UNIVERSITY OF SALERNO

Department of Industrial Engineering
Master's degree in Food Engineering

Micelle-Hydrogel (HyMic) delivery systems: production and mathematical modeling of their behavior

Thesis in
Transport Phenomena

Supervisors:
Prof. Eng. Gaetano Lamberti
Prof. Tina Vermonden
Dr. Eng. Diego Caccavo
Dr. Ada Annala

Candidate:
Gianmaria Cantarella
number 0622800429

Academic Year 2019/2020

Universiteit Utrecht

The experimental part of this thesis has been performed at the Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Sciences, Utrecht University (Utrecht, Netherland), under the supervision of Prof.Tina Vermonden and PhD student Ada Annala, during the Erasmus Traineeship project.

“Se saprai mantenere la calma quando tutti intorno a te la perdono e te ne fanno colo. Se saprai avere fiducia in te quando tutti ne dubitano, tenendo però considerazione anche del loro dubbio. Se saprai aspettare senza stancarti di aspettare, o essendo calunniato, non rispondere con calunnia, o essendo odiato, non dare spazio all’odio, senza tuttavia sembrare troppo buone, né parlare troppo saggio. Se saprai sognare, senza fare del sogno il tuo padrone; Se saprai pensare, senza fare del pensiero il tuo scopo, se saprai confrontarti con Trionfo e Rovina e trattare allo stesso modo questi due impostori. Se riuscirai a sopportare di sentire le verità che hai detto distorte dai furfanti per abbindolare gli sciocchi, o a guardare le cose per le quali hai dato la vita distrutte e piegarti a ricostruirle con i tuoi logori arnesi. Se saprai fare un solo mucchio di tutte le tue fortune e rischiarlo in un unico lancio testa e croce, e perdere, e ricominciare di nuovo dal principio senza mai far parola della tua perdita. Se saprai serrare il tuo cuore, tendini e nervi nel servire il tuo scopo quando sono da tempo sfiniti, e a tenere duro quando in te non c’è più nulla se non la Volontà che dice loro:”Tenete duro!” Se saprai parlare alle folle senza perdere la tua virtù, o passeggiare con i Re rimanendo te stesso, se né i nemici né gli amici più cari potranno ferirti, se per te ogni persona conterà ma nessuno troppo. Se saprai riempire ogni inesorabile minuto dando valore ad ognuno dei sessanta secondi, Tua sarà la Terra e tutto ciò che è in essa, e -quel che più conta- sarai un Uomo, figlio mio!”
R.Kipling

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 23/10/2020
Fisciano, 10/10/2020

Table of contents

Table of Figures

Table of Tables

Abstract

The thesis was carried out in collaboration with two universities, the experimental part at Utrecht University, while the modeling part was carried out at the University of Salerno.

In this thesis work the polymers for the production of micelles and hydrogels have been synthesized. Each synthesis step was characterized by different analyzes (^{1}H-NMR, DLS, swelling analysis). The two triblock polymers used were synthesized PNC (NIPAM-HPMA-cysteine-Peg) and the PNN (NIPAM-NAS-Peg). The two polymers were characterized by analysis ^{1}H-NMR to investigate the ratio between of the monomers used and also to have a first estimate on the molecular weight.

The synthesis of the micelles exploited the thermoresponsive behaviour of the NIPAM which changes its behaviour from hydrophilic to hydrophobic when the temperature achieves the value of the Cloud Point. The micelles were produced at different concentrations 5, 10, 20 mg / mL and with 2: 3 PNC / PNN polymer ratio and were characterized in terms of Z-average and PDI with DLS analysis.

The micelles produced were used together with PNC (as a linker) for the formation of the polymeric network. In particular, three gels were formed, the first two HyMics were synthesized using an Eppendorf tube and a mold to have a cylindrical shape, the third was produced using exclusively the two polymers. They were then transferred into 2 mL vials and 500 μL of PBS were added for swelling analysis.

After the experimental part the mathematical study was performed with the formulation of a model for the description of the drug release.

The first step was to define the geometry of the hydrogels. Two geometries (cylinder and sphere) were used which could be the closest to the real shape after injection. The simulation models (2D-axysimmetric and 1D) were chosen, the meshes and sizes were defined The parameters governing the model have been studied, in particular after the parametric sweeps, k_{er} has been identified as the main parameter, as small variations lead to high differences in terms of amount of drug release and release times. The last step of this thesis work was the analysis of some literature release data. The experimental points have been described with sufficient precision by the written model, with the only addition of a step function for the value of k_{er}. In fact, from physical considerations it was understood that depending on the concentration of enzyme present in the dissolution medium there is an initial latency time in which the k_{er} has very low values tending to zero.

References

1. M. Ghasemi, E. Alizadeh, K. S. Arezoumand, B. F. Motlagh and N. Zarghami, Ciliary neurotrophic factor (CNTF) delivery to retina: an overview of current research advancements, *Artificial cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 46, pp. 1694-1707, 2018
2. V. Delplace, S. Payne, M. Shoichet, Delivery strategies for treatment of age-related ocular diseases: From a biological understanding to biomaterial solutions, *Journal of Controlled Release*, vol. 219, pp. 652-668, 2015
3. E. M. del Amo, A. K. Rimpelä, E. Hekkinen, O. K. Kari, E. Ramsay, T. Lajunen, M. Schmitt, L. Pelkonen, M. Bhattacharya, D. Richardson, A. Subrizi, T. Turunen, M. Renisalo, J. Itkonen, E. Toropainen, M. Casteleijn, H. Kidron, M. Antopolsky, K. S. Vellonen, M. Ruponen, A. Urtti, Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery, *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 57, pp. 134-185, 2017
4. F. Recupido, (2016), Produzioni di nanoliposomi per applicazioni nutraceutiche mediante un apporto simil-microfluidico, Tesi di laurea in Ingegneria Chimica Università degli Studi di Salerno
5. V. Agrahari, V. Agrahari, A. Mandal, D. K. Mitra, How are we improving the delivery to back of the eye? Advances and challenges of novel therapeutic approaches, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2016
6. D. Caccavo, G. Lamberti, A. A. Barba, Mechanics and drug release from poroviscoelastic hydrogels: Experiments and modeling, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 152, pp. 299-306, 2020
7. R. De Piano, (2016), Simulazione del rilascio di farmaci da matrici convenzionali e Dome Matrix, Tesi di laurea in Ingegneria Chimica Università degli Studi di Salerno
8. K. W. M. Boere, B. G. Soliman, D. T. S. Rijkers, W. E. Hennink, T. Vermonden, Thermoresponsive Injectable Hydrogels Cross-Linked by Native Chemical Ligation, *Macromolecules*, vol.47, pp. 2430-2438, 2014
9. M. Najafi, H. Asadi, J. Van den Dikkenberg, M. J. Van Steenbergen, M. A. M. Fens, W. E. Hennink, T. Vermonden, Conversion of an Injectable MMP-Degradable Hydrogel into Core Cross-Linked Micelles, *Biomacromolecules*, vol. 21, pp. 1739-1751, 2020
10. T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 50(10): pp. 874-875, 1961.

11. N. A. Peppas, J. J. Sahlin, A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation
12. J. Siepmann, K. Podual, M. Sriwongjanya, N. A. Peppas, R. Bodmeier, A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets, *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 88, pp. 65-72, 1999.
13. G. Lamberti, I. Galdi, A. A. Barba, Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion. *Internation journal of pharmaceutics*, vol. 407, pp. 78-86, 2011.
14. D. Caccavo, S. Cascone, G. Lamberti, A. A. Barba, Controlled drug release from hydrogel-based matrices: Experiments and modeling, *Internation journal of pharmaceutics*, vol. 486, pp. 144.152, 2015
15. https://www.treccani.it/enciclopedia/polietilenglicole/
16. https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/415324?lang=it&region=IT
17. https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/87730#/87730

Ringraziamenti:

Ai miei Genitori e ai miei fratelli, che mi hanno supportato lungo tutto il cammino e che continueranno a farlo.

Al Professore Gaetano Lamberti, che con i suoi insegnamenti mi ha trasmesso l'amore per l'ingegneria e che mi ha permesso di lavorare con lui e il suo gruppo.

A Diego, che è stato "virtualmente" presente ogni giorno di questo lavoro, sempre pronto ad aiutarmi nelle difficoltà che si sono presentate.

To Professor Tina Vermonden who gave me the opportunity to work with the Utrecht group.

To Ada, who helped me every day in a different subject from mine, patiently answering my trivial questions, accomplishing a feat (especially for my English).

A Raffaele, Ciro e Gaetano, con i quali ho trascorso la maggior parte delle mie giornate universitarie, sempre pronti a tendere la mano nel momento del bisogno, ma anche a prendere momenti di pausa quando proprio non si poteva. La leggerezza di quei momenti è stata un'importante lezione: si supera tutto con le giuste persone al proprio fianco!

A tutti i miei amici universitari, siete tantissimi e sarebbe impossibile nominarvi tutti, ma ognuno di voi ha contribuito al raggiungimento di questo traguardo.

A Paolo. Non amiamo dirci molte parole perché abbiamo sempre dimostrato con i fatti la nostra amicizia, o come mi dicesti tu:"Noi non parliamo fra di noi, perchè troppe cose sappiamo: noi ci guardiamo silenziosi comunicandoci con un sorriso la nostra sapienza".

A te Chiara, che sei stata presente ogni giorno di questo percorso. Mi hai ascoltato, consolato, spronato, nulla di tutto ciò sarebbe stato possibile senza di te. "Fine ultimo di ogni traguardo" così è e così sarà, sei la mia forza, il mio sostegno, il mio porto sicuro.