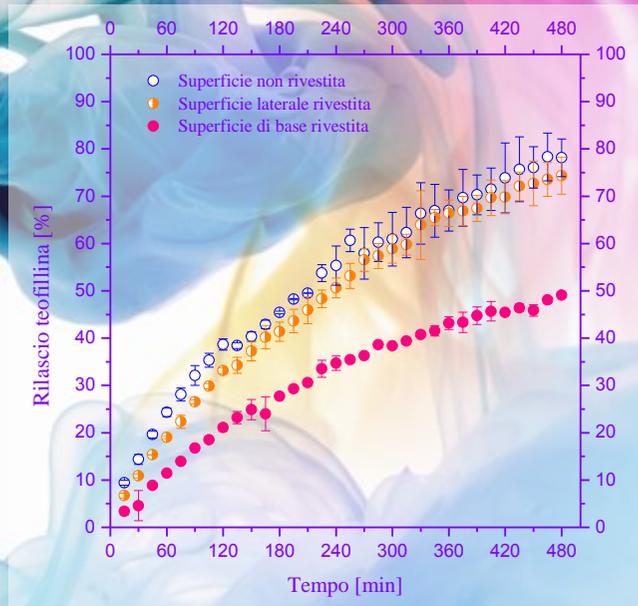


Studio del rilascio di principio attivo da compresse: effetto della superficie di scambio





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

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

**Studio del rilascio di principio attivo
da compresse: effetto della superficie di scambio**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatore:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Caterina Festa

matricola 0612200787

Correlatrice:

Ing. Sara Cascone

Anno Accademico 2015/2016

A chi mi ama incondizionatamente

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

La data prevista per la discussione della tesi è il 23/09/2016

Fisciano, 14/09/2016

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	VII
Abstract	IX
Introduzione.....	1
1.1 Farmacologia	2
1.2 Rilascio modificato di farmaci.....	3
1.2.1 Rilascio controllato di farmaci	5
1.2.2 Sistemi a rilascio controllato basati su matrici di idrogeli	7
1.3 Stato dell'arte	9
1.4 Obiettivi	12
Materiali, apparecchiature e metodi	15
2.1 Materiali	16
2.1.1 Teofillina	16
2.1.2 HPMC (Hydroxypropyl Methylcellulose)	17
2.1.3 Mezzi di dissoluzione	18
2.2 Apparecchiature	19
2.2.1 Dissolutore	19

2.2.2 Spettrofotometro	19
2.3 Metodi _____	22
2.3.1 Preparazione delle compresse	22
2.3.2 Preparazione dei sistemi semi-overall	23
2.3.3 Dissoluzione	25
2.3.4 Analisi del rilascio di teofillina	25
2.3.5 Analisi dell'erosione di HPMC	28
Risultati e discussione	33
3.1 Sistemi semi-overall con compressa non rivestita _____	34
3.2 Sistemi semi-overall con compressa rivestita sulla superficie di base _____	38
3.3 Sistemi semi-overall con compressa rivestita sulla superficie laterale _____	42
3.4 Discussione _____	46
3.4.1 Effetto della superficie di scambio sul rilascio di teofillina	46
3.4.2 Effetto della superficie di scambio sull'erosione dell'HPMC	48
Conclusioni	51
Bibliografia	55

Indice delle figure

Figura 1. Le fasi della farmacocinetica.	2
Figura 2. Il sito di azione dei vari sistemi di veicolazione orale a rilascio modificato.....	4
Figura 3. Numero di brevetti di farmaci a rilascio modificato orale concessi tra il 1990 e il 2010 [1].	5
Figura 4. Profili plasmatici teorici per un rilascio immediato (a) e uno controllato (b).....	6
Figura 5. Meccanismo di rilascio di principio attivo da matrice idrogel [2].	7
Figura 6. I fronti di swelling, diffusione ed erosione.....	8
Figura 7. Comportamento di swelling di cinque differenti sistemi [7].	10
Figura 8. Rilascio di principio attivo in funzione del tempo per i cinque casi in esame [7].	11
Figura 9. Superficie di rilascio in funzione del tempo per i cinque casi in esame [7].	11
Figura 10. Relazione tra il rilascio di farmaco e l'area di rilascio per i cinque casi in esame [7].	12
Figura 11. Struttura chimica della teofillina.	16
Figura 12. Struttura chimica dell'HPMC.	17
Figura 13. Dissolvente Sotax AT7 Smart System.....	19
Figura 14. Esempio di cuvetta investita da un raggio di luce monocromatica. ..	20
Figura 15. Spettrofotometro a singolo raggio.....	21
Figura 16. Spettrofotometro a doppio raggio.	22
Figura 17. Spettrofotometro UV-Visibile (Perkin Elmer, Lambda 25).	22
Figura 18. Sistema semi-overall con compressa non rivestita.	24
Figura 19. A sinistra, sistema semi-overall con compressa rivestita sulla superficie di base. A destra, sistema semi-overall con compressa rivestita sulla superficie laterale.	24
Figura 20. Percentuale iniziale di superficie rivestita per le compresse rivestite sulla superficie di base (1) e per quelle rivestite sulla superficie laterale (2).	24

Figura 21. Schema sistema semi-overall.	25
Figura 22. Esempio di spettro della teofillina.	26
Figura 23. A sinistra, relazione tra l'integrale dell'assorbanza e la concentrazione di teofillina in una soluzione di HCl a pH=1. A destra, relazione tra l'integrale dell'assorbanza e la concentrazione di teofillina in una soluzione di HCl e Sodio fosfato tribasico dodecaidrato a pH=6.8.	27
Figura 24. Meccanismo di sostituzione elettrofila aromatica (E+ è un generico elettrofilo).	29
Figura 25. Campioni analizzati con il metodo colorimetrico all'acido solforico.	30
Figura 26. Esempio di spettro dell'HPMC K15M.	30
Figura 27. A sinistra, relazione tra l'integrale dell'assorbanza e la concentrazione di HPMC K15M in una soluzione di HCl a pH=1. A destra, relazione tra l'integrale dell'assorbanza e la concentrazione di HPMC K15M in una soluzione di HCl e Sodio fosfato tribasico dodecaidrato a pH=6.8.	31
Figura 28. Confronto degli andamenti della quantità percentuale di teofillina rilasciata nel tempo da compresse non rivestite a tre diverse velocità di rotazione.	34
Figura 29. Comportamento di swelling di compresse non rivestite: vista dall'alto e vista frontale.	36
Figura 30. Confronto degli andamenti della quantità percentuale di HPMC K15M erosa nel tempo per compresse non rivestite a tre diverse velocità di rotazione.	37
Figura 31. Confronto degli andamenti della quantità percentuale di teofillina rilasciata nel tempo da compresse rivestite sulla superficie di base a tre diverse velocità di rotazione.	39
Figura 32. Comportamento di swelling di compresse rivestite sulla superficie di base: vista dall'alto e vista frontale.	40
Figura 33. Confronto degli andamenti della quantità percentuale di HPMC K15M erosa nel tempo per compresse rivestite sulla superficie di base a tre diverse velocità di rotazione.	41
Figura 34. Confronto degli andamenti della quantità percentuale di teofillina rilasciata nel tempo da compresse rivestite sulla superficie laterale a tre diverse velocità di rotazione.	42
Figura 35. Comportamento di swelling di compresse rivestite sulla superficie laterale: vista dall'alto e vista frontale.	44
Figura 36. Confronto degli andamenti della quantità percentuale di HPMC K15M erosa nel tempo per compresse rivestite sulla superficie laterale a tre diverse velocità di rotazione.	45

Figura 37. (a) Confronto delle quantità di teofillina rilasciate da tre diversi sistemi semi-overall a 50 rpm. (b) Confronto delle quantità di teofillina rilasciate da tre diversi sistemi semi-overall a 75 rpm. (c) Confronto delle quantità di teofillina rilasciate da tre diversi sistemi semi-overall a 100 rpm. ...46

Figura 38. (a) Confronto delle quantità di HPMC K15M erose per tre diversi sistemi semi-overall a 50 rpm. (b) Confronto delle quantità di HPMC K15M erose per tre diversi sistemi semi-overall a 75 rpm. (c) Confronto delle quantità di HPMC K15M erose per tre diversi sistemi semi-overall a 100 rpm.....48

Indice delle tabelle

Tabella 1. Proprietà chimico-fisiche della teofillina.....	16
Tabella 2. Proprietà dell'HPMC K15M.....	18
Tabella 3. Formulazione e dimensioni delle compresse analizzate.....	23
Tabella 4. Diluizioni della soluzione S ₀ a pH=1 e a pH=6.8 per la retta di taratura della teofillina.....	28
Tabella 5. Diluizioni della soluzione S ₀ a pH=1 e a pH=6.8 per la retta di taratura dell'HPMC K15M.....	31
Tabella 6. Valori della quantità percentuale di teofillina rilasciata da compresse non rivestite a 50 rpm, 75 rpm e 100 rpm.....	35
Tabella 7. Valori della quantità percentuale di HPMC K15M erosa per compresse non rivestite a 50 rpm, 75 rpm e 100 rpm.....	38
Tabella 8. Valori della quantità percentuale di teofillina rilasciata da compresse rivestite sulla superficie di base a 50 rpm, 75 rpm e 100 rpm.....	39
Tabella 9. Valori della quantità percentuale di HPMC K15M erosa per compresse rivestite sulla superficie di base a 50 rpm, 75 rpm e 100 rpm.....	41
Tabella 10. Valori della quantità percentuale di teofillina rilasciata da compresse rivestite sulla superficie laterale a 50 rpm, 75 rpm e 100 rpm.....	43
Tabella 11. Valori della quantità percentuale di HPMC K15M erosa per compresse rivestite sulla superficie laterale a 50 rpm, 75 rpm e 100 rpm.....	45
Tabella 12. Valori delle quantità di teofillina rilasciate da tre diversi sistemi semi-overall per ogni velocità di rotazione.....	47
Tabella 13. Valori delle quantità di HPMC K15M erose per tre diversi sistemi semi-overall a diverse velocità di reazione.....	49

Abstract

In this thesis the drug release from hydrogel matrices has been studied. In particular, the testing has been focused on the effect of the exchange surface on drug release from tablets. Theophylline has been used as drug, while Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC K15M) has been used as matrix. HPMC is a hydrophilic polymer that is able to swell and absorb a large amount of water, forming a layer of gel through which drug diffuses. It is used in the pharmaceutical field to realize controlled release solid forms.

Cylindrical tablets, composed of 50% wt of theophylline, have been produced. In order to analyze the release mechanisms, the behavior of three different systems has been studied:

1. Semi-overall system with uncoated tablet;
2. Semi-overall system with tablet coated on the base surface;
3. Semi-overall system with tablet coated on the lateral surface.

Impermeable and inert coating has been applied on the concerned surfaces.

The dissolution tests have been carried out using an USP 2 apparatus at three different rotation speeds (50 rpm, 75 rpm, 100 rpm). In order to simulate the acid environment of the stomach, tablets have been firstly soaked in an acid solution at pH=1. After 2 hours, which is the mean residence time in the stomach, in order to simulate the tablet passage in the intestine, the solution has been neutralized adding a basic solution and obtaining a final pH of 6.8. In order to study the drug release, 4 ml of the dissolution medium have been withdrawn every 15 minutes for a total period of 8 hours. Afterward, the samples have been analyzed by a spectrophotometer. Furthermore, HPMC K15M erosion has been determined applying the colorimeter phenol-sulfuric acid method to each withdrawn sample. The obtained solutions have been analyzed by

a spectrophotometer. Each experiment has been carried out in triplicate, in order to ensure the reproducibility of the experimental data.

It was possible to evaluate, for each system, the profiles of the drug released over the time and the profiles of the eroded polymer over the time. These profiles have been compared to determine the dependence of the release from the exchange surface.

By analyzing the experimental data, it can be stated that:

- ❖ The percentage of drug released doesn't increase significantly with the increase of the rotational speed. Therefore, fluid dynamics weakly affects the drug release for the analyzed systems. Similarly, the percentage of polymer eroded slightly increases with the increase of the rotational speed.
- ❖ The percentage drug release decreases with the initial percentage of coated surface. In particular, the greater is the initial coated surface, the smaller is the amount of drug released over the time. Similarly, the percentage amount of eroded HPMC decreases with the initial percentage of coated surface.
- ❖ The coating reduces the exchange surface and inhibits the matrix interaction with the dissolution medium. In this way, water penetration inside the tablets is inhibited and drug release is slowed too.

In conclusion, the application of an impermeable coating allows to modify the release mechanism, modulating the swelling rate and consequently the diffusion rate.

Bibliografia

1. M.E. Aulton, K.M.G. Taylor, Aulton. *Tecnologie farmaceutiche. Progettazione e allestimento dei medicinali*, Edra (2015).
2. D. Caccavo, S. Cascone, G. Lamberti, A. A. Barba and A. Larsson, *Swellable Hydrogel-based Systems for Controlled Drug Delivery, Smart Drug Delivery System*, InTech (2016). [Available from: <http://www.intechopen.com/books/smart-drug-delivery-system/swellable-hydrogel-based-systems-for-controlled-drug-delivery>]
3. M. Grassi, *Cinetiche di rigonfiamento e desorbimento di matrici polimeriche per il rilascio controllato di principi attivi* (2008). [Available from: <http://www.sir-reologia.com/panta-rei/wp-content/uploads/2016/02/2-Cinetiche-di-rigonfiamento.pdf>]
4. J. Siepmann, H. Kranz, R. Bodmeier, N. Peppas, *HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics*, *Pharmaceutical Research*, **16** 1748-1756 (1999).
5. R.T. Ju, P.R. Nixon, M.V. Patel, *Drug release from hydrophilic matrices. 1. New scaling laws for predicting polymer and drug release based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **84** 1455-1463 (1995).
6. R.T. Ju, P.R. Nixon, M.V. Patel, D.M. Tong, *Drug release from hydrophilic matrices. 2. A mathematical model based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **84** 1464-1477 (1995).
7. P. Colombo, P.L. Catellani, N.A. Peppas, L. Maggi, U. Conte, *Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release. New dimensionless number to describe the swelling and release behaviour*, *International Journal of Pharmaceutics* **88.1** 99-109 (1992).
8. P. Colombo, U. Conte, A. Gazzaniga, L. Maggi, M.E. Sangalli, N.A. Peppas, A. La Manna, *Drug release modulation by physical restrictions of matrix swelling*, *International Journal of Pharmaceutics*, **63.1** 43-48 (1990).
9. P. Timmins, S.R. Pygall, C.D. Melia, *Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release*, Springer New York (2014).

10. M. Dubois et al., Colorimetric method for determination of sugars and related substances, *Analytical chemistry*, **28.3** 350-356 (1956).
-

Ringraziamenti

Ho atteso questo momento come si attende il giorno dopo una notte insonne. Ed ora che è arrivato, sembra quasi di vivere un sogno.

Ringrazio il Prof. Gaetano Lamberti per avermi dato la possibilità di lavorare con il suo gruppo di ricerca, consentendomi di approfondire lo studio dei fenomeni di trasporto in farmacologia, ramo dell'Ingegneria Chimica che in me ha sempre destato fascino e curiosità. Grazie per la sua professionalità e per il suo poliedrico bagaglio di conoscenze che condivide con noi studenti.

Ringrazio Sara Cascone per avermi seguita, supportata e sopportata durante questo percorso. Grazie per la tua immane pazienza, per la tua sagace ironia e per la tua limpida schiettezza.

Ringrazio tutto il Gruppo TPP e gli eclettici del Lab.T5a con cui ho condiviso pranzi, caffè e risate. Grazie per avermi aiutata, non solo moralmente, quando tutto sembrava remarmi contro.

Ringrazio mia madre e mio padre, che sono la quintessenza della mia vita. Grazie per il vostro amore immenso, per la purezza e la semplicità con cui mi avete cresciuta. Grazie perché con i vostri sacrifici non mi avete mai fatto mancare nulla. Grazie perché in questi anni siete stati al mio fianco, empatizzando con le mie ansie e aiutandomi a superare tutti gli ostacoli che ho incontrato lungo questo percorso. Grazie perché con voi c'è il Sole persino quando piove. Vi sarò eternamente grata.

Ringrazio mio fratello, che è l'amore della mia vita. Grazie per la tua tenera dolcezza e per la tua caparbia intelligenza: sono convinta che nella vita andrai molto lontano. Spero di essere stata di buon esempio per te.

Ringrazio Nonno Davide, che non si è mai tirato indietro quando c'è stato bisogno del suo aiuto.

Ringrazio Zia Rosanna, che con la sua bigiotteria portafortuna, ha mostrato un costante interesse per il mio excursus universitario.

Ringrazio Zia Anna e Alessio e la loro contagiosa energia. Nessuno può competere con il nostro agguerrito team I.L.G.A.!

Ringrazio Maria, la mia fisioterapista del cuore, per la sua amicizia sincera e disinteressata.

Ringrazio tutte le persone che ho conosciuto durante questi anni e che con me hanno condiviso “gioie e dolori”. Un grazie speciale va a Martina, Mariateresa, Rachele, Vito e Paolo.

Infine, ringrazio Caterina e la sua resilienza.

