

NUOVE TECNOLOGIE PER LA PRODUZIONE DI FORME FARMACEUTICHE INNOVATIVE: **L'ELETTROFILATURA**



di **Silvia Pisani, PhD**
IRCCS Policlinico San Matteo e Università degli Studi di Pavia
silvia.pisani01@universitadipavia.it

Il mondo della ricerca è in continua evoluzione per trovare soluzioni sempre più “smart” ed efficaci in grado di risolvere o attenuare le patologie dei pazienti. L’obiettivo primario è quello di realizzare prodotti farmaceutici a rilascio controllato di farmaco in modo da ridurre sia il numero di somministrazioni ma anche in grado di agire solo selettivamente sul tessuto e/o organo bersaglio, andando a evitare tutti quelli che sono gli eventuali effetti collaterali. Molte altre problematiche legate alle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco rendono quest’ultimo poco

performante; tra queste ricordiamo la poca solubilità nei fluidi biologici, il peso molecolare che può interferire con il corretto assorbimento da parte delle membrane biologiche e la velocità di escrezione che non permette il raggiungimento del giusto regime di dosaggio.

Lo sviluppo di innovative tecniche di produzione ha permesso di realizzare nuovi Drug Delivery Systems (DDSs) (Sistemi di Somministrazione di Farmaci) in grado di superare quelle che sono attualmente le problematiche legate alle forme farmaceutiche tradizionali [1].

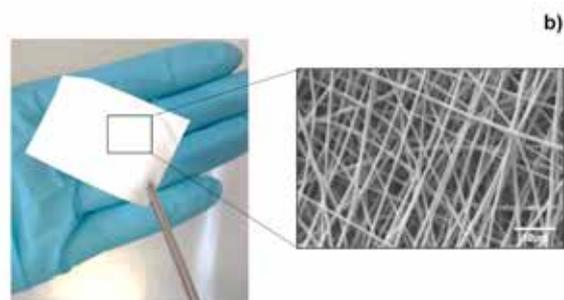
Focalizziamo qui l'attenzione su una particolare tecnica di produzione usata sia in ambito farmaceutico che biomedicale: il processo di Elettrofilatura conosciuto in ambito scientifico come Electrospinning (ES).

L'elettrofilatura è un metodo continuo, riproducibile e scalabile a livello industriale che, lavorando attraverso l'applicazione di un campo elettrico, è in grado di produrre fibre di dimensioni nanometriche (per rendere l'idea una cellula umana ha dimensioni di circa 150 micrometri, cioè 150.000 nm che sono 1.5×10^{-4} m) a partire da soluzioni contenenti il farmaco e il polimero di supporto. Un basilico setup dello strumento (Figura 1,a) è costituito da un sistema siringa-pistone dove viene alloggiata la soluzione da elettrofilare, uno spinneret metallico connesso alla sorgente di voltaggio elettrico e un collettore metallico di raccolta. Quando viene applicato un campo elettrico in grado di superare la tensione superficiale della soluzione polimerica, quest'ultima si carica superficialmente e crea un getto uniforme e continuo. Durante il tragitto spinneret-collettore percorso dal getto polimerico si ha evaporazione del solvente e deposizione delle fibre ottenute sul piatto di raccolta [2]. A livello macroscopico quello che noi recuperiamo dallo strumento è una lamina di spessore variabile (da pochi mm a qualche cm) con superficie omogenea ma in realtà la nanostruttura interna è composta da un intricato network di fibre tridimensionali interconnesse tra di loro (Figura 1,b).

Variando opportuni parametri di processo è possibile ottenere fibre di dimensioni, porosità e orientamento adatti alla specifica applicazione richiesta. La tecnica risulta assai vantaggiosa in quanto è molto rapida e permette di ottenere un campione già secco (cioè senza la presenza di solvente) in modo da poter evitare successivi e costosi processi di essiccazione.

Le nanofibre ottenute hanno la peculiarità di avere un'elevata area superficiale in rapporto al loro volume, caratteristica che le rende un ottimo veicolo per aumentare l'area di contatto e quindi la solubilità di molti farmaci idrofobici. Inoltre proprio grazie alle loro caratteristiche sopra citate, queste strutture nanofibrose sono in grado di mimare le dimensioni e la struttura della membrana extracellulare (ECM) fisiologica, proprietà che le rende quindi molto usate anche nell'ambito della medicina rigenerativa e dell'ingegneria tissutale.

Rimanendo nell'ambito farmacologico per il DDSs, queste strutture nanofibrose hanno trovato larga applicazione come sistemi terapeutici somministrabili per via orale, sublinguale, topica e come sistemi impiantabili nell'uomo. Come forma farmaceutica per via orale, le nanofibre caricate di farmaco possono essere compattate in modo da creare delle forme simili a quelle delle classiche compresse [3] oppure possono essere inserite all'interno di capsule per una maggiore protezione dell'attivo nel tratto gastrico. Le forme per la via sublinguale invece sono dei sottili films o tablets a veloce solubilizzazione



REGISTRO DI ENTRATA E USCITA STUPEFACENTI BUONI ACQUISTO



Normative vigenti e massima semplicità in sole 50 pagine. L'invio del registro e del bollettario è gratuito per i soci che ne fanno richiesta a Utifar

REGISTRI E BOLLETTARI UTIFAR

Per l'acquisto contattare la segreteria di Utifar al numero 0270608367

per un rilascio immediato del principio attivo particolarmente indicate per pazienti con problematiche di deglutizione.

L'uso delle nanofibre come forma di trattamento topico-cutanea è spesso sfruttata per la cura di ferite superficiali in modo da ottenere un rilascio prolungato di agenti in grado di velocizzare la guarigione della lesione evitando al contempo l'insorgenza di pericolose e ricorrenti infezioni. Infine gli impianti o scaffolds usati maggiormente in ambito biorigenerativo, sono formulati con particolari polimeri biocompatibili e non immunogenici e sono in grado di fornire al paziente una triplice azione: un'attività di sostegno puramente meccanica nel sito di inserimento, un'azione farmacologica dovuta al rilascio del principio attivo inserito all'interno delle fibre e una funzione di promozione della proliferazione e crescita cellulare grazie alla particolare struttura simile alla ECM.

In letteratura scientifica sono riportati numerosi lavori sperimentali riguardanti l'uso della tecnica di Elettrofilatura per il rilascio di differenti tipi di farmaci tra cui antibiotici, anti-infiammatori, macro- e micromolecole, proteine e vaccini. Quale concreto vantaggio risulta dall'utilizzo di queste forme farmaceutiche per il rilascio di farmaci?

Prendiamo in analisi le patologie da infezione batterica, considerate al momento una delle maggiori cause di morte a livello globale. È stato evidenziato in diversi studi sperimentali come la veicolazione di agenti antimicrobici attraverso le nanofibre abbia apportato notevoli vantaggi in termini di eradicazione dell'infezione e riduzione nella formazioni di biofilm batterici. Questi promettenti risultati potrebbero permetterci di trovare soluzioni in grado di superare l'attuale problematica di resistenza agli antibiotici da parte di numerosi ceppi batterici coinvolti in patologie potenzialmente letali [4].

Inoltre l'importante azione antibatterica delle nanofibre impiegata non è data solo dalla loro ottima capacità di rilascio dell'antibiotico e dalla

loro particolare nanostruttura superficiale in grado di sfavorire l'adesione batterica ma anche dalla loro formulazione; infatti la maggior parte delle nanofibre impiegate in questo campo sono costituite da polimeri ad attività antibatterica intrinseca (esempio il chitosano e derivati della cellulosa) oppure possono essere integrate in fase produttiva con nanomateriali costituiti da metalli nobili o ossidi metallici dalle riconosciute proprietà antibatteriche in modo da ottenere un effetto sinergico amplificato.

Riportando degli esempi pratici recentemente pubblicati su riviste scientifiche internazionali, sono state formulate nanofibre a base di acetato di cellulosa integrate con Argento e testate su ceppi di batteri Gram-positivi (*S.Aureus*) e Gram-negativi (*E.Coli* e *P.Aeruginosa*); dopo 18 ore di incubazione dei batteri con queste nanostrutture non sono state registrate colonie batteriche e il numero dei batteri si è ridotto del 99.9%^[5].

In un altro lavoro invece, sono state preparate nanofibre a base di un copolimero biocompatibile e biodegradabili approvato per l'uso umano anche dall' FDA (Food and Drug Administration - USA), veicolanti gentamicina (antibiotico aminoglicosidico dalla poca biodisponibilità per via orale e con vari effetti collaterali sistemici tra cui ototossicità e nefrotossicità). Lo scopo del lavoro è stato quello di realizzare una formulazione ad uso topico per la cura di estese lesioni superficiali infette in modo da avere un effetto solo locale, evitando la somministrazione sistemica, ma allo stesso tempo ottenere un rilascio controllato e prolungato del farmaco per ridurre notevolmente la frequenza di somministrazione dell'antibiotico, migliorare la compliance da parte del paziente e migliorare l'effetto terapeutico globale evitando la formazione di recidive batteriche. Rispetto al farmaco libero, la gentamicina veicolata nelle nanofibre ha mostrato un rilascio prolungato per più di 10 giorni e un'attività antibatterica contro *E. Coli* e *S. Aureus* già dopo 1 ora di contatto con le colonie batteriche^[6].

In commercio sono attualmente registrati alcuni

prodotti a base di nanofibre esclusivamente per applicazione cutanea^[7] e cinque sono invece gli studi approvati nel database dei clinical trials inerenti alla valutazione di efficacia delle nanofibre per uso clinico sull'uomo (<https://clinicaltrials.gov/>). Questi ultimi progetti riguardano al momento lo studio dell'attività antimicrobica e/o strutturale di nanofibre in campo odontoiatrico. La tecnologia di Elettrofilatura rimane ancora prettamente confinata al campo della ricerca e della prototipizzazione ma, i promettenti dati fin ora ottenuti, le molteplici potenzialità della tecnologia produttiva e le prime prove di efficacia dimostrate dai prodotti testati sul mercato, ci fanno ben sperare in un prossimo uso più diffuso di queste nanofibre anche a livello clinico in differenti ambiti applicativi.

Referenze

1. Lamprou, D.A.; Singh, T.R.R.; Larraneta, E.; Donnelly, R.F. *How innovative drug delivery devices can help realize clinical utility of new effective therapies. Expert Opin Drug Deliv* 2019, 16, 1277-1281, doi:10.1080/17425247.2019.1689956.
2. Pisani, S.; Dorati, R.; Conti, B.; Modena, T.; Bruni, G.; Genta, I. *Design of copolymer PLA-PCL electrospun matrix for biomedical applications. Reactive and Functional Polymers* 2018, 124, 77-89, doi:https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2018.01.011.
3. Poller, B.; Strachan, C.; Broadbent, R.; Walker, G.F. *A minitabulet formulation made from electrospun nanofibers. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2017, 114, 213-220, doi:https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.01.022.
4. Rasouli, R. *Advances in nanofibers for antimicrobial drug delivery*. 2018.
5. Son, W.K.; Youk, J.H.; Park, W.H. *Antimicrobial cellulose acetate nanofibers containing silver nanoparticles. Carbohydrate polymers*. 2006, 65, 430-434, doi:10.1016/j.carbpol.2006.01.037.
6. Pisani, S.; Dorati, R.; Chiesa, E.; Genta, I.; Modena, T.; Bruni, G.; Grisoli, P.; Conti, B. *Release Profile of Gentamicin Sulfate from Polylactide-co-Polycaprolactone Electrospun Nanofiber Matrices. Pharmaceutics* 2019, 11, 161, doi:10.3390/pharmaceutics11040161.
7. Kaur, M.U.W.P.K.P. *Nanofiber for sublingual delivery. International Journal of Bio Pharma Research* 2019, 8, doi:https://doi.org/10.21746/ijbpr.2019.8.9.1.