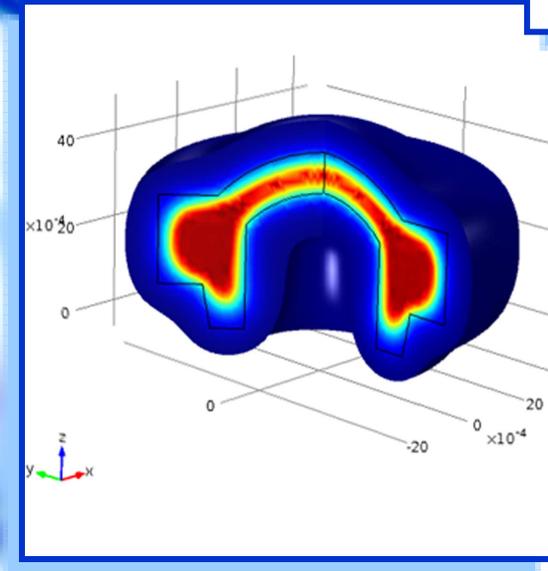
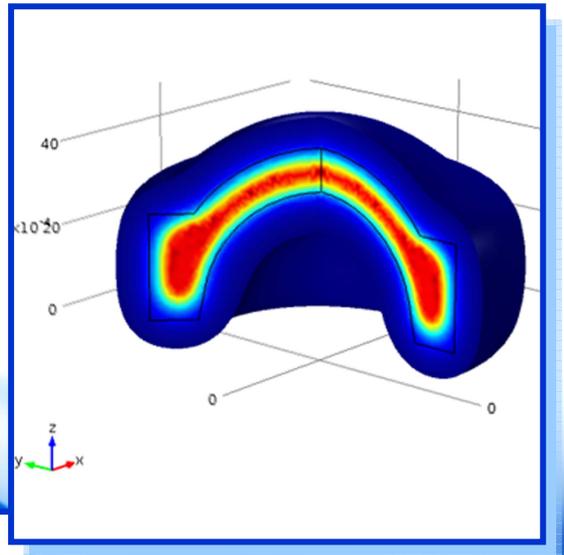


Modellazione del rilascio di farmaci da matrici di forma complessa a base di idrogeli



Elio Maria Adinolfi



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Modellazione del rilascio di farmaci da matrici di forma complessa a base di idrogeli

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Ch.mo Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Elio Maria Adinolfi

matricola 0612200181

Anno Accademico 2011/2012

Ai miei nonni

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 19.XII.2012
Fisciano, 12.XII.2012

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione	1
1.1 Generalità	2
1.2 Stato dell'arte	5
1.2.1 Dome Matrix	5
1.2.2 Materiali e Metodi	5
1.2.3 Risultati	7
1.3 Obiettivi	10
Modellazione	13
2.1 Equazioni di bilancio	14
2.1.1 I parametri di modello	16
2.2 Metodo di soluzione <i>COMSOL Multiphysics® 3.5</i>	17
2.3 Implementazione in Comsol: definizione multifisiche	17
2.4 Disegno della geometria	18
2.5 Fisica di Moving Mesh	21
2.6 Definizioni delle costanti ed espressioni	24
2.6.1 Costanti	24
2.6.2 Espressioni globali	25

2.6.3 Espressioni scalari	25
2.7 Variabili di integrazione_____	25
2.7.1 Variabili di integrazione Sottodominio	25
2.7.2 Variabili di integrazione frontiera	26
Risultati e discussione	27
3.1 Confronto con i dati sperimentali_____	28
3.1.1 Rilascio del principio attivo	28
3.1.2 Area laterale	31
3.1.3 Andamenti e grafici	34
Conclusioni	43
4.1 Conclusioni_____	44
Notazione	47
Bibliografia	49

Indice delle figure

Figura 1 Dome Matrix [2]; A: MALE, B:FEMALE, C: complesso assemblato, D: MKS_DDS.	5
Figura 2. Rilascio di clindamicina fosfato nel tempo: CR FEMALE (○); CR MALE (●); MALE e FEMALE CR assemblati nella <i>void</i> configuration (□) .[2]	7
Figura 3. Rilascio di clindamicina fosfato nel tempo; moduli MALE(●) e FEMALE (○). Le curve sono state ottenute mediante fitting.[2].....	8
Figura 4. Area di rilascio (cerchi) e flusso (quadrati) del MALE (simboli pieni) e del FEMALE (simboli vuoti) nel tempo.[2]	8
Figura 5. Sezione MALE. Rappresentazione dominio in geometria 2D assial-simmetrica in Comsol, MALE.....	19
Figura 6. Sezione FEMALE. Rappresentazione dominio in geometria 2D assial-simmetrica in Comsol, FEMALE.	20
Figura 7. Boundary Layer Mesh, MALE.....	21
Figura 8. Boundary Layer Mesh , FEMALE.	21
Figura 9. Subdomain Mesh Parameters.	22
Figura 10. Boundary Layer Mesh Parameters.	22
Figura 11. Area laterale , MALE e FEMALE, boundaries selezionate per la definizione dell'area laterale.	26
Figura 12. Concentrazione di farmaco nel MALE dopo 1 ora.	33
Figura 13. Concentrazione di farmaco nel FEMALE dopo 1 ora.	34
Figura 14. Massa di farmaco rilasciata nel tempo, MALE.	35
Figura 15. Massa di farmaco rilasciata nel tempo, FEMALE.	35
Figura 16. Velocità di rilascio nel tempo, MALE.	36
Figura 17. Velocità di rilascio nel tempo, FEMALE.....	36
Figura 18. Area laterale nel tempo, MALE.	37
Figura 19. Area laterale nel tempo, FEMALE.	37

Figura 20. Rilascio percentuale nel tempo, confronto grafico, MALE.....	38
Figura 21. Andamento dell'area laterale nel tempo, confronto grafico, MALE.....	38
Figura 22. Velocità di rilascio nel tempo, confronto grafico, MALE.....	39
Figura 23. Rilascio percentuale, confronto grafico, FEMALE.....	39
Figura 24. Andamento dell'area laterale nel tempo, FEMALE.....	40
Figura 25. Velocità di rilascio, confronto grafico, FEMALE.....	40

Indice delle tabelle

Tabella 1. Lettura dati sperimentali [2], rilascio percentuale.	9
Tabella 2. Lettura dati sperimentali [2], area laterale capsule.	9
Tabella 3. Velocità di rilascio, dati sperimentali [2].	10
Tabella 4. Valori dei parametri di modello.	16
Tabella 5. Elenco costanti in Comsol.	24
Tabella 6. Elenco espressioni globali.	25
Tabella 7. Elenco espressioni scalari.	25
Tabella 8. Variabili di integrazione, dominio.	26
Tabella 9. Area laterale, integrale di superficie.	26
Tabella 10. Massa di farmaco rilasciata con $\beta_2 = 9$ e $D_{2star} = 2.7 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, confronto dati.	29
Tabella 11. Massa di farmaco rilasciata con $\beta_2 = 7.5$ anziché $\beta_2 = 9$ e $D_{2star} = 2.7 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, confronto dati.	29
Tabella 12. Massa di farmaco rilasciata con $D_{2star} = 3.51 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ e $\beta_2 = 9$, confronto dati.	30
Tabella 13. Velocità di rilascio del farmaco, confronto dati.	31
Tabella 14. Area laterale, confronto dati.	32

Notazione

Simbolo	Cmsol	Descrizione	Unità di misura
\mathcal{D}_1	D1	diffusività acqua	m ² /s
\mathcal{D}_2	D2	diffusività farmaco	m ² /s
ρ_1	dens1	densità acqua	kg/m ³
ρ_2	dens2	densità farmaco	kg/m ³
ρ_3	dens3	densità polimero	kg/m ³
ρ	dens_tot	densità media	kg/m ³
ρ_0	dens_tot_0	densità media al tempo 0	kg/m ³
c_i	c_i	frazione massica specie i-esima: 1-acqua, 2-farmaco, 3-polimero	–
c_{i0}	c_{i0}	frazione massica specie i-esima: 1-acqua, 2-farmaco, 3-polimero al tempo 0	–
v_{swelling}	v_{swe}	velocità di deformazione	m/s
k_{swelling}	k_{swe}	costante di rigonfiamento	–
k_{erosione}	k_e	costante di erosione	m/s
m_i	int_i	massa della specie i-esima contenuta nel modulo, 1-acqua, 2-farmaco	kg

Bibliografia

1. Bird, R.B.; Stewart, W.E.; Lightfoot, E.N. *Transport Phenomena (2nd Ed.)*, John Wiley & Sons, Inc., New York (2002)
2. Strusi, O.L.; Barata, P.; Traini, D.; Young, P.M.; Mercuri, S.; Colombo, G.; Sonvico, F.; Bettini, R.; Colombo, P. Artesunate-clindamycin multi-kinetics and site-specific oral delivery system for antimalaric combination products, *Journal of Controlled Release* **146**(1) 54–60 (2010)
3. Lamberti, G.; Galdi, I.; Barba, A.A. Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion, *International Journal of Pharmaceutics*, **407**(1-2) 78-86 (2011)
4. Casas, M.; Strusi, O.L.; Jiménez-Castellanos, M.R.; Colombo, P. Tapioca starch graft copolymers and Dome Matrix modules II. Effect of modules assemblage on Riboflavin release kinetics, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **77**(1) 111–115 (2011)

Ringrazio i miei genitori per avermi dato la possibilità di studiare, aver avuto fiducia nelle mie capacità e avermi permesso di perseguire i miei sogni.

Ringrazio di cuore il prof. Gaetano Lamberti per avermi dato la possibilità e l'onore di lavorare con lui, per avermi saputo sempre entusiasmare lasciandomi spesso affascinato e meravigliato come un bambino che scopre il mondo.

Ringrazio l'ing. Sara Cascone per l'infinita pazienza, gentilezza e costante disponibilità.

Ringrazio Chiara, la mia fidanzata, per essere stata sempre al mio fianco, per essere sempre stata il sostegno più importante, per essere la mia fonte inesauribile di sorrisi.

Ringrazio infine, ma non ultimi nel mio cuore, tutti i miei compagni di avventura, in special modo Gianluca, Michele e Daniele le migliori persone che avessi mai potuto immaginare di incontrare.

