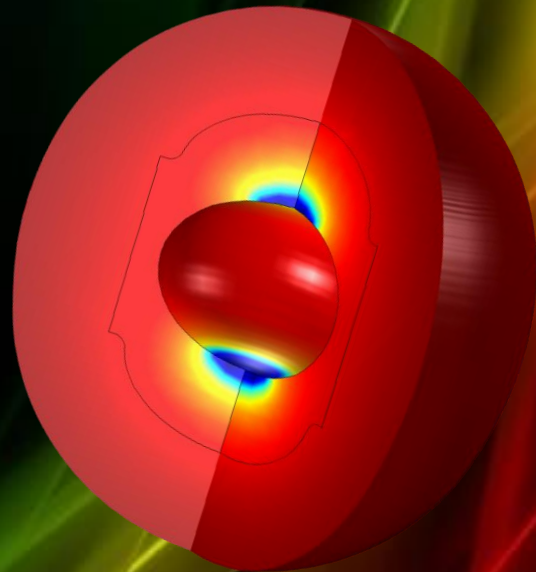
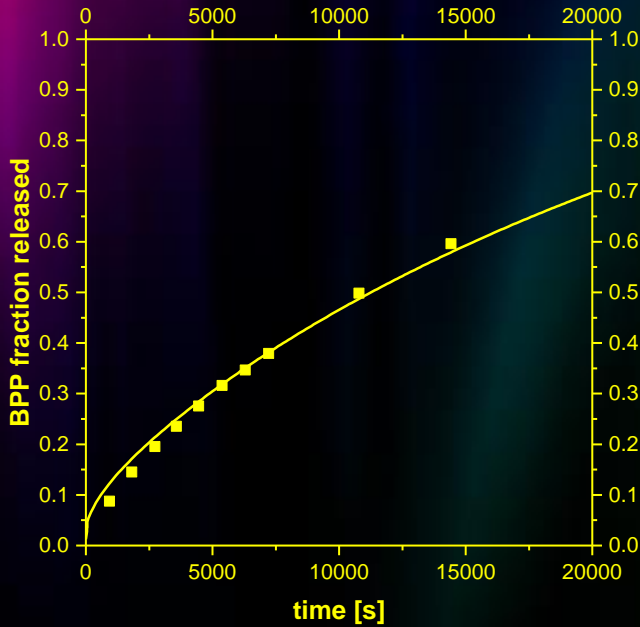


Simulazione del rilascio di farmaci da matrici convenzionali e Dome Matrix®



Raffaella De Piano



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

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

Simulazione del rilascio di farmaci da matrici convenzionali e Dome Matrix®

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidata:

Raffaella De Piano

matricola 0612200874

Correlatore:

Ing. Diego Caccavo

Anno Accademico 2015/2016

Alla mia famiglia

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

La data prevista per la discussione della tesi è il 12 Maggio 2016
Fisciano, 27 Aprile 2016

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	VII
Abstract	IX
Introduzione.....	1
1.1 Generalità _____	2
1.1.1 Cenni sul rilascio controllato	2
1.1.2 Idrogel e meccanismo di rilascio	2
1.1.3 Descrizione meccanicistica	4
1.2 Stato dell'arte _____	7
1.2.1 Approcci modellistici	7
1.2.2 Dome Matrix®	10
1.2.3 Materiali e metodi	12
1.3 Obiettivi _____	15
Modellazione	17
2.1 Modello impiegato _____	18
2.1.1 Equazioni di trasporto	18
2.1.2 Equazioni costitutive	18
2.1.3 ALE Method	19
2.1.4 Velocità di swelling e di erosione	20

2.2 Implementazione in Comsol _____	21
2.2.1 Costruzione del modello	21
2.2.2 Implementazione delle variabili	21
2.2.3 Variabili di integrazione	22
2.3 Geometria cilindrica _____	23
2.3.1 Geometria cilindrica	23
2.3.2 Geometria cilindrica con film impermeabile	26
2.4 Geometria Dome Matrix® _____	28
2.4.1 Compresa Dome Matrix®	28
2.4.2 Compresa Dome Matrix® Base concava	32
2.4.3 Compresa Dome Matrix® Base convessa	35
2.5 Geometrie assemblate _____	36
2.5.1 Void configuration	37
2.5.2 Piled configuration	39
Risultati e discussione	41
3.1 Confronto con i dati sperimentali _____	42
3.1.1 Fitting dei parametri	42
3.1.2 Confronto tra risultati sperimentali e modellistici	43
Conclusioni	53
4.1 Conclusioni _____	54
Bibliografia	57

Indice delle figure

Figura 1 Struttura chimica HPMC [4]	4
Figura 2 Zone con diversa diffusione in funzione della temperatura [1]	5
Figura 3 Rappresentazione del bilancio di massa di acqua sull'elemento di confine [9]	9
Figura 4 Dome Matrix® [13]	10
Figura 5 singoli moduli Dome Matrix® e configurazioni assemblate [12]	11
Figura 6 <i>Female Module</i> (sinistra) e <i>Male Module</i> (destra) [16].....	11
Figura 7- (A) (MKS_DDS) Dome Matrix® assemblate per il trattamento della malaria, (B) modulo a rilascio immediato di artesunato, (C)(D) moduli a rilascio controllato <i>female</i> e <i>male</i> in <i>void configuration</i> , (E) moduli a rilascio immediato di clindamicina [17].....	12
Figura 8 Frazione di farmaco rilasciata dalle due matrici e dalle configurazioni assemblate. Rielaborato da [12].....	14
Figura 9 Immagini dello <i>swelling</i> dalle 3 diverse basi quando le matrici vengono parzialmente ricoperte con un film impermeabile. Tempo = 300 [min] [12]	14
Figura 10 Rilascio del farmaco (destra) e area di rilascio (sinistra) per le singole basi. Rielaborato da [12].....	15
Figura 11 Analisi dell'immagine [19].....	15
Figura 12 Flusso di polimero su una superficie differenziale vicino al fronte di erosione	20
Figura 13 Fisiche implementate su Comsol.....	21
Figura 14 Espressioni del flusso e della velocità.....	21
Figura 15 Dominio per la compressa a geometria cilindrica	24
Figura 16 Mesh Geometria cilindrica	25
Figura 17 Dominio per la compressa a geometria cilindrica con film impermeabile (<i>Flat base matrix</i>).....	26
Figura 18 Mesh geometria cilindrica con film impermeabile (<i>Flat base matrix</i>).....	27

Figura 19 Disegno delle diverse parti della matrice Dome Matrix®	28
Figura 20 Costruzione Geometria Dome Matrix®	29
Figura 21 Dominio per la compressa a geometria Dome Matrix®	30
Figura 22 Mesh geometria Dome Matrix®	31
Figura 23 Dominio per la Geometria Dome Matrix® Base concava.....	32
Figura 24 <i>Step function</i>	33
Figura 25 Mesh geometria Dome Matrix® base concava.....	34
Figura 26 Geometria Dome Matrix® rilascio base convessa	35
Figura 27 Mesh geometria Dome Matrix® base convessa.....	36
Figura 28 Dominio per la matrice a geometria assemblata in configurazione vuota (<i>void configuration</i>)	37
Figura 29 Mesh per la geometria assemblata in configurazione vuota (<i>void configuration</i>)	38
Figura 30 Dominio per la matrice a geometria assemblata in configurazione a pila (<i>piled configuration</i>).....	39
Figura 31 Mesh per la geometria assemblata in configurazione a pila (<i>piled configuration</i>)	40
Figura 32 Frazione di farmaco rilasciata dalla compressa cilindrica rivestita lateralmente (<i>Flat Base Matrix</i>).....	43
Figura 33 Area di rilascio compressa cilindrica rivestita lateralmente (<i>Flat Base Matrix</i>).....	44
Figura 34 Confronto tra un'immagine di una compressa cilindrica con la sola base piana esposta al mezzo di dissoluzione e <i>contour plot</i> modellistico della frazione massica di acqua. Il tutto ad un tempo di 300 min.....	45
Figura 35 Frazione di farmaco rilasciata compressa cilindrica.....	46
Figura 36 Frazione di farmaco rilasciata compressa Dome Matrix®	46
Figura 37 Frazione di farmaco rilasciata compressa Dome Matrix®/rilascio dalla base concava	47
Figura 38 Area di rilascio compressa Dome Matrix®/rilascio dalla base concava ...	48
Figura 39 Confronto tra un'immagine di una compressa Dome Matrix® con la sola base concava esposta al mezzo di dissoluzione e <i>contour plot</i> modellistico della frazione massica di acqua. Il tutto ad un tempo di 300 min	48
Figura 40 Frazione di farmaco rilasciata compressa Dome Matrix®/rilascio dalla base convessa.....	49
Figura 41 Area di rilascio- Compressa Dome Matrix®/rilascio dalla base convessa.....	49

Figura 42 Confronto tra un'immagine di una compressa Dome Matrix [®] con la sola base convessa esposta al mezzo di dissoluzione e <i>contour plot</i> modellistico della frazione massica di acqua. Il tutto ad un tempo di 300 min.....	50
Figura 43 Frazione di farmaco rilasciata configurazione vuota.....	50
Figura 44 Frazione di farmaco rilasciata configurazione a pila.....	51

Indice delle tabelle

Tabella 1 Espressione dei parametri implementati costanti per tutti i sistemi	22
Tabella 2 Dati geometrici compressa cilindrica	23
Tabella 3 Calcolo densità compressa cilindrica.....	24
Tabella 4 Misure sperimentali della matrice Dome Matrix®	29
Tabella 5 Valori iniziali implementati nel modello	42
Tabella 6 Valori finali primo modello	43
Tabella 7 Compresse totalmente esposte al mezzo di dissoluzione.....	51
Tabella 8 Compresse con superficie laterale ricoperta con film impermeabile	51

Abstract

Oral delivery is a very popular route for drug administration, especially because of patient compliance and reliability of dose intake. Unfortunately the oral bioavailability of many drugs is limited by their unfavorable physico-chemical properties imposing administration of high doses. The most used systems for oral controlled release of pharmaceuticals are the hydrogel-based matrices.

When a dry swellable hydrogel-based matrix is immersed in a physiological fluid, this starts to penetrate inside the polymeric hydrophilic matrix. When a certain solvent concentration is reached, the polymeric chains unfold due to a glass-rubber transition, and a gel layer is formed. In the swollen region, the drug molecules can diffuse toward the dissolution medium, once they are dissolved. With the aim of improving the realization of drug delivery systems based on polymeric matrices it is necessary to build a mathematical model which describes all the phenomena involved. In this work the delivery of BPP (Buflomedyl Pyridoxal phosphate) from polymeric matrices based on HPMC (Hydroxypropyl Methylcellulose) of different forms (conventional and Dome Matrix[®]) has been simulated. The experimental data has been taken from the work of Losi et al. [12], while the mathematical model is based on the work of Caccavo et al. [11].

The simulation has been done through the software *Comsol Multiphysics 5.0*. This software is able to resolve the Partial Different Equations (PDEs) that describe the system, through the Finite Element Method (FEM).

The work can be divided in two parts. In the first part the mathematical model has been studied and implemented in the software; at this point a first tuning of diffusion (4 parameters) and erosion (1 parameter) has been done on the flat base matrix (that is a

conventional cylindrical matrix partially coated on the lateral surface with an impermeable film); for this geometry there were a large set of experimental data. The aim was to find the correct parameters that were able to describe the experimental model taken from literature. In couple with this research a study on the better meshing of the problem (in order to solve the PDEs) has been done.

In the second part, the model as built has been used to describe the drug delivery from matrices of same composition but different geometry or different releasing area. In particular the composition used is the same and therefore the 4 parameters related to the diffusion has been kept constant and the one related to the erosion has been the only parameter that has been changed for every geometry. The aim was to study the effect of the geometry on the release mechanism. The optimization of this parameter, in couple with the construction of different mesh in order to reduce calculation problems, has allowed an accurately description of experimental data both of the drug release and of the releasing area of the different geometries involved.

Studying the different values of the constant for each simulation it has been possible to see that the phenomenon of drug delivery depends not only from matrix composition but also from the external fluid dynamics that can create different superficial stresses on the walls of the matrices, influencing extensively the mechanism of release.

Bibliografia

1. D. Caccavo, S.C., G. Lamberti, A.A. Barba, A. Larsson, *Swellable Hydrogel-based Systems for controlled Drug Delivery*, in *Smart drug delivery system*. 2016, INTECH.
 2. Mathiowitz, E., *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*.
 3. Colombo, P., et al., *Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport*. *Journal of controlled release*, 1996. **39**(2): p. 231-237.
 4. Amoroso, M.C., *Produzione e caratterizzazione di fitofortificanti granulari a base di idrogeli per il rilascio prolungato*. 2013/2014, Università degli Studi di Salerno.
 5. R.B. Bird, W.E.S., E.N. Lightfoot, *Fenomeni di trasporto*.
 6. Higuchi, T., *Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1961. **50**(10): p. 874-875.
 7. Peppas, N., *Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers*. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1985. **60**(4): p. 110.
 8. Siepmann, J., et al., *A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1999. **88**(1): p. 65-72.
 9. Lamberti, G., I. Galdi, and A.A. Barba, *Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion*. *International journal of pharmaceutics*, 2011. **407**(1): p. 78-86.
 10. Kaunisto, E., et al., *Mechanistic modelling of drug release from a polymer matrix using magnetic resonance microimaging*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013. **48**(4): p. 698-708.
-

11. Caccavo, D., et al., *Controlled drug release from hydrogel-based matrices: Experiments and modeling*. International journal of pharmaceutics, 2015. **486**(1): p. 144-152.
 12. Losi, E., et al., *Assemblage of novel release modules for the development of adaptable drug delivery systems*. Journal of controlled release, 2006. **111**(1): p. 212-218.
 13. Benetti, C., P. Colombo, and T.W. Wong, *Cellulose-, Ethylene Oxide- and Acrylic-Based Polymers in Assembled Module Technology (Dome Matrix®)*. Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies: Biodegradable Polymers, Volume 3, 2015: p. 225-242.
 14. Strusi, O.L., et al., *Module assemblage technology for floating systems: in vitro flotation and in vivo gastro-retention*. Journal of Controlled Release, 2008. **129**(2): p. 88-92.
 15. Colombo, P., et al., *Modules, new assemblage kits and new assembles for the controlled release of substances*. 2006, Google Patents.
 16. Casas, M., et al., *Tapioca starch graft copolymers and Dome Matrix® modules assembling technology. I. Effect of module shape on drug release*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2010. **75**(1): p. 42-47.
 17. Strusi, O.L., et al., *Artesunate-clindamycin multi-kinetics and site-specific oral delivery system for antimalaric combination products*. Journal of Controlled Release, 2010. **146**(1): p. 54-60.
 18. Hascicek, C., et al., *Assemblage of drug release modules: effect of module shape and position in the assembled systems on floating behavior and release rate*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2011. **77**(1): p. 116-121.
 19. Lofthus, K., *Platform Modules and flexibility in oral drug delivery; the Dome Shaped Matrix*. 2004/2005, University of Parma, Department of Pharmacy.
-

*“Considerate la vostra semenza:
fatti non foste a viver come bruti,
ma per seguir virtute e canoscenza”.*

Desidero ringraziare innanzitutto il Prof. Gaetano Lamberti per avermi dato la possibilità di lavorare con lui e con il suo gruppo di ricerca: grazie per la passione e l'amore che mette nel suo lavoro e che riesce a trasmettere a noi studenti.

Un grazie particolare al mio correlatore, l'ing. Diego Caccavo, per la pazienza avuta nei miei confronti e per l'aiuto datomi in questi mesi di lavoro.

Non basterebbe un semplice grazie da dire ai miei genitori e a tutta la mia famiglia, a voi devo tutto perché è solo merito vostro se oggi sono qui; spero di poter essere sempre per voi motivo di orgoglio. Vi voglio bene.

Grazie alle mie amiche di sempre per avermi sopportato e supportato in ogni occasione.

