



*Universita' degli Studi di Milano*

## *Corso di Laurea Magistrale in Farmacia*



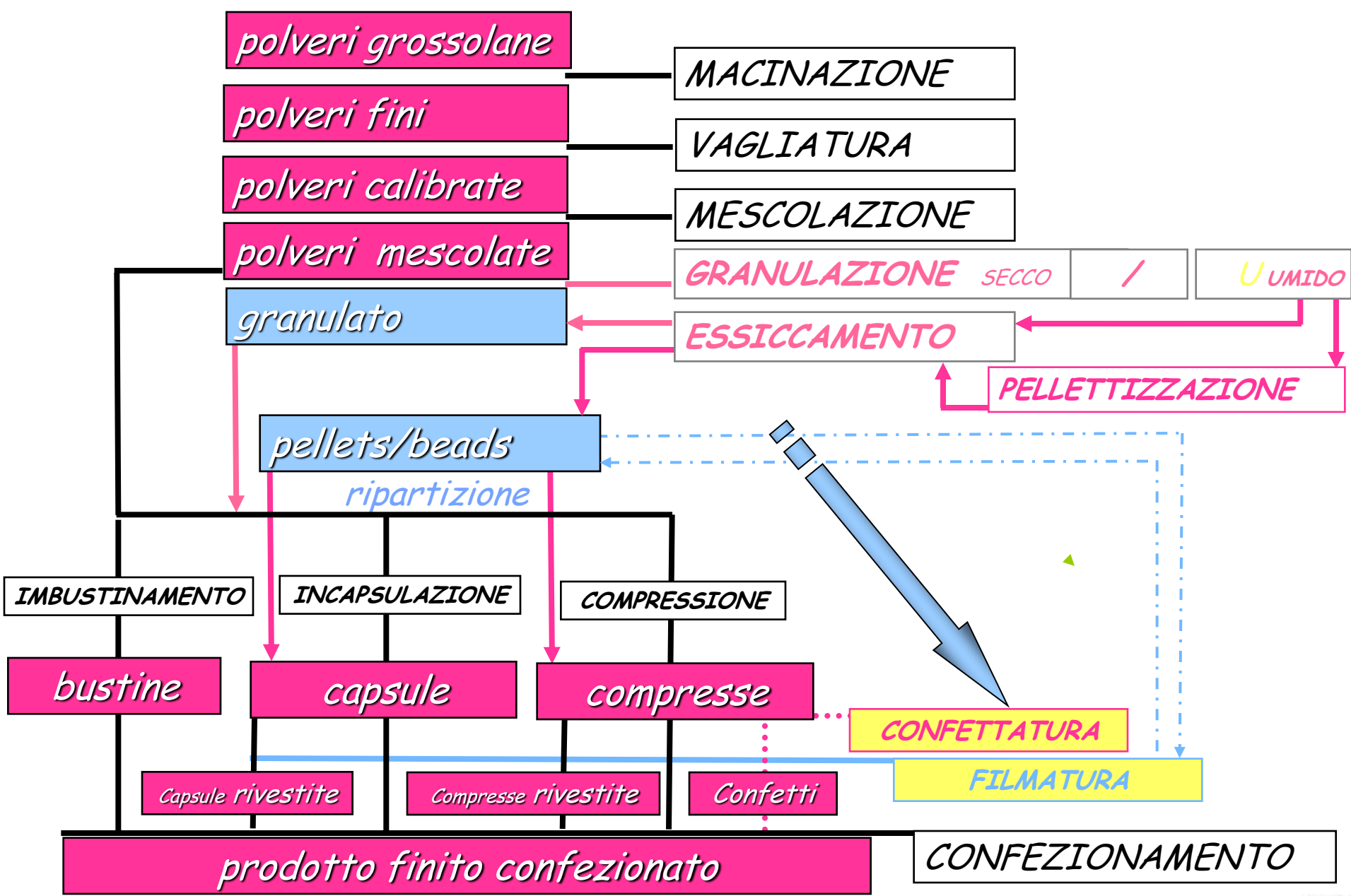
### *Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche I* *9 CFU*

*slides Dott. Matteo Cerea*

*Prof. Andrea Gazzaniga*

**FORME FARMACEUTICHE SOLIDE ORALI - POLIMERI**

# FORME di DOSAGGIO SOLIDE ORALI - SCHEMA di PREPARAZIONE




I polimeri sono **macromolecole** composte da subunità chimiche (**monomeri**) che si ripetono per n volte a formare strutture ad elevato peso molecolare

Oligomeri       $PM < 20000Da$   
Polimeri         $PM > 20000Da$

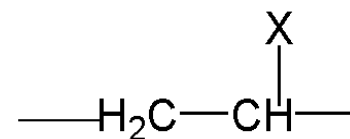
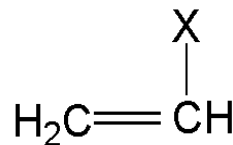
macromolecole: molecole con elevato peso molecolare *non necessariamente polimeri*

**Polimeri**: molecole costituite da **molte** (*poly*s) **parti** (*meros*) **monomeri**, che si ripetono

... queste parti possono essere diverse [**monomeri** differenti -pochi]

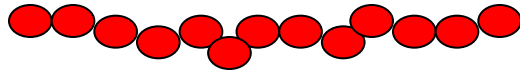
 **Copolimeri**

**monomeri**: unità strutturali con almeno 2 siti funzionali capaci di formare legami covalenti

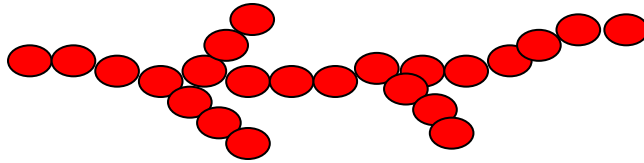


# *Omopolimeri: polimeri costituiti da monomeri di un solo tipo*

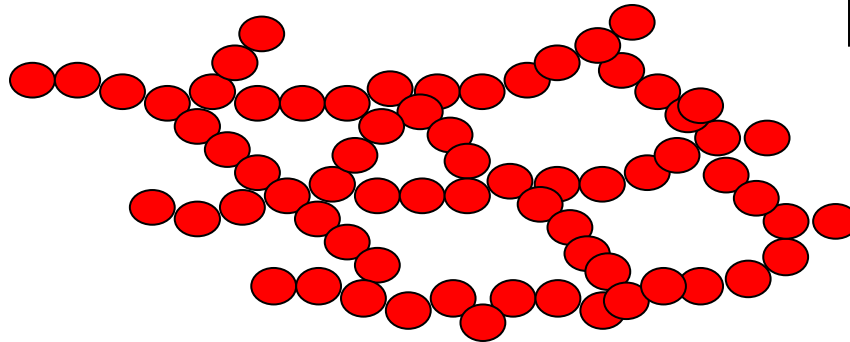
*lineari*



*ramificati*



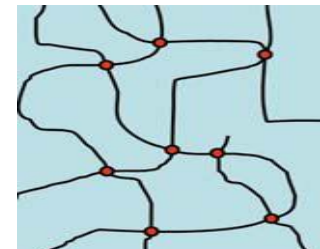
*reticolati*



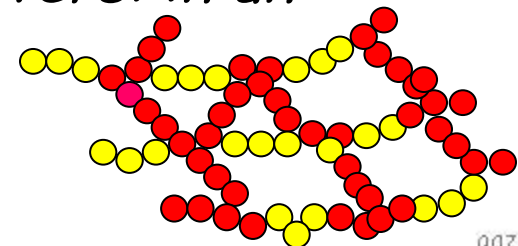
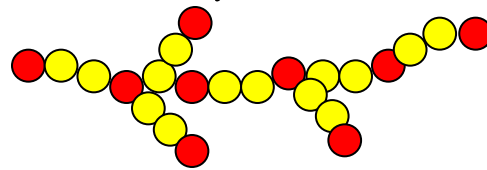
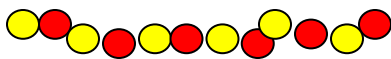
*Reticolazione / Cross-linking*

*(fisica o chimica)*

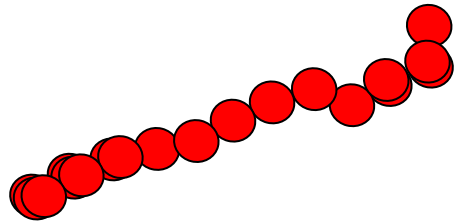
Le catene polimeriche sono associate fisicamente o con legami covalenti



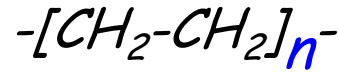
*Copolimeri: polimeri costituiti da monomeri diversi in un determinato/specifico rapporto*



Grado di polimerizzazione  $n$  esprime il numero di unità strutturali che compongono una molecola polimerica

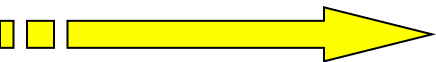
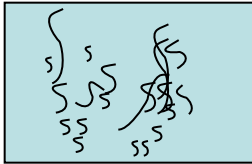


$$n=12$$



... ma anche  $n=6, 10, 400, 2000, 4000 \dots$

di solito si ottiene una distribuzione molto ampia di pesi molecolari.



si esprimono valori medi di Peso Molecolare riferiti ad esempio al numero di catene che hanno un determinato peso molecolare ( $M_N$ ) o al peso delle catene che hanno un determinato peso molecolare ( $M_w$ ).

Indice di dispersione (polidispersione)

$$I_d = \frac{M_w}{M_N}$$

$$I_d = > 1$$

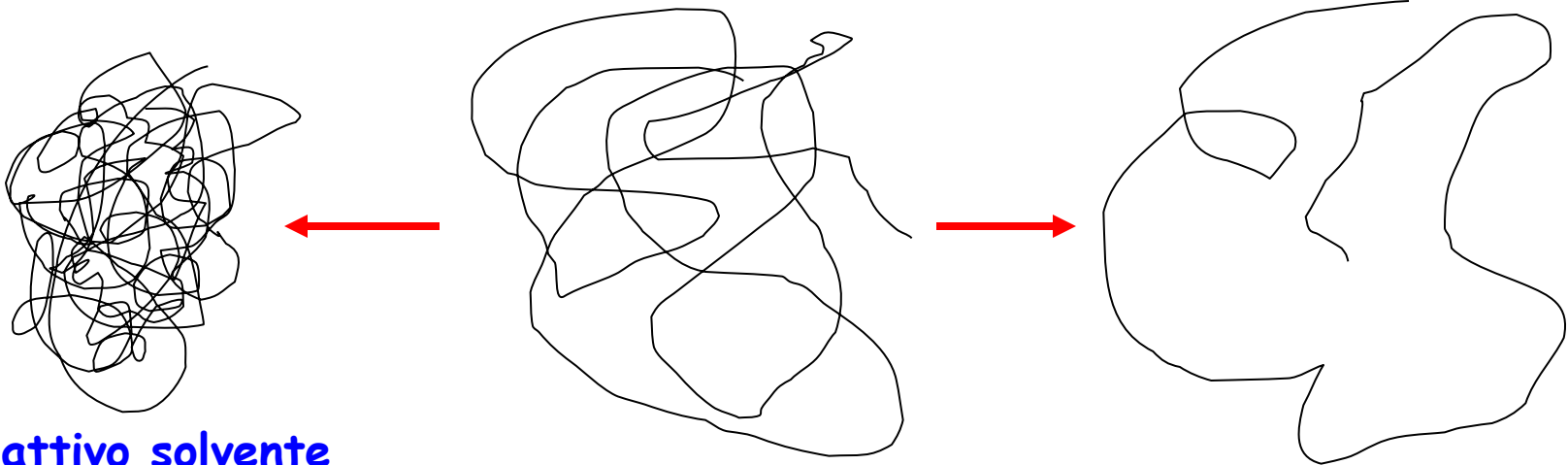
polimeri monodispersi: indice di dispersione pari a 1

# Solubilità dei polimeri

- Solubili
- Insolubili     *la solubilità dipende dalla possibilità di solvatazione*

> PM     < solubilità

es. PEG 6000 meno solubile del PEG 1000

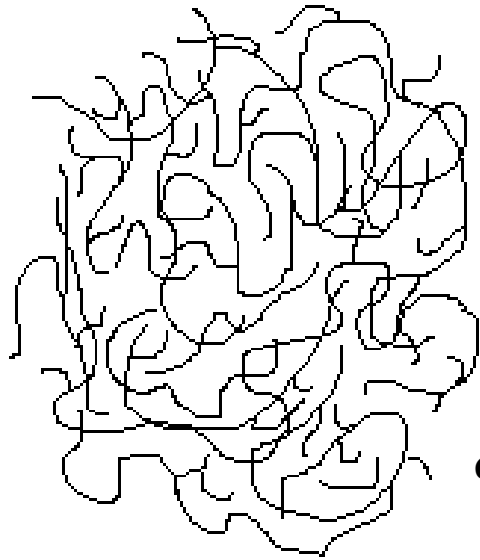


**cattivo solvente**

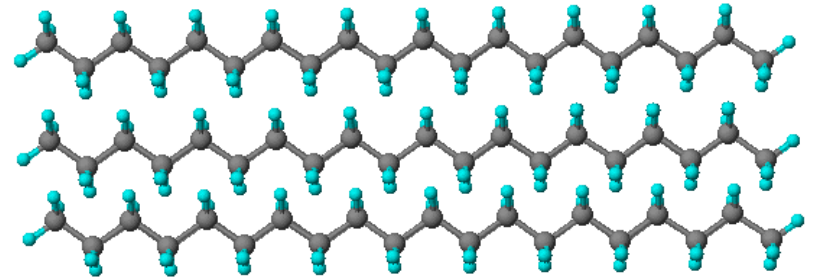
**buon solvente**

le forze di attrazione intermolecolare tra i segmenti sono maggiori dell'affinità per il solvente

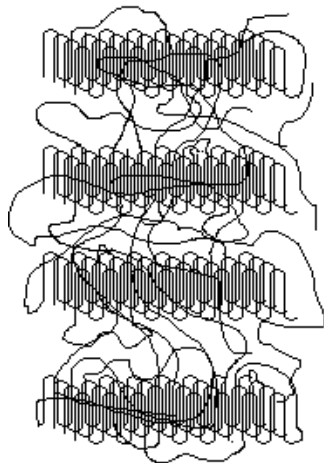
# *Cristallinita' dei polimeri*



**amorfo**

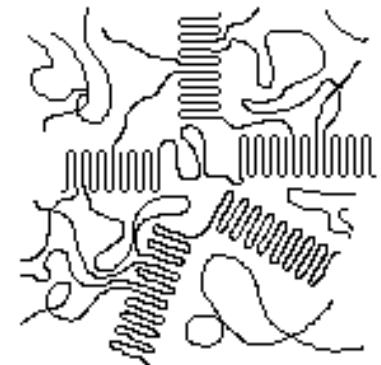


**cristallino**



**semicristallino**

*-domini cristallini*



**Termoplastici:** rammollimento per aumento di Temperatura- PE, PVC, Acrilati  
modellabili, catene lunghe, reticolazione assente o molto limitata

**Termoindurenti:** decompongono per aumento di Temperatura- poliesteri,  
epossidi -catene lunghe, reticolazione molto limitata

**Elastomeri:** deformazione elastica -siliconi, gomme naturali

### Caratterizzazione chimico-fisica dei polimeri

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



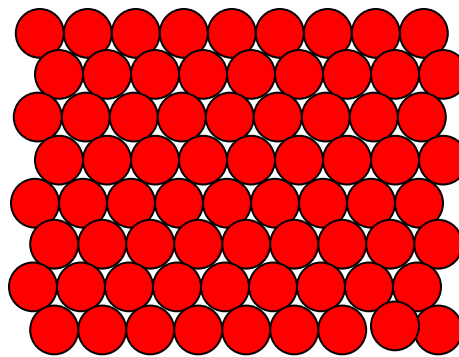
# Transizione vetrosa - $T_g$

Al di sotto di una certa temperatura i movimenti delle catene molecolari non sono possibili, il polimero si configura come un materiale (solido) relativamente rigido.

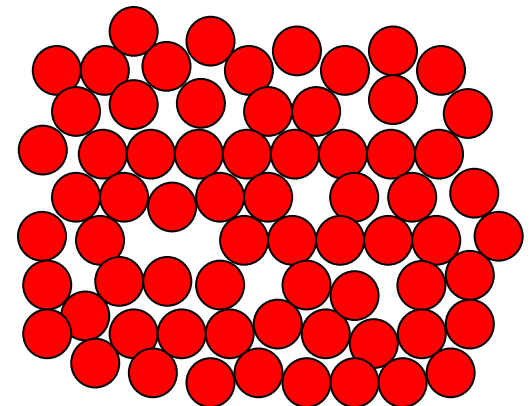
Quando viene scaldato, all'aumentare della temperatura aumenta l'energia di ogni elemento strutturale,

Si ha la  *fusione* quando l'energia vibrazionale e' sufficiente a vincere i vincoli che legano gli elementi strutturali gli uni agli altri

*Modello bidimensionale di un solido cristallino*



*Stato solido*



*Stato liquido*

## 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)
- ... ..

### Naturale

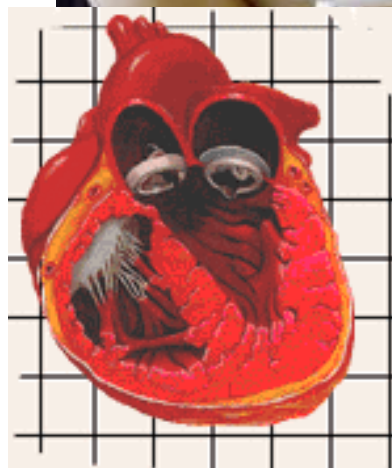
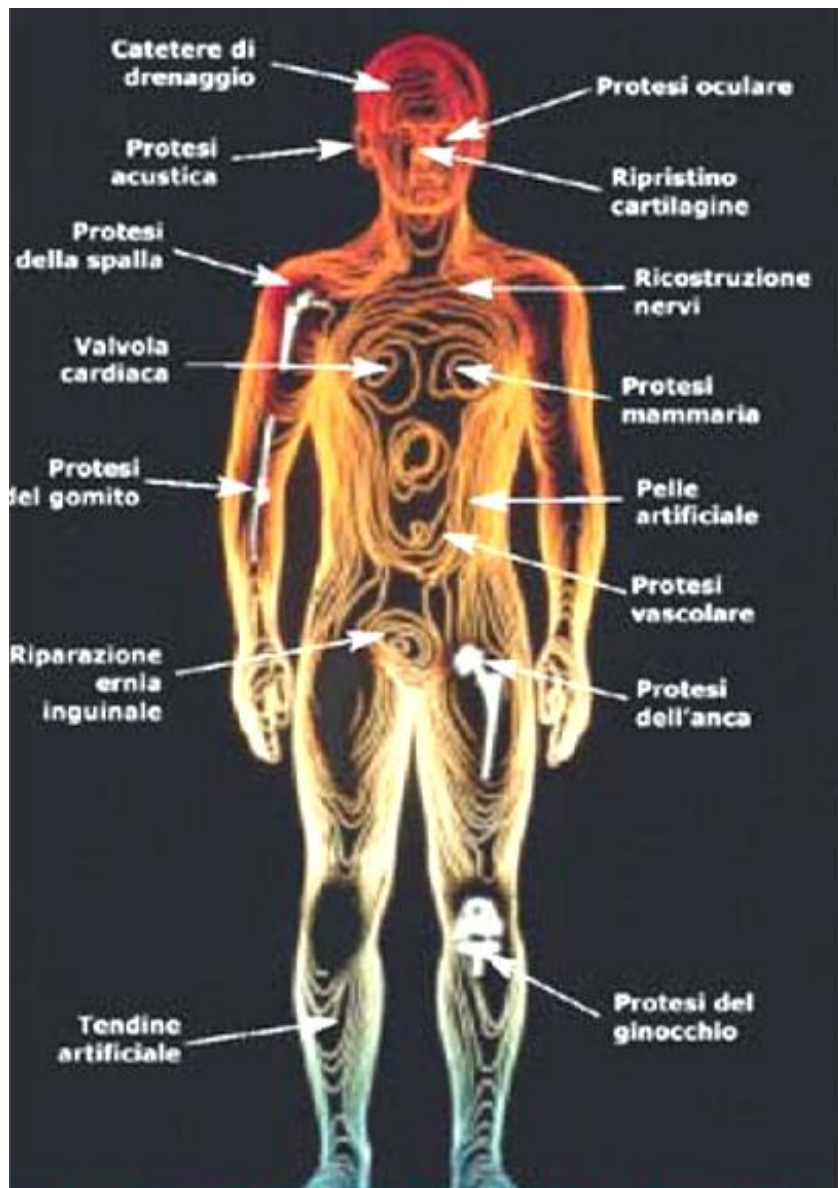
- Agar
- Alginati
- Amido
- Cellulosa
- Collagene
- Destrine
- Gelatine
- Shellac
- ... ..

## Semisintetica

- 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
- ... ..

Cateteri, impianti vascolari valvole cardiache, protesi articolari

... ma anche FORMULAZIONE FARMACEUTICA



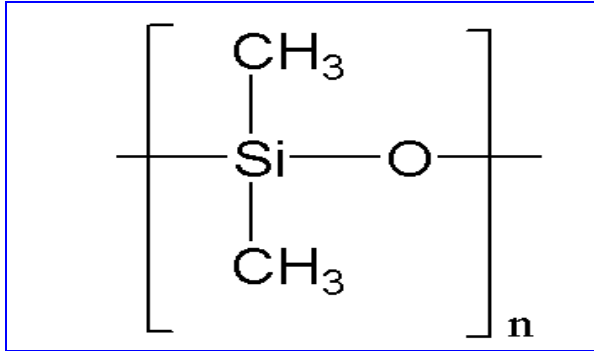
## Applicazioni dei polimeri nel settore farmaceutico

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

- 
- Polimeri idrofobi - *inerti/insolubili*
  - Polimeri idrofili- *solubili /insolubili* (gel in ambiente acquoso)

- 
- Polimeri biodegradabili e non - *idrofobi/idrofili*

# POLIMERI IDROFOBI



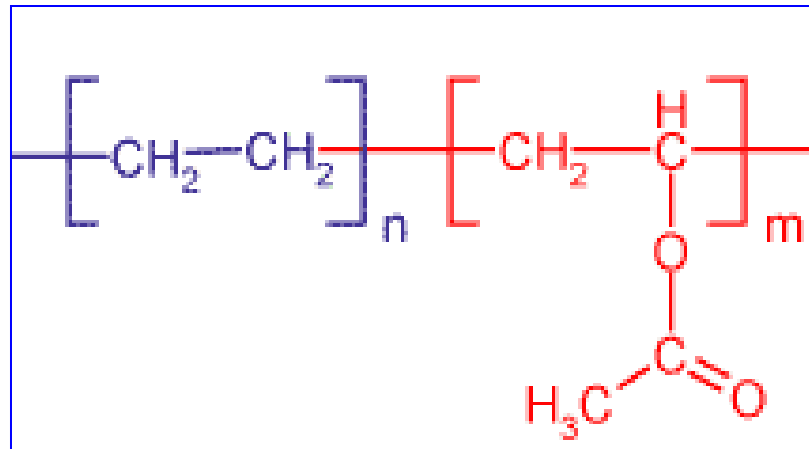
## Polidimetilsilossani (PDMS)

Forme convenzionali e sistemi a rilascio modificato

$n = 100 - 5000$

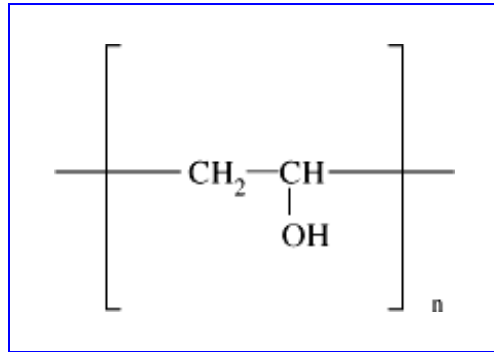
## Etilenevinilacetato (EVAc)

Sistemi a rilascio modificato



**POLIMERI IDROFILI** *gruppi polari che spesso li rendono solubili  
soluzioni viscosse , anche a bassa concentrazione.  
Possono dare origine a GEL.*

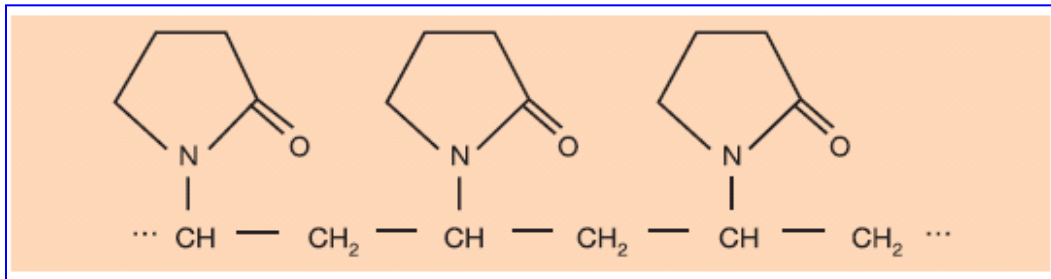
## Polivinilalcol (PVA)



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

**Operazione di reticolazione  
relativamente semplice**

**Forme convenzionali e  
sistemi a rilascio modificato**



## Polivinilpirrolidone (PVP)

**Omopolimero lineare solubile  
in acqua e solventi organici**

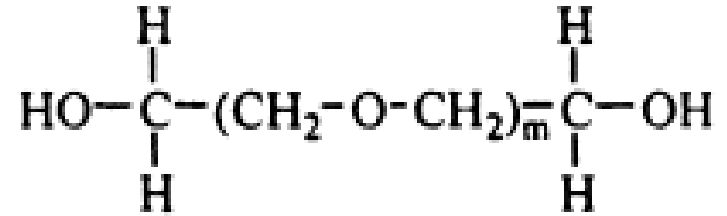
**Forme convenzionali e  
sistemi a rilascio modificato**

# POLIMERI IDROFILI

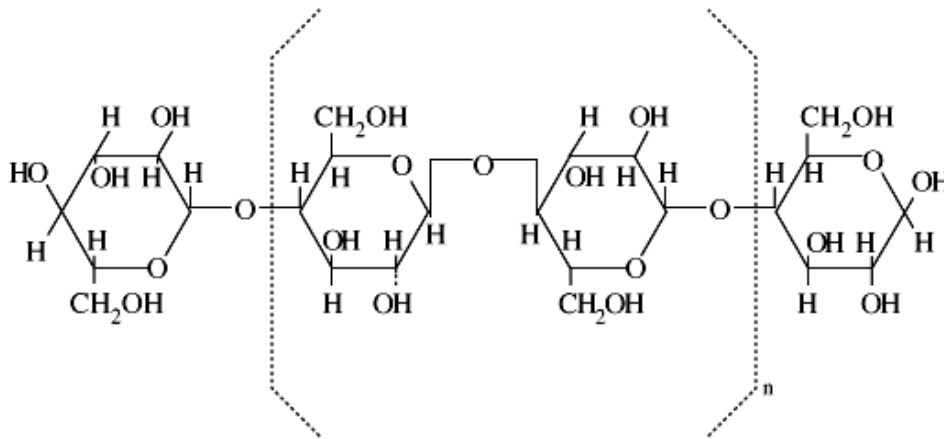
## Polietilenglicoli (PEG)

Omopolimero lineare solubile in acqua

Forme convenzionali e sistemi a rilascio modificato



Diversi gradi con diverse proprietà  
Liquidi < PM 600 / Solidi > PM1000



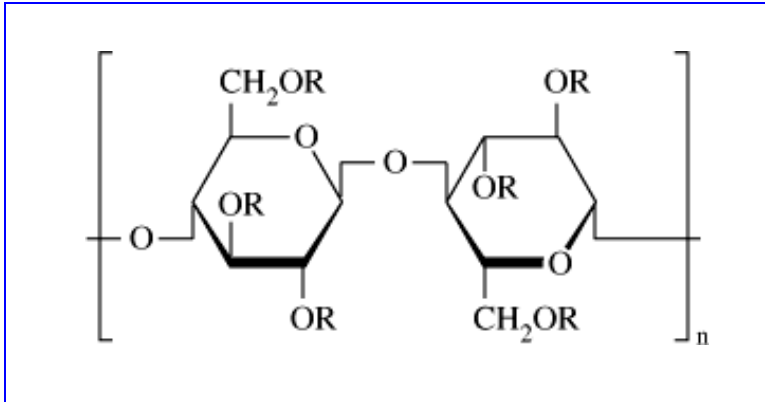
Polisaccaridi fibrosi costituiti da unità di glucosio legate con legami 1-4

## Cellulosa Microcristallina (MCC)

Idrofila ma insolubile

Forme convenzionali

# POLIMERI IDROFILI



solubili in acqua, # PM, gel

Eteri della cellulosa

Forme convenzionali e sistemi a rilascio modificato

Idrossietilcellulosa (HEC)

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

Idrossipropilmetiletilcellulosa (HPMC)

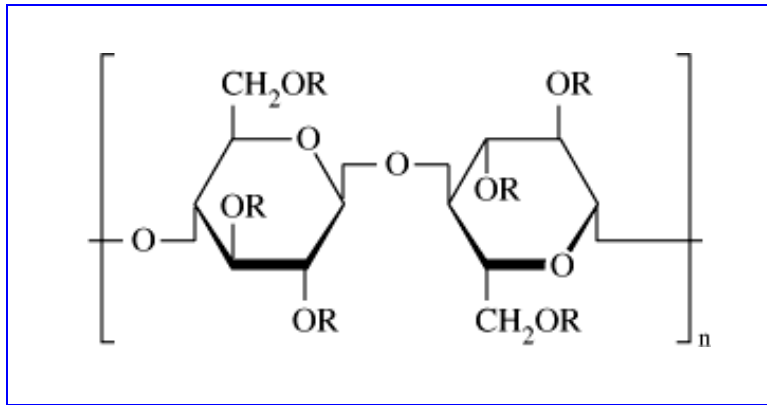
$R = H, CH_3,$  o  $[-CH_2CH(OH)CH_3]$

Idrossipropilcellulosa (HPC)

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



## POLIMERI IDROFOBI



inerte, insolubili in acqua, # PM  
sistemi a rilascio modificato

Etilcellulosa (EC) R = H o [-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]

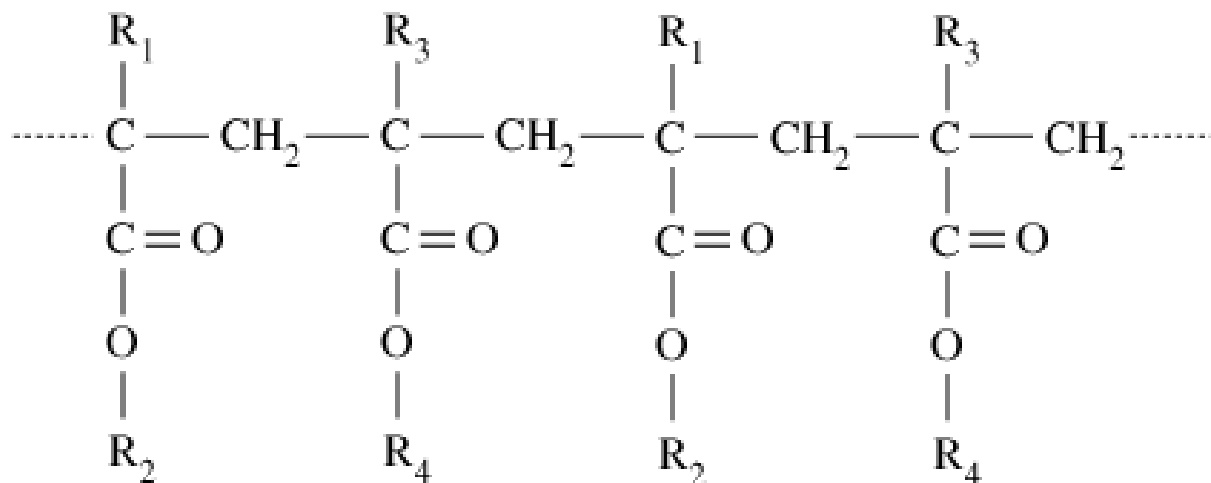
## POLIMERI GASTRORESISTENTI

Idrossipropilmetiletilcellulosa ftalato (HPMCP)

Idrossipropilmetiletilcellulosa acetato succinato (HPMCAS)

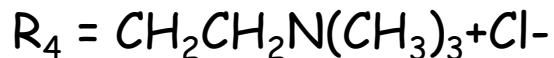
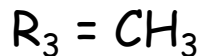
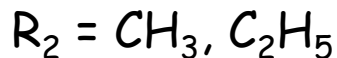
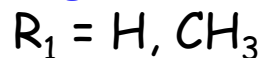
*solubilita' pH dipendente*

# Poliacrilati / resine acriliche

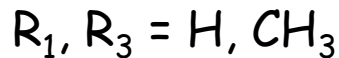


Derivati acido  
poliacrilico

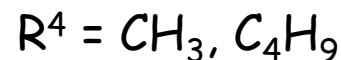
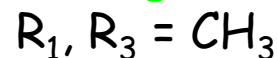
**Eudragit RL e RS:**



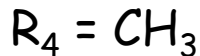
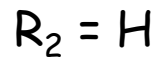
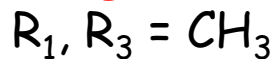
**Eudragit NE 30 D:**



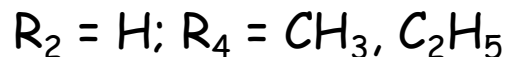
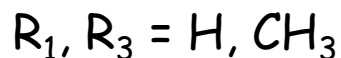
**Eudragit E:**



**Eudragit L e S:**



**Eudragit L 30 D-55 e L 100-55, Eastacryl 30D,  
Kollicoat MAE 30 D e MAE 30 DP**



# Amido

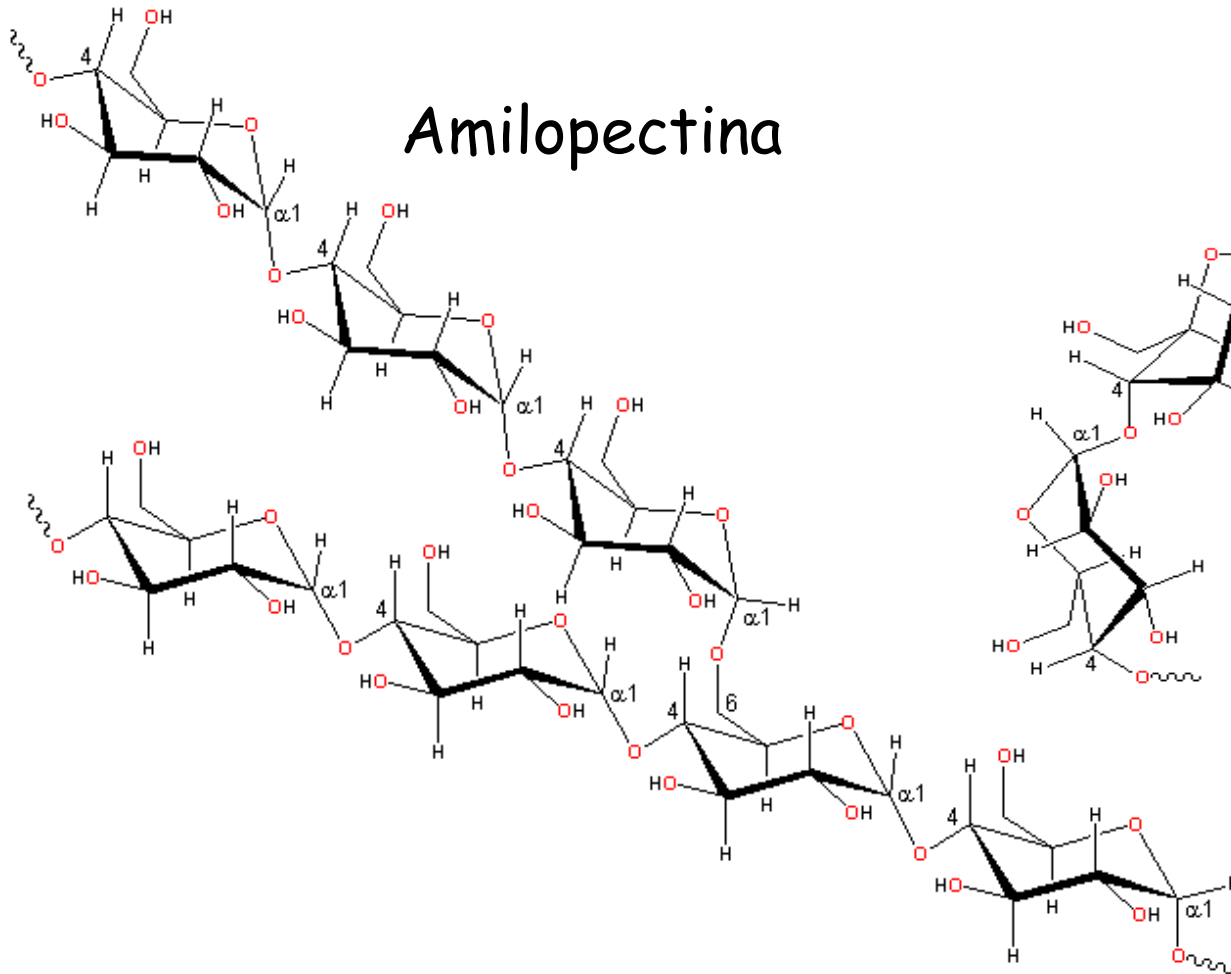
elevata cristallinita'

insolubile in acqua

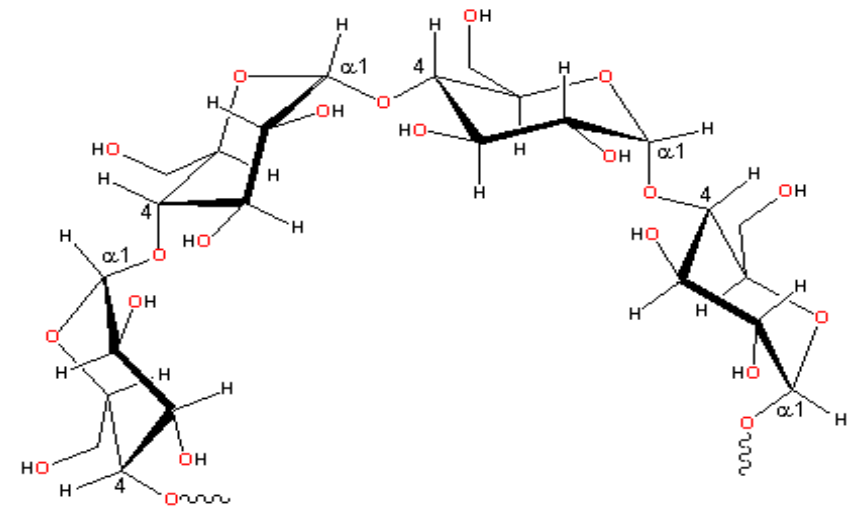
rigonfiante

disgregante <--

Amilopectina

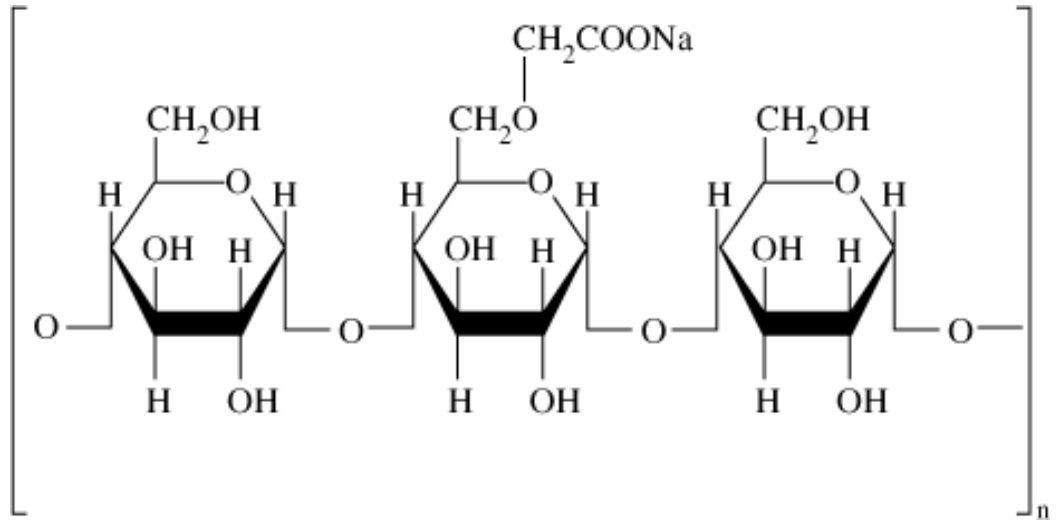


Amilosio



# Superdisgreganti

- Carbossimetil amido di sodio / sodio amido glicolato



Carbossimetilcellulosa sodica reticolata [NaCMC-XL]

Polivinilpirrolidone reticolato [PVP-XL]