



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

FACOLTÀ DI FARMACIA

DOTTORATO DI RICERCA IN

BIOFARMACEUTICA-FARMACOCINETICA

**INNOVAZIONE NELLA SOMMINISTRAZIONE ORALE
DI FARMACI: ASSEMBLAGGIO DI MODULI DI
RILASCIO IN SISTEMI PER IL RILASCIO
MODIFICATO DI FARMACI IN ASSOCIAZIONE**

Tutore:

Chiar.mo Prof. Paolo Colombo

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Paolo Colombo

Tesi di Dottorato:

Orazio Luca Strusi

XXI CICLO 2006-2008

INDICE

1. Introduzione	1
1.1 Matrici Rigonfiabili	5
1.2 Dome Matrix [®] Technology	8
1.3 Moduli Dome Matrix [®] :Interlocking Technology	12
2. Scopo	14
3. Materiali	16
4. Metodi	18
4.1. Granulazione in High Shear Mixer	18
4.1.1. Schema operativo del processo di granulazione	20
4.1.2. Resa del processo di granulazione	21
4.1.3. Friabilità dei granuli	22
4.2. Granulazione in mortaio	23
4.3. Misure di densità	23
4.3.1. Densità vera	23
4.3.2. Densità apparente e densità all'impaccamento	24
4.4. Analisi dimensionale del granulato	25
4.5. Misura dell'umidità residua	26
4.6. Miscelazione dei componenti	26
4.7. Produzione tramite compressione dei moduli Dome Matrix [®]	27
4.7.1. Compressione di granulati ottenuti in High Shear Mixer.	27
4.7.2. Fabbricazione dei moduli Dome Matrix [®] utilizzati per gli studi <i>in vivo e in vitro</i>	29
4.8. Caratterizzazione tecnologica dei moduli	29
4.8.1. Test di durezza	29
4.8.2. Test di friabilità	30
4.9. Assemblaggio dei moduli	31
4.9.1. Assemblati utilizzati per lo studio di gastroritenzione	32
4.9.2. Sistema multi-cinetico antimalarico	32
4.10. Resistenza meccanica degli assemblati	33
4.10.1. Resistenza degli assemblati in configurazione a camera vuota agli urti	33
4.10.2. Forza di trazione	33
4.11. Studi di galleggiamento <i>in vitro</i>	35
4.11.1. Reintegro del mezzo	38

4.11.2. Misurazione della Resultant Weight	38
4.11.3. Misura del volume dei sistemi Dome Matrix®	38
4.12. Determinazione quantitativa dei farmaci	40
4.12.1. Clindamicina fosfato	40
4.12.2. Artesunato	40
4.12.3. Determinazione del titolo di Clindmicina fosfato	41
4.12.4. Determinazione del titolo di Artesunato	41
4.13. Studi di dissoluzione	42
4.13.1. Dissoluzione dei moduli contenenti Clindamicina fosfato	42
4.13.2. Dissoluzione di capsule contenti Clindamicina fosfato	43
4.13.3. Dissoluzione dei moduli contenenti Artesunato	43
4.13.4. Dissoluzione dei sistemi multi-cinetici per la cura della malaria	44
4.14. Saggio di disgregazione	45
4.15. Analisi delle cinetiche di rilascio del farmaco dai moduli Dome Matrix®	46
4.16. Fattore di similarità	49
4.17. Studi in vivo	50
4.17.1. Gastroritenzione	50
4.17.2. Marcatura degli assemblati	53
4.18. Profili plasmatici di Clindamicina fosfato in cani di razza beagle	53
4.19. Rivestimento in letto fluido dei moduli Dome Matrix®	56
4.19.1. Preparazione della soluzione di rivestimento	56
4.19.2. Letto fluido	56
4.20. Resa del processo di rivestimento	58
4.21. Caratterizzazione dei moduli rivestiti	58
4.21.1. Rugosità	58
4.21.2. Misura del colore	60
4.21.3. Forza di incastro	61
4.22. Analisi statistica dei dati	62
5. Parte I: Fabbricazione di moduli Dome Matrix® a partire da granuli ottenuti in high shear mixer	64
5.1. Scopo	64
5.2. Risultati e discussione	66
5.2.1. Disegno sperimentale	66
5.2.2. Resa	69

5.2.3. Friabilità dei granulati	75
5.2.4. Studio dell'End-Point del processo mediante il parametro di Torque	79
5.2.5. Caratterizzazione dei granulati	83
5.2.6. Fabbricazione dei moduli Dome Matrix®	87
5.2.7. Durezza e friabilità dei moduli Dome Matrix®	88
5.3. Conclusioni	101
6. Parte II: Ricopertura in letto fluido di moduli Dome Matrix®	103
6.1. Scopo	103
6.2. Risultati e Discussione	104
6.2.1. Misura del colore	107
6.2.2. Misura della rugosità	109
6.2.3. Influenza dello strato di rivestimento sulle proprietà d'incastro dei moduli maschio e femmina	111
6.3. Conclusioni	114
7. Parte III: Tecnologia di assemblaggio modulare per la fabbricazione di sistemi galleggianti: caratterizzazione <i>in vitro</i> e gastroretenzione <i>in vivo</i>	116
7.1. Scopo	116
7.2. Risultati e Discussione	117
7.2.1. Moduli placebo per studio <i>in vitro</i>	117
7.2.2. Resistenza all'apertura e forza di distacco dei moduli assemblati in configurazione camera vuota.	119
7.2.3. Studi di galleggiamento	124
7.2.3.1. Resultant weight di un sistema costituito da due moduli in configurazione a camera vuota	125
7.2.3.2. Resultant weight di un sistema costituito da quattro moduli	127
7.2.4. Calcolo dei volumi dei sistemi Dome Matrix® durante gli esperimenti di Resultant weight	129
7.2.4.1. Volume di un sistema in configurazione a camera vuota	130
7.2.4.2. Volume di un sistema costituito da quattro moduli	133
7.2.5. Studi <i>in vivo</i> di γ -scintigrafia	
7.3. Conclusioni	144
8. Parte IV: Sviluppo di un sistema multi-cinetico e sito specifico per la terapia combinata della malaria	146

8.1. Patogenesi della malaria	146
8.2. Terapia antimalarica	155
8.2.1. Clindamicina fosfato	159
8.2.2. Artesunato	160
8.3. Scopo	162
8.4. Risultati e Discussione	164
8.4.1. Sistema multi-cinetico e sito specifico per la terapia combinata antimalarica	164
8.4.2. Rilascio di Clindamicina fosfato da moduli a rilascio controllato	166
8.4.3. Rilascio di clindamicina fosfato da un assemblato in configurazione a camera vuota	171
8.4.4. Resistenza all'apertura e Forza di distacco dei moduli assemblati	177
8.4.5. Studio di galleggiamento	181
8.4.5.1. Resultant weight di un sistema in configurazione a camera vuota	181
8.4.6. Calcolo dei volumi dei sistemi Dome Matrix [®] durante gli esperimenti di Resultant weight	182
8.4.7. Formulazione di moduli a rilascio immediato di clindamicina fosfato e artesunato	187
8.4.7.1. Dissoluzione dei moduli a rilascio immediato contenenti Artesunato	190
8.4.8. Sistema multi-cinetico e sito specifico per la terapia combinata antimalarica rilascio di Clindamicina fosfato e Artesunato	192
8.4.9. Profili plasmatici di Clindamicina fosfato in cani di razza beagle	196
8.5. Conclusioni	200
9. Bibliografia	202

