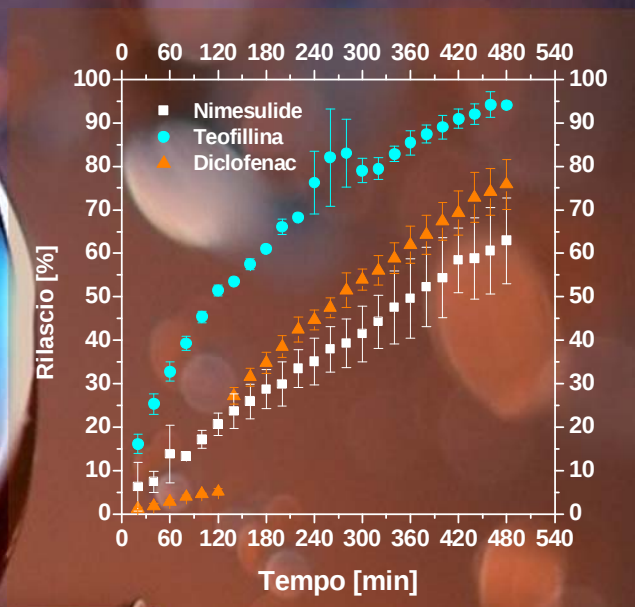


Effetto della solubilità del principio attivo sul comportamento di matrici a base di idrogel

Effetto della solubilità del principio attivo sul comportamento di matrici a base di idrogel



Paolo Iuorio

Paolo Iuorio



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

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

Effetto della solubilità del principio attivo sul comportamento di matrici a base di idrogel

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatore:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Paolo Iuorio

matricola 0612200918

Correlatrice:

Ing. Sara Cascone

Anno Accademico 2016/2017

Dubium sapientiae initium
[Cartesio]

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

La data prevista per la discussione della tesi è il 23/03/17
Fisciano, 13/03/17.

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle.....	V
Abstract	VII
Introduzione.....	1
1.1 Farmacologia.....	2
1.2 Rilascio controllato di farmaci	3
1.2.1 Sistemi a matrice	5
1.3 Gli idrogel	5
1.3.1 Sistemi basati su matrici di idrogel	5
1.4 Stato dell'arte	8
1.5 Obiettivi	11
Materiali, apparecchiature e metodi	13
2.1 Materiali.....	14
2.1.1 HPMC (Hydroxypropyl Methylcellulose)	14
2.1.2 Nimesulide	15
2.1.3 Teofillina	16
2.1.4 Diclofenac sodico	17
2.1.5 Mezzi di dissoluzione	18
2.2 Apparecchiature	18

2.2.1 Dissolutore	19
2.2.2 Spettrofotometro	19
2.2.3 HPLC (High Performance Liquid Cromatography)	21
2.3 Metodi	22
2.3.1 Preparazione delle compresse	22
2.3.2 Preparazione dei sistemi semi-overall e dissoluzione	23
2.3.4 Metodi analitici	23
2.3.5 Analisi dell'erosione dell' HPMC	30

Risultati e discussione..... 33

3.1 Analisi dei sistemi semi-overall	34
3.1.1 Analisi del rilascio di nimesulide	34
3.1.2 Analisi del rilascio di diclofenac	37
3.1.3 Analisi del rilascio di teofillina	40
3.2 Discussione	43
3.2.1 Effetto della solubilità del principio attivo sul rilascio	43
3.2.2 Effetto della solubilità del principio attivo sull'erosione dell'HPMC	44

Conclusioni 47

Bibliografia 51

Indice delle figure

Figura 1. Principali vie di somministrazione dei farmaci	3
Figura 2. Confronto tra la concentrazione di farmaco nel tempo nel caso di rilascio immediato (in alto) e rilascio modificato (in basso).	4
Figura 3. Meccanismo di rilascio di principio attivo da matrici di idrogeli.....	6
Figura 4. I fronti di swelling, diffusione ed erosione.....	7
Figura 5. Curve di rilascio del BPP (cerchi), del DCN (quadrati), dell' NTF (triangoli.) [5].	9
Figura 6. Velocità di rilascio di BPP, DCN, NTF in funzione del tempo [5].	9
Figura 7. Rilascio di diclofenac da sistemi con diverse matrici polimeriche [6].	10
Figura 8. Profili di rilascio di tre principi attivi in matrici a base di PVA [6].	11
Figura 9. Struttura dell' HPMC.....	14
Figura 10. Struttura chimica della nimesulide.	15
Figura 11. Struttura chimica della teofillina.	16
Figura 12. Struttura chimica del diclofenac e del diclofenac sodico.	17
Figura 13. Dissolutore Sotax AT7 Smart System.....	19
Figura 14. Cuvetta investita da un raggio di luce monocromatica.....	20
Figura 15. Spettrofotometro UV Visibile (Perkin Elmer, Lambda 25).	21
Figura 16. HPLC.	22
Figura 17. Esempio di spettro della teofillina.....	24
Figura 18. A sinistra la retta di taratura della teofillina a pH=1, a destra la retta di taratura per la teofillina a pH=6.8.....	25
Figura 19. Esempio di spettro del diclofenac.	26
Figura 20. Retta di taratura del diclofenac a pH=6.8.....	26
Figura 21. Esempio di cromatogramma della nimesulide. I punti evidenziati sono gli estremi di integrazione.....	28

Figura 22. A sinistra la retta di taratura della nimesulide a pH=1, a destra la retta di taratura della nimesulide a pH=6.8.....	29
Figura 23. Sostituzione elettrofila aromatica (E^+ è un generico elettrofilo).....	30
Figura 24. Esempio di spettro dell'HPMC.	31
Figura 25. A sinistra la retta di taratura dell'HPMC a pH=1, a destra la retta di taratura dell' HPMC a pH=6.8.....	32
Figura 26. Rilascio percentuale di nimesulide.	34
Figura 27. Erosione percentuale dell'HPMC (sistema contenete nimesulide).	35
Figura 28. Rilascio percentuale di diclofenac.	37
Figura 29. Erosione percentuale dell'HPMC (sistema contenente diclofenac).	38
Figura 30. Rilascio percentuale di teofillina.	40
Figura 31. Erosione percentuale dell'HPMC (sistema contenente teofillina).	41
Figura 32. Confronto del rilascio percentuale per i tre principi attivi.....	43
Figura 33. Confronto dell'erosione percentuale per le tre differenti formulazioni....	44

Indice delle tabelle

Tabella 1. Proprietà chimico- fisiche dell' HPMC.....	15
Tabella 2. Proprietà chimico-fisiche della nimesulide.....	16
Tabella 3. Proprietà chimico-fisiche della teofillina.....	17
Tabella 4. Proprietà chimico-fisiche del diclofenac.	18
Tabella 5. Formulazione e dimensioni delle compresse.	23
Tabella 6. Diluizioni della soluzione madre per la taratura della teofillina (pH=1, pH=6.8).	25
Tabella 7. Diluizioni della soluzione madre per la taratura del diclofenac (pH=6.8).	27
Tabella 8. Metodo HPLC per la rilevazione della nimesulide.....	27
Tabella 9. Diluizioni della soluzione madre per la taratura della nimesulide (pH=1,pH=6.8).....	29
Tabella 10. Diluizioni della soluzione madre per la taratura dell' HPMC (pH=1,pH=6.8).....	32
Tabella 11. Percentuali di nimesulide rilasciata e di HPMC erosa.....	36
Tabella 12. Percentuali di diclofenac rilasciato e HPMC erosa.....	39
Tabella 12. Percentuali di teofillina rilasciata e HPMC erosa.....	42

Abstract

In this work drug release was analyzed from hydrogel matrices. Hydrogels are three-dimensional hydrophilic polymeric networks capable of absorbing large amount of water. They are widely used in drug controlled release. This work focused on drug release from hydrogel matrix behavior. The main objective was to assess how the solubility of drug affects the release.

Three drugs with different solubility were employed:

- Nimesulide, whose solubility is poor in aqueous solution for every pH value;
- Diclofenac, whose solubility has a peculiar feature, in fact it is very poor in aqueous solution at low pH values (1-3), whereas increases with the increase of pH value;
- Theophylline, whose solubility is high in the aqueous solution for every pH value.

Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC K15) was used as the polymer matrix. Cylindrical tablets, composed of 5% wt of drug, were produced, and the release mechanism was analyzed.

Dissolution test was carried out using a USP 2 apparatus. The tablets were first immersed in a solution of pH = 1 to simulate the gastric environment, after two hours (average residence time in the stomach) such solution was neutralized, by addition of a basic solution rising the pH to a value of 6.8, in order to simulate the intestinal environment.

To evaluate drug release, every 20 minutes 4 ml samples were collected from the dissolution medium. The samples were analyzed using spectrophotometer and HPLC (High Performance Liquid Chromatography). HPMC erosion was also evaluated by using a sulfuric acid colorimetric method. For each drug three experimental

tests were carried out to ensure the repeatability of the experimental data.

It was possible to obtain the curve of percentage drug release and the erosion of HPMC as a function of time. These curves were compared to observe the change in release and erosion of the polymer, respectively.

Based on the results obtained it was possible to reach the following conclusions:

- Nimesulide, presented at the end of the test, the lowest percentage of release; the pattern of the release curve has the same slope along the whole duration of the test. This result is in agreement with nimesulide poor solubility.
- The release kinetics of diclofenac was greatly influenced by its solubility. During the first two hour of dissolution probably a certain amount of diclofenac was released, but it's poor solubility in acidic environment has not allowed the detection. As soon as dissolution medium was neutralized, the drug concentration suddenly increase, as result of the solubilization of diclofenac unsolved present in solution.
- Theophylline presents at the end of the test, the highest percentage of release, in fact, almost all of theophylline present in the tablet was released; also curve has the same slope along whole duration of the test. This result is in agreement with theophylline high solubility.
- Using the same type of polymer matrix was also underlined that neither the solubility of drug or the pH changes had significant effects on the erosion of the polymer, whose performance was almost unchanged in all three cases.

From the data obtained it can be concluded that the solubility of the drug has a significant effect on the amount of drug released, and on its release kinetics.

Bibliografia

1. D. Caccavo, S. Cascone, G. Lamberti, A. A. Barba and Anette Larsson, Swellable Hydrogel-based Systems for Controlled Drug Delivery (2016).
2. 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).
3. 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).
4. 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).
5. 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 solubility and influence on release rate, *Journal of Controlled Release* **70** (2001) 383-391.
6. P. Colombo, R. Bellini, P. Santi, A. De Ascentiis, N. A. Peppas, Analysis of the swelling and release mechanism from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport, *Journal of controlled release* **39** 231-237 (1996).
7. S. Purcaru, M. Ionescu, C. Raneti, V. Anutai, I. Mircioiu, I. Belu, Study of Nimesulide Release from Solid Pharmaceutical Formulations in Tween 80, **36** 42-47 (2010).
8. M. Dubois, K. A. Gilles, J. K. Hamilton, P. A. Rebers, and Fred Smith, Colorimetric Method for Determination of Sugars and Related Substances, *Analytical chemistry*, **28.3** 350-356 (1956).

9. E. Lisanti, Effetto della posizione della compressa sul rilascio di farmaci in un modello in-vitro, Tesi di Laurea in Principi di Ingegneria Chimica (2016).
 10. https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science_and_Tech_1309.cfm
-

Finalmente questa traguardo che all'inizio sembrava così lontano è stato raggiunto e devo ringraziare tutti coloro che mia hanno aiutato a raggiungerlo.

Il primo ringraziamento va al professor Gaetano Lamberti che mi ha accolto nel suo gruppo di ricerca e mi ha permesso di conoscere in prima persona il significato di “attività sperimentale”.

Un ringraziamento va alla mia correlatrice l'ing. Sara Cascone, per noi semplicemente Sara; per avermi fornito le conoscenze necessarie per svolgere al meglio questo lavoro di tesi, per aver corretto ogni mio errore, e per avere, con immane pazienza, risposto alle mie infinite domande e curiosità.

Desidero anche ringraziare i ragazzi del laboratorio T5a, per gli innumerevoli pranzi in laboratorio e per aver contribuito a rendere più leggere le lunghe giornate universitarie.

Il ringraziamento più sentito va, ovviamente, alla mia famiglia, che mi ha supportato in questo lungo percorso universitario non facendomi mai mancare il suo sostegno. Voglio ringraziare anche tutti i miei zii e cugini.

Un ringraziamento va anche ai miei “compagni di avventura”: Katia ,Giovanni, Martina, Mario e Simona, con i quali ho condiviso le lunghe giornate di corsi, le ansie e le tensioni di ogni esame, ma anche tante soddisfazioni.

Un ringraziamento dovuto va anche agli amici di sempre(Michele , Gregorio, Chiara, Elena solo per citarne alcuni) capaci ogni sera di farmi dimenticare la stanchezza e la fatica delle lunghe giornate di studio all'università.

Un ultimo ringraziamento va alle mie nonne sempre informate sugli esami che dovevo sostenere e sempre pronte a consolarmi, nel caso non fosse andato tutto come speravo, o a congratularsi, nel caso in cui fosse andato tutto per il meglio.

