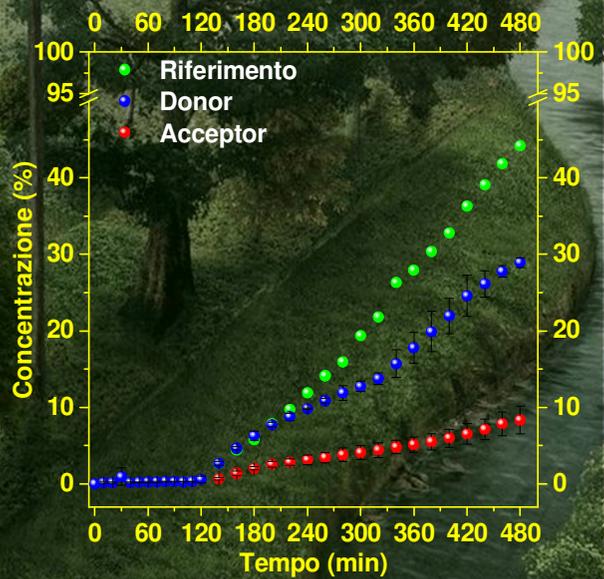


Simulazione in vitro del rilascio e dell'assorbimento di Diclofenac nel tratto gastrointestinale



Marco Iannone



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

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

**Simulazione in vitro del rilascio e dell'assorbimento di
Diclofenac nel tratto gastrointestinale**

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatore:

Prof. Ing. G. Lamberti

Candidato:

Marco Iannone

matricola 0612200199

Correlatrice:

Ing. S. Cascone

Anno Accademico 2014/2015

*La portata di un condotto è il volume
liquido che passa in una sua sezione
nell'unità di tempo: e si ottiene
moltiplicando la sezione perpendicolare
per la velocità che avrai del liquido.
A regime permanente la portata è
costante attraverso una sezione del
condotto. Atomi dell'idrogeno campi
elettrici ioni-isofoto radio litio-atomico
gas magnetico.
Ti sei mai chiesto quale funzione hai?*

Franco Battiato, "Pollution"
Pollution (1972)

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

La data prevista per la discussione della tesi è il 21.10.2015
Fisciano, 14.10.2015

Sommario

Sommario.....	I
Indice delle figure.....	III
Indice delle tabelle.....	V
Abstract	VII
Introduzione	1
1.1 Anatomia del tratto gastrointestinale _____	2
1.1.1 Stomaco	2
1.1.2 Intestino	3
1.2 Dissoluzione ed assorbimento _____	5
1.3 Stato dell'arte _____	7
1.3.1 Apparati USP	7
1.4 Obiettivi_____	11
Materiali e metodi	13
2.1 Materiali _____	14
2.1.1 Diclofenac Sodico	14
2.1.2 Mezzi di dissoluzione	15
2.1.3 Membrana	15
2.1.4 Apparecchiature	16
2.2 Metodi _____	17
2.2.1 Metodi di dissoluzione	17

2.2.2 Apparecchiatura simulante il tratto gastrointestinale	17
2.2.3 Metodi analitici	19

Risultati e discussione..... 23

3.1 Progettazione e testing	24
3.2 Diclofenac sodico	25
3.2.1 Diclofenac sodico puro, $\dot{V} = 5$ mL/min	25
3.2.2 Diclofenac sodico puro, $\dot{V} = 10$ mL/min	26
3.2.3 Diclofenac sodico puro, $\dot{V} = 15$ mL/min	28
3.3 Sistema farmaceutico Diclofenac DOC 100mg	29
3.3.1 Rilascio mediante procedura convenzionale	29
3.3.2 Rilascio nel dispositivo in vitro simulante lo scambio di materia	30
3.4 Modellazione matematica	33
3.4.1 Modello matematico risolto per il sistema farmaceutico Diclofenac DOC 100 mg	35

Conclusioni..... 41

4.1 Conclusioni	42
-----------------	----

Bibliografia 45

Indice delle figure

Figura 1. Sezione stomaco.	3
Figura 2. Piccolo e grande intestino.....	4
Figura 3. Dispositivo USP 1.....	8
Figura 4. Dispositivo USP 2.....	8
Figura 5. Dispositivo USP 3.....	9
Figura 6. Dispositivo USP 4.....	9
Figura 7. Dispositivi USP 5 e 6.	10
Figura 8. Dispositivo USP 7.....	11
Figura 9. Vessel con farmaco in dissoluzione, apparato USP 2.....	11
Figura 10. Struttura del Diclofenac.....	14
Figura 11. Fibre cave e filtro sezionato.....	15
Figura 12. HPLC.	16
Figura 13. Apparato simulante il tratto gastrointestinale	18
Figura 14. Tipici cromatogrammi del Diclofenac.....	20
Figura 15. Relazione tra il valore dell'area sottesa al segnale HPLC e la concentrazione di Diclofenac Sodico a pH 1.....	21
Figura 16. Relazione tra il valore dell'area sottesa al segnale HPLC e la concentrazione di Diclofenac Sodico a pH 6.8.....	21
Figura 17. Relazione tra il valore dell'area sottesa al segnale HPLC e la concentrazione di Diclofenac Sodico a pH 7.4.....	22
Figura 18. Media con deviazione standard dello scambio di Diclofenac sodico ad una portata di 5 mL/min.	26
Figura 19. Media con deviazione standard dello scambio di Diclofenac sodico ad una portata di 10 mL/min.	27
Figura 20. Media con deviazione dello scambio di Diclofenac sodico ad una portata di 15mL/min.	28

Figura 21. Media dei dati sperimentali relativi al rilascio di Diclofenac DOC Generici 100 mg.....	29
Figura 22. Prova 1 sistema farmaceutico Diclofenac DOC Generici 100 mg.	31
Figura 23. Prova 2 sistema farmaceutico Diclofenac DOC Generici 100 mg.	31
Figura 24. Media con deviazione del rilascio e dello scambio di Diclofenac DOC 100mg ad una portata di 10mL/min.	32
Figura 25. Schema del modello compartimentale.	33
Figura 26. Evoluzione della concentrazione di Diclofenac nei compartimenti, $\dot{V}=5$ mL/min.	36
Figura 27. Evoluzione della concentrazione di Diclofenac nei compartimenti, $\dot{V}=10$ mL/min.	36
Figura 28. Evoluzione della concentrazione di Diclofenac nei compartimenti, $\dot{V}=15$ mL/min.	37
Figura 29. Relazione lineare che intercorre tra i parametri ottimizzati al variare della portata volumetrica.	38
Figura 30. Profilo modello matematico risolto.....	39
Figura 31. Media dei dati sperimentali raccolti nelle prove con Diclofenac DOC Generici 100 mg con modello matematico.	39

Indice delle tabelle

Tabella 1. Fattori influenzanti biodisponibilità.	6
Tabella 2. Dati fisici, chimici e farmacocinetici del Diclofenac sodico.	14
Tabella 3. Caratteristiche tecniche filtro a fibre cave.	16
Tabella 4. Metodo HPLC Diclofenac Sodium.	19
Tabella 5. Parametri ottimizzati del modello matematico risolto per il sistema farmaceutico Diclofenac DOC 100mg.	37

Abstract

The aim of this work was to design and to realize a device to simulate the mass exchange through the intestinal wall.

The work focused on Diclofenac sodium release and assimilation, used first as pure active ingredient and then as prolonged-release gastro-resistant pharmaceutical system (a commercial tablet of Diclofenac DOC 100mg).

The controlled release of the drug was tested first according to a conventional procedure using an USP II apparatus, in which in the first two hours, the mean residence time in the stomach, the pharmaceutical formulation (or pure active ingredient) was placed in a pH 1 – the physiological pH of the stomach – then the solution was neutralized in order to simulate the passage in the intestine and a pH 6,8 was achieved.

The experimental tests were realized *in vitro* using the device developed during this thesis and were organized in two steps. The first step, lasting two hours, consisted in the simulation of the active ingredient release in the human stomach using an USP II apparatus with a pH 1 solution. After two hours, an hollow fibre filter simulating mass exchange that occurs through the intestinal wall, between the intestinal contents and the circulatory system it was activated. Simultaneously the pH of the dissolution medium was increased from 1 to 6.8. From the compartment rich in drug simulating the intestinal lumen (donor compartment), the fluid passed through the hollow fibres of the filter and exchanged active ingredient with a fluid coming from another vessel (acceptor compartment), placed in the USP II apparatus as well, but simulating circulatory system, with a pH of 7,4. The acceptor compartment enriched of drug over time.

After testing different configurations of the in vitro device, and once the better configuration was found, the experimental tests were conducted modifying the income capacity of the filter.

Results showed that modifying the volumetric flow rate, the material exchange velocity changed: in particular, the exchange results increased with the volumetric flow rate.

Finally, a mathematical model was developed to predict the Diclofenac controlled release in the gastrointestinal tract. This model consisted of the material balance equations. The parameters in the mathematical model were derived by fitting the experimental data obtained from tests carried on with initial fixed concentrations of dissolved drug in the donor compartment. Once obtained the necessary parameters of the model, it was validated on experimental tests conducted with the commercial pharmaceutical formulations. The mathematical model developed predicts properly the evolution of the drug mass in both the compartments.

Future goals could be: consider a subtractive term in the acceptor compartment, infact, physiologically from the circulatory system a part of the drug is absorbed and metabolized by the liver. Finally the last perspective will be to find an IVIVC correlation (In Vitro/In Vivo Correlation) to limit the number of in vivo experiments for the assessment of a pharmaceutical..

Bibliografia

1. Kenneth S. Saladin, Anatomia & Fisiologia
2. G. C. Balboni et al. *Apparato Digerente in Anatomia Umana*, 3^a ed., Milano, Edi Ermes, 1990, ISBN 88-7051-077-8.
3. S.Standring, *Anatomia del Gray*, 40^a edizione, Elsevier, 2009, ISBN 88-214-3132-0
4. S. Cascone, *In vitro and in silico models in pharmacokinetic studies*, Tesi di dottorato, 2013
5. Grassi, M., *Understanding drug release and absorption mechanisms: A physical and mathematical approach*. 2007: CRC
6. XXIII, U. The United States Pharmacopeia. 1995
7. Ford J.L., Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets, *International Journal of Pharmaceutics* **179** 209–228 (1999)
8. G. Lamberti, S. Cascone, M. Iannaccone, G. Titomanlio. *In vitro simulation of drug intestinal absorption: International Journal of Pharmaceutics* **439** 165-168 (2012)
9. M. Iannaccone, *Simulazione del rilascio di farmaci e dello scambio di materia nel tratto gastrointestinale*, Tesi Magistrale, (2012/2013)

Quantificare l'importanza delle persone che mi hanno accompagnato fin qua, è ovviamente un compito non semplice. Lo si fa in queste occasioni, magari, per ricordare quello che non si dice tutti i giorni a quelle stesse persone che fanno parte della propria quotidianità.

Alla mia famiglia, che mi ha sostenuto anche quando non l'avrei fatto più io, va il grazie più grande: i miei genitori sono stati puro diamante, Rocco e Carmine due preziosi consiglieri, Dina e Lorenzo "Smile-omatic" ad alta efficienza.

Al Prof. Gaetano, ed ai suoi collaboratori, in particolar modo a Sara che stranamente non ha ancora perso la pazienza, per avermi accolto, curato, e rimesso in libertà con una laurea tra le mani; con la vostra campagna "pro-scappati di casa" avete fatto molto. Per tanti.

All'associazione SI, punto di riferimento costante e luogo dove crescere ed imparare oltre l'accademico. È qui che ho incontrato persone stupende come Antonio, Federico, Gianluca e tanti altri.

A Pietro, mentore indiscusso. A Cris e Mara, esperti in "annegate". A Gianluca, Marta ed Emanuela, compagni di corso, coinquilini, amici e confidenti di questi anni universitari.

L'unico modo per diventare più furbi è di giocare con un avversario più furbo (Fondamenti di Scacchi, 1883).

