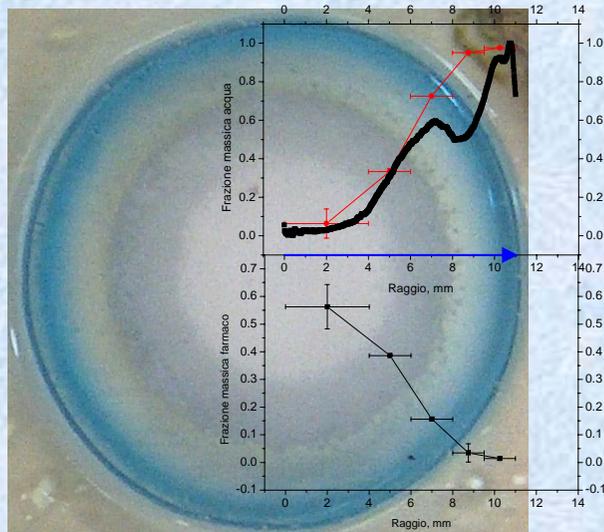


Validazione di una tecnica per la rilevazione di profili di acqua e principio attivo in compresse di HPMC





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Validazione di una tecnica per la rilevazione di profili di
acqua e principio attivo in compresse di HPMC**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Ing. Gaetano Lamberti

Candidata:

Valentina Nunziata
matricola 464/000197

Anno Accademico 2005/2006

A mamma e papà

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 26/02/2007
Fisciano, 16/02/2007

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 dei farmaci _____ | 2 |
| 1.2.1 Sistemi di dosaggio ed idrogeli | 2 |
| 1.2.2 Comportamento delle matrici idrofiliche | 3 |
| 1.3 Vie di somministrazione di farmaci _____ | 5 |
| 1.4 Analisi di alcuni lavori di letteratura _____ | 6 |
| 1.4.1 Siepmann et al. [2] | 7 |
| 1.4.2 Colombo et al.[5] | 10 |
| 1.5 Obiettivi _____ | 12 |
| Materiali e metodi | 15 |
| 2.1 Materiali _____ | 16 |
| 2.1.1 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) | 16 |
| 2.1.2 Teofillina | 19 |
| 2.2 Metodi _____ | 20 |
| 2.2.1 Preparazione delle forme farmaceutiche solide | 20 |
| 2.2.2 Prove di erosione e rigonfiamento per un sistema puramente radiale | 21 |
| 2.2.3 Analisi dell'immagine | 23 |
| 2.2.4 Analisi spettrofotometrica | 25 |
| Tecnica innovativa..... | 27 |
| 3.1 La tecnica innovativa _____ | 28 |
| 3.1.1 Fase uno: preparazione | 28 |
| 3.1.2 Fase due: immersione | 28 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1.3 Fase tre: estrazione | 29 |
| 3.1.4 Fase quattro: punzonatura | 29 |
| 3.1.5 Fase cinque: recupero materiale | 30 |
| 3.1.6 Fase sei: essiccamento | 30 |
| 3.1.7 Fase sette: misura spettrofotometrica | 30 |
| 3.1.8 Calcoli | 31 |
| Risultati e discussioni..... | 33 |
| 4.1 Profili per compresse di HPMC puro _____ | 34 |
| 4.2 Rilascio di teofillina _____ | 37 |
| Conclusioni | 41 |
| 5.1 Conclusioni _____ | 42 |
| Bibliografia | 43 |

Indice delle figure

| | |
|---|----|
| Figura 1. Schema del processo di dissoluzione del polimero | 4 |
| Figura 2. Immagine di una matrice di HPMC con il 60% w/w di BBP (buflomedil pyridoxal phosphate) dopo 240 min di immersione [5]..... | 5 |
| Figura 3. Rappresentazione delle vie di somministrazione farmacologiche possibili. | 6 |
| Figura 4. Schematizzazione di una forma farmaceutica solida usata per l'analisi matematica | 8 |
| Figura 5. Massa secca di matrici di HPMC puro..... | 9 |
| Figura 6. Spessore dello strato di gel del farmaco disciolto in funzione del tempo per matrici contenenti diverse percentuali di BBP: (O) 10%, (□) 20%, (△) 30%, (●) 40%, (■) 60% e (▲) 80%. Le barre rappresentano l'errore standard della media (n=3). | 12 |
| Figura 7. Struttura chimica dell'HPMC | 16 |
| Figura 8 Struttura chimica della teofillina..... | 19 |
| Figura 9 Pasticcatrici Specac serie PN | 20 |
| Figura 10 Schema di un sistema puramente radiale | 21 |
| Figura 11. Tecnica utilizzata per le prove sperimentali..... | 22 |
| Figura 12 Uso di coordinate cartesiane e polari come riferimento..... | 24 |
| Figura 13. Assemblaggio del sandwich vetrino+compressa+vetrino | 28 |
| Figura 14. Rimozione del vetrino superiore | 29 |
| Figura 15. Punzonatura e pesatura del materiale (fasi quattro e cinque)..... | 29 |
| Figura 16. La compressa sezionata, con indicati i raggi medi di ogni campione | 30 |
| Figura 17 Prova a t=24 h. In alto, le frazioni massiche normalizzate misurate con l'analisi dell'immagine e con la tecnica gravimetrica. In basso, la foto che mostra il progressivo rigonfiamento del campione (dimensioni doppie di quelle reali). | 34 |
| Figura 18 Prova a t=48 h. In alto, le frazioni massiche normalizzate misurate con l'analisi dell'immagine e con la tecnica gravimetrica. In basso, la foto che mostra il progressivo rigonfiamento del campione (dimensioni doppie di quelle reali). | 35 |
| Figura 19 Prova a t=72 h. In alto, le frazioni massiche normalizzate misurate con l'analisi dell'immagine e con la tecnica gravimetrica. In basso, la foto che mostra il progressivo rigonfiamento del campione (dimensioni doppie di quelle reali). | 36 |
| Figura 20. Cinetica di rilascio di teofillina da una compressa inizialmente al 60%, nel sistema radiale descritto al paragrafo 2.2.2. | 37 |

- Figura 21 Profilo di frazione massica dell'acqua in una compressa di HPMC inizialmente carica per il 60% di teofillina, dopo immersione per 24 h. In alto, le frazioni massiche normalizzate misurate con l'analisi dell'immagine e con la tecnica gravimetrica. In basso, la foto che mostra il progressivo rigonfiamento del campione (dimensioni doppie di quelle reali) 38
- Figura 22 Profilo di frazione massica del principio attivo in una compressa di HPMC inizialmente carica per il 60% di teofillina, dopo immersione per 24 h. 39
-

Indice delle tabelle

| | |
|--|----|
| Tabella 1. Specifiche USP sulla classificazione dell'HPMC[4] | 17 |
| Tabella 2. Confronto tra la nomenclatura USP e EP in relazione alla classificazione dell'HPMC | 17 |
| Tabella 3. Temperatura di transizione vetrosa per l'HPMC[4] | 18 |
| Tabella 4 Specifiche per HPMC K15M [6]..... | 18 |

Bibliografia

1. 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. , 2000. p. 183-209
2. Siepmann J.,Kranz H.,Bodmeier R.,and Peppas N.A.,HPMC-Matrices for controlled Drug delivery:A new model combining diffusion,swelling,and dissolution mechanism and predicting the release kinetics,*Pharmaceutical res.*16 1999.
3. 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, *J.Control.Release* **61** 83–91 (1999)
4. Fournier R., Basic transport phenomena in biomedical engineering, Taylor & Francis (1999)
5. Siepmann J., Peppas N.A., Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose(HPMC), *Adv.Drug Deliv.Rev.* **48** 139-157 (2001)
6. http://www.Colorcon.com/pharma/mod_rel/methocel/literature/methocel_k15m_cr.pdf
7. Russo G., Analisi dei fenomeni di rigonfiamento di matrici polimeriche in forme farmaceutiche solide. Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica. Università degli Studi di Salerno (2006)
8. Dalmoro A., Analisi dei fenomeni di trasporto dell'acqua in compresse di idrogeli rigonfianti. Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica. Università degli Studi di Salerno (2006).

*Un ringraziamento va soprattutto al prof
Lamberti che è stato sempre disponibile e
che, insieme a Serena e Pina, ha fatto in
modo da farmi sentire a mio agio. Ringrazio i
miei fratelli per aver sempre creduto in me e
nelle mie capacità e i miei amici che mi
hanno sostenuto e sopportato in questo
cammino.*

