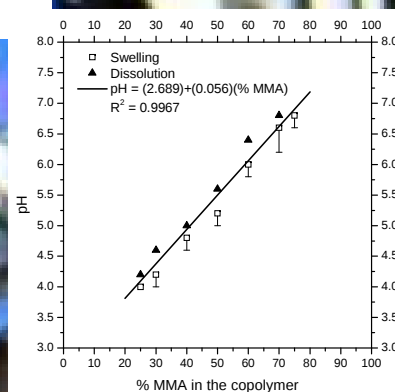
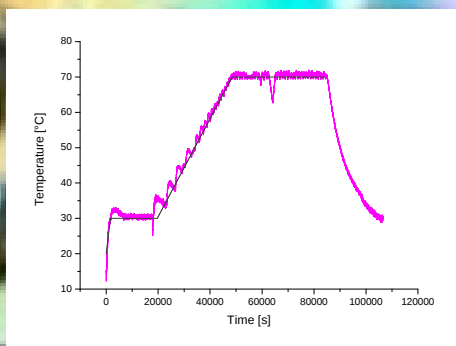


SINTESI E PURIFICAZIONE DI COPOLIMERI PER APPLICAZIONI ENTERICHE

Sintesi e purificazione di copolimeri per applicazioni enteriche



Carmen Stornaiuolo

Carmen Stornaiuolo



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

Sintesi e purificazione di copolimeri per applicazioni enteriche

Tesi in
Principi di Ingegneria Chimica

Relatore:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Candidato:

Carmen Stornaiuolo

matricola 0610200117

Anno Accademico 2007/2008

<i>Wise man said just walk this way</i>	Il saggio disse: percorri questa strada
<i>To the dawn of the light</i>	verso l'alba della luce
<i>Wind will blow into your face</i>	Il vento soffierà sul tuo viso
<i>As the years pass you by</i>	Mentre gli anni passano
<i>Hear this voice from deep inside</i>	Ascolta questa voce che viene dal profondo
<i>It's the call of your heart</i>	E' il richiamo del tuo cuore
<i>Close your eyes and you will find</i>	Chiudi gli occhi e troverai
<i>the passage out of the dark</i>	il varco tra le tenebre
<i>Here I am</i>	Sono qui
<i>Will you send me an angel</i>	Mi manderai un angelo?
<i>Here I am</i>	Sono qui
<i>In the land of the morning star</i>	Nella terra della Stella del mattino

“Send me an angel” Scorpions

*A te nonno, che sei e sarai la mia forza...
ovunque tu sia.*

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 Sistemi terapeutici a rilascio controllato	2
1.2 Sistemi gastroresistenti e per il rilascio specifico al Colon _	4
1.2 Apparato digerente	7
1.3 Obiettivi	8
Normativa.....	9
2.1 US Pharmacopoeia 30-NF25	10
2.1.1 Viscosità	10
2.1.2 Sostanze volatili	12
2.2 Norme di buona fabbricazione	16
2.3 Immissione in commercio	17
Materiali e metodi	19
3.1 Materiali	20
3.1.1 MMA (Metilmetacrilato)	20
3.1.2 AA (Acido acrilico)	21
3.1.3 AMVN	22
3.1.4 Solventi organici	22

3.1.5 Polysorbat80 (o Tween80)	24
3.2 Metodi	26
3.2.1 Apparecchiature	26
3.2.2 Metodo di sintesi	26
Risultati e discussioni	35
4.1 Metodo di purificazione	36
4.1.1 Attività sperimentale	36
4.1.2 Tabella riassuntiva	49
4.2 Verifica pH di dissoluzione	51
Conclusioni	53
5.1 Conclusioni	54
Bibliografia	55

Indice delle figure

Figura 1. Tempo di azione nel range terapeutico di un generico p.a. assunto per via orale o endovenosa [1].....	2
Figura 2. Concentrazione ematica di farmaco risultante dalla somministrazione di dosi multiple (A_1 , A_2 , A_3 , A_4) di una forma farmaceutica convenzionale, rispetto alla concentrazione ematica ideale (B) [1]	3
Figura 3. Generica molecola di Eudragit®	6
Figura 4. Apparato digerente.....	7
Figura 5. Schema viscosimetro rotativo	11
Figura 6. Schema gas-cromatografo.....	13
Figura 7. Cromatogramma soluzione standard.....	15
Figura 8. Sintesi del Metilmetacrilato da acetone e acido cianidrico	20
Figura 9. Polimerizzazione MMA	21
Figura 10. Acido Acrilico.....	22
Figura 11. Struttura AMVN	22
Figura 12. MEK.....	23
Figura 13. MIBK	23
Figura 14. Etanolo	23
Figura 15. Diagramma isobarico soluzione acqua-alcol.....	24
Figura 16. Polysorbat80.....	24
Figura 17. Rotary evaporator.....	26
Figura 18. Percorso termico della sintesi.....	27
Figura 19. Andamento del segnale del DSC con la temperatura, il grafico è parametrico nella percentuale di MMA.....	29
Figura 20. Segnale del DSC e fitting di Boltzmann per un copolimero con il 40% (v/v) di MMA.....	30

Figura 21. Regola della media pesata inversa (eq.) e T_g misurata in funzione della percentuale volumetrica di MMA	31
Figura 22. Relazione tra la T_g , onset (punto iniziale) o midpoint (punto medio), e il logaritmo del peso molecolare, per alcuni PMMA commerciali (da Sigma-Aldrich) e per uno ottenuto in questo lavoro.	32
Figura 23. pH di rigonfiamento e dissoluzione vs. percentuale di MMA nel copolimero	33
Figura 24. Risultati esperimento 7	47

Indice delle tabelle

Tabella 1. Classificazione di alcune tipologie di Eudragit®	6
Tabella 2. Specifiche USP sulla viscosità dei copolimeri di Metacrilato	12
Tabella 3. Limiti di concentrazione sostanze volatili (USP)	16
Tabella 4. HLB & impieghi dei tensioattivi	25
Tabella 5. Campione A.....	36
Tabella 6. Emulsione esperimento 1.....	36
Tabella 7. Campione B.....	38
Tabella 8. Emulsione esperimento 2.....	38
Tabella 9. Emulsione esperimento 3.....	40
Tabella 10. Campione C.....	41
Tabella 11. Emulsione esperimento 4.....	41
Tabella 12. Emulsione esperimento 5.....	42
Tabella 13. Campione D.....	44
Tabella 14. Campione E	44
Tabella 15. Campione F	45
Tabella 16. Campione G.....	45
Tabella 17. Campione H.....	45
Tabella 18. Emulsione esperimento 7.....	46
Tabella 19. Campione L	48
Tabella 20. Emulsione esperimento 8.....	48
Tabella 21. Risultato esperimento 8	48
Tabella 22. Evoluzione tecnica di purificazione.....	50
Tabella 23. Soluzione 0.2 M di KH_2PO_4	51
Tabella 24. Soluzione 0.2 M di NaOH	51

Bibliografia

1. [Rilascio controllato, disponibile in pdf]
<http://win.spazioinfo.com/public/RILASCIO%20CONTROLLATO%202004.pdf>
2. [Sistemi di rilascio polimerici, disponibile in pdf]
http://www.unisa.it/download/746_458_723735319_06%20-%20Sistemi%20di%20Rilascio%20Polimerici.pdf
3. <http://www.degussa-geschichte.de/geschichte/en/inventions/eudragit/>
4. [Profarmaci polimerici per rilascio sito specifico, disponibile in pdf]
http://www.tesionline.it/consult/pdfpublicview.asp?url=../__PDF/17912/17912p.pdf
5. <http://www.emea.europa.eu/Inspections/GMPhome.html>
6. Abusafiehs A., Gobran R., Kalindi S.R., Synthesis and Characterization of a Poly (methyl methacrylate–acrylic acid) Copolymer for Bioimplant Applications, *Journal of Applied Polymer Science*, **63** 75–87 (1997)
7. Barba A.A., Dalmoro A., De Santis F., Lamberti G., Synthesis and characterization of P(MMA-AA) copolymers for targeted oral drug delivery, in stampa su *Polymer Bulletin* (2009)

*A Te, che sei stato la mia enciclopedia di vita
e mi hai insegnato quanto sia bello capire il
mondo che ci circonda, in ogni suo piccolo
respiro.*

*A te nonna, che per ogni esame hai deciso il
mio voto guardando la fiamma di una
candela (c'era spesso vento).*

*A te mamma, che in questi ultimi due mesi hai
velato il tuo cuore per permettermi di
arrivare oggi nell'“Aula delle poltrone
rosse”*

*A te papà, che essendo troppo buono, mi hai
concesso sempre tutto*

*Anche a te Michele, che tra un litigio e un
altro mi hai sempre dato la carica per uscire
e “mangiarmeli tutti!”*

*E grazie a lei prof. Lamberti per la pazienza
e l'attenzione con cui ha saputo capirmi e
aiutarmi a realizzare tutto questo con
passione e un pizzico d'ironia; grazie a voi
ragazze & ragazzi del T5A per ogni momento
vissuto insieme e grazie a te Gianni, perché è
anche merito della musica se sono riuscita a
fare tutto questo.*

