



Unione Europea



*Ministero dell'Istruzione,
dell'Università e della Ricerca*

UNIVERSITÀ DEGLI
STUDI DI SALERNO



Department of Industrial Engineering
Ph.D. Course in Industrial Engineering
(XV Cycle-New Series)

**ANALYSIS AND MODELING OF THE BEHAVIOR OF HYDROGELS-
BASED SYSTEMS FOR BIOMEDICAL AND AGRO-FOOD
APPLICATIONS**

Sommario

Supervisor

Prof. Gaetano Lamberti

Ph.D. student

Diego Caccavo

Scientific Committee

Prof. Anna Angela Barba

Prof. Anette Larsson

Prof. Juergen Siepmann

Ph.D. Course Coordinator

Prof. Ernesto Reverchon

Gli idrogel sono dei reticoli polimerici idrofilici tridimensionali capaci di assorbire grosse quantità di acqua o di fluidi biologici. A seconda del tipo di polimero, numero di reticolazioni, presenza di specie ioniche, la capacità di rigonfiamento/restringimento può essere ampiamente modificata. Questo peculiare comportamento, che ha portato a definire questi materiali morbidi come “materiali intelligenti”, rende gli idrogel e i sistemi basati su idrogel molto attraenti per diversi settori di frontiera, come per applicazioni biomedicali, così come per settori non altamente tecnologici, in esempio applicazioni agro-alimentari.

Lo scopo generale di questa tesi di dottorato è l'analisi, con esperimenti ad hoc, e la descrizione/simulazione, attraverso la modellazione matematica, del comportamento di idrogel e sistemi basati su idrogel.

Una prima domanda da porsi quando si approcciano questi materiali è: “sono dei sistemi multifasici o monofasici?”. La risposta non è scontata. Sebbene in molti studi sperimentali chiarire questo aspetto non è di fondamentale importanza, quando lo scopo è sviluppare un modello meccanicistico la risposta diviene fondamentale. L'approccio più naturale è quello di considerare l'idrogel come un materiale a singola fase, in cui più specie possono coesistere, così come sarebbe fatto per una soluzione polimerica (idrosol). Un'altra visione consiste nel considerare l'idrogel come un sistema multifasico, per esempio la fase liquida acquosa è separata dalla fase solida polimerica, e queste possono scambiare momento. Durante questo lavoro un *framework* generale per la modellazione di sistemi basati su idrogel è stato proposto, al quale possono essere ricondotti diversi lavori di letteratura o, viceversa, a seconda dell'approccio scelto il *framework* può essere particolarizzato per dare le equazioni di bilancio per un sistema multifasico o monofasico. In questa tesi è stato adottato un approccio monofasico date le sue forti basi termodinamiche e la sua robustezza numerica.

Un'altra domanda importante è correlata al bisogno di modellare/analizzare il comportamento completo, trasporto di massa e meccanica, o solo un aspetto, il solo trasporto di massa. Sebbene questa domanda da un punto di vista puramente teorico non avrebbe senso, le difficoltà legate alla soluzione/analisi del comportamento “completo” dell'idrogel hanno portato molti ricercatori a descrivere questi sistemi con approcci basati sul solo trasporto di massa. Questo è, ad esempio, molto comune in applicazioni di sistemi di rilascio di farmaci basati su idrogel. Durante questo lavoro di dottorato un modello meccanicistico basato sul “solo trasporto di massa” è stato sviluppato, implementato e validato contro dati sperimentali. Sono state studiate compresse di HPMC caricate con teofillina. Differentemente da quanto fatto nei normali test di dissoluzione, in questo lavoro oltre alla valutazione del rilascio di farmaco attraverso analisi spettrofotometrica, sono state anche determinate le quantità di acqua e polimero nella compressa attraverso analisi gravimetriche. Questo è stato fatto su compresse intere, così come su loro porzioni, ottenendo i profili interni di concentrazione dei componenti. Le compresse parzialmente rigonfiate sono state sottoposte a prove di indentazione che, dopo un opportuna calibrazione, hanno consentito di ottenere informazioni sulla distribuzione di acqua all'interno del sistema. Il modello 2D-assialsimmetrico è stato costruito sulle equazioni di trasporto di acqua e farmaco; il polimero è stato ottenuto dal vincolo sulle frazioni massiche. La deformazione è stata descritta con un metodo a *mesh* mobile ALE, i cui contorni si muovono in relazione alla quantità di acqua e farmaco entrante/uscente dal sistema. Il confronto tra i risultati sperimentali e di modellazione ha mostrato un buon accordo, in termini di massa, forma e distribuzione dei componenti, dimostrando che le principali caratteristiche erano state correttamente descritte.

Il modello così formulato è stato utilizzato per descrivere il comportamento di compresse simil-commerciali (in cui sono presenti eccipienti), con due tipi di HPMC con differente distribuzione di reticolazioni, e testate in apparati non standard (NMR cell). Sebbene dopo un opportuna messa a punto iniziale il modello sia stato capace di descrivere il rilascio di farmaco e polimero, la forma e la distribuzione di acqua nel sistema (valutata sperimentalmente con la tecnica MRI) non sono state correttamente descritte. Questa applicazione ha dimostrato i limiti dell'approccio modellistico basato sui soli bilanci di massa. Nei casi analizzati, le forze agenti sulla compressa rigonfiata (di taglio, centrifuga, gravitazionale) potrebbero avere impatti rilevanti ma, più di tutti il diverso grado di reticolazione dell'HPMC può giocare il ruolo fondamentale.

Allo scopo di considerare la meccanica dell'idrogel, è stato studiato il comportamento di idrogel puri. Gli idrogel normalmente accoppiano il trasporto di solvente con la deformazione del sistema, e viceversa. Questo fenomeno è generalmente chiamato “poroelasticità”, ed è caratteristico anche di altri materiali (ad esempio tessuti biologici, terreni, etc.). Un'altra peculiarità degli idrogel è che le catene polimeriche possono presentare caratteristiche viscoelastiche (ad esempio come i fusi polimerici), che eventualmente si traduce in un comportamento viscoelastico dell'idrogel. A seconda dell'intervallo temporale di interesse e dei tempi caratteristici di rilassamento e diffusione, gli idrogel possono comportarsi in maniera viscoelastica, poroelastica o poroviscoelastica (quando il tempo di diffusione è comparabile con il tempo di rilassamento).

Un modello 3D capace di descrivere il comportamento poroviscoelastico degli idrogel, ancora scarsamente implementato in letteratura, è stato sviluppato all'interno del campo della termodinamica di non-equilibrio e la meccanica non lineare dei solidi (grosse deformazioni) e implementato in un software commerciale basato sull'analisi FEM. I risultati di questo tipo di modello permettono di discriminare e studiare il comportamento poroelastico, viscoelastico così come il comportamento poroviscoelastico. Prove sperimentali di compressione-rilassamento sono state effettuate su gel cilindrici di agarosio a differenti concentrazioni, con raggio e altezza di 1 cm, e imponendo una deformazione del 10%. Nell'intervallo temporale analizzato (1200 s) i gel di agarosio hanno mostrato un predominante comportamento viscoelastico, rilasciando solo piccole quantità di acqua. Il modello, dopo una messa a punto iniziale dei parametri, è stato capace di predire ragionevolmente i dati sperimentali. Caratteristica dell'approccio modellistico utilizzato è che, una volta derivati i parametri, è possibile descrivere l'idrogel sottoposto a differenti stimoli (meccanici e chimici).

Il modello poroviscoelastico proposto è estendibile a sistemi con multiple specie diffondenti, che potrebbero essere ad esempio i sistemi di rilascio controllato basati su idrogel. Per la prima volta, a conoscenza dell'autore, nella letteratura di modellazione dei sistemi basati su idrogel, in questa tesi è stato mostrato come estendere il modello poroviscoelastico per considerare altre specie diffondenti. Le equazioni di trasporto e costitutive, opportunamente modificate, sono state implementate in un software commerciale basato sull'analisi FEM e, come esempio, il rilascio di farmaco da un sistema rigonfiante è stato riportato.