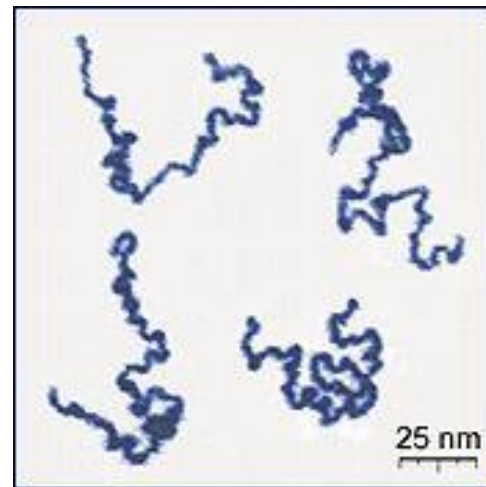


Polimeri



- Omopolimeri, copolimeri, polimeri reticolati e a innesto
- Peso molecolare medio
- Solubilità dei polimeri
- Temperatura di transizione vetrosa
- Cristallinità dei polimeri
- IMPIEGHI DEI POLIMERI



DEFINIZIONI

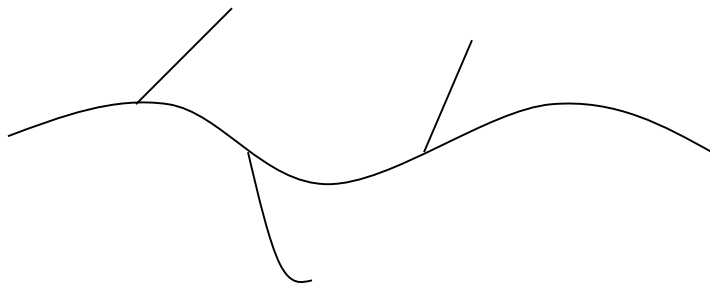
I polimeri sono sostanze ad elevato
p.m.

(MACROMOLECOLE)

formate da unità ripetitive dette
monomeri.

Tipi di polimeri

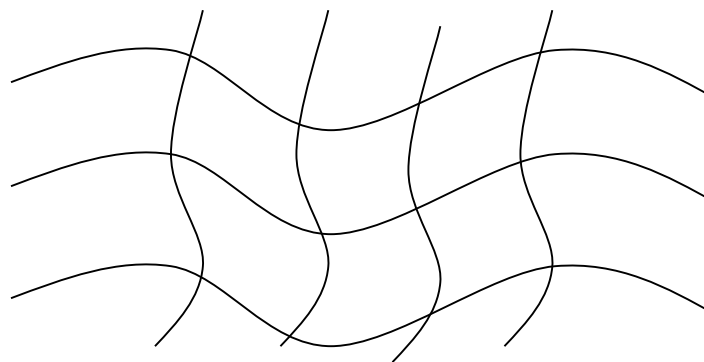
Lineare



Ramificato

Reticolato

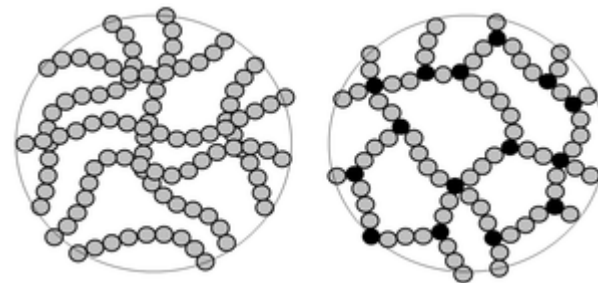
(Sia fisicamente che chimicamente)



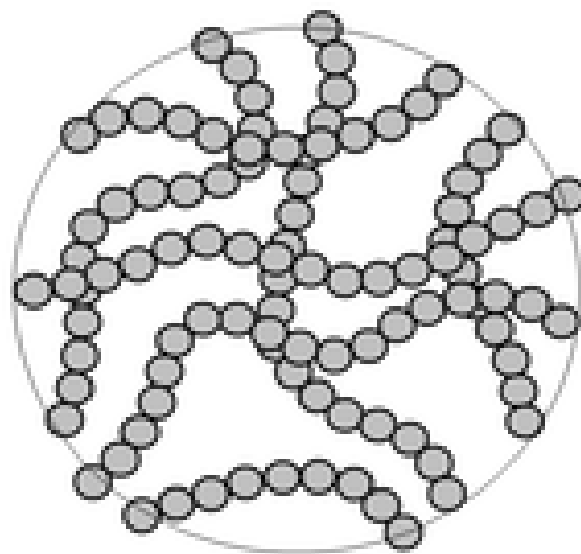
Tipi di polimeri

Le mlc di polimero possono essere lineari o ramificate, e singole catene **lineari** o **ramificate** possono essere unite tramite reazioni di reticolazione (**crosslinking**) che permettono lo sviluppo del polimero nelle 3 dimensioni.

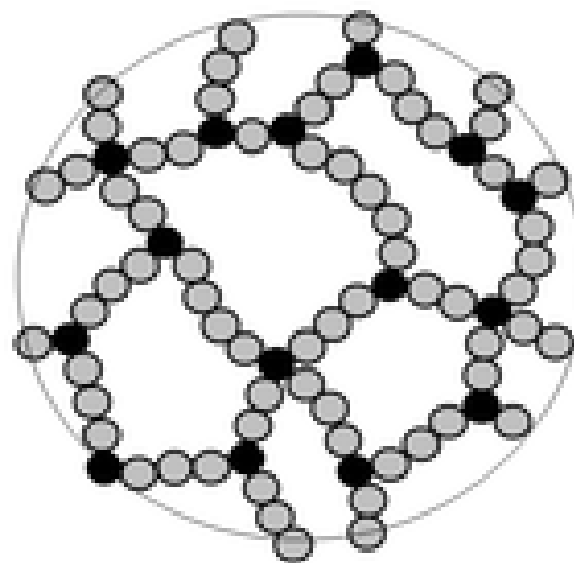
A volte i crosslinks sono solo fisici, oppure sia fisici che chimici.



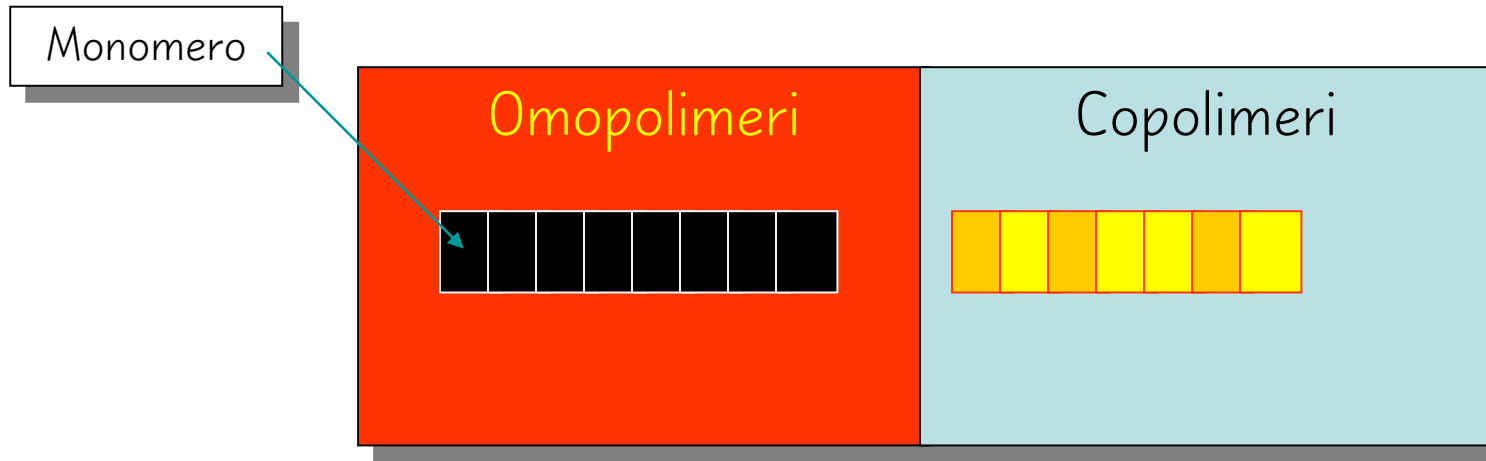
Tipo di reticolazioni



fisici



chimici



- se si ripete sempre lo stesso monomero=omopolimero
- Se il polimero è formato da più di un tipo di monomero= copolimero

Gli omopolimeri possono essere lineari, a stella o ramificati

copolimeri

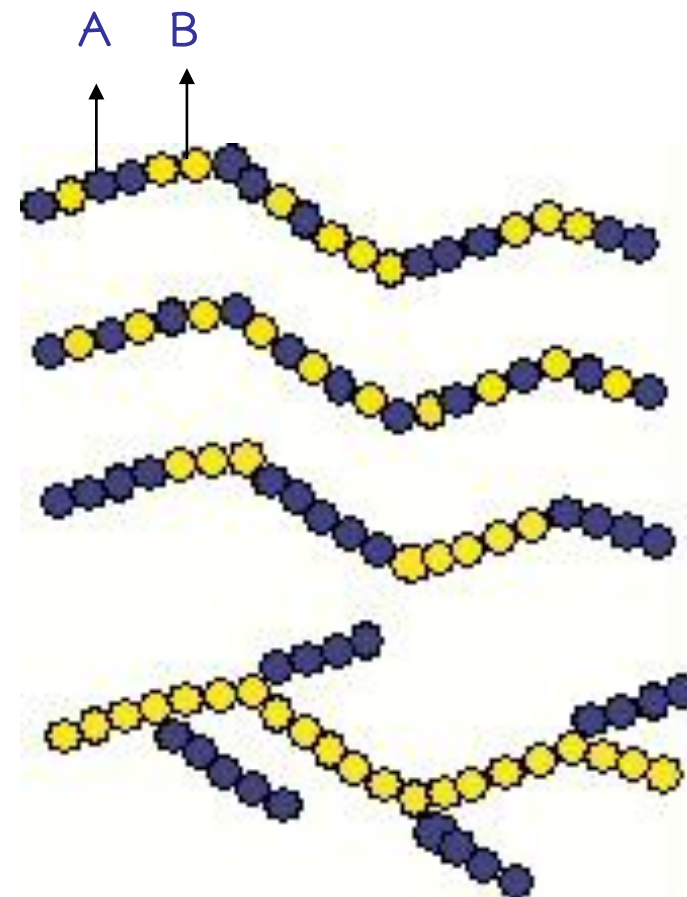
I copolimeri a loro volta sono suddivisibili in:

Random: AA-B-AAAA-BBB-A-B-...

Alternati: A-B-A....

A blocchi AAAA-BBBB-AAAA...

A innesto:
A-A-A-A-A-A-A-A
B B B

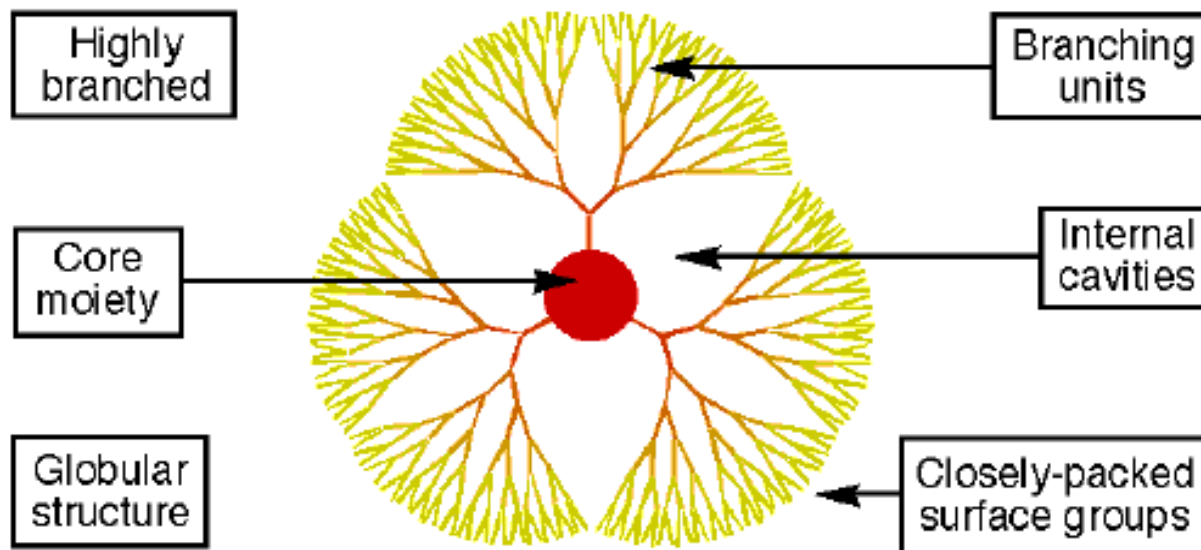


I copolimeri sono versatili: si possono cambiare le caratteristiche del materiale a seconda del rapporto tra i due monomeri

Dendrimeri

si tratta di strutture polimeriche altamente ramificate che sono formate da un nucleo centrale dal quale partono una serie di successive ramificazioni

The Dendritic Structure



POLIMERI DI IMPIEGO FARMACEUTICO

Requisiti essenziali

- Biocompatibilità
- Atossicità
- non immunogenici
- non antigenici
- possibilmente facilmente eliminabili
come tali o degradati [biodegradabili]

Polimeri di origine Sintetica

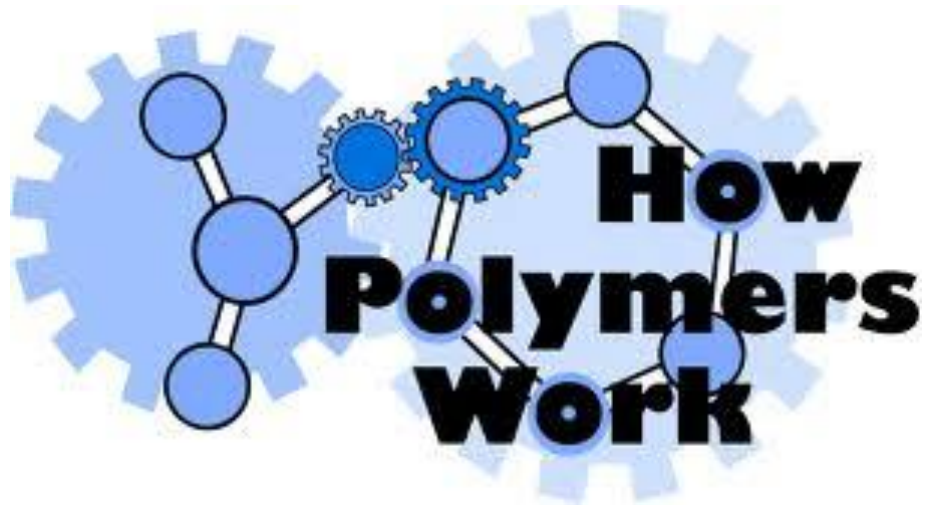
- Siliconi
- Resine Acriliche (Eudragit®)
- Polivinilpirrolidone (PVP)
- Polivinilcloruro (PVC)
- Poliesteri (PLA, PLGA ...)
- Poliamidi (Nylon ...)
- Polivinilalcoli (PVA)
- Polietilenglicoli (PEG)

Polimeri di origine naturale

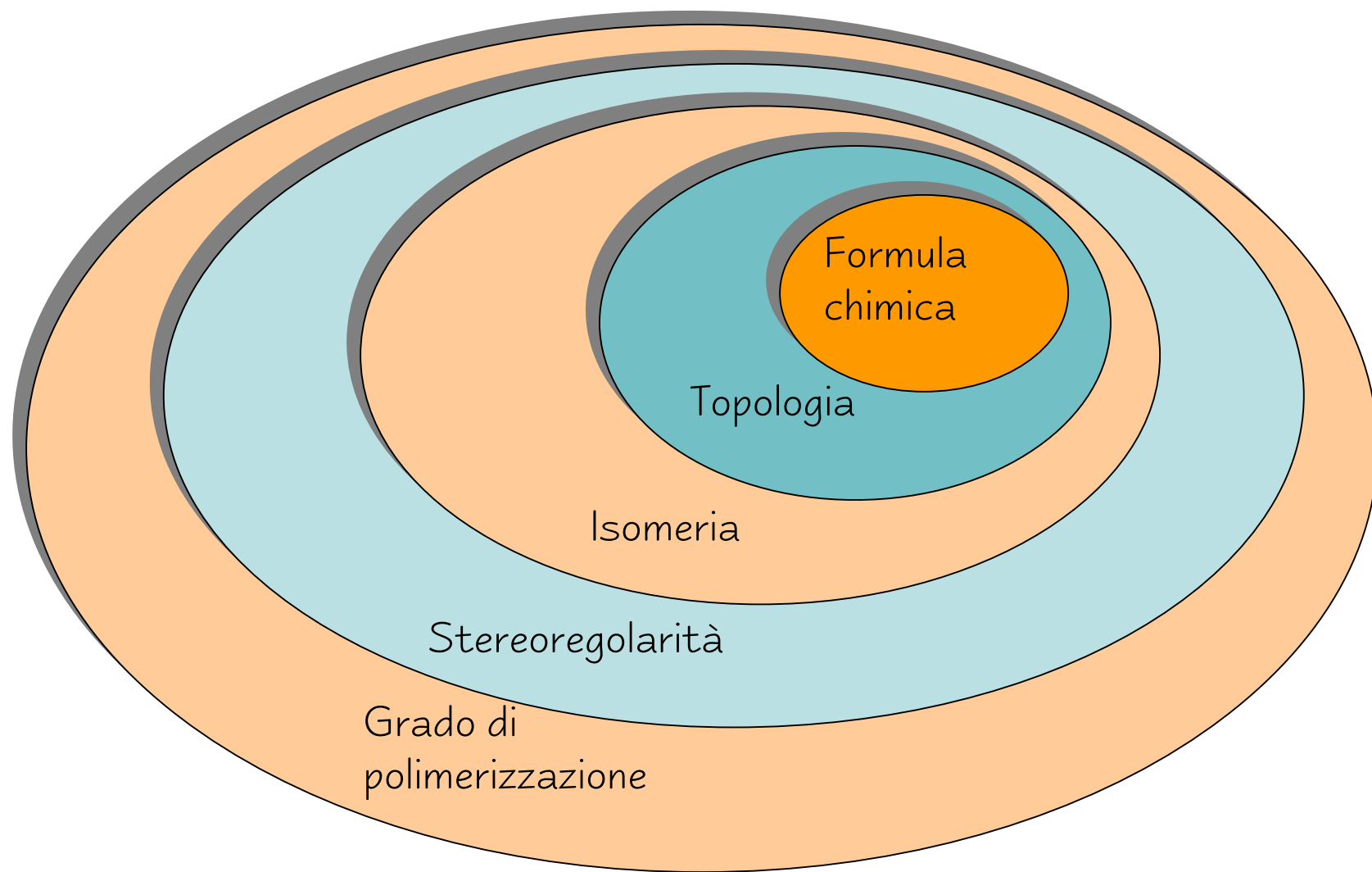
- Alginati
- Agar
- Amido
- Cellulosa
- Collagene
- Destrine
- Gelatine
- Shellac

Polimeri semisintetici- Polimeri di origine naturale ma modificati

- Cellulose esterificate/eterificate
 - HPMC (idrossipropil metilcellulosa)
 - HPC (idrossipropil cellulosa)
 - HPMCAS (idrossipropil metilcellulosa acetato succinato)
 - HPMCP (idrossipropil metilcellulosa ftalato)
 - CMC Na (sodio carbossimetilcellulosa)
 - CA (cellulosa acetato)
- Amidi
 - Amido pregelatinizzato
 - Amidi solubili
 - Sodio amido glicolato
- Carragenani
- Destrine
 - Ciclodestrine modificate
 - Chitosano

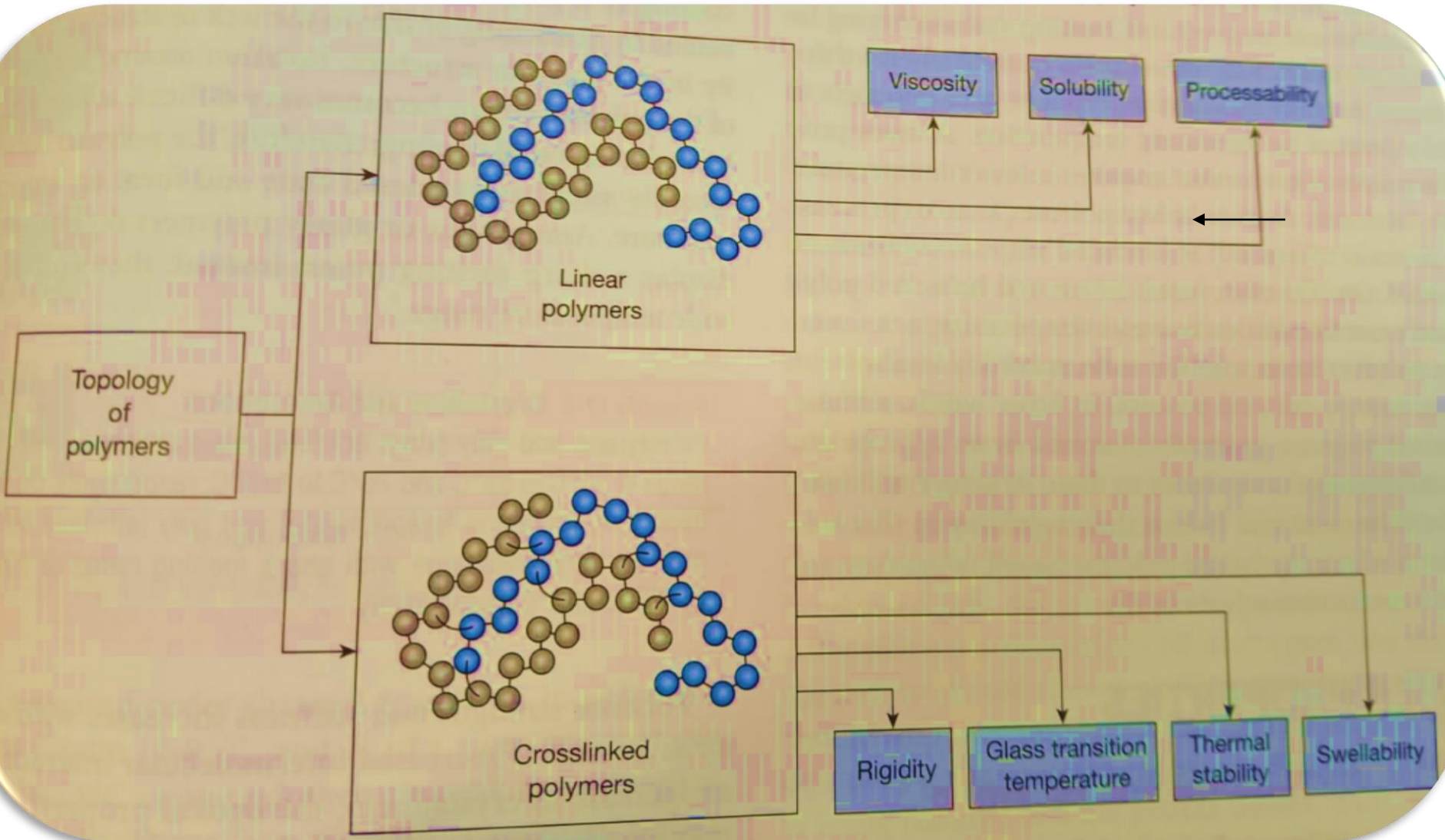


- La reattività chimica dei polimeri dipende dalla chimica dei monomeri ma le loro proprietà dipendono in gran parte dal
con cui i monomeri sono messi insieme
→ **versatilità** dei polimeri sintetici.



Caratteristiche del materiale

Topologia: (se la struttura del polimero è lineare/reticolato/ramificato)



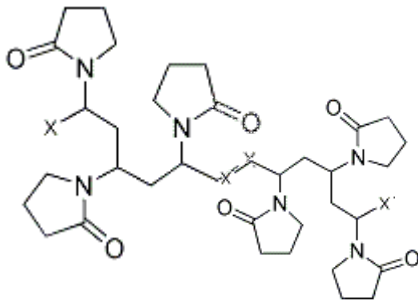
Se **lineare** (o ramificato con *side groups* attaccati allo scheletro lineare) maggiore movimento e regolarità

Se **reticolato** ha meno possibilità di muoversi- dipende dal livello di reticolazione- diventando più rigido, meno solubile (rigonfia semmai). A volte alto grado di reticolazione fa sì che il polimero si degradi prima che le catene si muovano

Influenza topologia: lineare/reticolato

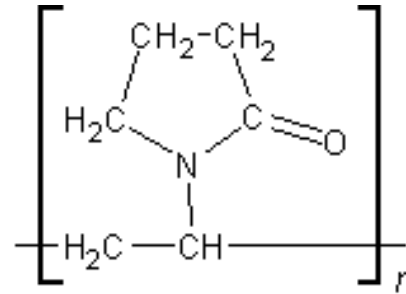
- Le **proprietà macroscopiche** dei polimeri sono fortemente influenzate dalla classe di appartenenza
 - Per esempio, i **polimeri lineari sono di regola solubili** in qualche solvente e rammolliscono/FONDONO per riscaldamento fino a diventare liquidi.
 - I **polimeri reticolati** sono invece sempre **insolubili e infusibili**

Povidone Lineare/reticolato

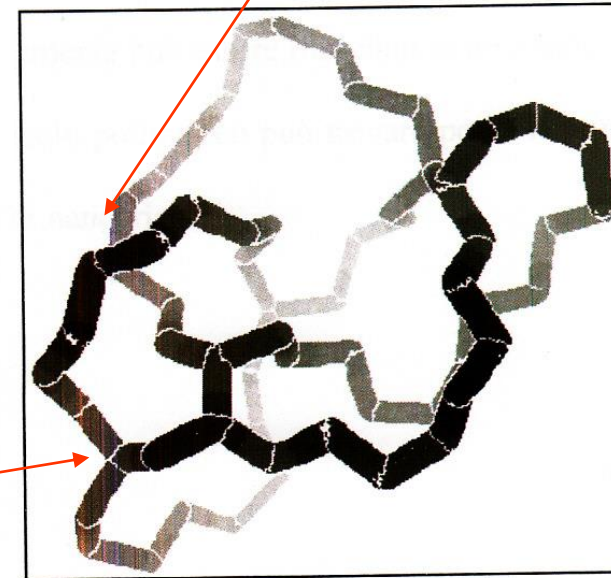


Povidone (PVP)

Solubile in acqua!



Legami
crociati
chimici



Crosslinking fisico

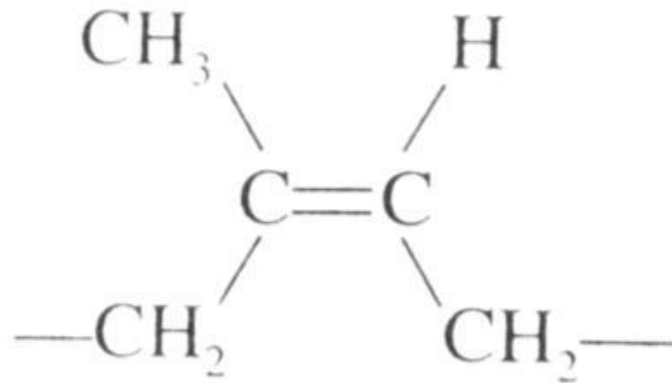
crospovidone

Insolubile in acqua! Rigonfia!

Influenza isomeria strutturale

Cis

(poliisoprene amorfo dal lattice
del caucciù)

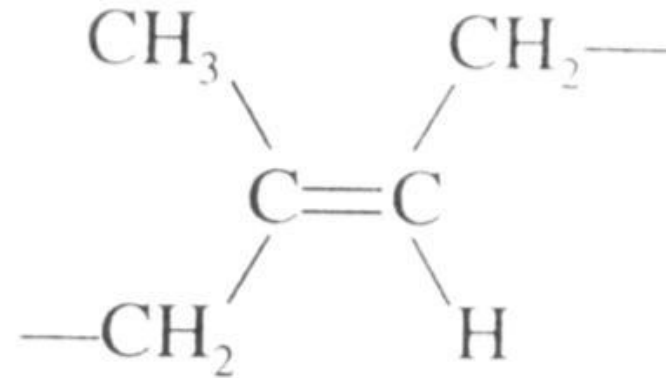


Gomma naturale

gomma, elastomero T_g -70°C

Trans

(poliisoprene di
origine vegetale)

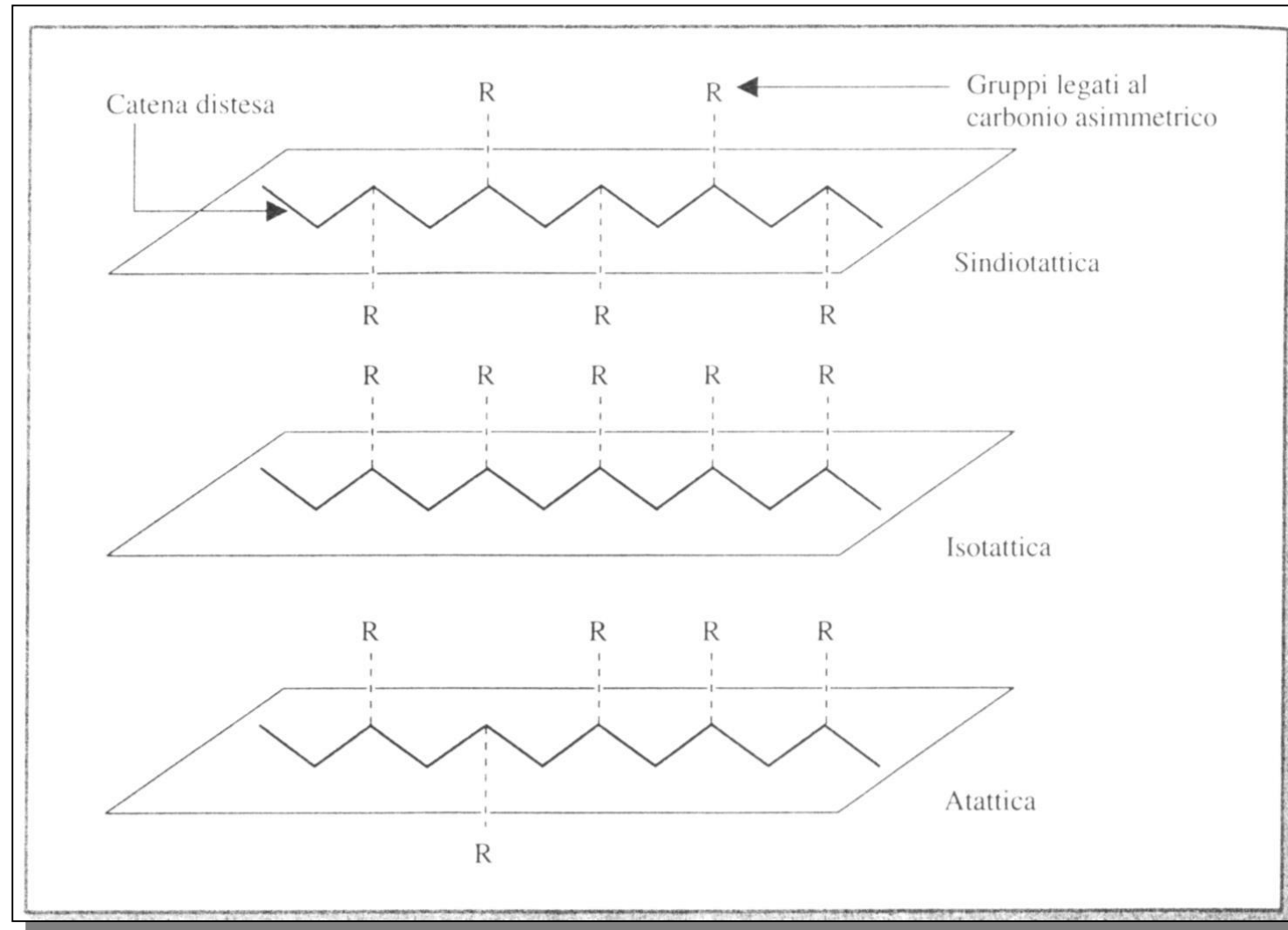


Guttaperca

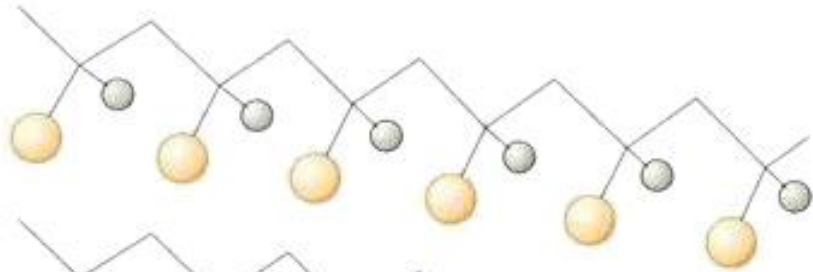
Materiale semicristallino,
con p.f. circa 60°C
 T_g circa -35°C

Stereoisomeria: Tatticità

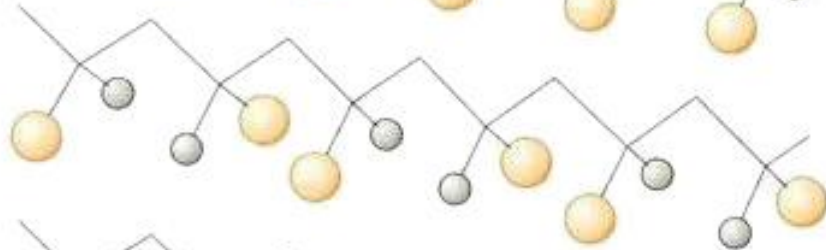
POSIZIONE DEI GRUPPI LEGATI AL CARBONIO ASIMMETRICO



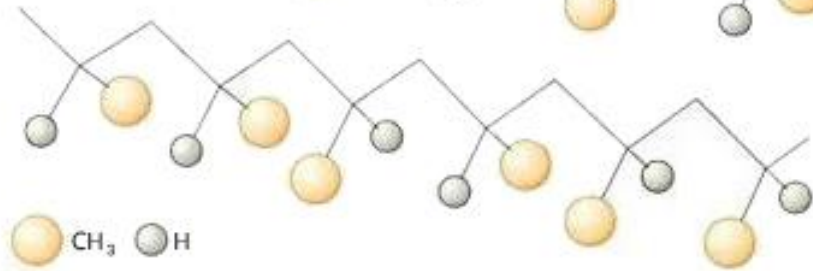
Isotactic
polypropylene



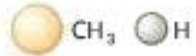
Syndiotactic
polypropylene



Atactic
polypropylene



Methyl group



Termoplastico e con certo grado di cristallinità
elevata resistenza alla trazione,
buona resistenza chimica e rigidità,
che lo rendono adatto a applicazioni
quali imballaggi, componenti
automobilistici e dispositivi medici.

T_g 100°C

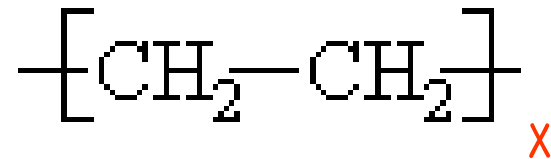


Amorfo - Usato come adesivo in
formulazioni economiche

T_g -20°C

Grado di polimerizzazione

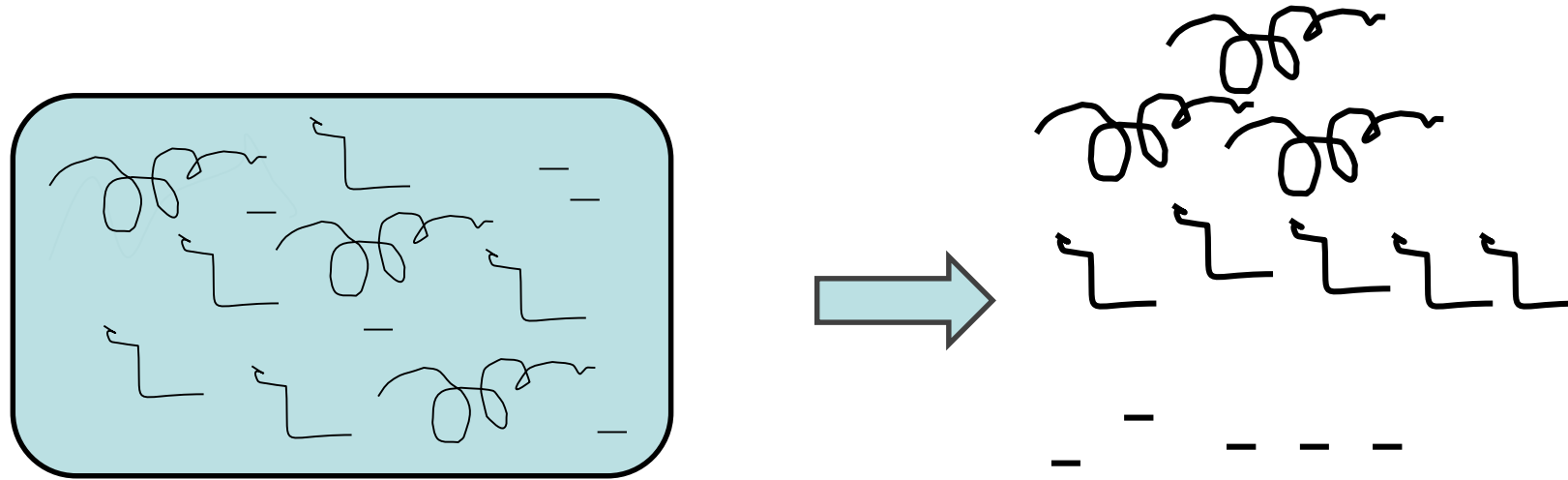
Il **degree of polymerization (DP)** in una molecola polimerica è il numero, x , di unità ripetitive della catena polimerica.



Il **peso molecolare** di una particolare molecola polimerica è il prodotto del grado di polimerizzazione e del peso molecolare dell'unità ripetitiva.

IL GRADO DI POLIMERIZZAZIONE è UN VALORE MEDIO

Di solito si ottiene una distribuzione molto ampia di pesi molecolari dato che



i materiali polimerici **non consistono di molecole strettamente identiche** ma di miscele di varie specie aventi diversi valori di DP!!!!

L'unità ripetitiva è la stessa ma si ripete un diverso numero di volte.

*Quindi dato che il **peso molecolare misurato dipende dal DP, che è un valore medio, anche il PM sarà un valore medio.***

Pesi molecolare medi

Infatti quasi tutti i polimeri, ad eccezione di proteine e polipeptidi naturali, hanno **non un preciso p.m. ma un intervallo di peso molecolare**. Pertanto si definisce il p.m. di un polimero come MEDIO.

n = numero molecole polimeriche (catene)

$$\bar{M}_n = \frac{\sum n_i M_i}{\sum n_i}$$

Media numerale

$$\bar{M}_w = \frac{\sum w_i M_i}{\sum w_i}$$

Media ponderale

$$w_i = n_i M_i$$

$$\bar{M}_w = \frac{\sum n_i M_i^2}{\sum n_i M_i}$$

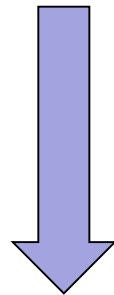
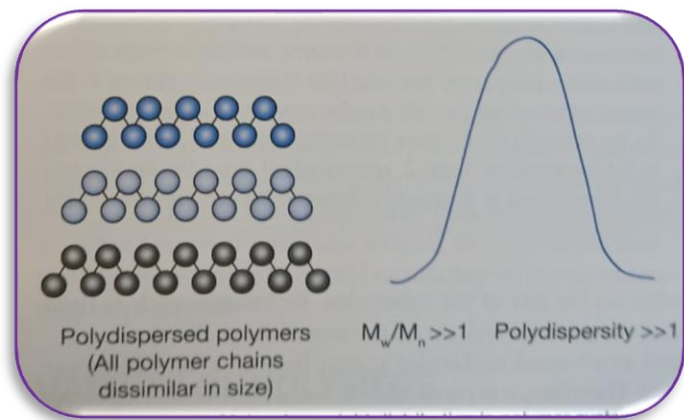
Cioè: si esprimono **valori medi** di **Peso Molecolare** riferiti ad esempio al **numero** di catene polimeriche che hanno un determinato peso molecolare (**M_n**) o al **peso** delle catene che hanno un determinato peso molecolare (**M_w**).

polidispersività o polidispersione

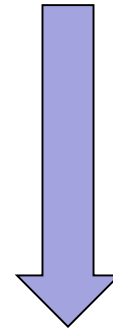
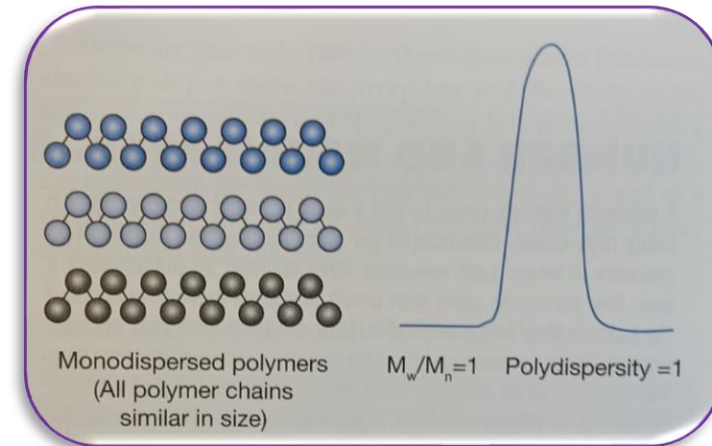
$$\overline{M}_w / \overline{M}_n$$

$$\overline{M}_w > \overline{M}_n$$

$$\overline{M}_w = \overline{M}_n$$



polimeri polidispersi
Catene di dimensione varia
polimeri sintetici



polimeri monodispersi,
tutte le catene sono simili in grandezza
proteine, acidi nucleici

A seconda della tecnica che utilizzo per misurare il peso molecolare ho diverse medie

- Proprietà colligative dipendono dal numero di molecole (pressione osmotica, freezing point...)

$$\overline{M}_n = \frac{\sum n_i M_i}{\sum n_i}$$

Media numerale

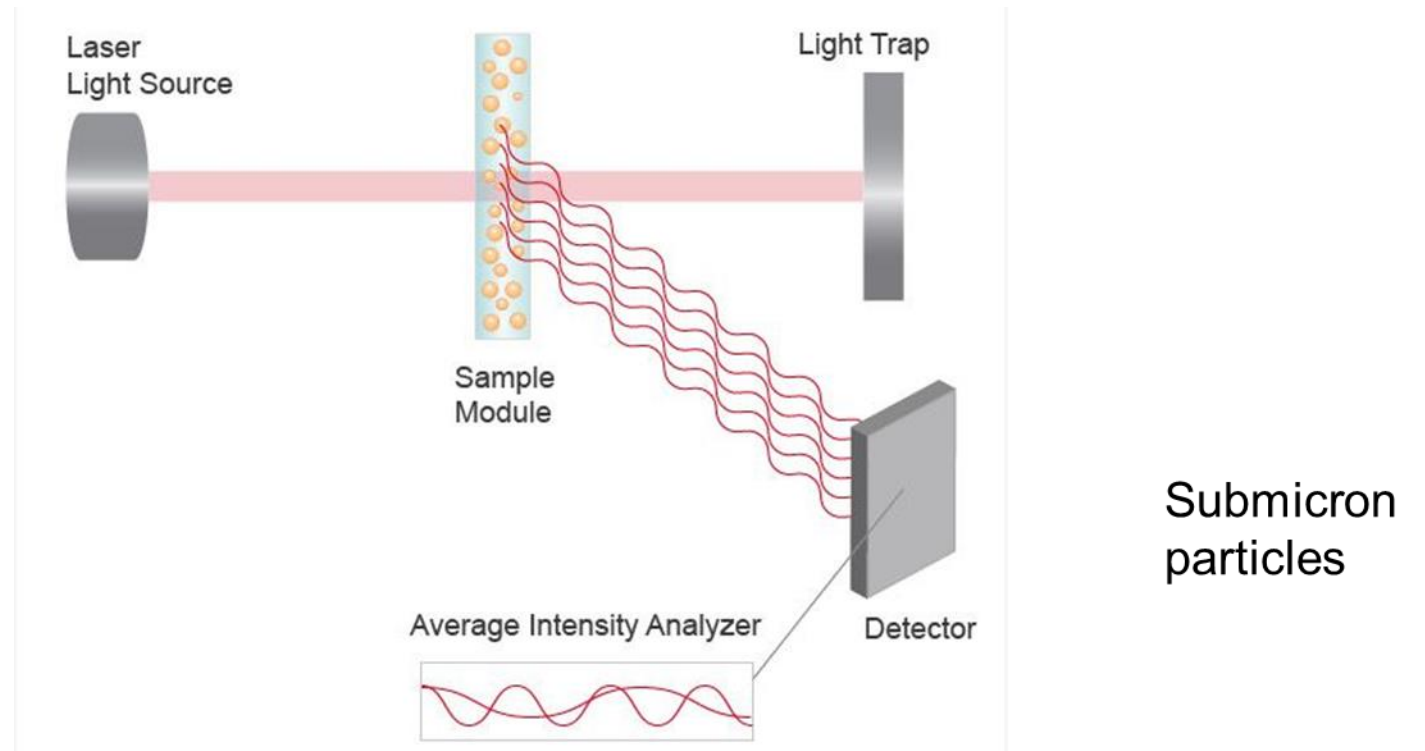
- Viscosità
Fornisce misure per lo più di dimensione delle molecole (più simile a M_w)

$$\overline{M}_w = \frac{\sum w_i M_i}{\sum w_i}$$

Media ponderale

Peso molecolare medio si misura tramite

- viscosità
- Size exclusion chromatography
- **Dinamic** Light Scattering



Determinazione peso molecolare medio tramite misure di viscosità

$$[\eta] = KM^a$$

$[\eta]$ = viscosità intrinseca, proprietà caratteristica delle soluzioni polimeriche che fornisce informazioni sulla dimensione molecolare e sulla forma delle molecole di polimero in soluzione: misura quanto un polimero aumenta la viscosità di un solvente quando viene disciolto in esso — e, quindi, quanto "ingombrano" le molecole di polimero nel liquido.

M = peso molecolare medio polimerico

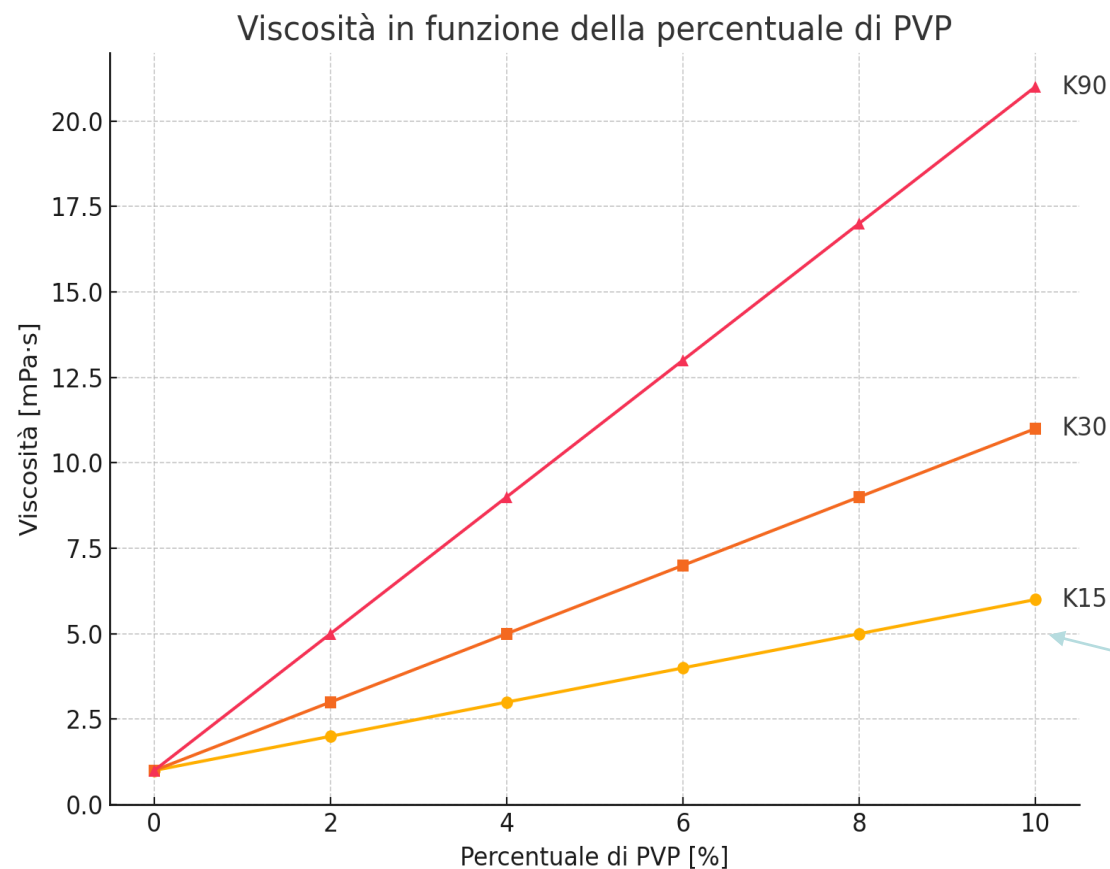
K e a = costanti

I valori di queste costanti sono misurate su una serie di frazioni a peso molecolare noto, dopo di ch      possibile determinare il peso molecolare di una frazione ignota da misure di viscosit   intrinseca.

Il peso molecolare medio determinato tramite questo metodo    essenzialmente un **peso molecolare medio ponderale**.

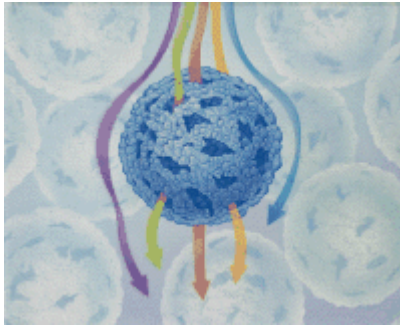
POVIDONE

A tutt'oggi i diversi gradi (cioè p.m.) del *povidone* -PVP- sono noti commercialmente con valori di K (viscosità).



K15= p.m. più piccolo

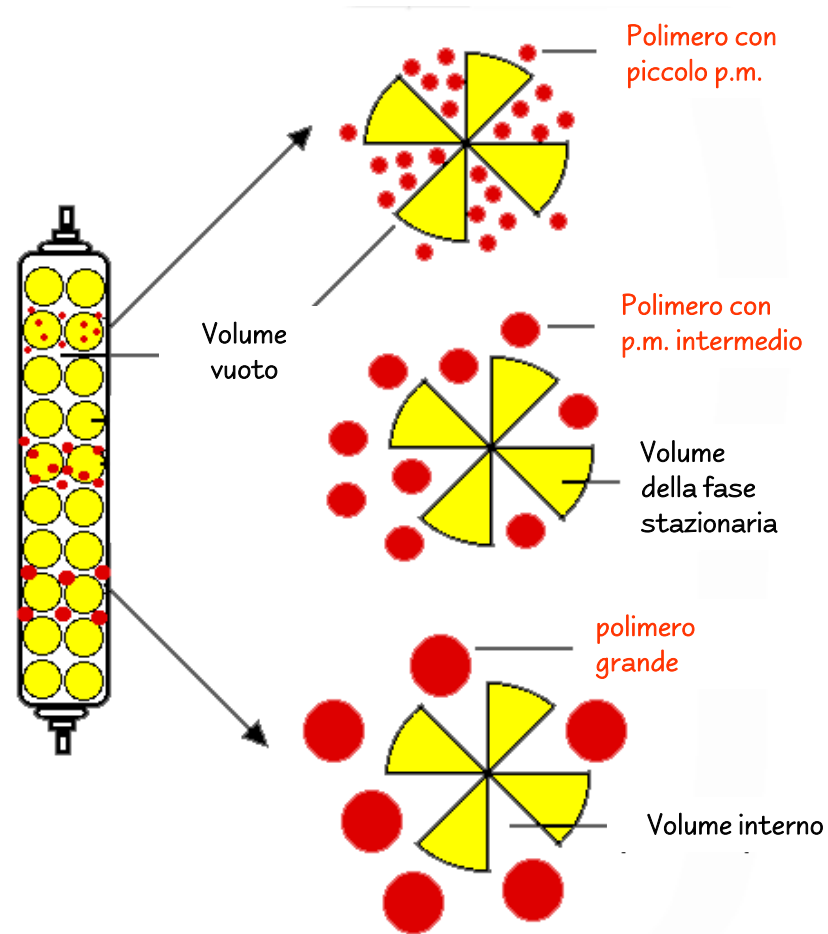
Size exclusion chromatography (gel-filtrazione)

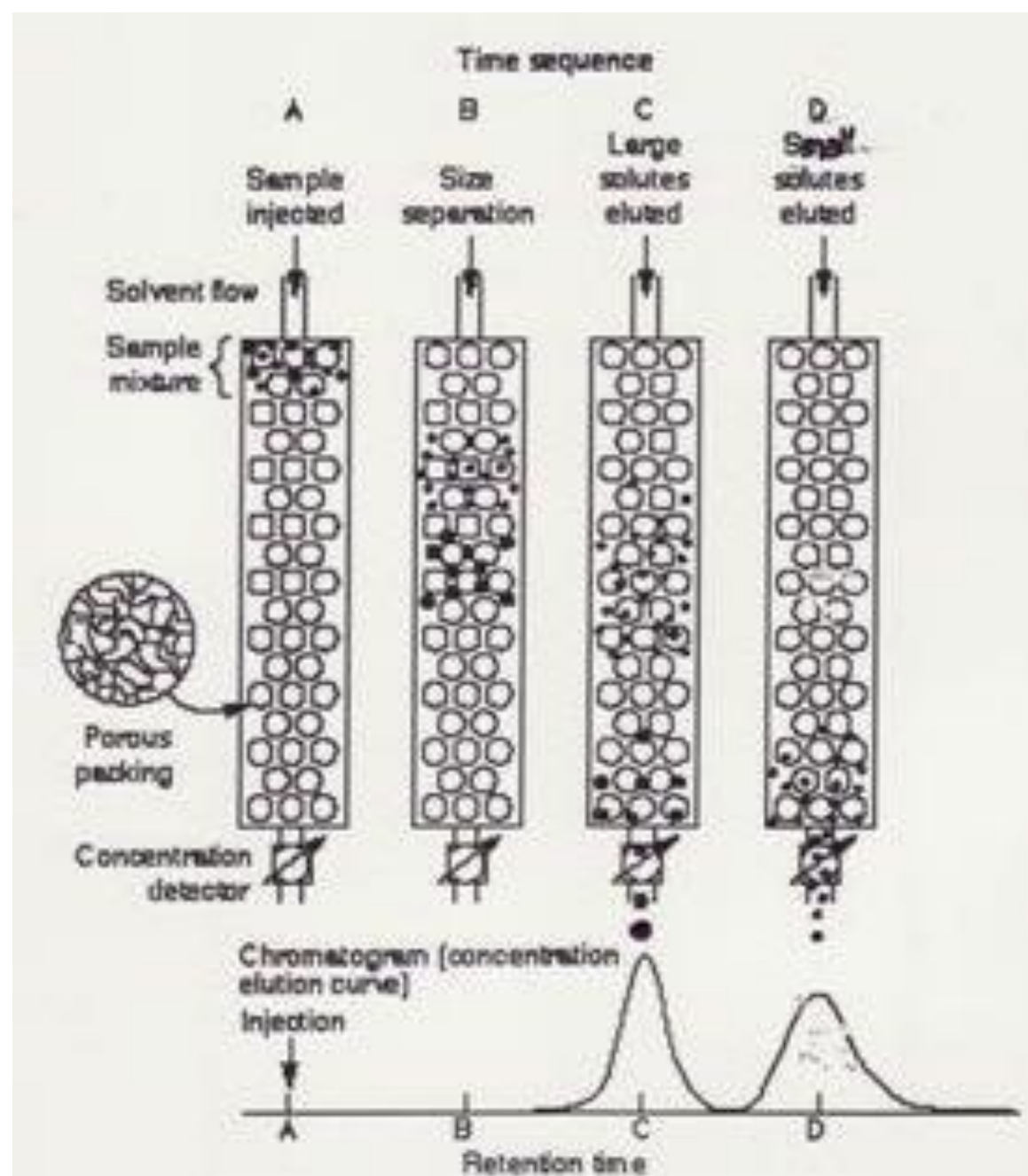


Microstruttura della
matrice: particelle
polimeriche porose

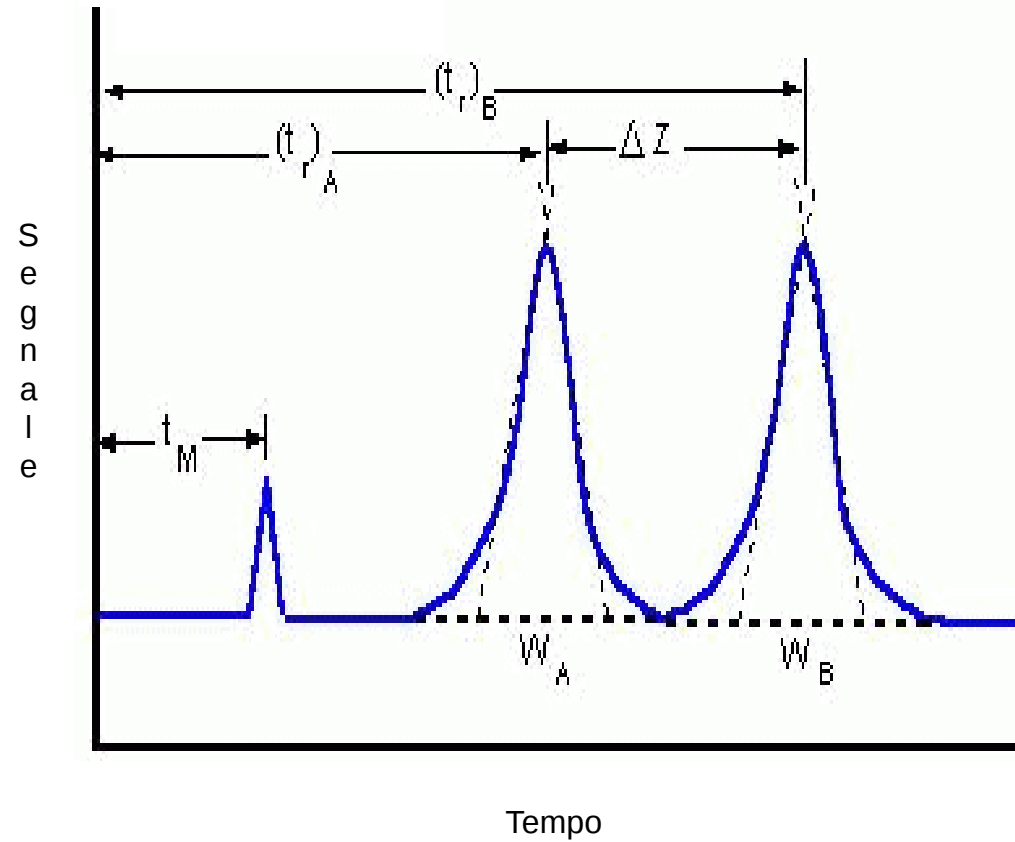


Funge da
setaccio
molecolare





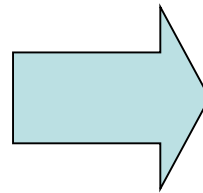
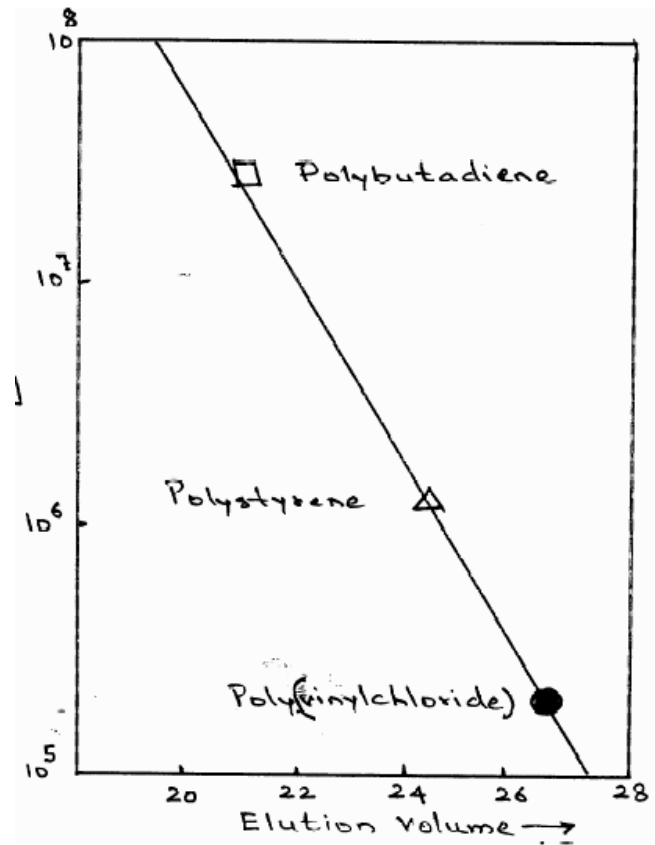
Tempi di ritenzione diversi a seconda del p.m.



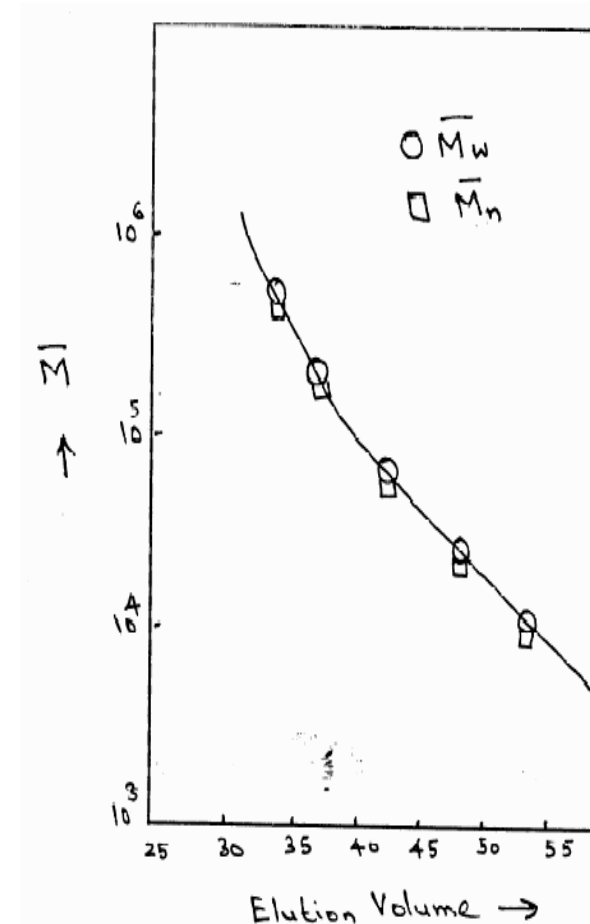
Le molecole più grandi dei pori del setaccio non vengono neanche trattenute (escono subito dalla colonna), poi escono quelle medie, poi le piccole.

Determino p.m. con retta di taratura, con polimeri a
p.m. noto

Calibration Curve

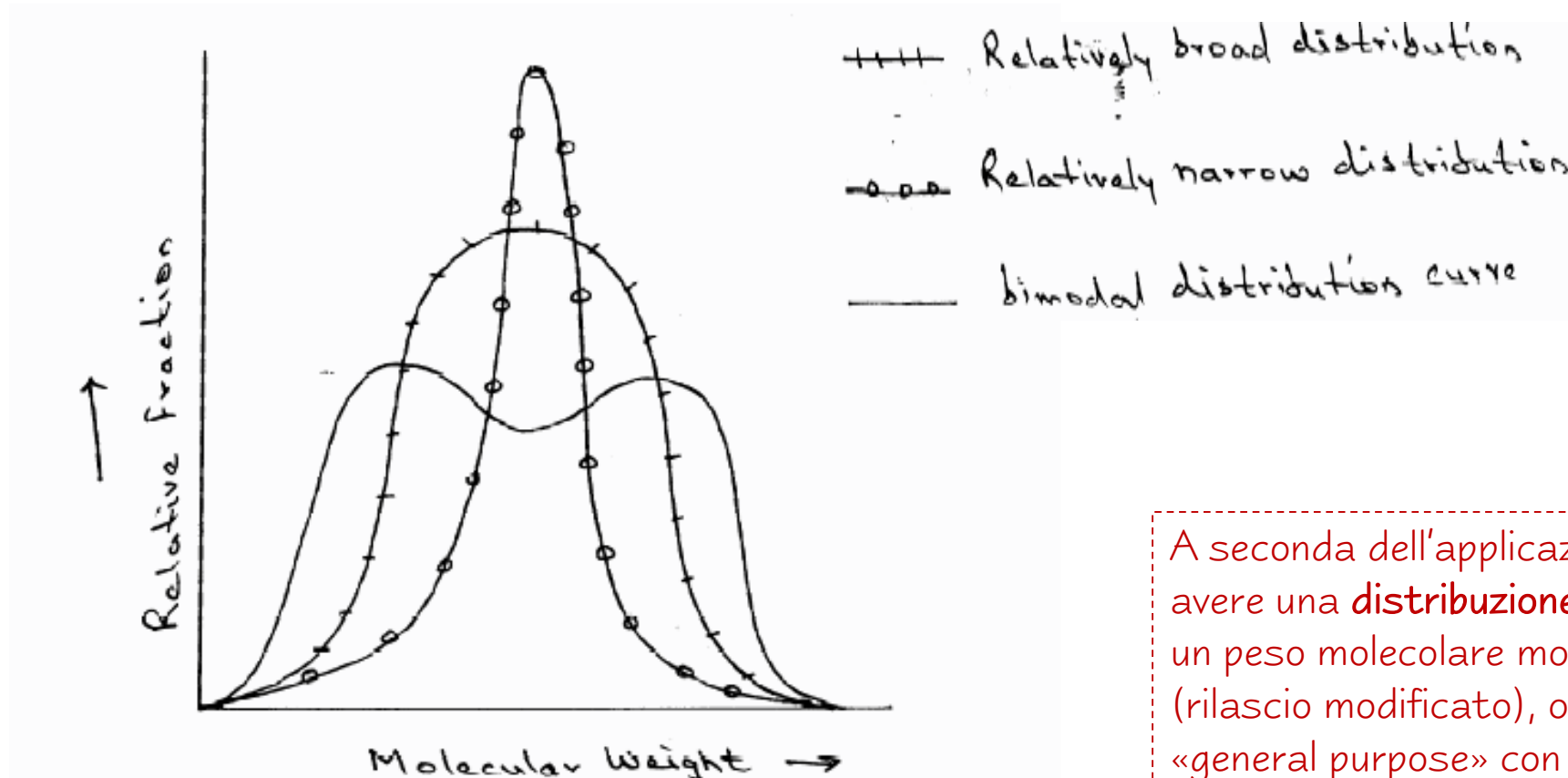


Molecular Weight of Polystyrene standards in THF



Distribuzione del p.m.

Representative Differential Weight Distribution Curve

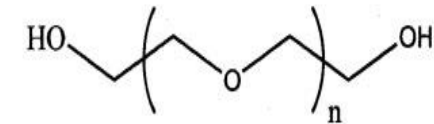


A seconda dell'applicazione mi sarà utile avere una **distribuzione** ristretta e quindi un peso molecolare molto omogeneo (rilascio modificato), oppure un polimero «general purpose» con più ampio range dimensionale e nettamente più economico.

INFLUENZA DEL PESO MOLECOLARE DEL POLIMERO SULLE PROPRIETA' DEL POLIMERO

Uno stesso polimero con peso molecolare diverso ha diverso aspetto (e quindi utilizzo)

Es. POLIETILENGLICOLE (PEG):



PEG

P.M. 200-600 **LIQUIDI**:

SOLVENTI MISCIBILI CON ACQUA,
VEICOLI PER USO PARENTERALE, ORALE,
TOPICO, PLASTIFICANTI...

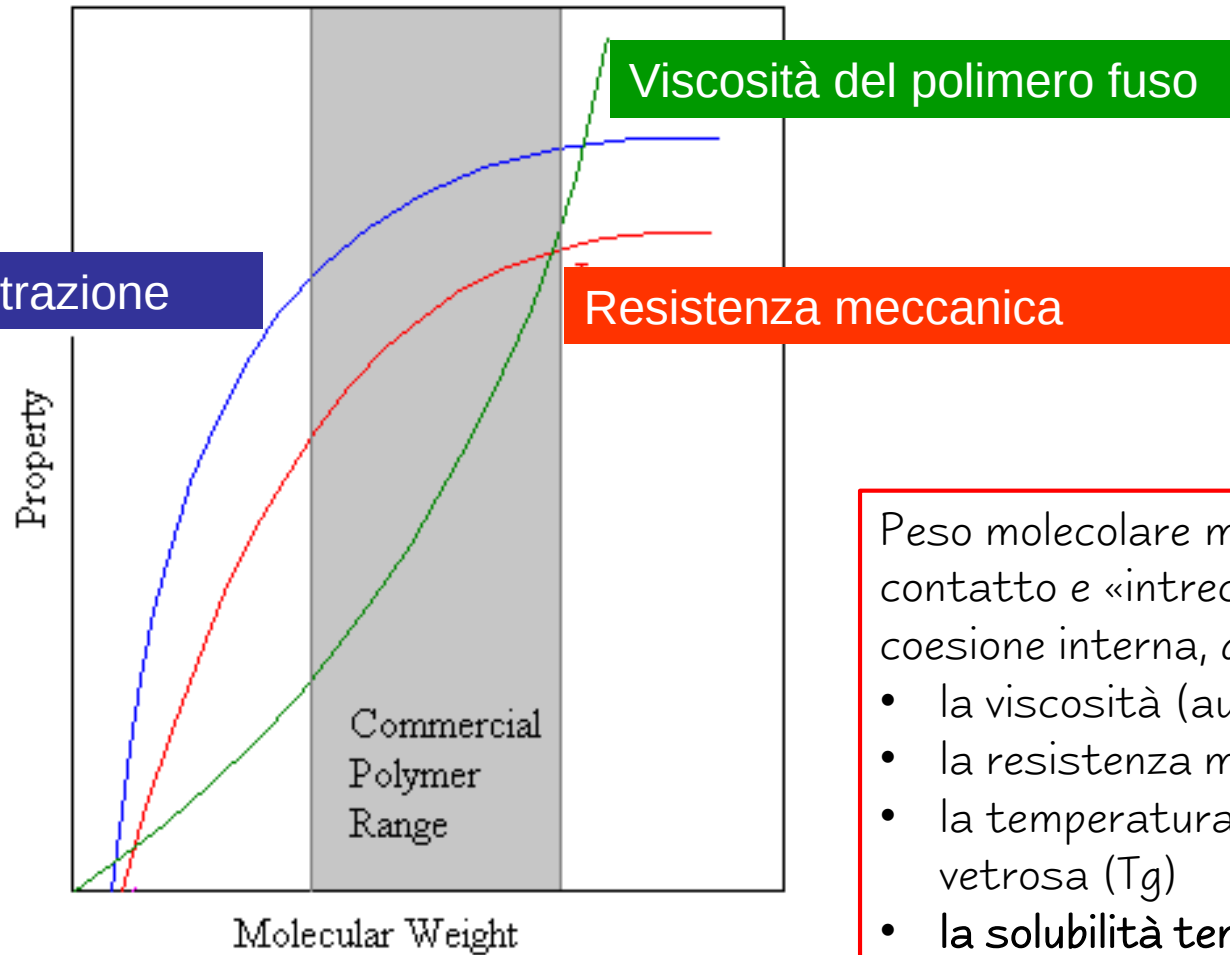
P.M. =1000 **SEMISOLIDO**

P.M. >1500 **SOLIDO CEROSO**

LEGANTE BASSO FONDENTE,
LUBRIFICANTE, SOLUBILIZZANTE,
ECCIPIENTE X SUPPOSTE...

SOSTANZA	PUNTO DI FUSIONE	SOLUBILITA' (ACQUA, 25°C)	VISCOSITA' (99°C, cSt)
PEG 200	-	MISCIBILE	4.4
PEG 1000	37-40°C	SOLUBILISSIMO	19.5
PEG 4000	50-58°C	2100 mg/ml	180
PEG 6000	55-63°C	1900 mg/ml	580

All'aumentare del p.m. le interconnessioni all'interno della catena polimerica sono maggiori e quindi variano:

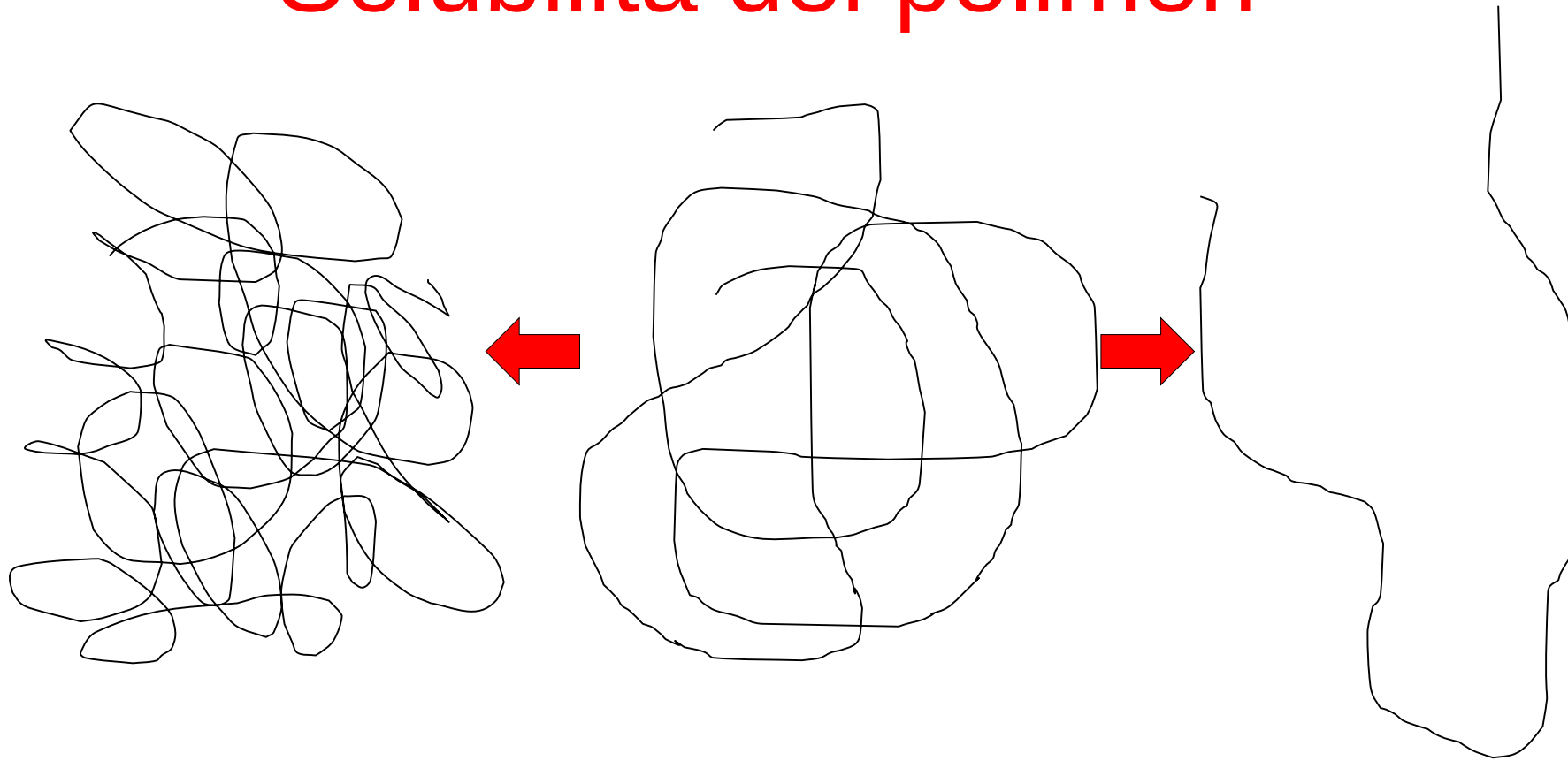


Chain entanglement

Peso molecolare maggiore → catene più lunghe → più punti di contatto e «intreccio» tra le catene. Effetto: aumenta la coesione interna, quindi variano:

- la viscosità (aumenta),
- la resistenza meccanica (aumenta)
- la temperatura di fusione (se c'è aumenta) o di transizione vetrosa (T_g)
- la solubilità tende a diminuire

Solubilità dei polimeri



cattivo solvente

polimero solido

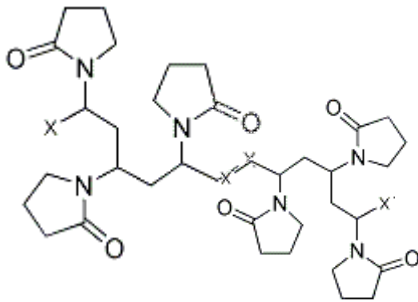
buon solvente

Solubilità dei polimeri

Dipende da:

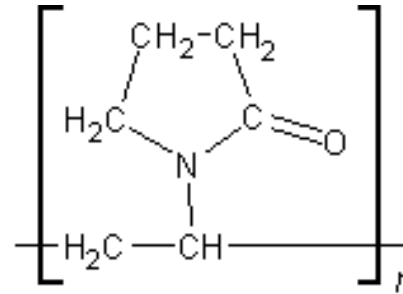
- **caratteristiche chimiche** dei monomeri che formano il polimero i polimeri sufficientemente **polari** saranno in grado di **interagire con l'acqua** per fornire energia sufficiente a rimuovere singole catene di polimero dallo stato solido
- **P.M.** più grande è la M_w , maggiori saranno le **interconnessioni** nelle catene polimeriche, minore la solubilità.
- dalla **cristallinità** del polimero
- dalla **reticolazione**

Povidone Lineare/reticolato

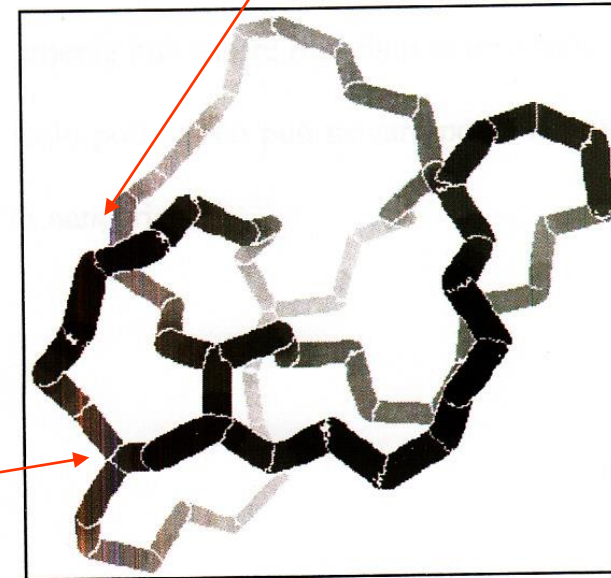


Povidone (PVP)

Solubile in acqua!



Legami
crociati
chimici



Crosslinking fisico

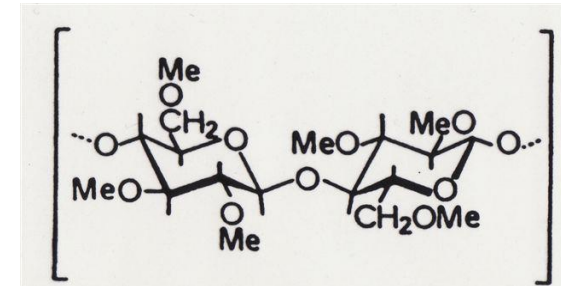
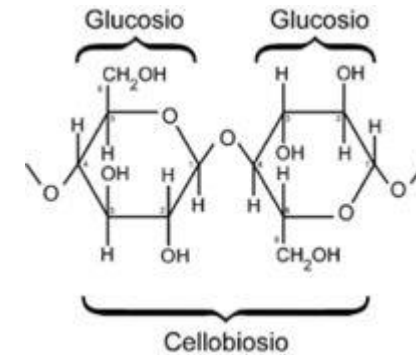
crospovidone

Insolubile in acqua! Rigonfia!

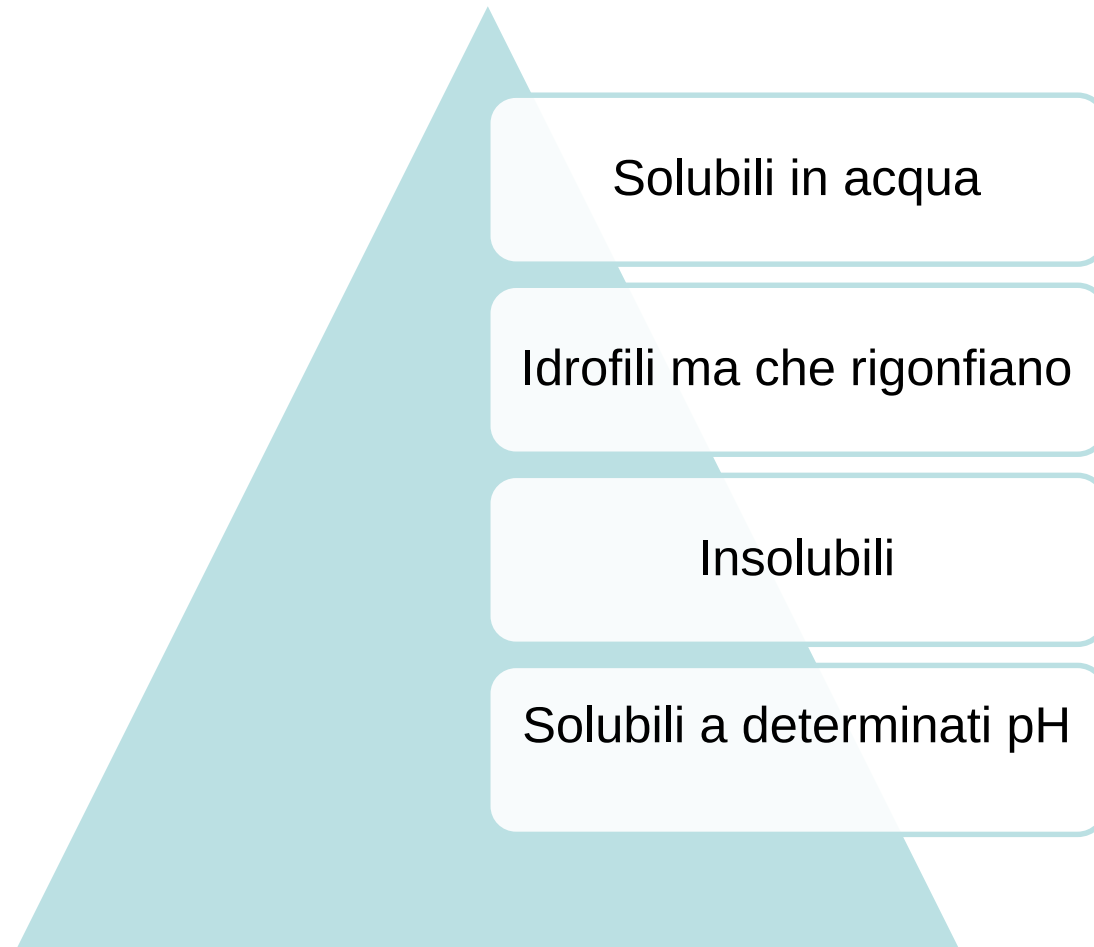
SOSTANZA	PUNTO DI FUSIONE	SOLUBILITA' (ACQUA, 25°C)	VISCOSITA' (99°C, cSt)
PEG 200	-	MISCIBILE	4.4
PEG 1000	37-40°C	SOLUBILISSIMO	19.5
PEG 4000	50-58°C	2100 mg/ml	180
PEG 6000	55-63°C	1900 mg/ml	580

Cellulosa->metilcellulosa

- La cellulosa microcristallina è caratterizzata da **un'elevata cristallinità** ed è praticamente insolubile in acqua. La formazione del cristallo è dovuta all'elevata regolarità della disposizione delle unità ripetitive di glucosio.
- La sostituzione anche parziale dei tre gruppi ossidrilici permette di ottenere un'ampia gamma di derivati a diversa solubilità (metilcellulosa, HPMC,..)
- La regolarità viene meno: si riduce la cristallinità, i **derivati sono più solubili!**

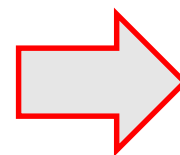


Classificazione polimeri in base alla solubilità



Polimeri solubili (pseudosolubili)

- POLIETILENGLICOLI
- POVIDONE (lineare)
- Alcuni derivati semisintetici della cellulosa (ad es. Idrossipropilmetiletilcellulosa (HPMC))
- POLIVINILALCOOL
- ...



Posseggono gruppi polari che spesso li rendono solubili

Sono in genere lineari

Anche a basse concentrazioni aumentano la viscosità della soluzione e possono formare gel

La viscosità delle soluzioni polimeriche aumenta esponenzialmente all'aumentare della concentrazione.

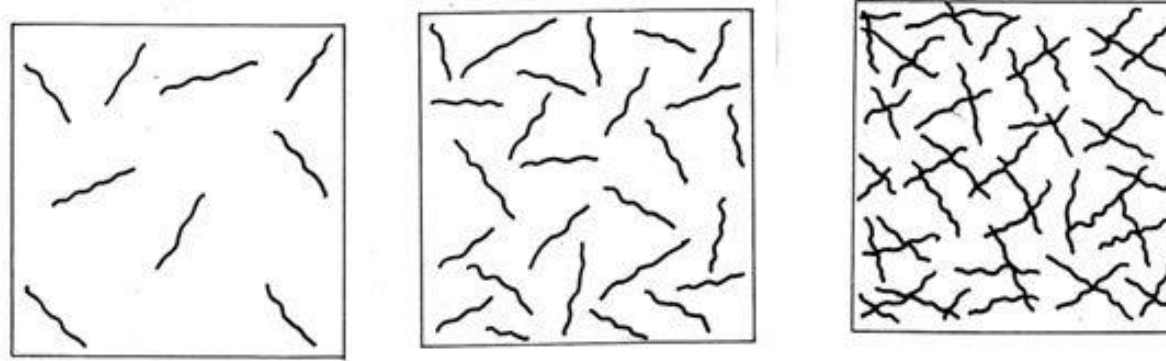
Sopra il 5% spesso si osserva la formazione di GEL



sistemi semisolidi caratterizzati da due fasi continue
una solida con grande area superficiale (il polimero)
una liquida che e' il **solvente** che riempie i vuoti

I geli si comportano come solidi elastici e conservano la loro forma.

La **trasformazione in geli (gelatine)** avviene quando le molecole della fase dispersa, intrecciandosi fra di loro, **formano un reticolo** nel cui interno restano racchiuse le molecole di acqua.



Conc. colloide



Questi polimeri (**colloidi idrofili**) aumentano notevolmente la **viscosità dell'acqua** in conseguenza dei legami che si instaurano fra polimero e acqua.

- **Metilcellulosa:**

soluzione al 2%: viscosità 80 poise

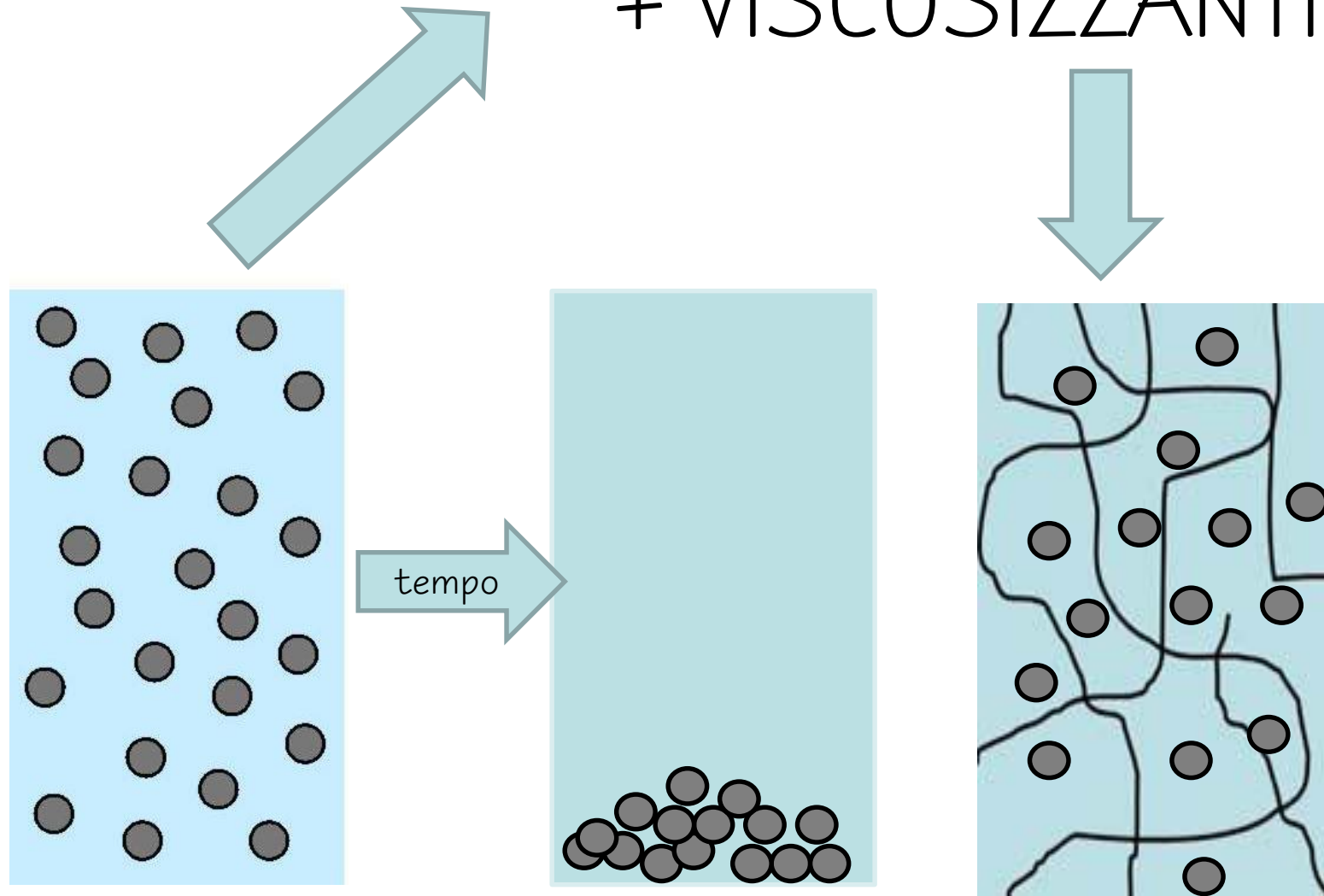
Acqua: viscosità 0.01 poise

VISCOSITA' AUMENTA DI 8000 VOLTE!

VISCOSIZZANTI PER AUMENTARE TEMPO DI PERMANENZA in sede di somministrazione
(ad es. preparati oftalmici, nasali, paste appetibili, preparazioni oromucosali...)

VISCOSIZZANTI PER RIDURRE VEL. DI SEDIMENTAZIONE SISTEMI DISPERSI!
(vd legge di Stokes)

+ VISCOSIZZANTI



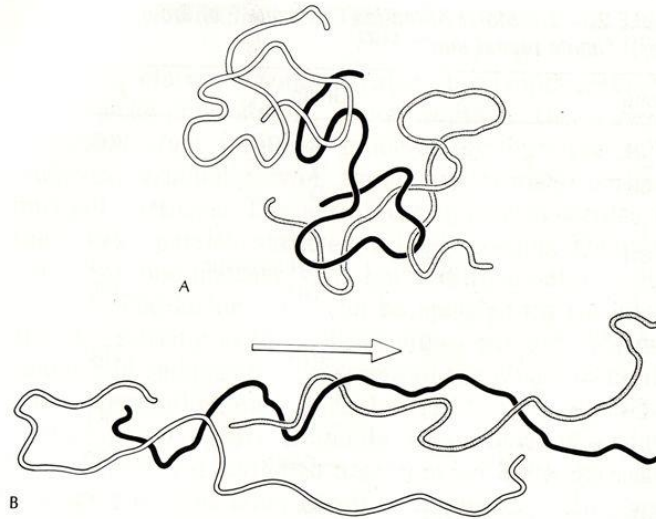


Fig. 20-7. Three randomly coiled linear polymer chains: (A) at rest; (B) in a shear field. (From H. Schott and A. Martin, *American Pharmacy*, 7th Edition, L. W. Dittert, Ed., Lippincott, Philadelphia, 1974.)

la viscosita' di soluzioni di molti polimeri diminuisce all'aumentare del gradiente di velocita'

COMPORTAMENTO PSEUDOPLASTICO

PROCESSO DI DISSOLUZIONE

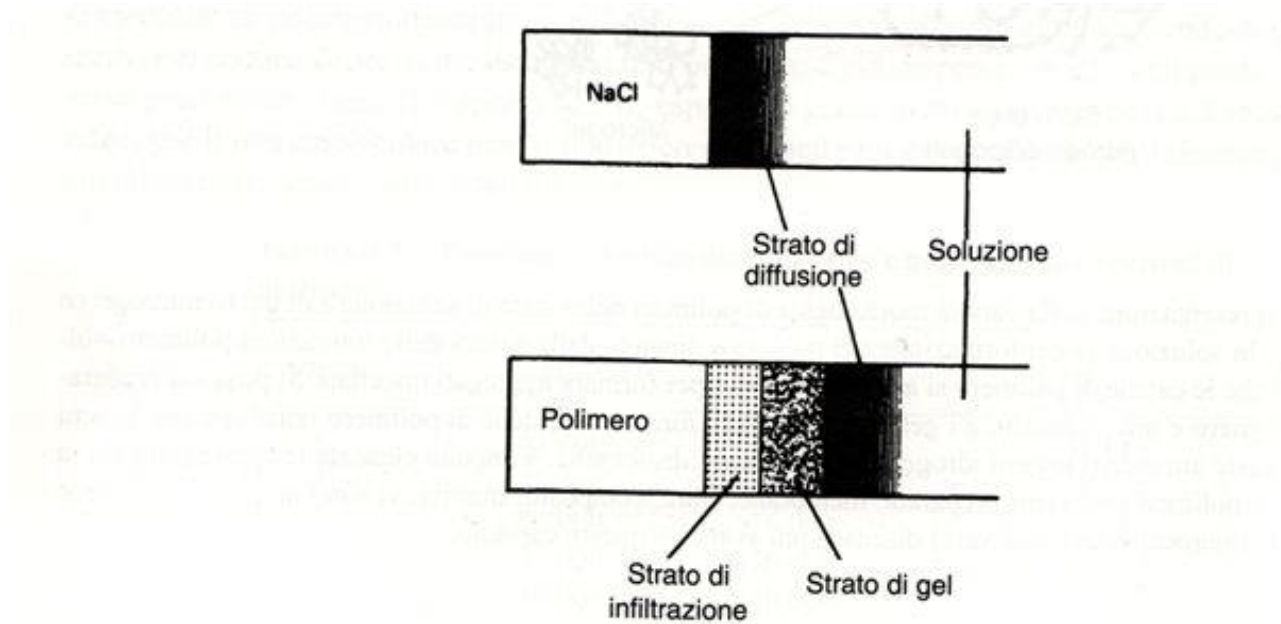
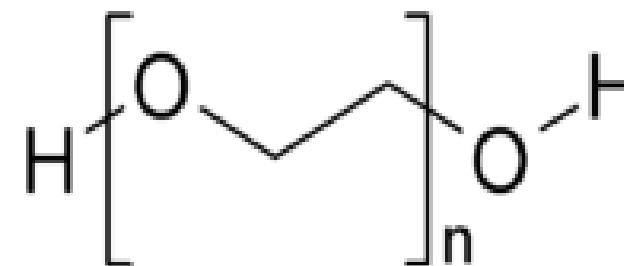


Figura 8.7 Confronto tra la penetrazione del solvente nel materiale cristallino solubile e nel polimero

- Il processo di dissoluzione di questi polimeri è più complicato dei materiali solidi ordinari: si formano accanto al polimero frequentemente strati rigonfiati, o **strati di gel**. (perciò si parla di pseudosolubilità)
- Se il **farmaco** è contenuto nella matrice polimerica il farmaco deve diffondere attraverso questi strati di polimero fortemente imbibito e poi lo strato di diffusione: rilascio modificato!

POLIMERI solubili in acqua

POLIETILENGLICOLI (PEG)



Omopolimeri lineari

Solubilità in acqua varia con n

Impiegati come solventi, leganti bassofondenti, plasticizzanti, solubilizzanti (tensioattivi non ionici), glidanti, complessanti, etc.

MACROGOL UNGUENTO BASE (FUI XII ed. pag.1202)

Macrogol 400 (PEG 400)	60 g
Macrogol 4000 (PEG 4000)	40 g

Procedura:

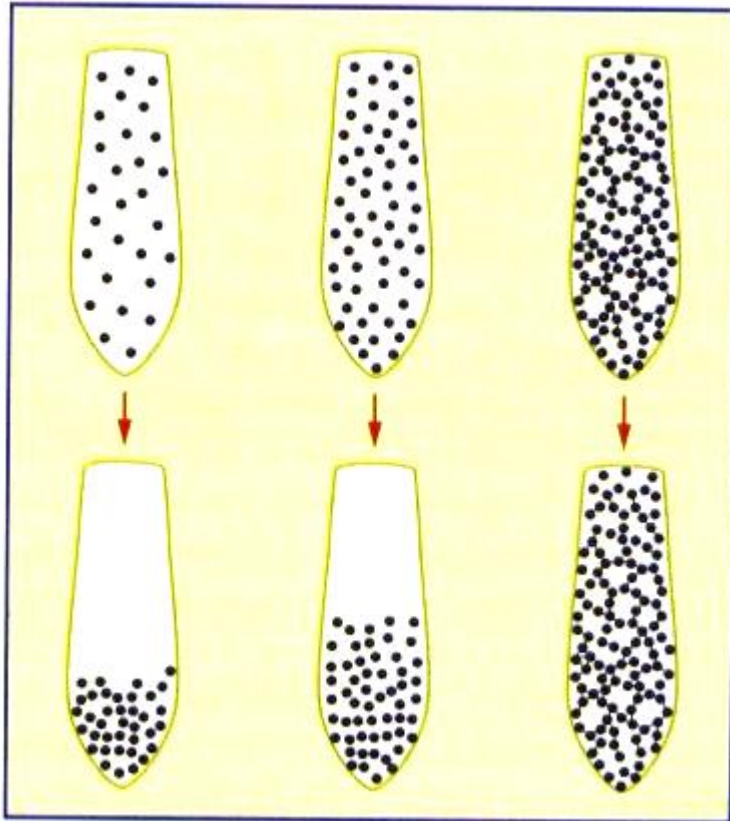
1. in capsula d'acciaio fondere su b.m. il macrogol 400 ed il macrogol 4000
2. fare gelificare per raffreddamento sotto costante agitazione

Gli **unguenti idrofili** sono preparazioni che hanno basi miscibili con l'acqua. Le basi usualmente sono miscele di macrogol (polietilenglicoli) liquidi e solidi. Possono contenere appropriate quantità di acqua.

Basi per supposte:

MASSE LIPOFILE sono masse che hanno temperatura di fusione non inferiore a 30°C e non superiore a 35-36°C

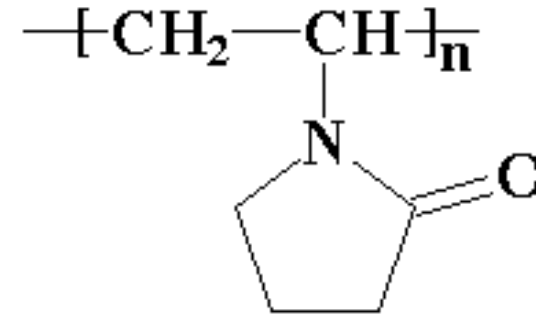
MASSE IDROSOLUBILI sono masse che hanno temperatura di fusione anche superiore alla temperatura rettale.



ECCIPIENTI IDROSOLUBILI (es. **Polietilenglicoli**): possono fondere ad una temperatura superiore a quella rettale ma si devono **sciogliere o disperdere nel muco rettale**

Polimeri solubili in acqua

POVIDONE (PVP)



Omopolimeri lineari

Solubilità in acqua varia con n

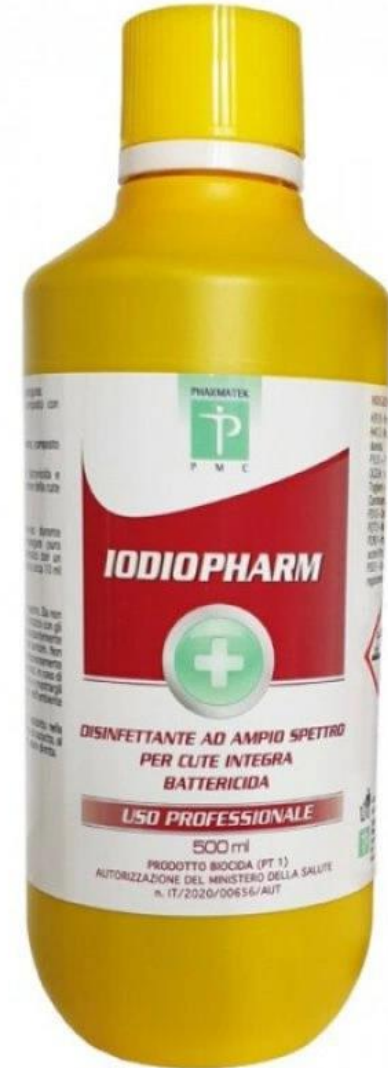
La viscosità (K) della soluzione varia con n

Solubile anche in molti solventi

Impiegati come leganti, complessanti (complesso iodoformio),
diluenti, filmatura, etc



- **PVP (povidone, spesso PVP K30)** – come **legante** nella massa della compressa
- Amido pregelatinizzato
- Cellulosa microcristallina
- Sodio laurilsolfato
- Magnesio stearato
- Rivestimento con talco, biossido di titanio, e altri polimeri



PVP come complessante dello iodio

POLIMERI solubili in acqua

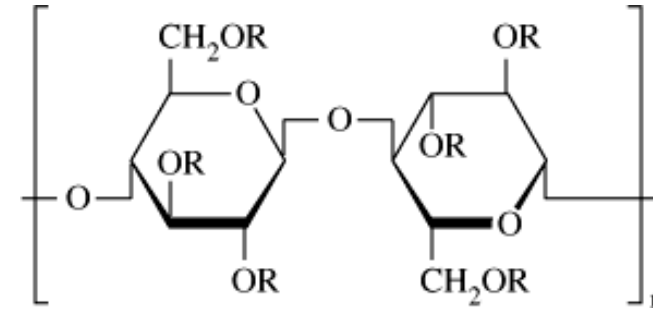
3) Idrossietilcellulosa (HEC)

solubili in acqua, # PM, gel

Eteri della cellulosa

Forme convenzionali e sistemi a rilascio modificato

- $R = H$ o $[-CH_2CH_2O-]_n$



4) Idrossipropilmetiletilcellulosa (HPMC)

- $R = H, CH_3,$ o $[-CH_2CH(OH)CH_3]$

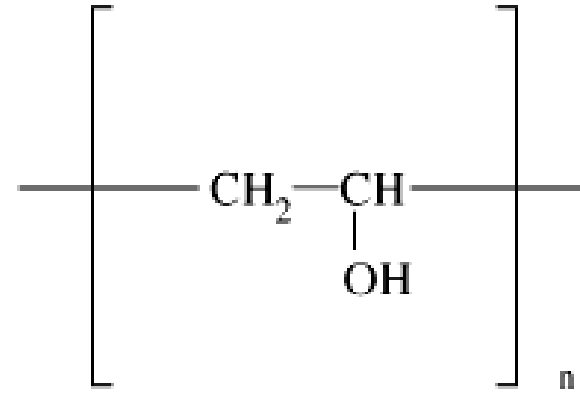
POLIMERO ERODIBILE/GELIFICABILE
Molto usato nel rivestimento e nei
sistemi a matrice

5) Idrossipropilcellulosa (HPC)

- $R = H,$ o $[-CH_2CH(OH)CH_3]$

Polimeri solubili in acqua

POLIVINILALCOOL (PVA)



Omopolimero lineare solubile
in acqua $n = 350 - 2500$

Forme convenzionali e sistemi a rilascio modificato



COLLIRIO X SINDROME OCCHIO SECCO PVA (alcool polivinilico) –

• utilizzato in alcune formulazioni oftalmiche (generiche o veicolanti) come **lubrificante**, **viscosizzante** e **stabilizzante**



principio attivo empagliflozin

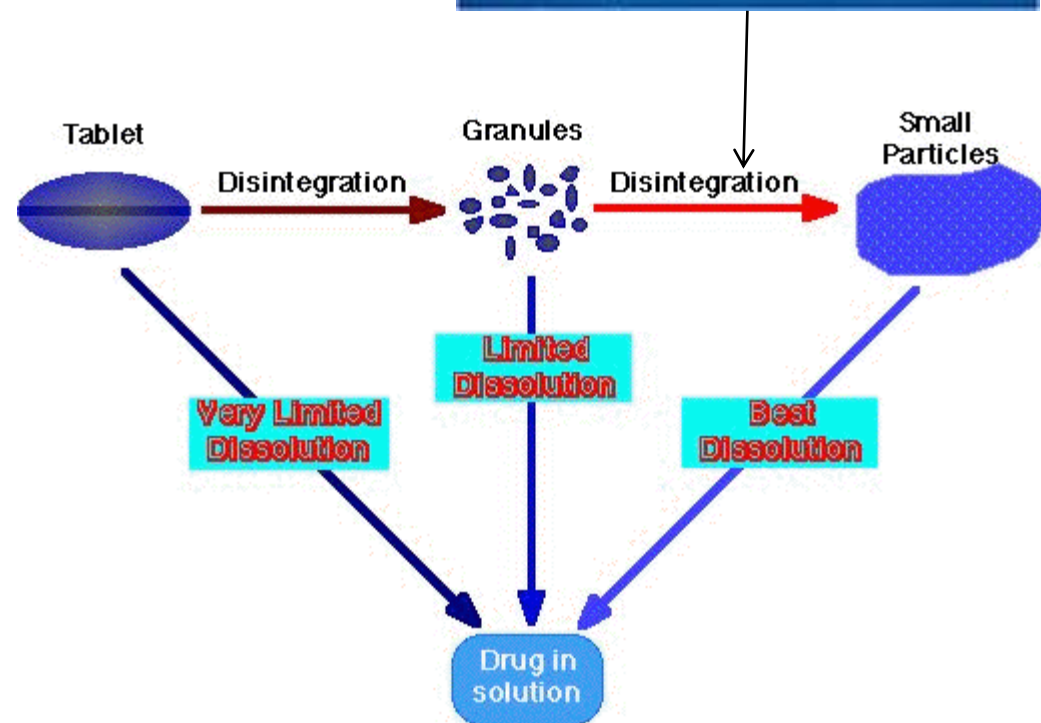
Eccipienti (tra gli altri):

- **Alcool polivinilico (PVA)** –
- usato nel **rivestimento** della compressa
- **Macrogol (PEG)**
- **Talco**
- **Ossido di ferro** (per il colore)
- **Cellulosa microcristallina**
- **Silice colloidale anidra**
- **Magnesio stearato**

Polimeri insolubili che rigonfiano

- Il polimero è IDROFILO MA NON SI SCIoglie, in contatto con l'acqua rigonfia.
- SPESSO ACCADE CON I POLIMERI RETICOLATI IDROFILI dato che i legami intercatena sono stabili.

Impiegati come disgreganti o superdisgreganti



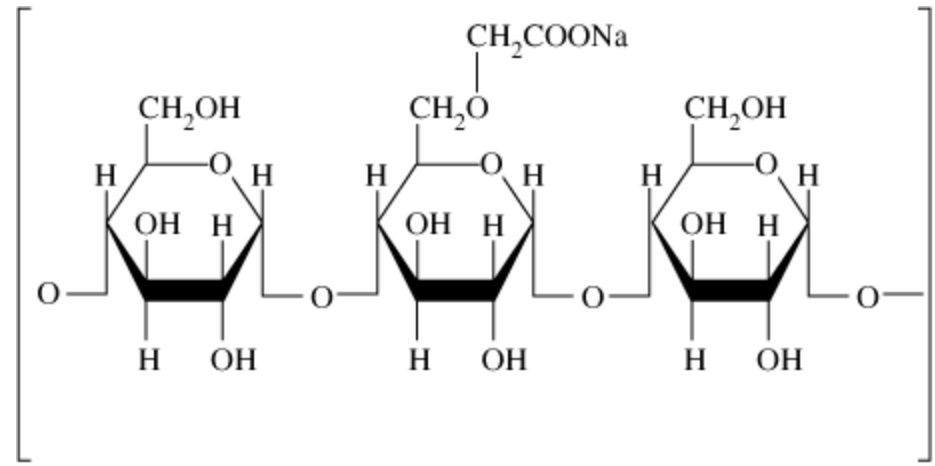
I disgreganti o superdisgreganti (=sono attivi anche se usati in quantità inferiore) sono usati in grande quantità nelle compresse orodispersibili o orosolubili:

orodispersible tablets/films



Polimeri insolubili che rigonfiano: superdisgreganti

- Carbossimetil amido di sodio / sodio amido glicolato



- Carbossimetilcellulosa sodica reticolata [NaCMC-CL]
- Povidone reticolato [PVP-CL], detto anche crospovidone

Medicinale: LACOSAMIDE HELM.



100 mg:

nucleo della compressa:

cellulosa microcristallina;
idrossipropilcellulosa;
idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione;
cellulosa microcristallina silicificata;

crospovidone (tipo B);

magnesio stearato;

rivestimento della compressa:

alcol polivinilico;
macrogol;
talco;
titanio diossido (E171);
ossido di ferro giallo (E172);



Orodispersibile
(importanza del disgregante)

Principio attivo:

ibuprofene

Eccipienti

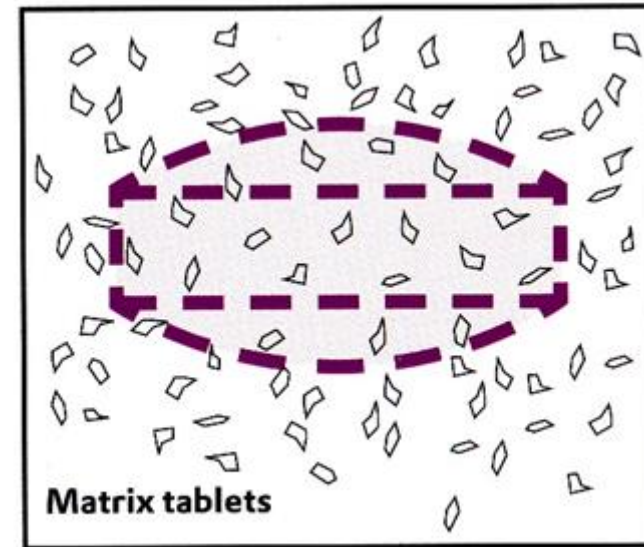
Etilcellulosa, biossido di silicio precipitato, ipromellosa, mannitolo, aspartame (E951), **croscarmellosa sodica**, magnesio stearato, aroma (menta - contiene sorbitolo).

Polimeri insolubili

sono usati ad es. per fare



Compresse matriciali



Compressa a matrice
insolubile allo stato secco



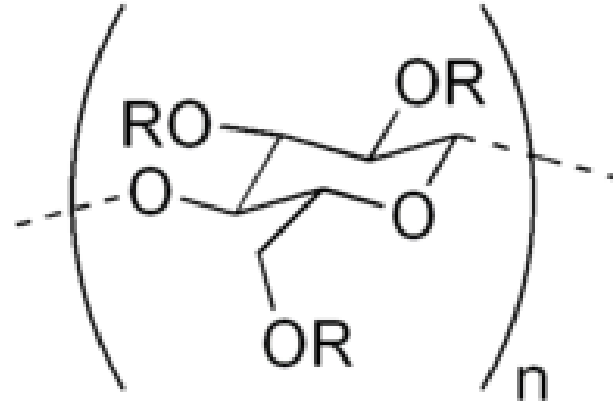
Compressa a matrice
insolubile idratata



Fig. 31.9 • Una compressa a matrice insolubile allo stato secco possiede dei canali (in bianco) all'interno della massa polimerica. Il principio attivo può fuoriuscire quando questi canali si idratano.

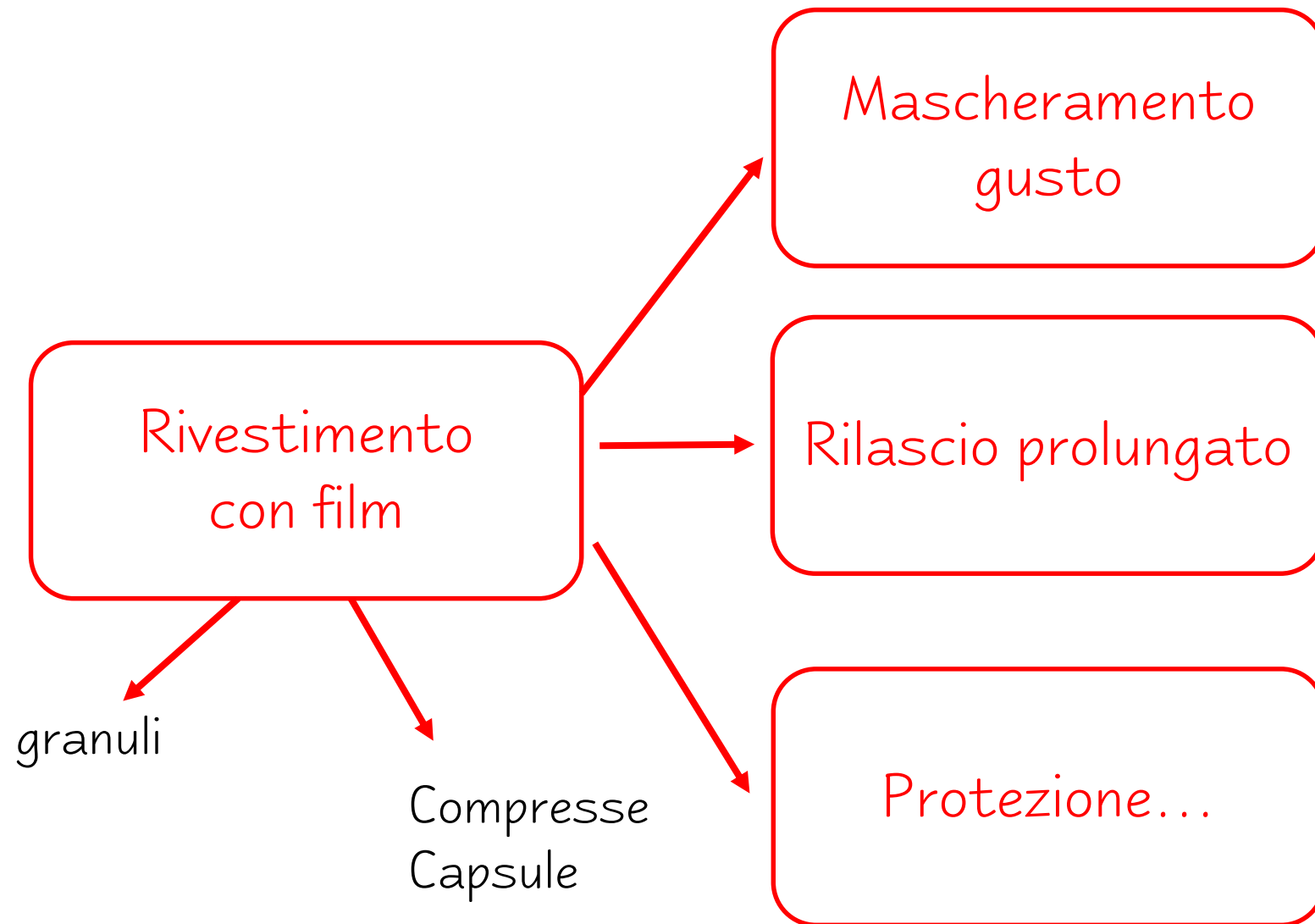
POLIMERI IDROFOBI

Etilcellulosa (EC)



$R = H \text{ or } CH_2CH_3$

- inerte, insolubile in acqua,
- # PM
- Usata in sistemi a rilascio modificato (per es. matrici insolubili o nel rivestimento di capsule, compresse, granulati)



MACRORAL 12CPR 600MG

MALESCI SpA IST.FARMACOBIOLOGIA

Principio attivo: MIOCAMICINA

ATC: J01FA11

Descrizione tipo ricetta:
RR - RIPETIBILE 10V IN 6MESI

Presenza Glutine:



Classe 1: A

Forma farmaceutica:
COMPRESSE

Presenza Lattosio:



MACRORAL 600 mg **Compresse rivestite con film**

Ogni compressa contiene:

- Principio attivo: miocamicina 600 mg.
- Eccipienti: **etilcellulosa**, idrossipropilmetilcellulosa, alluminio glicinato, sodio amido glicolato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, polietilenglicole, talco, titanio biossido, giallo tramonto (E110), rosso eritrosina (E127).



Una compressa gastroresistente contiene -
 Principio attivo: ibuprofene 200 mg -
 Eccipienti: **Etilcellulosa**; **cellulosa acetoftalato**; amido di mais; cellulosa microcristallina; saccarina; sodio croscarmellosio; aroma fragola; acido fumarico; silice colloidale; magnesio stearato; calcio fosfato dibasico anidro.

Comprese rivestite

Medicinale: AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO HEXAL.

Titolare A.I.C.: Hexal A/S, Edvard Thomsens Vej 14, DK-2300 København S, Danimarca.

Confezioni:

«875 mg/125 mg compresse rivestite con film» 10 compresse in blister AL/AL - A.I.C. n. 044107011 (in base 10), 1B2183 (in base 32);

«875 mg/125 mg compresse rivestite con film» 12 compresse in blister AL/AL - A.I.C. n. 044107023 (in base 10), 1B218H (in base 32);

«875 mg/125 mg compresse rivestite con film» 14 compresse in blister AL/AL - A.I.C. n. 044107035 (in base 10), 1B218V (in base 32).

Forma farmaceutica: compressa rivestita con film.

Composizione: ogni compressa contiene:

principio attivo: 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato equivalente a 125 mg di acido clavulanico;

eccipienti:

nucleo della compressa: silice colloidale anidra, magnesio stearato, talco, povidone K25, cellulosa microcristallina, crospovidone;

rivestimento della compressa: trietilcitrato, ipromellosa, talco, biossido di titanio, **etilcellulosa**, alcool cetilico, sodio laurilsolfato.

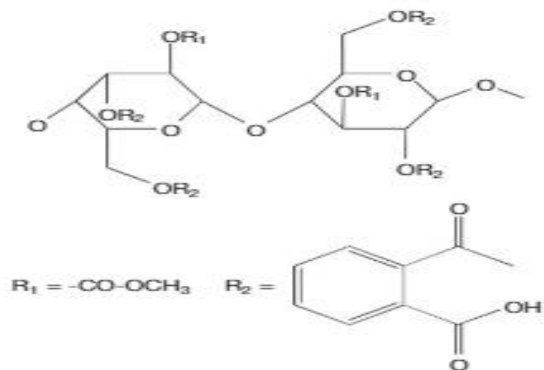


FIGURA 37.27 Struttura della cellulosa acetato ftalato.

Zerit 37,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Stavudina (antiretrovirale)

Il principio attivo è stavudina 37,5 mg.

Gli altri componenti dei **granuli all'interno della capsula rigida** sono: lattosio monoidrato (8,75 mg), magnesio stearato, cellulosa microcristallina, ipromellosa, talco, dispersione acquosa di **etilcellulosa** e monogliceridi distillati acetilati.

L'involucro della capsula è composto di gelatina, sodio laurilsolfato, biossido di silicio, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) ed inchiostro edibile blu contenente titanio diossido (E171), indigotina (E132), shellac, glicole propilenico.

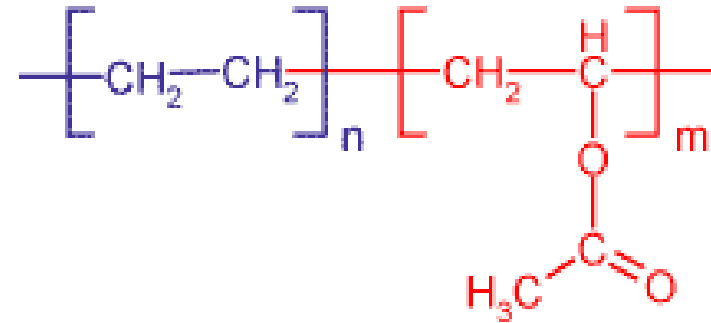


gommalacca

POLIMERI IDROFOBI

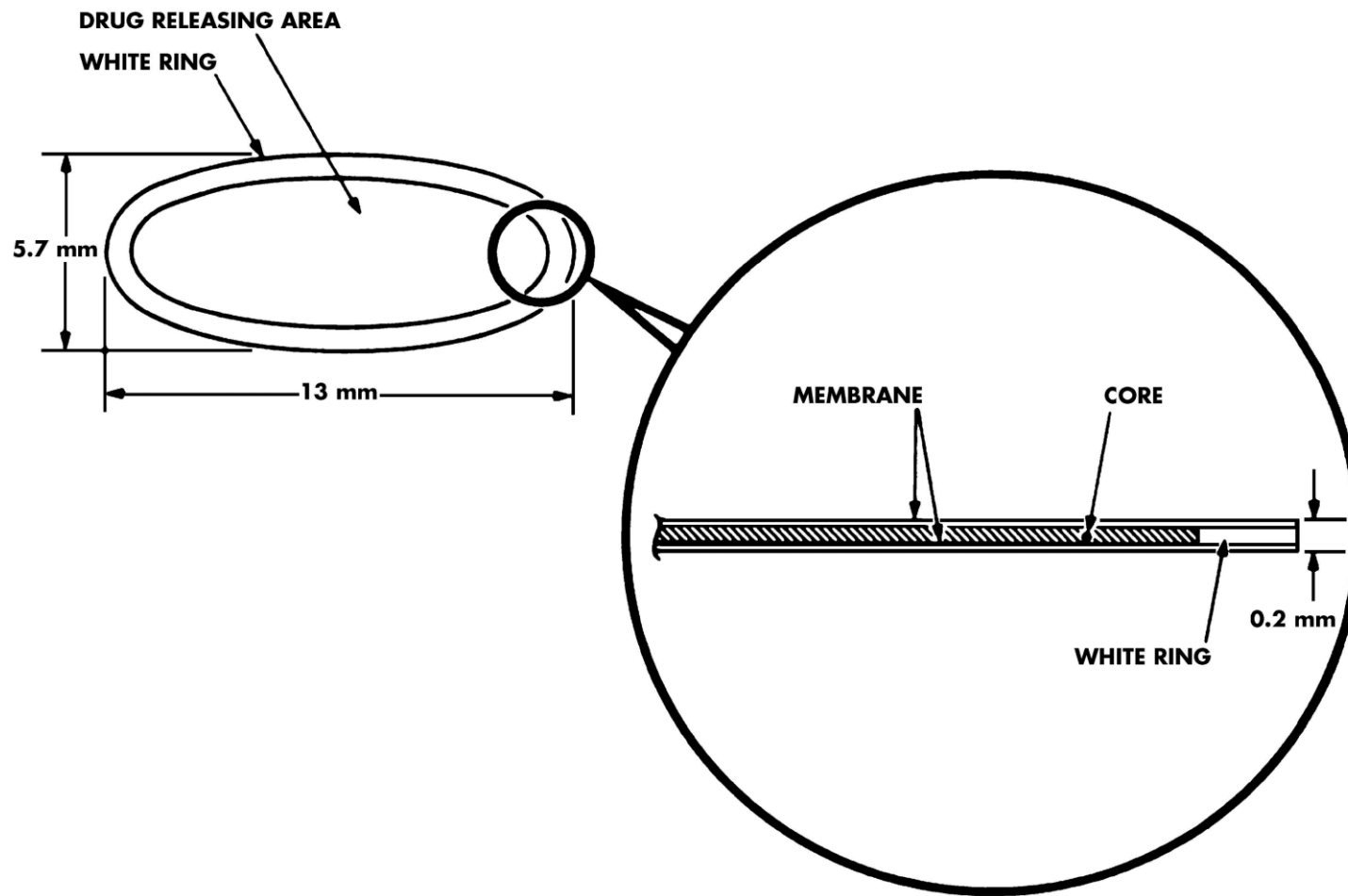
Etilenevinilacetato (EVAc)

Copolimero dell'etilene e vinile acetato



Copolimero Random:
AA-B-AAAA-BBB-A-B-...

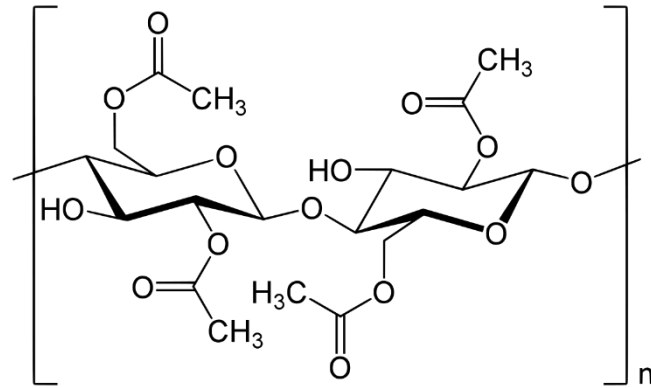
Disponibile in vari rapporti tra un monomero e l'altro
Usato in vari sistemi a ril. modificato in cui la membrana di Evac
modula il rilascio (Ocusert, Transiderm, Progestasert..)



pilocarpina

POLIMERI IDROFOBI

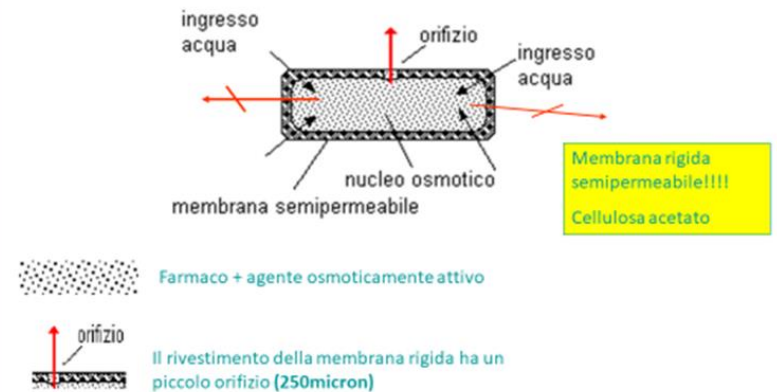
Cellulosa acetato



Polimero con numerosissimi impieghi
Membrane filtranti

Film semipermeabili: membrana permeabile all'acqua,
ma non permeabile al farmaco

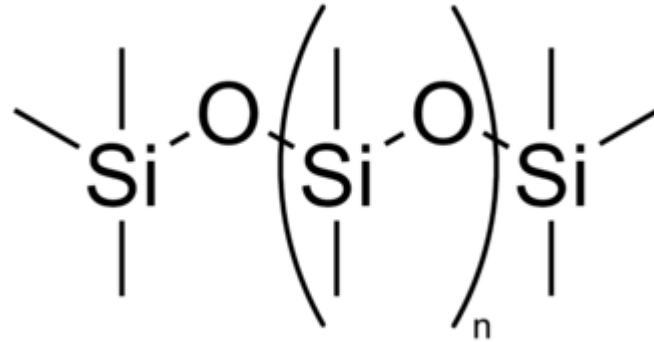
Impiego in :pompe osmotiche



POLIMERI IDROFOBI

polisilossani

dimeticone



Polimero con numerosissimi impieghi
Antischiuma (tensioattivo con basso HLB),
idrorepellente (COSMETICA: olio di silicone)
LUBRIFICANTE, anticarminativo





Cyclopentasiloxane, Dimethiconol, Macadamia Integrifolia Seed Oil, Hydroxycitronellal, Argania Spinosa Kernel Oil, Limonene, Benzyl Salicylate, Benzyl Alcohol, Linalool, Isoeugenol, Bertholletia Excelsa Seed Oil, Geraniol, Hexyl Cinnamal, Parfum / Fragrance. (F.I.L. C211222/2).

Polimeri solubili a determinati pH



- **cellulosa acetofthalato** (GASTRORESISTENTE)
- **Idrossipropilmetiletilcellulosa acetato succinato (HPMCAS)**
(GASTRORESISTENTE)
- **Eudragit** (grande famiglia di copolimeri dell'acido acrilico e metacrilico OPPORTUNAMENTE DERIVATIZZATI tra i quali si trovano varie classi la cui peculiarità è avere particolare pH di solubilizzazione)



Una compressa gastroresistente contiene -
 Principio attivo: ibuprofene 200 mg
 Eccipienti: Etilcellulosa; cellulosa
 acetofalato; amido di mais; cellulosa
 microcristallina; saccarina; sodio
 croscarmellosio; aroma fragola; acido
 fumarico; silice colloidale; magnesio
 stearato; calcio fosfato dibasico anidro.

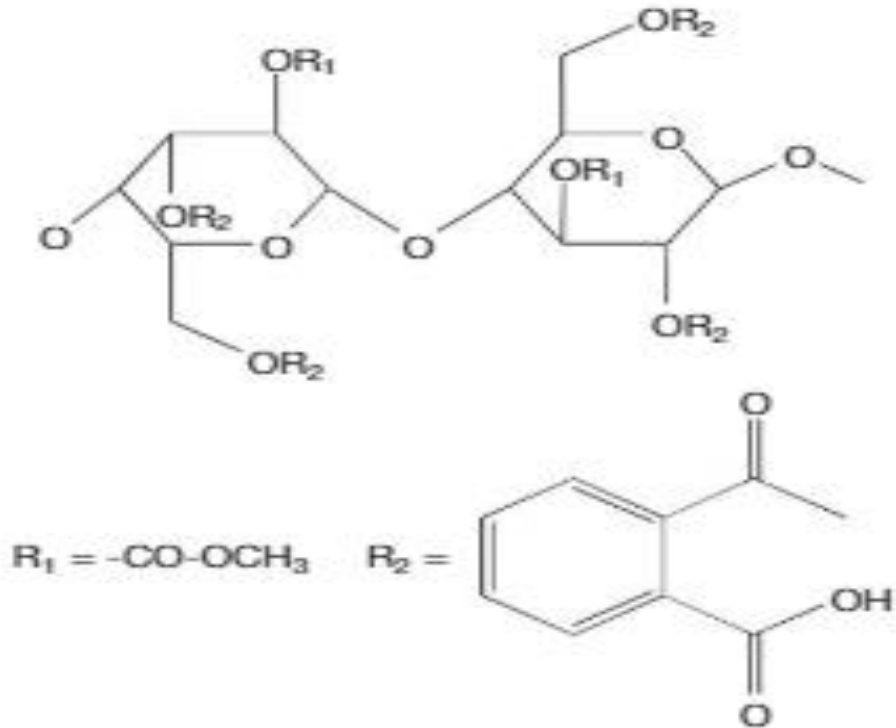


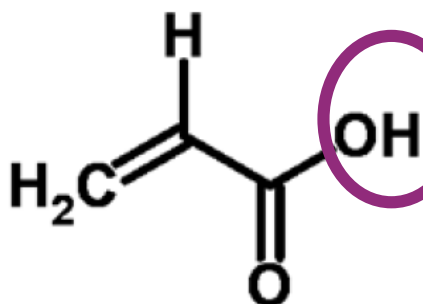
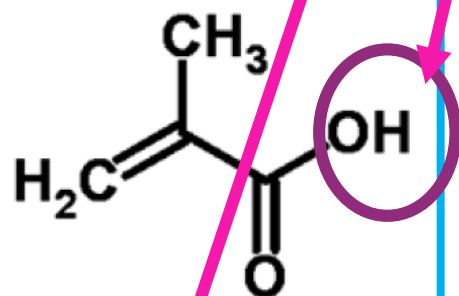
FIGURA 37.27 Struttura della cellulosa acetato ftalato.

EUDRAGIT®

Copolimeri
dell'acido acrilico
e metacrilico

-OH viene
sostituito in
modo
opportuno per
dare solubilità
pH dipendente

Acido
metacrilico



Acido
acrilico

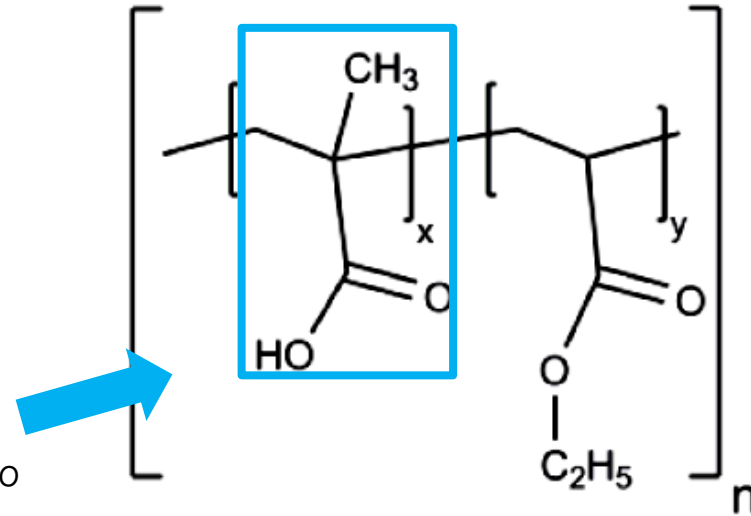


Polimeri solubili
a pH intestinale (anionici):

Ad es.

▪ EUDRAGIT® L 30 D-55

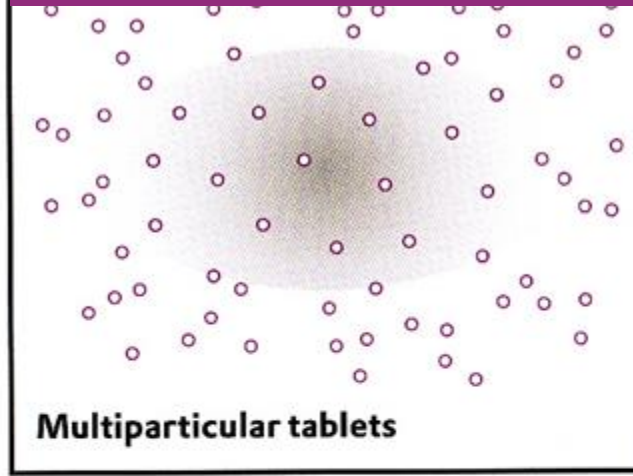
Gruppo funzionale
-COOH dell'acido metacrilico



FORMULAZIONI ENTERICHE

- L30 D55 pH>5.5 duodeno
- L100 pH>6 digiuno
- S PH>7 colon

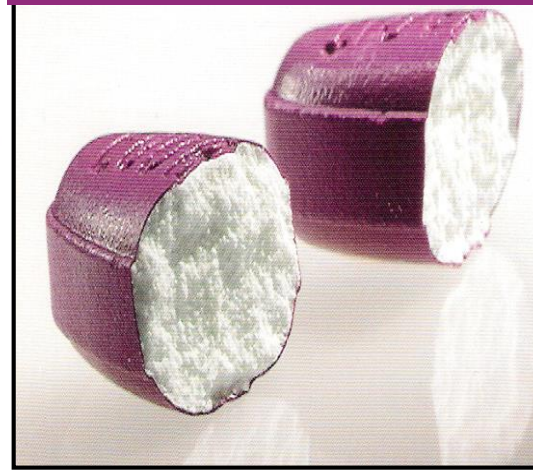
Copresse fatte di pellets rivestiti



↑

EUDRAGIT® is employed as a coating material, usually for the coating of pellets or particles that are filled into capsules or compressed into tablets. These pellets or particles act as diffusion cells in the digestive tract and release a constant drug quantity per unit of time (multi-unit dosage forms).

Compresse rivestite



↑

EUDRAGIT® as a coating material for tablets



I motivi per impiegare rivestimenti con film insolubili in soluzione acida (film enterici anche detti gastroresistenti) sono:

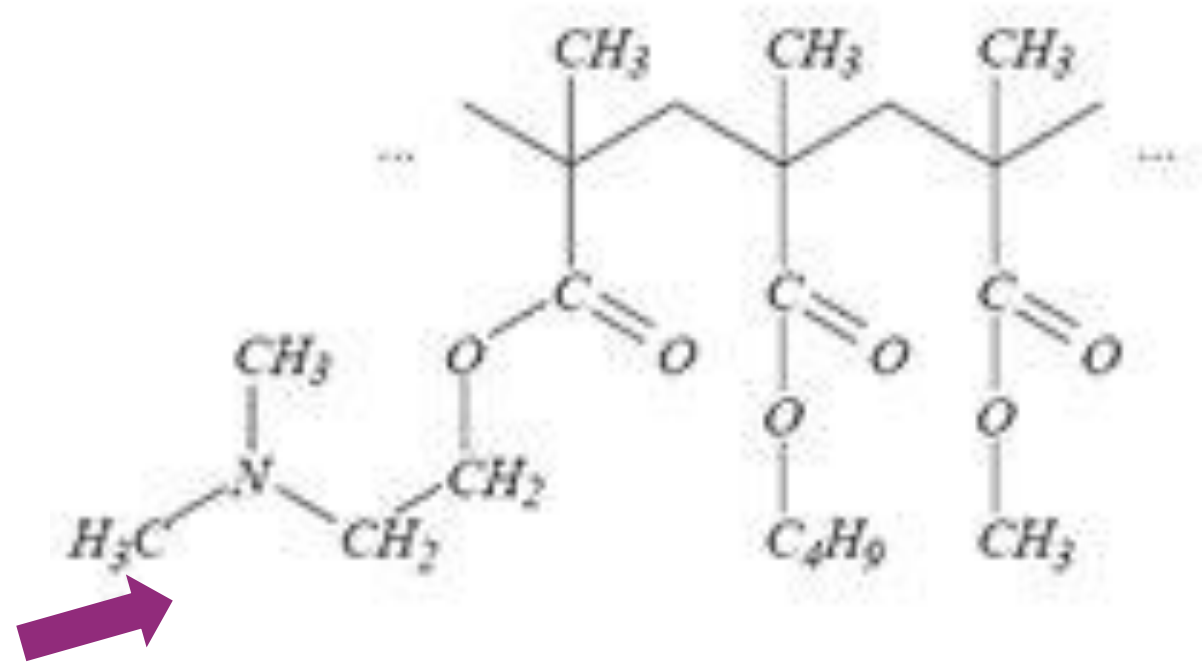
- per proteggere farmaci che sono instabili in ambiente acido,
- ma anche per salvaguardare lo stomaco dai farmaci aggressivi che irritano la mucosa gastrica.
- modificare il rilascio dei p.a. lungo il tratto gastrointestinale (in $f(x)$ delle absorption windows)
- Il rilascio ritardato consente inoltre di ottenere formulazioni utilizzate per trattamenti locali e sistemici della zona del colon.

Polimeri solubili a pH acido (cationici)

EUDRAGIT® E grades

Ad es.

EUDRAGIT® E PO



dimethyl-aminoethyl methacrylate
come gruppo funzionale

Hanno un rilascio del farmaco pH-dipendente
e l'area bersaglio è lo stomaco.

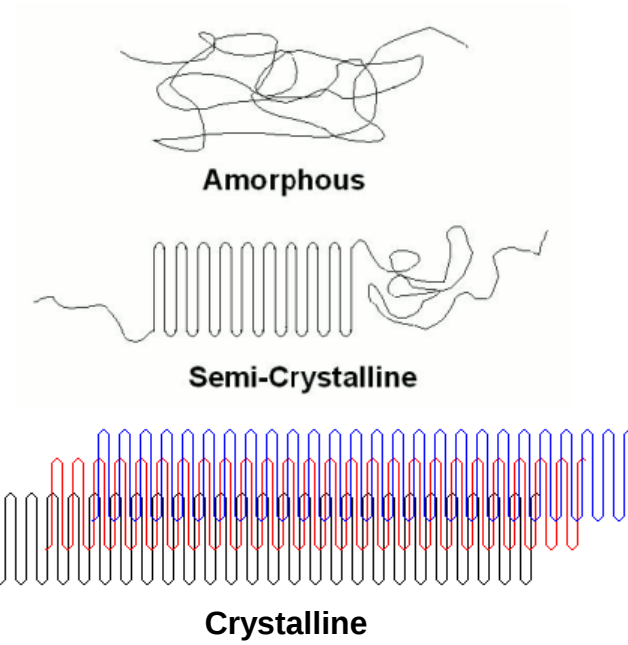
"Ibuprofene Ethypharm" 6 bustine microgranuli 100 mg;
"Ibuprofene
Ethypharm" 6 bustine microgranuli 200 mg; una bustina
contiene:
principio attivo: ibuprofene 100 mg e 200 mg;
eccipienti: saccarosio, amido di mais, copolimero di
metacrilato
alcalino, **copolimero di acrilati e metacrilati neutro**, silice
colloidale, talco;

Ne esistono anche neutri (per
rivestimenti a fini di aspetto, gusto,
rilascio non dipendente dal pH...)

Eudragit!

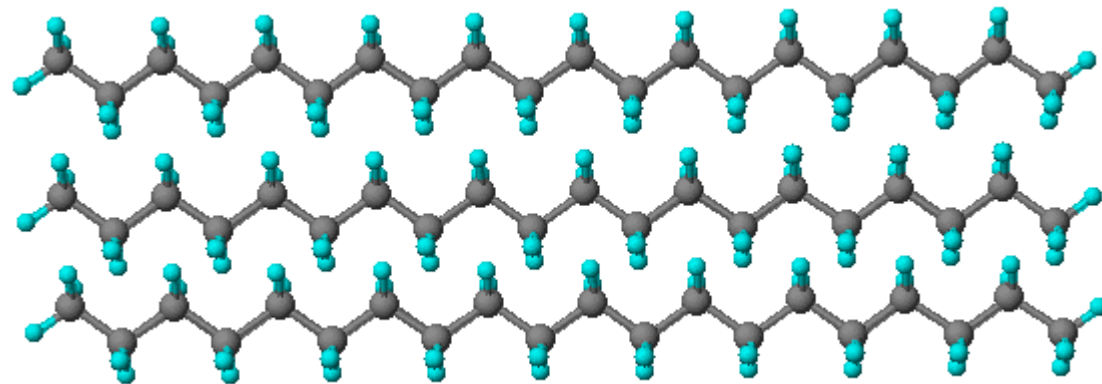
Lansoprazolo Merck Generics capsule
zucchero sfere (amido di mais e saccarosio), sodio laurilsolfato, meglumina, mannitolo, ipromellosa, macrogol, talco, polisorbato 80, titanio diossido (E171), acido metacrilico-etile acrilato copolimero 1:1 dispersione 30%;
opercolo delle capsule: gelatina, titanio diossido (E171). Solo nelle capsule da 15 mg: giallo chinolina (E104)

CRISTALLINITA'



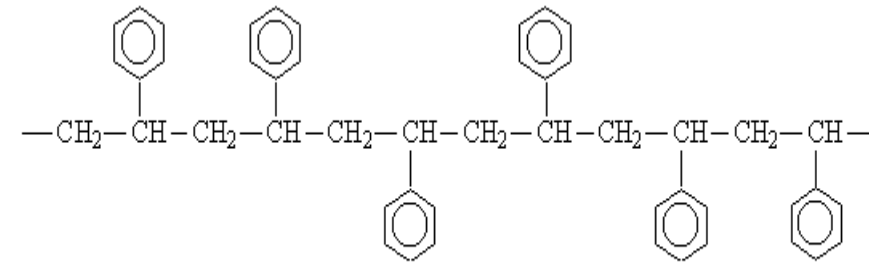
Cristallinità di polimeri

- la **struttura polimerica** influenza molto la cristallinità.
- Se è regolare ed ordinata formerà facilmente cristalli
- In genere solo i polimeri lineari cristallizzano!



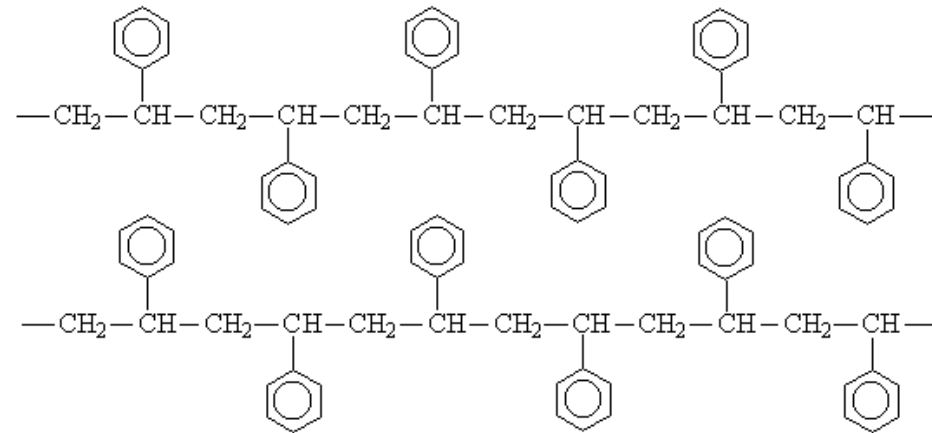
Cristallinità di polimeri

Il polistirene normale è atattico: non c'è ordine regolare nella posizione dell'anello benzenico. L'irregolarità impedisce la cristallizzazione. È **amorfo**, tenero, e **rigonfia in solventi**.



Atactic Polystyrene

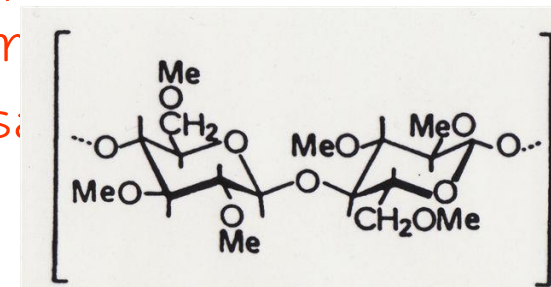
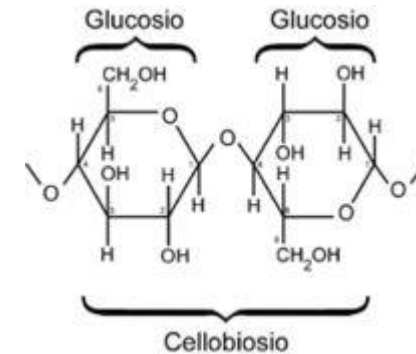
Il POLISTIRENE sindiotattico ha gli anelli benzenici in modo alternato ai lati della catena. Questo gli permette di impaccarsi in **CRISTALLI**: È RIGIDO, HA ALTO P.F., non è facilmente permeabile ai solventi.



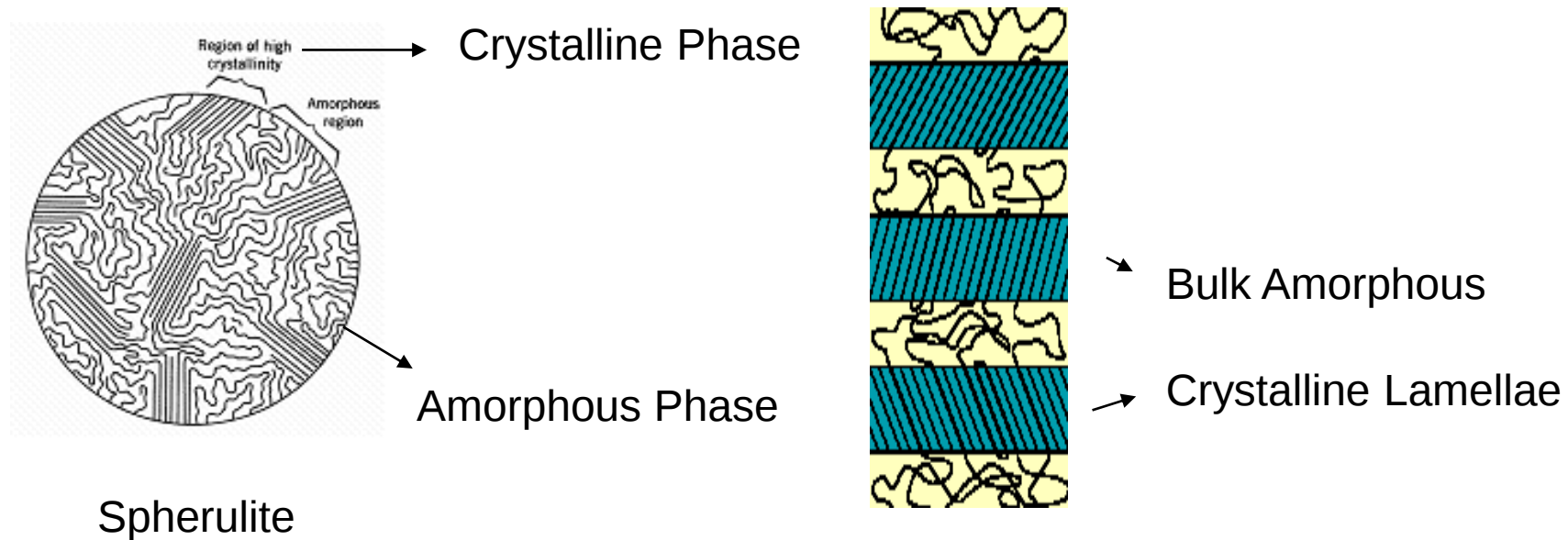
Syndiotactic Polystyrene (two chains shown)

Es. Cellulosa->metilcellulosa

- La cellulosa microcristallina è caratterizzata da un'elevata cristallinità ed è praticamente insolubile in acqua. La formazione del cristallo è dovuta all'elevata regolarità della disposizione delle unità ripetitive di glucosio.
- La sostituzione anche parziale dei tre gruppi ossidrilici permette di ottenere un'ampia gamma di derivati a diversa solubilità (metilcellulosa; HPMC,..)
- La regolarità viene meno: si riduce la cristallinità, i derivati sono più solubili!



POLIMERI semicristallini

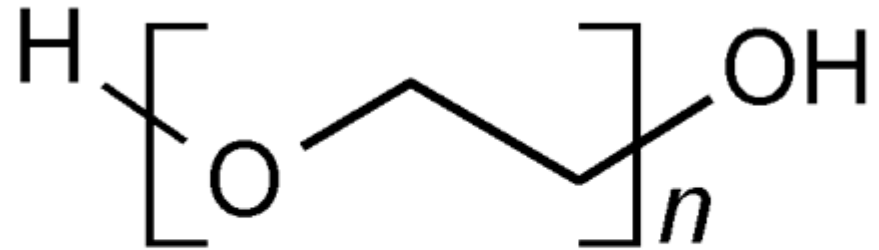


Rarissimi i polimeri totalmente cristallini.

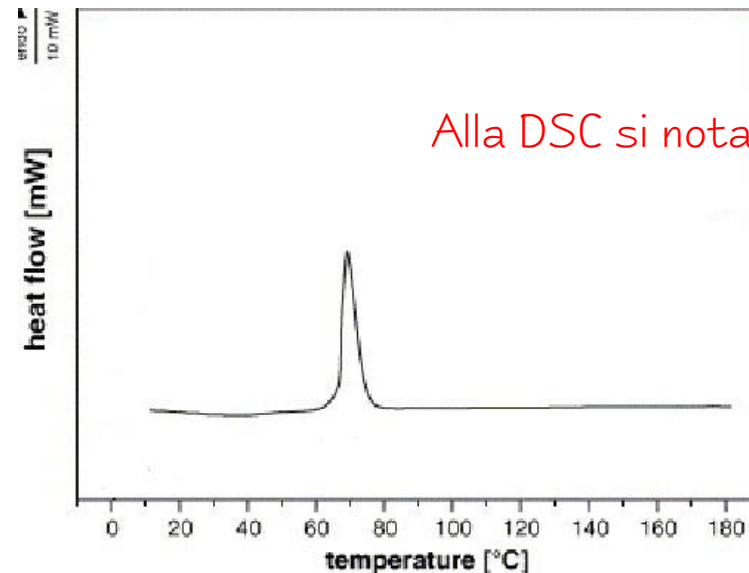
Un polimero cristallino, quindi, ha in effetti due componenti: la **frazione cristallina** e la **frazione amorfa**.

La frazione cristallina è nelle lamelle, e la frazione amorfa è all'esterno delle lamelle.

Polietileglicole 6000

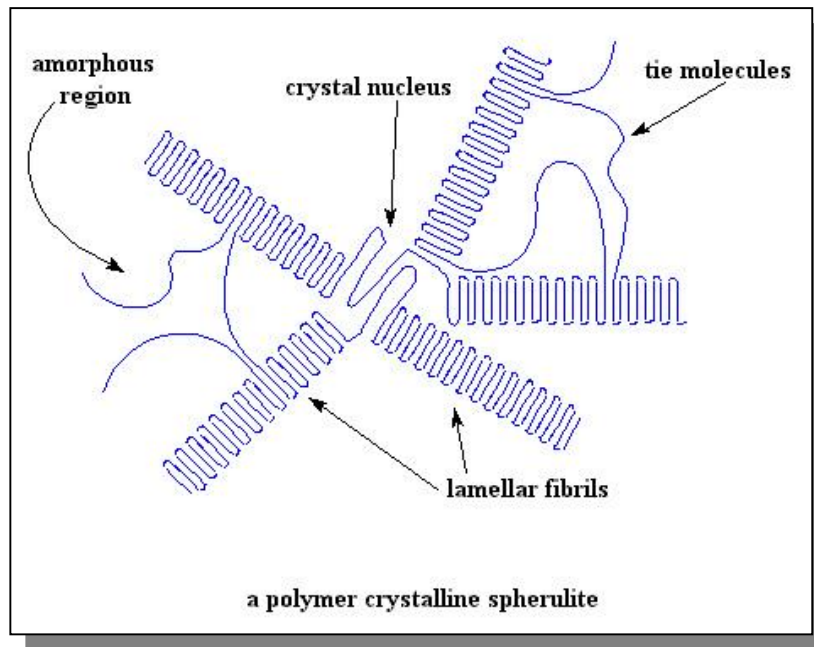


POLIMERO LINEARE è un polimero semicristallino



Alla DSC si nota un P.F.!

Polimeri semicristallini

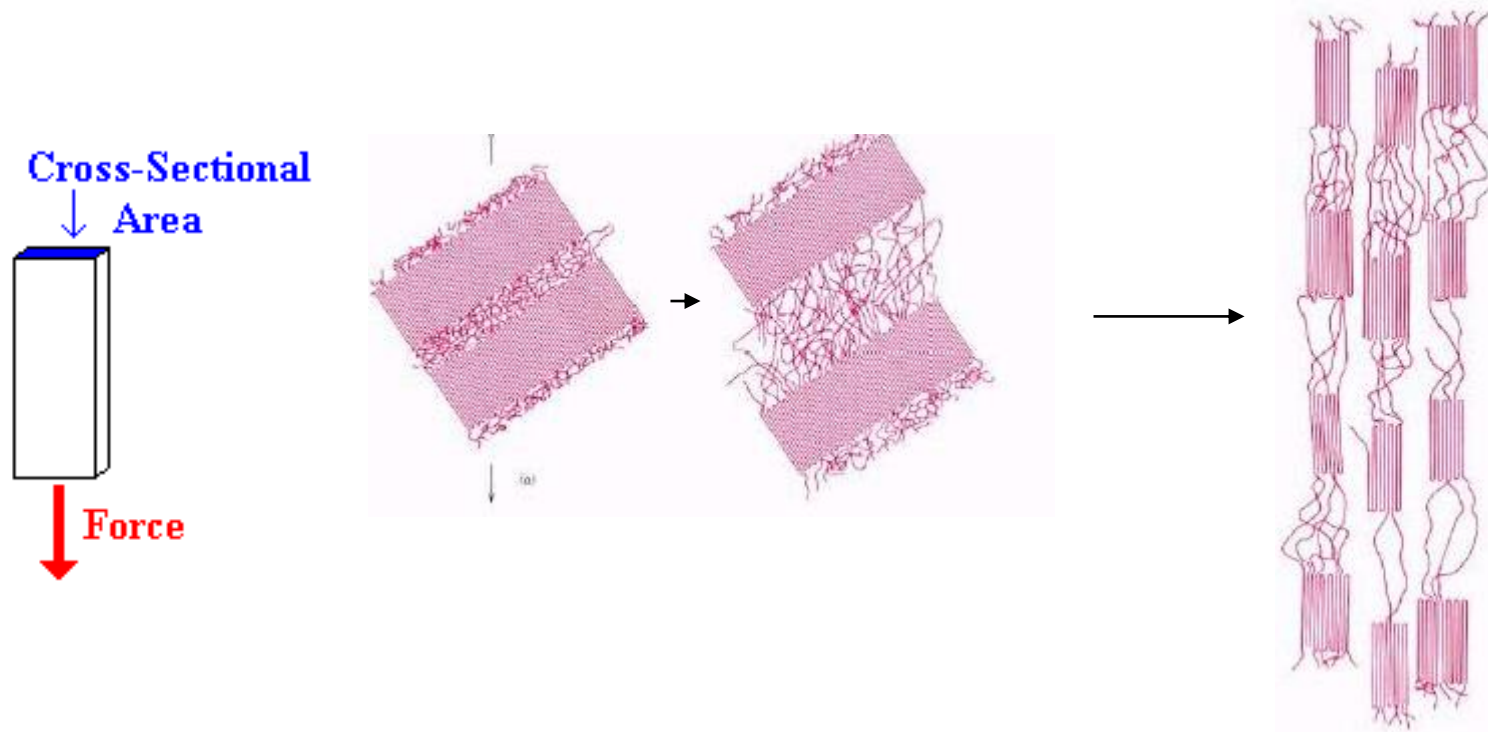


La cristallinità rende il materiale resistente, ma lo rende anche **fragile**.

Un polimero completamente cristallino sarebbe troppo fragile per essere utilizzato come materia plastica.

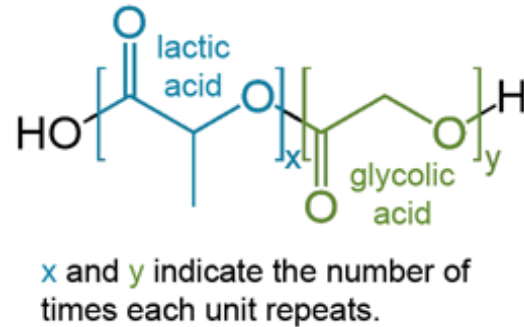
Le regioni amorfe danno al polimero **tenacità** ossia la capacità di piegarsi senza rompersi.

È LA PARTE AMORFA CHE SI ALLUNGA!



A SECONDA DEL GRADO DI CRISTALLINITA'
CAMBIANO LE CARATTERISTICHE DEL
POLIMERO

Polilattico-co-glicolico (copolimero PLGA)



Polimero BIODegradabile (->metaboliti fisiologici!)

A seconda della combinazione dei monomeri:

- tanto + lattico meno solubile (glicolico è più idrofilo, più degradabile)
- **tanto + è cristallino, meno solubile e meno degradabile.** (si passa da quasi completamente cristallino a tutto amorfo)

Si usa per la preparazione di microparticelle o impianti per uso parenterale



Zoladex:

impianto a rilascio prolungato per uso sottocutaneo

1 siringa preriempita con ago protetto

Per rilascio di gonadotropine (carcinoma prostata, carcinoma mammario...)

La siringa preriempita contiene:

Principio attivo: goserelin acetato 3,6 mg calcolato come base peptidica al 100%.

ECCIPIENTI

Miscela di copolimeri lattide-glicolide ad alto e basso peso molecolare. **1 MESE** (RAPPORTO P.A. /PLGA 20:80)- diametro 1 mm



Zoladex 10,8 mm

Principio attivo: goserelin acetato 10,8 mg calcolato come base peptidica al 100%.

ECCIPIENTI

Miscela di copolimeri lattide-glicolide ad alto e basso peso molecolare. **3 MESI** (RAPPORTO P.A. /PLGA 30:70)
Diametro 1,5 mm

Polimeri biodegradabili

Polimeri biodegradabili

(->metaboliti fisiologici!)

- Poliesteri o copoliesteri dell'acido lattico e glicolico
- Policaprolattone
- Polianidridi
- Oltre a quelli naturali : polisaccaridi e polimeri a base proteica

Si usano per la preparazione di microparticelle o impianti per uso parenterale



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijpharm



Antibacterial drug release from a biphasic gel system: Mathematical modelling



Michela Abrami^a, Samuel Golob^b, Fabio Pontelli^a, Gianluca Chiarappa^a, Gabriele Grassi^c, Beatrice Perissutti^b, Dario Voinovich^b, Nadia Halib^d, Luigi Murena^e, Gesmi Milcovich^f, Mario Grassi^{a,*}

^a Department of Engineering and Architecture, Trieste University, via Valerio 6, I-34127 Trieste, Italy

^b Department of Chemical and Pharmaceutical Sciences, Trieste University, Piazzale Europa 1, I-34127 Trieste, Italy

^c Department of Life Sciences, Cattinara University Hospital, Trieste University, Strada di Fiume 447, I-34149 Trieste, Italy

^d Department of Basic Sciences & Oral Biology, Faculty of Dentistry, Universiti Sains Islam Malaysia, Kuala Lumpur 55100, Malaysia

^e Department of Medicine, Surgery and Health Sciences, Cattinara University Hospital, Trieste University, Strada di Fiume 447, I-34149 Trieste, Italy

^f Department of Biomedicine, University of Basel, Hebelstrasse 20, 4031 Basel, Switzerland

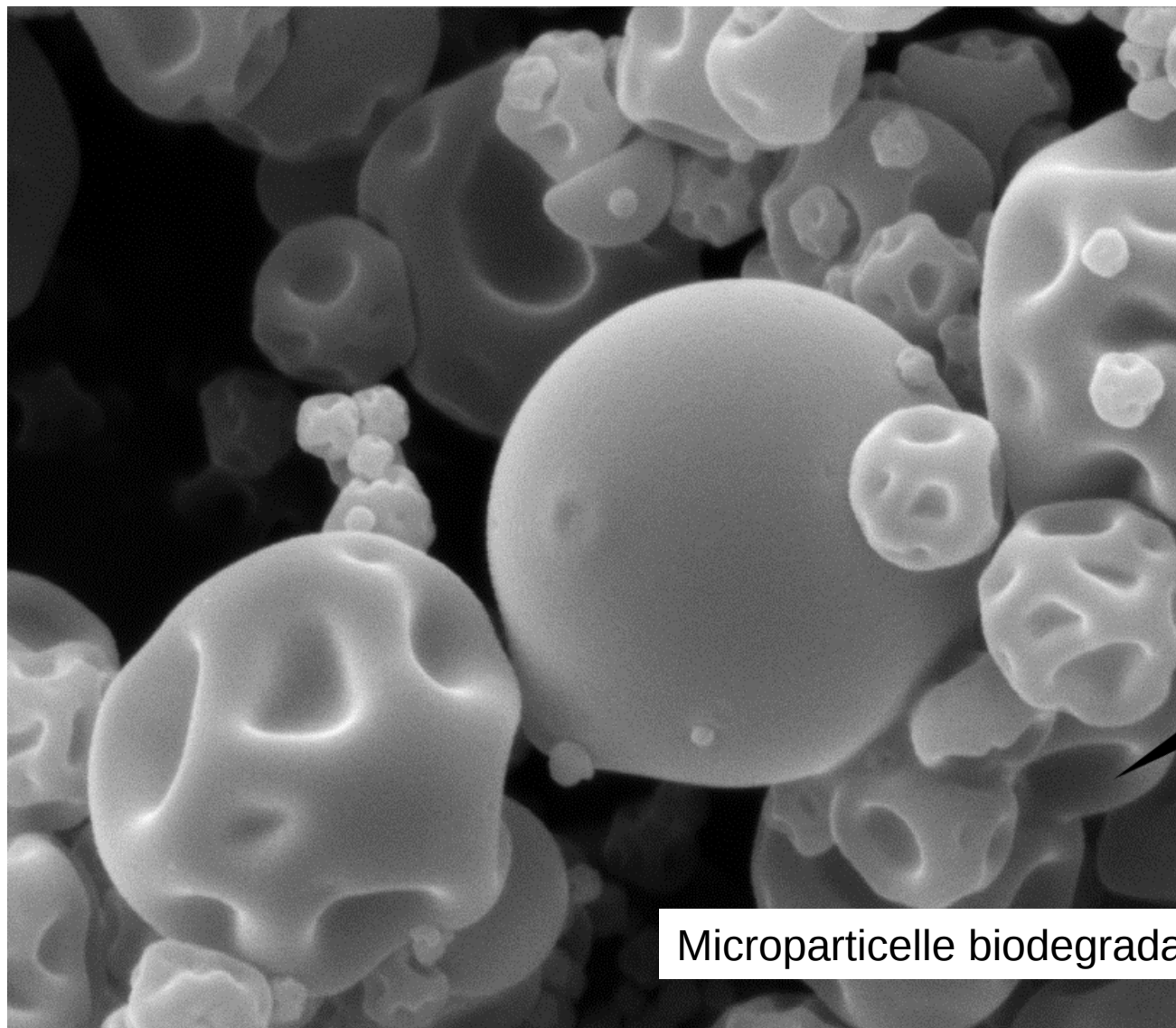
ARTICLE INFO

Keywords:

Gels
Mathematical modelling
Antibacterial drug
Orthopaedic implants
Micro-particles

ABSTRACT

Bacterial infections represent an important drawback in the orthopaedic field, as they can develop either immediately after surgery procedures or after some years. Specifically, in case of implants, they are alleged to be troublesome as their elimination often compels a surgical removal of the infected implant. A possible solution strategy could involve a local coating of the implant by an antibacterial system, which requires to be easily applicable, biocompatible and able to provide the desired release kinetics for the selected antibacterial drug. Thus, this work focusses on a biphasic system made up by a thermo-reversible gel matrix (Poloxamer 407/water system) hosting a dispersed phase (PLGA micro-particles), containing a model antibacterial drug (vancomycin hydrochloride). In order to understand the key parameters ruling the performance of this delivery system, we developed a mathematical model able to discriminate the drug diffusion inside micro-particles and within the gel phase, eventually providing to predict the drug release kinetics. The model reliability was confirmed by fitting to experimental data, proposing as a powerful theoretical approach to design and optimize such *in situ* delivery systems.



Microparticelle biodegradabili di PLGA

EHT=15.00 kV
1µm

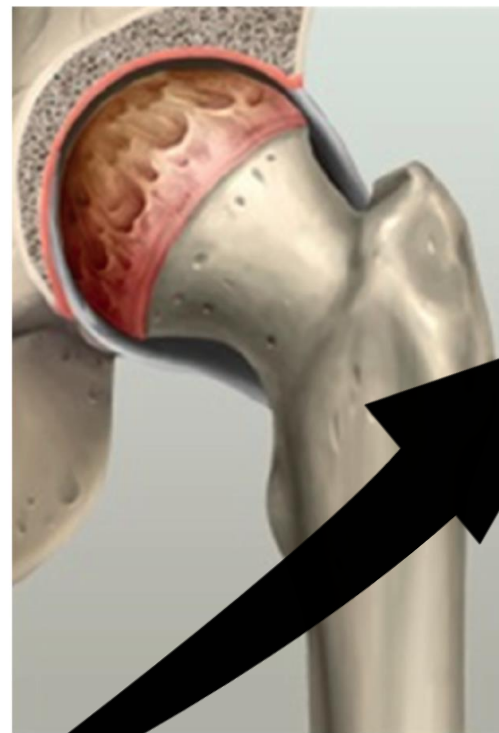
WD= 16 mm

Photo No.=6232

Mag= 20.00 K X

Detector= SE1

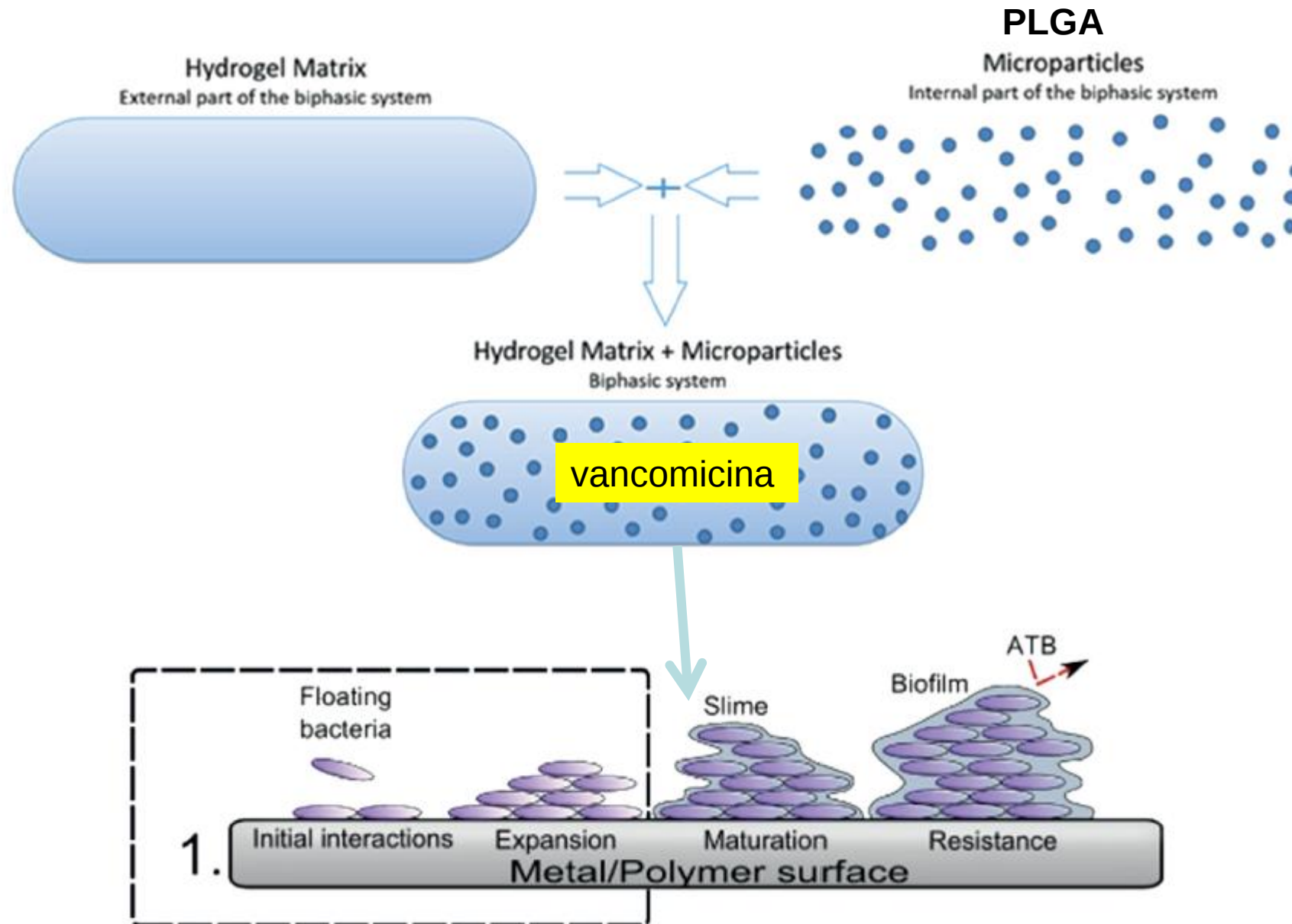
Before



After

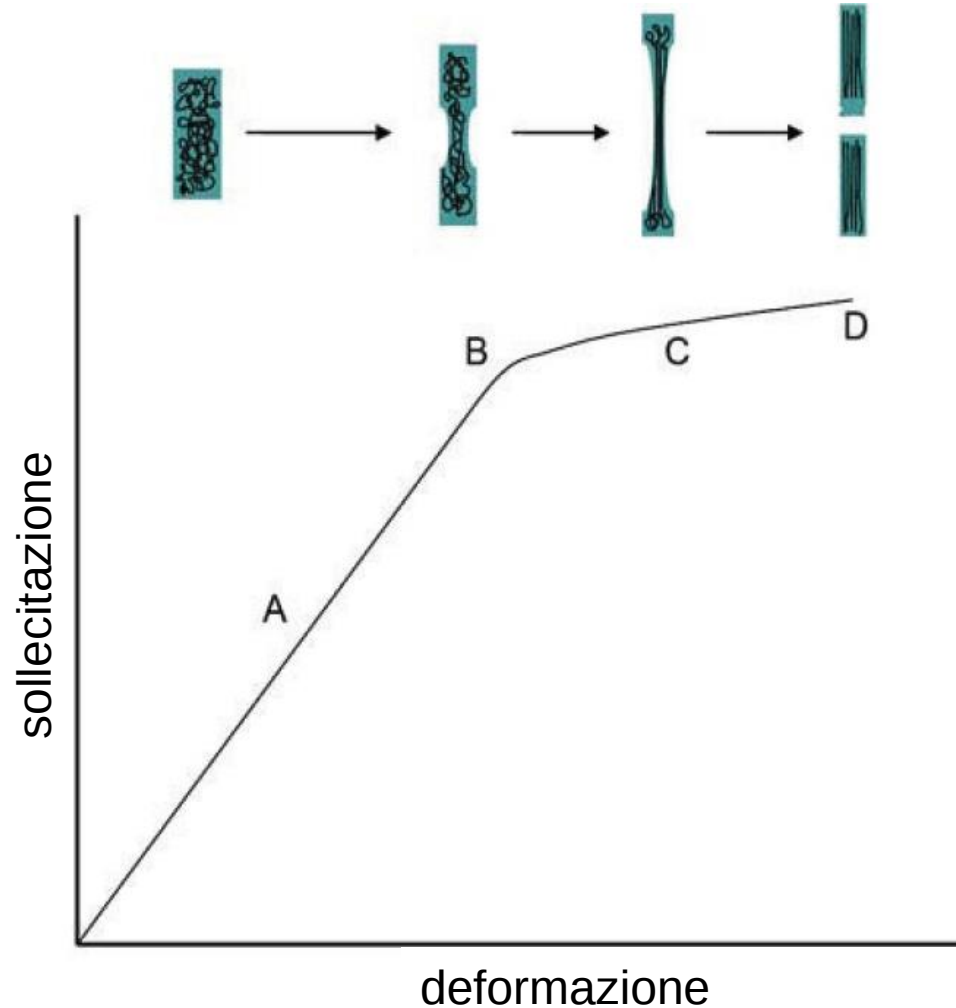


Figure 3. Schematic representation of the joint situation before (left) and after (right) total hip arthroplasty.

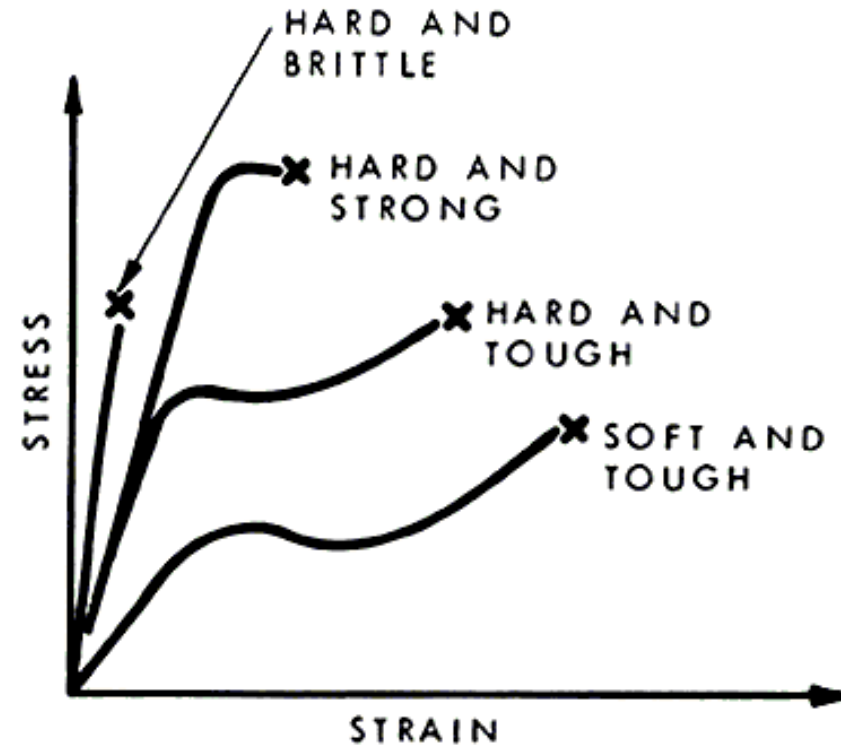


PROPRIETA' MECCANICHE

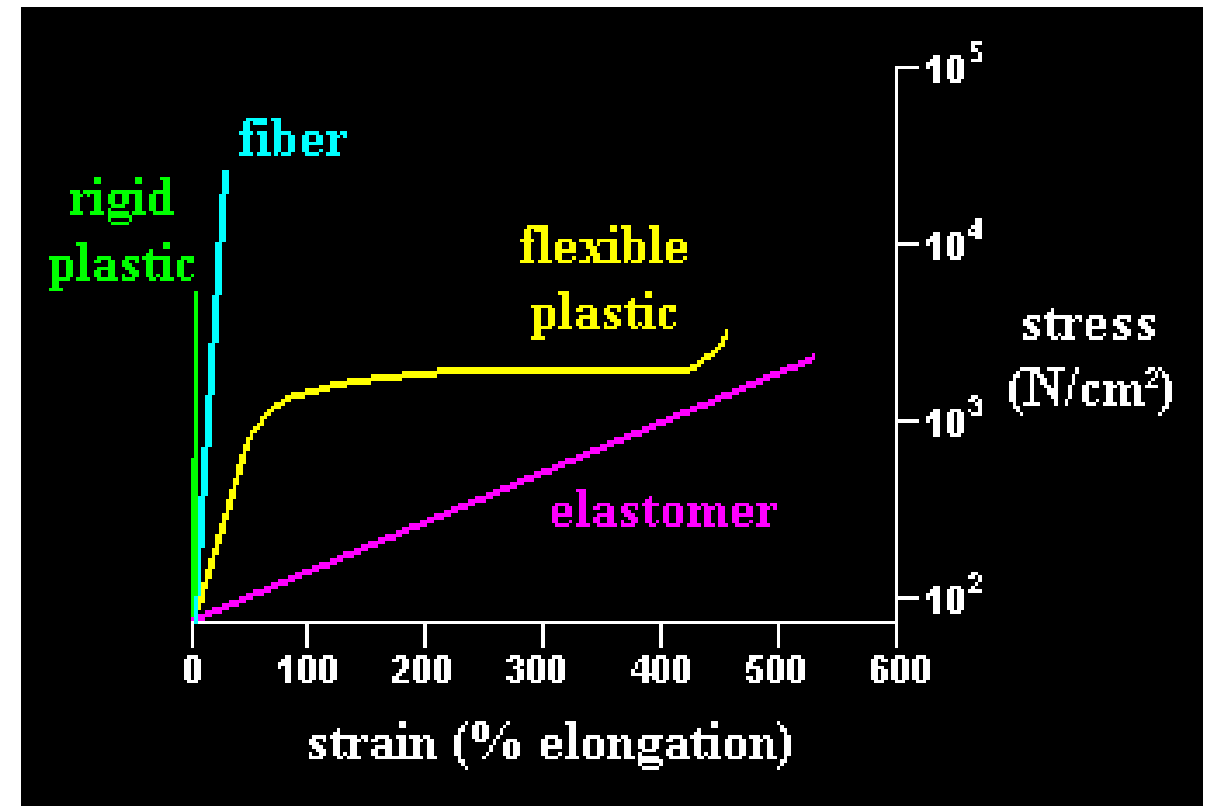
Allungamento a rottura



A seconda della loro struttura, del peso molecolare e delle forze intermolecolari, i polimeri oppongono una diversa resistenza quando sono sottoposti a sollecitazione.

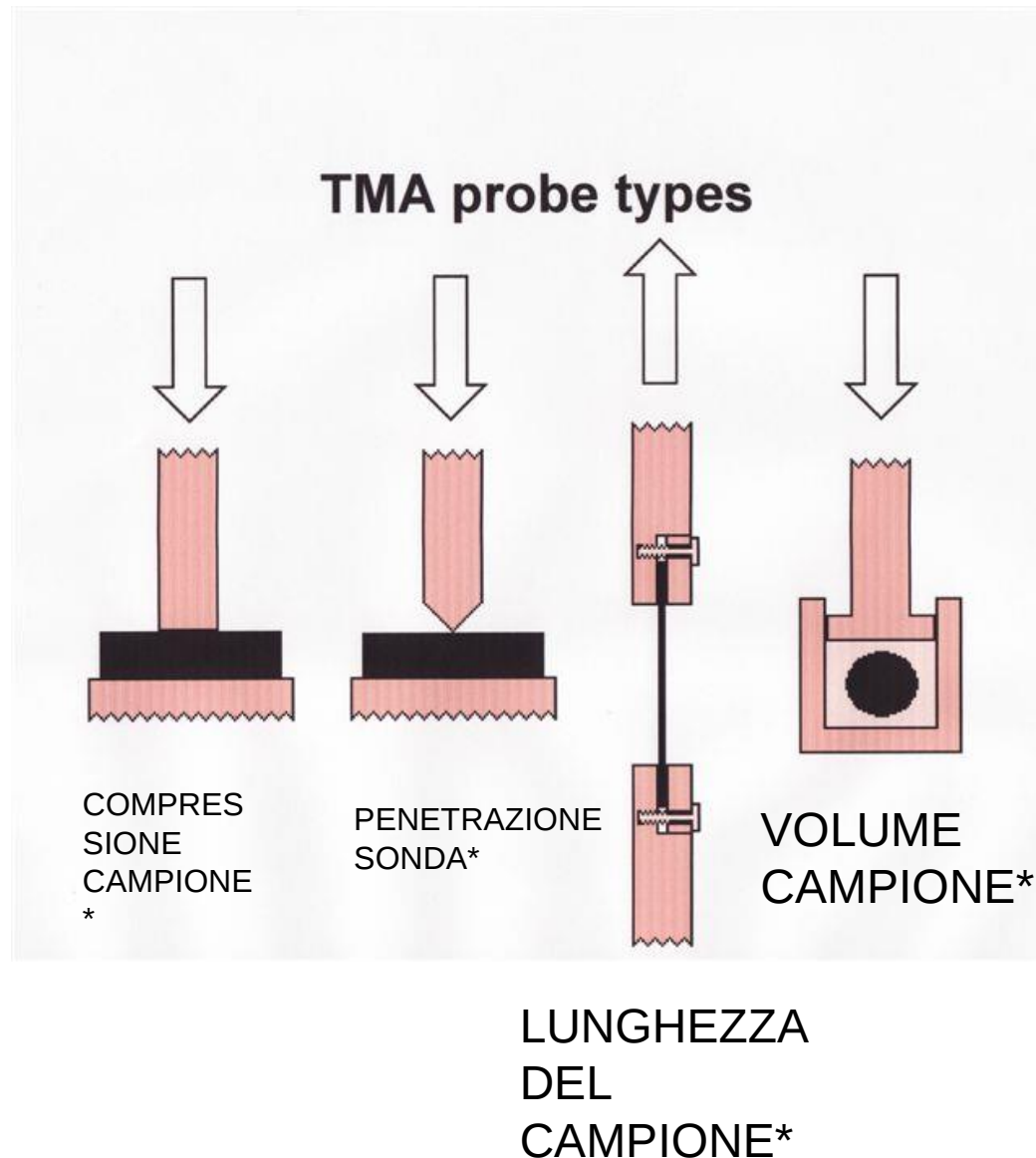


- **Gomme o elastomeri** sottoposti a limitato stress si deformano a più di 10/15 volte la lunghezza (resiste meglio allo sforzo di trazione)
- **Plastica flessibile** non resistono così bene alla deformazione, ma tendono a non rompersi (sacchetto x la spesa)
- **Plastiche rigide** sono resistenti e non si deformano e sono fragili (resiste meglio alla compressione)
- **Fibre** sono resistenti (anche più dell'acciaio)

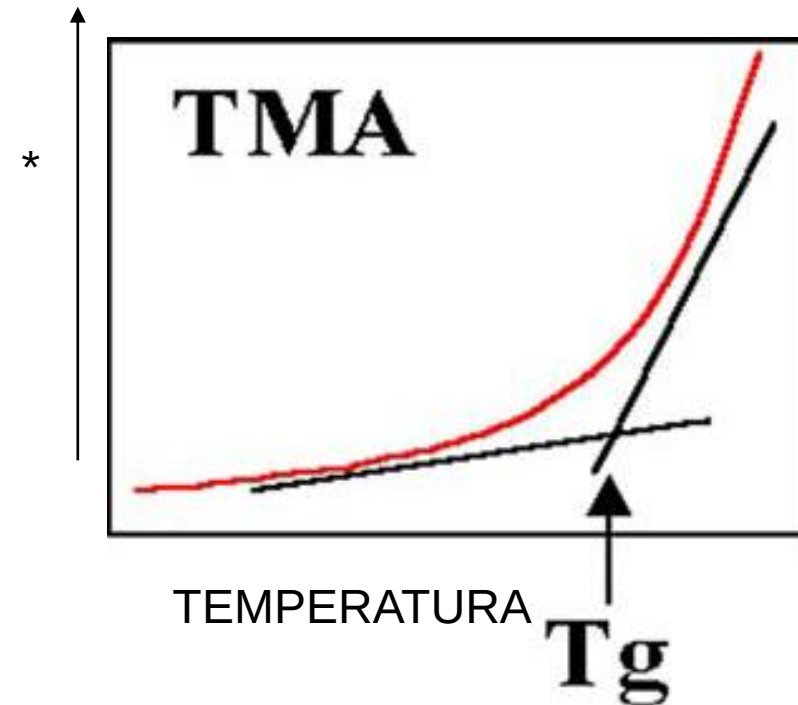


After Odian, George; *Principles of Polymerization*, 3rd ed., J. Wiley, New York, 1991, p.34.

Analisi termomeccanica (TMA)



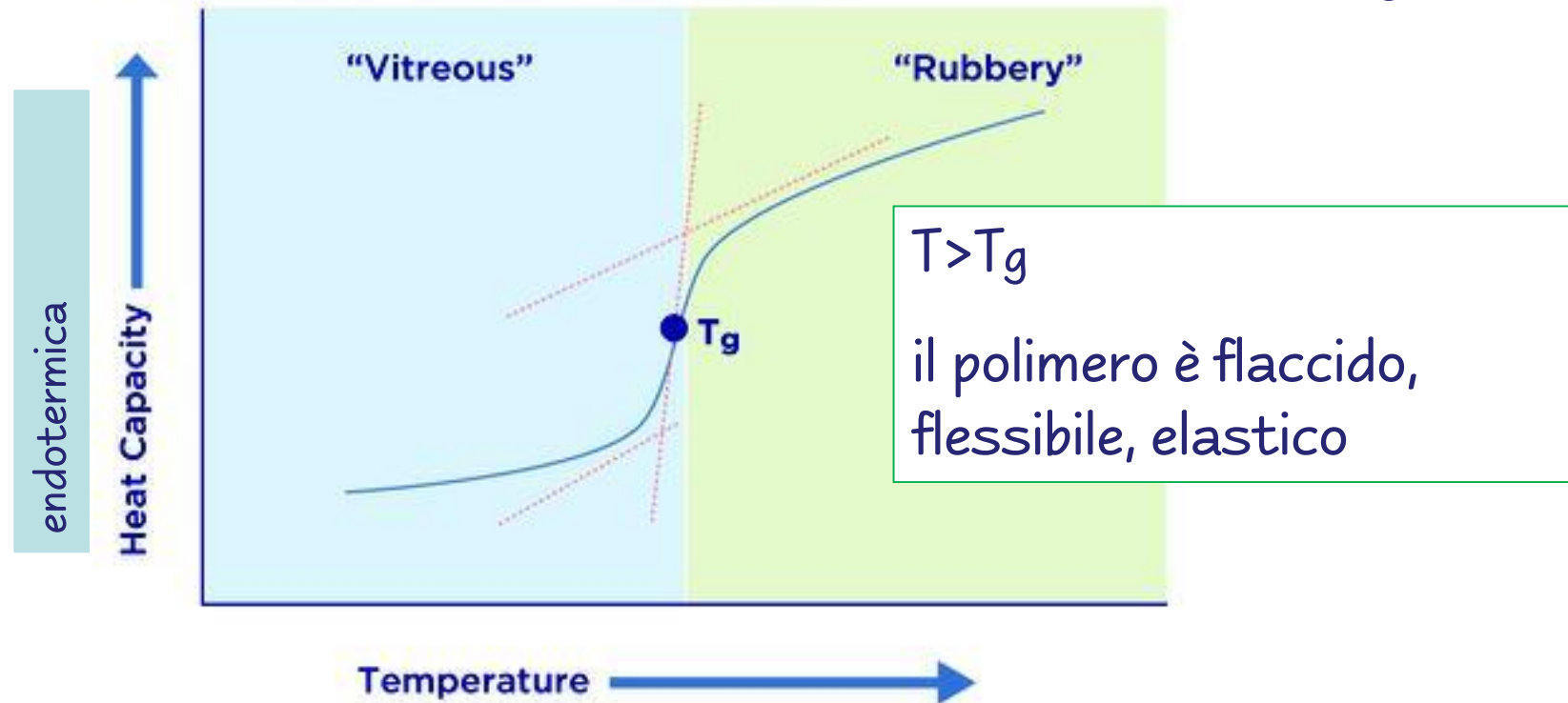
MISURA IL CAMBIAMENTO DI
UNA PROPRIETA' MECCANICA O
DELLE DIMENSIONI DI UN
CAMPIONE QUANDO
SOTTOPOSTO AD UN
RISCALDAMENTO



Temperatura di transizione vetrosa, endothermic baseline shift

DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

= (T_g)



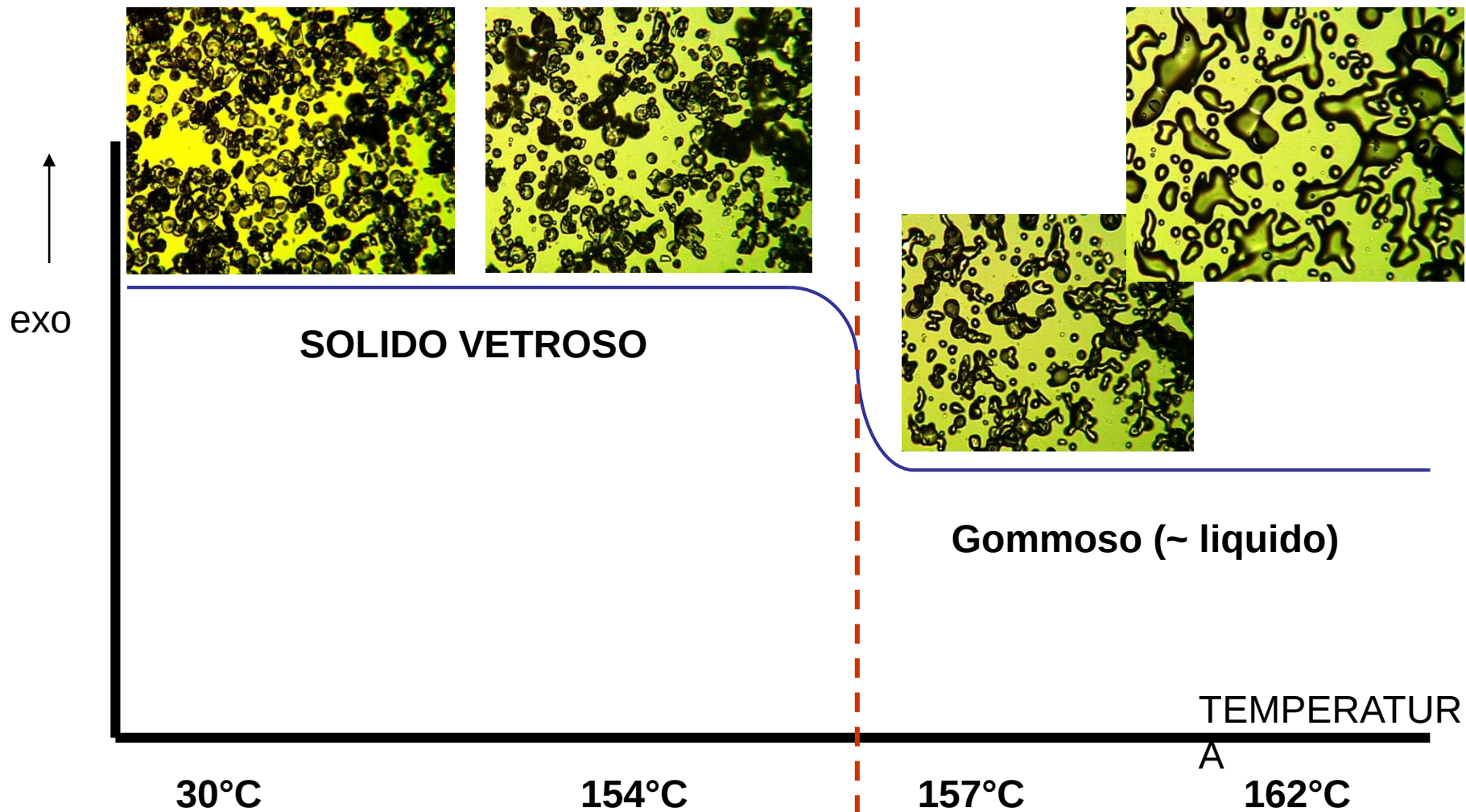
$T > T_g$

il polimero è flaccido,
flessibile, elastico

$T < T_g$

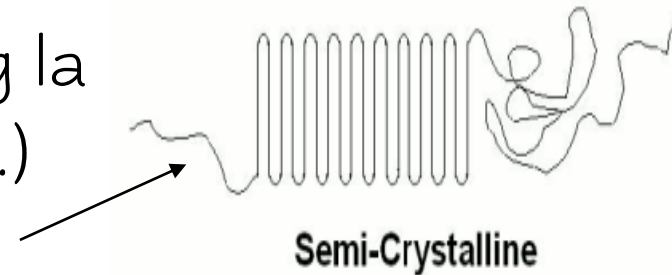
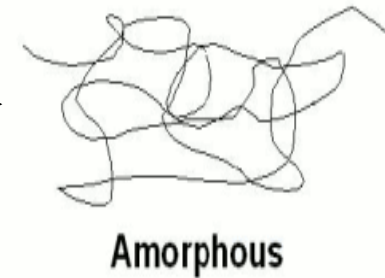
Il pol. è duro, rigido, fragile,
spesso trasparente

Transizione vetrosa di un polimero amorfo al termomicroscopio/ DSC

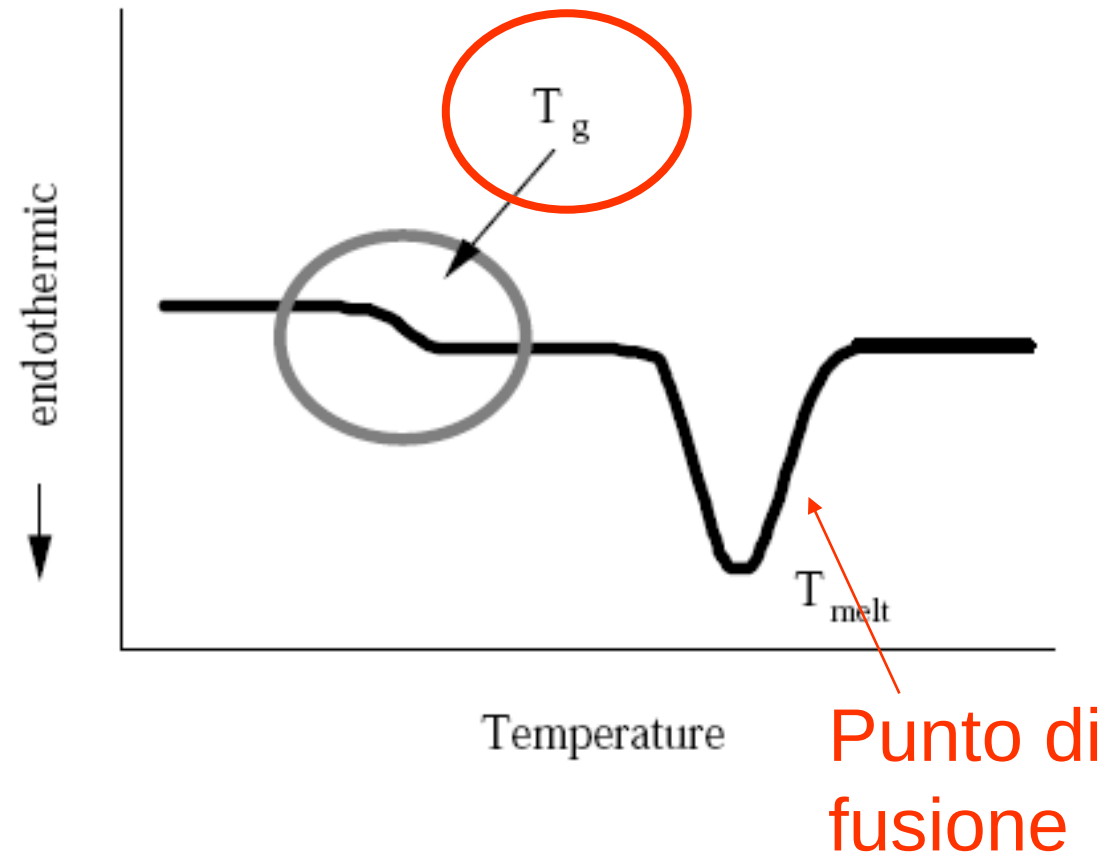


Temperatura di transizione vetrosa

- È una transizione tra due stati amorfi (vetroso- $\rightarrow$ gommoso) e che riguarda lo stato amorfo soltanto!
- Nei polimeri semicristallini riguarda solo la porzione amorfa del polimero stesso. (Durante la T_g la porzione cristallina rimane tale.)



Da non confondere con punto di fusione!



(grafico DSC)

Al di sotto della T_g :

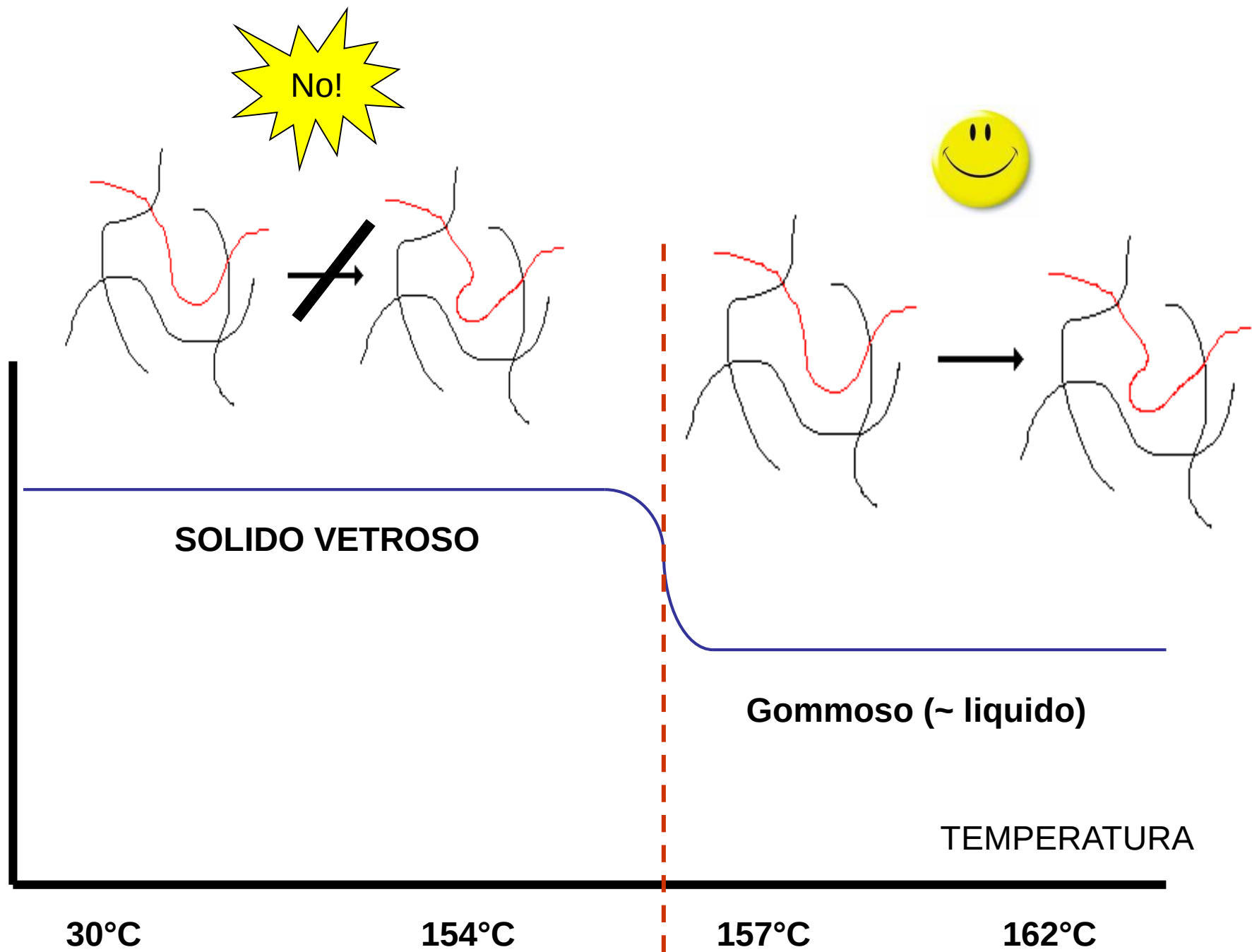
Le molecole del solido amorfo sono pressoché immobili

Al di sopra della T_g :

Le molecole del solido amorfo possono ruotare, muoversi più liberamente, maggiore volume libero, etc.

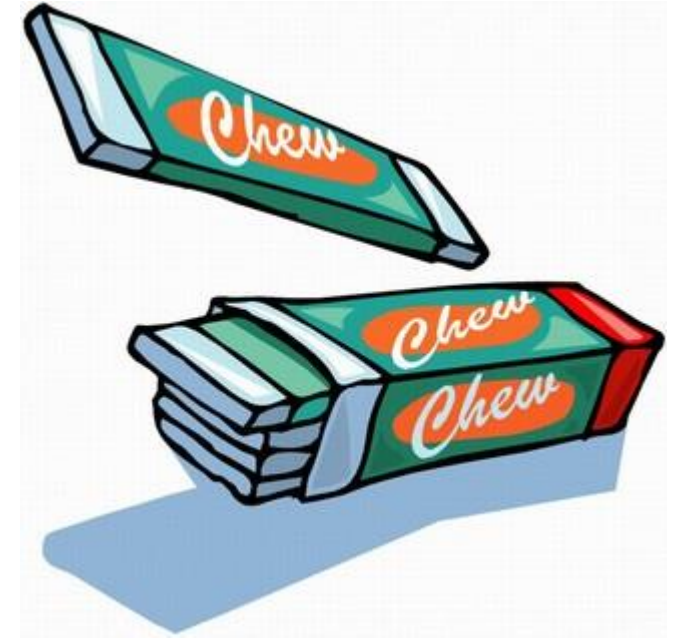


Consistenza del solido amorfo diversa: GOMMOSO



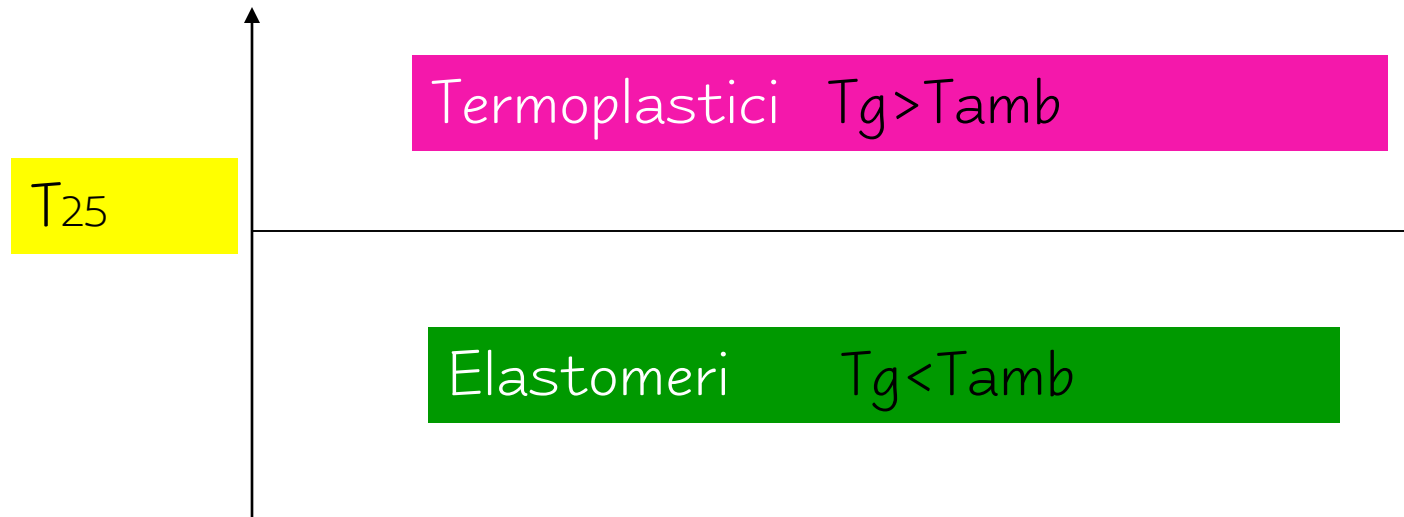
chewing gum

- Chewing gum diventa tenero masticandolo!
- Se bevi una bibita fredda: diventa duro e rigido.
- La T_g del chewing gum è tra $0-37^{\circ}\text{C}$



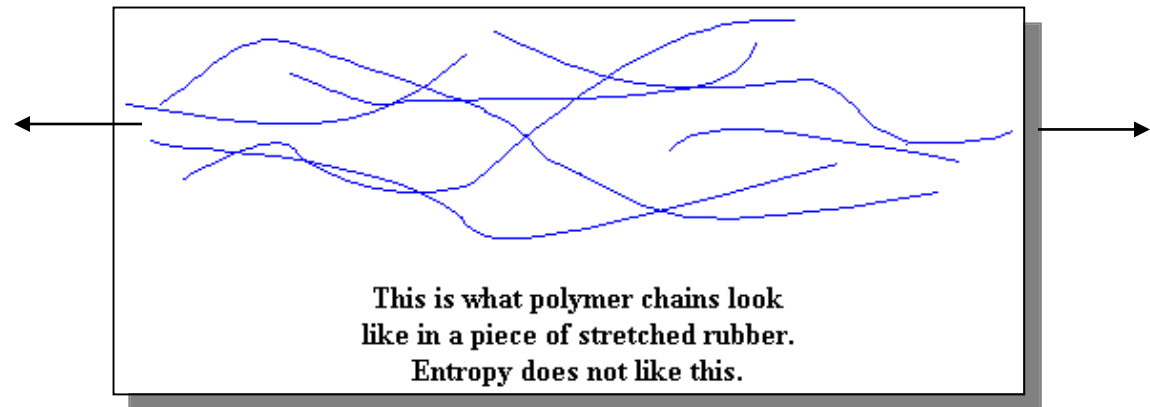
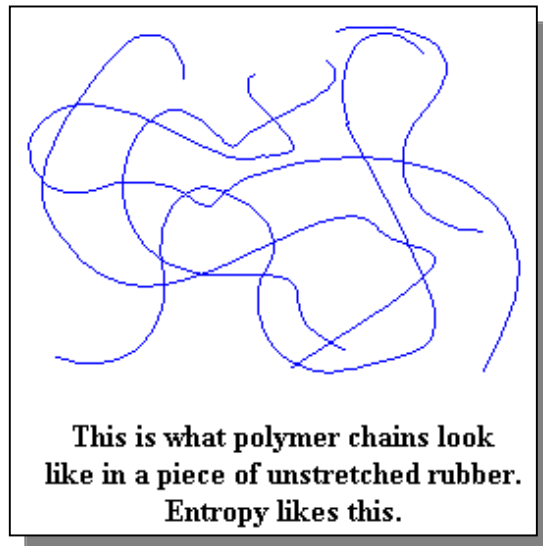
POLIMERI che hanno $T_g < T_{\text{ambiente}}$ sono
gommosi o addirittura liquidi,

POLIMERI che hanno $T_g > T_{\text{ambiente}}$ sono
vetrosi, duri,



Elastomeri

Possono essere allungati molte volte la loro lunghezza originale, e possono ritornare alla loro forma originale senza deformarsi



Classificazione dei polimeri farmaceutici in base a T_g

- **Termoplastici:** rammollimento per aumento di temperatura, modellabili: PE, PVC, Acrilati (catene lunghe, reticolazione assente o molto limitata)
- **Termoindurenti:** decompongono per aumento di temperatura: poliesteri, (catene lunghe, reticolazione molto limitata)
- **Elastomeri:** siliconi, gomme naturali (deformaz.elastica)

Fattori che influenzano la T_g

Tutto ciò che limita il moto rotazionale delle catene polimeriche aumenta la T_g , come:

- Gruppi ingombranti sulla catena,
- Crosslinks
- Forze intermolecolari (accentuate dalla regolarità della catena)

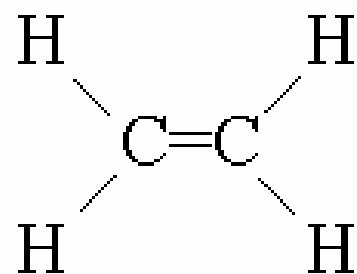
I Plastificanti diminuiscono T_g (vedi dopo)

T_g (°C) di alcuni polimeri

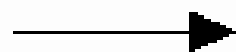
- Polyethylene (LDPE) -125°C
- Polypropylene (atactic) -20°C
- Poly(vinyl acetate) (PVAc) -28°C
- Poly(ethyleneterephthalate) (PET) 69°C
- Poly(vinyl alcohol) (PVA) 85°C
- Poly(vinyl chloride) (PVC) 81°C
- Polypropylene (isotactic) 100°C
- Polystyrene 100°C
- Poly(methylmethacrylate) (atactic) 105°C

} $T_g < T_{amb}$

T_g e gruppi ingombranti

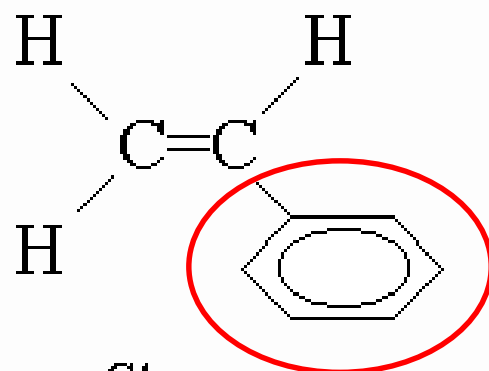


ethylene

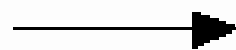


polyethylene

Flexible



Styrene



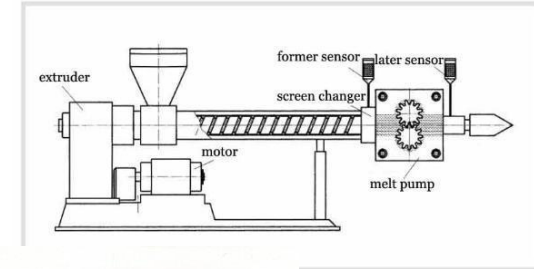
polystyrene

Brittle

alta T_g !

Importanza della T_g in campo farmaceutico (solo qualche esempio)

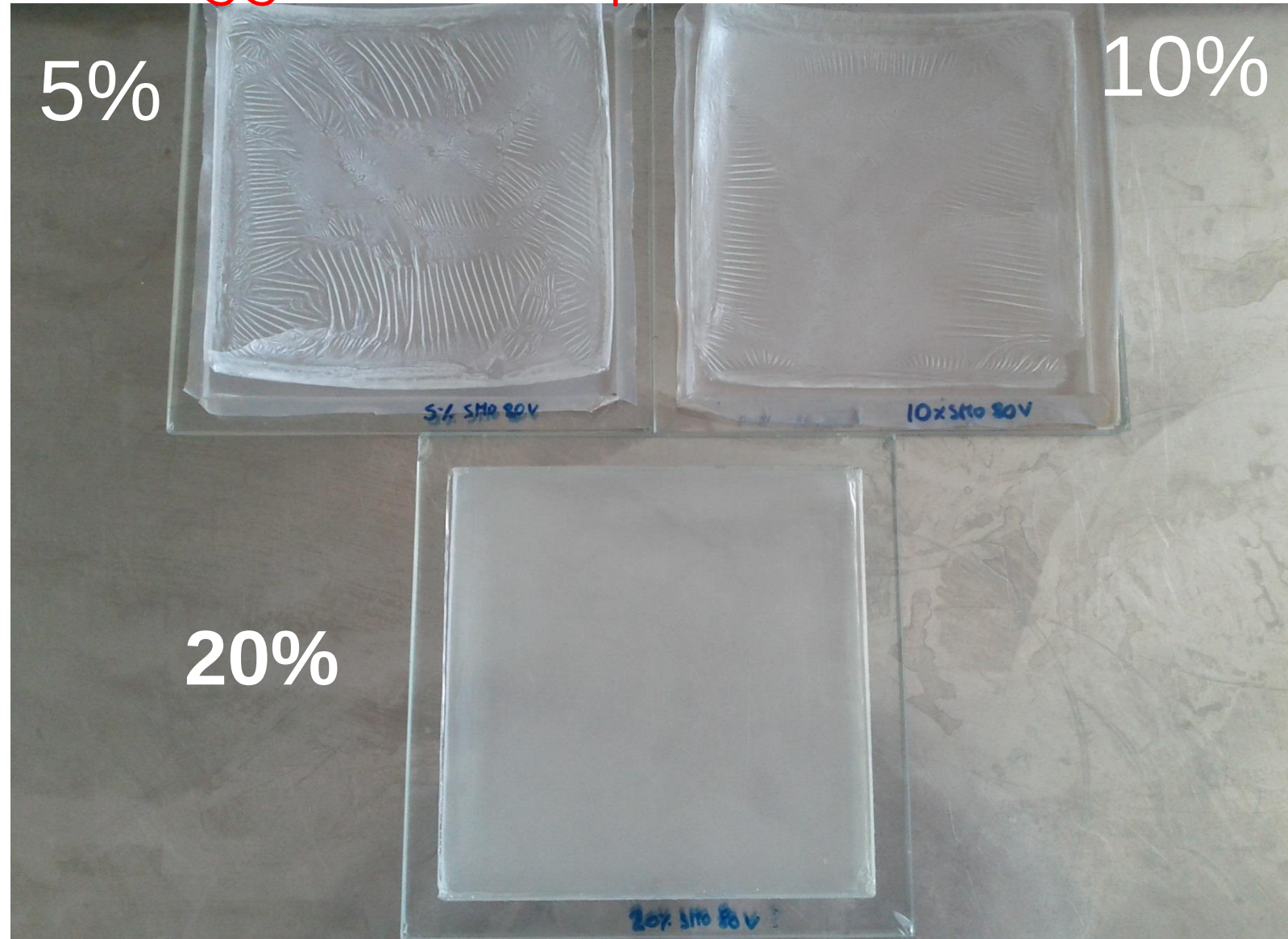
- nell'estrusione per fusione (a caldo)
- Nella filmatura (vd HPMC, EC)



- Nel rilascio del farmaco da un polimero,
- Nell'involucro delle capsule molli...

per abbassare la T_g del polimero (e quindi renderlo processabile a più basse temperature oppure gommoso a temp ambiente o fisiologica) si usano plastificanti

Come cambia l'aspetto del film di rivestimento con l'aggiunta del plastificante

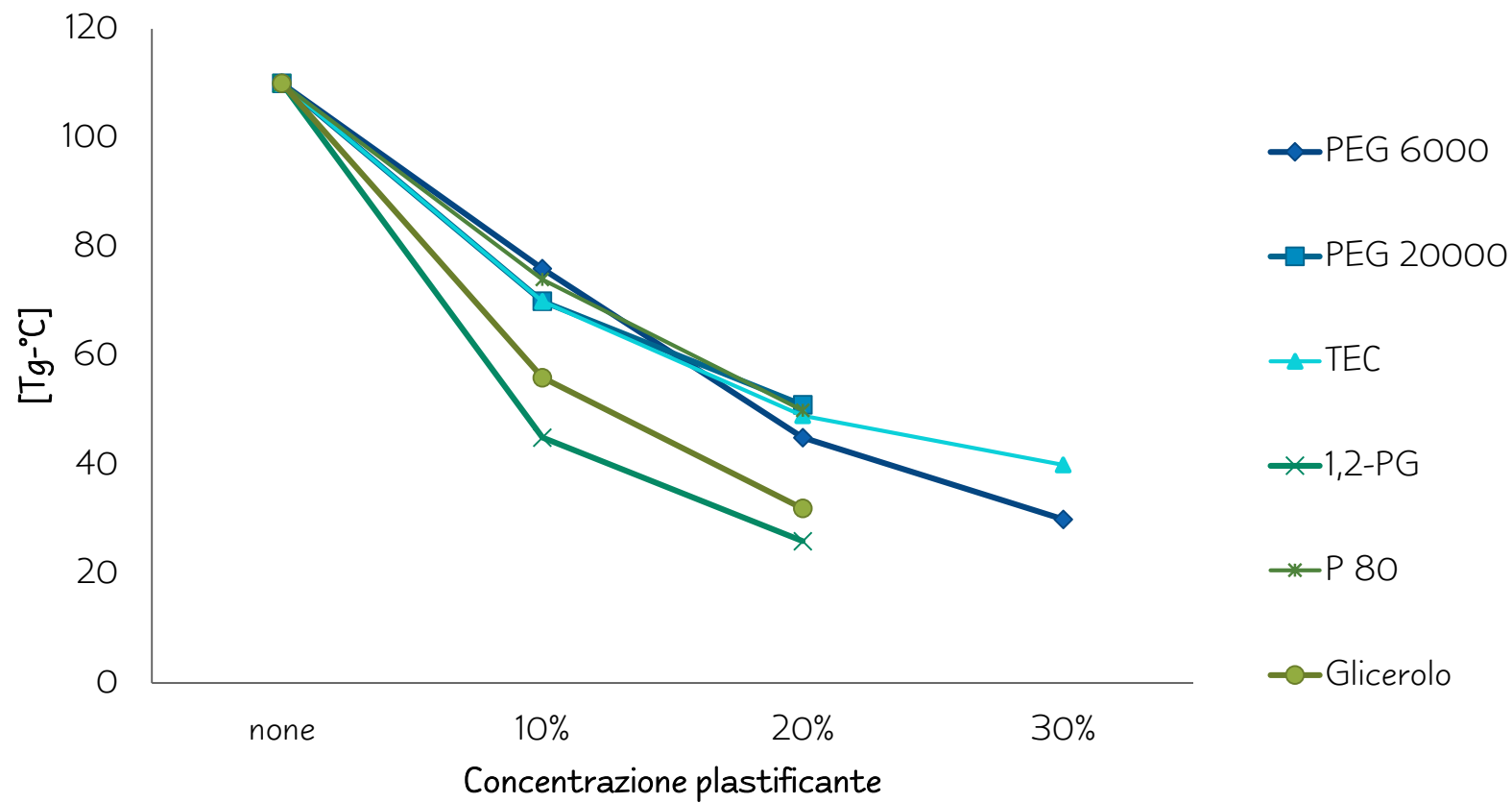


Plastificanti:

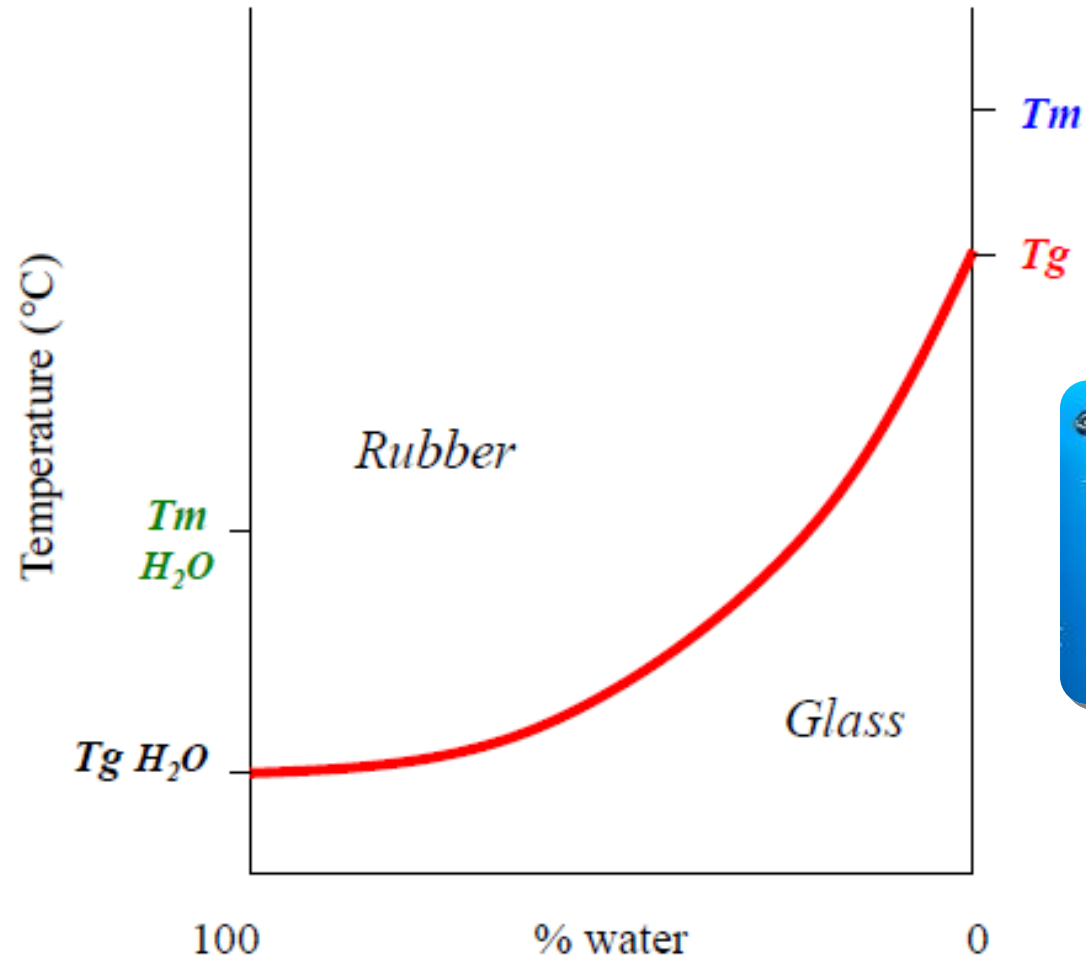
abbassano T_g ,
rendono polimero gommoso a T inferiore

- Polioli: Glicerolo, PEG a basso p.m.
 - acqua
 - Esteri organici: triacetina
 - Olio di ricino
- 
- Lipofili !!!!!

Esempio: Effetto sulla Tg di diverse concentrazioni di plastificanti



acqua fa da plastificante!



La composizione dell'involucro

nelle **capsule dure**:

- Gelatina
- Plastificanti: vengono aggiunti in piccola quantità nelle capsule rigide (1 – 5%).
Glicerolo, sorbitolo, glicole propilenico, PEG 4000
- Acqua (13-16%)



nelle **capsule molli**:

Gelatina

acqua (30-40%)

e più plasticizzante (20-30%)

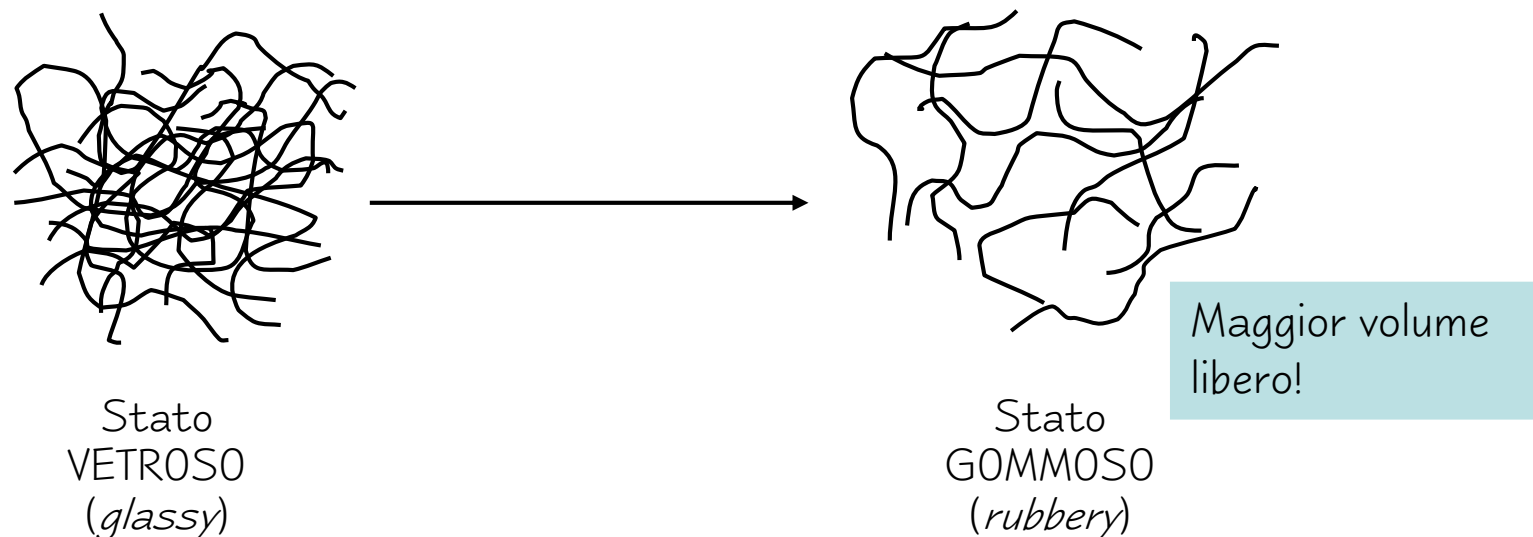


plastificanti



Amounts of PEG 400 plastificante	WET MC Resistenza alla trazione	WET MC Elongation%
0	48.0	2.0
2	46.5	11.2
3.8	45.1	14.6
7.4	44.3	17.1
13.8	33.5	25.1

T_g e rilascio di farmaci: HPMC

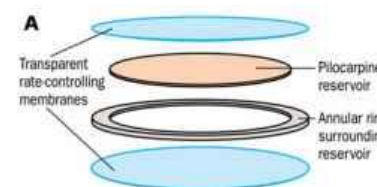
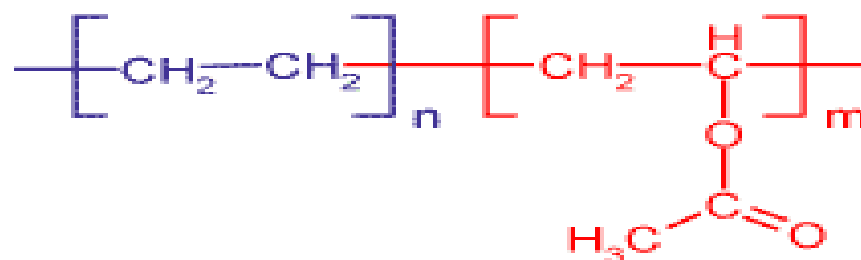


Es. Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) ha $T_g \sim 175^\circ\text{C}$, che diventa $< 37^\circ\text{C}$ in presenza di H_2O (funge da plastificante).

La transizione vetroso-gommoso è il primo passo verso la dissoluzione del polimero e l'erosione del sistema e quindi rilascio di farmaco dalla matrice di HPMC

Polietilenevinilacetato (EVAc)

- Copolimero dell'etilene e vinile acetato



- Disponibile in vari rapporti tra un monomero e l'altro:

Tanto maggiore è la quota di VAc presente maggiore è il grado amorfo, dal 70% del puro polietilene (rigido!) la cristallinità del polimero e la sua Tg diminuiscono.
(50% tutto amorfo)

[Perché VAc rompe regolarità della catena polimerica]



POLIMERO PIU' PERMEABILE

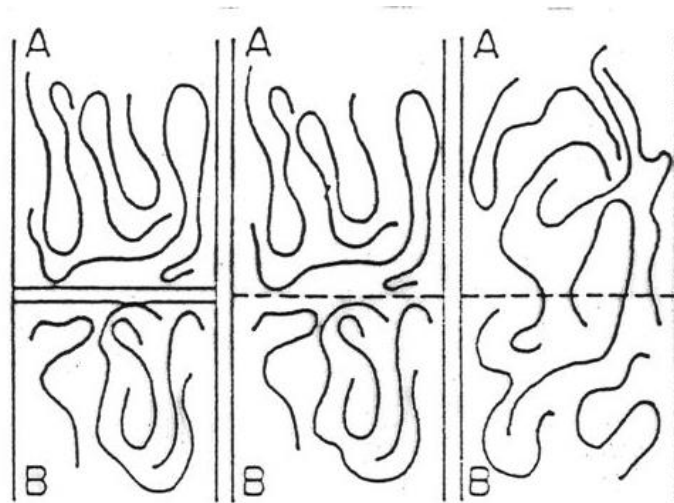
Polimeri mucoadesivi

Polimeri mucoadesivi

Polymers	Mucoadhesive property
Carboxy methyl cellulose	+++
Carbopol	+++
Tragacanth	+++
Polyacrylic acid	+++
Sodium alginate	+++
Hydroxy ethyl cellulose	+++
Hydroxy propyl methyl cellulose	+++
Gelatin	++
Guar gum	++
Hydroxyl propyl cellulose	+
Thermally modified starch	+
Chitosan	+
Acacia	+
Polyethylene glycol	+

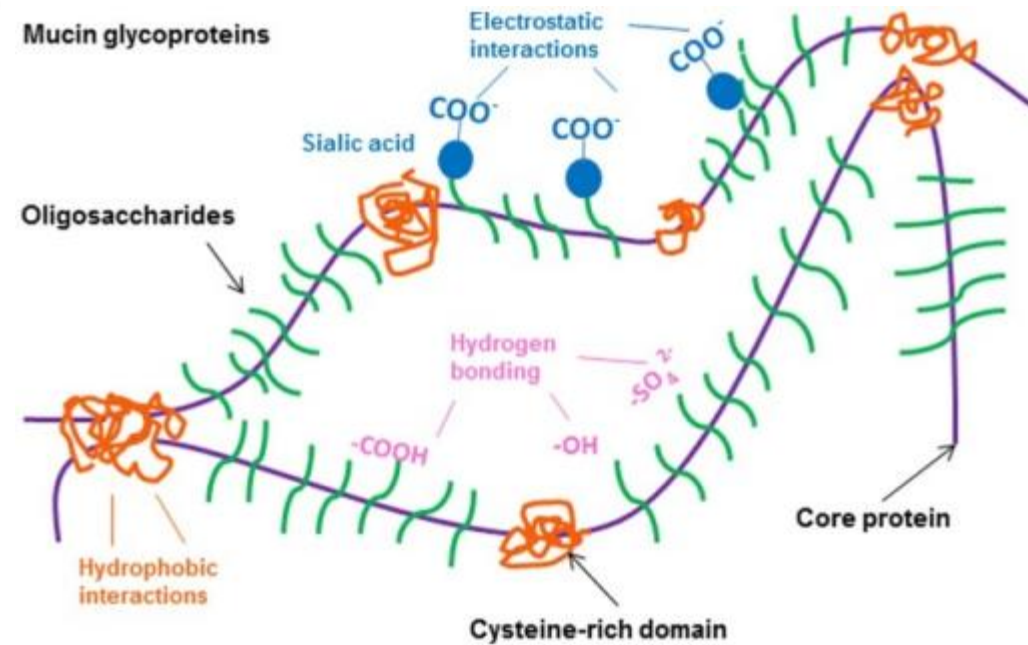
legami di natura
fisica e chimica con

muco in
bocca
stomaco
intestino
occhi
vagina...



LEGAMI DI NATURA FISICA E CHIMICA
CON LA MUCOSA

Interpenetrazione della catena durante la bioadesione
del polimero 'A con il muco B



Polimeri mucoadesivi: FASI

1. RIGONFIAMENTO: GEL
2. INTERPENETRAZIONE FISICA (serve anche una certa elasticità)
3. FORMAZIONE DI LEGAMI DI VARIA NATURA (idrogeno, VdW, elettrostatica)

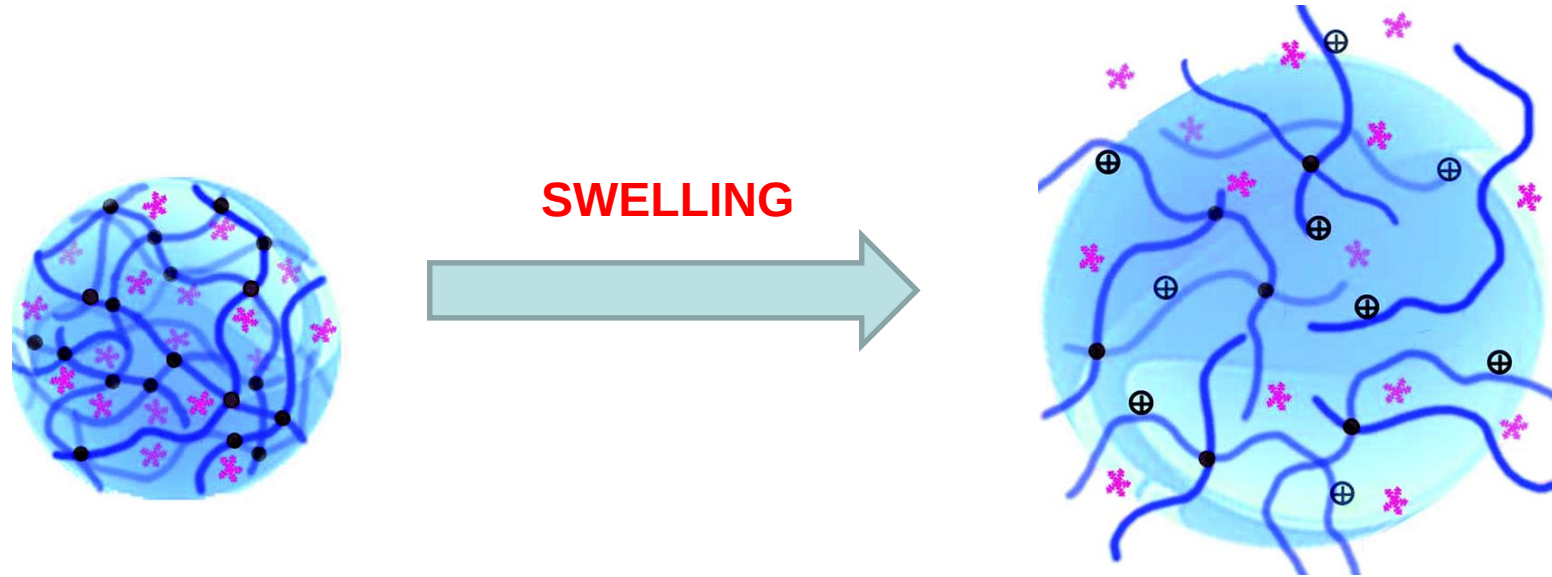
ESEMPI:

CHITOSANO (polisaccaride cationico)

ALGINATI (polisaccaride anionico)



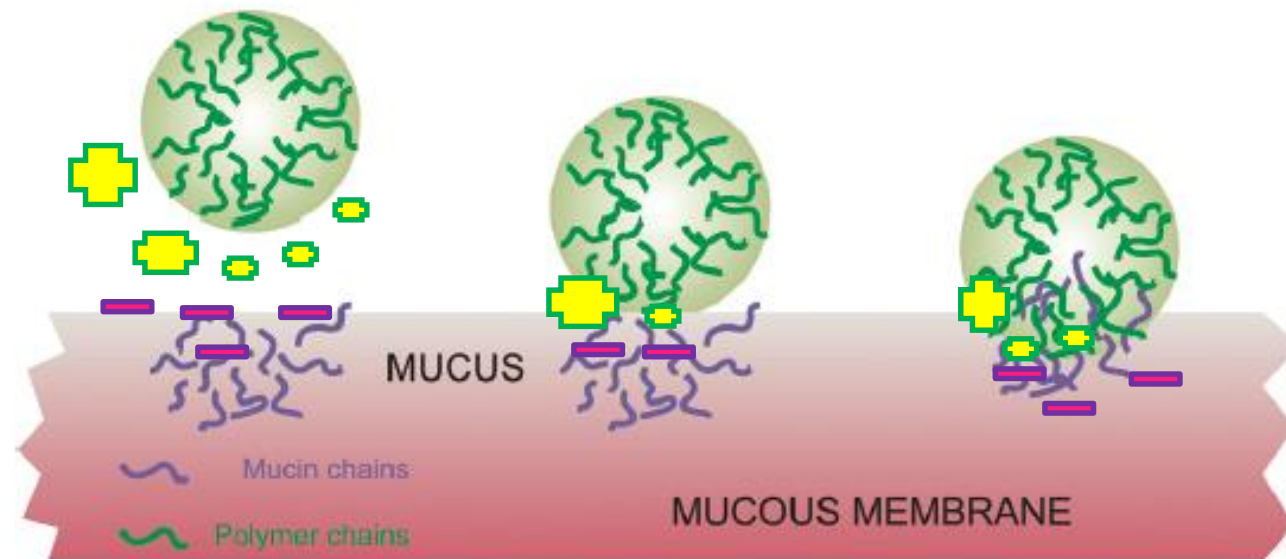
FORMULAZIONE



MATRICE DI CHITOSANO CHE RIGONFIA

MUCOADESIONE

Consente il mantenimento dell'API più a lungo presso il sito di rilascio
e facilita l'assorbimento del farmaco



rappresentazione schematica dell'interazione tra il chitosano (carica positiva) e glicoproteina della mucosa (carica negativa) [residui di acido sialico e cisteina]

Applicazioni dei polimeri nel settore farmaceutico

- diluenti
- disgreganti
- leganti
- agenti di rivestimento
- modulatori della velocità (sito) di cessione del farmaco
- materiali di confezionamento
- sospendenti
- emulsionanti
- agenti flocculanti...



CARATTERIZZAZIONE DEI POLIMERI

- Calorimetria a scansione differenziale (DSC)
- Analisi termogravimetrica (TGA)
- Studi di solubilità
- Diffrazione ai raggi X
- Misure di peso molecolare e polidispersione
- Analisi densità
- Analisi termomeccanica
- Allungamento a rottura
- Analisi reologica dei polimeri fusi o in soluzione