MODELLING POLYMERIC MICRONEEDLE BASED TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

PRATEEK RANJAN YADAV

DEPARTMENT OF CHEMICAL ENGINEERING

INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

MAY 2023

MODELLING POLYMERIC MICRONEEDLE BASED TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

by

PRATEEK RANJAN YADAV

DEPARTMENT OF CHEMICAL ENGINEERING

Submitted

in fulfilment of the requirements of the degree of Doctor of Philosophy

to the

INDIAN INSTITUTE OF TECHNOLOGY DELHI

MAY 2023

Certificate

This is to certify that the thesis entitled "**Modelling Polymeric Microneedle Based Transdermal Drug Delivery Systems**" submitted by **Mr. Prateek Ranjan Yadav** to the Indian Institute of Technology Delhi, for the award of the degree of Doctor of Philosophy, is a record of the original bonafide research work carried out by him. He has worked under our supervision and has fulfilled the requirements, which to our knowledge, has reached the requisite standard for the submission of this thesis. The results contained in this thesis have not been submitted in part or full to any University or Institute for the award of any degree or diploma.

Prof. Sudip K. Pattanayek **Dr. Diganta Bhusan Das**

Acknowledgements

It was a once-in-a-lifetime opportunity that will be an important chapter of my life. There are a number of people without whom this thesis might not have been written and to whom I am greatly indebted for their part in my success. It is a pleasant aspect that I now have the opportunity to express my gratitude for all of them.

First, I would like to express my special thanks of gratitude to my supervisors **Prof. Sudip K. Pattanayek,** and **Dr. Diganta B. Das**. This work would not have been possible without their guidance, support, and encouragement. They have given me full liberty to pursue my research work. Under their guidance, I successfully overcame many difficulties and learned a lot.

I am also thankful to the Head of the Department of Chemical Engineering Indian Institute of Technology, Delhi. I would also like to thank my thesis committee members and all the faculty members of the Department of Chemical Engineering. I am thankful to all the administrative and technical staff members Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology, Delhi, for their help and cooperation.

I would also like to acknowledge the support of the Commonwealth Scholarship Commission for giving me the opportunity to complete part of my PhD at Loughborough University, UK as a Split-Site PhD scholar. I am also thankful to the Department of Chemical Engineering Loughborough University for supporting me throughout my stay at Loughborough.

I also gratefully acknowledge Prof. Ryan Donnelly and his research group at Queen's University, Belfast (UK) for collaborating with us and helping us in conducting experiments.

Acknowledgement

Dr. Muhammad, Dr. Lalit, and Dr. Eneko helped me a lot in building my understanding of the experiments.

Special gratitude to my respected seniors and juniors Dr. Swati, Mr. Deepak, Mr. Lewis, Mr. Mohit, Mr. Nitin, Mr. Yashwant, Mr. Jaiprakash, Mr. Bhawani, Mr. Pratinav, Mr. Samay, Mrs. Shalini, and Mrs. Garima for their time-to-time outstanding scientific guidance and for making research work more cordial. I also thank Mr. Yogesh for making the biomacromolecules and interfaces Lab more easily accessible and helping me a lot whenever I required. I would like to specially acknowledge my friends Abhishek, Kartikeya, Vaibhav, Ashish for their help, moral support, and motivation.

I would like to thank those whom I deeply love, respect, and admire and to whom I dedicate this thesis– my family. I express my heartfelt gratitude to my parents, my brothers Mr. Prashant, Mr. Rajat, and my partner Prerna for their unconditional love, encouragement, and blessings. They have always sacrificed their own wishes and happiness just for the upliftment of my career. I also want to express my sincere thanks to all those who directly and indirectly helped me at various stages of the work, but I could not mention their names due to the shortage of space.

At last, thanks to the almighty God who has given me the spiritual support and courage to carry out this work.

Prateek Ranjan Yadav

Abstract

Polymeric microneedles (MN) based transdermal drug delivery (TDD) has received significant interest due to their potential for painless administration, non-invasiveness, and ability to deliver a wide range of drugs. After its placement inside the skin, the interstitial skin fluid (ISF) enters MN, and the drug transports into the skin. The sustained release of the drug is the primary objective of this kind of drug delivery method. Based on the physical nature of the polymer used, the polymeric MN is divided into dissolving microneedles (DMN) and swelling microneedles (SMN). DMN absorbs the skin water and completely dissolves in the skin, which results in the release of drugs from the needle into the skin. The SMN tends to attach to the MN base throughout the delivery process and come out intact from the skin without polymer dissolution in the skin. SMN is further divided into phase-transition microneedles (PTMN) and hydrogel-forming microneedles (HFMN), with the former having drug loaded in the MN domain like DMN and the latter having drug loaded in the reservoir attached at the base in the form of a lyophilised tablet. The type of MN and polymer used in their fabrication is chosen based on the required drug delivery rate in the skin. Various parameters that control the drug delivery are MN physicochemical parameters (e.g., dimension, shape, composition), skin properties, and drug pharmacokinetics in blood. It is difficult to optimise all the parameters experimentally. For polymeric MNs to become a frontrunner in delivering drugs in the foreseeable future, the development of mathematical models that accurately represent the system is vital. Researchers have developed models taking into consideration the effect of geometric and design parameters for different types of MNs.

Here, we have developed a generalised mathematical model for SMN and DMN, incorporating the key parameters defining the skin properties and physicochemical properties of the MNs,

such as the polymer swelling capacity, mechanical deformation, and amount of drug loading. Drug solubilisation and binding within the drug vehicle and skin and its effect on the bioavailability of the drug are studied, which were not considered in earlier models developed for polymeric MNs. The developed model outlines the required steps and data needed to estimate the performance of polymeric MNs, which are envisaged to help design improved experiments for the design of polymeric MNs. Some practical scenarios are also simulated to demonstrate the applicability of the developed framework. The coupled diffusion-reaction-deformation model is simulated using COMSOL Multiphysics®, a finite element commercial software.

For swelling PTMN, the model is simulated for insulin loaded in polyvinyl alcohol MN. The contact mechanics at MN and skin interface is introduced to account for the resistive force exerted by the deformed skin to MN swelling in the case of SMN. It was observed that skin viscoelasticity affects drug transport by resisting swelling and pushing part of MN outside the skin. The model was able to predict the final insulin concentration in blood and was shown to be in good agreement with the reported experimental data of *in vivo* insulin diffusion study performed on Bama pig.

The model was further extended for the swelling HFMN and validated with *in vitro* diffusion studies of ibuprofen sodium (IBU) across excised porcine skin, showing that around 20% of the loaded IBU in lyophilised wafer was delivered in 24 hours. It was observed that increasing IBU solubility in the reservoir can achieve high drug transport across the skin. Results showed that although diffusion is cited as the dominant release mechanism, drug dissolution and binding also play a major role in regulating the overall drug delivery profile.

In addition, a modelling framework was developed for DMN made up of hyaluronic acid and model drug insulin. For 0.44 IU of insulin loading in the DMN, the proposed mathematical model predicts that insulin diffuses into the blood to reach a maximum concentration of 151 μIU ml^{-1} in 1 hour and that 95% of insulin is removed from the blood within 5 hours. The developed model was able to predict the final drug release profile and was shown to be in good agreement with the *in vivo* and *in vitro* reported experimental data.

The generalised modelling framework developed in the thesis can be used with any form of polymeric MN, regardless of shape, composition, and drug loading. The proposed modelling strategies will be helpful for pharmaceutical and biotechnological industries as well as professionals working in the field of regulatory affairs focusing on polymeric MN-based TDD systems.

Keywords: Finite element modelling, Hygroscopy, Mathematical modelling, Polymeric microneedle, Transdermal drug delivery

सार

पॉलीमेरिक माइक्रोनीडल्स (MN) आधारित ट्रांसडर्मल ड्रग डिलीवरी (TDD) को दर्द रहित प्रशासन, गैरआक्रामकता और दवाओं की एक विस्तृत श्रृंखला देने की क्षमता के कारण महत्वपूर्ण रुचि मिली है। त्वचा के अंदर प्रविष्टि के बाद, अंतरालीय त्वचा द्रव (ISF) MN में प्रवेश करता है और त्वचा में दवा परिवहन होता है। दवा की निरंतर रिहाई इस तरह की दवा वितरण विधि का प्राथमिक उद्देश्य है। उपयोग किए गए बहुलक की भौतिक प्रकृति के आधार पर, पॉलीमेरिक MN को घुलने वाले माइक्रोनीडल्स (DMN) और सूजन माइक्रोनीडल्स (SMN) में विभाजित किया जाता है। DMN त्वचा के पानी को अवशोषित करता है और त्वचा में पूरी तरह से घुल जाता है, जिसके परिणामस्वरूप सुई से त्वचा में दवाओं की रिहाई होती है। SMN प्रसव प्रक्रिया के दौरान MN आधार से लगा रहता है और त्वचा में पॉलीमर विघटन के बिना त्वचा से बरकरार रहता है। SMN को आगे चरण-संक्रमण माइक्रोनीडल्स (PTMN) और हाइड्रोजेल बनाने वाले माइक्रोनीडल्स (HFMN) में विभाजित किया गया है, जिसमें पहले में DMN जैसे MN डोमेन में दवा भरण की जाती है और बाद में लियोफिलाइज्ड टैबलेट के रूप में बेस पर जुड़े जलाशय में दवा भरी होती है। उनके निर्माण में उपयोग किए जाने वाले MN और पॉलीमर के प्रकार को त्वचा में आवश्यक दवा वितरण दर के आधार पर चुना जाता है। दवा वितरण को नियंत्रित करने वाले विभिन्न मापदण्ड MN भौतिक रासायनिक मापदण्ड (जैसे, आयाम, आकार, संरचना), त्वचा के गुण और रक्त में दवा फार्माकोकाइनेटिक्स हैं। प्रयोगात्मक रूप से सभी मापदंडों को अनुकूलित करना मुश्किल है। निकट भविष्य में दवाओं को वितरित करने में अग्रणी बनने के लिए पॉलिमरिक एमएन के लिए, गणितीय मॉडल का विकास जो सिस्टम का सटीक प्रतिनिधित्व करता है, महत्वपूर्ण है। शोधकर्ताओं ने विभिन्न प्रकार के MN के लिए ज्यामितीय और डिजाइन मापदंडों के प्रभाव को ध्यान में रखते हुए मॉडल विकसित किए हैं।

यहां, हमने SMN और DMN के लिए एक सामान्यीकृत गणितीय मॉडल विकसित किया है, जिसमें MN के त्वचा गुणों और भौतिक रासायनिक गुणों को परिभाषित करने वाले प्रमुख मापदंडों को शामिल किया गया है, जैसे बहुलक सूजन क्षमता, यांत्रिक विरूपण, और दवा भरण की मात्रा। दवा वाहन और त्वचा के भीतर दवा घुलनशीलता और बंधन और दवा की जैव उपलब्धता पर इसके प्रभाव का अध्ययन किया जाता है, जिसे पॉलीमेरिक MN के लिए विकसित पहले के मॉडल में नहीं माना जाता था। विकसित मॉडल पॉलिमरिक MN के प्रदर्शन का अनुमान लगाने के लिए आवश्यक चरणों और डेटा को रेखांकित करता है, जो पॉलीमेरिक MN के डिजाइन के लिए बेहतर प्रयोगों को डिजाइन करने में मदद करने के लिए परिकल्पित हैं। विकसित ढांचे की प्रयोज्यता को प्रदर्शित करने के लिए कुछ व्यावहारिक परिदृश्य भी अनुकरण किए जाते हैं।

युग्मित प्रसार-प्रतिक्रिया-विरूपण मॉडल को COMSOL मल्टीफिजिक्स®, एक परिमित तत्व वाणिज्यिक सॉफ्टवेयर का उपयोग करके अनुकरण किया गया था।

सूजन PTMN के लिए, मॉडल को पॉलीविनाइल अल्कोहल MN में भरण किए गए इंसुलिन के लिए अनुकरण किया जाता है। MN और त्वचा इंटरफ़ेस पर संपर्क यांत्रिकी को SMN के मामले में MN सूजन के लिए विकृत त्वचा द्वारा लगाए गए प्रतिरोधक बल के लिए पेश किया गया है। यह देखा गया कि त्वचा की चिपचिपाहट सूजन का विरोध करके और त्वचा के बाहर MN के हिस्से को धक्का देकर दवा परिवहन को प्रभावित करती है। मॉडल रक्त में अंतिम इंसुलिन एकाग्रता की भविष्यवाणी करने में सक्षम था और बामा सुअर पर किए गए विवो इंसुलिन प्रसार अध्ययन के रिपोर्ट किए गए प्रयोगात्मक डेटा के साथ अच्छे समझौते में दिखाया गया था ।

मॉडल को सूजन HFMN के लिए आगे बढ़ाया गया था और उत्पादित पोर्सिन त्वचा में इबुप्रोफेन सोडियम (आईबीयू) के इन *विट्रो* प्रसार अध्ययनों के साथ मान्य किया गया था, जिसमें दिखाया गया था कि लियोफिलाइज्ड वेफर में लोड किए गए आईबीयू का लगभग २०% २४ घंटे में वितरित किया गया था। यह देखा गया कि जलाशय में आईबीयू घुलनशीलता बढ़ने से त्वचा में उच्च दवा परिवहन प्राप्त हो सकता है। परिणाम बताते हैं कि हालांकि प्रसार को प्रमुख रिलीज तंत्र के रूप में उद्धृत किया जाता है, दवा विघटन और बाध्यकारी भी समग्र दवा वितरण प्रोफ़ाइल को विनियमित करने में एक प्रमुख भूमिका निभाते हैं।

इसके अलावा, DMN के लिए एक मॉडलिंग ढांचा विकसित किया गया था जो हाइलूरोनिक एसिड और मॉडल दवा इंसुलिन से बना था। DMN में इंसुलिन लोडिंग के ०. ४४ आईयू के लिए, प्रस्तावित गणितीय मॉडल भविष्यवाणी करता है कि इंसुलिन १ घंटे में १५१ $\mu IU\ ml^{-1}$ की अधिकतम एकाग्रता तक पहुंचने के लिए रक्त में फैलता है और ५ घंटे के भीतर रक्त से ९५% इंसुलिन हटा दिया जाता है। विकसित मॉडल अंतिम दवा रिलीज प्रोफाइल की भविष्यवाणी करने में सक्षम था और *इन विवो* और *इन विट्रो* रिपोर्ट किए गए प्रयोगात्मक डेटा के साथ अच्छे समझौते में दिखाया गया था।

शोध प्रबन्ध में विकसित सामान्यीकृत मॉडलिंग ढांचे का उपयोग आकार, संरचना और दवा भरण की परवाह किए बिना, पॉलिमरिक MN के किसी भी रूप के साथ किया जा सकता है। प्रस्तावित मॉडलिंग रणनीतियां फार्मास्यूटिकल और बायोटेक्नोलॉजिकल उद्योगों के साथ-साथ पॉलिमरिक MN-आधारित TDD प्रणाली पर ध्यान केंद्रित करने वाले नियामक मामलों के क्षेत्र में काम करने वाले पेशेवरों के लिए सहायक होंगी।

Table of Contents

List of Figures

List of Tables

List of Abbreviations

ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion
DMN	Dissolving microneedle
GMRES	Generalised minimal residual method
HA	Hyaluronic acid
HFMN	Hydrogel-forming microneedle
HPLC	High performance liquid chromatography
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose
IBU	Ibuprofen sodium
IU	Insulin unit
MN	Microneedle
MUMPS	Multifrontal Massively Parallel Sparse Direct Solver
OCT	Optical coherence tomography
PBS	Phosphate buffer solution
PHEMA	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate
PMVE/MA	Poly(methyl vinyl ether-co-maleic acid)
PTMN	Swellable microneedle
PTMN	Phase-transition microneedle
PVA	Polyvinyl alcohol
PVP	Poly(vinylpyrrolidone)

SC	*Stratum corneum*
SEM	Scanning Electron Microscopy
SRB	Sulforhodamaine
TDD	Transdermal drug delivery
TEWL	Transepidermal water loss
VE	Viable epidermis
VS	Viable skin

List of Variables

$\overline{M}_c$	Number average molecular weight between crosslinks
C_{BD}	Concentration of bounded drug
C_D	Drug concentration
C_{FD}	Concentration of free drug
C_n	Polymer-specific characteristic ratio
C_w	Water concentration
d_p	Initial polymer density
d_w	Density of water
E_0	Elastic modulus of the MN polymer in the dry state
k_R	Drug solubilisation rate constant inside reservoir
M_∞	Mass at equilibrium time
M_t	Mass at any time t
r_H	Hydrodynamic radius
V_d	Volume of distribution
V_s	Molar volume of solvent
β_d	Material constant for drug derived from free volume theory
β_w	Material constant for water derived from free volume theory

ε_h	Hygroscopic stain
ε_σ	Strain induced due to skin mechanical properties
$\bar{r}$	Average radius of the openings in between polymer chains
C_b	Drug concentration in blood at any time t
C_{sat}	Concentration of water at saturation inside microneedle
D	Diffusion coefficient
E	Young's modulus
h	Height of microneedle
K_e	Elimination rate constant
k_{MN}	Drug binding rate constants in MN
K_n	Normal contact stiffness
k_{skin}	Drug binding rate constants in skin
l	Carbon-carbon bond length
M_r	Molecular weight of the polymer repeating unit
N	Number of microneedles in an array patch
N_A	Avogadro’s number
P	Pressure
Q	Drug flux coming out of the unit cross-sectional area of the skin
r	Base radius of microneedle
S_b	Area of skin-blood interface

Y	Scale factor
β	Mass fraction of drug in the MNs
β_h	Coefficient of hygroscopic expansion
ε	Strain rate
μ	Coefficient of friction
ξ	Mesh size of polymer network
τ	Tangential contact pressure
ϕ	Polymer volume fraction
χ	Flory-Huggin's interaction parameter
ν	Poisson's ratio