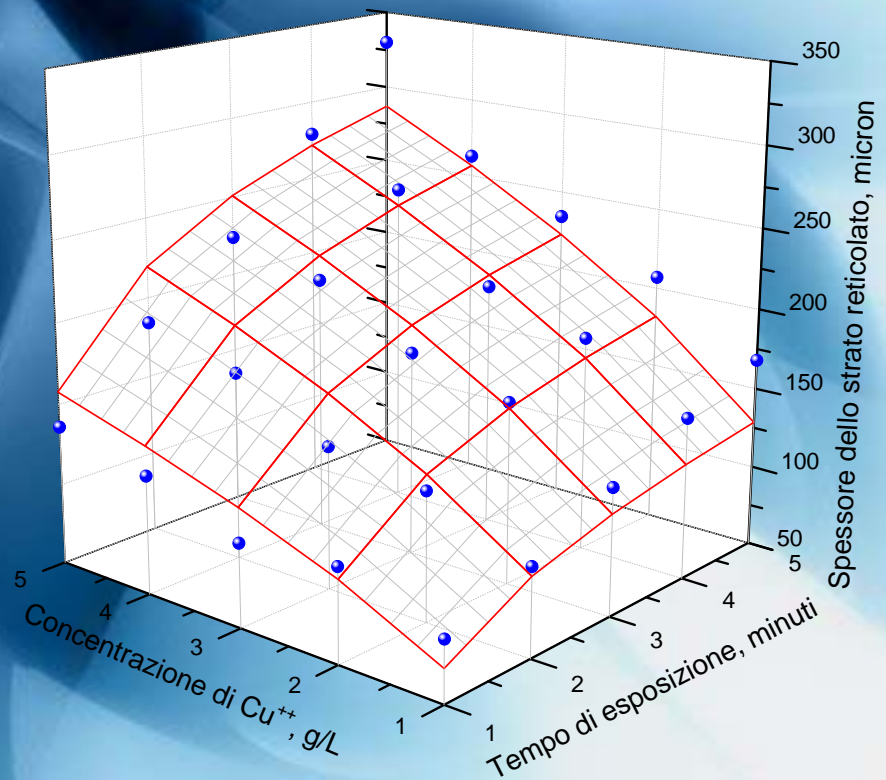


Reticolazione dei geli a base di Alginato - Pluronic F127 con rame bivalente



Carmen Cuofano



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Reticolazione dei geli a base di Alginato - Pluronic F127 con rame bivalente

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Prof. Ing. Anna Angela Barba

Candidato:

Carmen Cuofano

matricola 0610200030

Anno Accademico 2007/2008

*Dedico questa tesi alla mia Mamma... a
Giammy... ai miei nonni materni, che
non ci sono più... ed infine, ma non per
ultimo, a zio Ciro, il mio mentore.*

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 24 febbraio 2009
Fisciano, 13 febbraio 2009

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione	1
1.1 Generalità	2
1.2 Il problema clinico e la soluzione proposta	4
1.3 Stato dell'arte	7
1.4 Obbiettivi e strutturazione del lavoro di tesi	12
Materiali e metodi	13
2.1 Materiali	14
2.1.2 Alginati	16
2.1.3 Solfato di rame	17
2.2 Apparecchiature	18
2.3 Metodi	19
2.3.1 Preparazione delle soluzioni di pluronico e alginato	19
2.3.2 Preparazione delle soluzioni diluite di solfato di rame	20
2.3.3 Produzione e caratterizzazione dei film di hard-gel	20
Risultati e discussioni	23
3.1 Risultati sperimentali	24
3.2 Descrizione dei fenomeni	26

3.3.1 Modello di livello Zero	27
3.3.2 Modello di livello Uno	32
3.3.3 Modello di livello Due	36
3.3.4 Modello di livello Tre	36
Conclusioni	39
4.1 Conclusioni _____	40
Bibliografia	41

Indice delle figure

Figura 1. Unimero di pluronico. EO = ossido di etilene, PO = ossido di propilene.....	2
Figura 2. Micella di Plutonico. EO = ossido di etilene, PO = ossido di propilene.....	3
Figura 3. Angioplastica con palloncino.....	5
Figura 4. Fenomeno della restenosi [4].	5
Figura 5. Restenosi.....	6
Figura 6. Schema (sezione trasversale) dello stent impiantato ed immerso in uno strato di pluronico gelificato (blend polimerico).	6
Figura 7. Schema (sezione trasversale) dello stent impiantato ed immerso in uno strato di pluronico gelificato (blend polimerico). In azzurro lo strato di hard-gel di alginato reticolato.	7
Figura 8. Struttura chimica di un pluronico generico.	14
Figura 9. Griglia dei pluronici.....	15
Figura 10. Griglia dei Pluronic nella quale compare, evidenziata in viola, l'area di best gel formation in alto a destra.....	15
Figura 11. La struttura chimica degli alginati.....	16
Figura 12. Le strutture "egg-box" (a "scatola di uova") caratteristiche dei geli rigidi di alginato. Le sfere rosse sono i cationi bivalenti.....	17
Figura 13. Sistema di termostatazione.....	18
Figura 14. (A sinistra) Microscopio ottico Leica DM-LP, (a destra) Spessimetro Kafer.....	19
Figura 15. (A sinistra) aggiunta della soluzione reticolante, (a destra) il film di gel rigido, dopo il lavaggio per la rimozione di residui di pluronico e di soluzione reticolante.....	21
Figura 16. Spessore del film di gel rigido in funzione della concentrazione di ioni Cu^{++} al variare del tempo di esposizione.....	25

Figura 17. Spessore del film di gel rigido in funzione del tempo di esposizione al variare della concentrazione di Cu^{++}	25
Figura 18. Fotografie al microscopio ottico della sezione trasversale del film dopo reticolazione. Oculare 10x, obiettivo 10x. (a) Film a $C_0 = 5 \text{ g/L}$ e $t_E = 5 \text{ min}$ (b) Film a $C_0 = 4 \text{ g/L}$ e $t_E = 4 \text{ min}$ (c) Film a $C_0 = 5 \text{ g/L}$ e $t_E = 2 \text{ min}$ (d) Film a $C_0 = 4 \text{ g/L}$ e $t_E = 2 \text{ min}$	26
Figura 19. Sistema bifasico solido-liquido.	27
Figura 20. Evoluzione dei profili di concentrazione di rame nella fase solida, se dovuti alla sola diffusione.....	28
Figura 21. Evoluzione dei profili di concentrazione di rame nella fase solida (in nero) e di concentrazione delle “egg-box” (in rosso), con l’indicazione dello spessore di reticolazione.	32
Figura 22. Spessore del film di gel rigido in funzione della concentrazione di ioni Cu^{++} al variare del tempo di esposizione (simboli: dati sperimentali, linee: predizioni del modello di livello Uno).....	34
Figura 23. Spessore del film di gel rigido in funzione del tempo di esposizione al variare della concentrazione di Cu^{++} (simboli: dati sperimentali, linee: predizioni del modello di livello Uno).....	34
Figura 24. Risultati sperimentali (simboli) e previsioni del modello di livello Uno (superficie delimitata dalle curve rosse) in una rappresentazione tridimensionale.	35

Indice delle tabelle

Tabella 1. Dati sperimentali dello spessore e della deviazione standard ottenuti durante il lavoro di laboratorio	24
---	----

Bibliografia

1. P. Colombo, P.L. Catellani, A. Gazzaniga, E. Menegatti, E. Vidale, Principi di tecnologie farmaceutiche, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 2004.
2. A. Marmora, Termodinamica di micellizzazione e gelazione di soluzioni acquose di copolimeri pluronici, Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno, 2007.
3. L. Rabbia, I copolimeri pluronici (PEO-PPO-PEP) Termodinamica e cinetica di micellizzazione e di gelificazione, Tesi di Laurea in Ingegneria Chimica, Università degli Studi di Salerno, 2007.
4. M.H. Wagner, Polymer Stent with Shape Memory as Drug Delivery Systems, proceedings of PPS24, Salerno, 2008.
5. E. Günther, Determination of the 32P activity in angioplastic balloons by LSC, *Applied Radiation and Isotopes* **56** 291–293 (2002).
6. C. C. Haudenschild, Pathophysiology of Reocclusion and Restenosis, *Fibrinolysis* **9** 44-47 (1995).
7. Y. Ozaki, A.G. Violaris, P.W. Serruys, New Stent Technologies, *Progress in Cardiovascular Diseases*, **39** 129-140 (1996).
8. Y. P. Kathuria, Some aspects of drug eluting stents, *International Journal of Cardiology*, **119** 380-383 (2007).
9. M.N. Babapulle, M.J. Eisenberg, Coated Stent for the Prevention of Restenosis : Part II, *Circulation* **106** 2859-2866 (2002).
10. G. Grassi, E. Noro, R. Farra, G. Guarnirei, R. Lapasin, M. Grassi, P. Matricardi, T. Coviello, A. Dal Cortivo, F. Alhaique, Rheological and mechanical proprieties of Pluronic-alginate gels for drug-eluting stent coating, *Journal of controlled release*, **116** e85-e87 (2006).
11. C.K. Kuo, P.X. Ma, Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1. Structure, gelation rate and mechanical proprieties, *Biomaterials*, **22** 511-521 (2001).
12. E. Pasut, Analisi delle proprietà meccaniche e diffusive di gel omogenei costituiti da alginato di calcio, Tesi di Laurea in Tecnologia,

Socioeconomia e Legislazione Farmaceutiche, Università degli studi di Trieste, 2003.

13. R.B. Bird, W.E. Stewart, E.N. Lightfoot, Fenomeni di trasporto, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1989.
 14. J. Crank, The mathematics of diffusion, Clarendon Press, Bristol, 1975.
-

Il mio primo ringraziamento va al Prof. Ing. Gaetano Lamberti, che mi ha “sopportata” durante la tesi e durante i corsi universitari, e che è sempre stato “moolto” paziente, sebbene sia stato messo a dura prova. Inoltre voglio ringraziare: la Prof. Ing. Anna Angela Barba, la quale è stata sempre dolcissima, gentilissima e disponibile; l’Ing. Serena Chirico, che per qualsiasi problema era pronta a soccorrermi, come lo è stata anche Annalisa Dalmoro, mia compagna dei viaggi di ritorno verso casa, pronta a trascorrere le notti nel lab T5a per aiutarmi; le ragazze Ida e Carmen S. che hanno patito le “torture morali” del Prof. assieme a me; Barbara per tutta la sua simpatia e l’Ing. Michela per la sua compagnia, durante la stesura della tesi; Mamma e Giammy che mi hanno sempre supportata sin dall’inizio della mia carriera universitaria, ma che soprattutto mi hanno sopportata in tutti i miei momenti d’isteria, che non sono stati pochi; tutti gli amici che mi sono stati vicini. Inoltre un ringraziamento particolare va a zio Ciro che è stato per me una guida ed anche un consulente per qualsiasi problema universitario e non. Ed infine, ma non per ultimo, ringrazio Luigi che mi ha sopportata più di tutti nei miei momenti di “follia pura”, ma nonostante ciò è ancora al mio fianco ... ma soprattutto nel mio cuore.

