



Co-polimeri random di PLA e PCL per il rilascio di farmaci: studio dei fenomeni erosivi

Co-polimeri random di PLA e PCL per il rilascio di farmaci: studio dei fenomeni erosivi

Paola Schiano

Paola Schiano



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea in Ingegneria Chimica

**Co-polimeri random di PLA e PCL per il rilascio
di farmaci: studio dei fenomeni erosivi**

Tesi in

Principi di Ingegneria Chimica

Relatori:

Prof. Ing. Gaetano Lamberti

Prof. Ing. Anna Angela Barba

Correlatrice:

Ing. Annalisa Dalmoro

Candidata:

Paola Schiano

matricola 0612200073

Anno Accademico 2011/2012

Ai miei amati genitori..

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman
La data prevista per la discussione della tesi è il 21 febbraio 2013
Fisciano, 11 febbraio 2013

Sommario

Sommario	I
Indice delle figure	III
Indice delle tabelle	V
Introduzione.....	1
1.1 Biopolimeri	2
1.2 Poliesteri	4
1.3 Stato dell'arte	6
1.3.1 Sintesi e degradazione di co-polimeri a blocchi PCL - PLA	6
1.3.2 Sintesi e degradazione di co-polimeri triblocco PLA-PCL-PLA	10
1.3.3 Degradazione di miscele fisiche di PLA e PCL	13
1.3 Obiettivi del lavoro di tesi	15
Materiali, apparecchiature e metodi	17
2.1 Materiali	18
2.1.1 Co-polimeri ALI	18
2.1.2 Tocoferolo (TC)	19
2.1.3 Solventi e Reattivi	20
2.2 Apparecchiature	21
2.2.1 Agitatore	21
2.2.2 Frigotermostato	21
2.2.3 Spessimetro	22
2.2.4 Stufa	22

Pag. II	<i>Titolo della tesi (eventualmente abbreviato)</i>	Paola Schiano
	2.2.5 GPC	22
	2.2.6 Altre apparecchiature	23
	2.3 Metodi _____	24
	2.3.1 Film casting	24
	2.3.2 Preparazione del tampone fosfato	25
	2.3.3 Test di degradazione dei co-polimeri	25
	Risultati e discussione	27
	3.1 Preparazione e caratterizzazione dei campioni _____	28
	3.2 Caratterizzazione dei campioni post prelievo _____	34
	3.2.1 Prelievo 1: 1 settimana	34
	3.2.2 Prelievo 2: 3 settimane	36
	3.2.3 Prelievo 3: 5 settimane	37
	3.2.4 Prelievo 4: 8 settimane	39
	3.2.5 Prelievo 5: 12 settimane	40
	3.2.6 Prelievo 6: 28 settimane	42
	3.2.7 Fenomeni erosivi: confronto tra i co-polimeri	43
	3.4 Erosione in presenza di α -tocoferolo _____	48
	Conclusioni	53
	4.1 Conclusioni e prospettive future _____	54
	Bibliografia	57

Indice delle figure

Figura 1. Struttura del polilattide.....	5
Figura 2. Struttura del policaprolattone.....	5
Figura 3. Relazione semilogaritmica tra la viscosità intrinseca $[\eta]$ di omopolimeri e co-polimeri a blocchi e il tempo di degradazione in tampone fosfato a 37°C, 45°C e 55°C. PCL (○), 87/13 (●), 51/49 (Δ), 32/68 (▲) e PLA (□) [3].	7
Figura 4. Variazione del peso residuo di omopolimeri e co-polimeri a blocchi in tampone fosfato a 37 °C, 45 °C e 55 °C. PCL (○), 87/13 (●), 51/49 (Δ), 32/68 (▲) e PLA (□) [3].	9
Figura 5. Aspetto visivo dei film di PLA-PCL-PLA dopo 0, 30 e 40 settimane di degradazione [5].	11
Figura 6. Profilo dell'acqua assorbita e della massa persa da PCL (○) e PLA-PCL-PLA (Δ) durante la degradazione [5].	12
Figura 7. Massa residua dei film in funzione del tempo di idrolisi: $X_{\text{PLLA}} = 0$ (●); 0.25 (□); 0.5 (□); 0.75 (Δ); 1 (○) [6].	14
Figura 8. Diagramma semilogaritmico di M_n in funzione del tempo di idrolisi per i film delle miscele: $X_{\text{PLLA}} = 0$ (●); 0.25 (□); 0.5 (□); 0.75 (Δ); 1 (○) [6].	15
Figura 9. Struttura dell' α -tocoferolo.	20
Figura 10. Frigotermostato Intercontinental con all'interno agitatore Stuart.	21
Figura 11. Spessimetro Kafer.	22
Figura 12. Principio di funzionamento della GPC.	23
Figura 13. Film di ALI 7: a sinistra tal quale, a destra caricato con TC.	25
Figura 14. <i>Timeline</i> dei prelievi effettuati.	26
Figura 15. Andamento della percentuale di acqua assorbita nel tempo per i quattro co-polimeri.	44
Figura 16. Andamento della massa molecolare nel tempo per i quattro co-polimeri.	45

Figura 17. Andamento della percentuale di massa erosa nel tempo per i quattro co-polimeri.....	46
Figura 18. Grafico semilogaritmico della massa molecolare nel tempo per i quattro co-polimeri, con relative linee di tendenza.....	48
Figura 19. Andamento della percentuale di massa erosa nel tempo per ALI 7 e ALI 7 + TC.....	50
Figura 20. Andamento della percentuale di acqua assorbita nel tempo per ALI 7 e ALI 7 + TC.....	51
Figura 21. Andamento della massa molecolare nel tempo per ALI 7 e ALI 7 + TC.....	51

Indice delle tabelle

Tabella 1. Analisi termica ^a di PCL, PLA e loro co-polimeri a blocchi [3].....	8
Tabella 2. Caratteristiche di PCL1, PLA-PCL-PLA e PCL2 [5].....	10
Tabella 3. Caratteristiche dei film delle miscele prima e dopo degradazione di 20 mesi [6].....	14
Tabella 4. Risultati della co-polimerizzazione LA/CL.....	18
Tabella 5. Caratteristiche termiche dei co-polimeri (analisi al DSC) [7].	19
Tabella 6. Peso dei film prodotti.	24
Tabella 7. Tempistica dei prelievi.	26
Tabella 8. Immagini e caratterizzazione dei campioni di ALI 4.....	29
Tabella 9. Immagini e caratterizzazione dei campioni di ALI 6.....	30
Tabella 10. Immagini e caratterizzazione dei campioni di ALI 7.....	31
Tabella 11. Immagini e caratterizzazione dei campioni di ALI 9.....	32
Tabella 12. Immagini e caratterizzazione dei campioni di ALI 7 caricato con α -tocoferolo al 20% in peso.....	33
Tabella 13. Immagini e caratterizzazione dei campioni dopo il primo prelievo.....	35
Tabella 14. Immagini e caratterizzazione dei campioni dopo il secondo prelievo. ...	36
Tabella 15. Immagini e caratterizzazione dei campioni dopo il terzo prelievo.	38
Tabella 16. Immagini e caratterizzazione dei campioni dopo il quarto prelievo.	39
Tabella 17. Immagini e caratterizzazione dei campioni dopo il quinto prelievo.	41
Tabella 18. Immagini e caratterizzazione dei campioni dopo il sesto prelievo.	42
Tabella 19. Valori della costante di idrolisi per i quattro co-polimeri.....	48
Tabella 20. Immagini e caratterizzazione dei campioni di ALI 7 + TC dopo i sei prelievi.....	49

Bibliografia

1. Pietrabissa R., *Biomateriali per protesi e organi artificiali*, Patron Editore, (1996)
2. Di Bello C., *Biomateriali, introduzione allo studio dei biomateriali per uso biomedico*, Patron Editore, (2004)
3. Ye W.P., Du F.S., Jin W.H., Yang J.Y., Xu Y., In vitro degradation of poly(ϵ -caprolactone), poly(lactide) and their block copolymers: influence of composition, temperature and morphology, *Reactive & Functional Polymers* **32** 161-168 (1997)
4. Huang M., Li S., Hutmacher D., Coudane J., Vert M., Degradation Characteristics of Poly(ϵ -caprolactone)-Based Copolymers and Blends, *Journal of Applied Polymer Science* **102** 1681 – 1687 (2006)
5. Huang M., Li S., Vert M., Synthesis and degradation of PLA-PCL-PLA triblock copolymer prepared by successive polymerization of ϵ -caprolactone and DL-lactide, *Polymer* **45** 8675-8681 (2004)
6. Tsuji H., Ikada Y., Blends of Aliphatic Polyesters. II. Hydrolysis of Solution-Cast Blends from Poly(L-lactide) and Poly(ϵ -caprolactone) in Phosphate-Buffered Solution, *Journal of Applied Polymer Science* **67** 405-415 (1998)
7. Vecchione A., Sintesi e Caratterizzazione di Co-polimeri Statistici Lattide/Caprolattone, *Tesi di laurea in Chimica, Università degli studi di Salerno* (2012)
8. Guaita M., Ciardelli F., La Mantia F., Pedemonte E., *Fondamenti di Scienza dei Polimeri*, Associazione Italiana di Scienza e Tecnologia delle Macromolecole, Pacini Editore (1998)
9. Miller-Chou B. A., Koenig J. L., A review of polymer dissolution, *Progress in Polymer Science* **28** 1223-1270 (2003)
10. Richards Grayson A. C., Cima M. J., Langer R., Size and Temperature effects on poly(lactic-co-glycolic acid) degradation and microreservoir device performance, *Biomaterials* **26** 2137-2145 (2005)
11. Koontz J., Marcy J., O'Keefe S., Duncan S., Long T., Moffitt R., Polymer Processing and Characterization of LLDPE Films Loaded with α -Tocopherol, Quercetin, and Their Cyclodextrin Inclusion Complexes, *Journal of Applied Polymer Science* **117** 2299-2309 (2010)

