



**Meccanismi di rilascio di farmaci
da un doppio strato polimerico
per applicazioni biomedicali**

Meccanismi di rilascio di farmaci da un doppio strato polimerico per applicazioni biomedicali

Concetta Ruocco

Concetta Ruocco



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Meccanismi di rilascio di farmaci da un
doppio strato polimerico per applicazioni
biomedicali**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Prof. Ing. Anna Angela Barba

Candidata:

Concetta Ruocco

matricola 0610200278

Anno Accademico 2009/2010

Alla mia famiglia ...

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 22 febbraio 2011
Fisciano, 14 febbraio 2011

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	VII
Introduzione.....	1
1.1 I polimeri nei sistemi a rilascio di farmaco _____	2
1.1.1 Gli idrogeli di pluronico e alginato	3
1.2 Problema clinico _____	4
1.3 Lo stato dell'arte _____	7
1.3.1 Idrogeli polimerici e teofillina	7
1.3.2 Microparticelle biopolimeriche a base di alginati	7
1.4 Obiettivi della tesi _____	8
Materiali e metodi	9
2.1 Materiali _____	10
2.1.1 Pluronic F127	10
2.1.2 Alginati	12
2.1.3 Solfato di rame	14
2.1.4 Teofillina	14
2.2 Apparecchiature _____	15
2.2.1 Dissolutore Sotax	15
2.2.2 Spettrofotometro	16
2.2.3 Microscopio ottico	18

2.2.4 Microscopio a forza atomica	18
2.3 Metodi	19
2.3.1 Preparazione delle soluzioni di pluronico, alginato e teofillina	19
2.3.2 Preparazione delle soluzioni reticolanti	20
2.3.3 Preparazione dei film	20
2.3.4 Preparazione della soluzione tampone	21
2.3.5 Test di rilascio	23
2.3.6 Metodo analitico per la misura simultanea di rame e teofillina in tampone bicarbonato	25
2.3.7 Metodi per analisi di microscopia	32
Risultati e discussione	37
3.1 Curve di rilascio	38
3.1.1 Aspetti fotometrici	38
3.1.2 Rilascio di farmaco e di cationi bivalenti	42
3.1.2.d Test condotti nel dissolutore Sotax	49
3.2 Modellazione dei fenomeni di rilascio	51
3.3.1 Rilascio di teofillina e ioni rame	51
3.3 Analisi al microscopio	58
3.2.1 Immagini al microscopio ottico	58
3.2.2 Immagini al microscopio a forza atomica	62
Conclusioni	65
4.1 Conclusioni	66
Bibliografia	67

Indice delle figure

Figura 1. Rappresentazione schematica del rilascio di farmaco da un gel [10].	3
Figura 2. Struttura ad “egg-box” [4].	4
Figura 3. Intervento di angioplastica mediante catetere a palloncino[6]	5
Figura 4. Struttura della molecola di teofillina.	7
Figura 5. Reazioni di sintesi del Pluronic.	11
Figura 6. Struttura di una micella e del network idrogelico [10].	12
Figura 7. Struttura chimica degli alginati di sodio [18].	13
Figura 8. Cristalli di teofillina osservati al microscopio ottico (ingrandimento 100X).	14
Figura 9. Foto delle piastre contenenti i geli in esame posizionate nel dissolutore Sotax.	15
Figura 10. Bagno termostatico a 37°C.	20
Figura 11. Schematizzazione delle tre diverse tipologie di prove di rilascio.	24
Figura 12. Spettri di assorbimento di ioni rame in tampone bicarbonato (dati sperimentali e curve di fitting).	27
Figura 13. Relazione assorbanza-concentrazione relativa ai campioni di ioni rame in tampone bicarbonato.	27
Figura 14. Curve relative ai campioni di teofillina in tampone bicarbonato.	28
Figura 15. Confronto tra la curva di fitting e gli spettri sperimentali per i tre campioni di ioni rame e teofillina in soluzione tampone.	30
Figura 16. Curve relative ai quattro campioni di gel dissolto.	31
Figura 17. Schema di funzionamento dell'AFM.	33
Figura 18. Spettri relativi al test A.	39
Figura 19. Spettri relativi al test A.1.	40
Figura 20. Spettri relativi al test A.2.	40
Figura 21. Spettri relativi al test A.3.	40

Figura 22. Spettri relativi al test B.....	41
Figura 23. Spettri relativi al test B.1.....	41
Figura 24. Spettri relativi al test C.....	42
Figura 25. Grafico della massa di teofillina nel tempo (test tipo 1).....	45
Figura 26. Grafico del rilascio di teofillina nel tempo (test tipo 1).....	45
Figura 27. Grafico della massa di rame nel tempo (test tipo 1).....	46
Figura 28. Grafico del rilascio di rame nel tempo (test tipo 1).....	46
Figura 29. Grafico della massa di teofillina nel tempo (test tipo 2).....	47
Figura 30. Grafico del rilascio di teofillina nel tempo (test tipo 2).....	47
Figura 31. Grafico della massa di rame nel tempo (test tipo 2).....	47
Figura 32. Grafico del rilascio di rame in nel tempo (test tipo 2).....	47
Figura 33. Grafico della massa di teofillina nel tempo (test tipo 3).....	48
Figura 34. Grafico del rilascio di teofillina nel tempo (test tipo 3).....	48
Figura 35. Grafico della massa di rame nel tempo (test tipo 3).....	49
Figura 36. Grafico del rilascio di rame nel tempo (test tipo 3).....	49
Figura 37. Spettri relativi al test A.4.....	50
Figura 38. Spettri relativi al test B.2.....	50
Figura 39. Spettri relativi al test C.2.....	50
Figura 40. Profili di concentrazione di teofillina nel tempo.....	53
Figura 41. Andamenti nel tempo del termine diffusivo e erosivo.....	54
Figura 42. Rilascio di teofillina nel test C prima della minimizzazione.....	55
Figura 43. Rilascio di teofillina nel test C dopo la minimizzazione.....	56
Figura 44. Rilascio di ioni rame nel test C.....	56
Figura 45. Rilascio di teofillina nel test A.2 prima della minimizzazione.....	57
Figura 46. Rilascio di teofillina nel test A.2 dopo la minimizzazione.....	57
Figura 47. Rilascio di rame nel test A.2.....	58
Figura 48. Gel di pluronico e alginato non caricato con teofillina (ingrandimento 40X).....	59
Figura 49. Gel di pluronico e alginato non caricato con teofillina (ingrandimento 100X).....	59
Figura 50. Gel di pluronico e alginato caricato con teofillina allo 0.1% (ingrandimento 100X).....	60
Figura 51. Film di alginato reticolato da soft gel caricato con teofillina allo 0.1% (ingrandimento 100X).....	60

Figura 52. Gel di pluronico e alginato caricato con teofillina all'1% (ingrandimento 100X).	61
Figura 53. Film di alginato reticolato da soft gel con teofillina all'1% (ingrandimento 100X).	61
Figura 54. Immagine all'AFM del film di alginato reticolato non caricato con il farmaco nel piano x-y.	63
Figura 55. Immagine all'AFM del film di alginato reticolato non caricato con il farmaco nello spazio x-y-z.	63

Indice delle tabelle

Tabella 1. Volumi e concentrazioni teoriche dei tre campioni di soluzione tampone.....	29
Tabella 2. Confronto tra le concentrazioni teoriche e quelle ottenute tramite fitting per i tre campioni di soluzione tampone.....	29
Tabella 3. Dati massici e di concentrazione relativi ai quattro campioni.....	31
Tabella 4. Informazioni identificative dei test condotti.....	38
Tabella 5. Massa di rame e teofillina nel test A.1.....	44
Tabella 6. Massa di rame e teofillina nel test A.2.....	44
Tabella 7. Massa di rame e teofillina nel test A.3.....	44
Tabella 8. Massa di ioni rame e teofillina nel test B.....	46
Tabella 9. Massa di rame e teofillina nel test C.....	48
Tabella 10. Massa di rame e teofillina nel test C.1.....	48
Tabella 11. Dati relativi al rilascio nel test A.4.....	51
Tabella 12. Dati relativi al rilascio nel test B.2.....	51
Tabella 13. Dati relativi rilascio nel test C.2.....	51

Bibliografia

1. <http://www.pharmainfo.net/devisarvani/hydrogels-novel-drug-delivery-system>
2. D. Perin, Biomaterials for biotechnological applications: synthesis and activity evaluation. *Tesi di dottorato in Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies* (2009).
3. K.H. Hong et al., Drug Release Characteristics of Modified PHEMA Hydrogel Containing Thermo-responsive Pluronic Copolymer. *Macromolecular Research* **18** 204-207(2010).
4. http://bionatur.cc/innovacion_es.htm
5. http://www.cibo360.it/cibo_salute/aterosclerosi/
6. <http://www.farmacocura.it/uncategorized/angioplastica-coronarica/>
7. C. Cuofano, Reticolazione dei geli a base di Alginato-Pluronic F127 con rame bivalente, *Tesi di laurea in Ingegneria Chimica, Università degli studi di Salerno* (2009).
8. A. Barba et al., On the Behavior of HPMC/Theophylline Matrices for Controlled Drug Delivery, *Journal of Pharmaceutical Science*, **98** 4100-4110 (2009).
9. C. Vascello, Produzione di microparticelle a base di alginato mediante atomizzazione assistita da ultrasuoni. *Tesi di laurea in Ingegneria Chimica, Università degli studi di Salerno* (2009).
10. G. Grassi et al., Understanding Drug Release and Absorption Mechanisms, *CRC Press* (2007).
11. <http://www.ul.ie/elements/Issue6/Polymeric%20gels.htm>
12. A. Chan, Controlled synthesis of stimuli-responsive network alginate, *Tesi di laurea in Ingegneria Chimica, Queen's University* (2009).
13. De Souza et al., Immobilization of iron (II) in alginate matrix and its use in textile dye degradation by Fenton processes, *Quimica Nova* **31** doi: 10.1590/S0100-40422008000500041.

14. I. Schmolka, Artificial skin, preparation and properties of Pluronic F127 for the treatment of the burns, *Journal of Biomedical Materials Research*, **6** 571-582 (1972).
 15. http://www.uniroma2.it/didattica/MA2/deposito/spettroscopia_UV.pdf
 16. A. Barba et al., Simultaneous measurement of theopylline and cellulose acetate phthalate in phosphate buffer by UV analysis, *Canadian Journal of Analytical Science and Spectroscopy* **53** (2009).
 17. J.Crank, *The Mathematics of Diffusion*, Clarendon Oxford (1975).
 18. A. Chan, Controlled synthesis of stimuli-responsive network alginate, *Tesi di laurea in Ingegneria Chimica, Queen's University* (2009).
-

Ringrazio Rita e Gianni che hanno seguito ogni mia tappa importante, Zia Emilia per i consigli, mai fuori luogo, che mi ha saputo sempre dare, Gianparide con cui ho condiviso la spensieratezza di questi anni.

Per questo, e per molto altro ancora, grazie a tutti!!!

Il mio primo ringraziamento va al prof. Gaetano Lamberti e alla prof.ssa Anna Angela Barba per l'impegno con cui hanno seguito il mio lavoro di tesi e per la stima e la fiducia che mi hanno dimostrato.

Ringrazio mamma, papà, Laura, Michele e Alfonso che mi hanno sempre sostenuto rendendo tutto questo possibile e, naturalmente, nonna Maria, la donna più saggia che conosca. Grazie ai miei zii, ai miei cugini e in particolare a Virgy su cui ho potuto sempre contare.

Un ringraziamento particolare va a Veronica con cui ho condiviso tutte le ansie e le gioie del mondo universitario (e non solo...) e ad Alessandra che, col tempo, mi ha mostrato quanto è speciale. Ringrazio Marino e Diego che da subito hanno capito quanto sono imbranata e hanno cercato di correggermi (ma non ci sono riusciti!!!), Maria per la dolcezza che mi ha sempre trasmesso, Annalisa, Sara, Monica e i ragazzi del gruppo Pluronic che hanno reso allegre e divertenti le mie giornate in laboratorio e hanno sempre risposto alle mie richieste di aiuto!!!

Grazie a Imma, Sara, Angela che ci sono state, sempre e da sempre, ad Annarita, Chiara, Maria, Fonzy, Susy, Fiorby per gli inciuci e le abbuffate del sabato sera, a Francesco, il più grande cicerone di tutti i tempi, ad Angelica con cui ho lottato per molti primi posti, a Carmine, Domenico, Sergio ed Emanuele che hanno concorso per la pool position maschile, a Giovanni, Antonio, Giuseppe e Daniele che hanno rallegrato le nostre feste a suon di bottigliate, e a Maria Grazia e Mara, ovviamente.