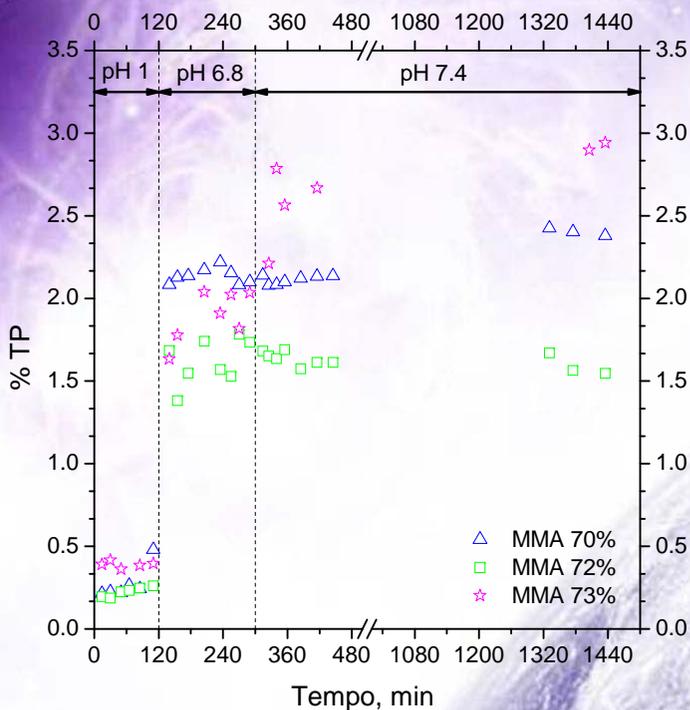


Produzione e caratterizzazione di sistemi farmaceutici adatti al rilascio localizzato nel sistema GI





UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Produzione e caratterizzazione di sistemi farmaceutici
adatti al rilascio localizzato nel sistema GI**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Giuseppe Titomanlio

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Correlatore:

Ing. Annalisa Dalmoro

Candidato:

Alessandra Salvato

matricola 0610200251

Anno Accademico 2009/2010

A mia mamma e a mia sorella...

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 21/12/2010
Fisciano, 10/12/2010

Sommario

| | |
|---|------------|
| Sommario | I |
| Indice delle figure | III |
| Indice delle tabelle | V |
| Introduzione | 1 |
| 1.1 Generalità | 2 |
| 1.2 Microincapsulazione | 3 |
| 1.2.1 Microcapsule e microsfele | 4 |
| 1.2.2 Metodi di preparazione | 6 |
| 1.3 Obiettivi | 8 |
| Materiali ed apparecchiature | 11 |
| 2.1 Materiali | 12 |
| 2.1.1 Teofillina | 12 |
| 2.1.2 Poly(MMA-AA) | 12 |
| 2.1.3 Altri materiali | 13 |
| 2.2 Apparecchiature | 15 |
| 2.2.1 Spettrofotometro | 15 |
| 2.2.2 Legge di Lambert-Beer | 15 |
| 2.2.3 DSC | 18 |
| 2.2.4 Rotavapor | 18 |
| 2.2.5 Centrifuga | 20 |
| 2.2.6 Sonificatore | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.7 Microscopio ottico | 21 |
| Metodi | 23 |
| 3.1 Sintesi del poly(MMA-AA) _____ | 24 |
| 3.1.1 Materiali | 24 |
| 3.1.2 Metodo | 24 |
| 3.1.3 Caratterizzazione | 25 |
| 3.2 Preparazione delle microparticelle _____ | 28 |
| 3.3 Taratura del metodo spettrofotometrico _____ | 29 |
| 3.4 Test di dissoluzione delle microparticelle _____ | 29 |
| Risultati e discussione | 31 |
| 4.1 Caratterizzazione copolimeri sintetizzati _____ | 32 |
| 4.2 Rette di taratura _____ | 34 |
| 4.3 Profili di rilascio delle microparticelle _____ | 36 |
| Conclusioni | 43 |
| 5.1 Conclusioni _____ | 44 |
| Bibliografia | 45 |

Indice delle figure

| | |
|---|----|
| Figura 1. Struttura delle microparticelle: A) Microsfera omogenea o tipo <i>gel</i> ; B) Microcapsula monolitica (tipo matrice); C) Microcapsula mononucleata; D) Microcapsula polinucleata; E) Microcapsula tipo <i>double core</i> ; F) Microcapsula a doppia parete [7]..... | 5 |
| Figura 2. Preparazione di microparticelle attraverso la tecnica dell'evaporazione di solvente da doppia emulsione [8]..... | 8 |
| Figura 3. Struttura chimica della teofillina..... | 12 |
| Figura 4. Struttura del Poly(MMA-AA)..... | 13 |
| Figura 5. Relazione tra assorbanza e concentrazione di una soluzione, secondo la Legge di Lambert-Beer..... | 17 |
| Figura 6 Rotavapor (Labrota, Heidolph Instrument)..... | 19 |
| Figura 7. Andamento delle temperature misurata e di <i>set point</i> nel bagno termico durante la sintesi del polimero..... | 25 |
| Figura 8. Ciclo termico del DSC al quale i campioni sono stati sottoposti..... | 26 |
| Figura 9. Segnale in uscita dal DSC e curva di Boltzmann per un copolimero al 40% (v/v) di MMA..... | 27 |
| Figura 10. Regola della media pesata inversa (equazione 3.2) e valori misurati della T_g rispetto alla percentuale volumetrica di MMA nel copolimero..... | 32 |
| Figura 11. pH di dissoluzione e rigonfiamento rispetto alla percentuale volumetrica di MMA nel copolimero..... | 33 |
| Figura 12 Rette di taratura della teofillina a diversi valori di pH..... | 35 |
| Figura 13. Foto al microscopio ottico e profilo di dissoluzione delle microparticelle di poly(MMA-AA) con MMA pari al 70% (v/v) (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione)..... | 38 |
| Figura 14. Foto al microscopio ottico e profilo di dissoluzione delle microparticelle di poly(MMA-AA) con MMA pari al 72% (v/v) (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione)..... | 40 |

Figura 15. Foto al microscopio ottico e profilo di dissoluzione delle microparticelle di poly(MMA-AA) con MMA pari al 73% (v/v) (la percentuale di TP rilasciata è riferita al rapporto tra la massa di TP rilasciata e la massa totale di microparticelle introdotte nel mezzo di dissoluzione) 42

Indice delle tabelle

| | |
|--|----|
| Tabella 1. Campi di applicazione delle microparticelle [7] | 4 |
| Tabella 2. Principali tipologie di polimeri utilizzati per la produzione di microparticelle [7] | 6 |
| Tabella 3. Principali metodi di preparazione delle microparticelle [7]..... | 7 |
| Tabella 4. Proprietà finali calcolate per le microparticelle di poly(MMA-AA) alle diverse percentuali di MMA | 41 |

Bibliografia

1. Park J.H., Saravanakumar G., Kim K., Kwon I.C., Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives, *Advanced Drug Delivery Reviews* **62** 28–41 (2010)
2. Yang L., Chu J.S., Fix J.A., Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation, *International Journal of Pharmaceutics* **235** 1–15 (2002)
3. Evans D.F., Pye G., Bra mLey R., Clark A.G., Dyson T.J., Hardcastle J.D., Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects, *Gut* **29** 1035-1041 (1988)
4. Davis S.S., Hardy J.G., Newman S.P., Wilding I.R., Gamma scintigraphy in the evaluation of pharmaceutical dosage forms, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **19** (11) 971-986 (2004)
5. Makhlof A., Tozuka Y., Takeuchi H., pH-Sensitive nanospheres for colon-specific drug delivery in experimentally induced colitis rat model, , *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **72** 1–8 (2009)
6. Lamprecht A., Yamamoto H., Takeuchi H., Kawashima Y., Microsphere design for the colonic delivery of 5-fluorouracil, *Journal of Controlled Release* **90** 313–322 (2003)
7. Colombo P., Catellani P.L., Gazzaniga A., Menegatti E., Vidale E., *Principi di tecnologia farmaceutiche*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano (2004)
8. Couvreur P., Blanco-Prieto M.J., Puisieux F., Roquesb B., Fattal E., Multiple emulsion technology for the design of microspheres containing peptides and oligopeptides, *Advanced Drug Delivery Reviews*. **28** 85-96 (1997)
9. Barba A., Dalmoro A., De Santis F., Lamberti G., Synthesis and characterization of P(MMA-AA) copolymers for targeted oral drug delivery, *Polymer Bulletin* **62** (5) 679-688(2009)
10. Dalmoro A., Lamberti G., Titomanlio G., Barba A., d'Amore M., Enteric micro-particles for targeted oral drug delivery, *AAPS PharmSciTech*, doi:10.1208/S12249-010-9528-3 (2010)

11. Brannon-Peppas L., Peppas N.A., Dynamic and equilibrium swelling behaviour of pH-sensitive hydrogels containing 2-hydroxyethyl methacrylate, *Biomaterials* **11** 635-644 (1990)
 12. www.microglass.it
 13. www.sonics.biz
 14. Turner D.T., Schwartz A., Graper J., Sugg H., Williams L., Highly Swollen Hydrogels: Vinyl Pyrrolidone Copolymers, *Polymer* **27** 1619-1625 (1986)
 15. Benoit J.P., Marchais H., Rolland H., Vande Velde V., Biodegradable microspheres: advances in production technologies. In: Benita S., *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications*, Informa Health Care, p. 35-72 (1996)
 16. Garti N., Aserin A., Double emulsions stabilized by macromolecular surfactants, *Advan.Colloid Interface Sci.* **65** 37-69 (1996)
-

Ringrazio tutti coloro che credono in me...

Grazie al prof. Gaetano Lamberti per i suoi insegnamenti e per la passione che trasmette ai suoi studenti. Un grazie speciale alla mia dottoranda preferita Annalisa senza la quale il lavoro di tesi sarebbe risultato più difficile e sicuramente più noioso. Grazie ai miei amici universitari, soprattutto a Veronica, Concetta, Maria, Marino e Diego con cui ho condiviso la maggior parte delle ansie pre-esame e non solo. Pian piano ho ritrovato in Ve e Co due carissime amiche.

Un ringraziamento speciale a mia mamma e a mia sorella costrette a sopportare ogni giorno la mia vera "essenza", credo però che se non fossi così insopportabile non mi amerebbero allo stesso modo. Grazie alla mia nonnina ed a tutta la mia famiglia. Un ringraziamento enorme alla mia migliore amica Nancy che soprattutto in quest'ultimo periodo ho messo a dura prova, ha saputo restarmi accanto in ogni istante perché in fondo siamo due corpi con una sola anima. Un pensiero particolare va ad una persona che negli ultimi tre anni è stata costantemente presente nella mia vita.

Grazie, infine, a chi mi guarda da lassù.

