Universita' degli Studi di Milano

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

Chimica Farmaceutica Applicata - 8 CFU

Prof. Andrea Gazzaniga

Rilascio Modificato via Orale – Rilascio Prolungato II

Sistemi per il rilascio modificato per via orale

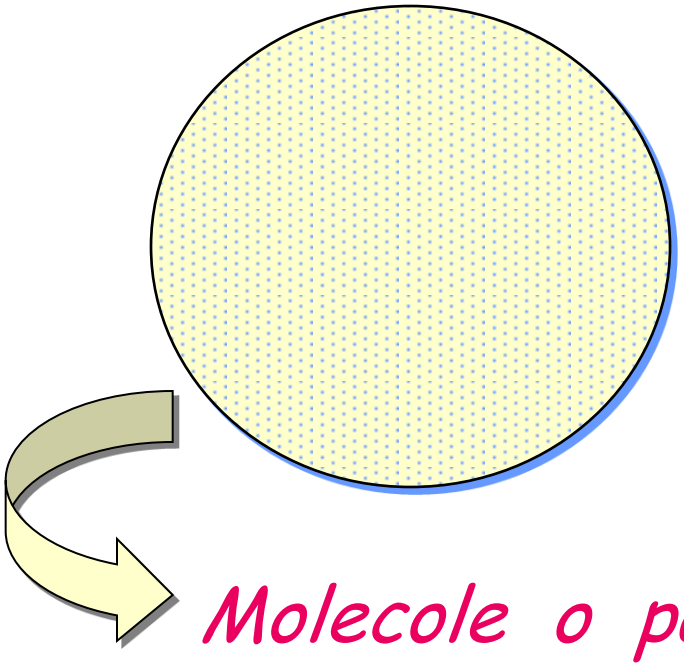
-Introduzione generale
-Teoria Trasporto di Massa
-Rilascio Prolungato
-Fast (?) release
-Rilascio Ritardato
-Rilascio Sito-Specifico

gazza

Matrici polimeriche inerti

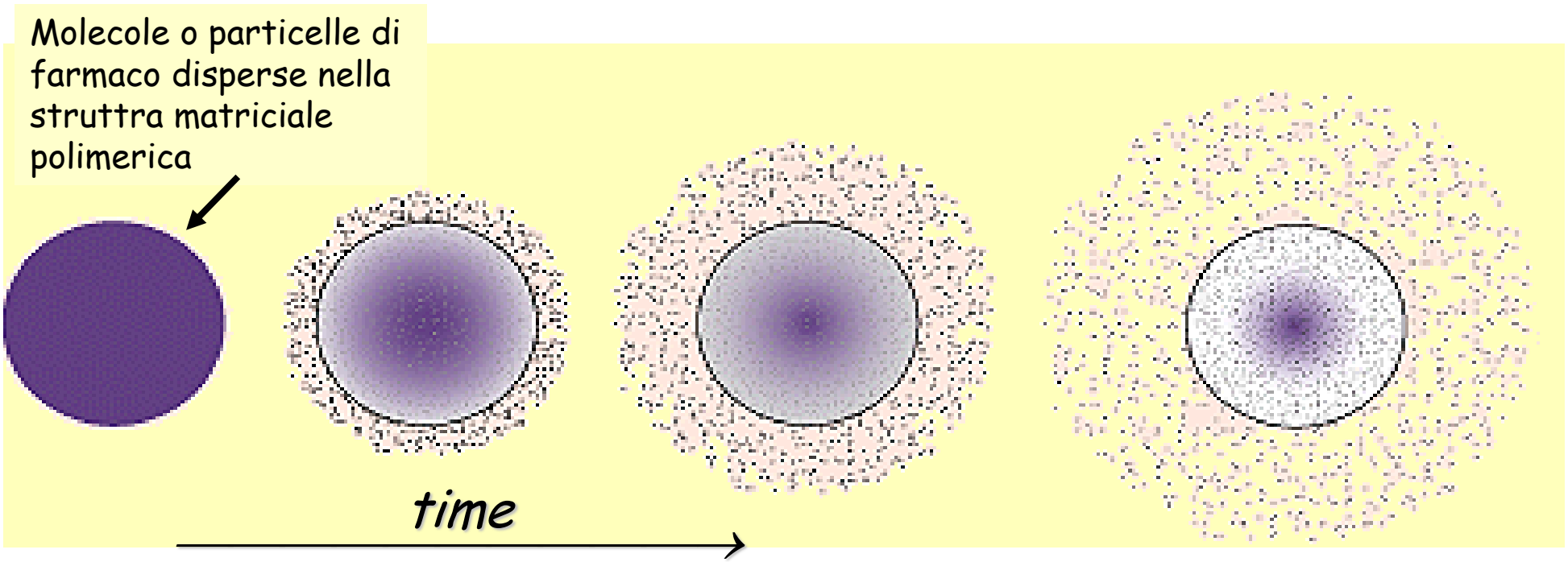
…di solito preparate per compressione/ teoricamente anche casting

Polimero inerte
materiale non solubile, non rigonfiabile , non degradabile, generalmente idrofobico



Molecole o particelle di farmaco disperse nella struttura matriciale polimerica

Matrici polimeriche inerti



Diffusione del farmaco da un sistema matriciale polimerico inerte/idrofobico

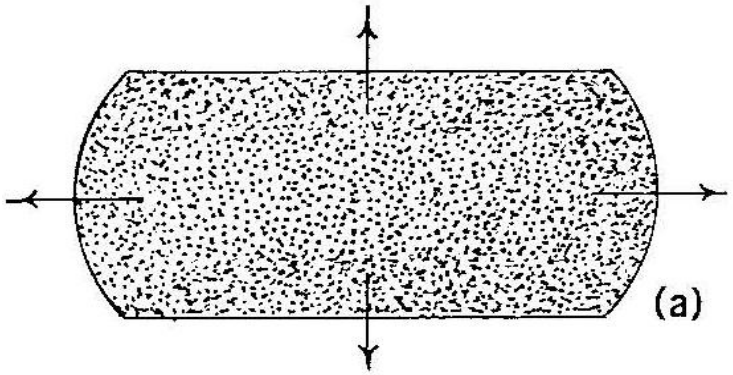
In una matrice inerte, la diffusione avviene attraverso le catene macromolecolari (sistemi omogenei) o attraverso i pori presenti (sistemi eterogenei)

gazza

Matrici polimeriche inerti

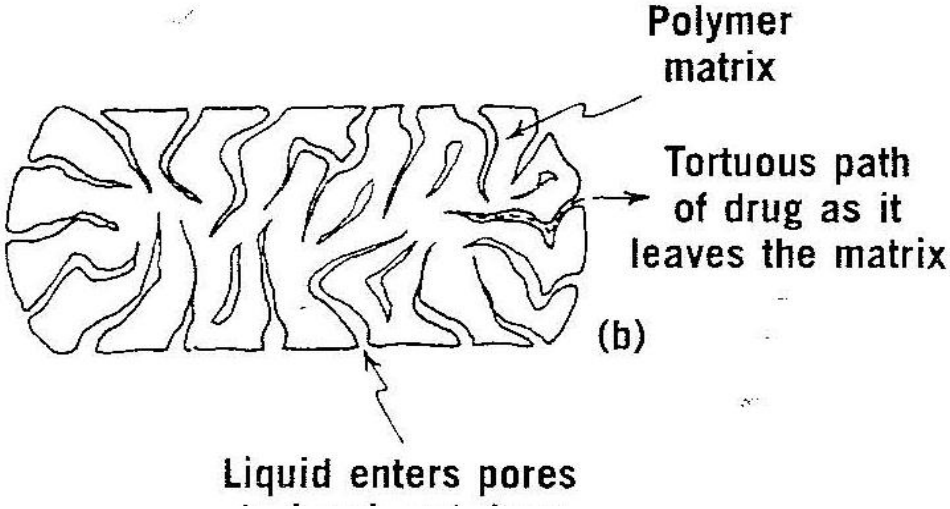
…di solito preparate per compressione/ teoricamente anche casting

Omogenee: *matrici non porose, il farmaco in forma molecolare o particellare e' interdisperso nel polimero (fase continua), deve essere solubile nel polimero. Il rilascio avviene per diffusione del farmaco attraverso la struttura polimerica. I pori che si creano non sono interconnessi*

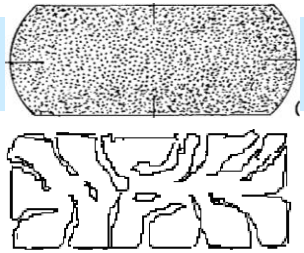


Drug eluted from homogeneous polymer matrix

Eterogenee *(granulari)*: *matrici porose, il farmaco in forma particellare e' interdisperso con le particelle di polimero. Il rilascio avviene per dissoluzione e successiva diffusione del farmaco nel solvente che riempie il reticolo costituito da pori e canali interconnessi.*



Matrici polimeriche inerti

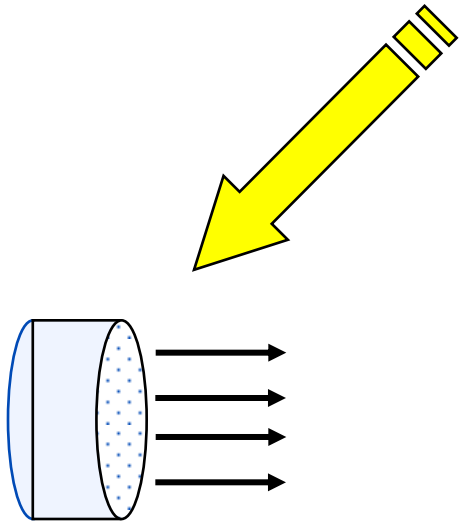


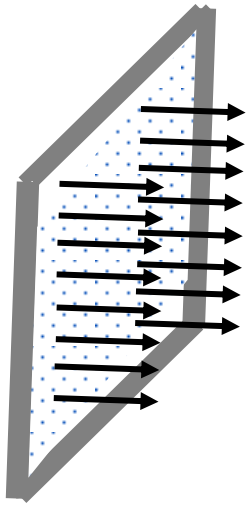
…di solito preparate per compressione/ teoricamente anche casting

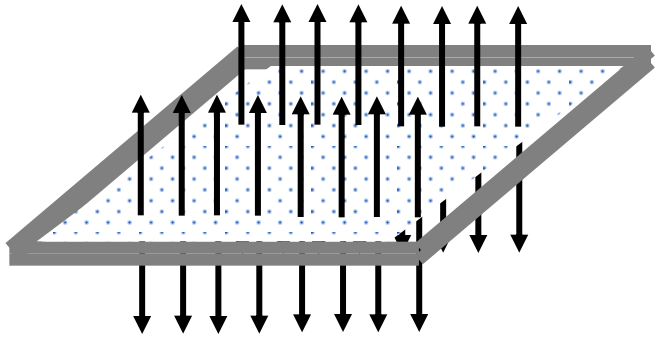
Omogenee ed Eterogenee

… per accedere al meccanismo, alla modellizzazione .. semplificare

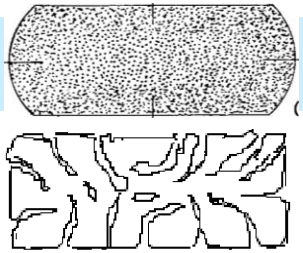
Immaginiamo di avere a che fare con un **matrice cilindrica parzialmente rivestita**, equivale a ragionare in termini di rilascio unidirezionale *[slab]*



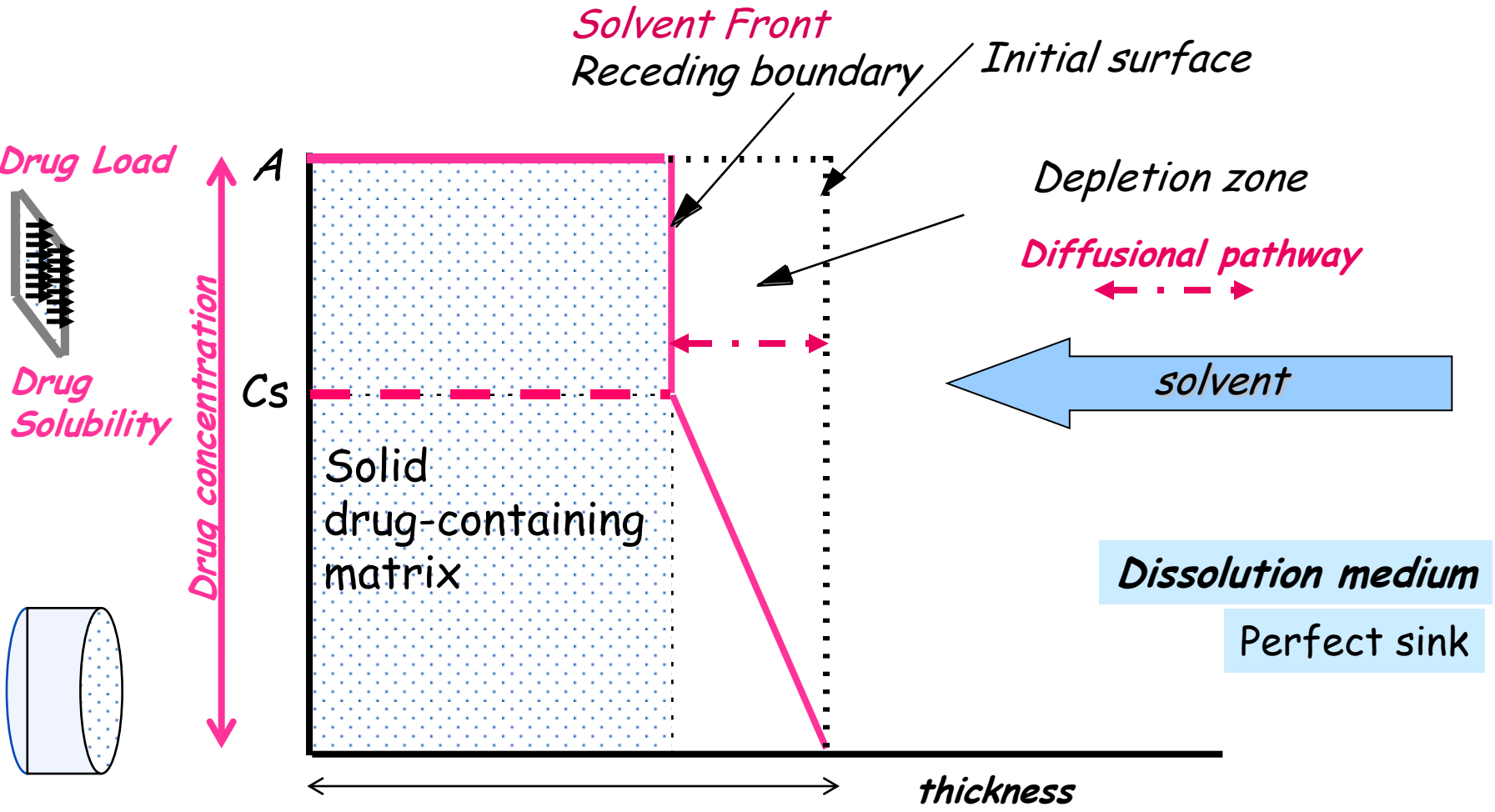




Matrici polimeriche inerti



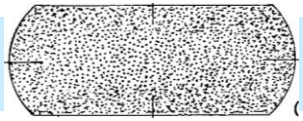
Omogenee ed Eterogenee



-Schematic of the solid matrix and its receding boundary as drug diffuses outward. The diffusional path progressively increases and consequently the release rate diminishes.

gazza

Matrici polimeriche inerti



Omogenee

Equazione di Higuchi derivata dalla I kegge di Fick

$$Q = [\, D(2A - C_s)\, C_s\, t\,]^{1/2}$$

Q	drug released per unit area
C_s	drug solubility in the polymeric matrix
D	drug diffusion coefficent in the polymeric matrix
A	drug loading per unit volume

per A >>> Cs

$$Q = [\, D2AC_s\, t\,]^{1/2}$$

$$Q = \sqrt{D2AC_s\, t}$$

gazza

Matrici polimeriche inerti

Eterogenee

Equazione di Higuchi derivata dalla I kegge di Fick

$$Q = \left[\frac{D\varepsilon}{\tau}(2A - \varepsilon C_s) C_s\, t\right]^{1/2}$$

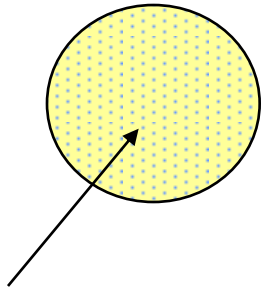
Q	drug released per unit area
C_s	drug solubility in the dissolution medium
D	drug diffusion coefficent in the dissolution medium
A	drug loading per unit volume
ε	total porosity of the polymeric matrix after complete release
τ	tortuosity of the polymeric matrix

per $A \ggg Cs$

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau} 2AC_s\, t}$$

gazza

Matrici polimeriche inerti



Drug molecules or particles dispersed throughout the polymer

$$\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{ADKC_s}{2t}}$$

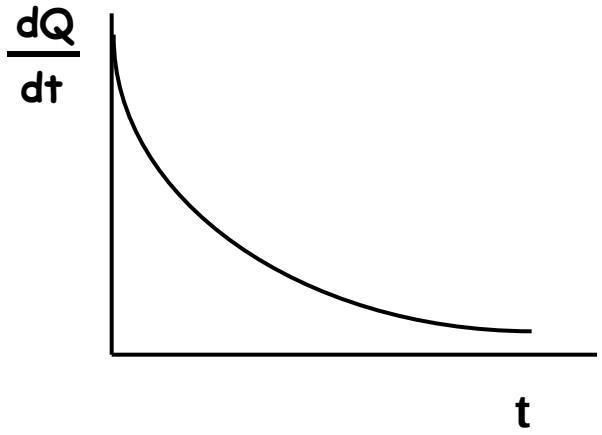
Q = drug released per unit area
A = drug loading
D = drug diffusion coefficient
K = constant including matrix characteristics
C_s = drug solubility

- release kinetics
- control element
- critical factors
- polymeric materials
- system design

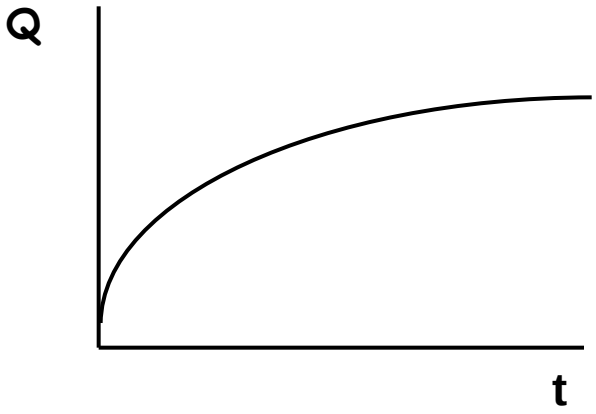
gazza

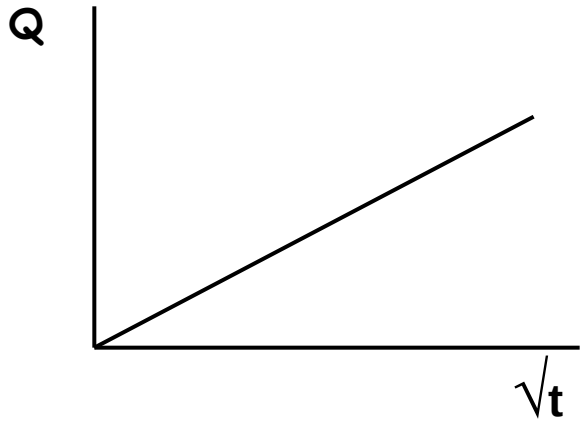
Matrici polimeriche inerti

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K}{\sqrt{t}}$$



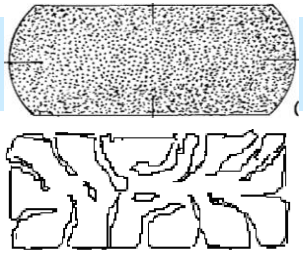
$$Q = K\sqrt{t}$$



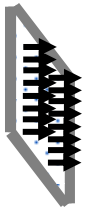


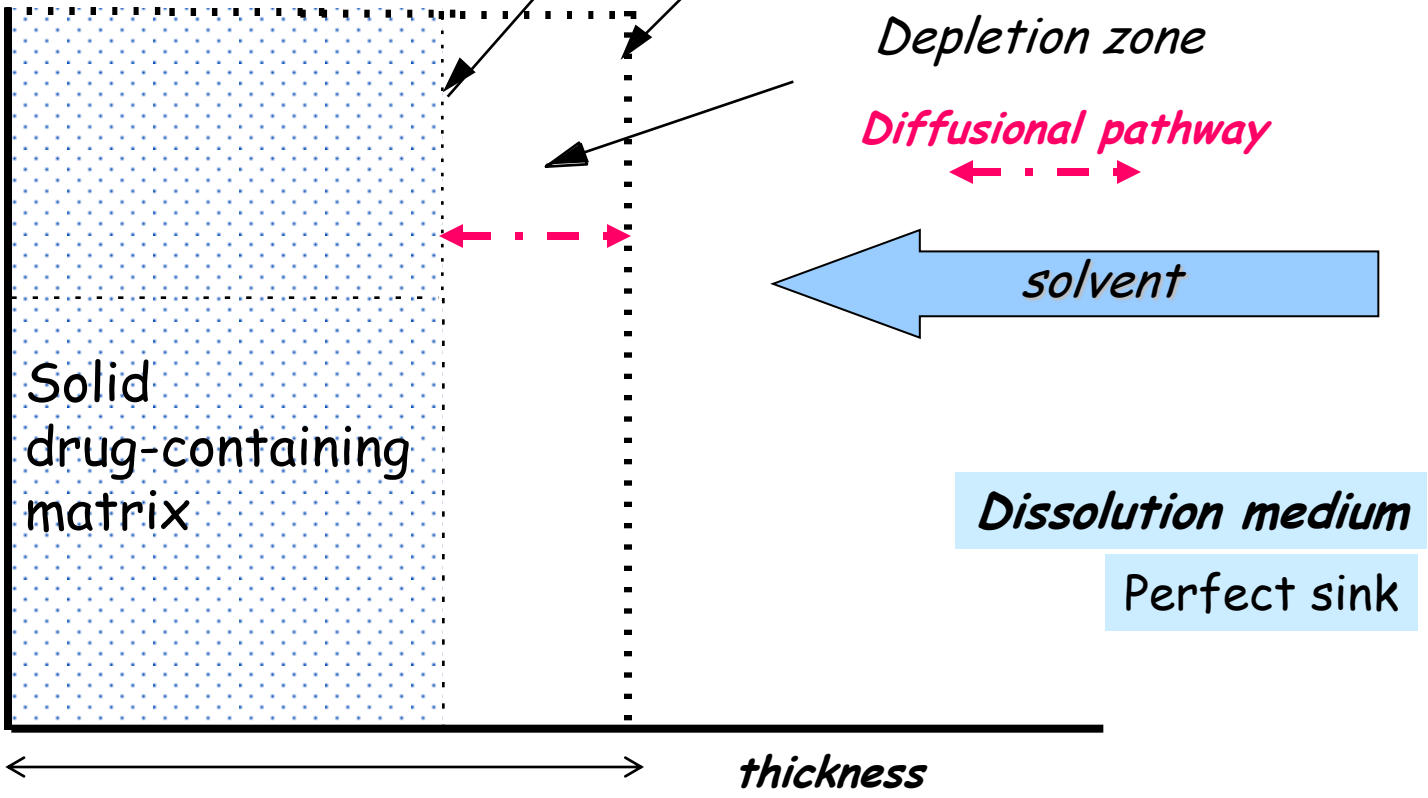
gazza

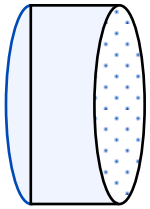
Matrici polimeriche inerti



Omogenee ed Eterogenee







The diffusional path progressively increases and consequently the release rate diminishes.

Matrici polimeriche inerti

Eur. J. Pharm. Biopharm. 40 (6) 370–373 (1994)
© 1994 medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttga

Inert Monolithic Device with a Central Hole for Constant Drug Release

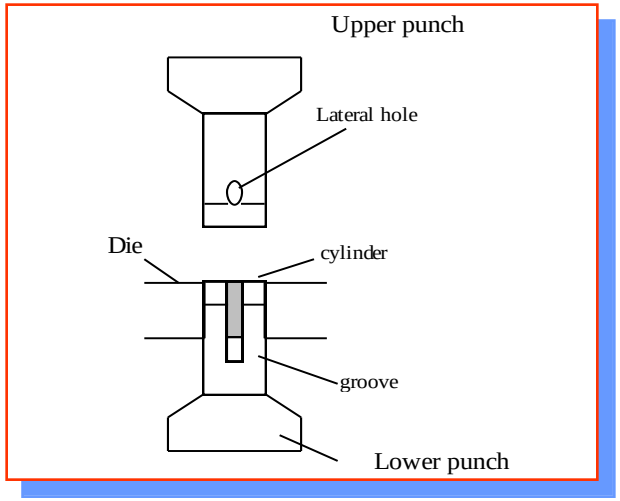
Maria Edvige Sangalli, Paolo Giunchedi, Lauretta Maggi, Ubaldo Conte, Andrea Gazzaniga
University of Pavia, Department of Pharmaceutical Chemistry, Pavia, Italy

Key words: Inert matrices; in vitro constant drug release; System geometry; Release surface; Metoprolol tartrate; Benfluorex

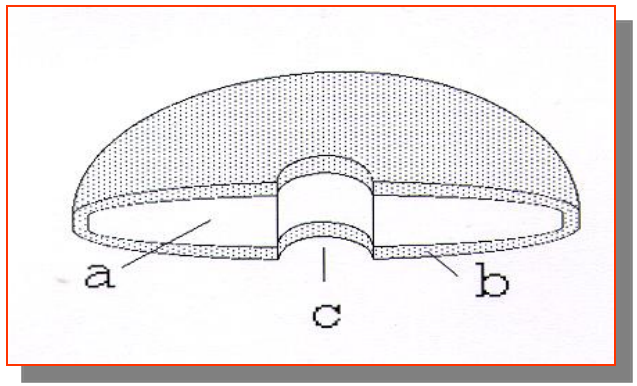
gazza

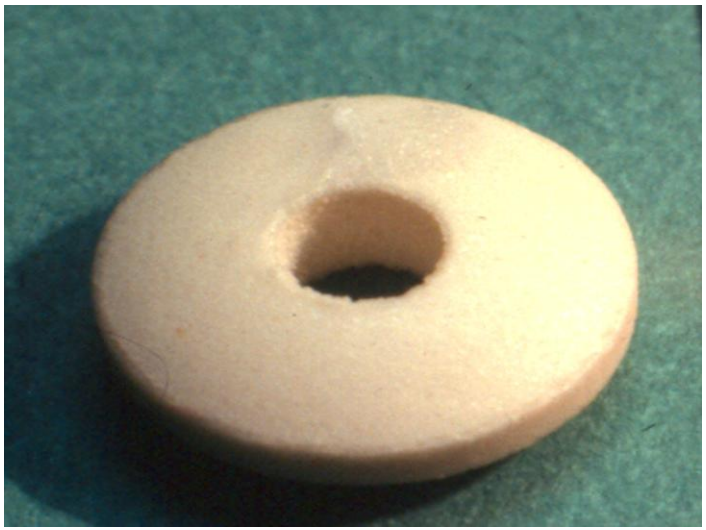
change in the system geometry

a) Inert [ethylcellulose core -12 mm in diameter]
b) water-impermeable coating
c) hole (4mm in diameter): release surface

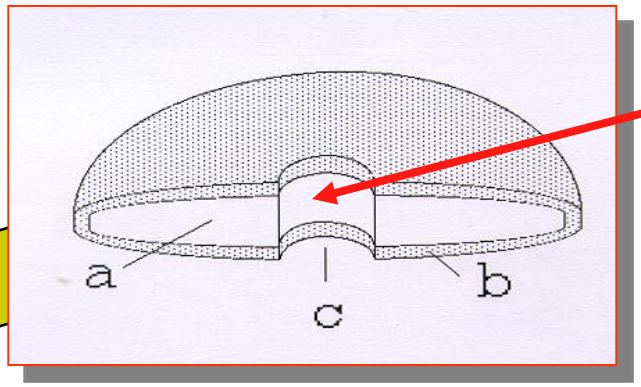


- Preparation of perforated cores by means of a continuous operating process
- Use of both a traditional method and coating equipment to obtain an impermeable film on the entire surface of the core except the inner hole region





gazza



drug release occurs only at the internal uncoated surface of the inner hole

The interaction between aqueous fluids and matrix gives rise to a progressive radial solvent movement which results in a gradual increase in the fluid/drug contact area [penetration front]

The release kinetic is controlled by both the actual surface of interaction between fluid and drug and the length of the diffusional pathway

balance of the two processes

linear release *(release at constant rate)*

gazza

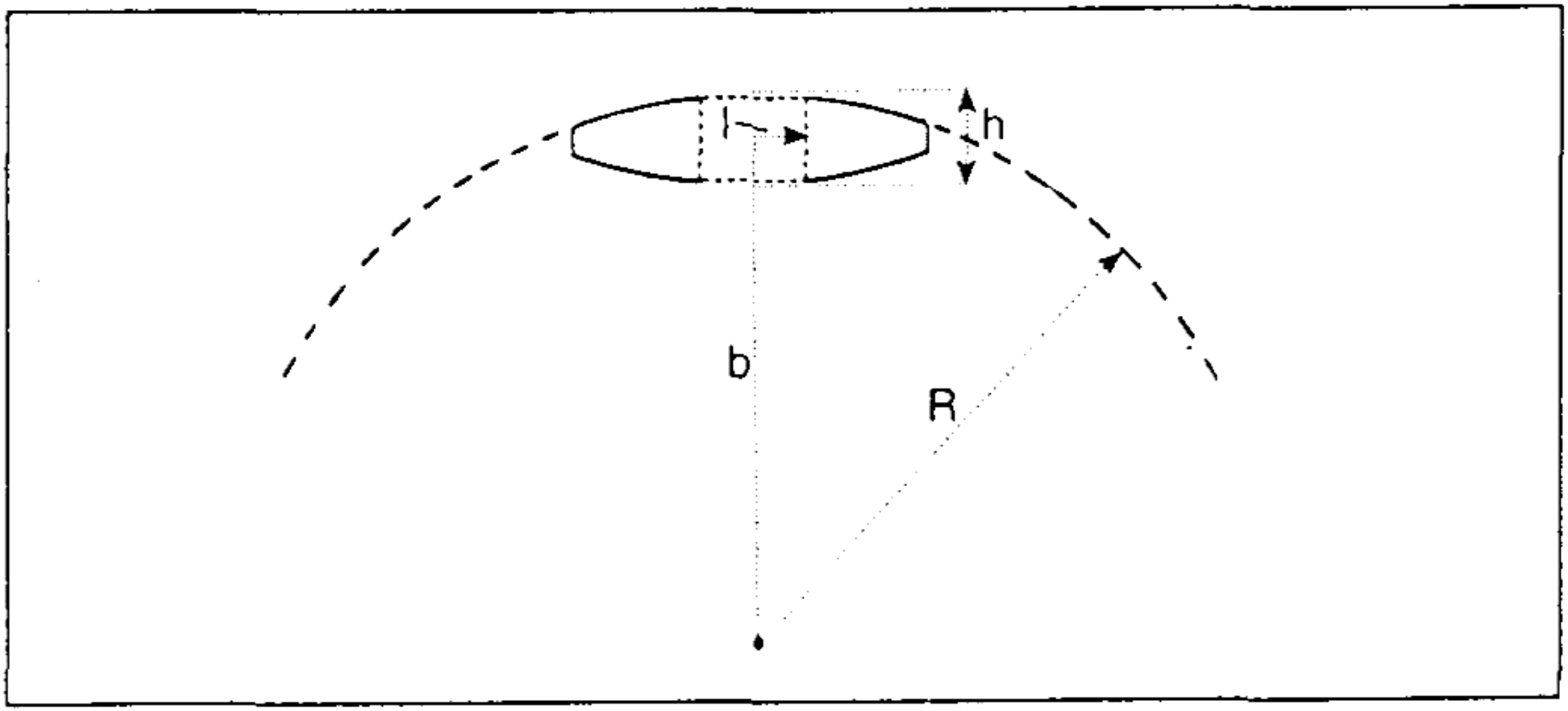


Fig. 2 Schematic diagram representing the overall geometry of the system

gazza

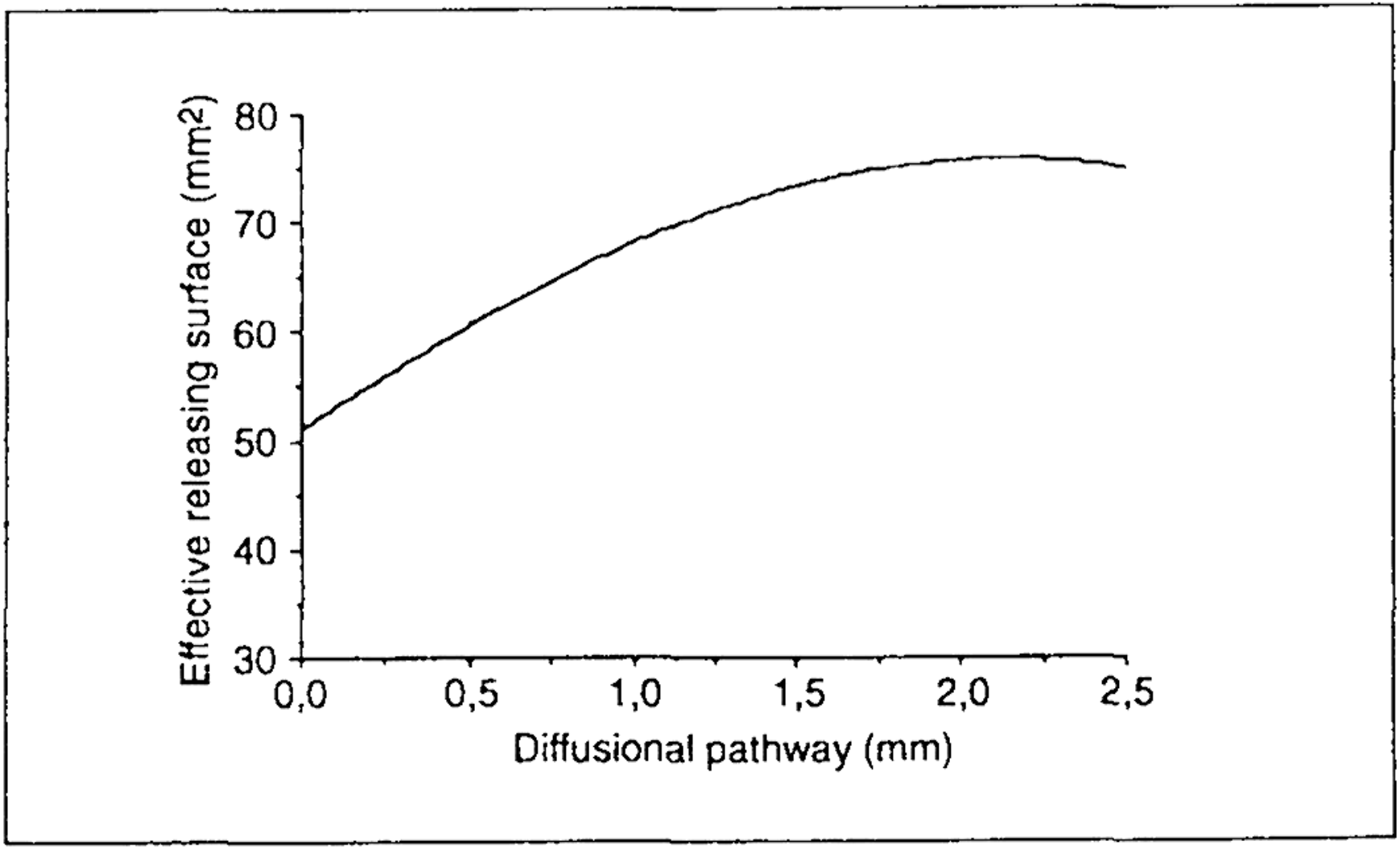


Fig. 3 Calculated releasing surface of inert coated perforated systems

gazza

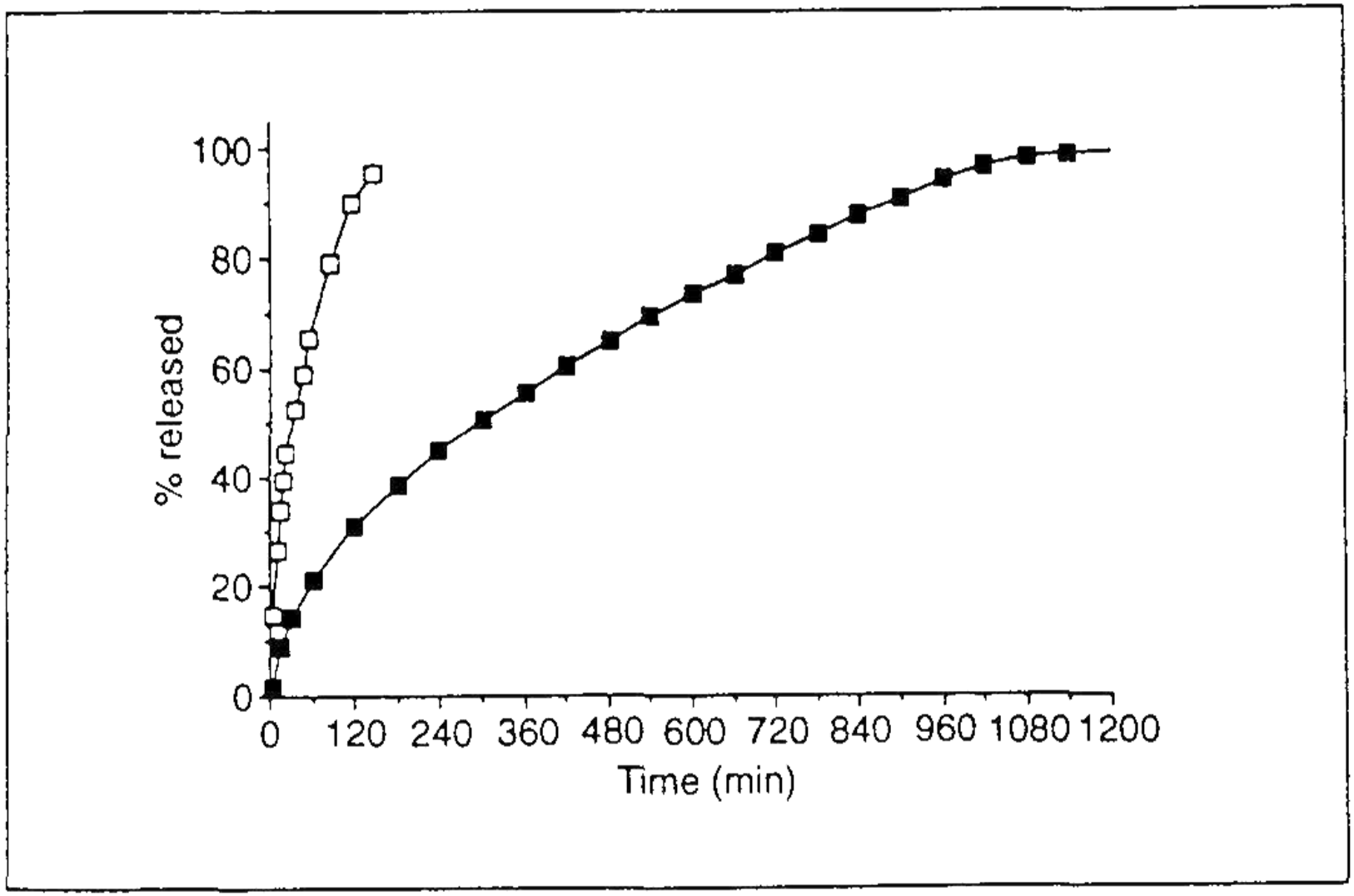


Fig. 4 Release profiles of metoprolol tartrate (□) and benfluorex (■) from uncoated perforated inert cores (100 rpm; in both cases c.v. < 3.0%)

gazza

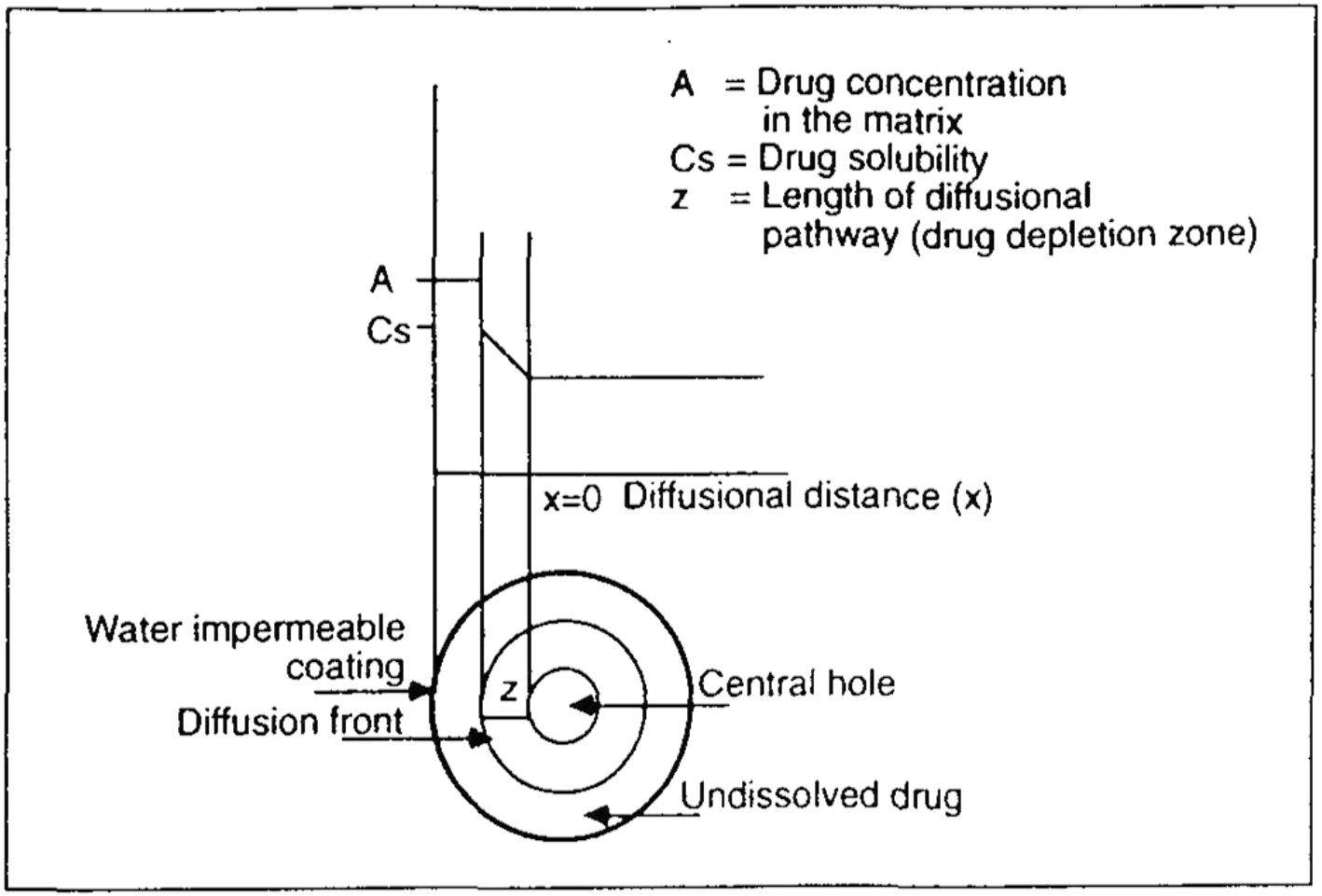


Fig. 5 Schematic diagram of the inert coated perforated matrix and its receding diffusion front as drug diffuses from the core

gazza

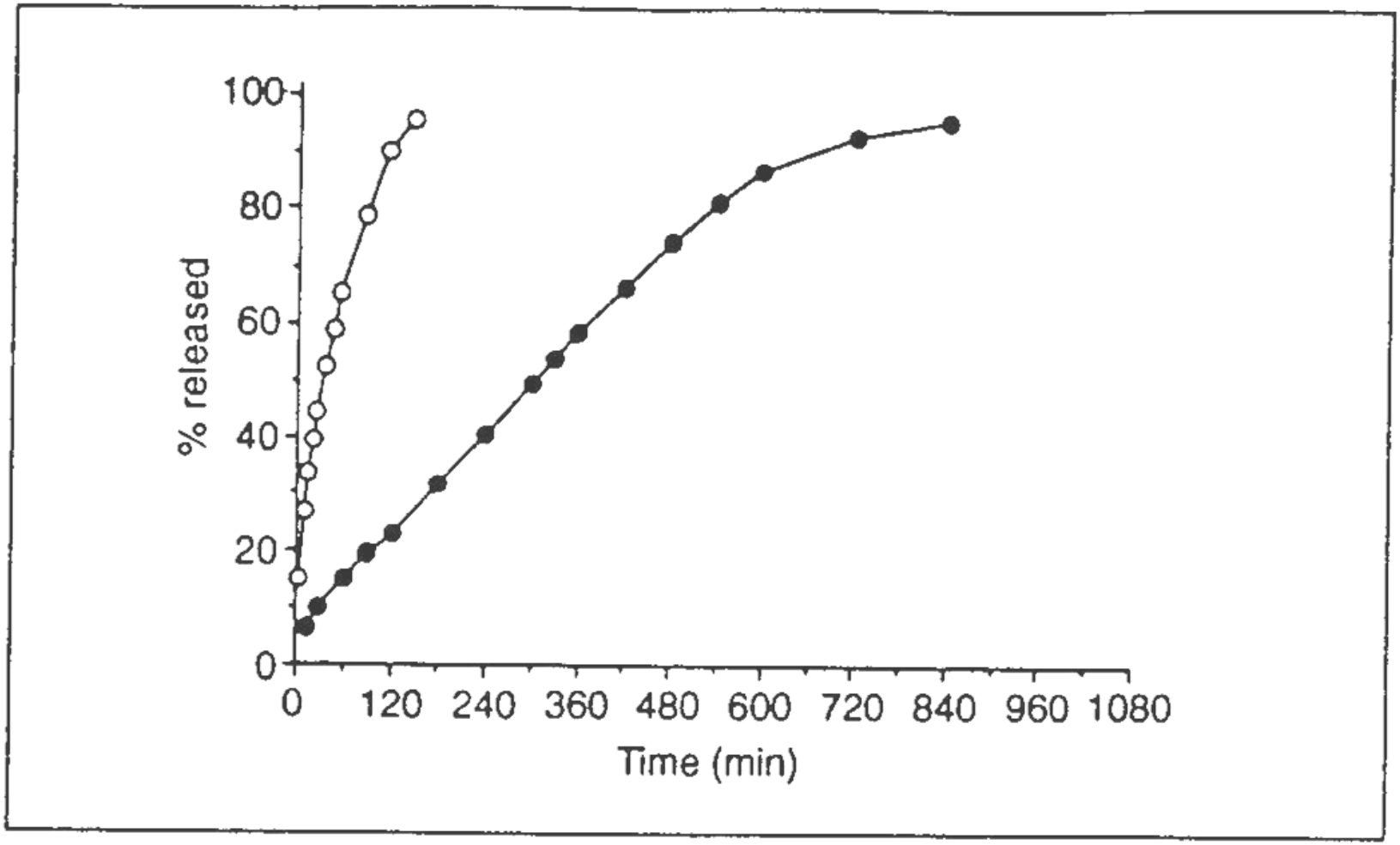


Fig. 6 Release curves of uncoated (○) and coated (●) perforated cores containing metoprolol tartrate (100 rpm; uncoated cores c.v. < 3.0%; coated cores c.v. < 2.0%)

gazza

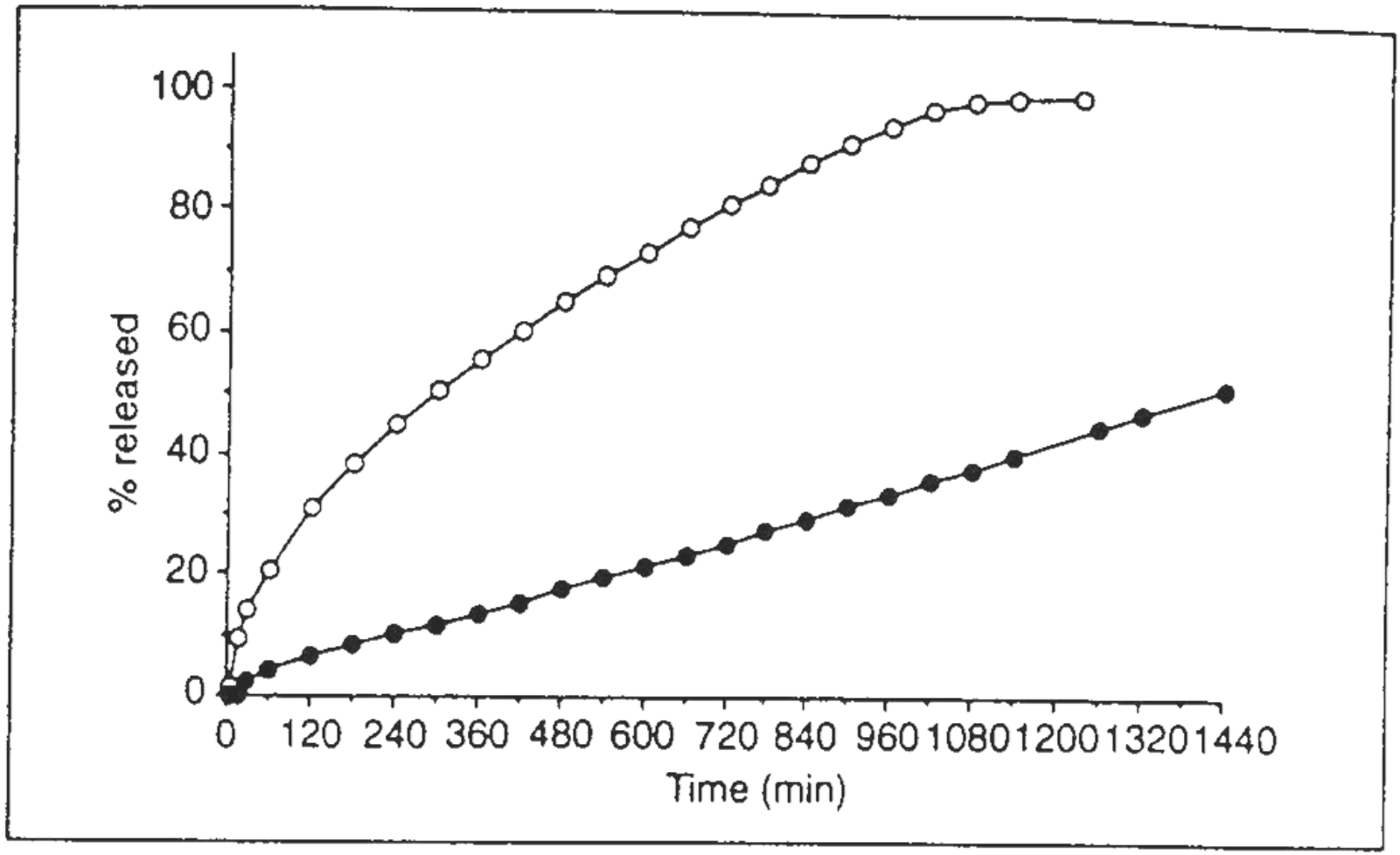


Fig. 7 Release curves of uncoated (○) and coated (●) perforated cores containing benfluorex (100 rpm; uncoated cores c.v. < 3.0%; coated cores c.v. < 1.0%)

gazza

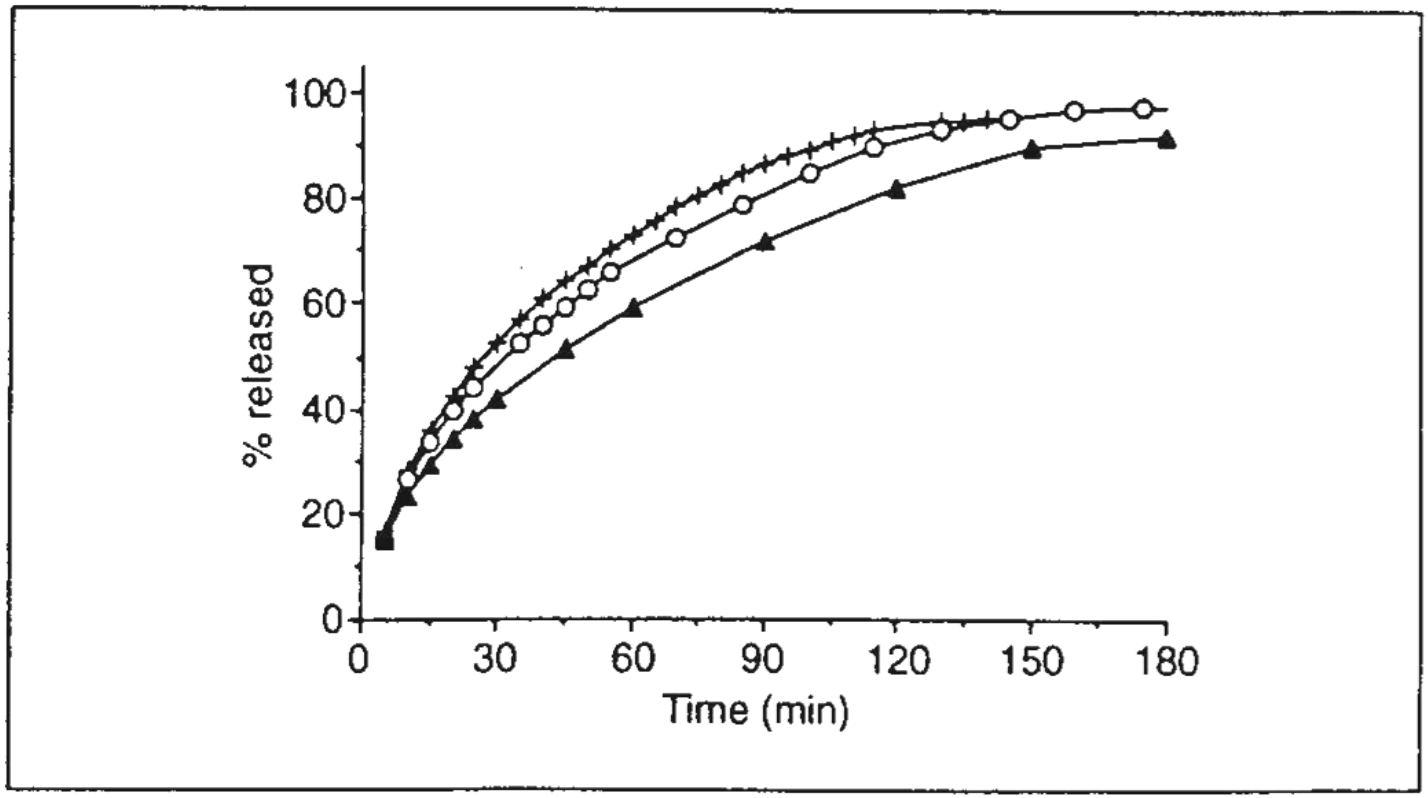


Fig. 8 Release of metoprolot tartrate from uncoated perforated systems at different stirring rates: (▲) 50 rpm, (○) 100 rpm, (+) 150 rpm (c.v. < 4.0, < 3.0, < 1.0% respectively)

gazza

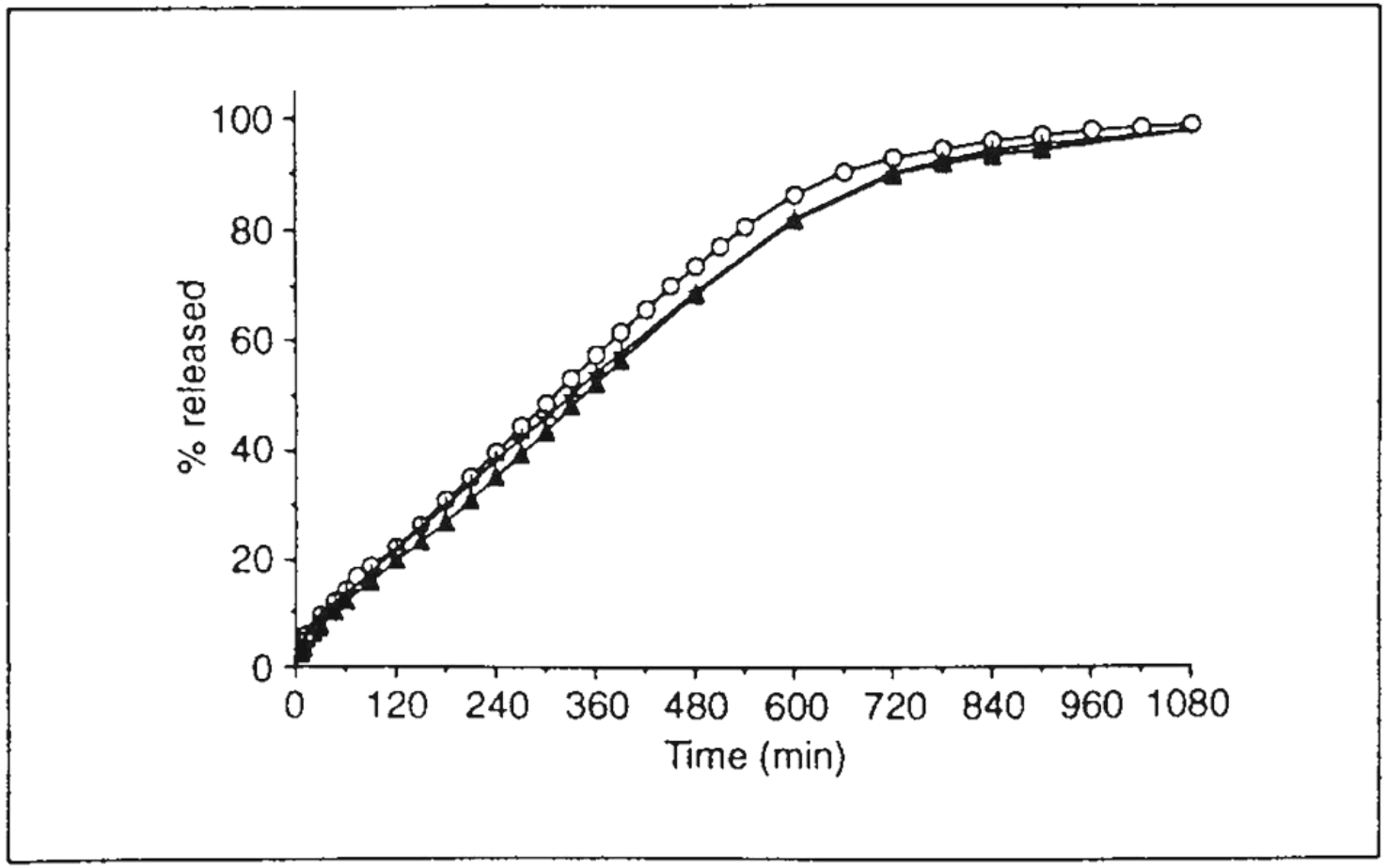


Fig. 9 Release of metoprolol tartrate from coated perforated systems at different stirring rates: (▲) 50 rpm, (○) 100 rpm, (+) 150 rpm (c.v. < 3.0, < 2.0, < 1.0% respectively)

gazza

Matrici polimeriche IDROFILE

Matrici Idrofile/Swellable *(Rilascio Prolungato Orale)*

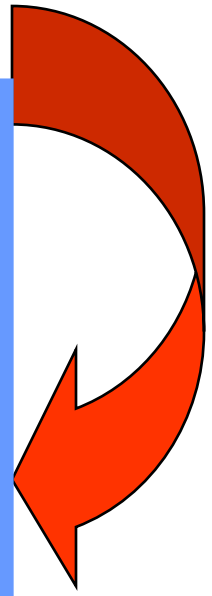
(Solvent activated systems)

Sistemi eterogenei particelle di farmaco e **polimero** *(compressione)* interdisperse

- Methocel Metholose Pharmacoat
- Klucel NissoHPC
- Natrosol Cellosize
- Blanose Nymcell
- Keltrol
- Viscarin Gelcarin

- Elvanol Mowiol

HPMC
HPC
HEC
NaCMC
Xantan Gum
Carragenani
Guar Gum
Locust Bean Gum
Acido Alginico
Alginati
PVA
PEO ...



gazza

Matrici Idrofile/Swellable *(Rilascio Prolungato Orale)*

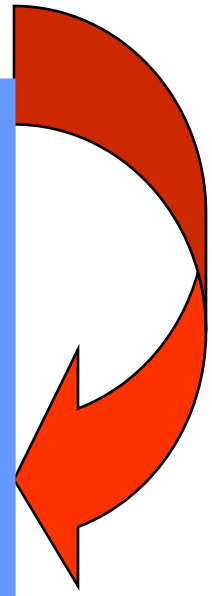
(Solvent activated systems)

Sistemi eterogenei particelle di farmaco e **polimero** *(compressione)* interdisperse

per la maggior parte polisaccaridi

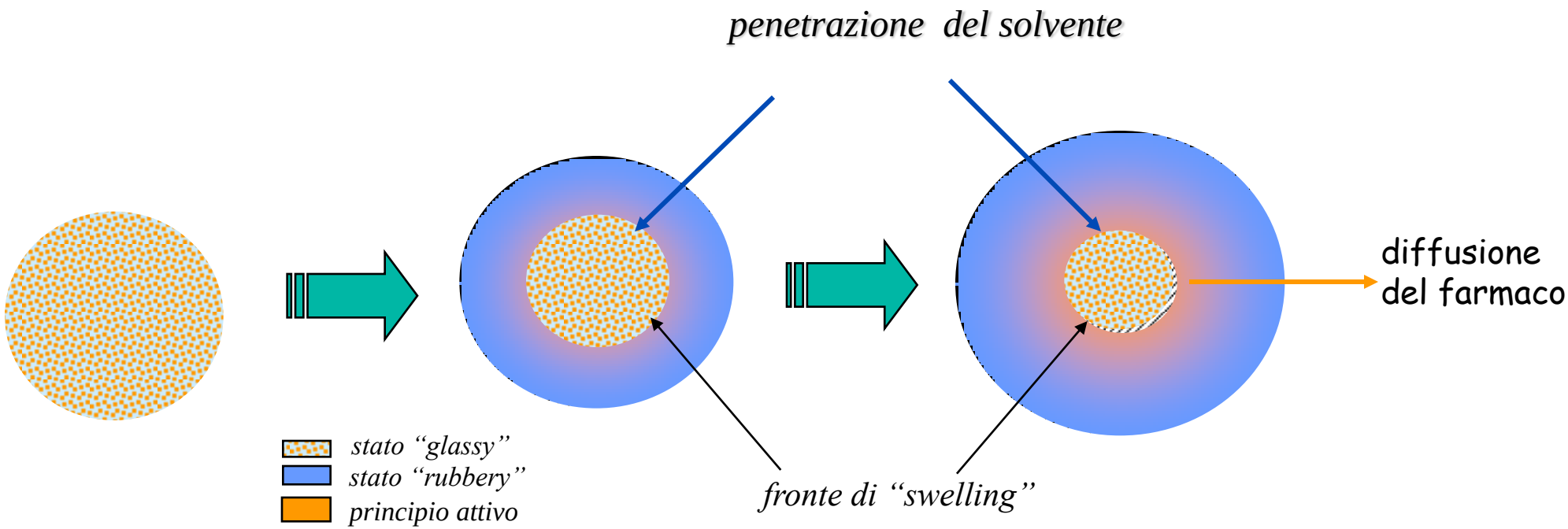
Per ogni specie # PM e quindi #:
-Caratteristiche di solubilita' [velocita' di passaggio in soluzione/attitudine all'erosione]
-Viscosita'

HPMC
HPC
HEC
NaCMC
Xantan Gum
Carragenani
Guar Gum
Locust Bean Gum
Acido Alginico
Alginati
PVA
PEO ...

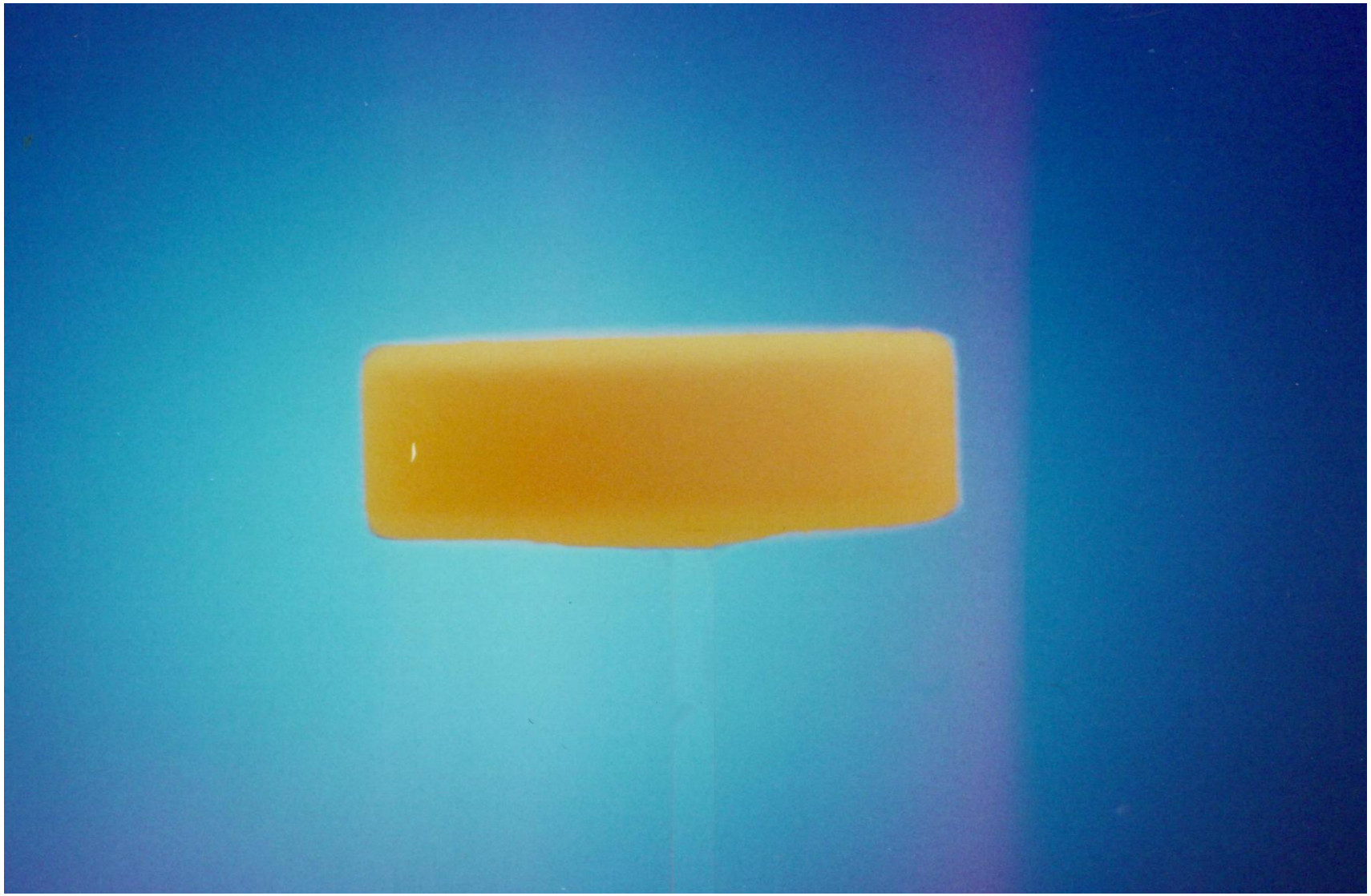


gazza

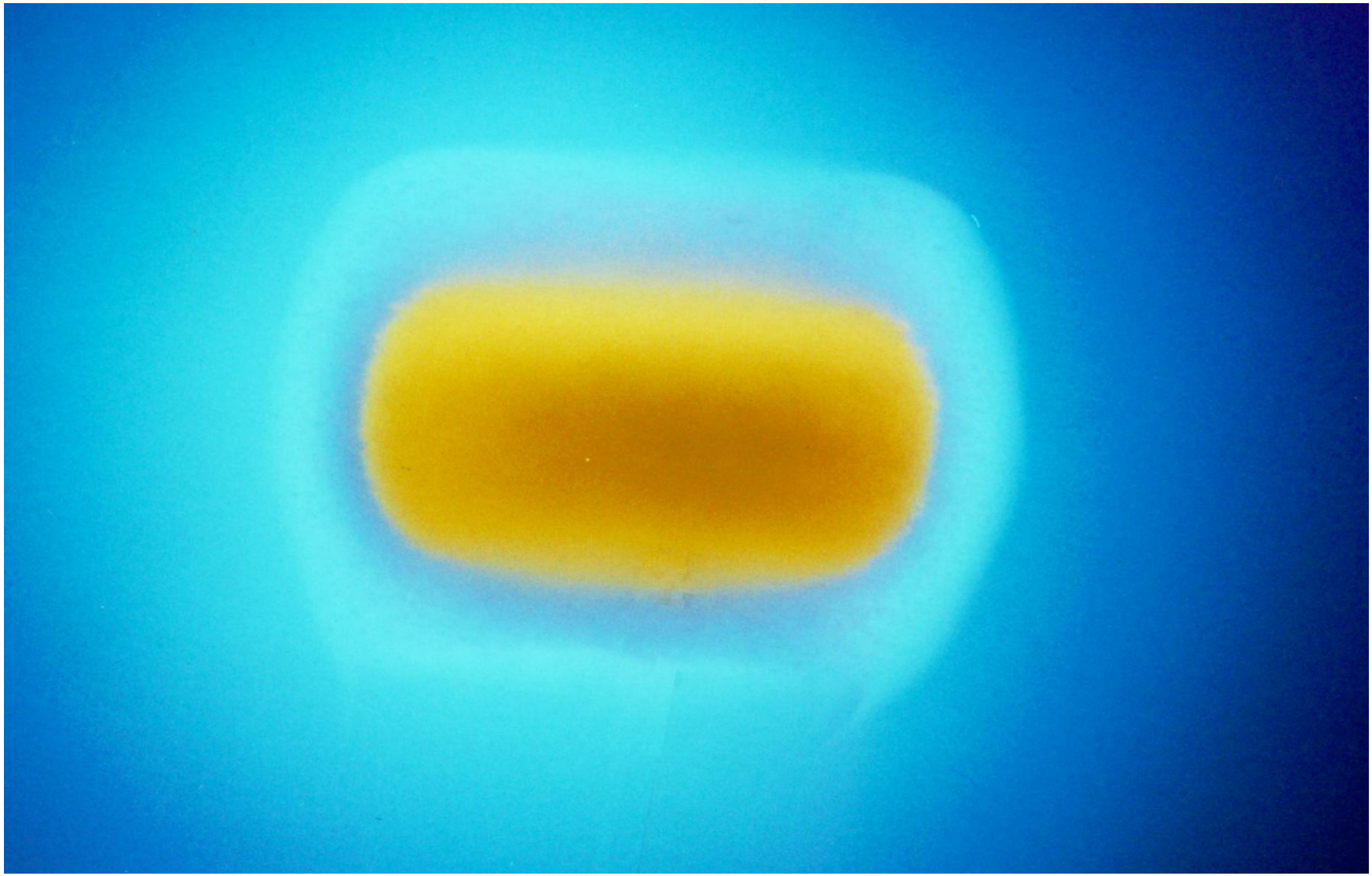
matrici "Swellable" *(particelle di farmaco disperse in un polimero idrofilo rigonfiante)*



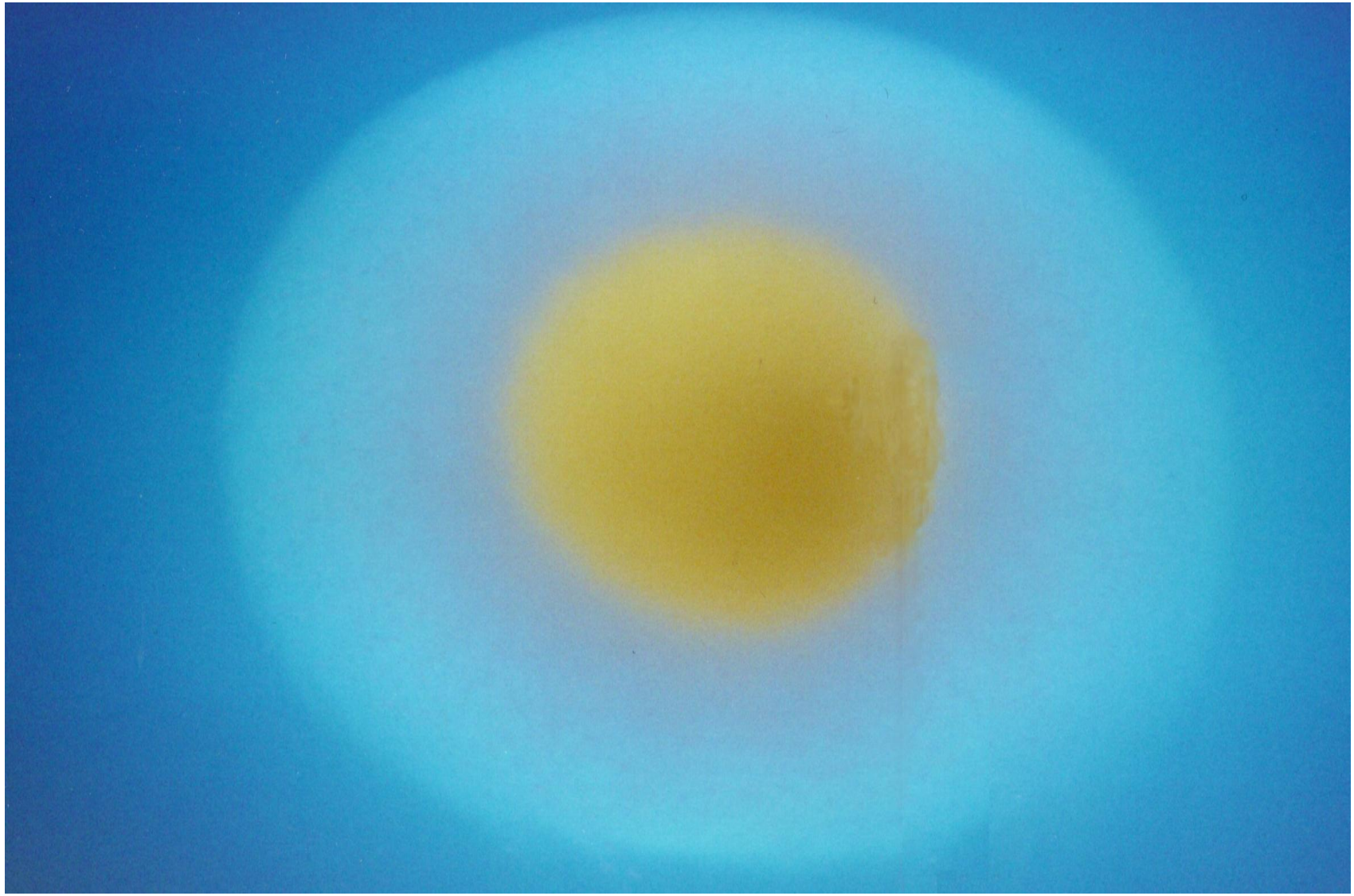
matrici "Swellable" *(particelle di farmaco disperse in un polimero idrofilo rigonfiante)*

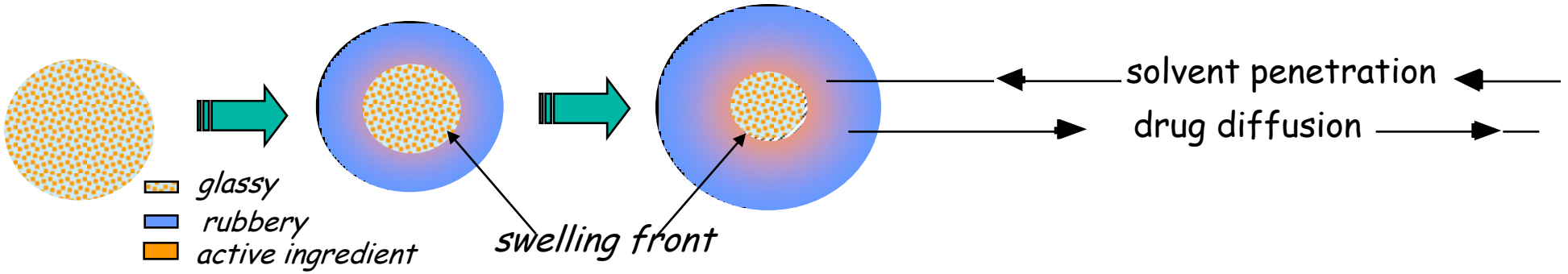


matrici "Swellable" *(particelle di farmaco disperse in un polimero idrofilo rigonfiante)*



matrici "Swellable" *(particelle di farmaco disperse in un polimero idrofilo rigonfiante)*

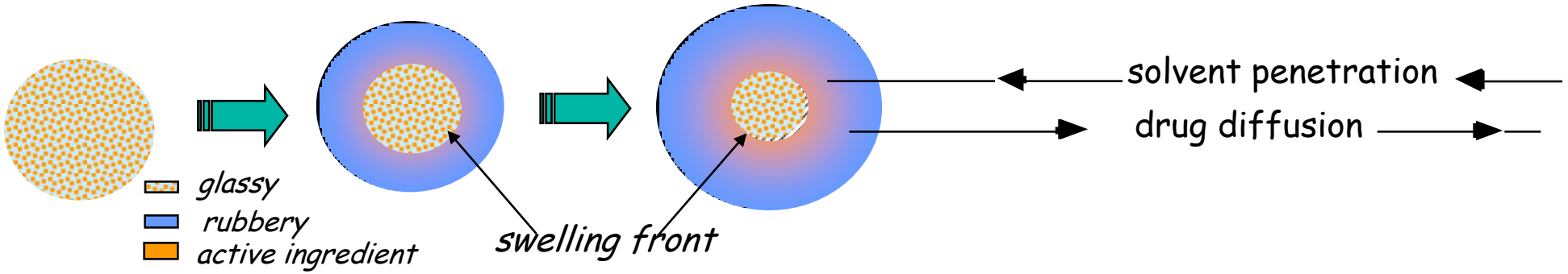


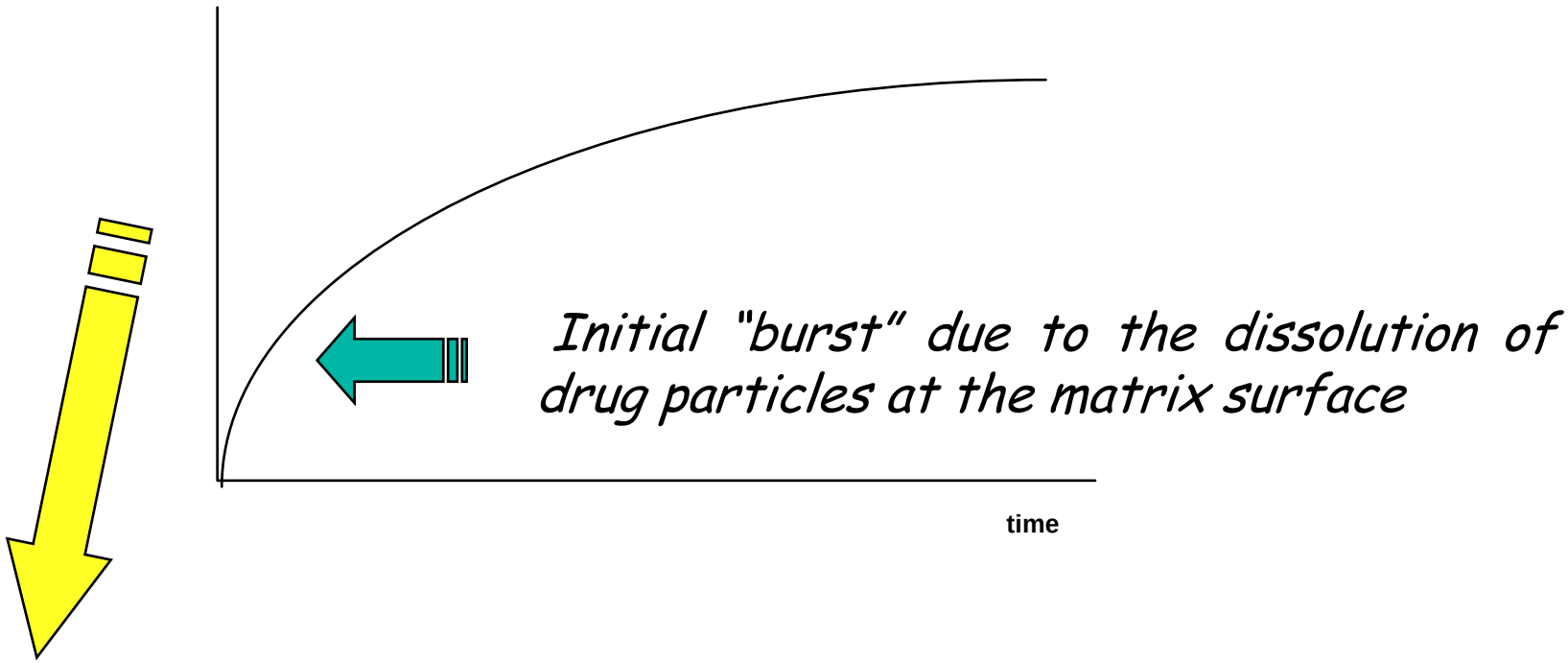


Release kinetics determined by

- inward solvent penetration rate
- outward drug diffusion rate
- matrix geometry
- possible matrix erosion

Release rate generally not constant

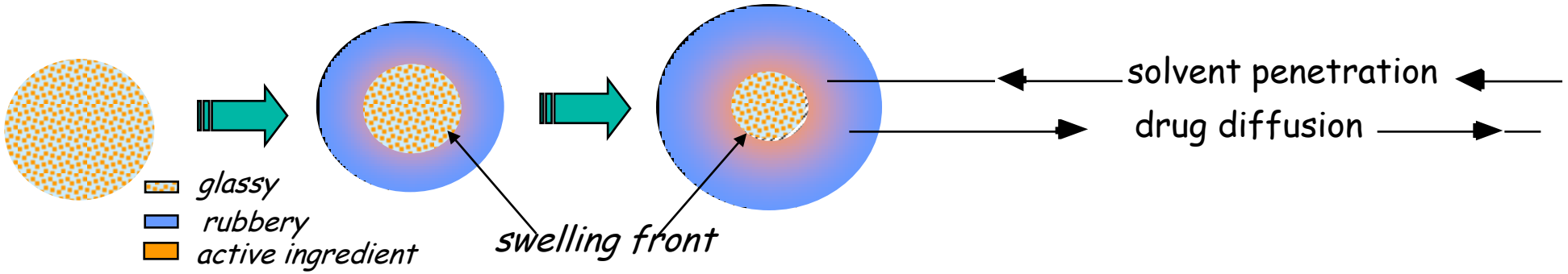




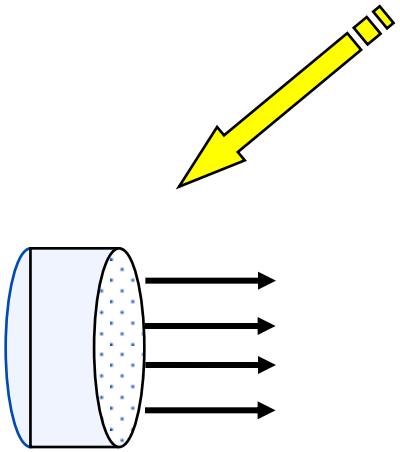
Release rate decreases with time as a function of the:

- *increase of the gel layer thickness*
- *decrease of glassy/rubbery interface area*

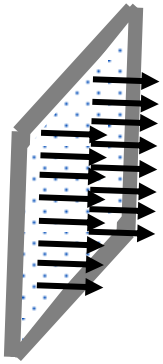
gazza

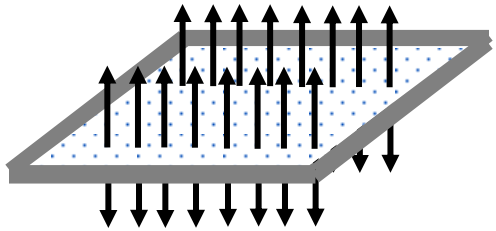


... per accedere al meccanismo, alla modellizzazione .. semplificare



immaginiamo di avere a che fare con un ***matrice cilindrica parzialmente rivestita*** *, equivale a ragionare in termini di rilascio unidirezionale* ***[slab]***

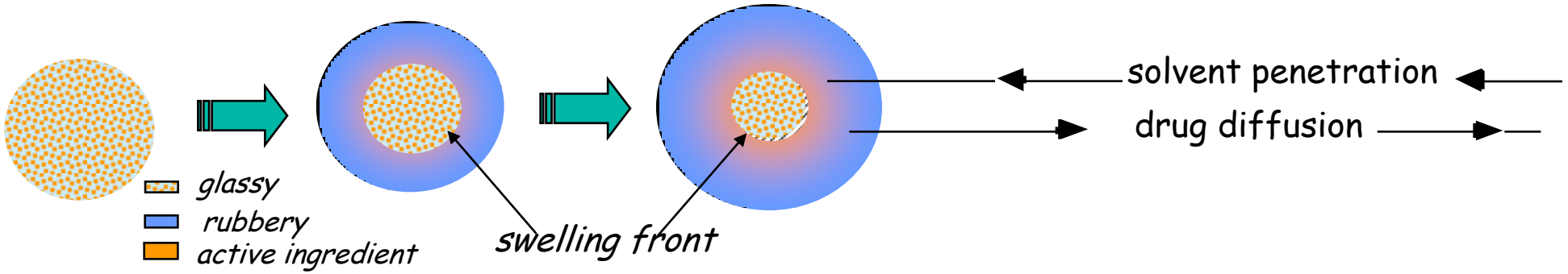




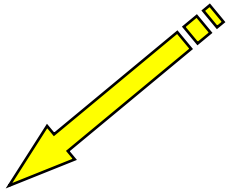
Release rate decreases with time as a function of the:

- *increase of the gel layer thickness*
- *decrease of glassy/rubbery interface area*

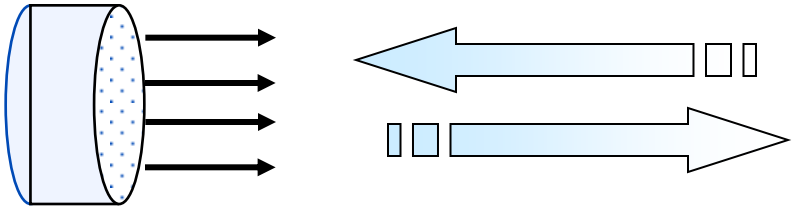
gazza



... per accedere al meccanismo, alla modellizzazione .. semplificare



la superficie esposta al mezzo di dissoluzione si mantiene costante; in seguito alla progressiva penetrazione del solvente vengono via via esposti strati di matrice assimilabili ad una ***slab***



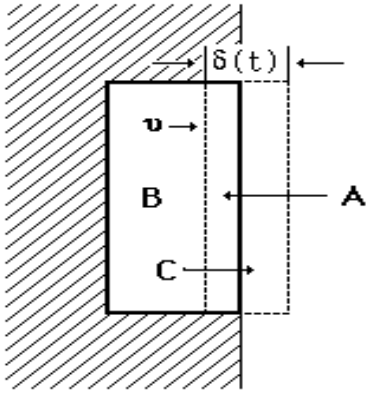
processi diffusivi in entrata e in uscita *possono considerarsi* ***unidirezionali***

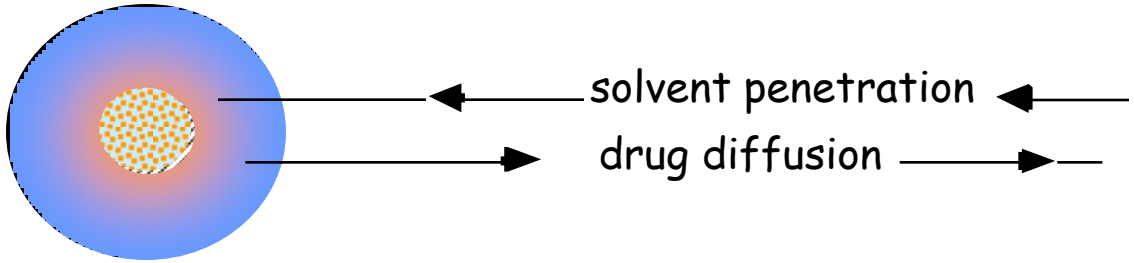
Release rate decreases with time as a function of the:

- *increase of the gel layer thickness*

~~- *decrease of glassy/rubbery interface area*~~

gazza





la cinetica di rilascio dipendera' dalla velocita' relativa dei processi di penetrazione del solvente [glassy/rubbery transition] e di diffusione del farmaco, quello relativamente piu' lento costituira' lo step limitante il rilascio

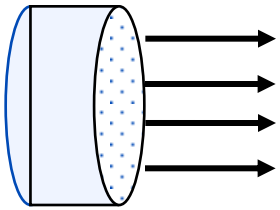
il rilascio del farmaco e' descritto da un'equazione esponenziale

$$M_t/M_\infty = Kt^n$$

M_t/M_∞ frazione rilasciata

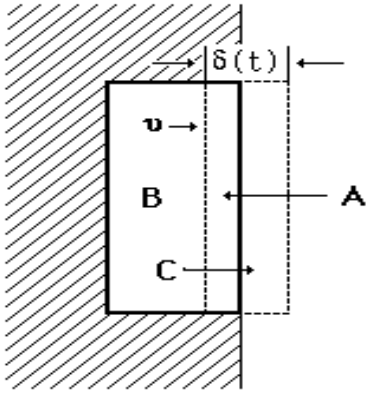
K costante sperimentale

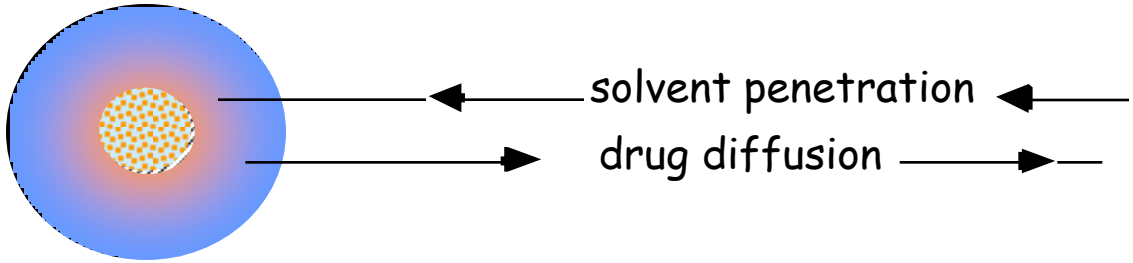
n descrittivo del meccanismo



$$\left\{\frac{2[-D_s(c_s + c^* - c_d - c_b) + D_d(c_s - c_b) + (D_d/c_b)(c_s - c_b)]^2(1 - c^* - c_s)t}{|D_s(2 - c^* - c_s)(c^* + c_s - c_d - c_b) + D_d(c^* + c_s)(c_s - c_b)|}\right\}$$

gazza





la cinetica di rilascio dipendera' dalla velocita' relativa dei processi di penetrazione del solvente [glassy/rubbery transition] e di diffusione del farmaco, quello relativamente piu' lento costituira' lo step limitante il rilascio

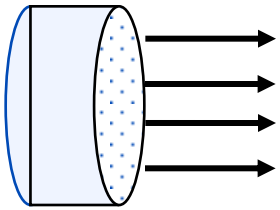
il rilascio del farmaco e' descritto da un'equazione esponenziale

$$M_t/M_\infty = Kt^n$$

M_t/M_∞ frazione rilasciata

K costante sperimentale

n descrittivo del meccanismo



n = 0,5 rilascio fickiano

0,5 < n <1 rilascio anomalo non-fickiano

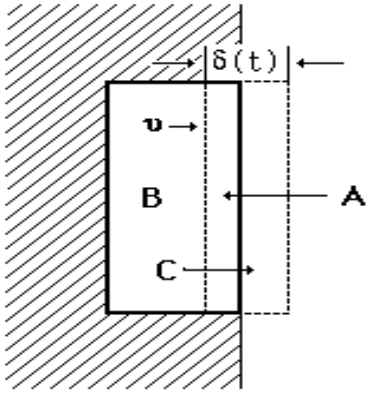
n = 1 case II transport (eventualmente cinetica ordine zero)

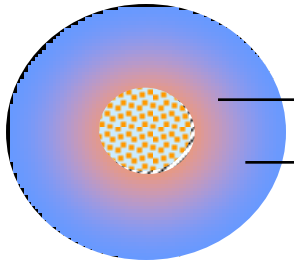
… se la diffusione e' il processo relativamente piu lento → rilascio fickiano

… se l'interazione glassy/rubbery e' il processo relativamente piu lento → possibile rilascio costante

… se le velocita' dei due processi sono comparabili→ rilascio anomalo non-fickiano

gazza





solvent penetration

drug diffusion

la cinetica di rilascio dipendera' dalla velocita' relativa dei processi di penetrazione del solvente [glassy/rubbery transition] e di diffusione del farmaco, quello relativamente piu' lento costituira' lo step limitante il rilascio

il rilascio del farmaco e' descritto da un'equazione esponenziale

$$M_t/M_\infty = Kt^n$$

M_t/M_∞ frazione rilasciata

K costante sperimentale

n descrittivo del meccanismo

… non sono descritti casi in campo farmaceutico

n = 0,5 rilascio fickiano

0,5 < n <1 rilascio anomalo non-fickiano

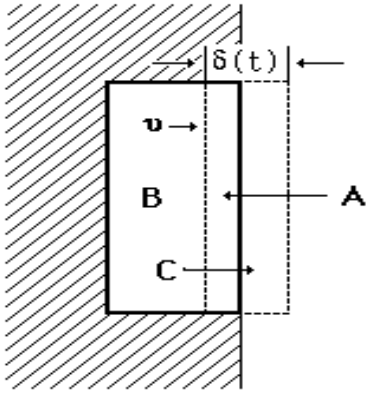
n = 1 case II transport (eventualmente cinetica ordine zero)

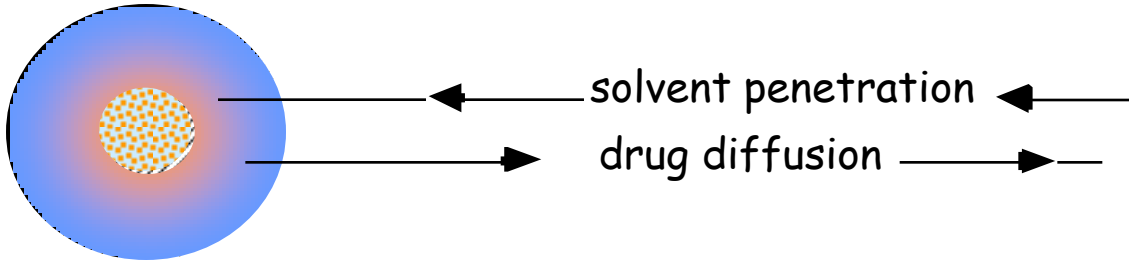
… se la diffusione e' il processo relativamente piu lento → rilascio fickiano

… se l'interazione glassy/rubbery e' il processo relativamente piu lento → possibile rilascio costante

… se le velocita' dei due processi sono comparabili→ rilascio anomalo non-fickiano

gazza





la cinetica di rilascio dipendera' dalla velocita' relativa dei processi di penetrazione del solvente [glassy/rubbery transition] e di diffusione del farmaco, quello relativamente piu' lento costituira' lo step limitante il rilascio

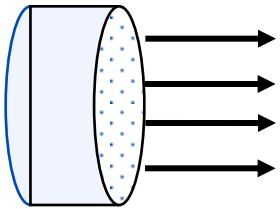
il rilascio del farmaco e' descritto da un'equazione esponenziale

$$M_t/M_\infty = Kt^n$$

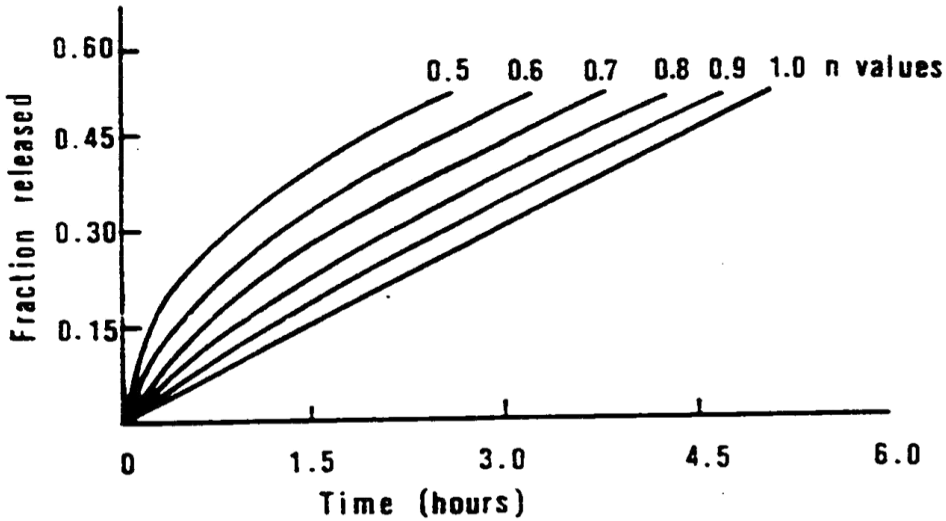
M_t/M_∞ frazione rilasciata

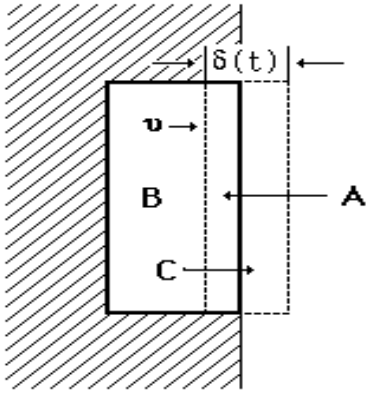
K costante sperimentale

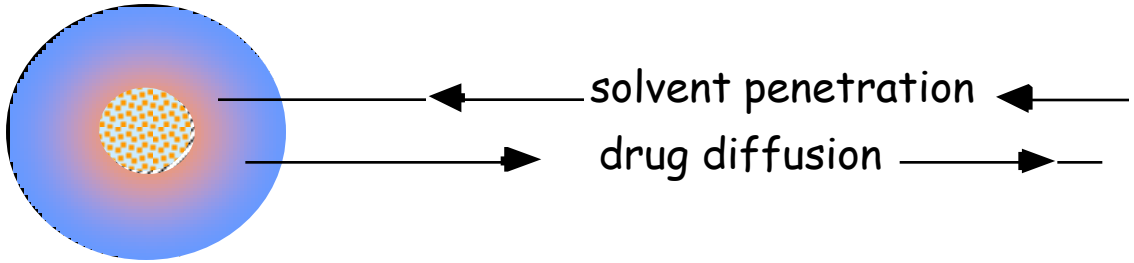
n descrittivo del meccanismo



Computer-simulated release curves obtained by increasing the value n from 0.5 to 1. All graphs to M_t/M_∞=0.6

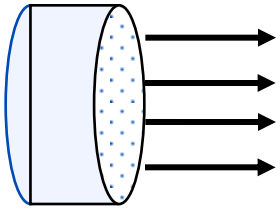






la cinetica di rilascio dipendera' dalla velocita' relativa dei processi di penetrazione del solvente [glassy/rubbery transition] e di diffusione del farmaco, quello relativamente piu' lento costituira' lo step limitante il rilascio

$$M_t/M_\infty = Kt^n$$



Deborah number

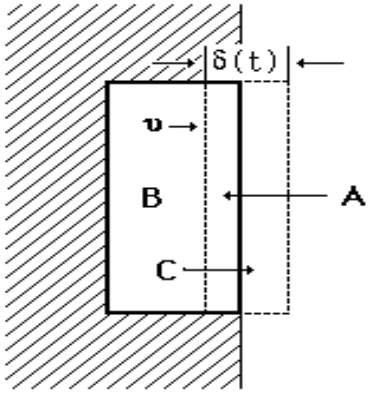
$$De = \frac{\lambda}{\theta}$$

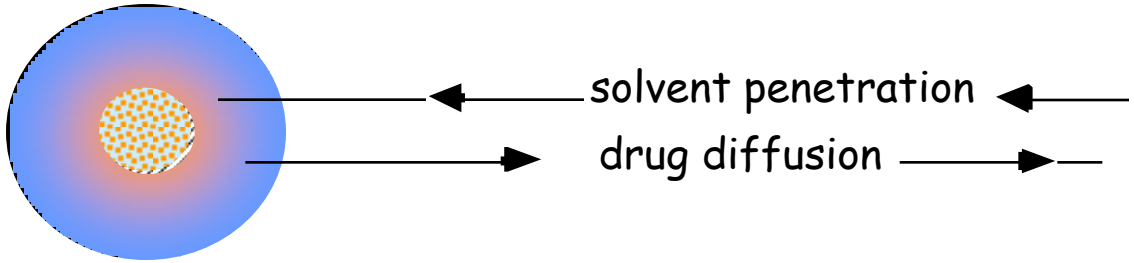
λ tempo di rilassamento delle catene polimeriche [glassy/rubbery transition]

θ tempo caratteristico di diffusione del solvente nel polimero

De << 1	penetrazione/rilascio fickiano (controllato dalla diffusione)	n =0.5
De >> 1	penetrazione/rilascio non-fickiana (controllato dalla g/r transition)	n=1
	(rilascio costante se velocita' di penetrazione del solvente è costante)	
De ~ 1	penetrazione/rilascio anomala non-fickiana (tempi comparabili)	0,5<n<1

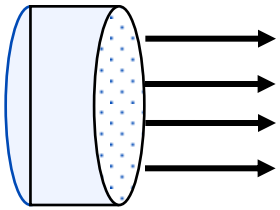
gazza





la cinetica di rilascio dipendera' dalla velocita' relativa dei processi di penetrazione del solvente [glassy/rubbery transition] e di diffusione del farmaco, quello relativamente piu' lento costituira' lo step limitante il rilascio

$$M_t/M_\infty = Kt^n$$



Swelling interface number

$$Sw = \frac{v\delta(t)}{D_i}$$

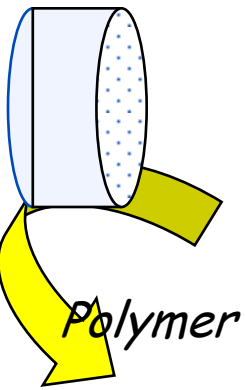
V	velocità di avanzamento fronte di "swelling"
δ	spessore strato idratato nel polimero
D_i	coefficiente di diffusione del farmaco nel polimero idratato

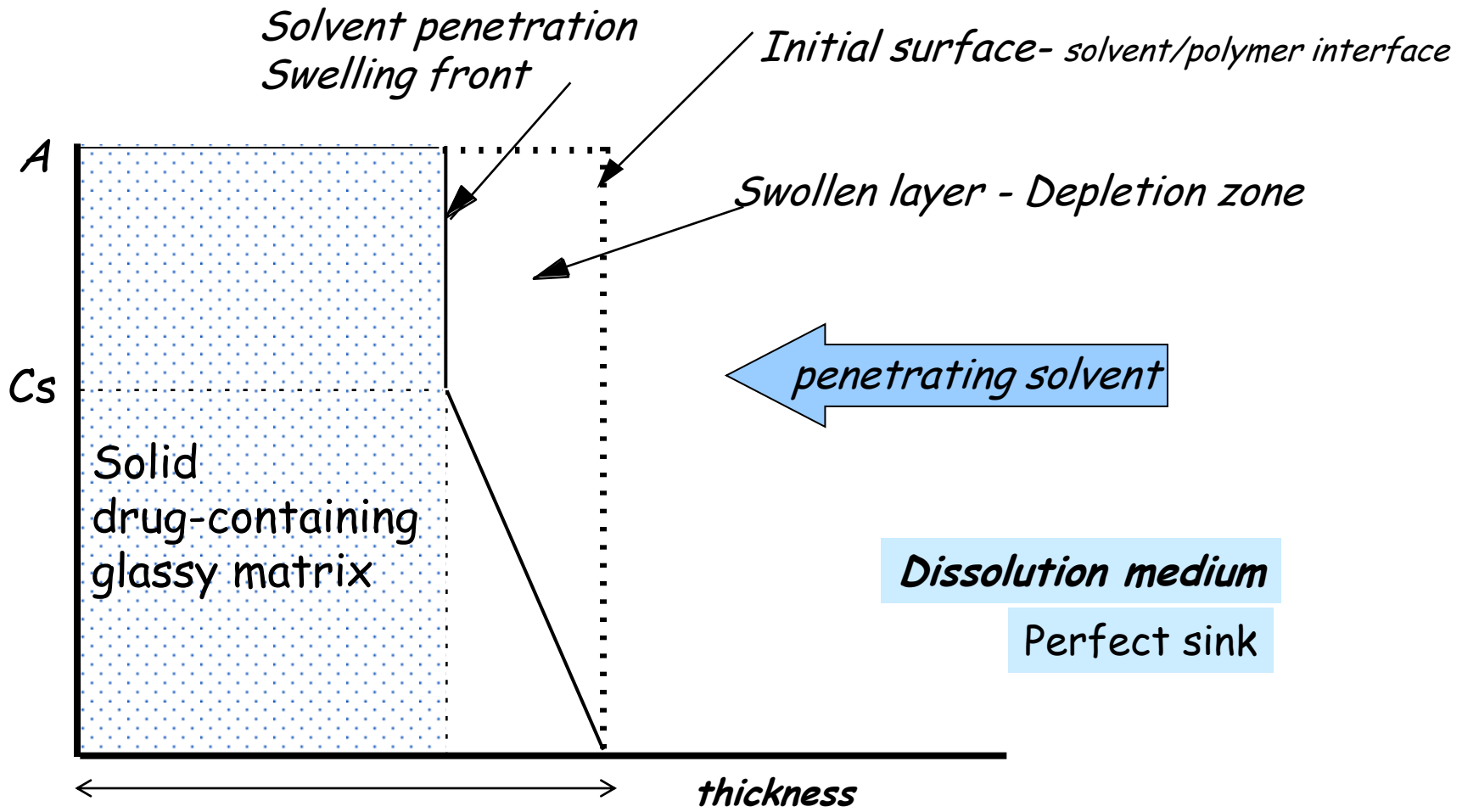
$Sw >> 1$	penetrazione/rilascio **fickiano** (controllato dalla diffusione)	$n = 0.5$
$Sw << 1$	penetrazione/rilascio **non-fickiana** (controllato dalla g/r transition)	$n = 1$
	(rilascio costante se velocita' v costante)	
$Sw \sim 1$	penetrazione/rilascio **anomala non-fickiana** (processi comparabili)	$0,5 < n < 1$

gazza

Matrici polimeriche idrofile

Swellable polymers





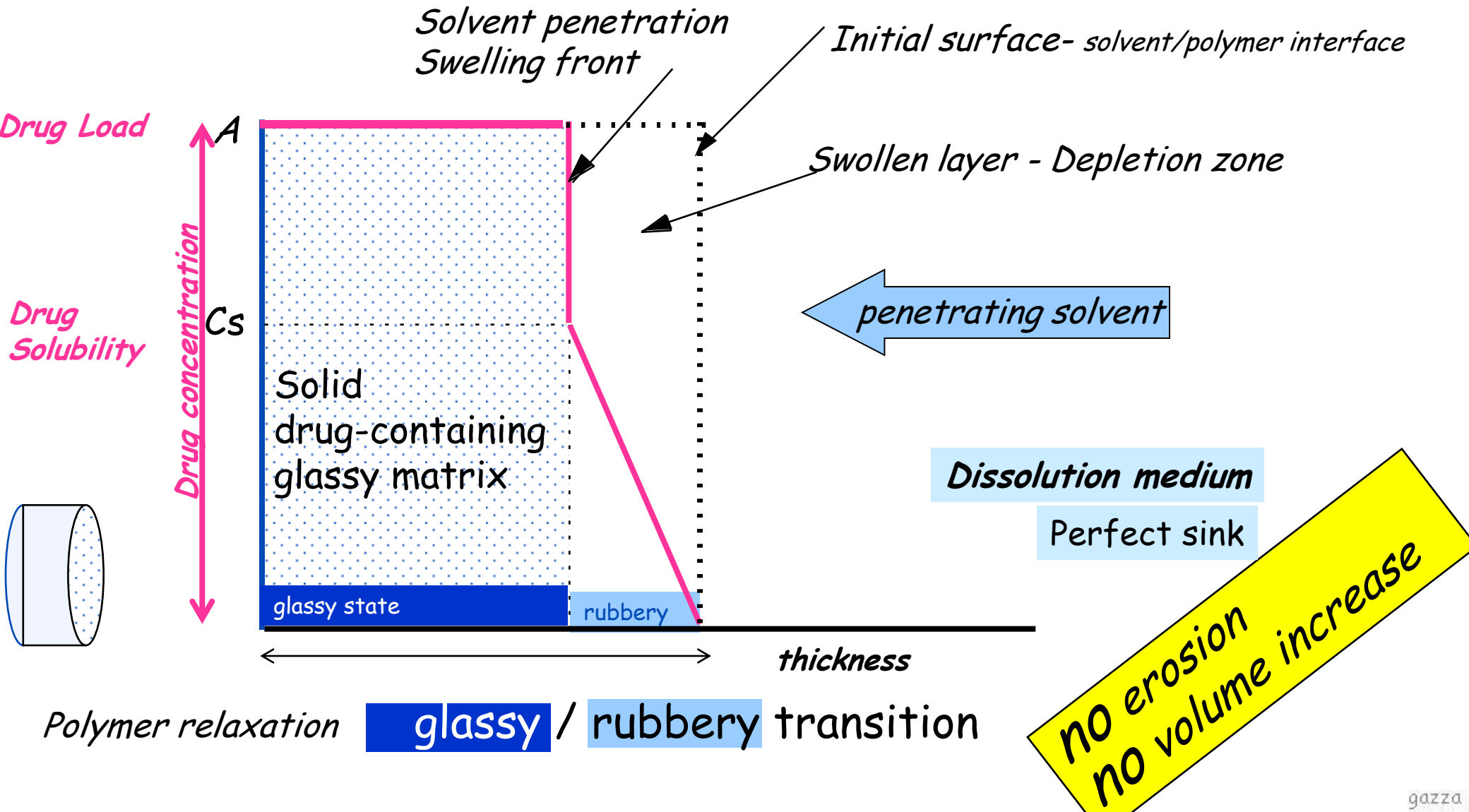
Polymer relaxation glassy / rubbery transition

Schema interazione fra matrice idrofila contenente il principio attivo e mezzo di dissoluzione con individuazione della posizione dei diversi fronti

gazza

Matrici polimeriche idrofile

Swellable polymers

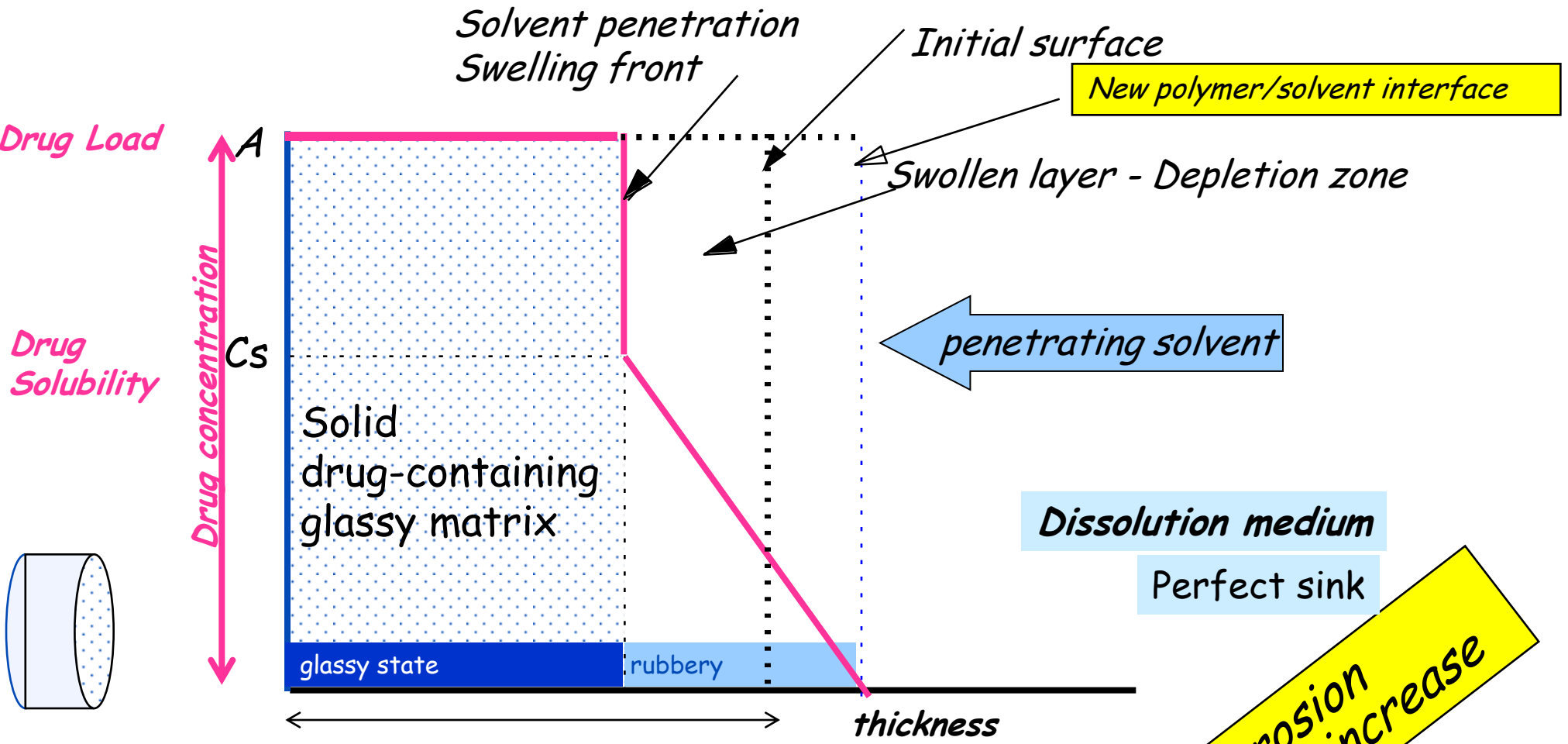


gazza

Matrici polimeriche idrofile

Swellable polymers

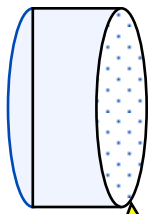
polymer increasing volume following g/r transition

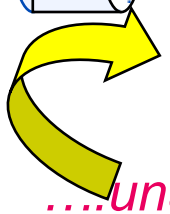


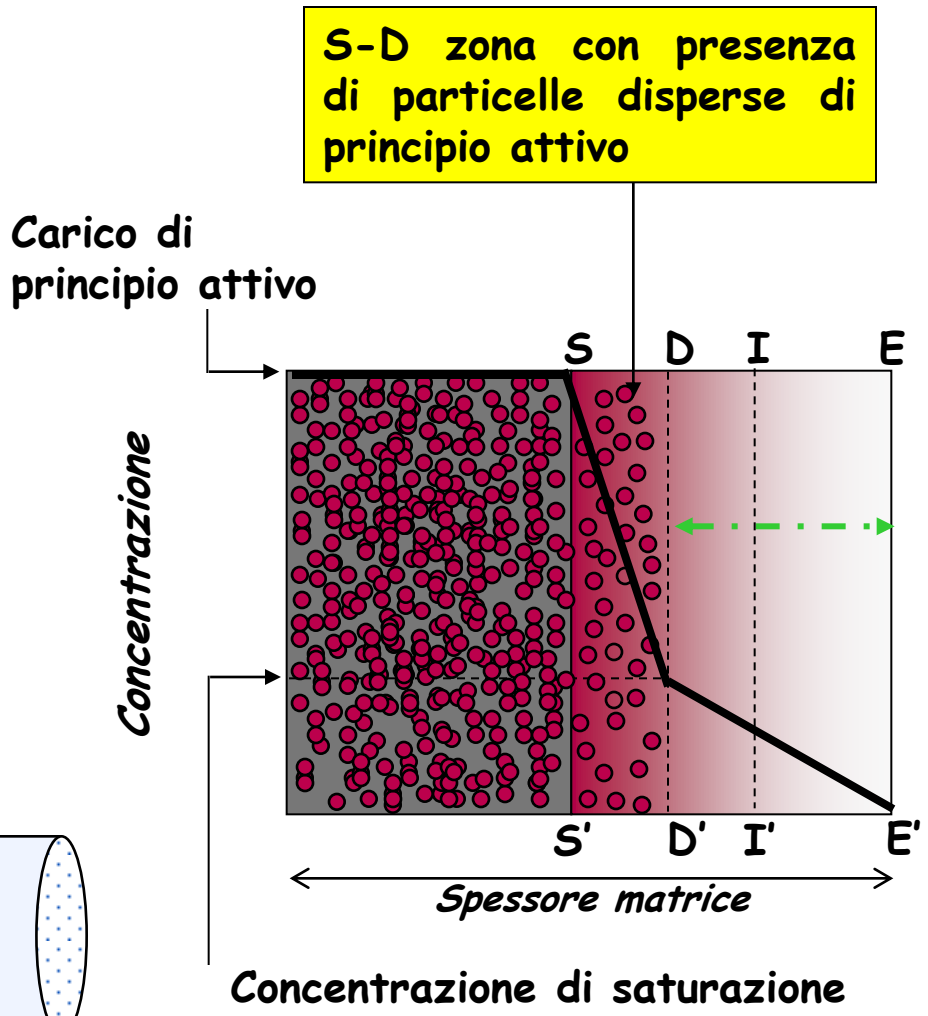
Polymer relaxation glassy / rubbery transition

gazza

Matrici polimeriche idrofile







Polimero vetroso + *particelle principio attivo*

Principio attivo in soluzione

Polimero gommoso *(zona gelificata)*

Cammino diffusionale

Mezzo di dissoluzione acquoso

SS'= Fronte di swelling (superficie di prima interazione)

II' = Superficie iniziale

EE' = Fronte di erosione/dissoluzione

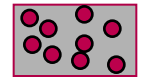
DD'= Fronte di diffusione

Schema di interazione fra matrice idrofila contenente il principio attivo e mezzo di dissoluzione con individuazione dei fronti di *swelling* e di erosione.

….una diversa rappresentazione….. piu' fedele … almeno in certi casi…

gazza

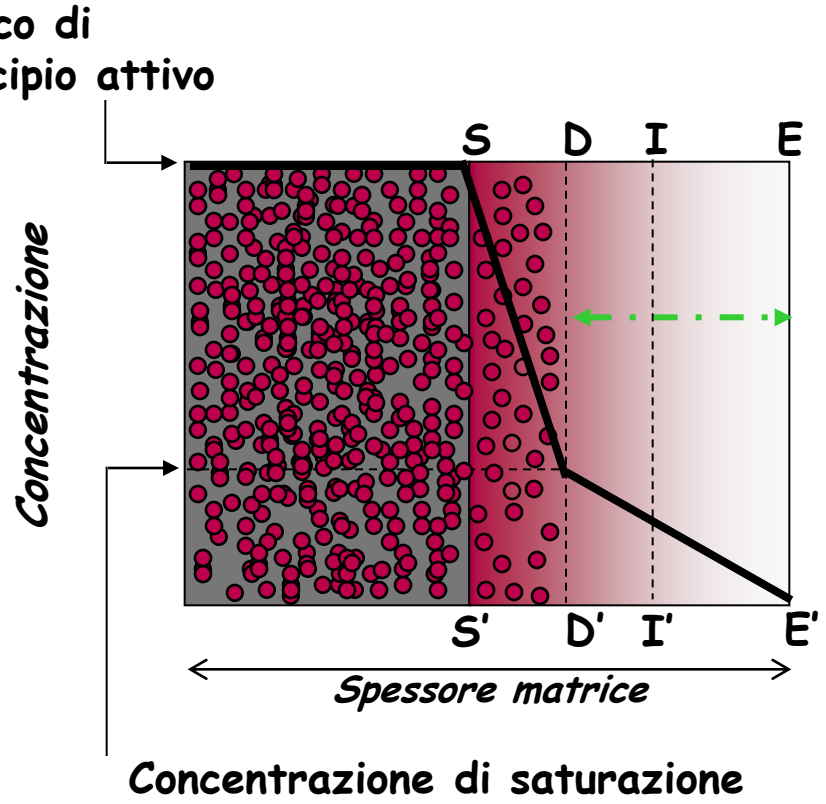
Matrici polimeriche idrofile



Polimero vetroso *+ particelle principio attivo*

Principio attivo in soluzione

Polimero gommoso *(zona gelificata)*

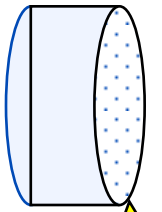


$$Q = Kt^n$$

Q= quantita' ceduta

n = indica il tipo di cinetica di rilascio

K= costante che include le caratteristiche dei materiali e geometriche del sistema

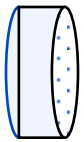


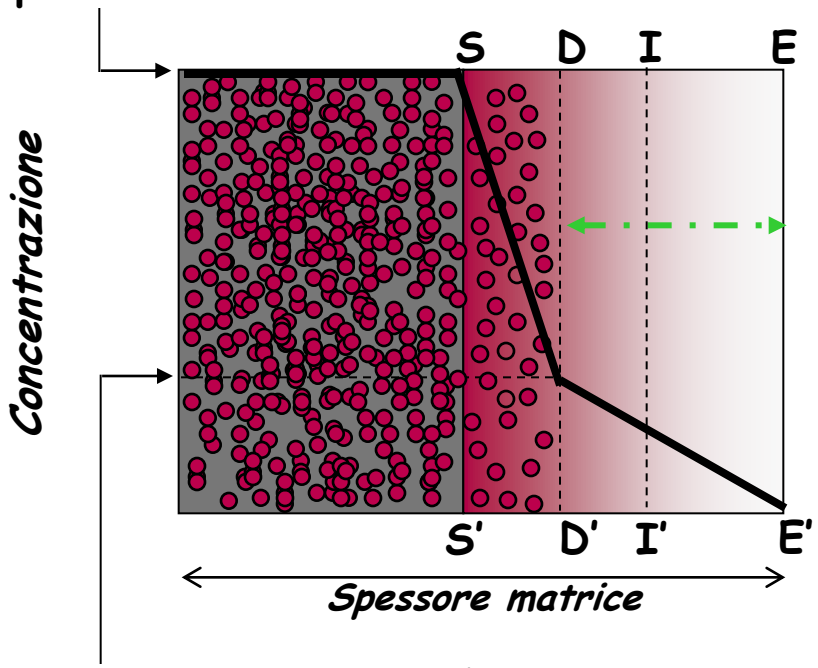
Schema di interazione fra matrice idrofila contenente il principio attivo e mezzo di dissoluzione con individuazione dei fronti di *swelling* e di erosione.

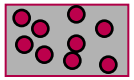
….una diversa rappresentazione….. piu' fedele … almeno in certi casi…

gazza

Matrici polimeriche idrofile







Polimero vetroso *+ particelle principio attivo*

Principio attivo in soluzione

Polimero gommoso *(zona gelificata)*

$$Q = Kt^n$$

Q= quantita' ceduta

n = indica il tipo di cinetica di rilascio

K= costante che include le caratteristiche dei materiali e geometriche del sistema

n = 0,5	rilascio fickiano
0,5 < n <1	" anomalo non fickiano
n = 1	Caso II - rilascio ordine zero

gazza

•Formulazioni di matrici idrofile a rilascio prolungato

- *Problemi reali*

Dose

Solubilità

del principio attivo

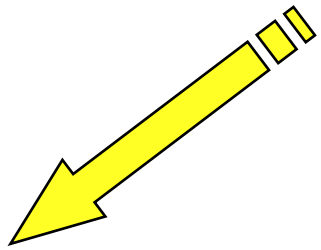
Pongono problemi in qualche modo assimilabili?

Presentano analogie non immediatamente evidenti?

gazza

•Formulazioni di matrici idrofile a rilascio prolungato

- *Problemi reali*

Dose  Solubilità

La quantità di farmaco per unità di dosaggio può essere fattore condizionante nella scelta della forma farmaceutica.

Un elevato dosaggio può

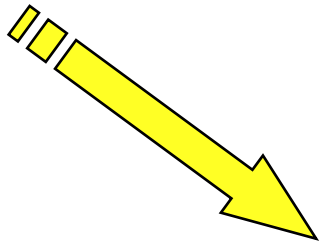
i) ridurre lo "spazio formulativo" (quantità necessarie di polimero relativamente grandi) e

ii) precludere la possibilità di realizzazione di sistemi ad unità multipla.

gazza

•Formulazioni di matrici idrofile a rilascio prolungato

- *Problemi reali*



Dose

Solubilità

estremi di solubilità sgraditi

solubilità elevata: in genere si fa difficile il controllo della velocita' di rilascio

solubilità molto bassa: la velocità di rilascio può essere limitata dalla velocità di passaggio in soluzione dell'attivo;

meccanismo di rilascio ----> *spesso diventa importante la componente erosiva.*

gazza

" The term CR implies a system that provides [continous] delivery of the drug for a predetermined period with predictable and reproducible kinetics, and known mechanism of release."

Gupta and Robinson on Treatise on Controlled Drug Delivery - p. 256, Ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, 1992.

Perché affannarsi tanto nella individuazione ed interpretazione del meccanismo di rilascio?

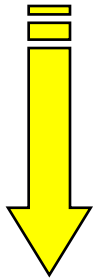
conoscere a fondo il meccanismo di rilascio significa avere più *chances* di riuscita nella progettazione di un sistema con cinetica di rilascio di ordine zero.

tema ricorrente:

- *come ottenere una cinetica di ordine zero (linearizzazione della curva di rilascio)?*

Hydrophilic Compressed Matrices for Prolonged Release

Perché conoscere a fondo il meccanismo di rilascio vorrà dire avere più *chances* di riuscita nella progettazione di un sistema con cinetica di rilascio di ordine zero.

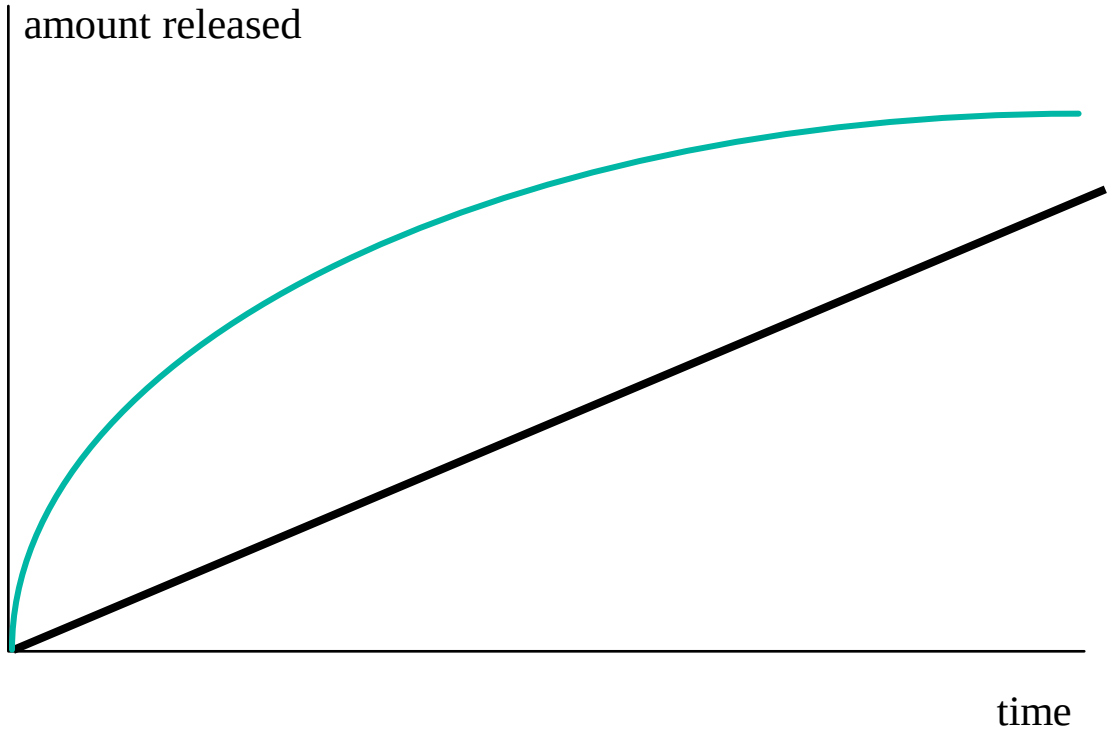


tema ricorrente:

- *come ottenere una cinetica di ordine zero (linearizzazione della curva di rilascio)?*

gazza

Come linearizzare la curva di rilascio ?



gazza

Come linearizzare la curva di rilascio ?

- **Eliminare "burst"** *(miscele di polimeri con diverse caratteristiche di gelificazione e/o erosione)*

- **Contrastare la riduzione dell'area che compete alla parte vetrosa al fronte di "swelling"** *(modificazione della geometria)*

- **Trovare altre vie** *(farsi venire qualche buona idea)*

gazza

Come linearizzare la curva di rilascio ?

- ***impiego di miscele di polimeri con diverse caratteristiche di "swelling" e/o di erosione***; (U. Conte et al. 1988; C. Caramella et al., 1992)

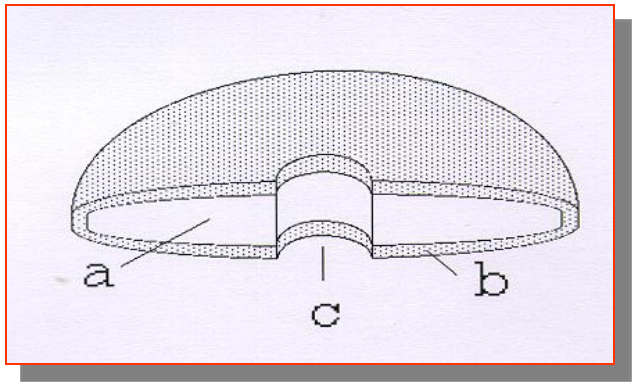
- ***modificazione della geometria del sistema*** *(controllo superficie di rilascio all'interfaccia glassy/rubbery);* (M.E. Sangalli et al., 1993; M.E. Sangalli et al., 2003)

- ***controllo dello "swelling" del sistema*** *(swelling-restricted systems);* (A.Gazzaniga et al., 1987;. A.Gazzaniga et al., 1994)

- ***approcci misti*** *(controllo superficie di rilascio /swelling della matrice)*
  (P. Colombo et al.,1990).

Erodible perforated coated matrix for extended release of drugs

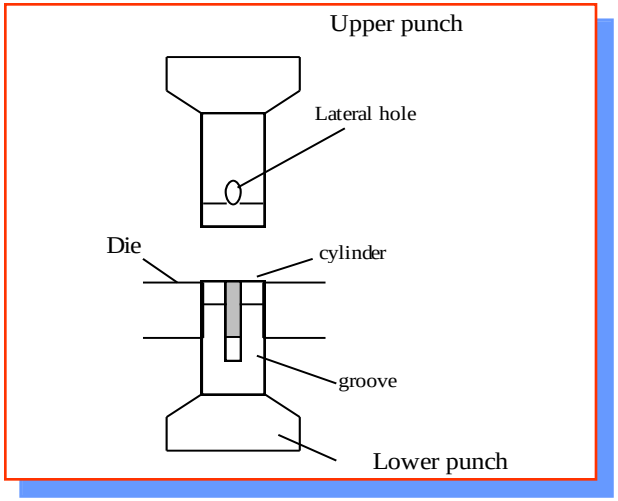
Sangalli M.E. et al., Int. J. Pharm., 91, 151, (1993)



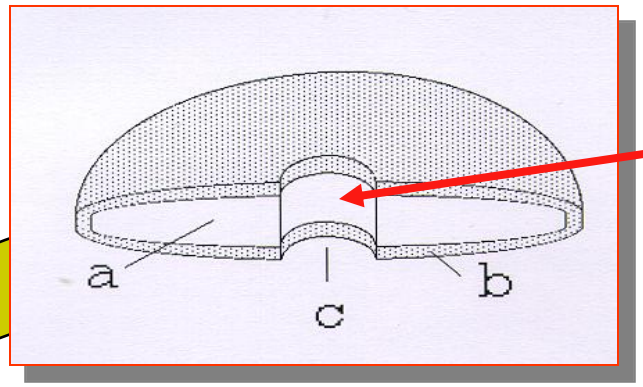
a) erodible core (12 mm in diameter)
b) water-impermeable coating
c) hole (4mm in diameter): release surface

Preparation of perforated cores by means of a continuous operating process

Use of both a traditional method and coating equipment to obtain an impermeable film on the entire surface of the core except the inner hole region



gazza



- *modificazione della geometria del sistema*

rilascio del p.a. solo dalla superficile, non rivestita, delimitante il foro centrale

interazione polimero/fluidi acquosi determina una progressiva e radiale erosione del nucleo che si traduce nell'aumento dell'area all'interfaccia al fronte di "swelling"

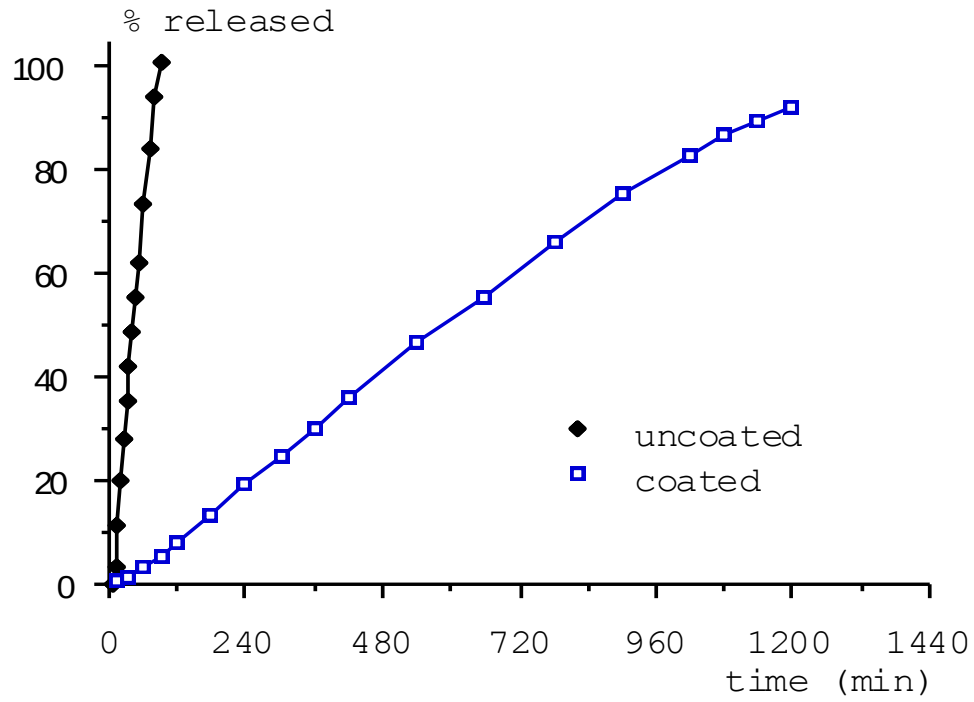
la cinetica di rilascio dipende dalla superficie di rilascio e dalla lunghezza del cammino diffusionale

l'equilibrio tra i due processi

rilascio lineare

gazza

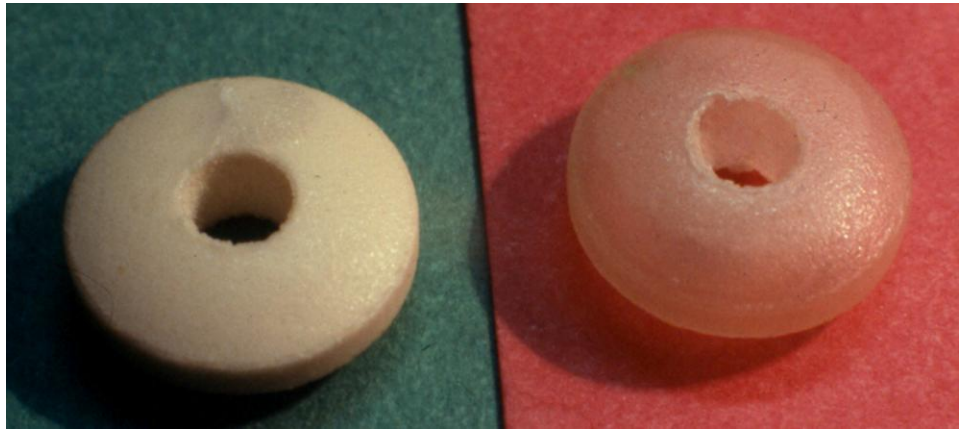
- *modificazione della geometria del sistema*



Release profile of benfluorex from uncoated cores and systems, coated with ethylcellulose film solution without plasticiser

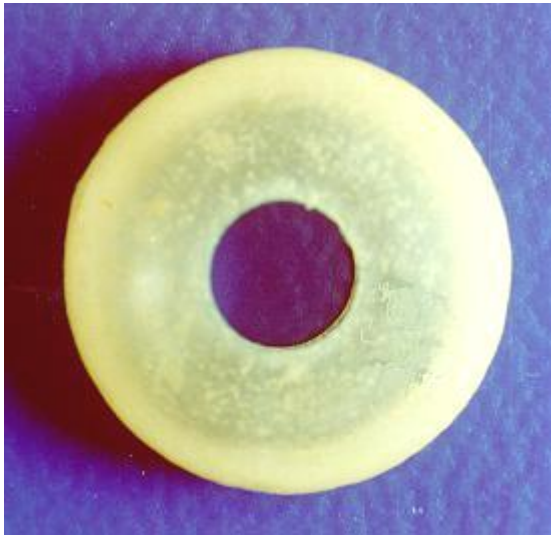
gazza

• *modificazione della geometria del sistema*



Photograph of benfluorex-containing PCPS before (left) and at the end (right) of the release test

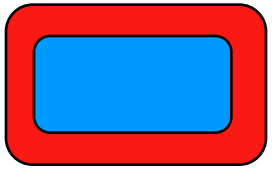
Photograph of benfluorex-containing PCPS after 480 minutes from the beginning of the release test



M.E. Sangalli et al., 2003,

gazza

"swelling restricted" minimatrices



nucleo: per contatto con i fluidi acquosi sviluppa una forza di rigonfiamento

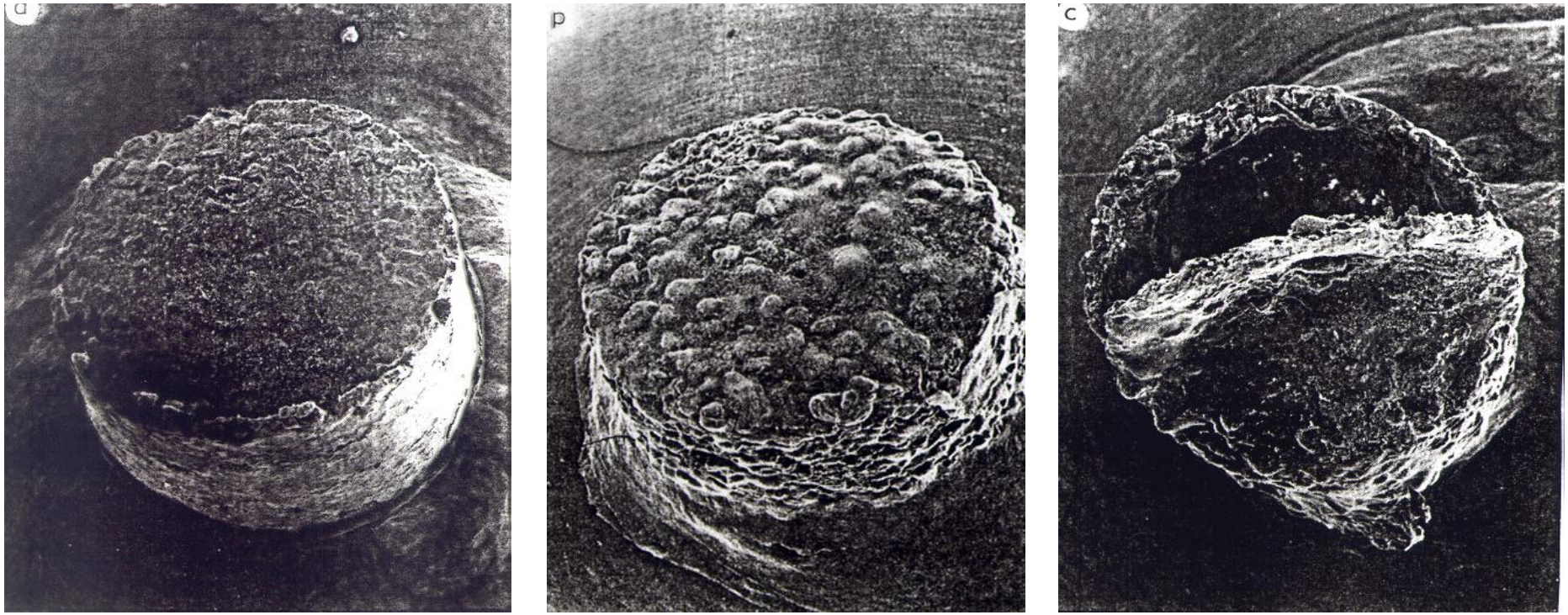
membrana: molto permeabile dotata di resistenza meccanica

preparazione: nucleo (compresione), d=2mm
membrana (filmatura in bassina)

Gazzaniga A., et al, Polymers in Medicine III, Elsievier Science Publichers B.V.Amsterdam,201 (1988)
Gazzaniga A., et al, Int. J. of Pharm., 91, 167-171 (1993)

• *controllo dello "swelling" del sistema*

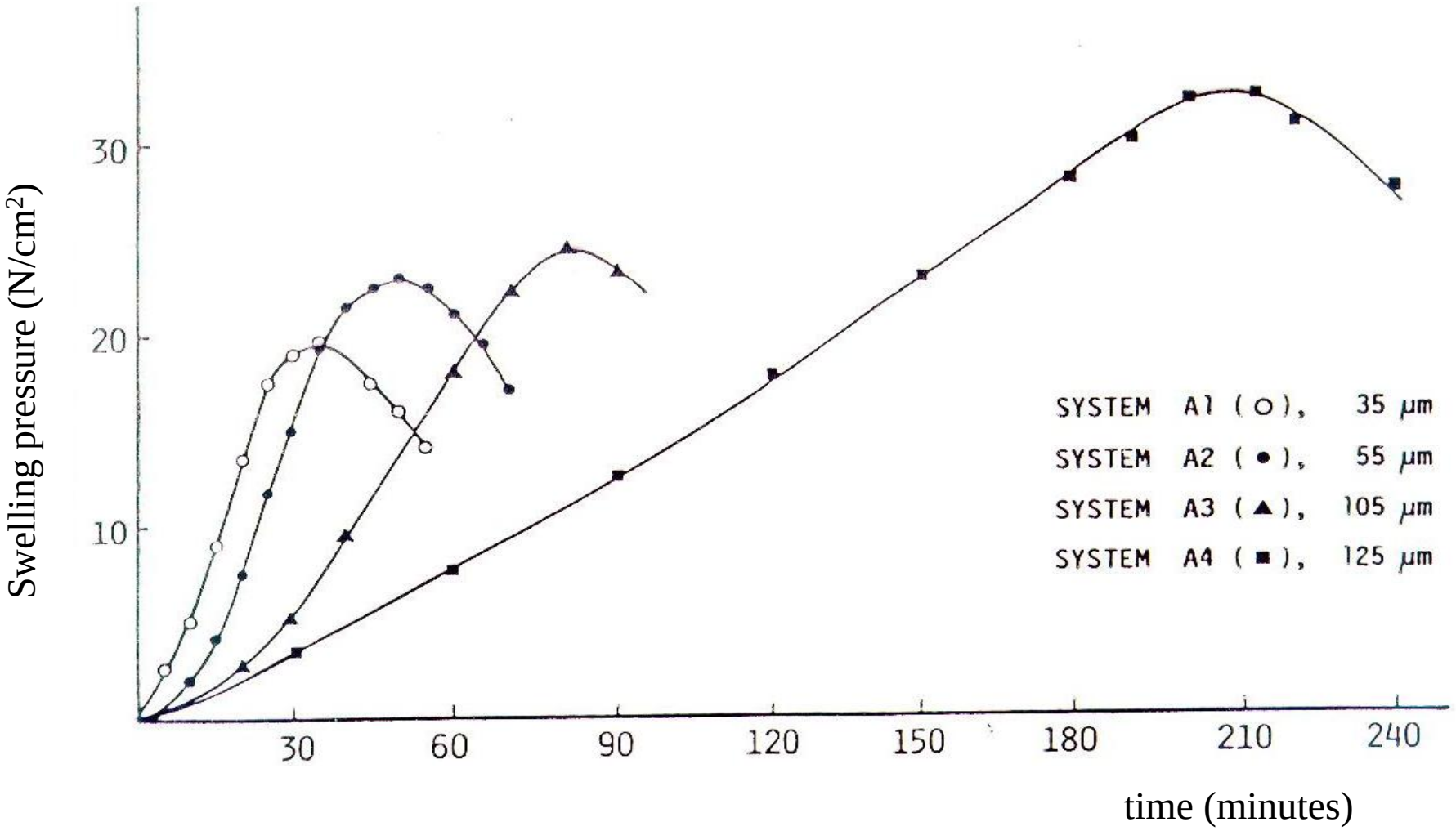
HCHO surface cross-linked PVA minimatrices



P. Colombo, U. Conte, C. Caramella, A. Gazzaniga, A. La Manna, J. Contr. Rel., Elsievier Science Publishers B.V., Amsterdam, 283 (1985)

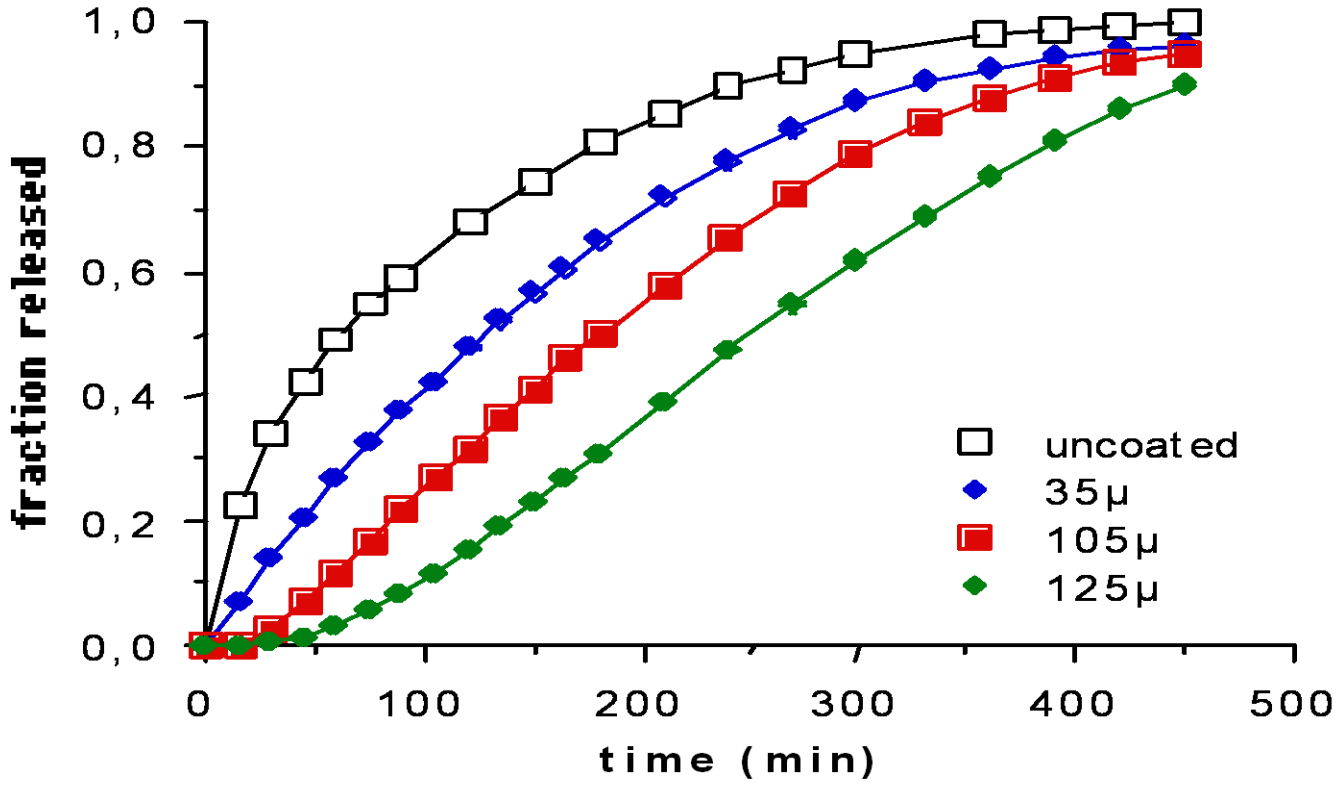
- *controllo dello "swelling" del sistema*

• *controllo dello "swelling" del sistema*



gazza

• *controllo dello "swelling" del sistema*

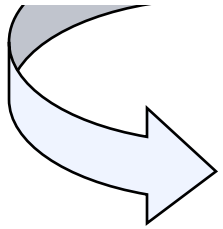


Release curves of matrix core and systems with differing film thickness

gazza

Contemporaneo controllo della superficie di rilascio e dello "swelling" della matrice

Sistemi parzialmente rivestiti



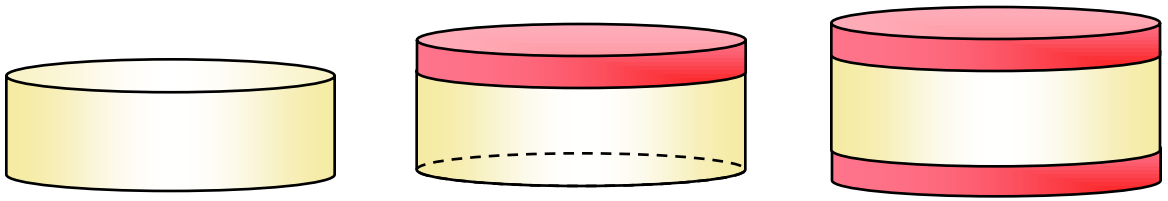
modulazione della cinetica

gazza

Drug release modulation by physical restrictions of matrix swelling

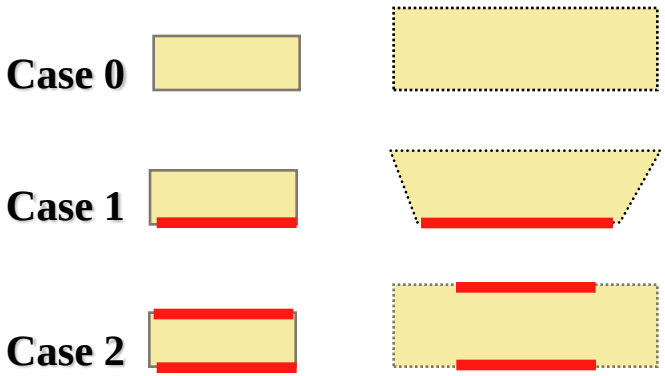
P.Colombo, U.Conte, A.Gazzaniga, L.Maggi, M.E.Sangalli N.A.Peppas, A.La Manna., Int. J. Pharm. 63, 43 (1990)

Matrice idrofila/swellable



Rivestimento impermeabile

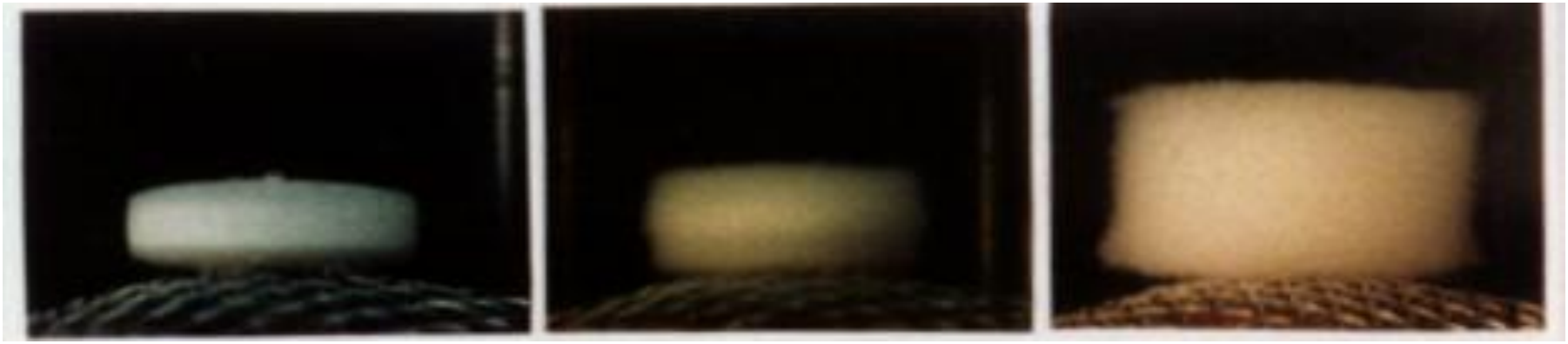
Caso 0 **Caso 1** **Caso 2**



Membrana impermeabile
Matrice idrofila

gazza

Hydrophilic Swellable Compressed Matrices

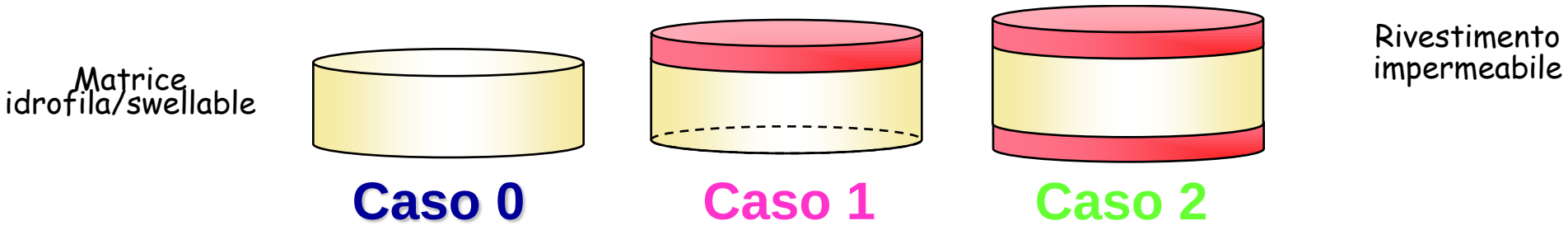


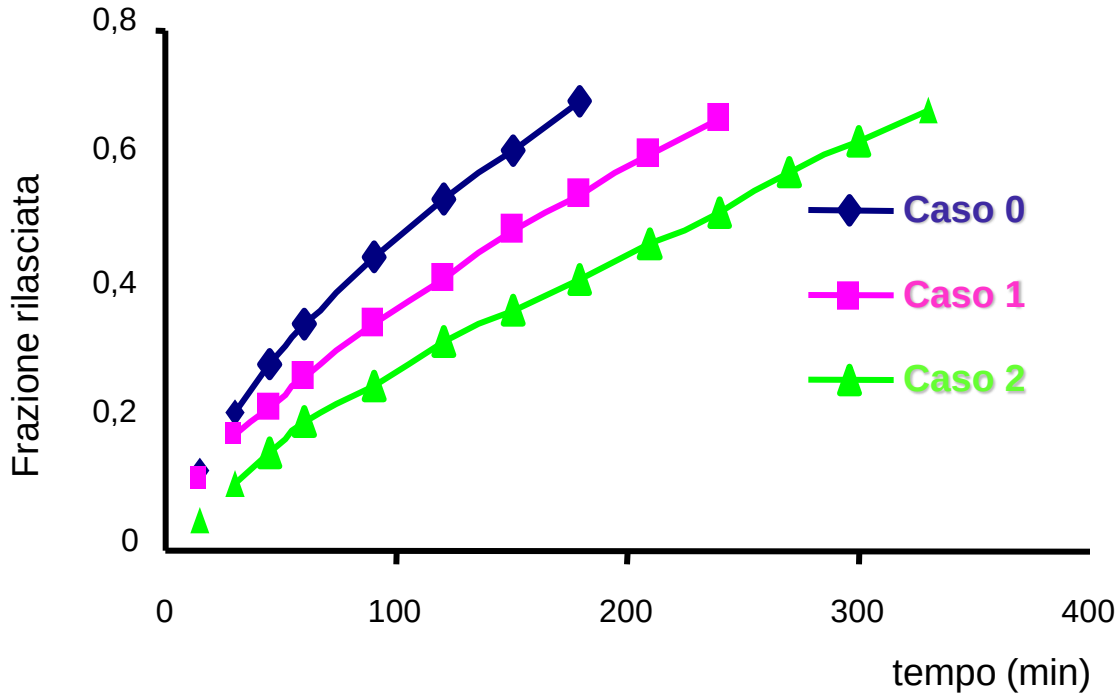
Photographs of the progressive swelling of a HPMC (K100M) matrix containing Diltiazem HCl

P.Colombo, U.Conte, A.Gazzaniga, L.Maggi, M.E.Sangalli N.A.Peppas, A.La Manna., Int. J. Pharm. 63, 43 (1990)

Drug release modulation by physical restrictions of matrix swelling

P.Colombo, U.Conte, A.Gazzaniga, L.Maggi, M.E.Sangalli N.A.Peppas, A.La Manna., Int. J. Pharm. 63, 43 (1990)





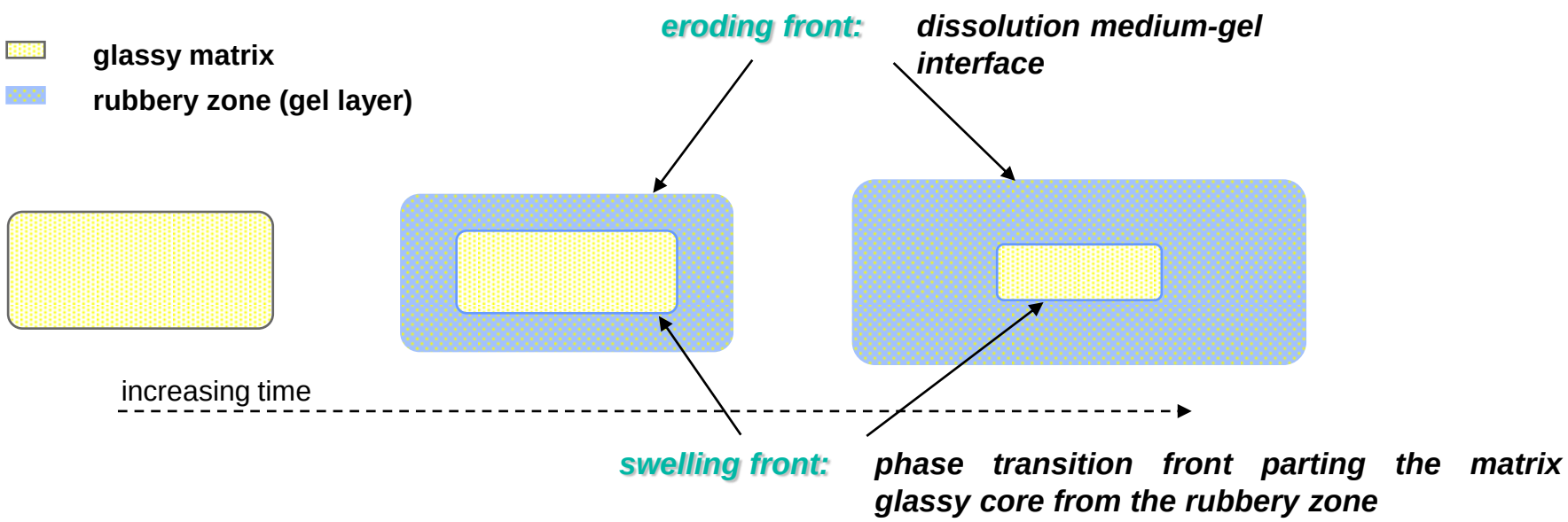
•Formulazioni di matrici idrofile a rilascio prolungato

ROLE OF THE *SWELLING FRONT SURFACE FRACTION RELATED TO THE DRUG* IN THE RELEASE FROM HIGH VISCOSITY HPMC MATRICES

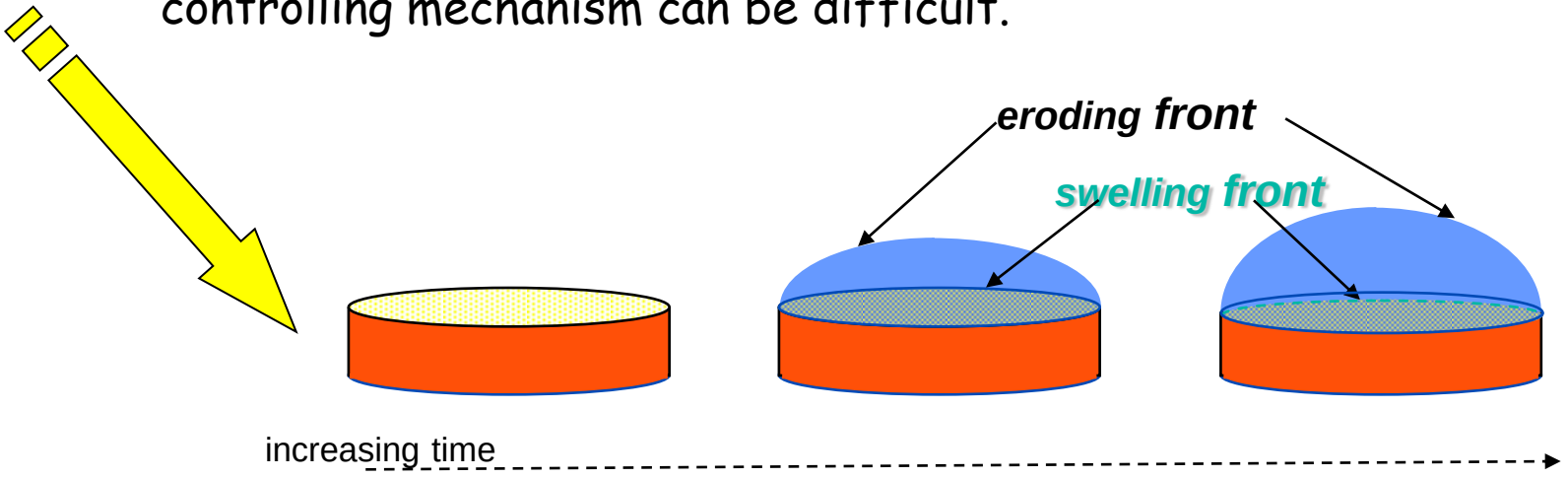
Lucia Zema, Maria Edvige Sangalli, Alessandra Maroni, Ferdinando Giordano and Andrea Gazzaniga

Study the influence of formulation composition and drug solubility on the release from high viscosity hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) containing matrices

L.Zema, M.E.Sangalli, P.Pavesi, C.Vecchio, F.Giordano, A.Gazzaniga - Proc. Meeting Pharm. Biopharm. and Pharm. Techn., 2, 333 (1998)
C.Lombardi, L.Zema, M.E.Sangalli, A.Maroni, F.Giordano, A.Gazzaniga - Proc. Meeting Pharm. Biopharm. and Pharm. Techn., 2, 335 (1998)



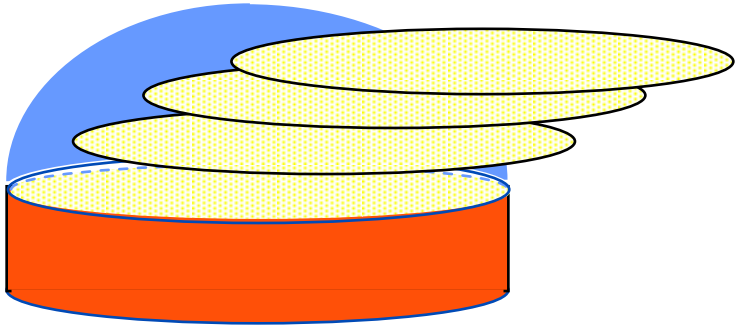
- In slowly eroding systems the external surface area *increases* due to the interaction with the solvent while the swelling front interface area *decreases* (dimensional changes);
- the identification of physical sensed parameters to relate to the release controlling mechanism can be difficult.



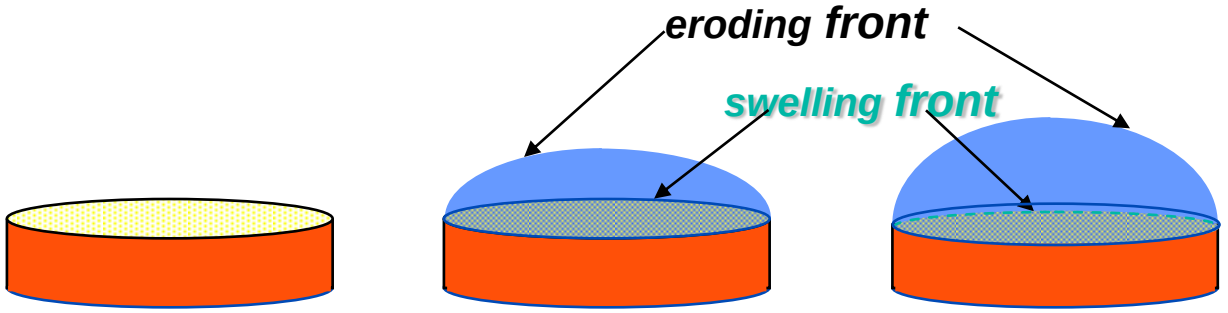
Subsequent matrix layers which come into contact with the dissolution medium can be assimilated to one-way diffusion slabs with practically constant surface area and composition.

coincident with

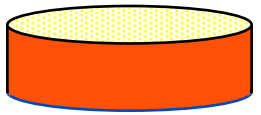
swelling front surface area



⇨ the identification of physical sensed parameters to relate to the release controlling mechanism can be difficult.



Experimental



Matherials

Polymer:	high viscosity HPMC (Methocel® K4M)
Drugs:	Theophylline, Diclofenac Sodium, Diprophylline, Diclofenac
Filler:	Dibasic Calcium Phosphate (Emcompress®)

Matrices preparation

Powders mixtures were compressed using a direct compression technique with a single punch tabletting machine (Korsch, EKO, Berlin, D]:

flat-faced punches, diameter =10mm

compressional force range, 180-200 MPa

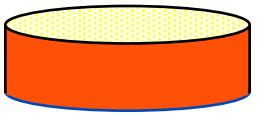
The cylindrical tablets obtained (weight: 300 mg, height: about 3 mm) were coated on all surfaces except one base by immersion in CAP 15% acetone solution:

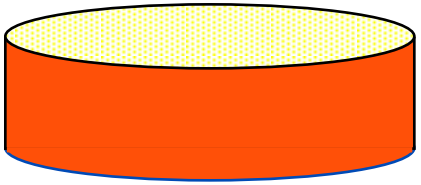
glassy matrix surface area exposed to the dissolution medium = 0.79 cm^2

Dissolution test

Release tests (three replicates) were performed in distilled water (900 ml, 37 C) using USP 23 apparatus II with the paddle rotating at 100 rpm.

BINARY MATRICES



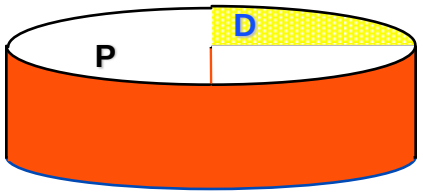


composition

drug (D) + polymer (P)

code

D/P %weight / %weight



% weight

↓

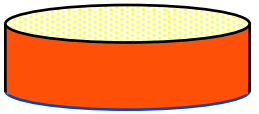
% volume

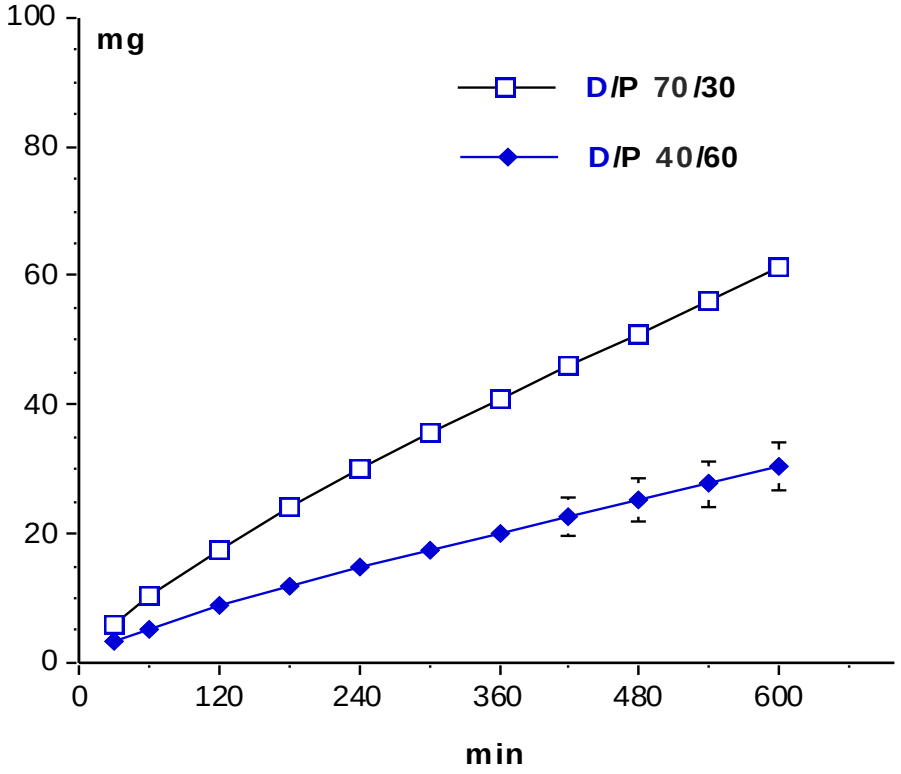
↓

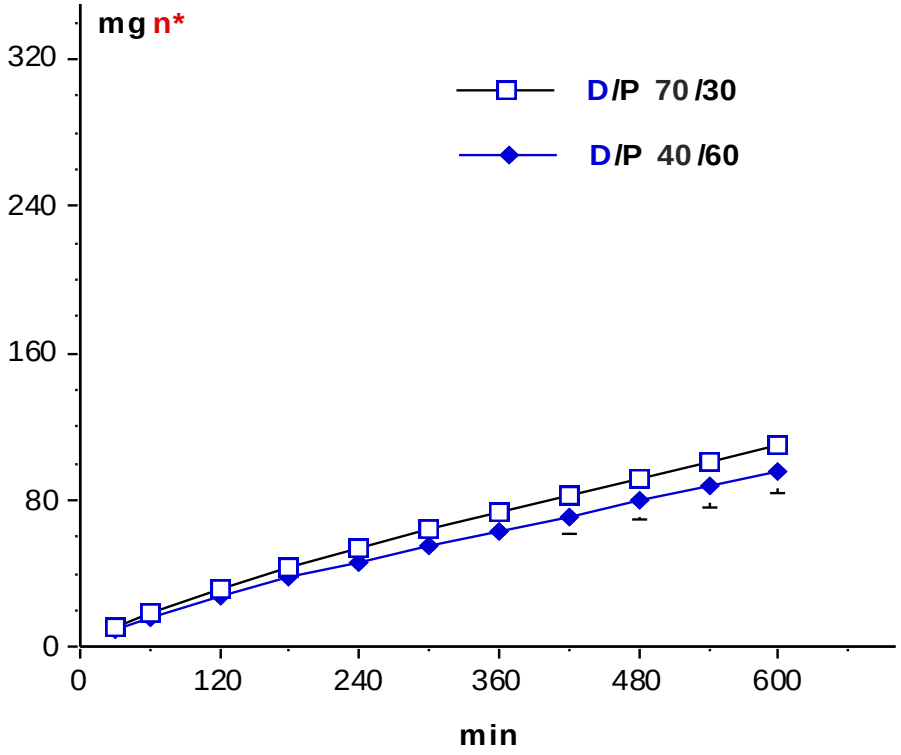
% surface area

A surface area relevant to the drug at the swelling front was defined, identifying the area of "first interaction" between drug particles and the dissolution medium; due to the design of the device used this surface area can be calculated by means of the real volume fraction held by the drug in the formulation.

BINARY MATRICES



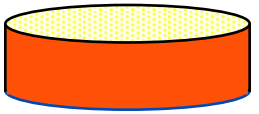


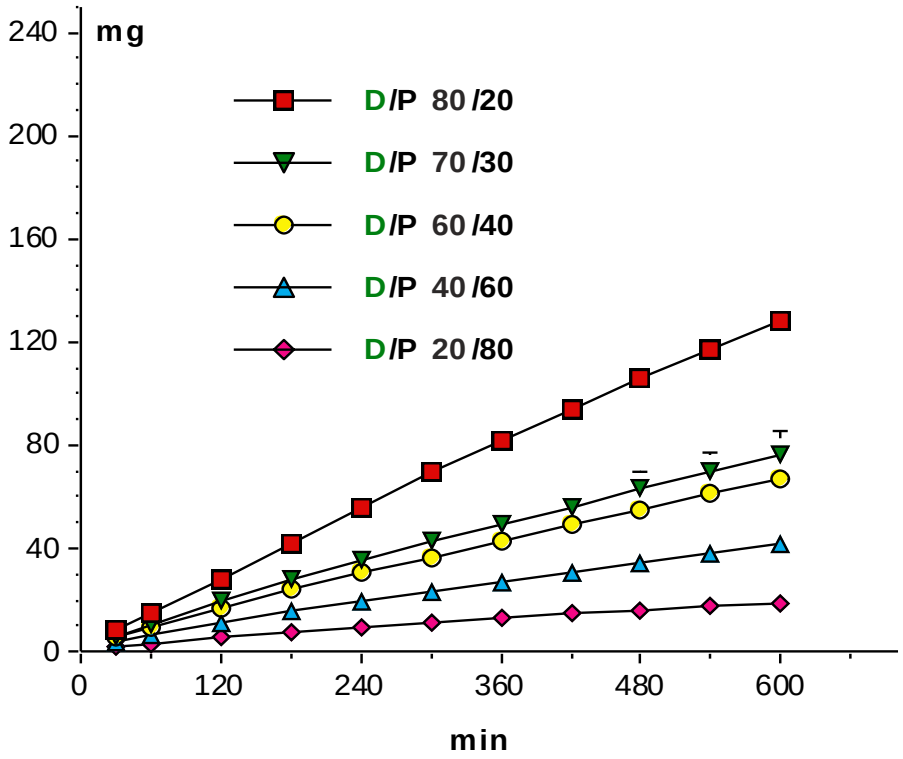


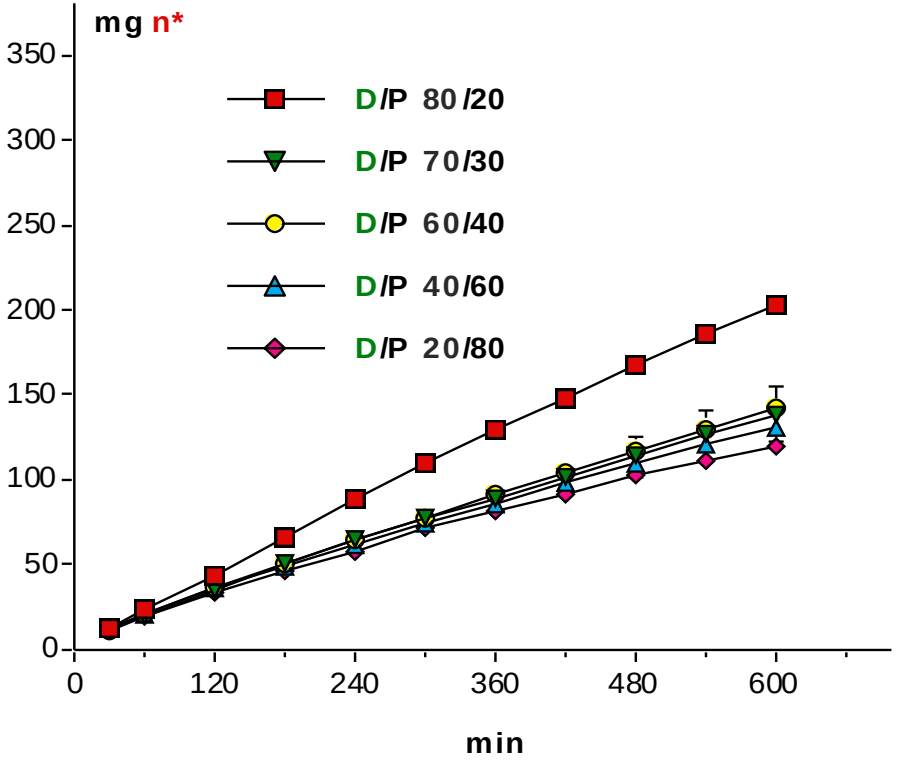
D = **Theophylline** **P** = Methocel ® K4M

n* = data normalized to the swelling front surface fraction which is up to the drug

BINARY MATRICES







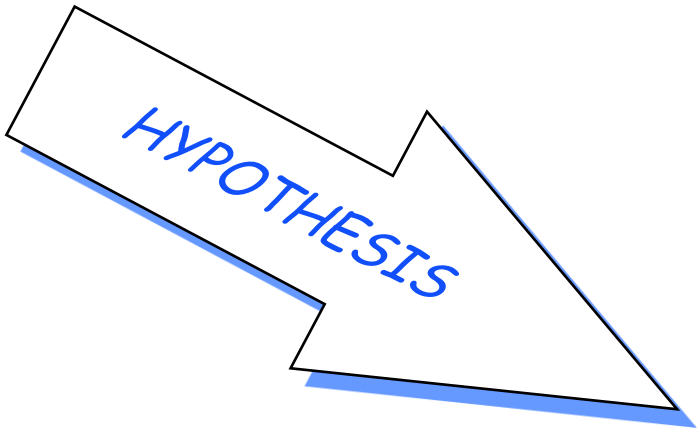
D = **Diclofenac Sodium** **P** = Methocel ® K4M

n* = data normalized to the swelling front surface fraction which is up to the drug

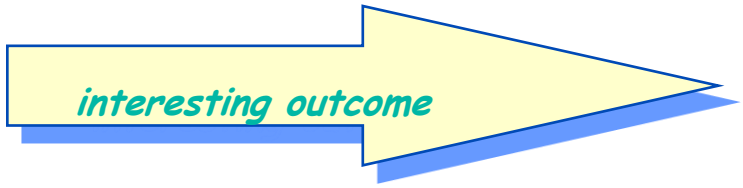
BINARY MATRICES

The overall results point to the existence of a threshold value over which following the further increase in polymer quantity a corresponding reduction in release rate does not occur anymore.

The proposed parameter, *the swelling front surface fraction which is up to the drug*, i.e. the effective area of first interaction between drug particles and the dissolution medium, seems to be, more than the polymer content, the *operating release rate determining factor*.

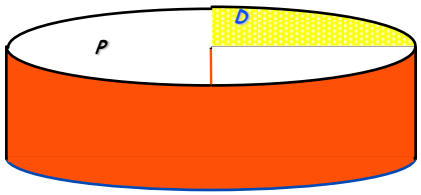


The *partial replacement of the polymeric component* with an inert additive not interfering with the release mechanism should not significantly affect drug release performances.

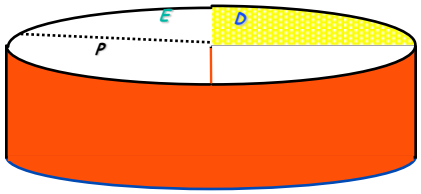


Manufacturing improvements

Dibasic calcium phosphate (Emcompress®) is commonly used as a filler in hydrophilic matrices and is known to improve the overall technological properties of formulations.

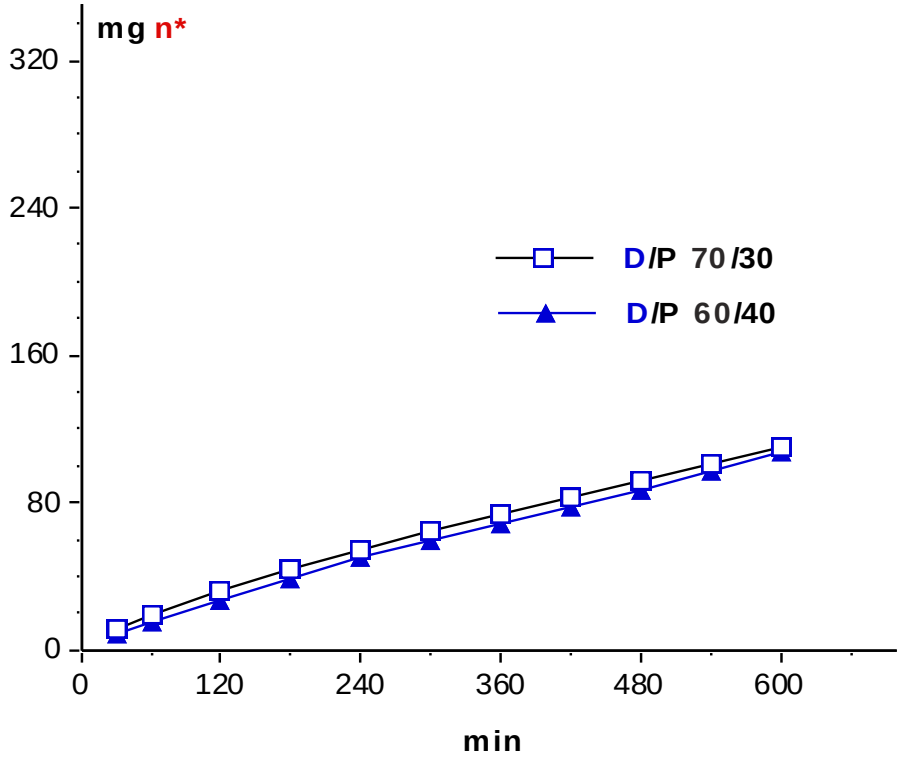


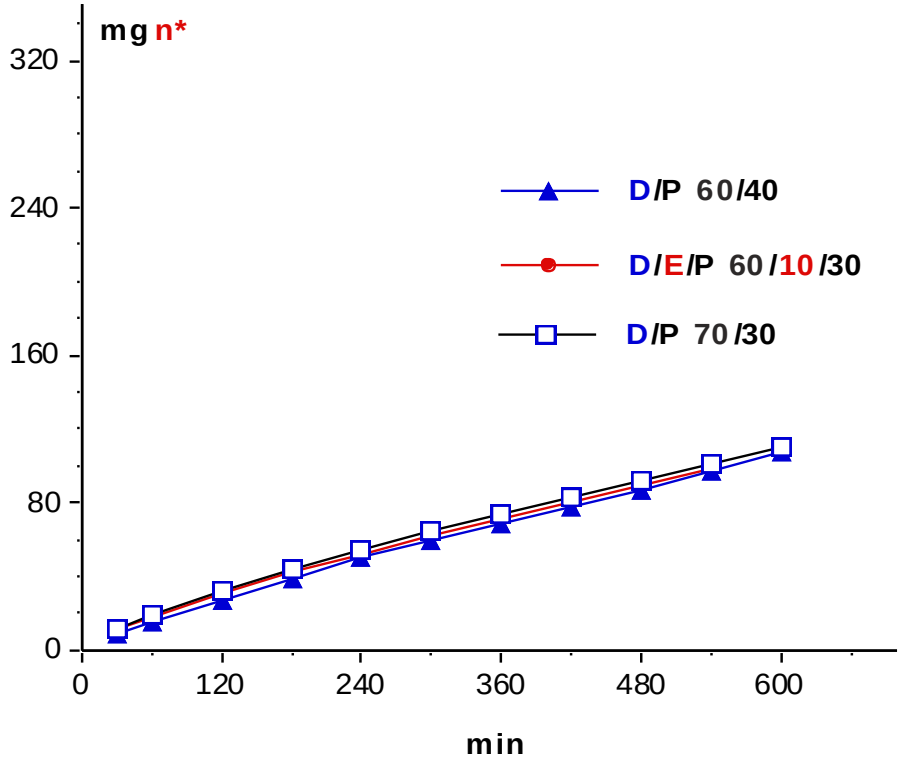
TERNARY MATRICES:



composition	code
drug (D) + filler (E) + polymer (P)	D/E/P %weight/%weight/% weight

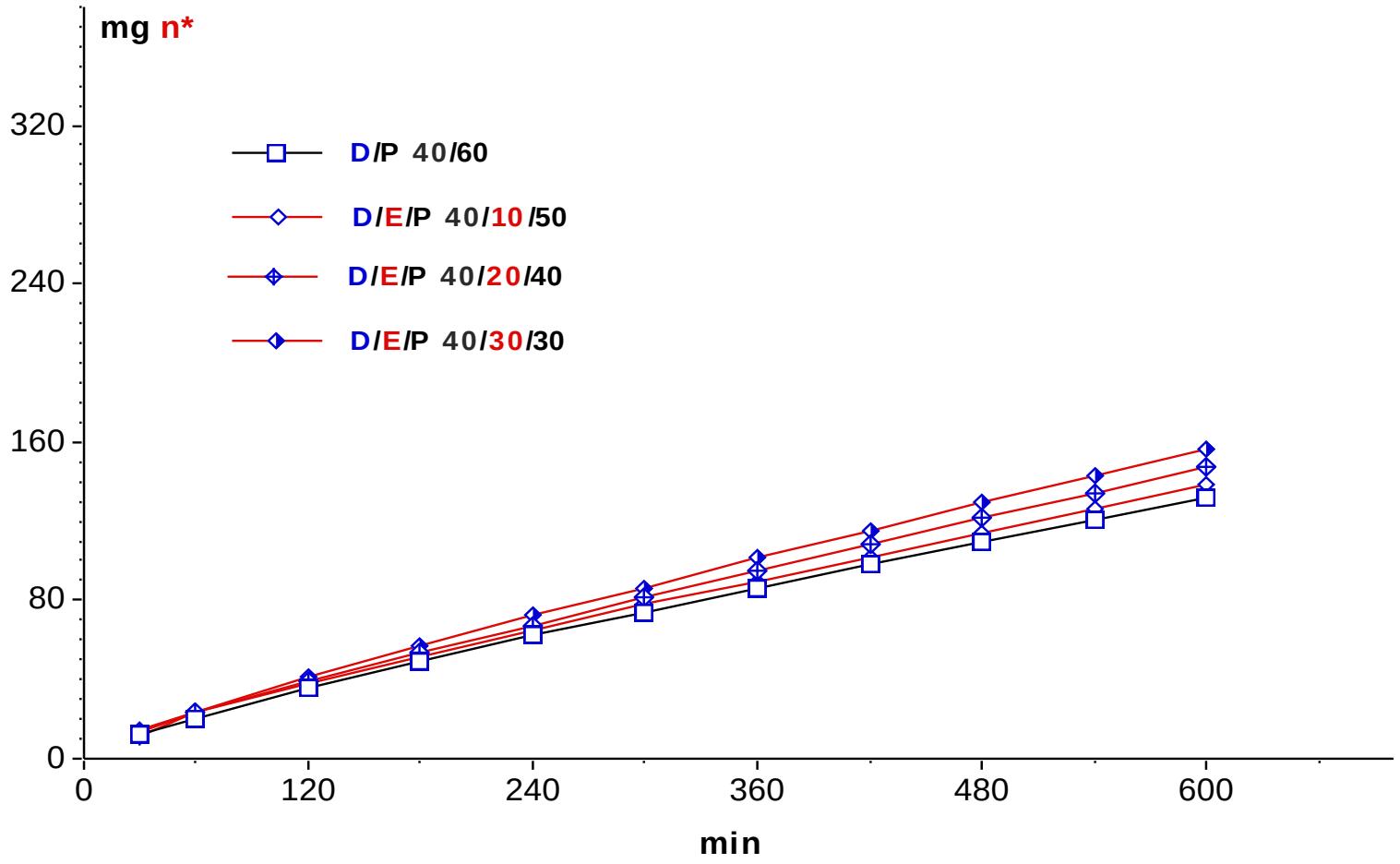
n* = data normalized to the swelling front surface fraction which is up to the drug.





D = **Theophylline** **E** = **Emcompress®** **P** = Methocel ® K4M

n* = data normalized to the swelling front surface fraction which is up to the drug.



D = **Theophylline** **E** = **Emcompress®** **P** = Methocel ® K4M

- *The swelling front surface fraction which is up to the drug results an important release determining factor.*

- *Replacing 10% of the polymer with Emcompress® does not significantly influence the release profile of theophylline. By introducing increasing amounts of the inert diluent a corresponding progressive slight increase in drug release rate occurs.*

- *The chance of obtaining similar drug release profiles from binary (drug/polymer) and ternary (drug/filler/polymer) matrices with the same drug content resulted to depend on the characteristics of the filler and mainly on the solubility of the drug.*

Formulazione di composti di inclusione in sistemi a rilascio prolungato

Forme farmaceutiche a rilascio prolungato

Per farmaci poco solubili, per sistemi in cui il rilascio é governato dal processo di diffusione, esiste un forte razionale per cercare di aumentare la solubilità dell'attivo.

Ipotesi di lavoro:

possibilita' di svincolare (rendere indipendenti) le prestazioni del sistema dalle caratteristiche di scarsa solubilità dell'attivo *(evitare che lo step limitante il rilascio sia la velocità di passaggio in soluzione dell'attivo)*

Possibilità di impiego di CD'S (miscele fisiche e/o composti di inclusione) per aumentare la solubilità apparente del farmaco all'interno del sistema di rilascio

Matrici eterogenee

Monoliti costituiti da particelle di principio attivo uniformemente interdisperse con particelle di polimero

Matrici inerti

↓

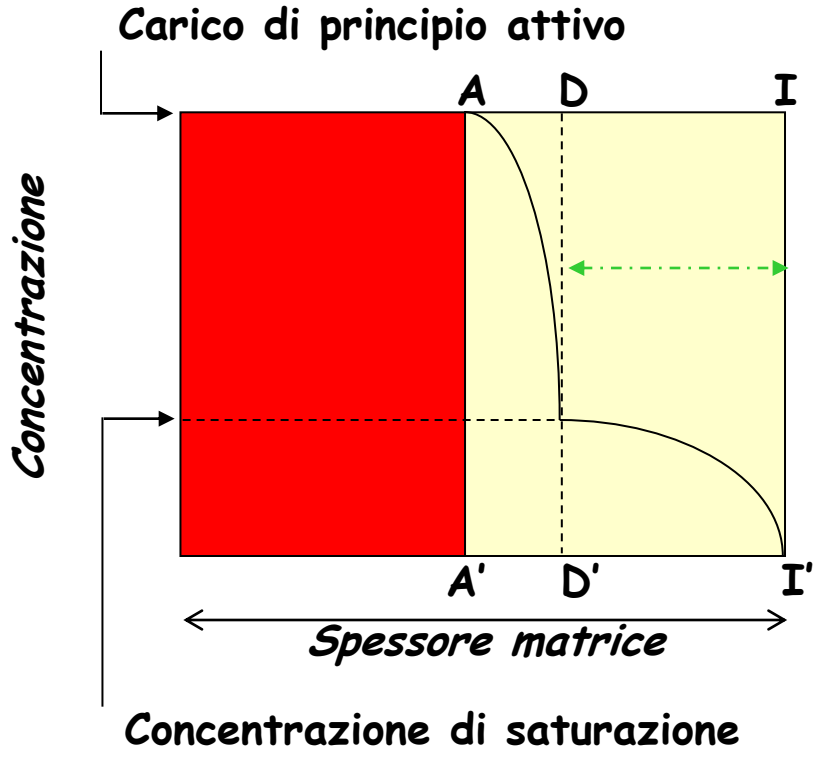
Polimero insolubile che non interagisce con i fluidi acquosi

Matrici idrofile

↓

Polimero insolubile o poco solubile che interagisce con i fluidi acquosi (swelling, aumento della permeabilità, eventualmente erosione)

Schema di interazione: matrice inerte/mezzo di dissoluzione



Matrice contenente farmaco allo stato solido

Matrice depletata di farmaco

Cammino diffusionale

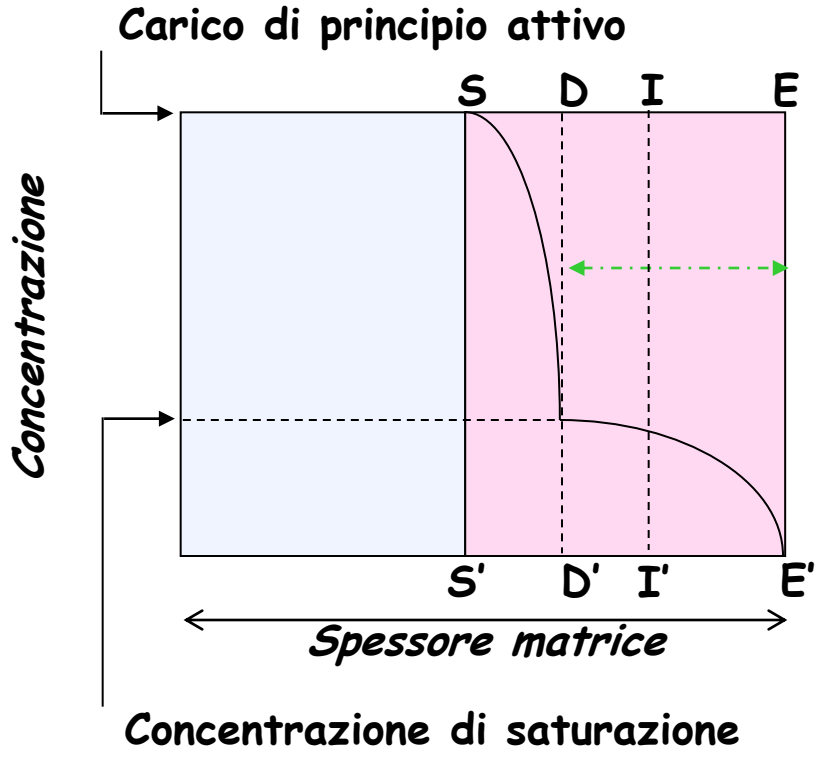
Penetrante

AA'= Superficie di prima interazione

DD'= Fronte di dissoluzione

II' = Superficie iniziale

Schema di interazione: matrice idrofila/mezzo di dissoluzione



Polimero vetroso

Polimero gommoso

(strato gelificato)

Cammino diffusionale

Penetrante

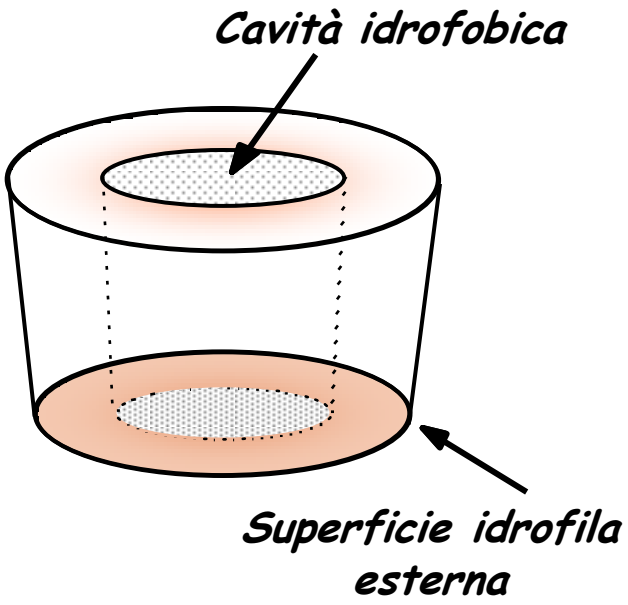
SS'= Fronte di swelling
(superficie di prima interazione)

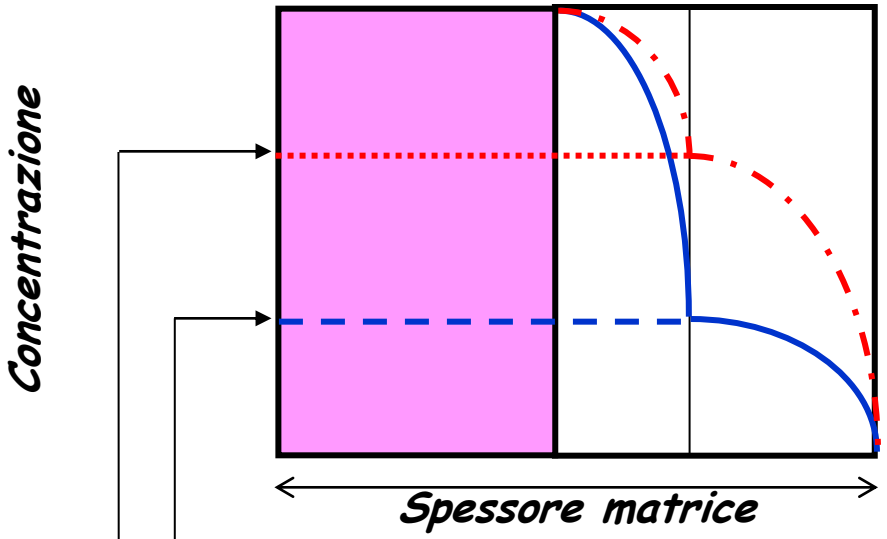
DD'= Fronte di dissoluzione

II' = Superficie iniziale

EE' = Fronte di erosione

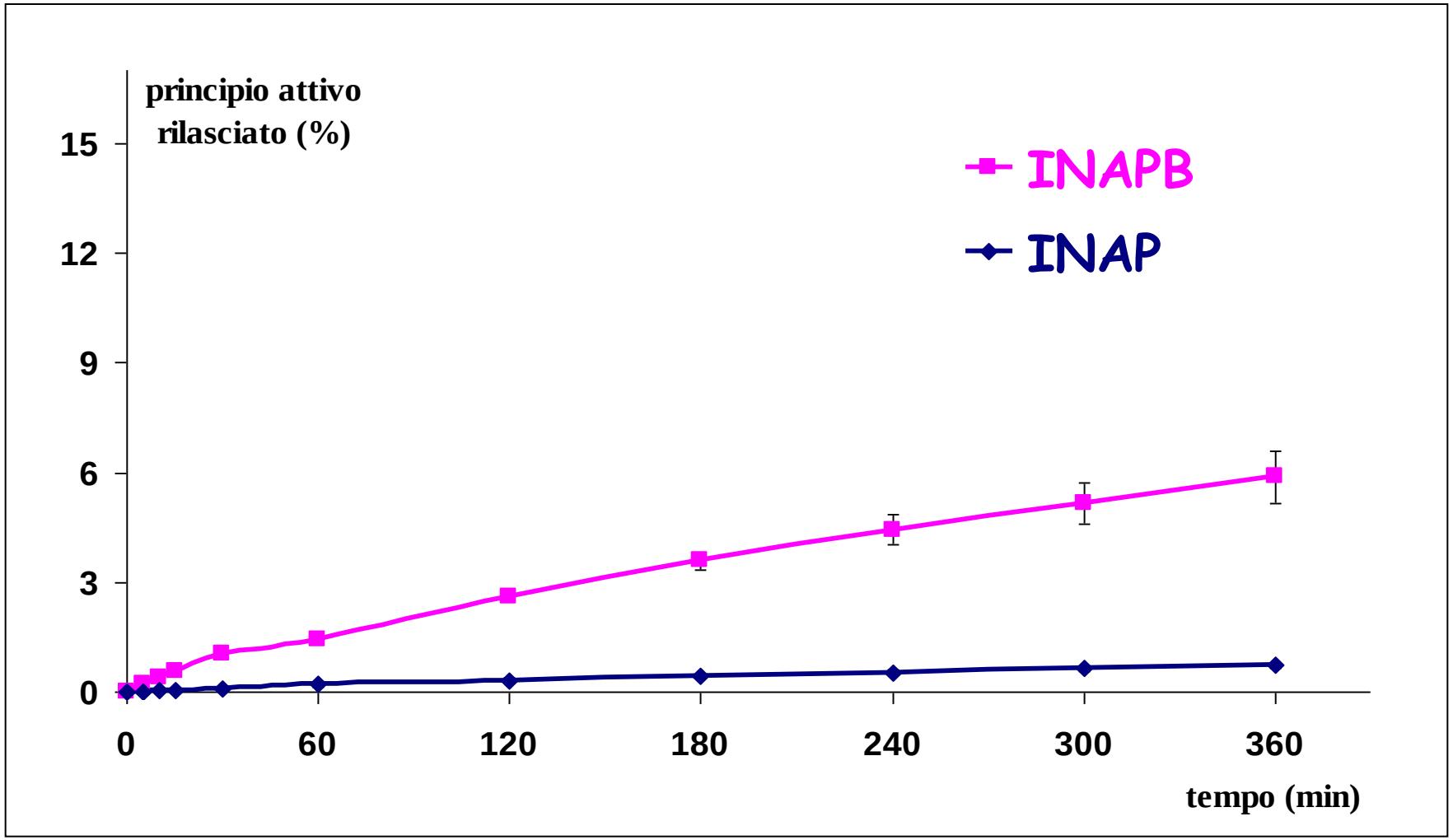
Ciclodestrine & Matrici



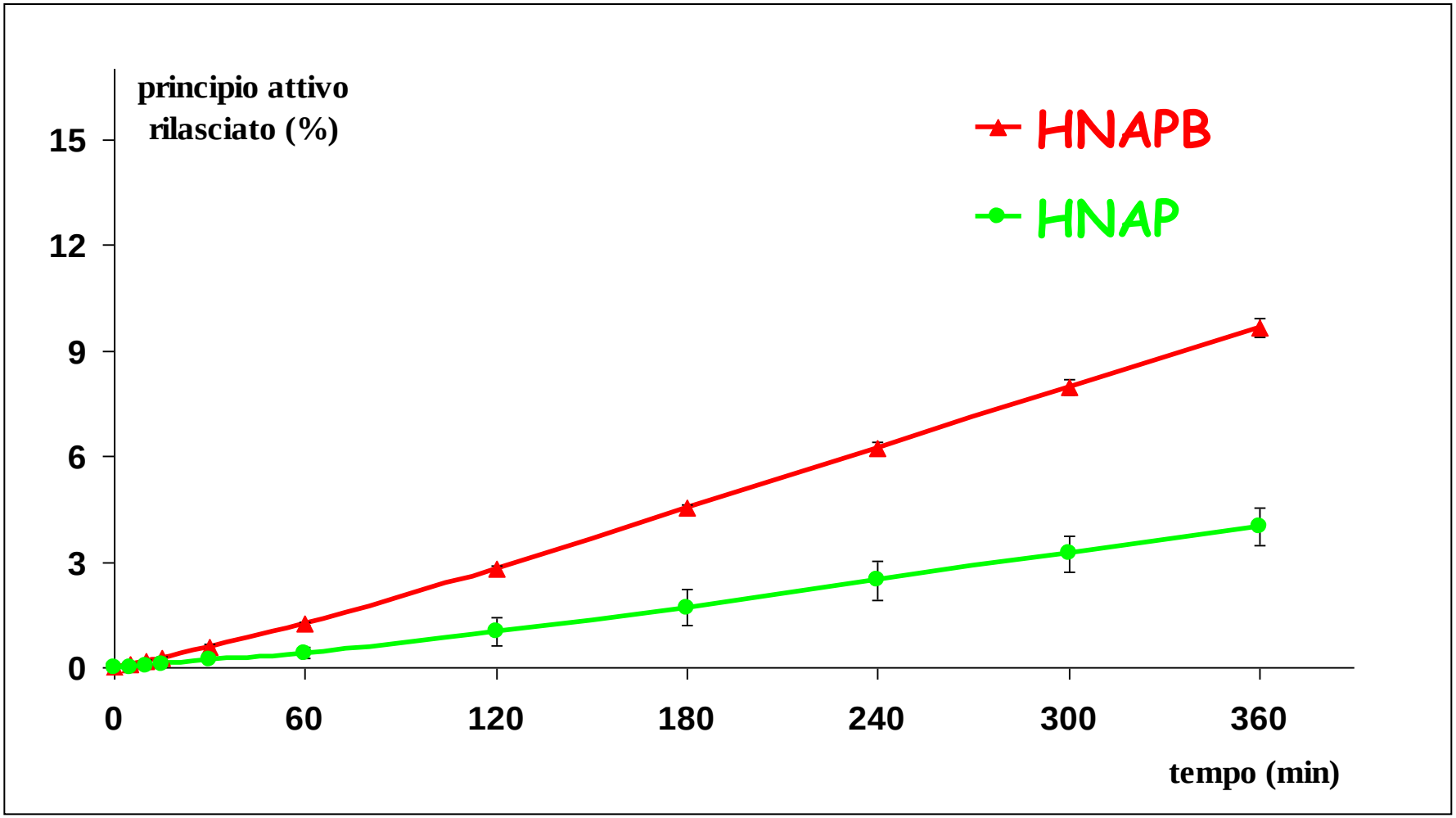


Concentrazione di saturazione in assenza di ciclodestrina

Concentrazione di saturazione in presenza di ciclodestrina



Profili di rilascio relativi a MATRICI INERTI binarie, INAP (Eudragit® RS/ naprossene) e ternarie, INAPB (Eudragit® RS/ naprossene/ betaCD)

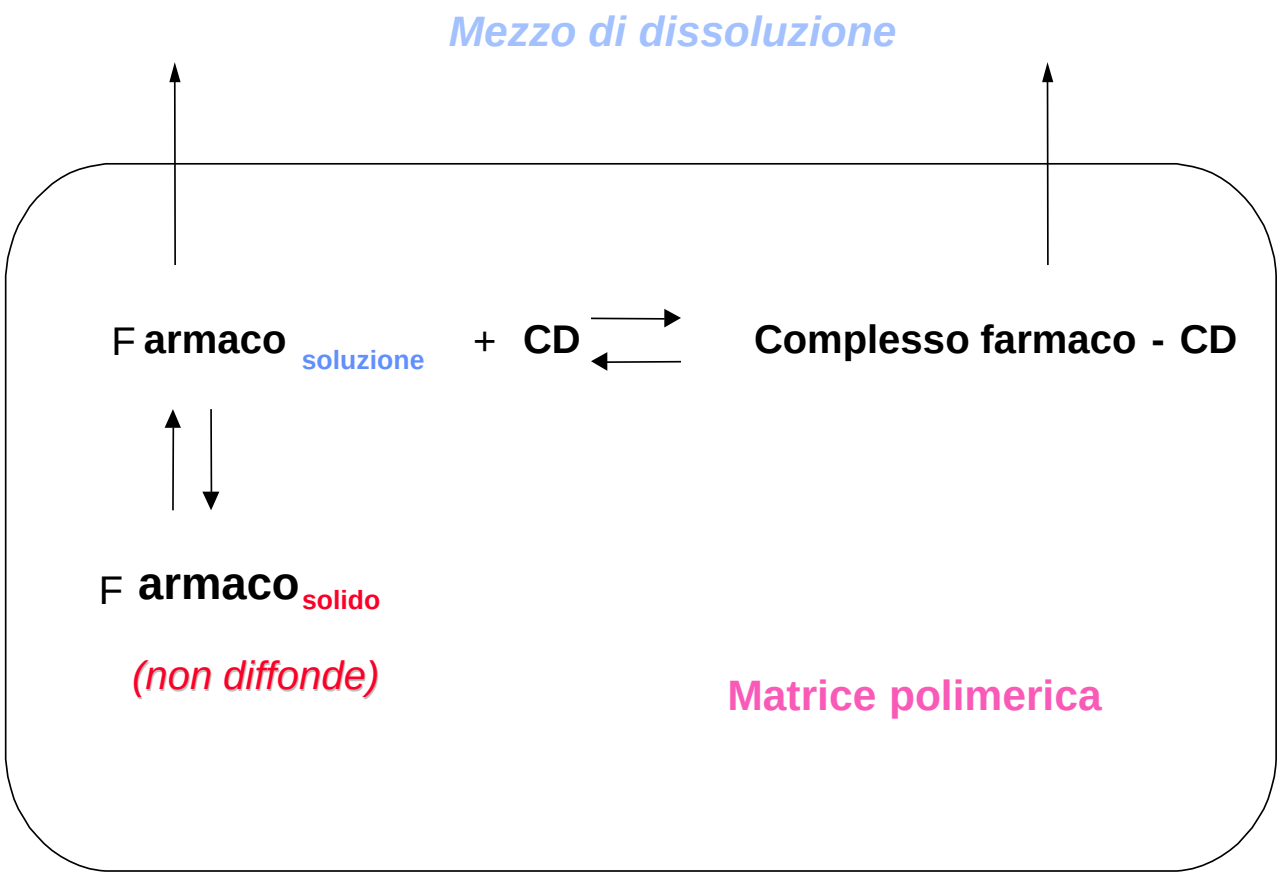


Profili di rilascio relativi a MATRICI IDROFILE binarie, HNAP (Methocel® K4M/ naprossene) e ternarie, HNAPB (Methocel® K4M/ naprossene/ betaCD)

L'incremento della velocità di rilascio del farmaco evidenziato per le matrici inerti e idrofile con beta-CD potrebbe essere attribuito:

- all'effettiva capacità della beta-ciclodestrina di interagire con l'attivo formando un composto di inclusione caratterizzato da maggiore solubilità apparente.

Schema dei processi che si verificano in una matrice polimerica contenente ciclodestrinae principio attivo



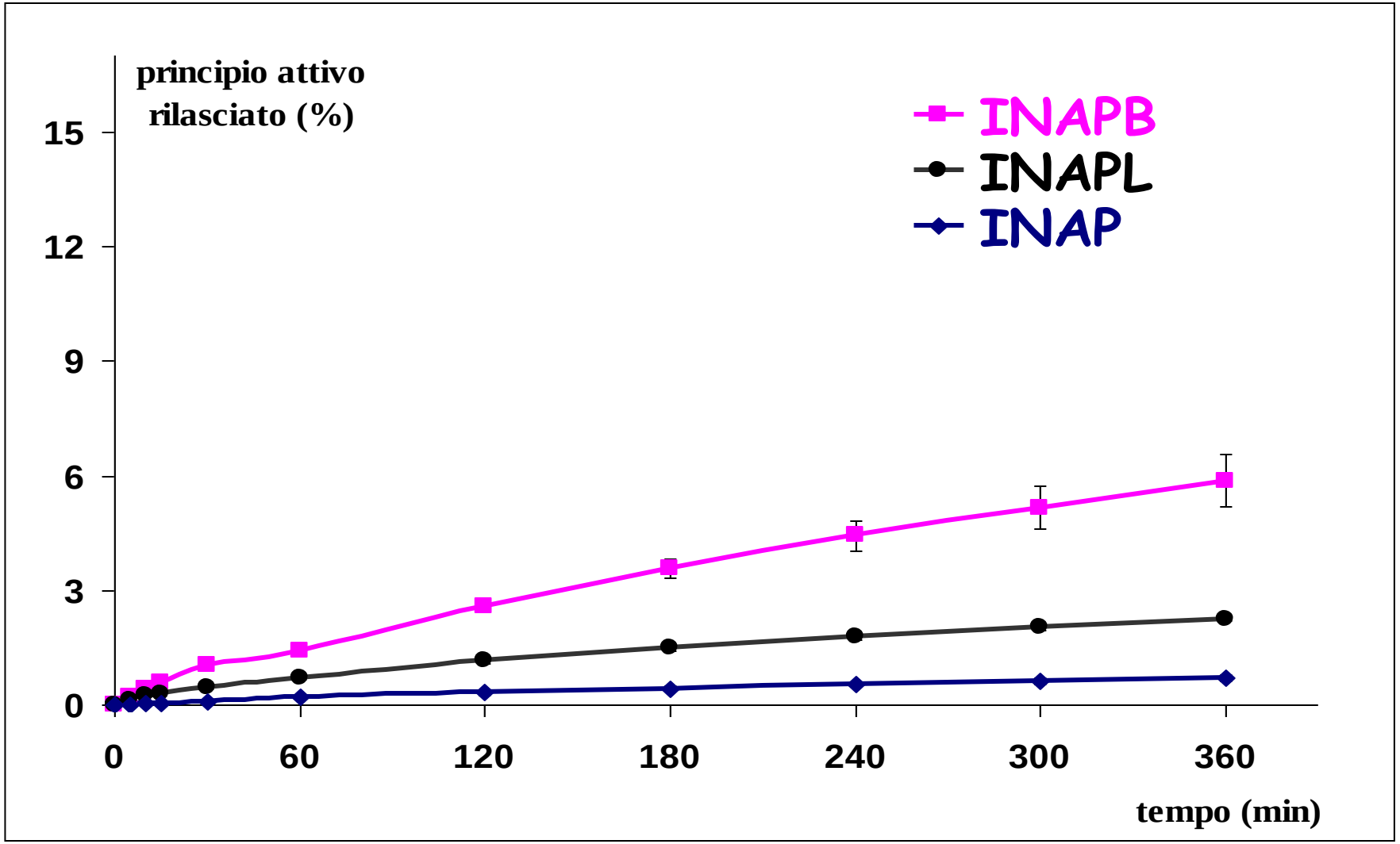
L'incremento della velocità di rilascio del farmaco evidenziato per le matrici inerti e idrofile con beta-CD potrebbe essere attribuito:

- all'effettiva capacità della beta-ciclodestrina di interagire con l'attivo formando un composto di inclusione caratterizzato da maggiore solubilità apparente.

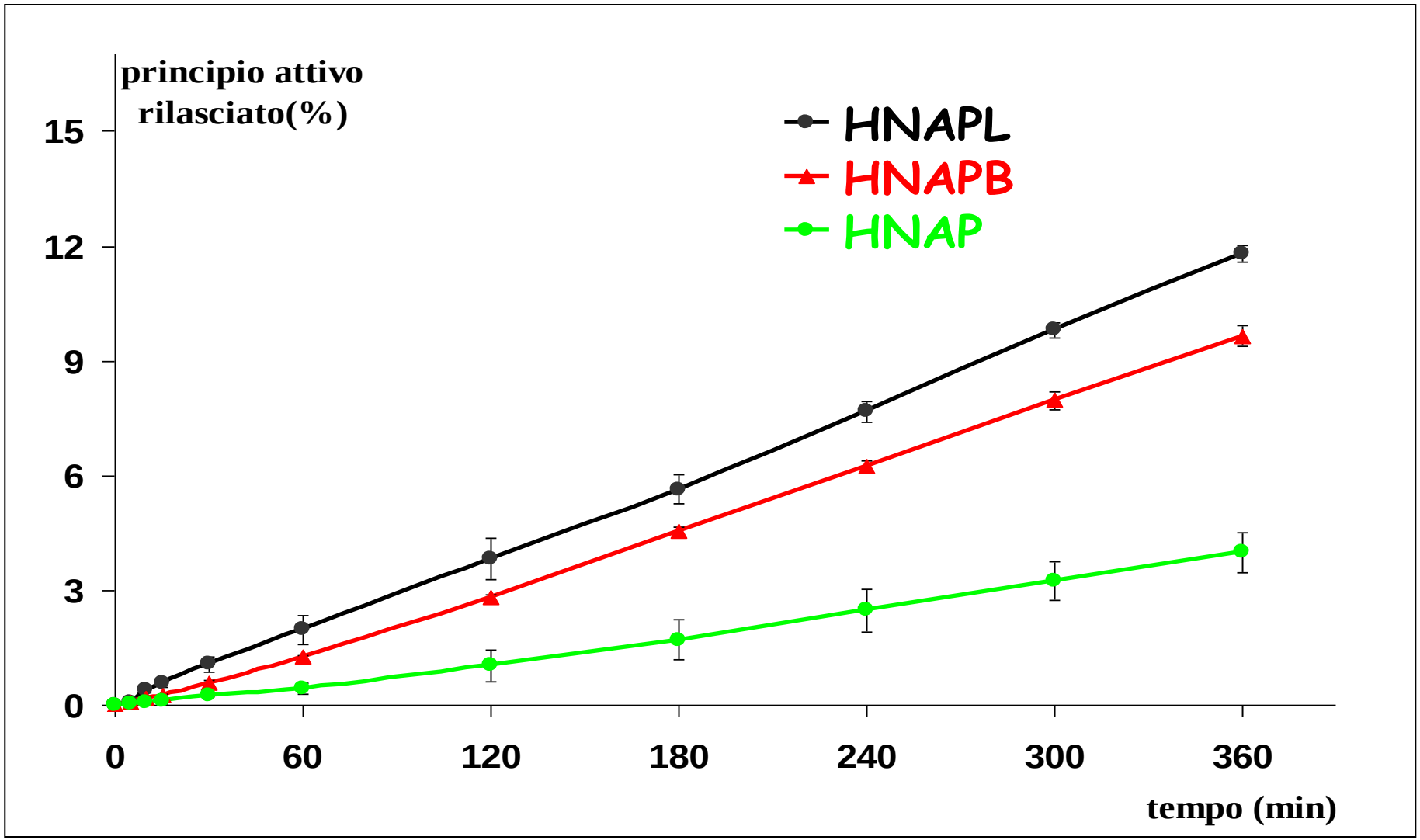
- ad un effetto "trascinamento" esercitato dalla beta-ciclodestrina, in ragione della sua maggiore solubilità rispetto all'attivo (la beta-ciclodestrina si comporterebbe da agente canalizzante)

Per tentare di distinguere l'effettivo contributo dei diversi meccanismi coinvolti nel rilascio dai sistemi considerati, sono state investigate matrici inerti e idrofile nelle quali la beta-ciclodestrina è stata sostituita da una quantità equivalente in peso di lattosio.

(solubilità 10 volte superiore a quella della beta-ciclodestrina, ma non in grado di formare composti di interazione).



Profili di rilascio relativi a MATRICI INERTI binarie, INAP (Eudragit® RS/ naprossene) e ternarie, INAPB e INAPL (Eudragit® RS/ naprossene/ diluente)



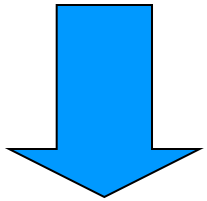
Profili di rilascio relativi a MATRICI IDROFILE binarie, HNAP (Methocel® K4M/ naprossene) e ternarie, HNAPB e HNAPL (Methocel® K4M / naprossene/ diluente)

Sia nel caso delle matrici inerti che di quelle idrofile, le formulazioni contenenti lattosio mostrano una velocità di rilascio maggiore rispetto ai sistemi costituti da farmaco e polimero.

- **per le matrici inerti la beta-ciclodestrina si dimostra più efficace nel promuovere il rilascio rispetto al lattosio**

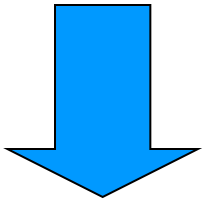
- **per le matrici idrofile il lattosio risulta più efficace nell'incrementare la velocità di rilascio**

per le **matrici inerti**



*l'aumento della velocità di rilascio sembrerebbe legato alla **capacità della beta-ciclodestrina di formare composti di inclusione** (aumento della solubilita' apparente), piuttosto che alle sue proprietà di agente canalizzante (proprietà che appartiene maggiormente al lattosio)*

per le **matrici idrofile**



*il minor incremento relativo della velocità di rilascio delle matrici contenenti beta-ciclodestrina rispetto a quelle contenenti lattosio potrebbe essere dovuto alla **limitata capacità diffusionale** del composto di interazione farmaco/beta-ciclodestrina.*

Diffusione del composto di interazione

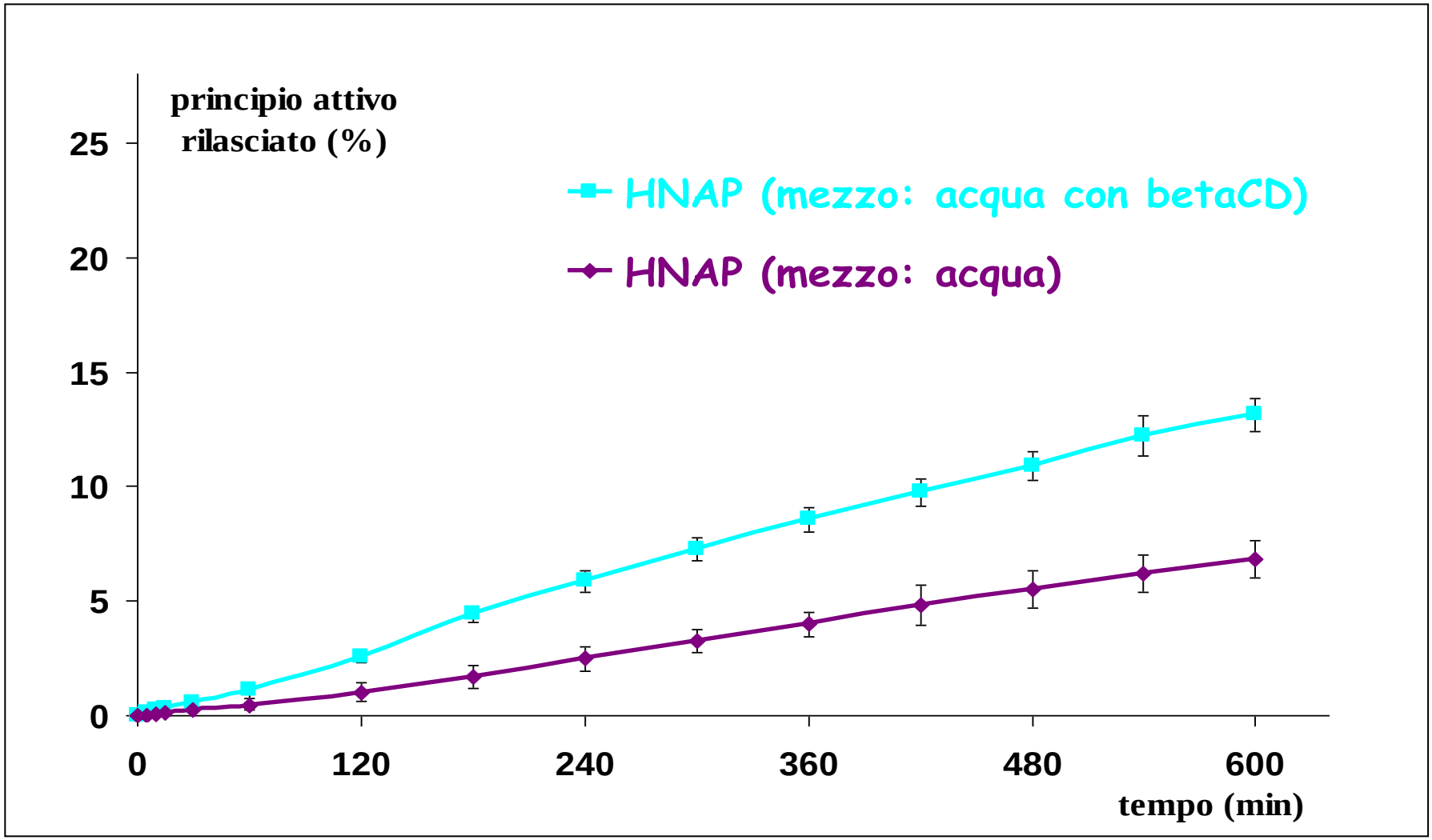
matrici inerti → **diffusione attraverso i pori della struttura polimerica inerte (--> micron)**

matrici idrofile → **diffusione attraverso gli spazi (voids) presenti tra le catene polimeriche macromolecolari rigonfiate (--> Angstrom)**

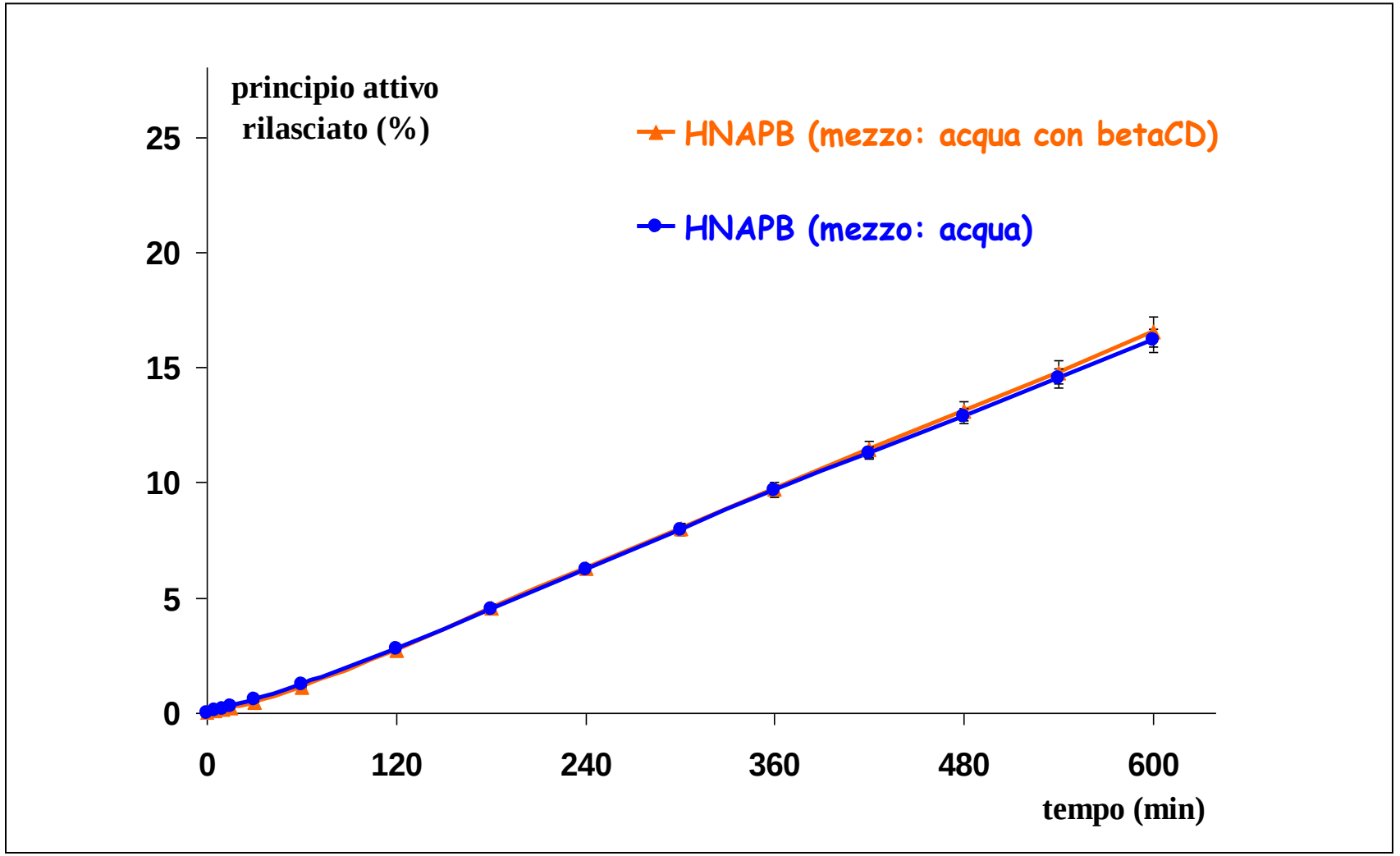
matrici idrofile ⇒ *Approfondire*

↓

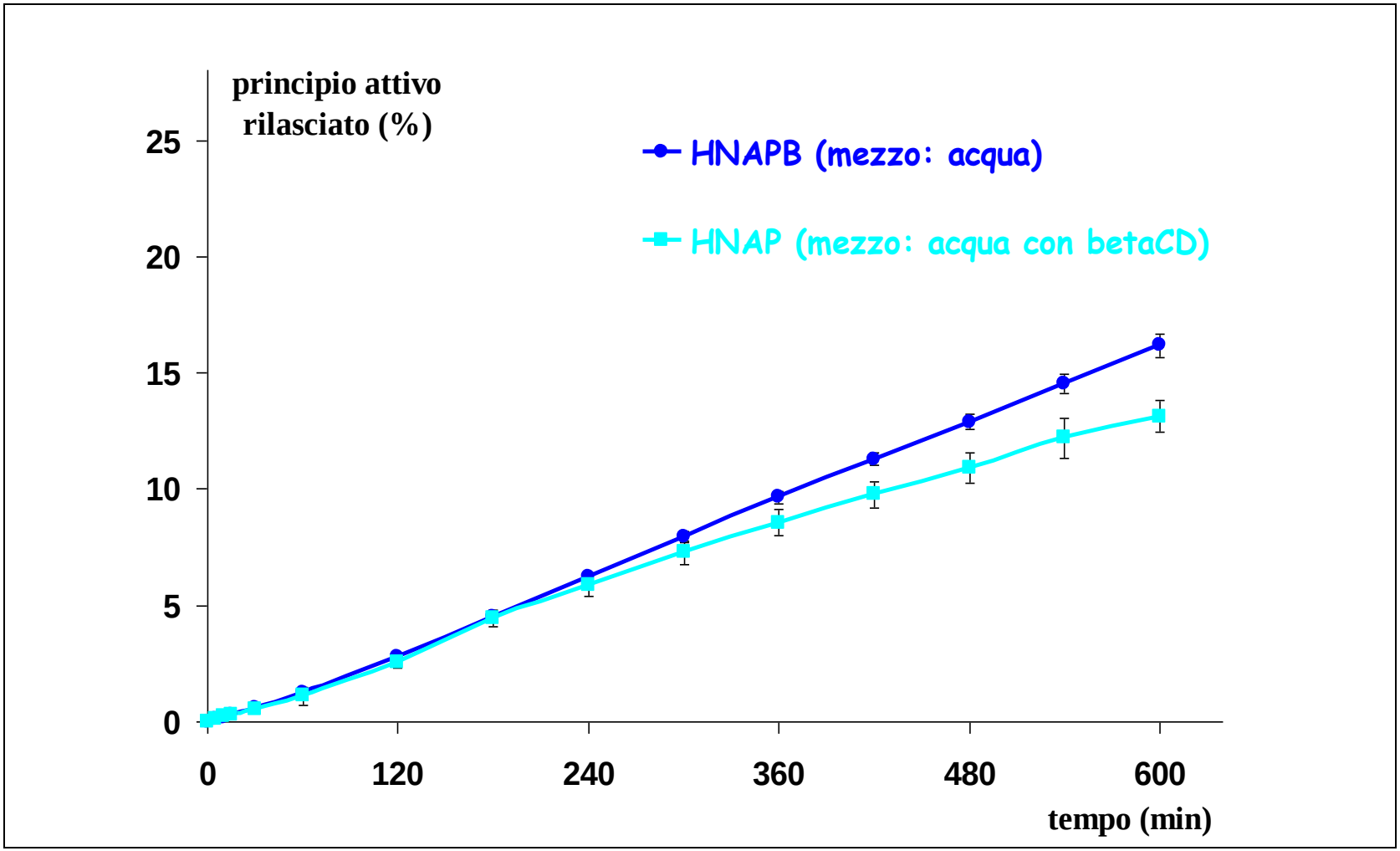
valutazione della velocità di diffusione delle diverse specie coinvolte attraverso strato polimerico gelificato



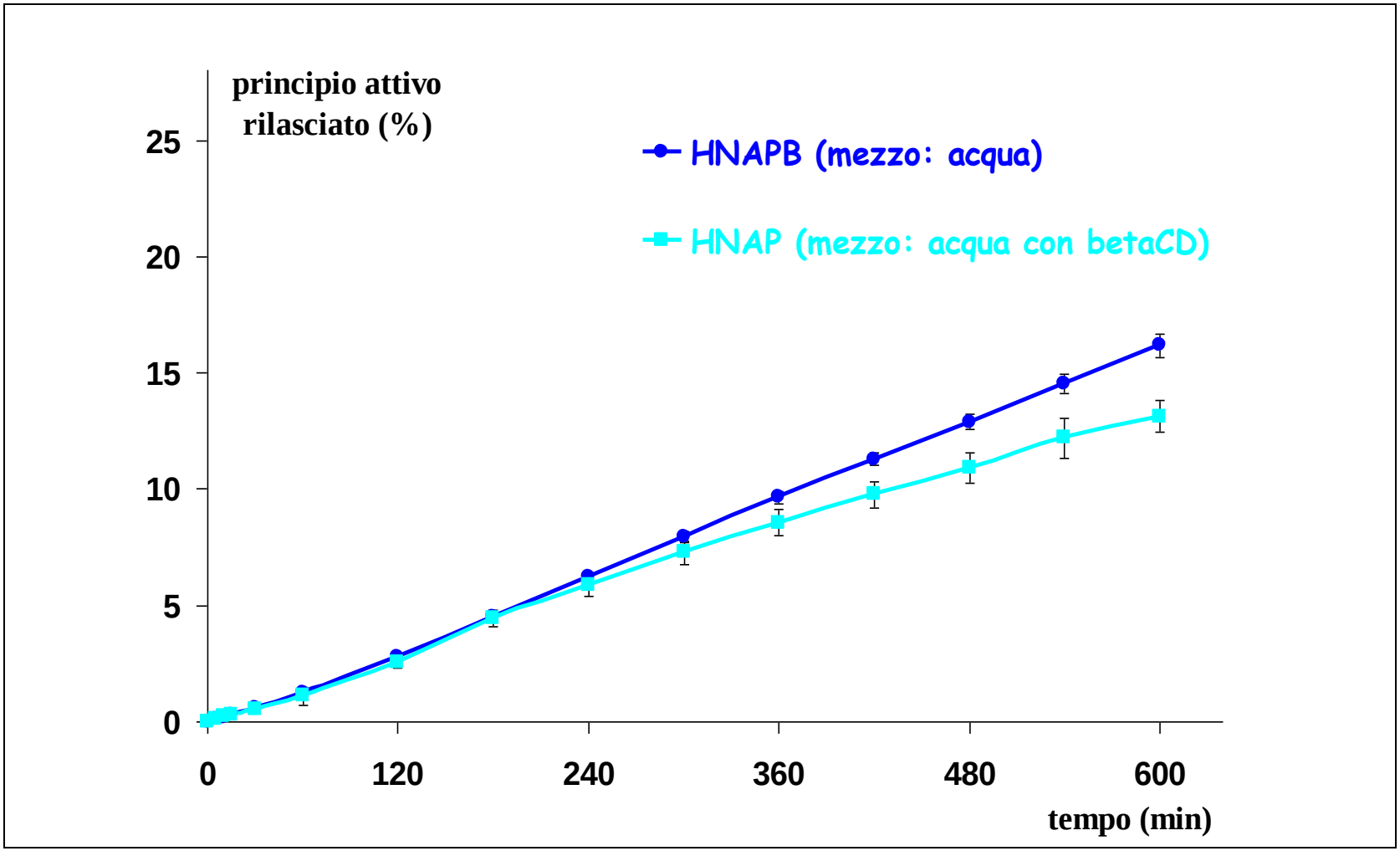
Profili di rilascio relativi a MATRICI IDROFILE binarie, HNAP (Methocel® K4M/ naprossene) testate in acqua distillata addizionata o meno di betaCD



Profili di rilascio relativi a MATRICI IDROFILE ternarie, HNAPB (Methocel® K4M/ naprossene/ betaCD) testate in acqua distillata addizionata o meno di betaCD



Profili di rilascio relativi a MATRICI IDROFILE binarie, HNAP (Methocel® K4M/ Naprossene) e ternarie,HNAPB (Methocel® K4M/ Naprossene/ betaCD) testate in acqua distillata addizionata o meno di betaCD



Profili di rilascio relativi a MATRICI IDROFILE binarie, HNAP (Methocel® K4M/ Naprossene) e ternarie,HNAPB (Methocel® K4M/ Naprossene/ betaCD) testate in acqua distillata addizionata o meno di betaCD