycek, *Le basi della farmacologia*, Zanichelli (2007).
2. Siepmann, J., & Peppas, N., Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48 (2–3), 139–157 (2001).
3. Barba, A. A., d'Amore, M., Chirico, S., Lamberti, G., & Titomanlio, G., Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix systems for drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 78 (3), 469–474 (2009).
4. Colombo, P., Bettini, R., & Peppas, N. A., 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 (1), 83–91 (1999).
5. Chirico, S., Dalmoro, A., Lamberti, G., Russo, G., & Titomanlio, G., Analysis and modeling of swelling and erosion behavior for pure HPMC tablet. *Journal of Controlled Release*, 122 (2), 181–188 (2007).
6. S. Zuleger, R. Fassihi, B. C. Lippold, Polymer particle controlling erosion drug release. Swelling investigation to clarify the release mechanism, *International Journal of Pharmaceutics*, 247, 23-37 (2002).
7. Lamberti G., Cascone S., Cafaro M.M., Titomanlio G., D'Amore M., Barba A.A., Measurements of water content in hydroxypropyl-methylcellulose based hydrogels via texture analysis, *Carbohydrate Polymers*, 92, 765-768 (2013).
8. Kaunisto, E., Abrahmsen-Alami, S., Borgquist, P., Larsson, A., Nilsson, B., & Axelsson, A., A mechanistic modelling approach to polymer dissolution using magnetic resonance microimaging. *Journal of Controlled Release*, 147 (2), 232–241 (2010).
9. Kim, H., Fassihi, R., A new ternary polymeric matrix system for controlled drug delivery of highly soluble drugs: I. Diltiazem Hydrochloride. *Pharm. Res.* 14, 1415/1421 (1997).
10. Mitchell, K., Ford, J.L., Armstrong, D.J., Elliott, P.N.C., Hogan, J.E., Rostron, C., The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices. *Int. J. Pharm.* 100, 143/154 (1993).

11. Papadimitriou, L., Buckton, G., Efentakis, M., Probing the mechanism of swelling of hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Int. J. Pharm.* 98, 57/62 (1993).
 12. Rajabi-Siahboomi, A.R., Bowtell, R.W., Mansfield, P., Henderson, A., Davies, M.C., Melia, C.D., Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 2. NMR-imaging studies of dimensional changes in the gel layer and core of HPMC tablets undergoing hydration. *J. Controlled Release* 31, 121/128 (1994).
 13. Chirico, S., Dalmoro, A., Lamberti, G., Russo, G., & Titomanlio, G., Analysis and modeling of swelling and erosion behavior for pure HPMC tablet. *Journal of Controlled Release*, 122 (2), 181–188 (2007).
 14. Camera-Roda, G., Sarti, G., Mass transport with relaxation in polymers. *AIChE J.* 36, 851–860 (1990).
 15. Michailova, V., Titeva, S., Kotsilkova, R., Krusteva, E., Minkov, E., Water uptake and relaxation processes in mixed unlimited swelling hydrogels. *Int. J. Pharm.* 209, 45–56 (2000).
 16. Cascone S., Lamberti G., Titomanlio G., D'Amore M., Barba A.A., Measurements of non-uniform water content in hydroxypropyl-methylcellulose based matrices via texture analysis. *Carbohydrate Polymers*, 103 348-354 (2014).
 17. Gao P., Fagerness P.E., Diffusion in HPMC Gels. Determination of drug and water diffusivity by pulsed-field-gradient spin-echo NMR. *Pharmaceutical Research*, 12, (1995).
 18. Lamberti, G.; Galdi, I.; Barba, A.A. Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion, *International Journal of Pharmaceutics*, 407(1-2) 78-86 (2011).
-

Un ringraziamento speciale va ai miei genitori ed alle mie sorelle per essermi stati vicini in questi anni.

Ai miei coinquilini Alessandro, Emilio e Gerardo con i quali ho potuto trascorrere con più leggerezza tutti gli anni universitari.

Al professore Gaetano Lamberti per l'opportunità concessami ed a Sara per il suo aiuto nello sviluppo del lavoro di tesi.

A tutte le persone che ho avuto modo di conoscere durante questi anni.

