



Studio del rilascio di mesalazina in sistema gastrico simulato

Emanuel Malangone¹

Abstract

Per consentire ad un farmaco assunto per via orale di rilasciare il principio attivo in un punto desiderato dell'apparato gastrointestinale, lo si ricopre con un rivestimento polimerico sensibile al pH. Quest'ultimo è un parametro che cambia lungo l'apparato gastrointestinale, varia in base al soggetto e per ogni sua condizione fisiologica ed alimentare.

Nel presente lavoro di tesi è stato studiato come il pH all'interno dello stomaco può influenzare il rilascio di mesalazina contenuta in una compressa di Mesavancol 1200mg e sono stati proposti due modelli matematici in grado di descrivere al meglio la dissoluzione del farmaco in un sistema gastrico simulato.

Per lo studio del rilascio del farmaco è stato utilizzato un metodo convenzionale e due metodi non convenzionali differenti. Il sistema gastrointestinale è stato riprodotto in un apparato USP 2 e per ottenere i profili di pH richiesti nei metodi non convenzionali è stato richiesto l'ausilio del SimGAT.

Il primo modello matematico è un *black-box* descritto da una "First Order Plus Dead-Time" ("FOPDT") ed il secondo è un *gray-box* descritto da un bilancio di massa che fa riferimento all'equazione di Noyes-Whitney. Mediante una minimizzazione dell'errore tra i dati sperimentali e quelli del modello sono stati stimati i parametri che permettono di descrivere il fenomeno dissolutivo.

I risultati ottenuti da entrambi i modelli hanno permesso di comprendere che un aumento del pH medio integrale nello stomaco causa una riduzione dei tempi di dissoluzione completa del principio attivo dal momento dell'assunzione del farmaco. In particolare, diminuisce il tempo di dissoluzione del rivestimento polimerico esterno ma è pressoché costante il tempo di dissoluzione del principio attivo.

¹ Relatori: Prof. Ing. Diego Caccavo, Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Confrontando i 3 metodi si evince che essi differiscono solo dalla pendenza del tratto in cui si discioglie il rivestimento esterno. Mentre, l'andamento della curva dovuta alla dissoluzione del principio attivo e degli eccipienti rimane uguale.

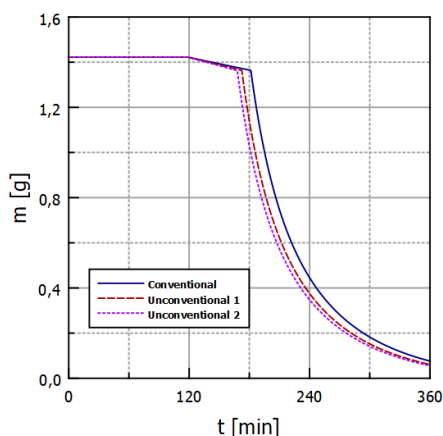


Figura 33. Andamento della massa dell'intero farmaco in funzione del tempo per i 3 metodi.

4.5 Confronto tra i modelli proposti

Con entrambi i modelli si ottiene che aumentando il pH medio integrale $\langle pH \rangle$ che si presenta nei primi 120 minuti di test si ottiene un rilascio più immediato a causa di una dissoluzione più rapida del rivestimento esterno. Infatti, aumentando il pH medio integrale:

- Il tempo morto del modello FOPDT diminuisce;
- Il coefficiente di trasporto del rivestimento polimerico del modello mass conservative aumenta.

Perciò, entrambi i modelli permettono di ottenere risultati simili e consentono di descrivere la dissoluzione del farmaco. Però, dato che il modello mass conservative considera anche la geometria del farmaco a differenza di quello FOPDT:

- È un modello più accurato nel fittare i dati con quelli sperimentali, infatti, come riportato nella (Tabella 8) ha un coefficiente di correlazione più grande;
- Consente di conoscere come varia idealmente la massa di ogni componente del farmaco durante la dissoluzione.

$$\langle pH \rangle = \frac{1}{120min} \cdot \int_0^{120min} pH(t) \cdot dt \quad (4.1)$$

Tabella 8. Coefficiente di correlazione R^2 per i diversi metodi per ogni metodo proposto.

Metodo	R^2	
	Modello FOPDT	Modello mass conservative
Convenzionale	0,9797	0,9855
Non convenzionale 1	0,9721	0,9779
Non convenzionale 2	0,9758	0,9862

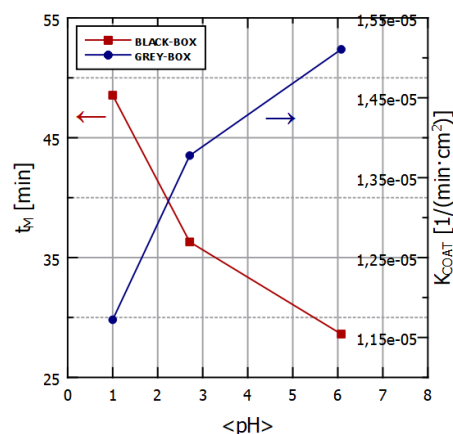


Figura 34. Variazione del tempo morto e del coefficiente di trasporto del rivestimento esterno in funzione del pH medio integrale nello stomaco.

5. Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stato studiato il rilascio di mesalazina dalle compresse commerciali di Mesavancol 1200mg dopo l'assunzione orale di queste ultime e come la storia di pH all'interno dello stomaco possa influenzare il rilascio del farmaco, proponendo dei modelli matematici che permettano di descriverne al meglio la dissoluzione. Sono state effettuate 3 tipologie di test di dissoluzione del Mesavancol 1200mg ed in particolare un test convenzionale che riproduce la condizione di *fasted state* di un individuo medio e due test non convenzionali che simulano delle condizioni di *fed state* differenti. Per ricreare l'apparato gastrointestinale è stato utilizzato l'apparato USP 2 della Sotax per la prova convenzionale, mentre, per quelle non convenzionali è stato implementato il dispositivo SimGAT che è in grado di regolare in maniera molto efficace il pH dinamico del sistema analizzato. Il tempo medio di permanenza della compressa all'interno dello stomaco-simulato è stato assunto pari a 120 minuti, mentre, il tempo rimanente dei test è stato considerato come il tempo di residenza nell'intestino fino alla completa dissoluzione del farmaco. Dai dati sperimentali si è evinto che il rilascio completo di mesalazina è avvenuto in un tempo minore nei metodi non convenzionali a differenza di quello convenzionale. Inoltre, nei primi 120 minuti di prova con tutti i metodi non si ha avuto alcun rilascio di principio attivo, ma si è verificato esclusivamente nei successivi minuti. Per descrivere il rilascio del farmaco sono stati proposti un modello *black-box* chiamato FOPDT ed un modello *grey-box* denotato mass conservative che fa riferimento all'equazione di Noyes-Whitney. Il modello FOPDT permette di determinare la "lentezza" con cui si discioglie il principio attivo ed il tempo a cui inizia ad essere rilasciato il principio attivo rispetto al tempo in cui la compressa entra nell'intestino. Mentre, il modello mass conservative consente di determinare la "facilità" con cui vengono rilasciati i diversi componenti che costituiscono il farmaco. Da entrambi i modelli è stato ottenuto che l'aumento del

pH medio integrale all'interno dello stomaco rende più rapida la dissoluzione del coating di Eudragit ma rimane invariato il rilascio del principio attivo; dunque, diminuisce il tempo in cui si ottiene la completa dissoluzione di principio attivo. Nonostante entrambi i metodi abbiano potuto permettere di ottenere le stesse conclusioni, tra i due, quello che presenta un miglior fitting con i dati sperimentali è il modello mass conservative. Inoltre, l'ultimo menzionato consente anche di conoscere come variano alcuni parametri nel tempo, come la massa di ogni componente costituente la compressa, dato che si basa anche su considerazioni geometriche.

In conclusione, la storia di pH all'interno dello stomaco gioca un ruolo fondamentale nel rilascio di mesalazina, perché determina la velocità con cui viene meno il rivestimento esterno di Eudragit che consente al farmaco di agire per via topica. Per cui, una particolare storia di pH nello stomaco potrebbe impedire il rilascio del farmaco in uno specifico punto desiderato.

Bibliografia

1. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. 2004; Available from: <https://web.archive.org/web/20090512014151/http://www.fda.gov/opacom/laws/fdcact/fdca ct1.htm>.
2. Felton, L.A. and S.C. Porter, *An update on pharmaceutical film coating for drug delivery*. Expert opinion on drug delivery, 2013. **10**(4): p. 421-435.
3. Bodmeier, R. and O. Paeratakul, *Process and formulation variables affecting the drug release from chlorpheniramine maleate-loaded beads coated with commercial and self-prepared aqueous ethyl cellulose pseudolatexes*. International Journal of Pharmaceutics, 1991. **70**(1-2): p. 59-68.
4. Ramteke, K., et al., *Mathematical models of drug dissolution: a review*. Sch. Acad. J. Pharm, 2014. **3**(5): p. 388-396.
5. Yuen, K.-H., *The transit of dosage forms through the small intestine*. International Journal of Pharmaceutics, 2010. **395**(1): p. 9-16.
6. Daniels, I.R. and W.H. Allum, *The Anatomy and Physiology of the Stomach*, in *Upper Gastrointestinal Surgery*, J.W.L. Fielding and M.T. Hallissey, Editors. 2005, Springer London: London. p. 17-37.
7. Wollmer, E., et al., *Review of paediatric gastrointestinal physiology relevant to the absorption of orally administered medicines*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2022. **181**: p. 114084.
8. Dressman, J.B., et al., *Upper Gastrointestinal (GI) pH in Young, Healthy Men and Women*. Pharmaceutical Research, 1990. **7**(7): p. 756-761.
9. Minekus, M., et al., *A Multicompartmental Dynamic Computer-controlled Model Simulating the Stomach and Small Intestine*. Alternatives to Laboratory Animals, 1995. **23**(2): p. 197-209.
10. Kalantzi, L., et al., *Characterization of the Human Upper Gastrointestinal Contents Under Conditions Simulating Bioavailability/Bioequivalence Studies*. Pharmaceutical Research, 2006. **23**(1): p. 165-176.
11. SOTAX, *Available dissolution apparatus types, methods and vessels*, Paddels_USP_1_normal, et al., Editors.: sotax.com.
12. LAMBERTI Gaetano, C.D., IANNONE Marco, *METHOD AND DEVICE FOR SIMULATING THE EVOLUTION OF GASTRIC PH FOR IN VITRO DISSOLUTION AND RELEASE TESTS ON PHARMACEUTICAL FORMULATIONS*. 2022.
13. *Mesavancol 1200 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato*. 2017 [cited 2025; Available from: <https://www.my-personaltrainer.it/Foglietti-illustrativi/Mesavancol.html>].
14. Nikam, A., et al. *A Systematic Overview of Eudragit® Based Copolymer for Smart Healthcare*. Pharmaceutics, 2023. **15**, DOI: 10.3390/pharmaceutics15020587.
15. *Mesalazine*, in *Wikipedia*. Wikipedia: wikipedia.com.
16. *Dissolution*. 2011.
17. Michon, G.P. *Surphace Area of an Ellipsoid - Scalene Ellipsoid*. 2020; Available from: <https://www.numericana.com/answer/ellipsoid.htm#thomsen>.