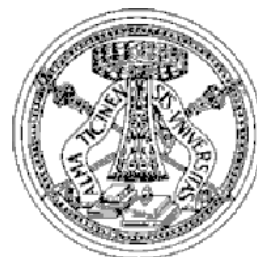




**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA**

**Dipartimento Farmaceutico**

**FACOLTÀ DI FARMACIA**



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA**

**Dipartimento di Chimica Farmaceutica**

**FACOLTÀ DI FARMACIA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN**  
**BIOFARMACEUTICA - FARMACOCINETICA**  
Sede Amministrativa: Università degli studi di Parma

***SISTEMI INNOVATIVI PER LA SOMMINISTRAZIONE MUCOSALE E  
TRANSMUCOSALE DI FARMACI***

**COORDINATORE:**

*Chiar.mo Prof. Paolo Colombo*

**TUTOR:**

*Chiar.ma Carla Caramella*

**TESI DI DOTTORATO DELLA**

*Dr.ssa Marzia Marciello*

**XX ciclo (2005-2007)**

# INDICE

<b>PREMESSA</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
<b>Bio/mucoadesione</b> .....	<b>6</b>
<i>Definizione</i> .....	<b>6</b>
<i>Meccanismi del processo bio/muco adesione</i> .....	<b>7</b>
<i>Fattori che influenzano la bio/muco adesione</i> .....	<b>8</b>
<b>Promotori di assorbimento</b> .....	<b>9</b>
<i>Definizione</i> .....	<b>9</b>
<i>Meccanismi d'azione</i> .....	<b>11</b>
<b>Via di somministrazione buccale</b> .....	<b>11</b>
<i>Cenni anatomici e fisiologici della cavità orale</i> .....	<b>12</b>
<i>Composizione biochimica</i> .....	<b>19</b>
<i>Patologie della cavità orale: Mucositi</i> .....	<b>22</b>
<i>Influenza della mucosite sulla qualità della vita e sulla spesa sanitaria</i> .....	<b>24</b>
<i>Patogenesi della mucosite</i> .....	<b>24</b>
<i>Profilassi della mucosite</i> .....	<b>27</b>
<i>Vie di assorbimento</i> .....	<b>30</b>
<i>Barriere alla penetrazione dei farmaci attraverso la mucosa buccale</i>	
<i>Saliva</i> .....	<b>31</b>
<i>Muco</i> .....	<b>32</b>
<i>“Membrane coating granules” (MCG)</i> .....	<b>33</b>
<i>Membrana basale</i> .....	<b>34</b>
<b>Polimeri adesivi buccali</b> .....	<b>34</b>
<b>Formulazioni mucoadesive buccali</b> .....	<b>36</b>
<i>Formulazioni solide</i> .....	<b>37</b>

<i>Formulazioni semi-solide</i> .....	40
<b>Via di somministrazione vaginale</b> .....	41
<i>Cenni anatomici e fisiologici della cavità vaginale</i> .....	45
<i>Il fluido vaginale</i> .....	49
<i>Modificazioni fisiologiche del pH vaginale</i> .....	51
<i>Patologie vaginali</i> .....	52
<b>Formulazioni vaginali</b> .....	54
<i>Soluzioni e schiume</i> .....	54
<i>Creme e gel</i> .....	55
<i>Compresse</i> .....	57
<i>Suppositori</i> .....	57
<b>Formulazioni mucoadesive vaginali</b> .....	58
<b>Chitosano: caratteristiche chimico-fisiche</b> .....	60
<i>Chitosano come polimero muco adesivo</i> .....	64
<i>Chitosano come promotore dell'assorbimento</i> .....	68
<b>Acido ialuronico: caratteristiche chimico-fisiche</b> .....	72
<i>Acido ialuronico come polimero muco adesivo</i> .....	75
<i>Acido ialuronico come promotore dell'assorbimento</i> .....	79
<b>CAPITOLO 1: Chitosano ascorbato: un nuovo sale del chitosano con migliorate proprietà di promozione dell'assorbimento</b> .....	85
<b>Scopo</b> .....	86
<b>Materiali</b> .....	88
<b>Metodi</b> .....	88
<b>Risultati e discussioni</b> .....	105
<b>Conclusioni</b> .....	123
<b>CAPITOLO 2: Valutazione delle proprietà di promozione</b>	

dell'assorbimento di acido ialuronico in soluzione con aminoacidi basici .....	125
<b>Scopo</b> .....	126
<b>Materiali</b> .....	128
<b>Metodi</b> .....	128
<b>Risultati e discussioni</b> .....	132
<b>Conclusioni</b> .....	144
<b>CAPITOLO 3: Film ad applicazione buccale a base di chitosano ascorbato e lisina ialuronato</b> .....	146
<b>FASE I: Caratterizzazione chimico-fisica di film a base di chitosano ascorbato e acido ialuronico salificato con lisina</b> .....	147
<b>Scopo</b> .....	147
<b>Materiali</b> .....	148
<b>Metodi</b> .....	149
<b>Risultati e discussioni</b> .....	154
<b>Conclusioni</b> .....	168
<b>FASE II: Film per la somministrazione buccale di diidroergotamina mesilato</b> .....	168
<b>Scopo</b> .....	168
<b>Materiali</b> .....	170
<b>Metodi</b> .....	170
<b>Risultati e discussioni</b> .....	179
<b>Conclusioni</b> .....	194
<b>CAPITOLO 4: Formulazioni “sponge-like” per la somministrazione vaginale di farmaci</b> .....	197
<b>Scopo</b> .....	198

<b>Materiali</b> .....	<b>201</b>
<b>Metodi</b> .....	<b>201</b>
<b>Risultati e conclusioni</b> .....	<b>209</b>
<b>Conclusioni</b> .....	<b>220</b>
<b>CAPITOLO 5: Sistemi nanoparticellari incorporati in medicazioni</b> <b>“sponge-like” per l’applicazione vaginale di farmaci peptidici ...</b>	<b>222</b>
<b>Scopo</b> .....	<b>223</b>
<b>Materiali</b> .....	<b>223</b>
<b>Metodi</b> .....	<b>224</b>
<b>Risultati e discussioni</b> .....	<b>228</b>
<b>Conclusioni</b> .....	<b>239</b>
<b>CAPITOLO 6: Formulazioni liquide termogelificabili a base di</b> <b>derivati del chitosano</b> .....	<b>240</b>
<b>FASE I</b>	
<b>Scopo</b> .....	<b>241</b>
<b>Materiali</b> .....	<b>243</b>
<b>Metodi</b> .....	<b>245</b>
<b>Risultati e discussioni</b> .....	<b>251</b>
<b>Conclusioni</b> .....	<b>258</b>
<b>FASE II</b>	
<b>Scopo</b> .....	<b>259</b>
<b>Materiali</b> .....	<b>259</b>
<b>Metodi</b> .....	<b>260</b>
<b>Risultati e discussioni</b> .....	<b>263</b>
<b>Conclusioni</b> .....	<b>267</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>268</b>